



HAL
open science

Syndrome de McCune-Albright : présentation clinique et évolution à l'âge pédiatrique

Danaé Dudognon

► **To cite this version:**

Danaé Dudognon. Syndrome de McCune-Albright : présentation clinique et évolution à l'âge pédiatrique. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03144247

HAL Id: dumas-03144247

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03144247>

Submitted on 17 Feb 2021

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 153

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Syndrome de McCune-Albright :
présentation clinique et évolution à l'âge pédiatrique

Présentée et soutenue publiquement
le 1^{er} octobre 2019

Par

Danaé DUDOGNON
Née le 21 mai 1991 à Toulouse (31)

Dirigée par Mme Le Professeur Juliane Léger, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Jean-Claude Carel, PU-PH Président

M. Le Professeur Loïc de Pontual, PU-PH

Mme Le Docteur Dinane Samara Boustani, PH

Remerciements

Au Professeur Jean-Claude CAREL, vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci pour votre bienveillance, votre écoute et votre compréhension, pendant mon stage dans votre service mais aussi par la suite. Et surtout, je vous remercie de me donner la chance de poursuivre ma formation en Endocrinologie et Diabétologie au sein de votre équipe.

Au Professeur Juliane LEGER, vous me faites l'honneur de diriger ma thèse. Merci de m'avoir fait confiance en me proposant ce travail passionnant, et d'avoir su me guider en douceur comme j'en avais besoin. Je vous remercie également pour tous vos conseils lors de nos discussions plus ou moins formelles.

Au Professeur Loïc DE PONTUAL, vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. Merci de représenter brillamment la Pédiatrie Générale au sein de ce jury très spécialisé.

Au Docteur Dinane SAMARA BOUSTANI, vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. Merci pour votre aide dans le recueil des données de votre service. Je remercie également le Professeur Michel POLAK, le Docteur Graziella PINTO et l'ensemble des praticiens du service d'Endocrinologie, Gynécologie et Diabétologie Pédiatrique de l'Hôpital Necker – Enfants Malades de m'avoir permis d'utiliser les dossiers de leurs patients afin de mener à bien cette étude commune à nos deux services.

Merci aux Docteurs Dominique SIMON, Delphine ZENATY, Laetitia MARTINERIE, Elise BISMUTH et Carole HARBULOT pour tout ce que vous m'avez appris. Je remercie aussi l'ensemble de l'équipe paramédicale du service d'Endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique de l'Hôpital Robert Debré de m'avoir chaque jour donné envie de revenir travailler avec vous. Merci à Cécile, Daphnée, Khadidja, Anatoli, Séverine et Djibril, sans qui mes premiers pas en Endocrinologie Pédiatrique n'auraient certainement pas eu la même saveur.

Je remercie le Professeur Martin CHALUMEAU pour m'avoir fait découvrir la richesse de la Pédiatrie à travers l'œil scientifique exigeant. Merci aux Docteurs Sébastien ROUGET, Benjamin AZEMAR et Grégoire BENOIST d'avoir façonné le modèle du pédiatre que j'espère devenir. Je remercie aussi le Docteur Mélodie AUBART, le Professeur Isabelle DESGUERRE et le Docteur Christine BARNERIAS d'avoir su veiller sur moi quand je n'y parvenais plus moi-même.

Merci à mes parents de me supporter, dans tous les sens du terme, depuis tant d'années. Je remercie également ma sœur Cécile, ma nièce Eléna, mon neveu Alexandre, mais aussi ma marraine Karine et ma filleule Amalia, en espérant avoir enfin plus de temps à vous consacrer. Merci à mes cousins et cousines, en souhaitant que nous restions toujours proches et unis : Jade, Elodie, Sébastien, Axel et Hadrien.

Merci à tous mes chers amis, j'ai grandi avec vous et j'espère que nos chemins resteront pour toujours imbriqués : Claire, Ingrid, Coralie, Isabelle, Florian, Geoffroy, Delphine, Julien, Christel, Sébastien et Anne-Sophie. Je remercie tous les co-internes qui ont vécu avec moi les bons et les moins bons moments de cet internat, dont certains sont devenus de véritables amis : Lorraine, Apolline, Laura A., Antonin, Laura L., Johan, Eugénie et Manon. Merci enfin à Nolan, pour ta présence apaisante à mes côtés sur la dernière ligne droite.

Table des matières

Remerciements	2
Listes des abréviations	5
INTRODUCTION	6
Définition	6
Description initiale	6
Epidémiologie	6
Physiopathologie	6
Mutation somatique en mosaïque	6
Protéine G et système adénylate-cyclase	7
Mutation activatrice	7
Empreinte parentale	8
Manifestations cliniques	8
Atteinte cutanée	8
Dysplasie fibreuse des os	8
Puberté précoce périphérique	9
Hyperthyroïdie	10
Atteinte hypophysaire	10
Hypercorticisme	11
Fuite urinaire de phosphate	11
Autres atteintes décrites	11
Difficultés diagnostiques	12
Justification de l'étude	12
Objectif	13
PATIENTS ET METHODES	13
Patients	13
Critères d'inclusion et d'exclusion	13
Protocole	14
Méthodes	14
Analyses statistiques	15
RESULTATS	15
Population totale	15
Présentation clinique	16
Evaluation initiale	16

Evolution.....	16
Puberté précoce périphérique	17
Tableau clinique	17
Echographie pelvienne	17
Dosages hormonaux.....	17
Traitements médicamenteux	18
Prise en charge chirurgicale	18
Puberté précoce centrale secondaire	19
Evolution.....	19
Atteintes gonadiques des garçons	19
Dysplasie fibreuse des os	20
Tableau clinique	20
Complications.....	20
Traitements	21
Tâches cutanées hyperpigmentées.....	21
Hyperthyroïdie	21
Hypercorticisme	22
Atteinte hypophysaire.....	23
Fuite urinaire de phosphate.....	24
Autres comorbidités.....	24
Analyses génétiques.....	25
DISCUSSION	25
CONCLUSION	28
TABLEAUX.....	29
Tableau 1.A Caractéristiques cliniques des filles au cours de l'évolution.....	29
Tableau 1.B Caractéristiques cliniques des garçons au cours de l'évolution.....	30
Tableau 2. Evolution du nombre de patients par atteinte.....	31
FIGURES	32
Figure 1. Evolution du nombre d'atteintes selon le sexe.....	32
1. A Evaluation initiale.....	32
1.B Evaluation finale.....	32
Figure 2. Age au diagnostic des différentes atteintes	33
Références.....	34
RESUME	40

Listes des abréviations

ACTH : adrénocorticotrophine

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

CRMERCD : centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance et du développement

FD : fibrodysplasie

FGF23 : fibroblast growth factor 23

FSH : hormone folliculo-stimulante

FUP : fuite urinaire de phosphate

G α s : sous-unité alpha stimulatrice de la protéine G

G $\beta\gamma$: dimère bêta-gamma de la protéine G

GDP : guanosine diphosphate

GH : hormone de croissance

GHRH : growth hormone-releasing hormone

GTP : guanosine triphosphate

HC : hypercorticisme

HGH : hypersécrétion de GH

HGPO : hyperglycémie par voie orale

HT : hyperthyroïdie

IGF1 : insuline growth factor 1

IRM : imagerie par résonance magnétique

LH : hormone lutéinisante

LHRH : hormone de libération des gonadotrophines hypophysaires

NESP55 : neuroendocrine secretory protein 55

PCR : polymérase chain reaction

PPP : puberté précoce périphérique

PTH : hormone parathyroïdienne

RIA : radio immunoassay

SDHA : sulfate de déhydroépiandrostérone

T3 : triiodothyronine

T4 : thyroxine totale

TC : taches cutanées

TDAH : trouble-déficit de l'attention avec hyperactivité

TRP : taux de réabsorption tubulaire du phosphore

TSH : hormone thyro-stimulante

XL α s : extra large α -like protein

INTRODUCTION

Définition

Le syndrome de McCune-Albright est une maladie génétique non transmissible qui associe des taches cutanées hyperpigmentées, des lésions de fibrodysplasie osseuse et des manifestations endocriniennes, dont la plus fréquente est la puberté précoce périphérique.

Description initiale

En 1936, le cas d'une jeune fille présentant l'association d'une puberté précoce, de taches cutanées pigmentées et de lésions disséminées d' « ostéite fibrokystique » a été décrit pour la première fois par le pédiatre américain Donovan James McCune.(1) En reprenant la littérature avec Hilde Bruch, ils identifièrent 7 cas similaires survenus chez des filles, et 5 cas partiels chez des garçons associant les taches pigmentées et les lésions osseuses disséminées sans puberté précoce.(2) Quelques mois plus tard, l'endocrinologue américain Fuller Albright et son équipe décrivent à leur tour 4 cas de filles présentant la même triade, ainsi qu'un cas très proche de garçon ayant eu une puberté normale mais avec une avance de maturation osseuse.(3)

Par la suite, d'autres atteintes endocriniennes associées aux lésions cutanées et osseuses ont été décrites : hyperthyroïdie par Benedict en 1962(4), acromégalie par Scurry en 1964(5), ou encore hypercorticisme par Aarskog en 1968(6).

Epidémiologie

Il s'agit d'une maladie rare pour laquelle les données épidémiologiques sont très limitées. Sa prévalence est estimée entre 1 pour 100 000 et 1 pour 1 000 000 à travers le monde, avec une nette prédominance dans le sexe féminin.(7,8)

Physiopathologie

Mutation somatique en mosaïque

L'étude détaillée des phénotypes des patients a permis de réaliser plusieurs constatations : les glandes endocrines impliquées sont variables d'un individu à un autre, les os atteints ont souvent une répartition hémicorporelle, les lésions cutanées suivent généralement les lignes de développement embryologique de Blaschko, et ce syndrome n'est pas héritable. Ces observations ont donc conduit Happle à écarter l'hypothèse d'une mutation génétique germinale, au profit de celle d'une mutation somatique post-zygotique en mosaïque, avec une létalité systématique en cas de forme germinale.(9)

Protéine G et système adénylate-cyclase

L'atteinte protéiforme du syndrome de McCune-Albright était évocatrice d'une pathologie de la régulation cellulaire. Les anomalies endocriniennes constatées résultant d'une dysfonction des axes hormonaux de FSH, LH, TSH, GHRH et ACTH, Lee a donc émis l'hypothèse d'une implication de leur second messenger intracellulaire commun, l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), et donc d'un défaut moléculaire intéressant le système adénylate-cyclase couplé aux récepteurs hormonaux par l'intermédiaire d'une protéine G.(10)

Les protéines G sont exprimées de façon ubiquitaire dans l'organisme et sont un élément fondamental de nombreuses voies de transduction du signal. Lorsque le ligand – ici l'une des hormones précédemment citées – se fixe à son récepteur à 7 domaines transmembranaires, la protéine G qui y est couplée à la surface interne de la membrane cellulaire se fixe au récepteur. La sous-unité $G\alpha$ libère alors le guanosine diphosphate (GDP) qui lui est lié pour s'associer à un guanosine triphosphate (GTP). Ceci dissocie la sous-unité $G\alpha$ du dimère $G\beta\gamma$, chacun pouvant ainsi déclencher différentes cascades de signalisation.

Parmi la vingtaine de sous-unités $G\alpha$ existant dans l'organisme, celle qui appartient aux protéines G couplées aux récepteurs hormonaux auxquels nous nous intéressons est une sous-unité dite stimulatrice ($G\alpha_s$). Lorsqu'elle est liée à une molécule de GTP, son rôle est d'activer le système adénylate-cyclase afin d'augmenter la synthèse de l'AMPc. Une fois sa fonction accomplie, la fonction GTPasique intrinsèque de $G\alpha_s$ hydrolyse le GTP en GDP, ce qui entraîne le réassemblage des sous-unités $G\alpha_s$ et $G\beta\gamma$. La protéine G, qui retrouve ainsi sa conformation initiale, est alors inactivée.(11)

Mutation activatrice

En 1991, l'équipe de Spiegel a mis en évidence, chez des patients présentant le syndrome de McCune-Albright, des mutations de la sous-unité $G\alpha_s$.(12) Ces mutations conduisent à une inhibition de l'activité GTPasique intrinsèque de cette sous-unité, et de ce fait à une activation constitutive de l'adénylate-cyclase, et donc à une augmentation non contrôlée de la production d'AMPc dans la cellule.(13,14) Il s'agit de mutations somatiques ponctuelles localisées dans l'exon 8 du gène *GNAS1*, situé sur le bras long du chromosome 20 (position 20q13). Ces mutations faux-sens conduisent le plus souvent à la substitution d'une arginine en position 201 par une cystéine (R201C), une histidine (R201H) ou une glycine (R201G).(12,15) Elles surviennent à une phase précoce du développement post-zygotique, et la population monoclonale mutée se répartit de façon variée au sein des différents tissus embryonnaires, expliquant le mosaïcisme des symptômes. Le délai entre la division zygotique et l'apparition de la mutation semble être le facteur déterminant de la sévérité du phénotype, qui serait plus grave lorsque la mutation apparaît très tôt au cours du développement.(16)

Empreinte parentale

Le locus de GNAS1 est soumis à un mécanisme d'empreinte complexe.(17) La présence de plusieurs promoteurs de transcription, associée à un phénomène d'épissage alternatif des premiers exons du gène, permet la synthèse d'au moins 4 produits différents : la sous-unité *Gαs*, l'*Extra Large as-like protein* (XLas), la *Neuroendocrine Secretory Protein 55* (NESP55) et un transcrit non traduit de l'exon 1A. De par la méthylation spécifique des promoteurs, les transcrits XLas et de l'exon 1A ne sont exprimés que sur l'allèle paternel tandis que le transcrit NESP55 n'est exprimé que sur l'allèle maternel.(18,19) Concernant le transcrit *Gαs*, l'empreinte parentale est encore plus complexe puisqu'elle semble variable d'un tissu à l'autre. Ainsi l'hypophyse exprime l'allèle maternel, les acromégalies étant donc associées à des mutations sur cet allèle, tandis que d'autres tissus comme les cellules de la granulosa expriment les 2 allèles, les pubertés précoces périphériques pouvant donc être causées par une mutation sur l'un ou l'autre.(20,21)

Manifestations cliniques

Atteinte cutanée

Les tâches cutanées typiques, classiquement supérieures à 2 cm de grand axe, sont de couleur café-au-lait ou marron foncé. Leurs bordures sont irrégulières et émiettées, en carte de géographie, contrairement aux tâches pigmentées observées dans la neurofibromatose de type 1, dont les limites sont très régulières. Elles se répartissent selon des localisations métamériques, et respectent la ligne médiane. Elles peuvent être présentes dès la naissance ou apparaître avec le temps.(22)

Dysplasie fibreuse des os

Les lésions osseuses consistent en une prolifération localisée de tissu fibreux au sein de la moelle osseuse, ce qui définit la fibrodysplasie osseuse. Elle touche préférentiellement la diaphyse ou la métaphyse des os longs, mais peut également toucher les os plats, le rachis ou le massif facial. Elle est qualifiée de monostotique ou de polyostotique selon qu'elle atteint 1 ou plusieurs os. Radiologiquement, elles sont plus ou moins soufflantes, lysantes ou condensantes, homogènes ou hétérogènes, mais elles ne rompent pas la corticale et n'envahissent jamais les parties molles.(23,24) On estime que 90% des lésions de fibrodysplasie apparaissent avant l'âge de 15 ans.(25)

Ces lésions peuvent être asymptomatiques, ou au contraire provoquer des douleurs osseuses, des déformations avec possible retentissement sur les tissus adjacents, ou encore des fractures par fragilisation osseuse. Les lésions crânio-faciales peuvent en particulier se compliquer d'atteintes neurosensorielles par compression des nerfs crâniens, de troubles fonctionnels naso-sinusiens par obstruction des orifices de drainage ou encore de préjudices esthétiques. Quant aux lésions des membres, elles peuvent également entraîner des séquelles fonctionnelles à long terme, sur la marche

par exemple.(26,27) Il existe également une forte association entre la présence d'une scoliose et la fibrodysplasie osseuse.(28–30) Etant des zones de remodelage osseux exacerbé, ces lésions présentent par ailleurs un risque augmenté de dégénérescence sarcomateuse, qui doit notamment être recherchée si les douleurs deviennent d'horaire inflammatoire.(31)

Il existe actuellement 2 types de traitement auxquels il est possible de recourir dans la prise en charge de la fibrodysplasie osseuse. La chirurgie peut permettre de prévenir ou traiter les fractures, mais aussi de corriger les déformations.(32,33) Les bisphosphonates ont eux pour objectifs de renforcer le tissu osseux afin de prévenir les fractures et les déformations, et de diminuer les douleurs.(34–36)

Puberté précoce périphérique

La puberté précoce est définie par l'apparition de signes pubertaires avant 8 ans chez la fille ou avant 9 ans chez le garçon. Celle observée chez ces patients est d'origine périphérique, c'est-à-dire qu'elle survient par autonomisation gonadique indépendante des gonadotrophines hypophysaires. Chez la fille, on observe alors fréquemment la présence de kystes ovariens souvent récidivants, qui peuvent être unilatéraux ou bilatéraux.(37) La présentation clinique est caractérisée par l'apparition de métrorragies très rapidement après les premiers signes pubertaires, voire de façon inaugurale. Chez le garçon, on peut constater une macro-orchidie ou des microcalcifications testiculaires, y compris en l'absence d'avance pubertaire.(38)

A la phase aiguë, les principales complications associent celles de toute puberté précoce, à savoir principalement les difficultés psycho-sociales engendrées par le décalage physique et psychologique entre le patient et les autres enfants de son âge, et celles des kystes ovariens, c'est-à-dire les torsions d'annexe et les ruptures de kyste. Les patients ayant présenté une puberté précoce périphérique ont également secondairement un risque plus élevé de puberté précoce centrale, par stimulation de l'axe gonadotrope.(7) A long terme, le retentissement concerne principalement la croissance et donc la taille finale, mais aussi la fertilité.(39) Enfin il existe également un risque accru de cancer du sein, qui pourrait être favorisé par l'association avec un excès d'hormone de croissance.(40,41)

Les différentes options thérapeutiques actuellement disponibles en traitement de la puberté précoce périphérique sont les inhibiteurs de l'aromatase, répartis en différentes générations de plus en plus efficaces, et les anti-androgènes. En cas d'apparition d'une puberté précoce centrale secondaire, le traitement est le même que pour les pubertés précoces centrales primitives, à savoir les agonistes de la gonadolibérine (LHRH).(42,43)

Hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie est la 2^e atteinte endocrinienne la plus fréquente dans le syndrome de McCune-Albright.(44) Elle se manifeste classiquement par une tachycardie, une agitation psychomotrice, un amaigrissement, une hypersudation et une accélération du transit. Elle est d'origine périphérique par autonomisation de la glande thyroïde, et elle s'accompagne très fréquemment de l'apparition progressive d'un goître. Elle peut survenir à n'importe quel âge.

L'échographie thyroïdienne est d'interprétation difficile, retrouvant une hypervascularisation, ainsi qu'un aspect hétérogène pseudonodulaire à prédominance hypoéchogène de la glande, de façon localisée ou diffuse.(45) L'évolution vers un carcinome thyroïdien étant possible, il est nécessaire de réaliser une cytoponction de tout nodule dont l'aspect échographique serait suspect.(46) En l'absence de symptomatologie, il est néanmoins recommandé de dépister régulièrement l'apparition d'une hyperthyroïdie infraclinique, en effet la déminéralisation osseuse dont elle est responsable peut majorer les symptômes de la fibrodysplasie osseuse.(47)

Il existe plusieurs traitements possibles de l'hyperthyroïdie. Les antithyroïdiens de synthèse sont généralement très efficaces mais ils ont uniquement un effet suspensif et doivent donc être mis en place sur une longue durée. Les alternatives définitives au traitement médicamenteux au long cours sont la thyroïdectomie totale réalisée chirurgicalement ou le traitement par iode radioactif.(48–50)

Atteinte hypophysaire

Une autonomisation antéhypophysaire peut également survenir dans ce syndrome, ce qui entraîne une hypersécrétion d'hormone de croissance (GH) et/ou de prolactine. Cette autonomisation peut s'associer ou non à l'apparition d'un adénome hypophysaire.(51,52)

L'acromégalie se manifeste par un syndrome dysmorphique acquis caractérisé par un élargissement des extrémités et de la mâchoire, ainsi qu'un épaissement des tissus mous. Elle peut s'accompagner d'un syndrome d'apnée du sommeil, de douleurs articulaires, d'une hypertension artérielle et d'une intolérance au glucose. Chez l'enfant on observe en premier lieu une accélération de la vitesse de croissance. Elle est susceptible d'aggraver les lésions de fibrodysplasie osseuse, d'autant plus si cette dernière concerne la région crânio-faciale. Si nécessaire, elle peut être traitée par un analogue de la somatostatine, ou par une résection trans-sphénoïdale de l'adénome le cas échéant.(53,54) En revanche la radiothérapie est contre-indiquée en raison d'une majoration du risque de transformation sarcomateuse de la fibrodysplasie.(55)

L'hyperprolactinémie peut se révéler par une gynécomastie chez le garçon, un retard pubertaire, des troubles sexuels ou encore une infertilité. En cas de symptomatologie importante, elle peut être traitée par un agoniste dopaminergique.

Hypercorticisme

Le tableau clinique est celui d'un syndrome de Cushing, c'est-à-dire une cassure de la croissance staturale associée à une prise pondérale accélérée avec une répartition facio-tronculaire des graisses, un faciès lunaire, une peau fragile avec des vergetures pourpres et des ecchymoses faciles, un hirsutisme, une asthénie intense, une fonte musculaire, une hypertension artérielle, une tendance au diabète, et parfois un hyperandrogénisme.(56,57)

La sécrétion de cortisol peut être réduite par l'utilisation de certains médicaments, en particulier le mitotane ou la métyrapone. En cas de contre-indication ou de résistance aux traitements médicamenteux, on peut proposer une ablation de la surrénale atteinte, ou des deux surrénales si l'atteinte est bilatérale.(58,59)

Fuite urinaire de phosphate

La dysplasie fibreuse des os peut s'accompagner d'une anomalie du bilan phosphocalcique qui se manifeste par une hypophosphorémie, secondaire à une perte rénale de phosphate, que l'on peut évaluer par la diminution du taux de réabsorption tubulaire du phosphore (TRP).(60) Ceci est causé par l'hypersecretion de *Fibroblast Growth Factor 23* (FGF23) au sein des lésions de fibrodysplasie osseuse.(61) Son traitement comprend la supplémentation en phosphore, ainsi qu'en vitamine D qui a notamment pour rôle de diminuer la phosphaturie.

Bien qu'il y ait eu plusieurs descriptions d'hyperparathyroïdie associée à la dysplasie fibreuse (62,63), aucune mutation du gène *GNAS* n'a jamais été retrouvée chez ces patients (64), et la physiologie de la régulation parathyroïdienne ne semble pas cohérente avec l'apparition d'une hyperparathyroïdie par une mutation activatrice de *Gαs*. A l'heure actuelle, l'hyperparathyroïdie n'est plus considérée comme faisant partie du spectre des atteintes endocriniennes du syndrome de McCune-Albright.(8)

Autres atteintes décrites

Plusieurs études ont décrit une association entre les mutations du gène *GNAS* et la survenue de polypes gastro-intestinaux, de pancréatite aiguë ou chronique, de cholestase hépatique et de tumeurs hépato-biliaires ou pancréatiques.(65–69)

Une dysfonction des plaquettes a été rapportée chez 3 enfants atteints du syndrome de McCune-Albright.(70) Une exploration de la fonction plaquettaire devrait donc être réalisée chez ces patients,

en particulier avant les chirurgies de fibrodysplasie, qui sont fréquemment hémorragiques du fait de l'hypervascularisation du tissu osseux.

Enfin des atteintes cardiaques (tachycardie inexpliquée sans hyperthyroïdie, mort subite avec mutation GNAS retrouvée dans le tissu cardiaque), mais aussi neuropsychiatriques (retard des acquisitions, trouble anxieux, schizophrénie) ont également été exceptionnellement décrites.(8)

Difficultés diagnostiques

De par sa physiopathologie particulière, le syndrome de McCune-Albright est caractérisé par une très large variabilité phénotypique. En effet, les tâches cutanées sont le seul signe potentiellement observable dès la naissance, puis les différentes atteintes osseuses et endocriniennes apparaissent avec le temps. Comme rapporté précédemment, les lésions osseuses peuvent être parfaitement asymptomatiques, en particulier dans les formes monostotiques. Elles peuvent donc rester occultes, à moins d'être découvertes de façon fortuite ou de les rechercher spécifiquement. Quant aux atteintes endocriniennes, si elles restent rarement méconnues une fois actives, leur âge de survenue est très variable. Enfin, il existe de nombreuses formes incomplètes, c'est-à-dire incluant uniquement 2 atteintes au lieu de 3, d'autant plus à l'âge pédiatrique où toutes les atteintes ne sont pas encore forcément révélées.(71,47)

Concernant la confirmation par diagnostic moléculaire, elle est encore plus difficile à obtenir. En effet étant donné la répartition en mosaïque de la mutation au sein du corps, le rendement de la recherche sur les leucocytes du sang circulant est très faible. Il est bien meilleur lors de la recherche sur un prélèvement tissulaire pathologique, néanmoins les biopsies ou prélèvements chirurgicaux sont rarement nécessaires dans la prise en charge de ces atteintes, à l'exception potentielle des kystectomies ovariennes et des ostéosynthèses préventives ou post-fracturaires. Il est donc peu fréquent de pouvoir confirmer génétiquement le diagnostic.(72)

Justification de l'étude

A l'heure actuelle, les données concernant l'ensemble des caractéristiques cliniques et l'évolution des patients atteints de syndrome de McCune-Albright sont limitées.

Une étude au Chili a retranscrit l'évolution de 14 enfants présentant ce syndrome.(73) Trois équipes en Asie ont décrit des populations pédiatriques de respectivement 7 patients en Inde, 14 patients en Corée et 11 patients à Taïwan.(74–76) En Europe, une équipe scandinave a étudié 16 enfants présentant une fibrodysplasie osseuse avec ou sans syndrome de McCune-Albright, tandis que 2 études italiennes ont décrit respectivement 32 et 26 patients, la seconde comparant les caractéristiques des sujets masculins à celles des sujets féminins.(77,78) La plus importante étude

pédiatrique rassemblait 58 patients venant d'Allemagne, d'Autriche et de Suisse.(79) En revanche la seule cohorte française, issue du Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, ne comportait que 14 enfants.(80)

D'autres études ont réunis à la fois des sujets adultes et enfants, à savoir 15 patients aux Etats-Unis, 25 patients en Inde puis 140 patients à nouveau aux Etats-Unis.(10,81,8) Enfin une équipe australienne s'est intéressée aux complications à long terme chez 16 sujets adultes suivis pour un syndrome de McCune-Albright.(82)

Objectif

L'objectif de notre étude était donc de décrire la présentation clinique et paraclinique initiale et l'évolution des manifestations du syndrome de McCune-Albright au sein d'une large cohorte pédiatrique française.

PATIENTS ET METHODES

Patients

Cette étude observationnelle rétrospective de cohorte incluait tous les patients suivis pour un syndrome de McCune-Albright au sein du Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance et du Développement (CRMERCD) de l'Hôpital Robert Debré et de l'Hôpital Necker Enfants Malades à Paris. L'ensemble des patients a été sélectionné à l'aide de l'application CEMARA, créée en 2007 par la Banque Nationale de Données Maladies Rares, qui permet l'enregistrement de tous les patients suivis dans les Centres de Référence et de Compétence Maladies Rares.(83) La date de point de cette étude a été fixée au 31 juillet 2019.

Cette étude a été approuvée par le comité d'évaluation de l'éthique et de la recherche de l'hôpital Robert Debré (no. 2012-024).

Critères d'inclusion et d'exclusion

Etant données les difficultés diagnostiques déjà exposées pour cette pathologie, les critères d'inclusion ont été définis par :

- la présence d'au moins deux critères de la triade classique à savoir la puberté précoce périphérique, les taches cutanées hyperpigmentées et la dysplasie fibreuse des os
- ou la présence d'un critère de la triade ainsi que d'une autre endocrinopathie compatible
- ou des métrorragies isolées mais récidivantes sans autre étiologie retrouvée
- et un âge inférieur à 18 ans au moment du diagnostic.

Les patients présentant des tâches cutanées isolées, des lésions osseuses de fibrodysplasie isolées, un épisode unique de métrorragie sur kyste ovarien ou une macro-orchidie isolée ont été exclus.

Protocole

Les paramètres cliniques, radiologiques et biologiques, obtenus lors de l'évaluation initiale au sein du CRMERCD puis au cours du suivi jusqu'aux dernières informations cliniques disponibles, ont été recueillis.

Les données cliniques comprenaient : les circonstances diagnostiques, les paramètres auxologiques et du développement pubertaire, les tailles parentales, les examens cutané et osseux, la notion de douleur ou d'un autre symptôme associé, et la présence de comorbidités.

Les données radiologiques rassemblaient les résultats de tous les examens éventuellement réalisés : échographies pelviennes, abdominales ou thyroïdiennes, radiographies de squelette, y compris d'âge osseux, scintigraphies osseuses, scanners osseux ou abdominaux, explorant notamment les glandes surrénales, et IRM hypophysaires.

Les données biologiques regroupaient l'ensemble des dosages des hormones gonadiques, des gonadotrophines de base et/ou sous stimulation par LHRH, des androgènes surrénaliens, des cortico- et minéralocorticoïdes, de l'ACTH, des hormones thyroïdiennes, des hormones somatotropes, de la prolactine et des différents éléments du métabolisme phosphocalcique.

Méthodes

La puberté précoce était définie par la survenue d'une poussée mammaire ou de métrorragie avant 8 ans chez la fille, et par l'augmentation du volume testiculaire (>4 ml) ou de la longueur testiculaire (>25 mm) avant 9 ans chez le garçon, évalué selon la classification de Tanner.(84) Les radiographies d'âge osseux ont été interprétées à l'aide de l'Atlas de Greulich et Pyle.(85) La taille adulte correspondait chez la fille à la taille atteinte 2 ans ou plus après l'apparition des cycles menstruels.

L'imprégnation oestrogénique de l'utérus était définie sur les données de l'échographie pelvienne par une hauteur utérine supérieure ou égale à 35 mm, associée ou non à un renflement fundique et une ligne de vacuité. L'aspect des ovaires était également noté et le follicule ovarien était considéré comme kyste si son grand axe était supérieur ou égal à 10 mm.

Le caractère périphérique de la puberté précoce était confirmé par une sécrétion d'œstradiol ou de testostérone freinant la sécrétion des gonadotrophines (LH et FSH), non stimulables par le test au LHRH. Au contraire l'activation de l'axe gonadotrope de la puberté précoce centrale était démontrée par un test au LHRH montrant pic LH / pic FSH >0.66 ou pic LH \geq 5 UI/l.

L'hyperthyroïdie périphérique était diagnostiquée par une élévation des hormones thyroïdiennes T3 et T4 (parfois T3 seule), associée à une thyroïdostimuline (TSH) indosable. L'hypersécrétion de GH se définissait par une augmentation des dosages d'*Insuline Growth Factor 1* (IGF1) et de GH avec un test d'hyperglycémie par voie orale (HGPO) ne parvenant pas à freiner la sécrétion de GH. L'hyperprolactinémie correspondait à un dosage > 20 ng/ml.

L'hypercorticisme périphérique était défini par l'abolition du cycle du cortisol avec une cortisolémie élevée sur tout le nyctémère, notamment à minuit, une augmentation du cortisol libre urinaire et une adrénocorticotrophine (ACTH) effondrée, sans efficacité des différents tests de freinage (minute, faible et fort). L'hypersécrétion d'androgènes était évaluée sur le sulfate de déhydroépiandrostérone (SDHA), la 17-hydroxyprogestérone et la delta4-androstènedione.

Les différents dosages hormonaux ont été effectués par *radio immunoassay* (RIA) au sein des laboratoires d'hormonologie des 2 centres.

La fibrodysplasie était définie par la présence de lésions ostéolytiques ou ostéocondensantes compatibles sur les imageries osseuses lues par des radiologues ayant l'expérience de cette atteinte. La fuite urinaire de phosphate était diagnostiquée par une hypophosphorémie (<1.15 mmol/l), une diminution du TRP (<85%) et/ou une élévation du FGF23 >120 RUI/ml.

L'analyse moléculaire du gène GNAS1, que ce soit sur le sang circulant ou sur les éventuels prélèvements tissulaires, a été réalisée au sein du laboratoire des Pr Sultan et Paris au Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, par une technique de *Polymerase Chain Reaction* (PCR) permettant l'amplification sélective de l'allèle muté en position 201.(86)

Analyses statistiques

Les résultats de l'analyse descriptive ont été exprimés en pourcentages pour les résultats qualitatifs, et en valeurs médianes, suivies de l'écart interquartile, pour les résultats quantitatifs.

RESULTATS

Population totale

Au total, 44 patients ont été inclus, dont 35 filles (80%) et 9 garçons (20%), avec une répartition similaire des patients entre les 2 centres. Lors de l'évaluation initiale au centre de référence, l'âge médian était de 4.7 (2.5 – 7.7) ans, et les filles étaient nettement plus jeunes que les garçons, avec des âges médians respectifs à 4.5 (2.0 – 6.2) ans et 9.7 (7.8 – 12.7) ans.

Cinq enfants (11%) n'avaient bénéficié que d'une seule évaluation au centre de référence, et leurs dossiers ne contenaient aucune information concernant leur suivi ultérieur. Quant aux 39 autres patients, la durée médiane de suivi était de 8.3 (4.7 – 10.5) ans, similaire chez les garçons (8.1 [6.2 – 8.5] ans) et chez les filles (8.4 [4.0 – 11.0] ans).

Ainsi, lors de la dernière évaluation, l'âge médian était de 13.1 (9.7 – 17.0) ans, les filles étant là encore plus jeunes que les garçons, avec des âges médians respectifs à 12.0 (8.7 – 16.6) ans et 17.7 (14.9 – 18.5) ans. Sept patients (16%) ont été suivis jusqu'à l'âge adulte, dont 3 filles et 4 garçons.

Les **tableaux 1.A et 1.B** détaillent, respectivement pour les filles et les garçons, l'évolution des caractéristiques de chaque patient entre l'évaluation initiale et la dernière évaluation.

Présentation clinique

Evaluation initiale

Le nombre d'atteintes cliniques était variable lors de la première évaluation au CRMERCD (**Figure 1.A**):

- 1 seule atteinte chez 14 filles (32% de la cohorte) : pour 13 d'entre elles il s'agissait d'une puberté précoce périphérique, tandis qu'une patiente présentait un hypercorticisme néonatal
- 2 atteintes chez 14 enfants (32%) dont 10 filles et 4 garçons : des tâches cutanées et une puberté précoce chez 9 des filles, un hypercorticisme et des lésions de fibrodysplasie osseuse chez la 10^{ème} fille, une dysplasie fibreuse associée chez 3 garçons à des tâches cutanées et chez le 4^{ème} à une fuite urinaire de phosphate
- 3 atteintes chez 13 patients (29%) dont 10 filles et 3 garçons : des tâches cutanées chez chacun d'entre eux, une fibrodysplasie chez 12 patients, une atteinte gonadique chez 9 filles et 1 garçon, une hyperthyroïdie chez 2 garçons, un hypercorticisme chez une fille et une hypersécrétion d'hormone de croissance chez une autre
- 4 atteintes chez 3 enfants (7%) dont 1 fille et 2 garçons : des tâches cutanées et une dysplasie fibreuse dans tous les cas, associées à une puberté précoce et une hyperthyroïdie chez la fille, et associées à une fuite urinaire de phosphate et un hypercorticisme ou une hypersécrétion de GH chez les garçons.

Evolution

Sur les 39 patients suivis, 19 (49%) ont développé une nouvelle atteinte ou plus. Les 3 garçons présentaient chacun 1 atteinte supplémentaire, tout comme 7 des filles. En revanche 4 filles ont développé 2 nouvelles atteintes, 4 filles en ont présenté 3 et 1 fille a développé 5 atteintes supplémentaires.

Au terme de leur suivi, 6 filles (15%) avaient présenté exclusivement une puberté précoce sur kystes ovariens récidivants, 6 filles et 1 garçon (18%) comptaient 2 atteintes, 11 filles et 3 garçons (36%) en présentaient 3, 5 filles et 2 garçons (18%) rassemblaient 4 atteintes, 4 filles (10%) en associaient 5, et enfin 1 fille (3%) avait développé 7 atteintes. (**Figure 1.B**)

Puberté précoce périphérique

Tableau clinique

Toutes les filles ($n=35$) ont présenté une puberté précoce périphérique, en grande majorité dès l'évaluation initiale ($n=32$, 91%). L'âge médian d'apparition des premiers signes pubertaires était de 2.5 (1.0 – 5.6) ans. (**Figure 2**)

La thélarche fut le premier signe chez 19 des filles (54%), puis des métrorragies ($n=15$) apparurent entre 1 et 26 mois après la première poussée mammaire. Au contraire 8 enfants (23%) présentèrent des métrorragies inaugurales, avec l'apparition secondaire 1 à 30 mois plus tard de la thélarche. La première poussée mammaire et les métrorragies furent simultanées chez 6 filles (17%). Ces informations n'étaient pas disponibles pour 2 enfants.

Une avance d'âge osseux fut objectivée chez 23 filles (66%). Cette avance atteignait au maximum 1-2 ans chez 11 enfants, 2-3 ans chez 7 patientes, >3 ans chez 5 filles, dont >5 ans chez 1 enfant.

Echographie pelvienne

Sur les 31 filles dont l'échographie pelvienne au diagnostic était disponible, 30 présentaient un utérus oestrogénéisé, avec une longueur médiane de 45 (40 – 50) mm et une longueur maximale de 63 mm, et l'on retrouvait un ou plusieurs kystes ovariens chez 25 d'entre elles, avec une médiane de grand axe à 35 (23 – 44) mm et un grand axe maximal de 80 mm.

Au cours de l'évolution, les kystes étaient unilatéraux ($n=20$), à bascule ($n=10$), ou occasionnellement bilatéraux ($n=3$). Aucun kyste n'a été objectivé chez 1 enfant, et l'information n'était pas disponible pour 1 patiente. Le plus volumineux kyste visualisé avait un grand axe de 135 mm. Aucune torsion d'annexe n'a été rapportée chez ces patientes.

Dosages hormonaux

La concentration sérique d'œstradiol au diagnostic variait de <20 pg/ml ($n=12$, 38%), 20-100 pg/ml ($n=12$, 38%), à >100 pg/ml ($n=8$, 25%), avec un maximum à 355 pg/ml. Les mesures de FSH et LH, de base et sous stimulation par LHRH ($n=20$), montraient en grande majorité une sécrétion freinée.

Traitements médicamenteux

Six patientes n'ont jamais reçu de traitement, en raison de la survenue d'un seul épisode de métrorragie ($n=5$), ou de plusieurs épisodes mais sans caractère pubertaire évolutif lors de l'évaluation au CRMERCD ($n=1$). Sur les 3 enfants dont l'évolution à moyen terme était connue, l'une a ensuite développé une puberté normale sans récurrence de métrorragie, la 2nde a présenté une reprise pubertaire à 8 ans suivie d'une puberté rapide (réglée à 8 ans et 7 mois, Tanner S5 à 11 ans et 6 mois), et la 3^{ème} s'est stabilisée à un stade de Tanner S2 jusqu'à 9 ans ½.

Un traitement par létrozole, inhibiteur de l'aromatase de 3^{ème} génération, a été mis en place chez 21 patientes (60%) : en 1^{ère} ligne thérapeutique chez 15 d'entre elles, en 2^{ème} ligne chez 4 d'entre elles et en 3^{ème} ligne chez 2 d'entre elles, dont 5 en association avec l'acétate de cyprotérone. Il a été maintenu pendant 1 à 8 ans, et 5 patientes (24%) ont présenté des récurrences de métrorragies au cours du traitement.

L'acétate de cyprotérone, anti-androgène, a été prescrit à 11 patientes (31%) : 9 en 1^{ère} ligne thérapeutique, 1 en 2^{ème} ligne et 1 en 3^{ème} ligne, dont 5 en association avec le létrozole. Il a été poursuivi pendant quelques mois à 8 ans, selon l'efficacité et les alternatives disponibles. 5 enfants (45%) ont présenté des récurrences de kystes ovariens, avec ou sans métrorragies, sous traitement.

L'anastrozole, inhibiteur de l'aromatase de 2^{ème} génération a été introduit chez 5 patientes (14%) : 3 en 1^{ère} ligne thérapeutique et 2 en 2^{ème} ligne. Il a été prescrit pendant quelques mois à 3 ans selon l'efficacité, et tous les enfants ont présenté des récurrences de métrorragies sous traitement.

Enfin la testolactone, inhibiteur de l'aromatase de 1^{ère} génération, a été prescrite en 1^{ère} ligne chez 1 patiente (3%) pendant 3 ans et 9 mois, avec persistance des métrorragies.

Prise en charge chirurgicale

Une ponction de kystes ovariens a été réalisée à visée diagnostique chez 3 patientes, dont 2 ont permis d'obtenir une confirmation moléculaire. 3 enfants ont bénéficié d'une kystectomie, l'une en 1^{ère} ligne thérapeutique, les deux autres en 2^{ème} ligne avec apparition secondaire de kystes controlatéraux chez l'une d'elle ; les 3 ont abouti à la confirmation diagnostique. Un recours à l'ovariectomie unilatérale a eu lieu chez 2 jeunes filles, l'une en 1^{ère} ligne à 6 ans avec apparition secondaire de kystes ovariens controlatéraux, et l'autre à 16 ans en 5^{ème} ligne thérapeutique dans le cadre d'une atteinte unilatérale pure, les deux ayant confirmé le diagnostic.

Puberté précoce centrale secondaire

Suite à la prise en charge de leur puberté précoce périphérique, 8 patientes ont présenté une activation précoce de l'axe gonadotrope entraînant une reprise du développement pubertaire. Parmi elles, 7 avaient reçu un traitement par létrozole. La 8^{ème} avait eu une ovariectomie et développé secondairement une autonomisation ovarienne controlatérale, non traitée.

L'une de ces enfants a présenté cette puberté précoce centrale à l'âge de 3 ans et 3 mois, confirmée par un test au LHRH montrant une activation de l'axe gonadotrope. Elle est traitée par triptoréline, agoniste de la LHRH, depuis plus de 6 ans, permettant un bon contrôle de l'avance pubertaire.

Chez les 7 autres patientes, l'activation centrale a été constatée entre 7 ans 4 mois et 10 ans 6 mois. Six ont également été traitées par triptoréline pendant une période de 14 à 31 mois, avec finalement l'apparition des menstruations entre 10 et 13 ans. La 7^{ème}, non traitée, a été réglée à 9 ans 6 mois.

Evolution

L'âge de la ménarche définitive est connu pour 16 des filles de la cohorte : les 2 patientes non traitées ont été réglées respectivement à 8.6 ans et 11.8 ans ; les 7 patientes traitées et n'ayant pas présenté de puberté précoce centrale ont été réglées à un âge moyen de 11.2 ans (entre 10.4 et 12 ans) ; et les 7 patientes ayant présenté une puberté précoce centrale ont été réglées à un âge moyen de 11.3 ans (entre 9.5 et 13 ans).

Parmi ces 16 patientes, 10 (63%) ont présenté des cycles irréguliers ou des récurrences de kystes ovariens avec hyperestrogénie, nécessitant la mise en place d'un traitement macro-progestatif (acétate de chlormadinone, acétate de nomégestrol ou dydrogestérone).

Au terme du suivi, 1 enfant présentait des épisodes occasionnels de métrorragies, 7 adolescentes avaient des cycles irréguliers dont 2 avec des kystes ovariens à l'échographie pelvienne, et 5 patientes étaient porteuses de kystes ovariens sans métrorragies.

Au final, 10 patientes avaient atteint leur taille adulte, dont la médiane était de 162 (155 – 167) cm, avec toutefois un minimum à 139 cm. Chez les 9 patientes dont la taille cible génétique était connue, la différence médiane de la taille adulte moins la taille cible était de -1 (-5.2 – 0.5) cm, avec un minimum à -27 cm.

Atteintes gonadiques des garçons

Aucune histoire de puberté précoce n'a été retrouvée chez les garçons. Un adolescent était porteur de microcalcifications unilatérales de l'albuginée à l'échographie testiculaire lors de son unique

évaluation vers l'âge de 17 ans. Un autre adolescent a développé une pubarche précoce à 8 ans et 9 mois associée à une avance d'âge osseux de 15 mois, sans démarrage pubertaire précoce.

Dysplasie fibreuse des os

Tableau clinique

Des lésions de fibrodysplasie osseuse ont été observées chez 29 patients (66%), dont 20 filles (59%) et les 9 garçons (100%). L'âge médian au diagnostic était de 4.3 (2.1 – 7.7) ans, respectivement 4.1 (2.5 – 7.5) ans pour les filles et 6.3 (2.0 – 8.8) ans pour les garçons. (**Figure 2**)

Parmi eux, 22 patients présentaient des lésions lors de l'évaluation initiale, qui ont par la suite progressé en nombre ou en taille ($n=13$), sont restées stables ($n=6$), ou ont eu une évolution non connue ($n=3$). 7 autres patients ont développé des lésions osseuses secondairement au cours du suivi.

Au diagnostic, 9 patients avaient 1-4 os atteints, dont 3 sont restés stables par la suite ; 6 patients avaient 5-9 os atteints dont 2 sont restés stables ; 5 patients avaient 10-14 os atteints et ils ont tous progressé ; 2 patients avaient >15 os atteints, l'un a progressé et l'autre est resté stable. Les patients chez qui la fibrodysplasie osseuse est apparue durant le suivi ont développé entre 3 et 9 atteintes osseuses.

Ainsi lors de la dernière évaluation, 26 patients présentaient des lésions de fibrodysplasie : une seule patiente présentait une dysplasie monostotique pure, 2-4 os étaient atteints chez 6 patients, 5-9 os chez 9 patients, 10-14 os chez 6 patients, et >15 os chez 4 patients, avec un maximum de 24 os atteints.

L'atteinte osseuse a été révélée par une symptomatologie de douleurs ou de déformation chez 19 enfants (66%). Au contraire 10 patients (34%) ont été diagnostiqués lors de radiographies de dépistage, et 5 d'entre eux sont devenus symptomatiques secondairement.

Complications

Au total, 21 patients (72%) avaient des lésions qui impliquaient la région crânio-faciale. Huit d'entre eux souffraient de déformations de la face, 8 présentaient une atteinte ophtalmologique (exophtalmie, compression du nerf optique avec baisse d'acuité visuelle et/ou amputation du champ visuel), 5 avaient des troubles dento-maxillaires et 1 patiente présentait de sinusites chroniques.

D'autre part, 26 patients (90%) étaient porteurs de lésions impliquant les os longs des membres, avec pour 12 d'entre eux au moins 1 fracture sur ces lésions, dont 4 adolescents avec 6 fractures ou plus. Onze patients présentaient des séquelles à la marche (boiterie +/- inégalité de longueur des membres), dont 2 parmi eux, très invalidés, nécessitaient l'utilisation d'un fauteuil roulant. Une autre patiente présentait des lésions hyperalgiques non contrôlées altérant sévèrement sa qualité de vie.

Des lésions vertébrales étaient présentes chez 7 patients (24%), ayant occasionné chez 2 d'entre eux des fractures-tassements. Onze patients (38%) avaient une atteinte des os plats de la paroi thoracique ou pelvienne, compliquée d'une fracture costale chez l'une d'entre eux.

Une scoliose s'associait aux lésions de fibrodysplasie osseuse chez 9 enfants, dont 3 avec une scoliose sévère ayant nécessité la mise en place d'un corset puis une prise en charge chirurgicale. Cependant seuls 3 de ces enfants présentaient des lésions vertébrales objectivées sur les imageries. A noter qu'une autre patiente présentait également une scoliose sans lésion de fibrodysplasie osseuse connue mais avec une brachymétopie de certains rayons et des abcès dentaires récidivants.

Enfin l'un des garçons développa sur une lésion de fibrodysplasie mandibulaire un ostéosarcome chondroblastique à l'âge de 17 ans $\frac{1}{2}$, traité par chirurgie et chimiothérapie avec une évolution favorable.

Traitements

Une prise en charge chirurgicale a été nécessaire chez 14 patients (48%) : entre 1 et 4 opérations pour 11 d'entre eux, en revanche 1 fille et 2 garçons ont subi entre 11 et 15 opérations. La majorité de ces chirurgies était des ostéosynthèses des os longs, préventives ou post-fracturaires, mais 5 arthrodèses vertébrales et 2 décompressions du nerf optique ont été nécessaires, ainsi que plusieurs plasties osseuses de la face chez 2 patients.

Dix patients (34%) ont aussi reçu un traitement par bisphosphonates, en premier lieu par acide pamidronique, dont les indications étaient la douleur ($n=4$), l'atteinte ophtalmologique ($n=2$), la sévérité des déformations squelettiques ($n=2$) ou une déminéralisation osseuse sévère par association avec un hypercorticisme ($n=2$). La patiente avec les douleurs osseuses réfractaires a aussi bénéficié d'une seconde ligne de traitement par acide zolédronique.

Tâches cutanées hyperpigmentées

35 enfants (80%) présentaient une ou plusieurs tâches cutanées hyperpigmentées. Il s'agissait de 26 filles, soit 74% des filles, et 9 garçons soit 100% des garçons. L'âge d'apparition était difficile à déterminer, néanmoins parmi les patients dont il était connu ($n=16$), l'âge médian était de 0.4 (0.0 – 4.9) ans. (**Figure 2**)

Hyperthyroïdie

Une hyperthyroïdie périphérique fut diagnostiquée chez 6 patients de notre cohorte (14%), majoritairement par dépistage systématique ($n=5$), un seul étant symptomatique. L'âge médian au diagnostic était de 5.0 (2.6 – 7.6) ans, nettement plus précoce chez les 4 filles (2.5 [2.4 – 2.6] ans), qui

étaient alors déjà suivies, que chez les 2 garçons (7.9 [7.6 – 8.3] ans), qui effectuaient eux leur évaluation initiale. (**Figure 2**)

Le bilan auto-immun était négatif pour chacun d'entre eux. L'échographie thyroïdienne initiale retrouvait un goître hypervasculaire.

Le traitement par antithyroïdien de synthèse (carbimazole) a permis d'obtenir un bon contrôle de la fonction thyroïdienne. Cependant à l'échographie, des plages hypoéchogènes se sont progressivement développées, évoluant chez 5 d'entre eux vers un goître multihétéronodulaire, fixant à la scintigraphie.

Une thyroïdectomie totale a finalement été pratiquée chez une fille et un garçon, respectivement à l'âge de 16 ans ½ et 20 ans après 12 à 13 ans de traitement médical, devant le développement de nodules de plus en plus nombreux et volumineux (jusqu'à 35 mm de grand axe) avec un échappement biologique au traitement par carbimazole. Un premier nodule a été mis en évidence chez une patiente après 9 ans ½ de traitement médical, tandis que le 2^{ème} garçon présentait une stabilité radiologique et biologique à 7 ans ½ du début du traitement. L'évolution à long terme n'était pas connue pour 2 patientes.

Hypercorticisme

Cinq enfants de la cohorte (11%) ont présenté un syndrome de Cushing d'origine périphérique, dont 4 filles et 1 garçon. L'âge médian de la première constatation des symptômes était de 2.8 (0.5 – 3.0) mois. (**Figure 2**) Deux tableaux cliniques se distinguaient :

- une forme néonatale chez 4 enfants avec : retard de croissance intra-utérin harmonieux sévère ($n=2$), retard de croissance staturo-pondérale dès les premiers mois de vie ($n=4$), faciès cushingoïde ($n=4$), retard des acquisitions ($n=4$), troubles de l'oralité nécessitant une nutrition entérale prolongée ($n=3$), hypertension artérielle ($n=4$), diabète ($n=3$), stéatose hépatique ($n=3$) et déminéralisation osseuse sévère avec hypercalciurie compliquée d'une néphrocalcinose ($n=2$)
- une forme infantile chez une fillette, diagnostiquée à 1.4 ans du fait d'une absence d'accélération de la croissance staturale malgré une puberté précoce active.

Les imageries abdominales des 4 enfants avec une forme néonatale retrouvaient : une hyperplasie bilatérale des surrénales ($n=3$), macronodulaire ($n=1$) ou sans nodule visible ($n=2$), ou une dysplasie micronodulaire ($n=1$).

Concernant les formes néonatales, 2 furent traitées médicalement en première intention, par métyrapone ou par mitotane. Les 2 autres furent traitées d'emblée par surrénalectomie bilatérale, l'une à 4 mois de vie, l'autre à 14 mois. Ils nécessitèrent tous un traitement anti-hypertenseur associé,

et 2 d'entre eux eurent recours à l'insuline en raison d'un diabète, pendant respectivement 3 semaines et 5 mois.

Les 2 enfants traités médicalement développèrent comme complication une pneumocystose pulmonaire d'évolution favorable sous traitement. Le mitotane se révéla inefficace et fut relayé par de l'étomidate jusqu'à la surrénalectomie bilatérale finalement réalisée à 3 mois chez le garçon. En revanche le traitement par métyrapone permit d'obtenir un bon contrôle de l'hypercorticisme, et pu finalement être interrompu après 2 ans et 2 mois chez la patiente concernée. Plus de 2 ans après l'arrêt du traitement, le cycle du cortisol reste aboli mais le cortisol libre urinaire s'est normalisé et l'ACTH est redevenue dosable. Les 3 patients ayant subi une surrénalectomie bilatérale présente désormais une insuffisance surrénalienne chronique substituée.

La patiente avec la forme infantile fut pour sa part prise en charge par surveillance rapprochée, avec une diminution progressive de l'hypercorticisme. A 5 ans du diagnostic, les taux de cortisol et d'ACTH restaient fluctuants, avec un cycle du cortisol toujours aboli, mais très peu de symptômes hormis une persistance de l'hyperandrogénie.

Atteinte hypophysaire

Une hypersécrétion d'hormone de croissance (GH) est apparue au cours du suivi chez 5 patients (11%), dont 4 filles et 1 garçon. L'âge médian au diagnostic était de 4.6 (1.9 – 5.2) ans, nettement plus jeune chez les filles (3.2 [1.7 – 4.7] ans) que chez le garçon (10.6 ans). (**Figure 2**) La présentation clinique était assez pauvre chez les filles, en effet elles avaient toutes une accélération de la croissance staturale mais en contexte de puberté précoce active. En revanche le garçon présentait lui aussi une accélération de la croissance mais en l'absence de démarrage pubertaire.

Biologiquement, l'IGF1 était augmentée pour l'âge et le stade pubertaire, de 170 à 974 ng/ml, tout comme la GH de base, de 5.6 à 53.3 ng/ml, et cette dernière n'était pas freinée par l'HGPO. Une hyperprolactinémie était associée dans tous les cas, de 29 à 52.4 ng/ml, mais celle-ci était uniquement symptomatique chez le garçon qui a eu un retard pubertaire nécessitant un traitement par enanthate de testostérone.

Concernant l'IRM cérébrale, elle retrouvait un adénome hypophysaire chez le garçon, stable dans le temps, une hypertrophie hypophysaire globale plus ou moins hétérogène sans vrai adénome identifiable chez 3 des filles et une hypophyse morphologiquement normale chez la 4^{ème} fille.

Trois patientes furent traitées médicalement par lanréotide, analogue de la somatostatine, et/ou cabergoline, agoniste dopaminergique, permettant de diminuer les synthèses de GH et de prolactine

sans toutefois les normaliser. L'objectif était de réduire l'effet délétère de l'excès de GH sur la fibrodysplasie osseuse, déjà sévère chez ces 3 enfants.

Fuite urinaire de phosphate

Douze patients de la cohorte (27%) ont présenté un diabète phosphaté au cours de leur suivi. Ces 7 filles et 5 garçons avaient tous une dysplasie fibreuse polyostotique, soit 41% des fibrodysplasies. L'âge médian au diagnostic était de 8.3 (4.5 – 12.1) ans, et encore une fois les filles étaient plus jeunes que les garçons, avec des âges médians respectifs à 6.4 (4.5 – 9.5) ans et 10.7 (6.6 – 12.8) ans. (**Figure 2**) Ils ne présentaient pas de symptômes cliniques spécifiques hormis ceux de la dysplasie fibreuse à l'origine de cette fuite urinaire de phosphates.

Les anomalies biologiques étaient fluctuantes au cours du temps, selon l'évolutivité des lésions de fibrodysplasie osseuse. Nos patients ont présenté des hypophosphorémies profondes, jusqu'à 0.79 mmol/l, une diminution du TRP jusqu'à 47%, une élévation du FGF23 jusqu'à 282 RU/ml. On observait également une nette augmentation des phosphatases alcalines, fréquemment >1000 UI/l, et jusqu'à 4481 UI/l.

Ils ont été traités par supplémentation phosphorée ($n=7$) et vitaminothérapie ($n=12$) : cholécalférol ($n=4$) ou calcitriol ($n=8$) +/- calcifédiol ($n=1$).

L'évolution globale du nombre de patients par atteinte est résumée dans le **tableau 2**.

Autres comorbidités

Au total, 7 patients (16%) ont présenté des anomalies hépatiques : stéatose hépatique avec cytolyse et cholestase ($n=4$), dont 3 avec hypercorticisme néonatal (amélioration de l'échographie hépatique avec la correction de l'hypercorticisme), hépatomégalie inexplicée ($n=2$, dont 1 avec des anomalies morphologiques de la vésicule biliaire), et cytolyse hépatique isolée ($n=1$, dans un contexte de syndrome de Sjögren avec possible hépatite auto-immune associée).

Par ailleurs, 9 patients (20%) présentaient des troubles de nature neuropsychiatrique : retard majeur des acquisitions chez les 4 enfants avec hypercorticisme néonatal (bon rattrapage cognitif après la normalisation de l'hypercorticisme chez 1 seule fille, mais retard de langage persistant), trouble-déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH, $n=2$), troubles du comportement de type oppositionnel ($n=2$) et trouble anxieux ($n=1$).

Enfin, aucun patient n'a présenté d'anomalie pancréatique, cardiaque ou plaquettaire connue.

Analyses génétiques

Comme le montre les **tableaux 1.A et 1.B**, 37 patients (84%) ont bénéficié d'une recherche de la mutation du gène GNAS1 en position 201. Parmi eux, 35 (80%) ont eu une analyse réalisée sur le sang périphérique et 10 (23%) ont eu une analyse tissulaire : liquide de kyste ovarien ($n=3$), kyste ovarien total ($n=3$), ovaire entier ($n=2$), surrénale ($n=1$) et biopsie osseuse ($n=2$).

Une confirmation de l'anomalie génétique du syndrome de McCune-Albright a été obtenue pour 18 de ces patients (49%). 1 patiente avait une analyse positive dans le sang et les tissus, 2 enfants avaient une analyse positive sur le tissu et n'avaient pas eu d'analyse sanguine, 5 avaient une analyse positive sur le tissu et négative dans le sang et enfin 10 patients avaient une analyse positive dans le sang seul. Au total 11 analyses sanguines (31%) et 8 analyses tissulaires (80%) étaient positives (1 liquide de kyste ovarien négatif et l'analyse surrénalienne indisponible).

Plus le nombre d'atteintes était important, plus la probabilité d'être muté sur le sang périphérique était élevée : aucune patiente avec 1 seule atteinte au cours de leur suivi, 14% des patients avec 2 atteintes, 25% avec 3 atteintes, 67% avec 4 atteintes, 67% également avec 5 atteintes, et 100% avec 7 atteintes ($n=1$).

Sur les 18 résultats d'analyse génétique positifs, 12 (67%) retrouvaient la mutation R201H, 5 (28%) retrouvaient la mutation R201C, et dans 1 cas l'identification de la mutation n'était pas disponible.

DISCUSSION

Cette étude a permis de mettre en évidence, sur une cohorte pédiatrique de 44 patients bien phénotypés et avec une durée médiane de suivi de plus de 8 ans, non seulement la variabilité de la présentation clinique initiale du syndrome de McCune-Albright, révélé à l'âge médian de 4.5 ans et 9.7 ans respectivement chez les filles et les garçons, mais aussi la variabilité évolutive de la maladie.

Lors de l'évaluation initiale, environ un tiers des patients avaient 1 seule atteinte de la maladie, un tiers en avaient 2 et un tiers avaient 3 ou 4 manifestations. Lors de la dernière évaluation, la moitié des patients de cette cohorte présentait 1 ($n=10$) ou plusieurs (2 à 5, $n=9$) atteintes supplémentaires.

Le diagnostic a été réalisé chez la majorité des filles devant l'apparition de métrorragies en relation avec la présence d'un kyste de l'ovaire le plus souvent unilatéral, et chez la majorité des garçons devant l'association de signes osseux et cutanés, puisqu'aucun d'entre eux ne présentaient d'apparition précoce de la puberté ni de manifestations cliniques testiculaires symptomatiques, comme cela a pu être montré chez des patients plus âgés.(38,78)

Chez les filles, l'évolution de la puberté précoce périphérique a été d'une grande variabilité, en effet certaines d'entre elles n'ont présenté qu'un seul épisode de métrorragies n'ayant pour la plupart pas nécessité de traitement alors que d'autres patientes présentaient des métrorragies récidivantes avec puberté précoce évolutive nécessitant un traitement freinateur, seul ou en association, et qui a été variable en fonction du temps et des pratiques médicales. L'intérêt d'un traitement chirurgical conservateur à type de kystectomie a aussi été soulevé devant des kystes volumineux. Comme dans d'autres études, le traitement par le létrozole (inhibiteur de l'aromatase de 3^{ème} génération), indiqué actuellement dans les formes très évolutives, s'est avéré le plus efficace pour empêcher la récurrence des métrorragies et donc l'évolutivité des kystes.(42) Il est néanmoins important de souligner que l'évolution peut être associée à la survenue d'une puberté précoce centrale, comme décrit précédemment (7), nécessitant un traitement freinateur additionnel, afin d'empêcher l'évolutivité de la puberté et de préserver le pronostic statural adulte.

Par ailleurs, l'évolutivité de la maladie a été marquée par l'apparition et/ou la progression de l'atteinte osseuse chez 20 patients (50% de dysplasie fibreuse à l'évaluation initiale vs 67% à la dernière évaluation, dont 96% de dysplasie fibreuse polyostotique). Des complications sont aussi survenues sur le plan locomoteur, ophtalmologique ou esthétique chez 2/3 d'entre eux, liées essentiellement à l'évolutivité et à la localisation des lésions osseuses.

Environ 1/4 des patients ont également présenté une hypophosphorémie sans signes radiologiques de rachitisme, toujours associée à une dysplasie fibreuse polyostotique, et sans qu'un lien ait pu être établi avec l'aggravation des lésions osseuses.

Une hyperthyroïdie a été diagnostiquée à l'âge pédiatrique chez 14% de la cohorte. Dans tous les cas, elle a pu être contrôlée par le traitement médical, avant d'envisager un traitement radical devant l'apparition d'un volumineux goitre multinodulaire.(87)

Concernant l'hypercorticisme, notre étude a montré une prévalence relativement importante de cette pathologie très rare dans le syndrome de McCune-Albright, celle-ci étant de 11% dans notre cohorte pédiatrique, avec une répartition identique entre les filles et les garçons. Comme rapporté dans la littérature, tous les cas ont été diagnostiqués en période néonatale ou dans la petite enfance.(56) Notre étude a permis d'illustrer l'intérêt d'un traitement par métyrapone jusqu'à la résolution du syndrome de Cushing (spontanée après plusieurs mois ou années dans la majorité des cas décrits). En effet chez notre patiente, la métyrapone a pu être arrêtée vers l'âge de 2 ans ½ tout en évitant une surrénalectomie bilatérale, traitement proposé dans le passé.

L'atteinte hypophysaire est également apparue chez 11% de nos patients, représentée de façon similaire selon le sexe. L'indication thérapeutique a toujours été posée sur l'association avec une fibrodysplasie sévère, à laquelle l'hypersécrétion de GH pouvait être défavorable.

Notre étude n'a pas permis de révéler d'autres complications décrites plus volontiers dans les cohortes adultes publiées, comme les tumeurs hépatobiliaires et pancréatiques rapportées chez le jeune adulte. Cependant, il est important de souligner que le suivi à plus long terme pourrait permettre de mettre en évidence d'autres complications qui n'avaient pas été recherchées jusqu'à présent.

Lorsque l'on compare nos résultats à ceux de la principale étude pédiatrique existante, menée par Albers *et al.* (79), on observe une répartition des différentes atteintes assez proche de la nôtre, à savoir 88% de puberté précoce, 85% de taches cutanées, 78% de fibrodysplasie, 12% d'hyperthyroïdie, 7% d'hypersécrétion de GH, et également 12% d'atteintes hépatiques. Les principales différences sont les faibles prévalences de la fuite urinaire de phosphate (seulement 10%) et de l'hypercorticisme (2%).

En revanche, la grande cohorte américaine incluant 140 patients de tous âges (8) montre des prévalences relativement différentes, s'expliquant par l'âge plus avancé de leur population, mais aussi par d'autres causes plus ou moins claires. Ainsi, 98% de la cohorte présente une fibrodysplasie, car le recrutement des patients a été réalisé à partir de cette atteinte. De ce fait, la fuite urinaire de phosphate concerne 43% de la population totale, ce qui est similaire à la proportion observée chez nos patients avec dysplasie fibreuse. D'autre part, seuls 50% des femmes de cette étude ont développé une puberté précoce, ce qui paraît surprenant au regard des données pédiatriques. Au contraire 70% des hommes présentaient des anomalies gonadiques, en majorité diagnostiquées à l'échographie testiculaire systématique, qui est très rarement réalisée chez nos patients pédiatriques. Par ailleurs, l'hyperthyroïdie touchait 28% de la cohorte, mais les anomalies échographiques de la thyroïde atteignaient 66% des patients, tandis qu'elles ne sont quasiment jamais dépistées dans notre cohorte en l'absence d'anomalie du bilan thyroïdien. Quant aux taches cutanées, elles étaient présentes chez 66% des patients, l'hypersécrétion de GH chez 21% et l'hypercorticisme chez seulement 4%. Enfin, 4% de la cohorte avaient une atteinte hépatique associée, et 9% avaient une atteinte neuropsychiatrique.

Sur le plan moléculaire, nos résultats sont comparables à ceux de la littérature puisque la mutation du gène *GNAS1* a été retrouvée de manière inconstante sur le sang périphérique et plus souvent en cas d'atteinte multiple de la maladie. Ainsi, dans l'étude génétique de l'équipe de Montpellier (72), la présence de la mutation était confirmée dans plus de 90% des cas par l'analyse du tissu atteint, à l'exception du tissu cutané (27%). En revanche, à l'analyse du sang circulant, la confirmation génétique était possible chez 46% des patients présentant la triade classique, 21% des patients avec 2 atteintes et 8% avec 1 seule atteinte.

Au total, l'intérêt de cette étude a été de décrire la variabilité du mode de présentation et surtout l'évolution sur une durée médiane de 8 ans d'une cohorte pédiatrique bien phénotypée de cette maladie rare et complexe. Néanmoins, il est possible que le mode de révélation de l'affection ait pu être biaisé par le recrutement des patients de cette étude à partir de services spécialisés en endocrinologie au sein de deux hôpitaux universitaires pédiatriques (100% des filles avec puberté précoce). De plus les données actuelles ont été limitées du fait du caractère observationnel et rétrospectif de l'étude. Il nous faut aussi souligner la variabilité de la prise en charge en fonction du temps, liée au développement de nouvelles thérapeutiques et peut-être aussi des pratiques différentes entre les médecins qui ont pris en charge ces patients. De plus la preuve moléculaire de la maladie n'a pas pu être mise en évidence chez un nombre non négligeable de patients. Des techniques plus sensibles, comme la PCR de type « gouttelettes digitales », devraient rapidement permettre de mieux mettre en évidence la mutation.(88)

CONCLUSION

Cette étude a permis d'apporter une description exhaustive de l'évolution à l'âge pédiatrique des patients atteints de syndrome de McCune-Albright. Un suivi prolongé de cette population, y compris à l'âge adulte, serait nécessaire afin de mieux décrire de manière prospective l'évolutivité de la maladie selon les recommandations de prise en charge publiées (47), ainsi que d'éventuels facteurs pronostics. Une base de données prospective nationale voire européenne pourrait permettre de mieux décrire le risque de survenue des différentes complications de cette maladie rare ainsi que d'améliorer la prise en charge des patients.

TABLEAUX

Tableau 1.A Caractéristiques cliniques des filles au cours de l'évolution

Patients	EVALUATION INITIALE			DERNIERE EVALUATION				BIOLOGIE MOLECULAIRE	
	Age EI (ans)	Nb d'atteintes EI	Atteintes EI	Age DE (ans)	Durée suivi (ans)	Atteintes supplémentaires	Nb d'atteintes DE	Tissu analysé	Mutation
1	2,9	4	PPP, TC, HT, FD	12,0	9,1	FUP	5	sang	+(R201H)
2	6,6	3	PPP, TC, FD	16,6	10,1	FUP	4	sang	+(R201C)
3	7,5	3	PPP, TC, FD	14,0	6,6		3	sang/liquide kystique	-/-
4	2,5	3	PPP, TC, FD	10,5	8,0		3	sang	-
5	4,7	3	PPP, TC, FD	12,5	7,9		3	sang	+(R201C)
6	4,5	3	PPP, TC, FD	7,2	2,7	HGH	4	sang	+(R201C)
7	8,6	3	PPP, TC, FD	11,5	2,9		3	sang	+(R201H)
8	1,1	3	HC, TC, FD	2,3	1,1	PPP, HGH	5	sang/surrénale	?
9	7,7	3	PPP, TC, FD	9,7	2,0		3	sang	-
10	4,4	3	PPP, TC, FD	6,5	2,1	HGH	4	sang	+(R201C)
11	2,7	3	PPP, TC, FD	11,1	8,4		3	sang	+(R201H)
12	7,2	2	PPP, TC	16,9	9,7	FD	3	sang/ovaire	-/+ (R201H)
13	1,1	2	PPP, TC	6,7	5,7		2	sang	-
14	8,2	2	PPP, TC	16,7	8,5		2	sang	-
15	0,6	2	PPP, TC	6,0	5,4	HC, FD, FUP	5	sang	+(R201C)
16	4,7	2	PPP, TC	10,0	5,3		2	sang	-
17	5,9	2	PPP, TC	15,5	9,5		2	sang	-
18	5,7	2	PPP, TC	5,8	0,1		2	sang	-
19	0,2	2	HC, FD	23,0	22,7	TC, PPP, HGH, HT, FUP	7	sang/os/liquide kystique	+/+ (R201H)
20	1,5	2	PPP, TC	13,1	11,5	HT, FD, FUP	5	liquide kystique	+(R201H)
21	2,6	2	PPP, TC	22,1	19,5	FD	3		
22	1,0	1	PPP	3,3	2,3		1	sang/kyste	+(R201H)
23	3,1	1	PPP	12,0	8,9		1	sang	-
24	1,4	1	PPP	15,5	14,1		1		
25	0,2	1	HC	4,2	4,0	TC, PPP	3	sang	-
26	4,8	1	PPP	8,7	3,9		1	sang	-
27	8,4	1	PPP					sang	-
28	8,1	1	PPP	17,4	9,3	FD, FUP	3	sang/os	-/+ (R201H)
29	2,5	1	PPP	13,6	11,2	TC, FD, FUP	4	sang	-
30	2,4	1	PPP	10,3	7,9		1	sang/kyste	-/+ (R201H)
31	5,3	1	PPP	17,7	12,4	TC, FD	3	sang/kyste	-/+ (R201H)
32	4,6	1	PPP					sang	-
33	1,7	1	PPP	18,9	17,2	TC, HT, FD	4	sang	-
34	6,4	1	PPP	17,4	11,0		1	ovaire	+(R201H)
35	5,3	1	PPP	16,6	11,3	TC	2	sang	-

Tableau 1.B Caractéristiques cliniques des garçons au cours de l'évolution

Patients	EVALUATION INITIALE			DERNIERE EVALUATION				BIOLOGIE MOLECULAIRE	
	Age EI (ans)	Nb d'atteintes EI	Atteintes EI	Age DE (ans)	Durée suivi (ans)	Atteintes supplémentaires	Nb d'atteintes DE	Tissu analysé	Mutation
36	4,1	4	HC, TC, FD, FUP	9,7	5,7		4	sang	+
37	18,7	4	TC, HGH, FD, FUP						
38	17,0	3	TC, FD, AG					sang	-
39	7,3	3	TC, HT, FD	19,3	12,0		3		
40	9,7	3	TC, HT, FD	18,3	8,6	FUP	4		
41	10,6	2	FD, FUP	18,6	8,0	TC	3		
42	7,8	2	TC, FD						
43	8,8	2	TC, FD	17,1	8,3		2	sang	+(R201H)
44	12,7	2	TC, FD	14,2	1,4	FUP	3	sang	-

EI : évaluation initiale

DE : dernière évaluation

HC : hypercorticisme

PPP : puberté précoce périphérique

TC : tâches cutanées

HGH : hypersécrétion de GH

HT : hyperthyroïdie

FD : fibrodysplasie

FUP : fuite urinaire de phosphate

Tableau 2. Evolution du nombre de patients par atteinte

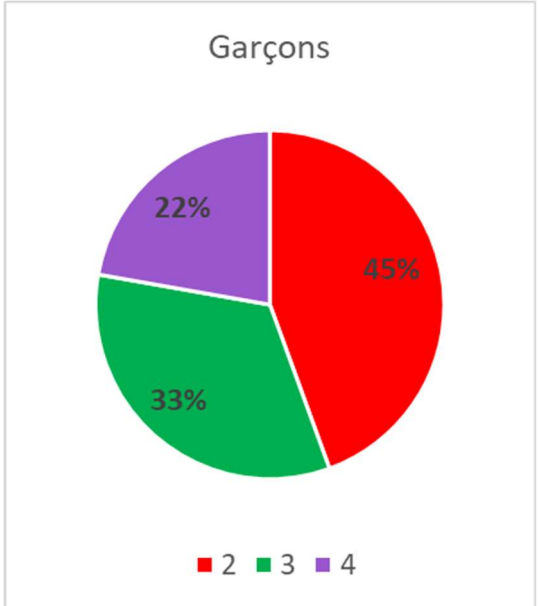
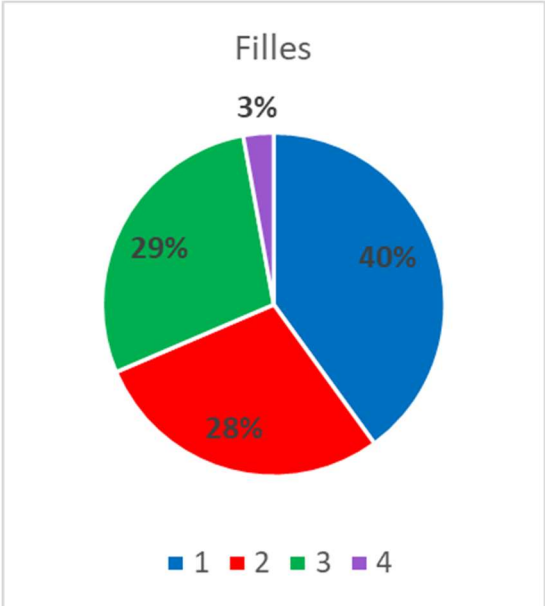
	EVALUATION INITIALE			EVOLUTION GLOBALE		
	Nb total	Filles	Garçons	Nb total	Filles	Garçons
Atteinte gonadique	33 (75%)	32 (91%)	1 (11%)	36 (82%)	35 (100%)	1 (11%)
<i>Puberté précoce</i>	32 (73%)	32 (91%)	0 (0%)	35 (80%)	35 (100%)	0 (0%)
Tâches cutanées	28 (64%)	20 (57%)	8 (89%)	35 (80%)	26 (74%)	9 (100%)
Dysplasie fibreuse	22 (50%)	13 (37%)	9 (100%)	29 (66%)	20 (57%)	9 (100%)
<i>Monostotique</i>	2 (5%)	1 (3%)	1 (11%)	1 (2%)	1 (3%)	0 (0%)
<i>Polyostotique</i>	20 (45%)	12 (34%)	8 (89%)	28 (64%)	19 (54%)	9 (100%)
Fuite urinaire de phosphate	3 (7%)	0 (0%)	3 (33%)	12 (27%)	7 (20%)	5 (56%)
Hyperthyroïdie	2 (5%)	0 (0%)	2 (22%)	6 (14%)	4 (11%)	2 (22%)
Hypercorticisme	4 (9%)	3 (9%)	1 (11%)	5 (11%)	4 (11%)	1 (11%)
Hypersécrétion de GH	2 (5%)	1 (3%)	1 (11%)	5 (11%)	4 (11%)	1 (11%)

Analysé sur la population totale de l'étude (n=44) : N (%)

FIGURES

Figure 1. Evolution du nombre d'atteintes selon le sexe

1. A Evaluation initiale



1.B Evaluation finale

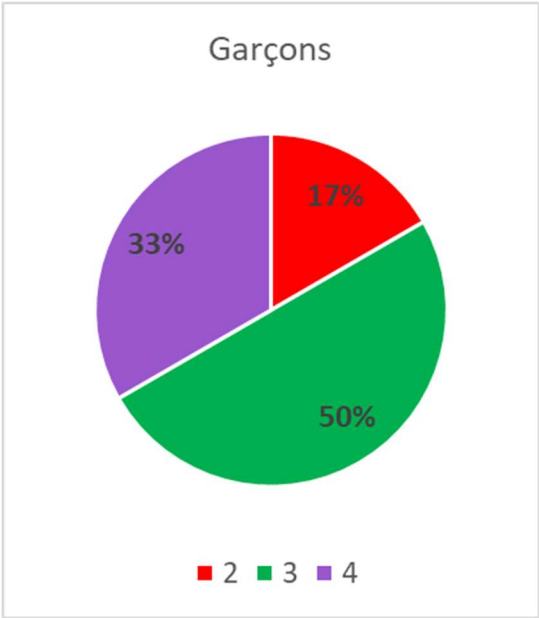
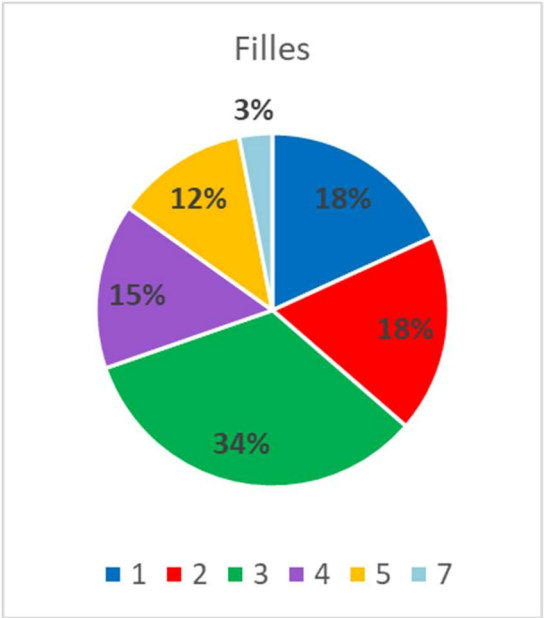
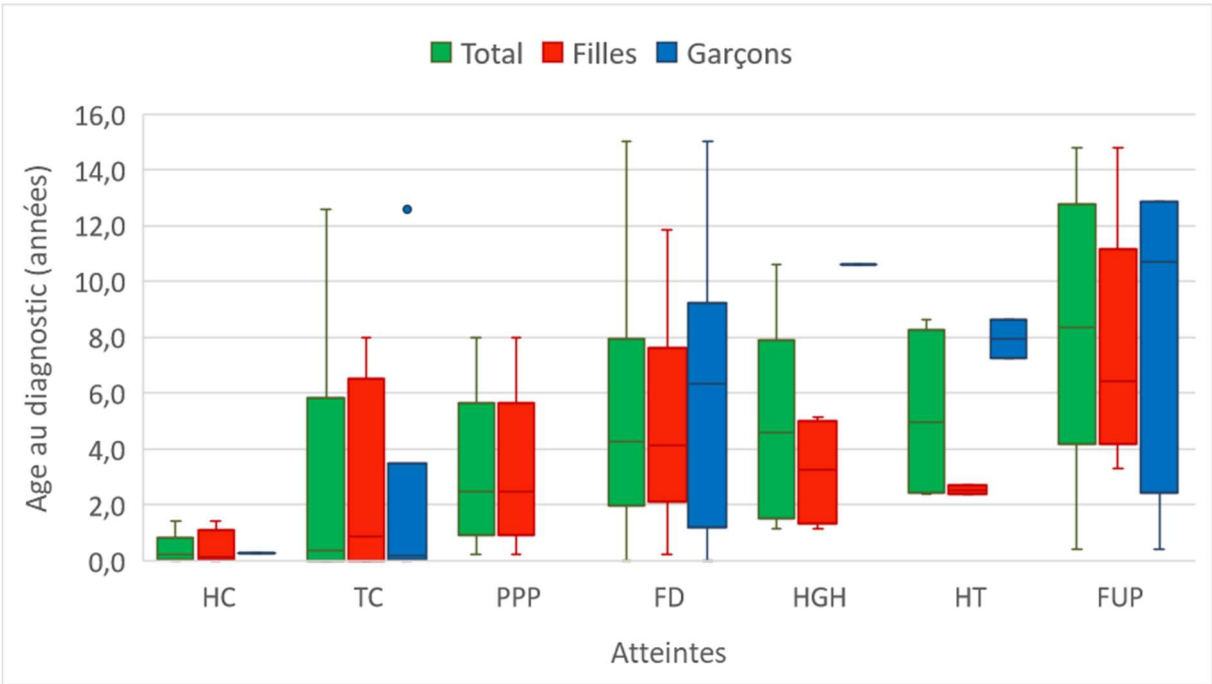


Figure 2. Age au diagnostic des différentes atteintes



Exprimé en médiane, écart interquartile, minimum, maximum et valeurs hors normes le cas échéant.

HC : hypercorticisme ; TC : tâches cutanées ; PPP : puberté précoce périphérique ; FD : fibrodysplasie
 HGH : hypersécrétion de GH ; HT : hyperthyroïdie ; FUP : fuite urinaire de phosphate

Références

1. McCune D. Osteitis fibro-cystica: The case of a nine year old girl who also exhibits precocious puberty, multiple pigmentation of the skin and hyperthyroidism. *Am J Dis Child*. 1936;52:743.
2. McCune D, 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*. 1937;54:806-48.
3. Albright F, Butler A, Hampton A, Smith P. Syndrome characterized by osteitis fibrosa disseminata, areas of pigmentation and endocrine dysfunction, with precocious puberty in females: report of five cases. *N Engl J Med*. 1937;216:727-46.
4. Benedict PH. Endocrine features in Albright's syndrome (fibrous dysplasia of bone). *Metabolism*. janv 1962;11:30-45.
5. Scurry MT, Bicknell JM, Fajans SS. Polyostotic Fibrous Dysplasia and Acromegaly. *Arch Intern Med*. juill 1964;114:40-5.
6. Aarskog D, Tvetraas E. McCune-Albright's syndrome following adrenalectomy for Cushing's syndrome in infancy. *J Pediatr*. juill 1968;73(1):89-96.
7. Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 19 mai 2008;3:12.
8. Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 24 mai 2012;7 Suppl 1:S4.
9. Happle R. The McCune-Albright syndrome: a lethal gene surviving by mosaicism. *Clin Genet*. avr 1986;29(4):321-4.
10. Lee PA, Van Dop C, Migeon CJ. McCune-Albright syndrome. Long-term follow-up. *JAMA*. 5 déc 1986;256(21):2980-4.
11. Bourne HR, Landis CA, Masters SB. Hydrolysis of GTP by the alpha-chain of Gs and other GTP binding proteins. *Proteins*. 1989;6(3):222-30.
12. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med*. 12 déc 1991;325(24):1688-95.
13. Schwindinger WF, Francomano CA, Levine MA. Identification of a mutation in the gene encoding the alpha subunit of the stimulatory G protein of adenylyl cyclase in McCune-Albright syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1 juin 1992;89(11):5152-6.
14. Ringel MD, Schwindinger WF, Levine MA. Clinical implications of genetic defects in G proteins. The molecular basis of McCune-Albright syndrome and Albright hereditary osteodystrophy. *Medicine (Baltimore)*. juill 1996;75(4):171-84.
15. Riminucci M, Fisher LW, Majolagbe A, Corsi A, Lala R, De Sanctis C, et al. A novel GNAS1 mutation, R201G, in McCune-albright syndrome. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. nov 1999;14(11):1987-9.
16. Riminucci M, Saggio I, Robey PG, Bianco P. Fibrous dysplasia as a stem cell disease. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. déc 2006;21 Suppl 2:P125-131.

17. Weinstein LS. The stimulatory G protein alpha-subunit gene: mutations and imprinting lead to complex phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2001;86(10):4622-6.
18. Hayward BE, Moran V, Strain L, Bonthron DT. Bidirectional imprinting of a single gene: GNAS1 encodes maternally, paternally, and biallelically derived proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 22 déc 1998;95(26):15475-80.
19. Lania A, Mantovani G, Spada A. G protein mutations in endocrine diseases. *Eur J Endocrinol.* nov 2001;145(5):543-59.
20. Mantovani G, Ballare E, Giammona E, Beck-Peccoz P, Spada A. The galpha gene: predominant maternal origin of transcription in human thyroid gland and gonads. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2002;87(10):4736-40.
21. Mantovani G, Bondioni S, Lania AG, Corbetta S, de Sanctis L, Cappa M, et al. Parental origin of Galpha mutations in the McCune-Albright syndrome and in isolated endocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2004;89(6):3007-9.
22. Benedict PH, Szabó G, Fitzpatrick TB, Sinesi SJ. Melanotic macules in Albright's syndrome and in neurofibromatosis. *JAMA.* 26 août 1968;205(9):618-26.
23. Fitzpatrick KA, Taljanovic MS, Speer DP, Graham AR, Jacobson JA, Barnes GR, et al. Imaging findings of fibrous dysplasia with histopathologic and intraoperative correlation. *AJR Am J Roentgenol.* juin 2004;182(6):1389-98.
24. Chapurlat RD, Orcel P. Fibrous dysplasia of bone and McCune-Albright syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* mars 2008;22(1):55-69.
25. 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. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* sept 2007;22(9):1468-74.
26. Collins MT. Spectrum and natural history of fibrous dysplasia of bone. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* déc 2006;21 Suppl 2:P99-104.
27. Paul SM, Gabor LR, Rudzinski S, Giovanni D, Boyce AM, Kelly MRN, et al. Disease severity and functional factors associated with walking performance in polyostotic fibrous dysplasia. *Bone.* mars 2014;60:41-7.
28. Leet AI, Magur E, Lee JS, Wientroub S, Robey PG, Collins MT. Fibrous dysplasia in the spine: prevalence of lesions and association with scoliosis. *J Bone Joint Surg Am.* mars 2004;86(3):531-7.
29. Mancini F, Corsi A, De Maio F, Riminucci M, Ippolito E. Scoliosis and spine involvement in fibrous dysplasia of bone. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc.* févr 2009;18(2):196-202.
30. Berglund JA, Tella SH, Tuthill KF, Kim L, Guthrie LC, Paul SM, et al. Scoliosis in Fibrous Dysplasia/McCune-Albright Syndrome: Factors Associated With Curve Progression and Effects of Bisphosphonates. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* sept 2018;33(9):1641-8.
31. Ruggieri P, Sim FH, Bond JR, Unni KK. Malignancies in fibrous dysplasia. *Cancer.* 1 mars 1994;73(5):1411-24.
32. Zhang X, Chen C, Duan H, Tu C. Radiographic classification and treatment of fibrous dysplasia of the proximal femur: 227 femurs with a mean follow-up of 6 years. *J Orthop Surg.* 16 nov 2015;10:171.

33. Lee JS, FitzGibbon EJ, Chen YR, Kim HJ, Lustig LR, Akintoye SO, et al. Clinical guidelines for the management of craniofacial fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis.* 24 mai 2012;7 Suppl 1:S2.
34. Plotkin H, Rauch F, Zeitlin L, Munns C, Travers R, Glorieux FH. Effect of pamidronate treatment in children with polyostotic fibrous dysplasia of bone. *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2003;88(10):4569-75.
35. Chapurlat RD, Gensburger D, Jimenez-Andrade JM, Ghilardi JR, Kelly M, Mantyh P. Pathophysiology and medical treatment of pain in fibrous dysplasia of bone. *Orphanet J Rare Dis.* 24 mai 2012;7 Suppl 1:S3.
36. Majoor BC, Appelman-Dijkstra NM, Fiocco M, van de Sande MA, Dijkstra PS, Hamdy NA. Outcome of Long-Term Bisphosphonate Therapy in McCune-Albright Syndrome and Polyostotic Fibrous Dysplasia. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* févr 2017;32(2):264-76.
37. Foster CM, Feuillan P, Padmanabhan V, Pescovitz OH, Beitins IZ, Comite F, et al. Ovarian function in girls with McCune-Albright syndrome. *Pediatr Res.* sept 1986;20(9):859-63.
38. Aversa T, Zirilli G, Corica D, De Luca F, Wasniewska M. Phenotypic testicular abnormalities and pubertal development in boys with McCune-Albright syndrome. *Ital J Pediatr.* 19 nov 2018;44(1):136.
39. Boyce AM, Casey RK, Ovejero Crespo D, Murdock CM, Estrada A, Guthrie LC, et al. Gynecologic and reproductive outcomes in fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 29 2019;14(1):90.
40. Huston TL, Simmons RM. Ductal carcinoma in situ in a 27-year-old woman with McCune-Albright syndrome. *Breast J.* oct 2004;10(5):440-2.
41. Majoor BC, Boyce AM, Bovée JV, Smit VT, Collins MT, Cleton-Jansen A-M, et al. Increased Risk of Breast Cancer at a Young Age in Women with Fibrous Dysplasia. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* 2018;33(1):84-90.
42. Estrada A, Boyce AM, Brillante BA, Guthrie LC, Gafni RI, Collins MT. Long-term outcomes of letrozole treatment for precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(5):477-83.
43. Neyman A, Eugster EA. Treatment of Girls and Boys with McCune-Albright Syndrome with Precocious Puberty - Update 2017. *Pediatr Endocrinol Rev PER.* déc 2017;15(2):136-41.
44. Mastorakos G, Mitsiades NS, Doufas AG, Koutras DA. Hyperthyroidism in McCune-Albright syndrome with a review of thyroid abnormalities sixty years after the first report. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* juin 1997;7(3):433-9.
45. Feuillan PP, Shawker T, Rose SR, Jones J, Jeevanram RK, Nisula BC. Thyroid abnormalities in the McCune-Albright syndrome: ultrasonography and hormonal studies. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 1990;71(6):1596-601.
46. Collins MT, Sarlis NJ, Merino MJ, Monroe J, Crawford SE, Krakoff JA, et al. Thyroid carcinoma in the McCune-Albright syndrome: contributory role of activating Gs alpha mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2003;88(9):4413-7.
47. Javaid MK, Boyce A, Appelman-Dijkstra N, Ong J, Defabianis P, Offiah A, et al. Best practice management guidelines for fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: a consensus statement from the FD/MAS international consortium. *Orphanet J Rare Dis.* 13 juin 2019;14(1):139.

48. Chakraborty D, Mittal BR, Kashyap R, Manohar K, Bhattacharya A, Bhansali A. Radioiodine treatment in McCune-Albright syndrome with hyperthyroidism. *Indian J Endocrinol Metab.* juill 2012;16(4):654-6.
49. De Luca F, Salzano G, Zirilli G, Calafiore M, Corica D, Sferlazzas C. Management of hyperthyroidism in children. *Expert Rev Endocrinol Metab.* juill 2016;11(4):301-9.
50. Merchant N, Viau-Colindres JM, Hicks KA, Balazs AE, Wesson DE, Lopez ME, et al. McCune-Albright Syndrome With Unremitting Hyperthyroidism at Early Age: Management Perspective for Early Thyroidectomy. *Glob Pediatr Health.* 2019;6:2333794X19875153.
51. Christoforidis A, Maniadaki I, Stanhope R. McCune-Albright syndrome: growth hormone and prolactin hypersecretion. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* mai 2006;19 Suppl 2:623-5.
52. Salenave S, Boyce AM, Collins MT, Chanson P. Acromegaly and McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2014;99(6):1955-69.
53. Sherman SI, Ladenson PW. Octreotide therapy of growth hormone excess in the McCune-Albright syndrome. *J Endocrinol Invest.* mars 1992;15(3):185-90.
54. Yao Y, Liu Y, Wang L, Deng K, Yang H, Lu L, et al. Clinical characteristics and management of growth hormone excess in patients with McCune-Albright syndrome. *Eur J Endocrinol.* mars 2017;176(3):295-303.
55. Galland F, Kamenicky P, Affres H, Reznik Y, Pontvert D, Le Bouc Y, et al. McCune-Albright syndrome and acromegaly: effects of hypothalamopituitary radiotherapy and/or pegvisomant in somatostatin analog-resistant patients. *J Clin Endocrinol Metab.* déc 2006;91(12):4957-61.
56. 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.* juin 1999;134(6):789-92.
57. Brown RJ, Kelly MH, Collins MT. Cushing syndrome in the McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2010;95(4):1508-15.
58. Hamajima T, Maruwaka K, Homma K, Matsuo K, Fujieda K, Hasegawa T. Unilateral adrenalectomy can be an alternative therapy for infantile onset Cushing's syndrome caused by ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia with McCune-Albright syndrome. *Endocr J.* 2010;57(9):819-24.
59. Halioui-Louhaichi S, Dridi Y, Azzabi O, Selmi I, Fetni I, Siala N, et al. [Recovery of Cushing syndrome revealing McCune-Albright syndrome]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* janv 2016;23(1):61-5.
60. Collins MT, Chebli C, Jones J, Kushner H, Consugar M, Rinaldo P, et al. Renal phosphate wasting in fibrous dysplasia of bone is part of a generalized renal tubular dysfunction similar to that seen in tumor-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.* mai 2001;16(5):806-13.
61. 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.* sept 2003;112(5):683-92.
62. Ehrig U, Wilson DR. Fibrous dysplasia of bone and primary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med.* août 1972;77(2):234-8.
63. Cavanah SF, Dons RF. McCune-Albright syndrome: how many endocrinopathies can one patient have? *South Med J.* mars 1993;86(3):364-7.

64. Hammami MM, al-Zahrani A, Butt A, Vencer LJ, Hussain SS. Primary hyperparathyroidism-associated polyostotic fibrous dysplasia: absence of McCune-Albright syndrome mutations. *J Endocrinol Invest.* oct 1997;20(9):552-8.
65. Silva ES, Lumbroso S, Medina M, Gillerot Y, Sultan C, Sokal EM. Demonstration of McCune-Albright mutations in the liver of children with high gammaGT progressive cholestasis. *J Hepatol.* janv 2000;32(1):154-8.
66. Zacharin M, Bajpai A, Chow CW, Catto-Smith A, Stratakis C, Wong MW, et al. Gastrointestinal polyps in McCune Albright syndrome. *J Med Genet.* juill 2011;48(7):458-61.
67. Parvanescu A, Cros J, Ronot M, Hentic O, Grybek V, Couvelard A, et al. Lessons from McCune-Albright syndrome-associated intraductal papillary mucinous neoplasms: : GNAS-activating mutations in pancreatic carcinogenesis. *JAMA Surg.* août 2014;149(8):858-62.
68. Gaujoux S, Salenave S, Ronot M, Rangheard A-S, Cros J, Belghiti J, et al. Hepatobiliary and Pancreatic neoplasms in patients with McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* janv 2014;99(1):E97-101.
69. Hosoda W, Sasaki E, Murakami Y, Yamao K, Shimizu Y, Yatabe Y. GNAS mutation is a frequent event in pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms and associated adenocarcinomas. *Virchows Arch Int J Pathol.* juin 2015;466(6):665-74.
70. Bajpai A, Greenway A, Zacharin M. Platelet dysfunction and increased bleeding tendency in McCune-Albright syndrome. *J Pediatr.* août 2008;153(2):287-9.
71. Boyce AM, Turner A, Watts L, Forestier-Zhang L, Underhill A, Pinedo-Villanueva R, et al. Improving patient outcomes in fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: an international multidisciplinary workshop to inform an international partnership. *Arch Osteoporos.* déc 2017;12(1):21.
72. 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.* mai 2004;89(5):2107-13.
73. Román R, Johnson MC, Codner E, Cattani A, García H, Mericq V, et al. [Clinical and molecular study of Chilean patients with McCune-Albright syndrome]. *Rev Med Chil.* déc 2001;129(12):1365-72.
74. Rao S, Colaco MP, Desai MP. McCune Albright Syndrome (MCAS): a case series. *Indian Pediatr.* janv 2003;40(1):29-35.
75. Cho E-K, Kim J, Yang A, Ki C-S, Lee J-E, Cho SY, et al. Clinical and endocrine characteristics and genetic analysis of Korean children with McCune-Albright syndrome: a retrospective cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 09 2016;11(1):113.
76. Hou J-W. McCune-Albright Syndrome: Diagnosis and clinical course in eleven patients. *Pediatr Neonatol.* 2018;59(4):418-20.
77. 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 JPEM.* déc 1999;12(6):817-26.
78. Wasniewska M, Matarazzo P, Weber G, Russo G, Zampolli M, Salzano G, et al. Clinical presentation of McCune-Albright syndrome in males. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* mai 2006;19 Suppl 2:619-22.

79. Albers N, Jörgens S, Deiss D, Hauffa BP. McCune-Albright syndrome--the German experience. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2002;15 Suppl 3:897-901.
80. Agopiantz M, Journeau P, Lebon-Labich B, Sorlin A, Cuny T, Weryha G, et al. McCune-Albright syndrome, natural history and multidisciplinary management in a series of 14 pediatric cases. *Ann Endocrinol*. févr 2016;77(1):7-13.
81. Bhadada SK, Bhansali A, Das S, Singh R, Sen R, Agarwal A, et al. Fibrous dysplasia & McCune-Albright syndrome: an experience from a tertiary care centre in north India. *Indian J Med Res*. mai 2011;133:504-9.
82. Wong SC, Zacharin M. Long-term health outcomes of adults with McCune-Albright syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. nov 2017;87(5):627-34.
83. Messiaen C, Le Mignot L, Rath A, Richard J-B, Dufour E, Ben Said M, et al. CEMARA: a Web dynamic application within a N-tier architecture for rare diseases. *Stud Health Technol Inform*. 2008;136:51-6.
84. Tanner J. Growth at adolescence. 2nd edition. Oxford: Blackwell; 1962. 325 p.
85. Greulich W, Pyle S. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. 2nd ed. Stanford: Stanford University Press; 1950.
86. Candelieri GA, Roughley PJ, Glorieux FH. Polymerase chain reaction-based technique for the selective enrichment and analysis of mosaic arg201 mutations in G alpha s from patients with fibrous dysplasia of bone. *Bone*. août 1997;21(2):201-6.
87. Tessaris D, Corrias A, Matarazzo P, De Sanctis L, Wasniewska M, Messina MF, et al. Thyroid abnormalities in children and adolescents with McCune-Albright syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2012;78(3):151-7.
88. Romanet P, Philibert P, Fina F, Cuny T, Roche C, Ouafik L, et al. Using Digital Droplet Polymerase Chain Reaction to Detect the Mosaic GNAS Mutations in Whole Blood DNA or Circulating Cell-Free DNA in Fibrous Dysplasia and McCune-Albright Syndrome. *J Pediatr*. févr 2019;205:281-285.e4.

RESUME

Syndrome de McCune-Albright : présentation clinique et évolution à l'âge pédiatrique

Contexte : Le syndrome de McCune-Albright est une maladie rare, sporadique, avec trois principales manifestations cliniques que sont la puberté précoce périphérique (PPP), la fibrodysplasie (FD) et les taches cutanées café-au-lait (TC), associées à d'autres hyperfonctionnements hormonaux. Le spectre large des manifestations qui surviennent seules ou en association au cours de la vie reflète le mosaïcisme de la mutation somatique activatrice du gène GNAS dans les différents tissus. Les études pédiatriques restent limitées. **Objectif**: Décrire la présentation clinique initiale et la progression de la maladie chez l'enfant. **Méthode** : Etude bicentrique observationnelle de tous les patients (35 filles, 9 garçons) diagnostiqués au cours des 30 dernières années et issus de la base de données maladies rares CEMARA. **Résultats** : A l'évaluation initiale, les filles (âge médian 4.5 [2.0 – 6.2] ans) étaient nettement plus jeunes que les garçons (9.7 [7.8 – 12.7] ans), car elles avaient toutes présenté des signes cliniques de PPP (thélarche $n=35$, métrorragies $n=31$) dès l'âge médian de 2.5 (1.0 – 5.6) ans. Au contraire les garçons présentaient tous l'association d'une FD et de TC, avec éventuellement 1 ou 2 autres atteintes. Au terme du suivi, d'une durée médiane de 8.3 (4.7 – 10.5) ans, la moitié des patients avaient développé au moins 1 atteinte supplémentaire. Ainsi 18% de la cohorte présentaient 1 seule atteinte (PPP), 52% présentaient 2 à 3 atteintes, 27% en présentaient 4 à 5, et 1 fille (3%) cumulait 7 atteintes. Au total, les TC étaient présentes chez 80% de la cohorte, la FD chez 66%, dont 41% avec fuite urinaire de phosphate, l'hyperthyroïdie, l'hypercorticisme et l'hypersécrétion d'hormone de croissance touchaient chacun 11 à 14% de la cohorte. **Conclusion** : La PPP est plus fréquente chez les filles que chez les garçons, permettant un diagnostic plus précoce. Un suivi prolongé de cette population serait nécessaire afin de mieux décrire de manière prospective l'évolutivité de la maladie et d'améliorer sa prise en charge.

Mots-clés : syndrome de McCune-Albright, puberté précoce périphérique, dysplasie fibreuse, taches cutanées café-au-lait, hyperthyroïdie, hypercorticisme, évolution

McCune-Albright syndrome: clinical presentation and progression of symptoms in children

Background: McCune-Albright syndrome (MAS) is a rare sporadic disease with three characteristic features, peripheral precocious puberty (PPP), fibrous dysplasia (FD) and café-au-lait spots (CS), associated with other hyperfunctioning endocrinopathies. The broad spectrum of manifestations occurring alone or in combination throughout life reflects the mosaic distribution of GNAS-activating somatic mutations in various tissues. Little is known about the course of disease in childhood. **Objective**: To describe initial presentation and progression in children with MAS. **Methods**: The medical records of children (35 girls, 9 boys) with MAS diagnosed at two pediatric endocrinology centers in the last three decades were retrospectively reviewed. **Results**: At initial evaluation, girls (median age 4.5 [2.0 – 6.2] years) were younger than boys (9.7 [7.8 – 12.7] years), because all the girls presented with clinical signs of PPP (thelarche $n=35$, vaginal bleeding $n=31$) from the median age of 2.5 (1.0-5.6) years. In contrast all boys presented with association of FD and CS, and eventually 1 or 2 other signs. At the end of follow-up, with a median duration of 8.3 (4.7 – 10.5) years, half of the patients had developed at least 1 more impairment. Thus 18% of the cohort presented only one sign (PPP), 52% presented 2 or 3 signs, 27% presented 4 or 5, and 1 girl (3%) cumulated 7 impairments. In total, CS were present in 80% of the cohort, FD in 66% of the cohort, whose 41% with renal phosphate wasting, hyperthyroidism, hypercorticism and growth hormone excess affected each 11 to 14% of the cohort. **Conclusion**: PPP is more frequent in girls than boys and allows early detection of MAS. An extended follow-up of this population should be necessary in order to better describe, by prospective way, the disease scalability and to improve its management.

Keywords: McCune-Albright syndrome, peripheral precocious puberty, fibrous dysplasia, café-au-lait spots, hyperthyroidism, hypercorticism, follow-up

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06