

# Les kystes ovariens autonomes isolés et le syndrome de McCune-Albright : deux entités différentes ?

Cécile Floch

► **To cite this version:**

Cécile Floch. Les kystes ovariens autonomes isolés et le syndrome de McCune-Albright : deux entités différentes ?. Pédiatrie. 2013. dumas-00833823

**HAL Id: dumas-00833823**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00833823>**

Submitted on 13 Jun 2013

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE BREST- BRETAGNE OCCIDENTALE**

Faculté de médecine

\*\*\*\*

Année 2013

Thèse N°

**THESE DE  
DOCTORAT EN MEDECINE**

DIPLOME D'ETAT

Par

Mademoiselle Cécile FLOCH

Née le 1<sup>er</sup> février 1983 à Brest

Présentée et soutenue publiquement le 10 avril 2013

**LES KYSTES OVARIENS AUTONOMES ISOLEES ET LE SYNDROME DE  
MCCUNE-ALBRIGHT : DEUX ENTITES DIFFERENTES ?**

Président	Monsieur le Professeur De Parscau Loïc
Membres du jury	Monsieur le Professeur Le Maréchal Cédric
	Madame le Professeur Kerlan Véronique
	Madame le Docteur Le Martelot Marie-thérèse
	Monsieur le Docteur Teissier Raphaël
Directrice de thèse	Madame le Docteur Metz Chantal

## REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier le Pr. De Parscau pour son enseignement ainsi que pour l'écoute qu'il m'a apporté tout au long de mon internat. Enfin, je le remercie d'avoir accepté de présider mon jury de thèse.

Je tiens tout particulièrement à remercier le Dr. Metz qui par sa gentillesse, sa bonne humeur et son enthousiasme, a su rendre mon internat agréable. Par ailleurs, je la remercie de prendre toujours le temps nécessaire de transmettre ses connaissances. Je la remercie également d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse.

Je tiens bien entendu à remercier le Dr. Teissier pour son écoute, son soutien et ses conseils toujours avisés. Je le remercie de prendre tant de temps à la formation des internes, et de savoir leur transmettre, et ce, toujours dans la bonne humeur, sa motivation et ses connaissances. Je le remercie également d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je tiens à remercier le Dr. Le Martelot pour son enseignement lors des consultations de gynécologie pédiatrique et je la remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je tiens à remercier le Pr. Le Maréchal d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de m'avoir éclairé sur les questions de génétique moléculaire.

Enfin, je tiens à remercier le Pr. Kerlan de sa présence dans mon jury de thèse.

Je remercie tous les chefs de pédiatrie qui, dans la bonne humeur, me donnent toujours l'envie d'apprendre.

Je remercie tous mes co-internes de pédiatrie sans qui l'internat aurait probablement été moins agréable !

Je tiens également à remercier Marc pour ses conseils en génétique.

A Félix pour son oreille toujours attentive. Merci de me rendre la vie si facile, si drôle et agréable et de toujours me soutenir dans mes décisions. Merci par ailleurs pour ton aide précieuse dans la mise en page de ce travail.

A mes parents, ainsi qu'à Maryline, Mathieu et Jonathan pour m'avoir toujours soutenue... et supportée dans les périodes de partielles..., pour tous les bons moments. Merci par ailleurs pour votre aide dans l'organisation de notre mariage.

A Gabin et Simon, mes petits neveux qui donnent le sourire à tout le monde !

A la famille Pruvot avec qui je passe de très bons moments. Merci pour votre aide précieuse dans l'organisation de notre mariage.

A Tristan pour son aide pour les statistiques et pour tous les bons moments.

A Sophie et Audrey pour leurs écoutes attentives, leur soutien et pour tous les bons moments passés ensemble, notamment à Saint-Pabu.

A mes amies et amis rencontrés en médecine pour tous les bons moments lors de nos soirées, pour tous les fous rires à la BU et à lors des pauses à la cafet' : Stéphanie, Marion, Cécile (avec une petite pensée pour « Dolly »), petite Steph, Laurence, Aude, Typhaine, Catherine, Sabrina, Pierre (dit « le papillon »), Jean-Michel, Pierre-Yves... et tous les autres !

A Benoît, Paul, Jean-Philippe, Sophie, Damien, Julien, Yannig, Yves-Alain, Alizée, Anthony, Dada, Phil, Alice, Thomas... et les autres... d'être toujours présents pour les événements qui marquent ma vie... au moins par la pensée...! Merci de m'avoir donné goût à la voile : cela me sera très utile !!

A ma grand-mère Léontine et à tous mes oncles et tantes présents à ma soutenance.

# SOMMAIRE

<b>ABREVIATIONS .....</b>	<b>6</b>
<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>7</b>
1.1 Le syndrome de McCune-Albright .....	7
<i>Définition.....</i>	<i>7</i>
<i>La dysplasie fibreuse des os.....</i>	<i>7</i>
<i>L'atteinte cutanée.....</i>	<i>8</i>
<i>La pseudo-puberté précoce.....</i>	<i>9</i>
<i>Les autres manifestations endocriniennes.....</i>	<i>11</i>
<i>Les autres atteintes organiques.....</i>	<i>12</i>
1.2 Les bases moléculaires .....	12
1.3 Les objectifs .....	13
<b>2. PATIENTS ET METHODE.....</b>	<b>13</b>
2.1 Patientes .....	13
2.2 Méthode.....	14
<i>Clinique.....</i>	<i>14</i>
<i>Biologie.....</i>	<i>14</i>
<i>Radiologie.....</i>	<i>14</i>
<i>Génétique.....</i>	<i>15</i>
2.3 Analyse statistique.....	15
<b>3. RESULTATS .....</b>	<b>15</b>
3.1 Clinique.....	15

3.2	Biologie .....	20
3.3	Radiologie .....	20
3.4	Génétique .....	21
3.5	Conduite tenue vis-à-vis des kystes .....	21
<b>4.</b>	<b>DISCUSSION.....</b>	<b>22</b>
<b>5.</b>	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>25</b>
<b>6.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>26</b>
<b>7.</b>	<b>ANNEXES .....</b>	<b>30</b>

## ABREVIATIONS

ACTH	Hormone corticotrope
Ac	Anticorps
Ac anti-TPO	Anticorps anti-thyroperoxydase
Ac anti-TSH-R	Anticorps anti-récepteur de la TSH
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AMP cyclique	Adénosine Monophosphate Cyclique
DS	Déviation Standard
FGF-23	Fibroblast Growth Factor 23
FSH	Follicle Stimulating Hormone/ Hormone folliculo-stimulante
GDP	Guanosine DiPhosphate
(h)GH	(human) Growth Hormone/ Hormone de croissance
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone/ Gonadolibérine
GTP	Guanosine TriPhosphate
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LH	Luteinizing Hormone/ hormone lutéinisante
LHRH	Luteinizing Hormone Releasing Hormone/ Gonadolibérine
MAS	McCune-Albright Syndrome
PPP	Pseudo-puberté précoce
Tc99m	Technétium 99m
T3L	Triiodothyronine
TSH	Thyroid Stimulating Hormon/ Thyréostimuline

# 1. INTRODUCTION

## 1.1 Le syndrome de McCune-Albright

### *Définition*

Le syndrome de McCune-Albright (MAS) se définit classiquement par la triade clinique « dysplasie fibreuse des os, taches cutanées café au lait et puberté précoce ». Cette maladie orpheline, à prédominance féminine, a une prévalence entre 1/100 000 et 1/1 000 000.

Cette triade clinique, souvent incomplète, peut être associée à d'autres atteintes endocriniennes ou organiques (1). Les signes cliniques peuvent apparaître de façon décalée, habituellement dans la petite enfance ou dans l'enfance.

### *La dysplasie fibreuse des os*

La dysplasie fibreuse des os, de prévalence inférieure à 1/5000, représente 2,5% des lésions osseuses et 7% des lésions osseuses d'allure tumorale bénigne (1). Elle touche les deux sexes. L'âge au diagnostic est le plus souvent compris entre 5 et 30 ans. Moins de 5% de ces patients ont une atteinte endocrinienne et/ou cutanée associée permettant d'évoquer le syndrome de McCune-Albright (2). La dysplasie fibreuse monostotique est plus fréquente (60 à 80% des cas) que la forme polyostotique. Dans le syndrome de McCune-Albright, elle est classiquement polyostotique (1).

Sur le plan histologique, le tissu médullaire normal est remplacé par du tissu fibreux peu vascularisé, en dehors de certaines zones qui sont hypervascularisées. Ceci réalise un foyer d'ostéolyse au sein duquel apparaît une ostéogénèse métaplasique irrégulière. La lésion débute souvent au centre de la pièce osseuse, refoulant et distendant la corticale.

Chez les patientes MAS, les lésions siègent au niveau de la base du crâne (os frontal et sphénoïde) et au niveau des os longs. Les vertèbres, les côtes et les omoplates sont plus rarement atteintes. L'atteinte des os longs est typiquement métaphyso-diaphysaire (1).

Le spectre de sévérité clinique est large: les lésions peuvent être asymptomatiques ou se manifester par des douleurs osseuses, une boiterie, des fractures pathologiques, des déformations osseuses, des inégalités de membres. Une altération auditive ou visuelle et des céphalées peuvent



compliquer une atteinte crânio-faciale. Dans les formes polyostotiques, les lésions ont une répartition à prédominance unilatérale. Elles sont souvent diagnostiquées avant l'âge de 10 ans car les lésions sont plus fréquemment symptomatiques.

Le diagnostic est confirmé par des radiographies standards qui montrent un aspect pseudo-kystique des os longs : plages lacunaires en verre dépoli avec liserés condensants périphériques et aspect soufflé de la corticale. Au niveau du crâne, on constate un aspect cotonneux avec disparition des reliefs de la base du crâne. Il existe des formes à prédominance condensantes et des formes à prédominance lacunaires. L'extension de ces lésions est précisée par la tomодensitométrie de la base du crâne. La scintigraphie au Technétium 99 permet d'évaluer l'extension globale de la maladie.

Le risque de cette atteinte osseuse est la dégénérescence sarcomateuse, qui représente environ 4% des lésions de dysplasie fibreuse polyostotique chez les patientes MAS. Il s'agit d'une complication rare survenant à l'âge adulte (3). Le risque de dégénérescence est majoré en cas d'association à un fibromyxome des tissus mous (syndrome de Mazabraud).

Le traitement de cette dysplasie osseuse consiste en l'utilisation des biphosphonates et si besoin, en un traitement chirurgical préventif ou curatif.

La dysplasie fibreuse est souvent diagnostiquée par les orthopédistes qui ne font pas toujours d'évaluation clinique ou biologique à la recherche du syndrome de McCune-Albright. Les patientes doivent donc bénéficier d'au moins une consultation en endocrino-pédiatrie lors du diagnostic de dysplasie osseuse à la recherche d'une endocrinopathie d'hyperfonctionnement et de taches cutanées café au lait (4).

### *L'atteinte cutanée*

Les taches cutanées apparaissent habituellement durant la période néonatale mais c'est souvent la constatation d'une fibrodysplasie ou d'une puberté précoce qui permet d'évoquer le diagnostic de syndrome de McCune-Albright (1). Il s'agit du signe le plus commun de ce syndrome mais il est non spécifique. Ces taches cutanées sont de couleur café au lait, à bords irréguliers et déchiquetés « en côte du Maine », ce qui les oppose aux limites régulières des taches cutanées café au lait de la maladie de Von Recklinghausen (neurofibromatose de type 1). De taille variable, elles sont habituellement latéralisées sur un hémicorps, souvent du même côté que les lésions osseuses. Elles sont très évocatrices

de ce syndrome lorsqu'elles respectent la ligne médiane. Les localisations les plus fréquentes sont la nuque, le bas du dos, les fesses, le tronc et la face. Leur faible nombre peut croître avec l'âge du patient.

### *La pseudo-puberté précoce*

Les manifestations endocriniennes du MAS sont dominées par une pseudo-puberté précoce (PPP). Il s'agit du mode d'entrée dans la maladie le plus fréquent (35 à 50%) chez les filles. Elle est beaucoup plus rare chez le garçon (5).

La PPP se définit par le développement des caractères sexuels : S2 chez la fille avant l'âge de 8 ans et G2 chez le garçon avant l'âge de 9 ans, selon la classification de Tanner (6).

Chez la fille, la PPP peut survenir à un âge variable, parfois dès les premiers mois de vie, la plupart du temps par des métrorragies inaugurales, en rapport avec la résolution de larges kystes ovariens sécrétant de l'œstradiol. L'examen clinique met en évidence des signes cliniques d'imprégnation estrogénique (augmentation du volume des seins, pigmentation des mamelons, horizontalisation de la vulve, développement des petites et des grandes lèvres, muqueuse vulvaire rosée et leucorrhées). On peut observer une accélération de la vitesse de croissance.

Biologiquement, il existe une hypersécrétion fluctuante d'œstradiol rythmée par des poussées kystiques. Les gonadotrophines sont basses et n'augmentent pas après l'administration de GnRH confirmant l'autonomie gonadique (activation autonome des récepteurs des gonadotrophines sans sécrétion de FSH et de LH). Ces signes biologiques peuvent manquer entre les poussées car le kyste ovarien tend à se rompre avec régression des signes cliniques et diminution de l'œstradiolémie. Par ailleurs, le profil des gonadotrophines n'est pas toujours typique au début de la prise en charge et on peut être amené à traiter à tort par analogues de la LHRH (7). Une IRM cérébrale est alors utile pour éliminer une pathologie tumorale cérébrale. Elle permet également de rechercher un adénome hypophysaire qui peut s'observer dans ce syndrome mais qui n'est pas responsable de PPP. Il s'agit le plus souvent de microadénomes, producteurs d'hormone somatotrope (hGH) et parfois de prolactine (5, 8, 9).

Echographiquement, il existe des signes d'imprégnation estrogénique. Les ovaires sont augmentés de volume ( $> 3 \text{ cm}^3$ ), avec des kystes de plus de 10 mm de diamètre, volontiers cycliques. L'utérus est augmenté de volume ( $> 35 \text{ mm}$  de hauteur et  $> 10 \text{ mm}$  d'épaisseur) et une

ligne de vacuité peut apparaître (10, 11). Les gros kystes risquent de se compliquer de torsion, de rupture ou d'hémorragie intra-kystique.

L'âge osseux peut être avancé.

Le pronostic dépend du nombre et de la fréquence d'apparition des kystes ovariens, de la survenue d'éventuelles complications mais également de la survenue d'une puberté précoce centrale par maturation osseuse avancée. L'histoire naturelle de la maladie est variable d'une patiente à une autre : certaines ont de longues périodes de quiescence entre les épisodes de kystes et d'autres présentent des épisodes très fréquents avec des signes cliniques pubertaires avancés. Le pronostic de taille finale est entamé par la sécrétion précoce d'estrogènes, les lésions de dysplasie osseuse, ainsi que par les autres endocrinopathies éventuellement associées (5, 11).

Le traitement de cette pseudo-puberté précoce est difficile. Certaines patientes ayant des épisodes très sporadiques n'ont pas besoin de traitement.

Les inhibiteurs de l'aromatase comme la testolactone semblent efficaces sur les signes d'hyperestrogénie, et à long terme sur la maturation osseuse et la taille finale. Sa tolérance est bonne. Cependant l'observance est souvent incomplète en raison de sa demi-vie courte (nécessitant plusieurs prises médicamenteuses par jour). On observe dans tous les cas un échappement de l'efficacité de ce traitement au bout de 1 à 3 ans (12, 13).

Le tamoxifène et les inhibiteurs de l'aromatase de troisième génération comme le létrozole (14) ont donné des résultats prometteurs surtout en cas d'atteintes osseuses.

Un traitement par analogue de la LHRH est indiqué en cas de puberté précoce centrale secondaire à l'avance de maturation osseuse.

Les ponctions de kystes et kystectomies sous coelioscopie, ainsi que les ponctions de kystes guidées échographiquement, tiennent une place importante dans la prise en charge étiologique et thérapeutique de cette puberté précoce. Sur le plan étiologique, la recherche dans le liquide de kyste, en biologie moléculaire, d'une des mutations rencontrées dans le syndrome de McCune-Albright est essentielle. Sur le plan thérapeutique, elles permettent de diminuer le taux d'estradiolémie entraînant une régression des caractères sexuels secondaires (7). Les ovariectomies et kystectomies n'empêchent pas les récurrences de kystes qui peuvent se développer sur du tissu ovarien remanié (15).

Dans la plupart des cas, malgré le rétrocontrôle exercé par l'autonomie ovarienne, la puberté centrale se fait spontanément vers 11 ans. La fertilité peut être normale et les cycles menstruels

réguliers. Certaines patientes gardent une autonomie ovarienne responsable de cycles menstruels irréguliers, d'anovulations et de kystes ovariens. Cette autonomie ovarienne peut être sévère empêchant la puberté centrale de se mettre en place (16).

### *Les autres manifestations endocriniennes*

Les autres atteintes endocriniennes peuvent survenir soit seules soit de façon combinées, à un âge très variable (5). Ce sont des endocrinopathies d'hypersécrétion, de sévérité variable :

- L'hyperthyroïdie (20 à 50% des cas), souvent infra-clinique chez l'enfant, nécessite d'être recherchée car elle peut être responsable d'une avance d'âge osseux (11), d'une ostéoporose, et de désordres métaboliques. Elle se manifeste biologiquement par une élévation de la T3L et échographiquement par une glande thyroïde d'aspect variable (glande normale, nodule thyroïdien, goitre multinodulaire, ou goitre homogène). Certaines patientes vont développer une hyperthyroïdie clinique (1, 17).
- L'atteinte hypophysaire est rare en pédiatrie, mais le syndrome de McCune-Albright reste la cause principale d'hypersécrétion de GH (10 à 20% des sujets MAS), chez l'enfant (associée à une hyperprolactinémie dans 85% des cas). Les signes cliniques apparaissent en général avant l'âge de 20 ans. Le diagnostic d'acromégalie peut être difficile à établir du fait d'une taille pouvant être normale et des déformations osseuses (5, 18, 19). L'atteinte hypophysaire se traduit par un adénome somatotrope dans 65% des cas.
- Le syndrome de Cushing, toujours d'origine surrénalienne, est la plus rare des manifestations endocriniennes du MAS, et est associé dans 50% des cas à une dysplasie fibreuse des os (11). Il se manifeste toujours durant la période néonatale. La gravité de ce syndrome de Cushing est variable allant de la résolution spontanée à la forme gravissime avec insuffisance cardiaque néonatale (5). Biologiquement on observe une perte nyctémérale de la sécrétion du cortisol et absence de freination de ce dernier par la dexaméthasone. L'ACTH est abaissé. Histologiquement, le plus souvent la surrénale est hyperplasique mais on peut également retrouver un adénome surrénalien ou une glande normale (7).
- Le diabète phosphoré : hyperproduction de facteur FGF-23 par le tissu osseux dysplasique, responsable d'une hyperphosphaturie et d'une hypophosphorémie par diminution de réabsorption du phosphore au niveau tubulaire (20).

### *Les autres atteintes organiques*

- Atteintes hépato-biliaires et digestives : dans 7% des cas (élévation plus ou moins importante des transaminases, reflux gastro-œsophagien, pancréatite aiguë, ou polypose gastro-intestinale) (7).
- Des atteintes cardiaques : dans 6% des cas (poussées d'hypertension artérielle, épisodes de tachycardie, dilatations aortiques) (7).

## **1.2 Les bases moléculaires**

Le syndrome de McCune-Albright repose sur une mutation ponctuelle activatrice au niveau de l'exon 8 du gène *GNAS1* localisé en 20q13, codant pour la sous-unité  $\alpha$  de la protéine Gs (21). Les mutations les plus fréquentes sont une substitution de l'arginine (Arg) par une cystéine (Cys) ou une histidine (His) en position 201. Très rarement, l'arginine est substituée par une sérine (Ser), une glycine (Gly) ou une leucine (Leu) (22). Cette mutation post-zygotique survient précocement dans le développement embryonnaire et il en résulte une distribution en mosaïque des cellules anormales. Le moment du développement où se produit la mutation détermine le nombre de tissus atteints et la sévérité de l'affection (23).

La sous-unité  $\alpha$  de la protéine Gs couple le récepteur à 7 domaines transmembranaires à l'adénylcyclase et porte le site de liaison au GTP. Elle possède l'activité GTPasique. Les mutations dans le MAS sont responsables d'une inhibition de l'activité GTPasique de  $Gs\alpha$ , ce qui empêche l'hydrolyse du GTP en GDP et bloque l'inactivation de  $Gs\alpha$ . Il en résulte une activation permanente de l'adénylcyclase et par conséquent, une production excessive d'AMP cyclique intracellulaire (7).

Les différentes manifestations cliniques de la maladie dépendent toutes de la mise en jeu de cellules répondant aux signaux extra-cellulaires résultant de l'activation du système adénylcyclase couplé aux hormones.

La transmission génétique de cette anomalie n'a jamais été décrite probablement du fait de la létalité de la mutation (23).

Parfois on ne retrouve qu'un seul des signes de la triade, ceci s'expliquant par une mutation tardive au cours du développement. Ainsi cette mutation activatrice du gène *GNAS* a été

retrouvée dans des anomalies isolées comme des adénomes hypophysaires somatotropes ou corticotropes, des adénomes thyroïdiens, des kystes ovariens, des lésions de dysplasie osseuse monostotique. Il s'agit d'un spectre hétérogène de maladie basée sur une même origine moléculaire que le MAS (8, 24).

D'autres maladies sont secondaires à des mutations sur d'autres codons du gène *GNAS1*. Des mutations inhibitrices de  $G\alpha$  sont responsables d'autres syndromes : Albright Hereditary Osteodystrophy, pseudohypoparathyroïdisme de type IA et de type IB, pseudopseudohypoparathyroïdie, hétéroplasie osseuse progressive (25).

### **1.3 Les objectifs**

Classiquement, le diagnostic de syndrome de McCune-Albright nécessite la présence d'au moins deux signes de la triade clinique. Néanmoins, dans la littérature, la mutation du MAS a été décrite chez des patientes présentant des épisodes de kystes ovariens autonomes récidivants, sans qu'il ne soit retrouvé d'autre signe clinique de ce syndrome (11, 26).

Notre étude a pour objectif de comparer l'histoire naturelle des patientes ayant présentées des kystes ovariens qualifiés d'autonomes à celle des patientes pour lesquelles le diagnostic de syndrome de McCune-Albright est établi. Ces kystes ovariens autonomes isolés sont-ils ou non une entité clinique distincte du syndrome de McCune-Albright ? Notre objectif secondaire est de déterminer les modalités de suivi des patientes présentant des kystes ovariens autonomes récidivants isolés, en recherchant des facteurs prédictifs de l'évolution vers un syndrome de McCune-Albright.

## **2. PATIENTS ET MÉTHODE**

### **2.1 Patientes**

Pour cette étude descriptive, nous avons inclus rétrospectivement les patientes suivies pour puberté précoce périphérique secondaire à un kyste ovarien, entre 1994 et 2012, dans les 7 centres hospitaliers de France suivants : Angers, Brest, Limoges, Lorient, Nantes, Rennes, Tours.

Nous avons inclus les patientes ayant des kystes ovariens autonomes isolés récidivants ou, ayant présenté un seul épisode de kyste ovarien autonome associé à au moins un autre élément de la triade clinique du syndrome de McCune-Albright. Nous avons collecté les différentes données anamnestiques (antécédents de douleurs ou de fractures osseuses), cliniques (taches cutanées café au lait, signes cliniques d'une autre maladie endocrinienne, stade pubertaire, taille, poids et tailles parentales), biologiques, radiologiques et génétiques. Les examens ont parfois été répétés lors de récurrences de poussées pubertaires.

Les dossiers des patientes ayant présenté un épisode unique de kyste ovarien autonome et n'ayant aucun autre signe clinique en faveur d'un syndrome de McCune-Albright ont été exclus.

## **2.2 Méthode**

### *Clinique*

Le poids, la taille et la taille cible génétique sont exprimés en DS en se référant aux courbes de croissance de la population française de Sempé (27). La taille cible génétique est la moyenne des tailles parentales  $\pm$  6,5 cm selon le sexe de l'enfant. Le stade pubertaire est défini selon les stades de Tanner (6).

### *Biologie*

L'estradiol est exprimé en pg/ml. Une estradiolémie inférieure à 15pg/ml est considérée comme une valeur pré-pubertaire. Le dosage des gonadotrophines (LH et FSH) en basal et lors du test au LHRH est exprimé en UI/l. Le test au LHRH consiste en l'injection intraveineuse de 100µg de GnRH et le dosage de FSH et de LH avant l'injection (taux basal) puis 15 min, 30 min, 45 min et 60 min après l'injection. Un pic de LH  $>$  5 UI/l et un rapport LH/FSH  $>$  0,66 après stimulation par GnRH signe un début de puberté centrale (28, 29). Le test au LHRH est considéré plat quand les taux des gonadotrophines de base et après stimulation par le LHRH sont effondrés.

### *Radiologie*

L'âge osseux est calculé selon les données de l'atlas de Greulich et Pyle (30). L'échographie pelvienne apprécie : le volume des ovaires, les mesures utérines, la présence d'une ligne de vacuité et la présence d'un (de) kyste(s) ovarien(s) (taille indiquée par leur plus grand diamètre).

L'imagerie par résonance magnétique cérébrale est réalisée pour les patientes chez lesquelles une puberté centrale est évoquée initialement. La recherche de dysplasie fibreuse des os s'effectue par des radiographies du squelette, et/ou une scintigraphie osseuse au Tc99m, et/ou une tomodensitométrie crânienne.

### *Génétique*

La recherche de la mutation de la sous-unité G $\alpha$  du gène *GNAS* a été réalisée après Polymerase Chain Reaction (PCR) de l'ADN extrait des leucocytes du sang périphérique, ou extrait du tissu atteint (tissu ovarien obtenu par biopsie de tissu ovarien ou kystectomie, liquide de kyste ovarien obtenu par kystectomie ou ponction écho-guidée, tissu thyroïdien) au centre hospitalier universitaire de Montpellier. Cette méthode utilise une amorce modifiée pour obtenir un produit de PCR obtenu à partir de l'ADN normal qui est digéré par une enzyme de restriction (EagI), alors que le produit de PCR obtenu à partir de l'ADN muté est résistant à cette enzyme. Des étapes successives de PCR et de digestion enzymatique résultent un enrichissement de l'ADN muté. Le résultat final de cette technique PCR est séquencé avec une amorce anti-sens (22).

## **2.3 Analyse statistique**

Pour l'analyse statistique, le logiciel stata est utilisé. Nous avons effectué une analyse univariée à l'aide d'un test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives (âge des premiers symptômes, nombre d'épisodes de PPP, nombre d'épisodes de kystes). Puis nous avons réalisé une régression logistique sur ces variables (analyse multivariée) afin d'éliminer les facteurs de confusion potentiels. Le seuil de significativité est fixé à  $p < 0,05$ .

# **3. RÉSULTATS**

## **3.1 Clinique**

Dans le but de déterminer si le syndrome de McCune-Albright et les kystes ovariens autonomes isolés étaient deux entités cliniques distinctes, nous avons réparti en 2 groupes les 15 patientes incluses dans notre étude.



Le premier groupe comprenait 4 patientes suivies pour des kystes ovariens autonomes récidivants isolés : patientes 1 à 4 (tableau 1).

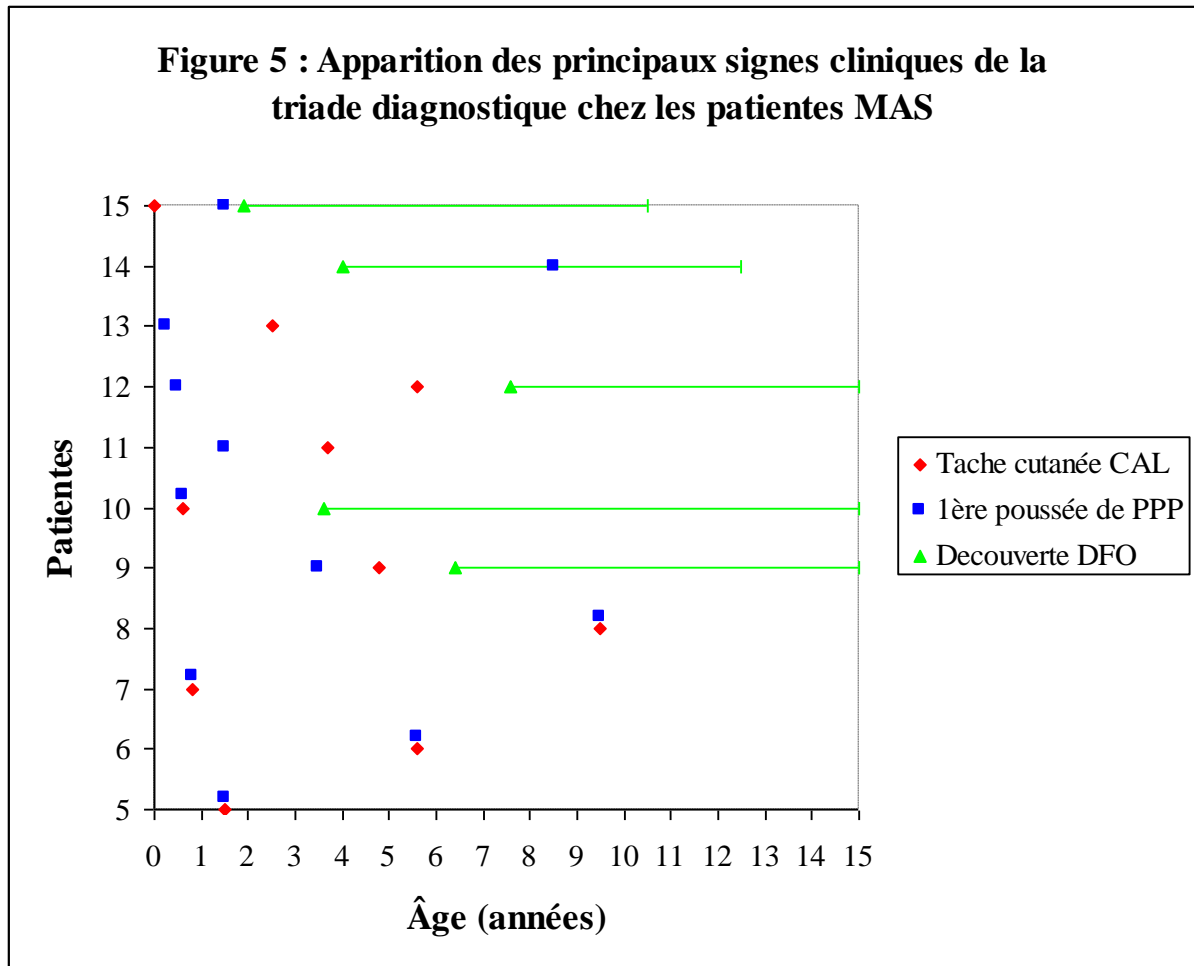
Le second groupe comprenait 11 patientes présentant au moins 2 éléments de la triade du MAS dont la PPP secondaire à un kyste ovarien: patientes 5 à 15 (tableau 1).

**Tableau 1** : Caractéristiques clinico-biologiques de la cohorte (patientes 1 à 4 : kystes ovariens autonomes isolés ; patientes 5 à 15 : syndrome de McCune-Albright).

N°	Age	clinique									mutation				biologie		
		PPP	kystes	nb ovaire	peau	DFO	Hthyr	AcroM	Hcort	HPrl	sang	liquide	ovaire	Thyr.	E2	test LHRH	
																FSH	LH
1	8,4	2	2	1					NR	NR	-			10/29	0,1/0,5	0,07/0,1	
2	4,6	2	2	1		NR	NR	NR	NR	NR				<3/<3	<0,6/<0,6	<0,8/<0,8	
3	6,25	4	2	1							-	-		142/142	0,1/0,7	<0,2/1,1	
4	1,5	3	3	1		NR			NR		-			<20/<20	0,9/23	<0,1/1,5	
5	1,5	8	6	1	+						-			<25/225	0,74/1,75	1,28/1,39	
6	5,66	2	2	1	+						-			53,4/53,4	0,15/0,65	<0,1/<0,1	
7	0,83	1	1		+					NR				2/3,5	3,6/32	0,1/2,5	
8	9,58	1	1		+					NR				7/7	<0,6/1,4	<0,8/<0,8	
9	3,6	8	2	1	+	+						+		<2/136	1,3/19,9	<0,1/3,1	
10	0,66	15	13	2	+	+	+					+		24/224	0,2/0,26	0,2/0,43	
11	1,5	14	9	2	+		+			NR	-	+		270/270	0,06/0,1	<0,2/<0,2	
12	0,5	3	2	2	+	+	+				-		+	45/45	<0,5/13,9	<0,6/2,4	
13	0,25	12	11	2	+				t	t	-	-		70,8/371	<0,3/4,7	<0,1/0,8	
14	8,5	1	1			+					?			446/446	0,41/1,11	<0,07/0,61	
15	1,5	6	4	2	+	+			NR	NR	-			362/362	NR/1,99	<0,1/0,98	

+ : atteinte retrouvée ; - : atteinte non retrouvée ; NR : données non renseignées ; ? : donnée en attente ; t : atteinte transitoire ; Age : âge à la prise en charge en endocrino-pédiatrie ; PPP : nombre de poussées de pseudo-puberté précoce ; Kystes : nombre d'épisodes de kystes ovariens ; Nb ovaire : 1= atteinte ovarienne unilatérale ; 2= atteinte ovarienne bilatérale ; Peau : taches cutanées café au lait ; DFO : dysplasie fibreuse des os ; HThyr : hyperthyroïdie ;

AcroM : acromégalie ; Hcort : hypercorticisme ; HPrL : hyperprolactinémie ; Liquide : liquide de kyste ovarien ; Thyr : thyroïde ; E2 : 1<sup>er</sup> dosage d'estradiolémie/dosage maximal en pg/ml ; LH en UI/l basal/pic après GnRH ; FSH en UI/l basal/pic après GnRH



La petite taille de notre cohorte ne nous permettait pas de mettre en évidence une différence statistiquement significative entre les 2 groupes.

Nous avons par conséquent effectué une analyse purement descriptive.

Le mode d'entrée dans la maladie était l'apparition de signes de puberté précoce avec présence d'un kyste ovarien à l'échographie pelvienne, excepté pour 2 patientes : l'une était suivie pour une mélanose néonatale par les dermatologues (patiente 15), l'autre par les chirurgiens orthopédistes pour une dysplasie osseuse polyostotique isolée (patiente 14).

### Age à la 1<sup>ère</sup> poussée de pseudo-puberté précoce

Dans le groupe 1, l'âge moyen de la 1<sup>ère</sup> poussée de PPP était de 5,2 ans et l'âge médian de 5,4 ans, alors qu'ils étaient plus précoces, respectivement de 3,1 ans et de 1,5 an dans le groupe 2.

### Episodes de poussées pubertaires

Les patientes du groupe 2 présentaient en moyenne deux fois plus d'épisodes de PPP: 6,4 épisodes contre 2,7 épisodes dans le groupe 1. L'échographie ne mettait pas toujours de kyste ovarien en évidence lors d'une poussée de PPP, probablement du fait d'un affaissement précoce du kyste.

### Kystes ovariens

Les patientes du groupe 2 présentaient deux fois plus d'épisodes de kystes en moyenne : 4,6 épisodes contre 2,2 épisodes dans le groupe 1.

Les patientes du groupe 1 et les patientes du groupe 2, pour lesquelles le diagnostic de syndrome de McCune-Albright était basé sur l'association des épisodes de PPP et la présence à l'examen cutané de taches café au lait (patientes 5 à 8), présentaient des récurrences de kystes sur le même ovaire. Une atteinte ovarienne bilatérale était constatée chez 5 patientes sur 7 ayant 3 symptômes du MAS (patientes 9 à 15).

Les signes cliniques d'imprégnation estrogénique régressaient entre les épisodes de kystes dans le groupe 1. Cette régression n'était pas observée chez la moitié des 8 patientes du groupe 2 qui présentaient plus d'un épisode de kyste ovarien.

### Taches cutanées

Chez 6 des 10 patientes présentant des taches cutanées, ces taches étaient constatées dès la naissance ou dès le premier examen clinique (patientes 5, 6, 7, 8, 10 et 15). Pour les 4 autres patientes (patientes 9, 11, 12, 13), elles sont apparues au cours du suivi, parfois tardivement après le diagnostic : jusqu'à 5 ans après le 1<sup>er</sup> épisode de kyste chez la patiente 12 (Figure5).

### Autres atteintes

Trois patientes du groupe 2 présentaient une hyperthyroïdie nécessitant un traitement et qui n'était jamais le 1<sup>er</sup> symptôme de la maladie. Son âge moyen d'apparition était de 5,2 ans. Ces patientes n'avaient pas d'Ac anti-thyroïdiens (anti-TPO, anti-TSH-R, anti-thyroglobuline).

La patiente 10 présentait également une atteinte hépatique s'intégrant dans le syndrome de McCune-Albright (cholestase et cytolysse hépatique modérée). La patiente 13 a présenté un hypercorticisme (à l'âge de 6 mois) et une hyperprolactinémie (à l'âge de 17 ans) transitoires.

### Evolution pubertaire

Les durées de suivi étaient variables.

Cinq de nos 15 patientes ont été suivies jusqu'au moins 2 ans après la ménarche: 1 appartenant au groupe 1 (patiente 3), les 4 autres au groupe 2 (patientes 5, 10, 11, 13). Les autres n'avaient pas encore débuté leur puberté centrale et sont encore suivies à l'heure actuelle. Nous n'avions donc pas de recul sur leur évolution.

Concernant ces 5 patientes, l'âge moyen de la ménarche dans les 2 groupes confondus était de 10,8 ans. Il semblait comparable dans les 2 groupes (11,2 contre 10,7 ans).

Seule la patiente 10, présentait des métrorragies en milieu de cycle après la ménarche, et bénéficiait d'un traitement par didrogestérone (Duphaston®) du 10<sup>ème</sup> au 25<sup>ème</sup> jour des cycles afin de régulariser ceux-ci.

Les 4 autres patientes avaient des cycles menstruels réguliers. Même si 3 des patientes du groupe 2 présentaient toujours des épisodes de kystes après la ménarche, ils n'étaient symptomatiques que chez la patiente 10.

La réduction de la taille finale par rapport à la taille cible génétique semblait similaire dans les 2 groupes (5,2 cm dans le groupe 1 contre 4,7 cm dans le groupe 2). Elle était en moyenne de 4,9 cm dans les 2 groupes confondus. Ces 5 patientes avaient présenté de nombreux épisodes de poussées pubertaires (en moyenne 10,6 épisodes de puberté précoce et 8,2 épisodes de kystes). Elles avaient toutes bénéficié d'un traitement par inhibiteur de l'aromatase (Testolactone) ou anti-estrogènes (Femara). Seule une d'entre elles était atteinte de dysplasie fibreuse des os, 2 d'une hyperthyroïdie. Ces 2 derniers paramètres peuvent influencer sur la taille finale.

## **3.2 Biologie**

### Test au LHRH

Chez toutes les patientes, le test au LHRH était plat à un moment donné confirmant l'autonomie ovarienne. Nous remarquons que 5 de nos 15 patientes (patientes 4, 7, 9, 12, 13) présentaient un pic de FSH lors du premier test au LHRH. Devant ces résultats, les patientes 9 et 13 avaient initialement été traitées par analogues de LHRH, traitement arrêté rapidement devant la récurrence de métrorragies sous traitement.

### Oestradiolémie

Chez 7 de nos 15 patientes, l'oestradiolémie n'était pas augmentée lors du 1<sup>er</sup> dosage fait au moment d'un épisode de PPP. Dans le groupe 1, l'oestradiolémie ne s'élevait au cours des différents épisodes de kystes que chez la moitié des patientes et quand elle augmentait, le taux maximal retrouvé était en moyenne de 85,5 pg/ml. Dans le groupe 2, l'oestradiolémie s'élevait au cours des différents épisodes de PPP chez 9 des 11 patientes et quand elle augmentait, le taux maximal retrouvé était en moyenne de 237 pg/ml.

## **3.3 Radiologie**

### Age osseux

Une avance d'âge osseux de 2,6 ans était retrouvée chez une patiente du groupe 1. Les 3 autres patientes du groupe 1 n'avaient pas d'avance d'âge osseux. Elle était plus fréquente dans le groupe 2 puisqu'elle concernait 7 des 11 patientes. Dans ce dernier groupe, cette avance d'âge osseux, en moyenne de 2,3 ans, était associée à une accélération de la vitesse de croissance.

### Dysplasie fibreuse des os

Huit patientes sur 15 ont bénéficié de radiographies du squelette et d'une scintigraphie osseuse à la recherche d'une dysplasie fibreuse des os (patientes 1, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 13). Quatre ont bénéficié uniquement de radiographies du squelette (patientes 3, 7, 14, 15). La patiente 6 a bénéficié uniquement d'une scintigraphie osseuse. Pour 2 de nos patientes, il n'était pas retrouvé d'examens complémentaires d'imagerie (patientes 2 et 4). Les patientes 13 et 15 ont bénéficié d'une tomodensitométrie de la base du crâne.

Cinq des 11 patientes du groupe 2 (patientes 9, 10, 12, 14, 15) avaient une dysplasie fibreuse des os qui était toujours apparue avant l'âge de 8 ans. La moyenne d'âge d'apparition de cette dysplasie osseuse était de 4,7 ans, et la médiane était à 5,2 ans. La dysplasie osseuse était diagnostiquée cliniquement, puis confirmée par les examens complémentaires, chez 3 de ces patientes (patientes 10, 14, 15) (annexes 1). Elle était découverte sur les examens complémentaires proposés à titre systématique chez les 2 autres.

### **3.4 Génétique**

La détection de la mutation activatrice du gène *GNAS* codant pour la sous-unité  $\alpha$  de la protéine Gs était négative lorsque la mutation était recherchée sur l'ADN des leucocytes (9 patientes sur 15), sur le tissu de kyste (patiente 13) et sur le tissu ovarien (patiente 3).

Les ponctions de liquide de kyste effectuées chez 3 de nos patientes permettaient toujours de mettre en évidence cette mutation (substitution en position 201 de l'exon 8 d'une arginine par une histidine).

La mutation était retrouvée sur le tissu thyroïdien obtenu après une isthmo-lobectomie thyroïdienne gauche chez la patiente 12.

### **3.5 Conduite tenue vis-à-vis des kystes**

Les patientes 10 et 11 ont bénéficié d'une ponction de liquide de kyste sous contrôle échographique. La patiente 9 a bénéficié d'une ponction de liquide de kyste lors d'une kystectomie sous cœlioscopie. La patiente 13 a bénéficié à 2 reprises d'une kystectomie.

On notait toujours une diminution rapide des signes cliniques d'imprégnation estrogénique dans les suites. Aucune complication chirurgicale n'était retrouvée.

La taille moyenne des kystes ponctionnés était de 36,3 mm.

Pour les autres patientes, une simple surveillance clinique et échographique a été effectuée lors des épisodes de kystes.

## 4. DISCUSSION

Les patientes du groupe 1 ont présenté des kystes ovariens autonomes récidivants sans qu'il ne soit retrouvé d'autres signes cliniques du syndrome de McCune-Albright. Cette atteinte ovarienne isolée a auparavant été décrite dans la littérature (31, 32). Par ailleurs, nous confirmons les données de la littérature en constatant que la PPP secondaire à un kyste ovarien autonome est le mode d'entrée dans la maladie le plus fréquent chez les patientes atteintes d'un syndrome de McCune-Albright (5, 21). Par conséquent, il semble intéressant de pouvoir juger du caractère syndromique ou non d'une 1<sup>ère</sup> poussée de kyste ovarien autonome, afin de donner un pronostic d'évolution aux patientes et à leur famille.

L'analyse de notre étude montre que la maladie ovarienne apparaît plus précocement et est plus sévère chez les patientes MAS : 1<sup>er</sup> épisode de kyste plus précoce, nombre plus important de récurrences de PPP, atteinte ovarienne bilatérale plus fréquente, régression souvent incomplète des signes cliniques d'imprégnation estrogénique entre les épisodes, estradiolémie plus élevée, âge osseux plus fréquemment avancé. Comme dans les précédentes études, nous ne retrouvons pas de facteurs prédictifs de récurrences des kystes, et leur sévérité est variable (11, 33). La relation entre la précocité des symptômes et la sévérité de la maladie a déjà été établie par Rochiccioli et al. (7), qui affirmait qu'une puberté précoce isolée avant l'âge d'un an évoquait jusqu'à preuve du contraire un syndrome de McCune-Albright. Ainsi plus la poussée de PPP secondaire à un kyste est précoce, plus la maladie ovarienne risque d'être sévère. Il semble dans ce cas nécessaire de surveiller l'évolution de ces patientes en recherchant d'autres localisations du syndrome de McCune-Albright, notamment des lésions de dysplasie fibreuse des os afin d'en prévenir les complications précocement.

Pour les patientes suivies jusqu'à l'âge de la puberté, le rétrocontrôle des stéroïdes gonadiques sécrétés par l'ovaire est insuffisant pour bloquer la fonction gonadique et la puberté centrale (5, 16, 34). L'évolution dépend du nombre d'épisodes d'hyperestrogénie, ainsi que de la survenue d'une puberté précoce centrale consécutive à une maturation osseuse avancée (35). Aucune de nos patientes n'a fait de puberté précoce centrale. Si l'âge moyen de leur ménarche est normal (10,8 ans), il est plus précoce que dans la population générale (12,8 ans (36)), du fait des nombreux épisodes de PPP. Dans notre étude, nous observons une réduction de la taille finale de 4,9 cm en moyenne, par rapport à la taille cible génétique. Toutes nos patientes sont par conséquent dans leur couloir de croissance génétique sous traitement. Ainsi nous pouvons être

rassurants sur le pronostic de taille finale chez les patientes traitées pour des épisodes récidivants de PPP.

Le faible nombre de patientes inclus affecte la puissance de cette étude nous empêchant de mettre en évidence des différences cliniques statistiquement significatives entre les 2 groupes. Cependant nos analyses montrent une différence de sévérité clinique et nous permet de raisonnablement conclure que les kystes ovariens autonomes isolés et le syndrome de McCune-Albright sont deux entités cliniques différentes avec une même origine moléculaire (8, 37).

Dans notre étude, la dysplasie fibreuse des os est toujours diagnostiquée avant l'âge de 8 ans. Ce qui confirme les données des précédentes études: les lésions de dysplasie fibreuse sont dans la grande majorité établies dans la 1<sup>ère</sup> décennie de la vie et sont le plus souvent cliniquement significatives à l'âge de 5 ans (11, 18, 21). Le diagnostic de dysplasie fibreuse des os est d'autant plus précoce que celle-ci s'intègre dans un syndrome de McCune-Albright (38). Hart et al. ont montré par une étude rétrospective de 109 personnes suivies jusqu'à l'âge de 32 ans, que 90% des lésions squelettiques étaient présentes avant l'âge de 15 ans. L'apparition de lésions osseuses après la puberté reste un événement rare et leur évolution se stabilise ou progresse lentement ensuite (39, 40). Les conséquences de ces lésions (douleurs, fractures, scoliose, conséquences ophtalmologiques ou surdité) peuvent par contre se manifester à l'âge adulte (16, 41). Ainsi chez les patientes ayant présenté au moins un épisode de kyste ovarien autonome, nous recommandons de rechercher cliniquement et par des examens complémentaires réguliers des lésions de dysplasie fibreuse des os jusqu'à l'âge de 15 ans (16). Dès lors qu'elle apparaît, le diagnostic de syndrome de McCune-Albright devra être retenu.

Les autres atteintes endocriniennes, notamment l'hyperthyroïdie et l'acromégalie, nécessitent d'être diagnostiquées et traitées car celles-ci peuvent aggraver de la maladie squelettique et le pronostic de taille définitive (18). L'hyperthyroïdie est diagnostiquée précocement dans notre étude. Cependant cet âge moyen d'apparition est calculé sur un effectif limité de 3 patientes, et nous n'avons pas de recul sur l'évolution de nos patientes à l'âge adulte. Il convient donc d'être prudent et de considérer que les atteintes endocriniennes peuvent apparaître tout au long de la vie (5), ceci impliquant un suivi endocrinologique adulte après la période de transition.

Du fait de leur manque de spécificité, les taches cutanées café au lait à elles seules ne permettent pas d'évoquer le diagnostic de MAS (1). Chez 4 de nos 10 patientes présentant des taches



cutanées café au lait, celles-ci ne sont pas présentes au début de la prise en charge. Elles apparaissent plus tard au cours du suivi. Ces données diffèrent de la littérature actuelle où plusieurs études montrent que l'atteinte cutanée est présente dès la naissance et qu'elle peut devenir plus apparente avec la progression de la maladie (11, 42). S'agissant d'une étude rétrospective, il est difficile de conclure : taches cutanées réellement absentes au début de la prise en charge ou devenues plus apparentes avec la progression de la maladie ? L'inspection cutanée reste donc un élément indispensable du suivi clinique.

Dans notre étude, la recherche de la mutation du syndrome de McCune-Albright dans le sang périphérique est toujours négative y compris chez les patientes présentant la triade clinique complète. La mutation étant post-zygotique et en mosaïque, ces résultats négatifs n'excluent pas la possibilité de la présence de cellules mutées dans le sang (1), d'autant plus que la probabilité de détecter la mutation est proportionnelle au nombre de cellules mutées et à la sévérité de la maladie (2). Lumbroso et al. ont montré que la mutation est présente dans le sang dans 46% en cas de triade clinique complète et seulement 8% des cas en cas de signe clinique isolé (22). Wagoner et al. ont confirmé que la mutation était retrouvée dans le sang quand la puberté précoce était associée à d'autres signes cliniques du syndrome (43). Notre résultat diffère de ces données de la littérature mais il est calculé sur un petit effectif. Cependant, nous confirmons la faible rentabilité de cette recherche qui doit être réservée à des objectifs de recherche en cas de pseudo-puberté précoce périphérique isolée (43).

A l'exception de la peau, Lumbroso et al. ont retrouvé la mutation dans plus de 90% des cas sur le tissu atteint indépendamment du nombre de signes cliniques (22). La mutation est plus facilement retrouvée sur le tissu endocrinien du fait de difficultés d'amplification de la peau ou du tissu osseux, et du fait de la faible proportion de cellules atteintes (31, 35). Dans notre étude, quand la mutation est recherchée sur du tissu ovarien, c'est l'analyse du liquide de kyste qui permet de mettre en évidence la mutation confirmant les données de la littérature (22). La ponction aspiration du kyste guidée échographiquement est une alternative souhaitable à la chirurgie pour 3 raisons (26) : i) les kystectomies et ovariectomies n'empêchant pas les récurrences de kystes sur le tissu ovarien remanié (15) ; ii) il s'agit d'un acte thérapeutique qui permet la régression des signes cliniques (7) ; iii) elle diminue le risque de complications lorsque le kyste dépasse 4 cm de diamètre (rupture de kyste, hémorragie kystique, ou torsion d'annexe) (44).

Un intérêt existe dans la recherche de la mutation du gène *GNAS* dans le liquide de kyste ovarien pour faire le diagnostic de syndrome de McCune-Albright dans les formes cliniques partielles

(43). Dans notre étude, certaines patientes avec une pseudo-puberté précoce isolée au début de la prise en charge développent ensuite des taches cutanées, des lésions de dysplasie osseuse ou une autre maladie endocrinienne. La mise en évidence de la mutation pourrait permettre un meilleur suivi de la progression de la maladie.

Cependant le diagnostic de MAS est avant tout clinique. Une patiente présentant au moins 2 éléments de la triade clinique classique du syndrome de McCune-Albright est atteinte de la maladie et la présence de la mutation permet uniquement de confirmer le diagnostic. Le diagnostic moléculaire dans ce cas ne modifie pas la prise en charge de la maladie, d'autant plus qu'il n'existe pas de corrélation entre le génotype et le phénotype (1).

## **5. CONCLUSION**

Avec ce travail, nous concluons que les kystes ovariens autonomes isolés et le syndrome de McCune-Albright sont 2 entités cliniques distinctes avec une même origine moléculaire.

## 6. BIBLIOGRAPHIE

1. Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008 May 19;3:12.
2. Chapurlat RD, Orcel P. Fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008 Mar;22(1):55–69.
3. Dysplasie fibreuse des os - Présentation [Internet]. [cited 2013 Mar 12]. Available from: <http://www.dysplasie-fibreuse-des-os.info/fr/pages-medecins/>
4. Hannon TS, Noonan K, Steinmetz R, Eugster EA, Levine MA, Pescovitz OH. Is McCune-Albright syndrome overlooked in subjects with fibrous dysplasia of bone? *J. Pediatr.* 2003 May;142(5):532–8.
5. Chanson PC. Les atteintes endocriniennes au cours du syndrome de McCune-Albright de l'enfant à l'adulte. *endocrinologie et diabète.* 2007 Oct;n°30:53–9.
6. Tanner J. *Growth and Adolescence.* 1969;Oxford: Blackwell.
7. Rochiccioli P, Mariani R, Tauber M. *Actualités en endocrinologie.* Amsterdam New York Paris [etc.]: Elsevier; 2001.
8. Lumbroso S, Paris F, Sultan C. McCune-Albright syndrome: molecular genetics. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2002;15 Suppl 3:875–82.
9. Natarajan MS, Prabhu K, Chacko G, Rajaratnam S, Chacko AG. Endoscopic transsphenoidal excision of a GH-PRL-secreting pituitary macroadenoma in a patient with McCune-Albright syndrome. *Br J Neurosurg.* 2012 Feb;26(1):104–6.
10. F. Ziereisen - L'ECHOGRAPHIE PELVIENNE AUTOUR DE LA PUBERTE [Internet]. [cited 2013 Mar 12]. Available from: <http://www.sfip-radiopediatrie.org/SFIPoldpages/EPUBRU00/ZIEBRU00.HTM>
11. Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 2012 May 24;7 Suppl 1:S4.
12. Eugster EA. Aromatase inhibitors in precocious puberty: rationale and experience to date. *Treat Endocrinol.* 2004;3(3):141–51.
13. 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.
14. Feuillan P, Calis K, Hill S, Shawker T, Robey PG, Collins MT. Letrozole treatment of precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome: a pilot study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007 Jun;92(6):2100–6.

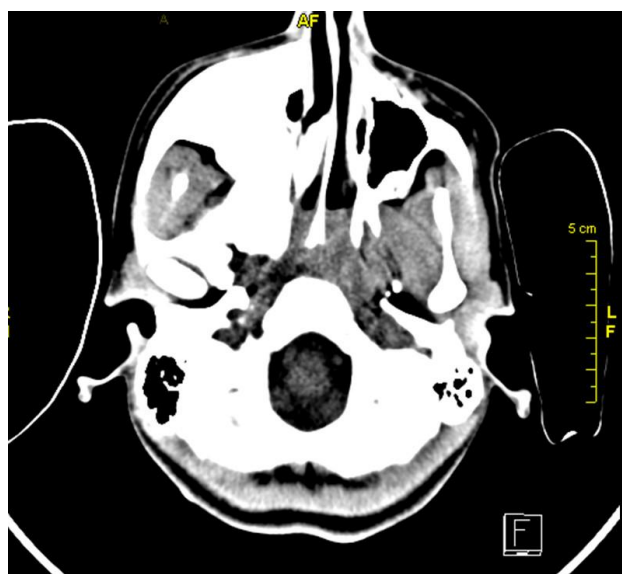
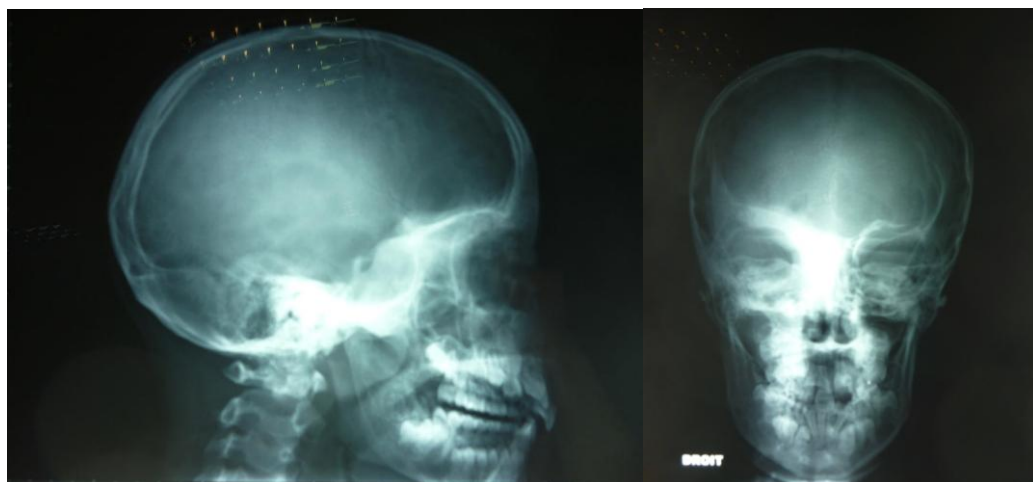
15. Bercaw-Pratt JL, Moorjani TP, Santos XM, Karaviti L, Dietrich JE. Diagnosis and management of precocious puberty in atypical presentations of McCune-Albright syndrome: a case series review. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2012 Feb;25(1):e9–e13.
16. Chanson P, Salenave S, Orcel P. McCune-Albright syndrome in adulthood. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007 Aug;4 Suppl 4:453–62.
17. Celi FS, Coppotelli G, Chidakel A, Kelly M, Brillante BA, Shawker T, et al. The Role of Type 1 and Type 2 5'-Deiodinase in the Pathophysiology of the 3,5,3'-Triiodothyronine Toxicosis of McCune-Albright Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jun;93(6):2383–9.
18. Leet AI, Collins MT. Current approach to fibrous dysplasia of bone and McCune–Albright syndrome. *J Child Orthop.* 2007 Mar;1(1):3–17.
19. Akintoye SO, Chebli C, Booher S, Feuillan P, Kushner H, Leroith D, et al. Characterization of gsp-mediated growth hormone excess in the context of McCune-Albright syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002 Nov;87(11):5104–12.
20. Riminucci M, Collins MT, Fedarko NS, Cherman N, Corsi A, White KE, et al. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *J Clin Invest.* 2003 Sep 1;112(5):683–92.
21. Levine MA. Clinical implications of genetic defects in G proteins: oncogenic mutations in G alpha s as the molecular basis for the McCune-Albright syndrome. *Arch. Med. Res.* 1999 Dec;30(6):522–31.
22. Lumbroso S, Paris F, Sultan C. 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.
23. Happle R. The McCune-Albright syndrome: a lethal gene surviving by mosaicism. *Clin. Genet.* 1986 Apr;29(4):321–4.
24. Diaz A, Danon M, Crawford J. McCune-Albright syndrome and disorders due to activating mutations of *GNAS1*. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2007 Aug;20(8):853–80.
25. Weinstein LS, Yu S, Warner DR, Liu J. Endocrine manifestations of stimulatory G protein alpha-subunit mutations and the role of genomic imprinting. *Endocr. Rev.* 2001 Oct;22(5):675–705.
26. Pienkowski C, Lumbroso S, Bieth E, Sultan C, Rochiccioli P, Tauber M. Recurrent ovarian cyst and mutation of the Gs alpha gene in ovarian cyst fluid cells: what is the link with McCune-Albright syndrome? *Acta Paediatr.* 1997 Sep;86(9):1019–21.
27. Sempé MPG and Roy-Pernot MP. *Auxologie, Méthodes et Séquences.* laboratoire Théraplix; 1979.
28. Brauner R, Bashamboo A, Rouget S, Goulet M, Philibert P, Sarda-Thibault H, et al. Clinical, Biological and Genetic Analysis of Prepubertal Isolated Ovarian Cyst in 11 Girls. *PLoS One* [Internet]. 2010 Jun 25 [cited 2013 Feb 16];5(6). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2892512/>

29. Oerter KE, Uriarte MM, Rose SR, Barnes KM, Cutler GB Jr. Gonadotropin secretory dynamics during puberty in normal girls and boys. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990 Nov;71(5):1251–8.
30. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. Stanford: University Press. 1959;
31. JM. Limal SR, R. Coutant, C.Radet. syndrome de McCune-Albright: polymorphisme clinique. 1995;
32. Zou CC, Liang L, Dong GP, Zhao ZY. Peripheral precocious puberty: a retrospective study for six years in Hangzhou, China. *J Paediatr Child Health.* 2008 Aug;44(7-8):415–8.
33. Rodriguez-Macias KA, Thibaud E, Houang M, Duflos C, Beldjord C, Rappaport R. Follow up of precocious pseudopuberty associated with isolated ovarian follicular cysts. *Arch. Dis. Child.* 1999 Jul;81(1):53–6.
34. Matarazzo P, Lala R, Andreo M, Einaudi S, Altare F, Viora E, et al. McCune-Albright syndrome: persistence of autonomous ovarian hyperfunction during adolescence and early adult age. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2006 May;19 Suppl 2:607–17.
35. Verax F. Syndrome de McCune-Albright : polymorphisme clinique, diagnostic moléculaire et prise en charge thérapeutique. A propos de vingt observations pédiatriques [Internet] [Thèse d'exercice]. [[S.l.]: [s.n.]; 2005 [cited 2012 Jul 9]. Available from: <http://www.sudoc.fr/08745758X>
36. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics.* 1997 Apr;99(4):505–12.
37. Bianco P, Riminucci M, Majolagbe A, Kuznetsov SA, Collins MT, Mankani MH, et al. Mutations of the *GNAS1* gene, stromal cell dysfunction, and osteomalacic changes in non-McCune-Albright fibrous dysplasia of bone. *J. Bone Miner. Res.* 2000 Jan;15(1):120–8.
38. Keijser LC, Van Tienen TG, Schreuder HW, Lemmens JA, Pruszczynski M, Veth RP. Fibrous dysplasia of bone: management and outcome of 20 cases. *J Surg Oncol.* 2001 Mar;76(3):157–166; discussion 167–168.
39. Hart ES, Kelly MH, Brillante B, Chen CC, Ziran N, Lee JS, et al. Onset, Progression, and Plateau of Skeletal Lesions in Fibrous Dysplasia and the Relationship to Functional Outcome. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2007;22(9):1468–74.
40. Malchoff CD, Reardon G, MacGillivray DC, Yamase H, Rogol AD, Malchoff DM. An unusual presentation of McCune-Albright syndrome confirmed by an activating mutation of the Gs alpha-subunit from a bone lesion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994 Mar;78(3):803–6.
41. Collins MT. Spectrum and Natural History of Fibrous Dysplasia of Bone. *Journal of Bone and Mineral Research.* 2006;21(S2):P99–P104.
42. De Sanctis C, Lala R, Matarazzo P, Balsamo A, Bergamaschi R, Cappa M, et al. McCune-Albright syndrome: a longitudinal clinical study of 32 patients. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 1999 Dec;12(6):817–26.

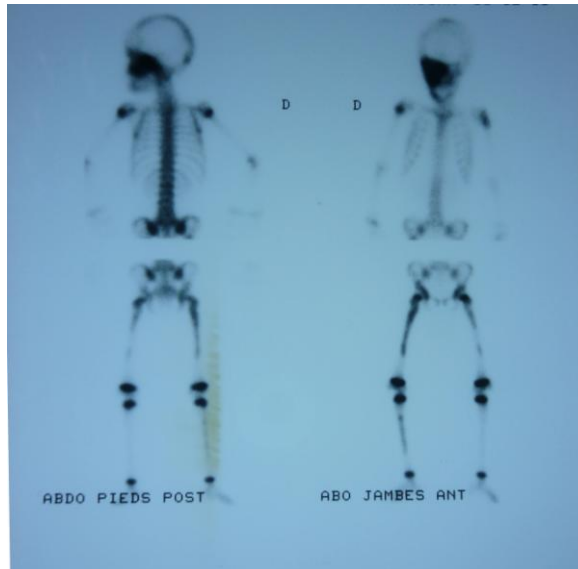
43. Wagoner HA, Steinmetz R, Bethin KE, Eugster EA, Pescovitz OH, Hannon TS. *GNAS* mutation detection is related to disease severity in girls with McCune-Albright syndrome and precocious puberty. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2007 Aug;4 Suppl 4:395–400.
44. PNDS 'Dysplasie fibreuse et syndrome de Mccune-Albright'. Haute Autorité de Santé; 2012. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/ald\\_hors\\_liste\\_-\\_pnds\\_sur\\_la\\_dysplasie\\_fibreuse\\_des\\_os.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/ald_hors_liste_-_pnds_sur_la_dysplasie_fibreuse_des_os.pdf)

## 7. ANNEXES

**Annexe 1 :** Patiente 10 présentant des lésions de dysplasie osseuse :



Radiographies du crâne de face et de profil et coupe coronale de tomodynamométrie crânienne montrant une hyperostose importante péri-orbitaire droite.



Scintigraphie osseuse montrant des hyperfixations de l'hémiface droite intéressant essentiellement les os maxillaires et malaire, ainsi que des hyperfixations hétérogènes au niveau des deux tiers supérieurs des diaphyses fémorales et au niveau de la diaphyse tibiale droite.



**FLOCH (Cécile)** - Les kystes ovariens autonomes isolés et le syndrome de McCune-Albright : deux entités différentes ? – 35 f., 13 ill., 1 tabl., 4 schémas. Th. : Méd. : Brest 2013

**RESUME** : Après avoir rappelé les bases cliniques et moléculaires du syndrome de McCune-Albright, l'auteur présente une étude descriptive et rétrospective de 15 patientes issues de 7 centres hospitaliers de France.

L'auteur compare les données cliniques, biologiques, radiologiques et génétiques des patientes suivies pour des épisodes de pseudo-puberté précoce secondaire à un kyste ovarien aux données des patientes suivies pour un syndrome de McCune-Albright.

Il discute l'intérêt de la recherche de la mutation du gène *GNAS* par une ponction de liquide de kyste ovarien guidée échographiquement et les modalités de suivi.

L'auteur conclut que les kystes ovariens autonomes isolés récidivants sont une entité clinique distincte du syndrome de McCune-Albright, avec la même origine moléculaire.

**MOTS CLES** :

KYSTE OVARIEN AUTONOME  
SYNDROME DE MCCUNE-ALBRIGHT  
MUTATION DU GENE *GNAS*  
PONCTION DE LIQUIDE DE KYSTE OVARIEN  
MODALITES DE SUIVI

**JURY** :

Président : Monsieur le Professeur De Parscau

Membres : Madame le Professeur Kerlan  
Monsieur le Professeur Le Maréchal  
Madame le Docteur Le Martelot  
Monsieur le Docteur Teissier  
Madame le Docteur Metz (directrice de thèse)

**DATE DE SOUTENANCE** :

10 avril 2013

**ADRESSE DE L'AUTEUR** :

40 rue de Lyon- 29200 BREST

