



**Université Lille 2**  
**Droit et Santé**

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

**Année : 2013**

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Description phénotypique du complexe de Carney à partir de l'étude nationale  
EVA-Carney  
Focus sur les manifestations osseuses**

**Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2013 à 18h00  
au Pôle Recherche de la faculté de médecine Lille 2  
Par Stéphanie Espiard**

**Jury**

**Président : Monsieur le Professeur Wémeau**

**Assesseurs : Madame le Professeur Cotten  
Madame le Professeur Vantghem  
Monsieur le Professeur Bertherat  
Madame le Docteur Cardot-Bauters**

**Directeurs de Thèse : Madame le Professeur Vantghem  
Monsieur le Professeur Bertherat**

# SOMMAIRE

---

<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>1</b>
<b>ABREVIATIONS</b> .....	<b>3</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>4</b>
<b>I. Généralité</b> .....	<b>4</b>
1) Historique .....	4
2) Epidémiologie .....	5
3) Critères diagnostiques .....	5
<b>II. Manifestations cliniques</b> .....	<b>7</b>
1) Myxomes cardiaques .....	7
2) Lésions dermatologiques .....	7
3) Manifestations endocrines .....	9
4) Schwannomes .....	13
5) Lésions mammaires.....	13
6) Autres lésions .....	14
<b>III. Atteinte osseuse du CNC</b> .....	<b>14</b>
1) Illustration par un cas clinique de l'opportunité de cette étude .....	14
2) Ostéochondromyxomes .....	17
3) Autres atteintes osseuses du complexe de Carney.....	21
<b>IV. Physiopathologie et génétique</b> .....	<b>21</b>
1) Gènes responsables du CNC .....	22
2) Physiopathologie .....	24
<b>OBJECTIFS</b> .....	<b>27</b>
<b>PATIENTS ET METHODES</b> .....	<b>28</b>
<b>I. Patients</b> .....	<b>28</b>
<b>II. Analyse génétique</b> .....	<b>30</b>
<b>III. Analyse statistique</b> .....	<b>30</b>
<b>RESULTATS</b> .....	<b>33</b>
<b>I. Description de la cohorte</b> .....	<b>33</b>
1) Epidémiologie .....	33
2) Atteinte cardiaque.....	34
3) Atteinte dermatologique .....	36

4)	Atteinte surrénalienne .....	38
5)	Atteinte hypophysaire .....	42
6)	Atteinte thyroïdienne .....	45
7)	Atteinte gonadique.....	46
8)	Atteinte mammaire.....	47
9)	Atteinte nerveuse.....	48
<b>II.</b>	<b><i>Ostéochondromyxomes et atteintes rachidiennes</i></b> .....	<b>48</b>
1)	Antécédents.....	48
2)	IRM rachidienne .....	49
<b>III.</b>	<b><i>Génotype des patients</i></b> .....	<b>54</b>
<b>IV.</b>	<b><i>Associations entre le phénotype et le génotype</i></b> .....	<b>55</b>
1)	Pénétrance et associations phénotypiques.....	55
2)	Associations avec les lésions rachidiennes.....	56
3)	Associations phénotype-génotype .....	57
<b>DISCUSSION</b>	.....	<b>60</b>
<b>I.</b>	<b><i>Comparaison de la cohorte aux données de la littérature</i></b> .....	<b>60</b>
1)	Epidémiologie .....	60
2)	Atteinte cardiaque.....	62
3)	Atteinte dermatologique .....	63
4)	Atteinte surrénalienne .....	64
5)	Atteinte hypophysaire .....	66
6)	Atteinte thyroïdienne.....	67
7)	Atteinte gonadique et mammaire .....	67
8)	Atteinte nerveuse.....	68
<b>II.</b>	<b><i>Atteinte osseuse du CNC</i></b> .....	<b>69</b>
<b>III.</b>	<b><i>Génotype et phénotype</i></b> .....	<b>73</b>
<b>CONCLUSION</b>	.....	<b>76</b>
<b>REFERENCES</b>	.....	<b>78</b>
<b>ANNEXES</b>	.....	<b>85</b>

## ABBREVIATIONS

---

**ACTH:** adrénocorticotrophine

**AMPC:** adenosine monophosphate cyclic

**ARNm:** acide ribonucléique messenger

**AVC:** accident vasculaire cérébral

**CNC:** complexe de Carney

**CLU:** cortisol libre urinaire

**CREB:** cAMP Response Element-Binding Protein

**DXM:** dexamethasone

**ETT:** échographie trans-thoracique

**GH:** growth hormone

**HGPO:** hyperglycémie provoquée par voie orale

**HTA:** hypertension artérielle

**IGF1:** insulin-like growth factor 1

**IRM:** imagerie par résonance magnétique

**LCCST:** large cell calcifying Sertoli tumors

**NF:** neurofibromatose

**NMD:** nonsense mediated mRNA decay

**Op'DDD:** 1,1,dichloro-2-p-chlorophenyl-2-o-chlorophenylethane

**PDE:** phosphodiesterase

**PPNAD:** primary pigmented nodular adrenal disease

**PKA:** protein kinase A

**PMS:** psammomatous melanotic schwannoma

**PRKAR1A:** cAMP-dependent protein kinase regulatory subunit 1-alpha (*gène*)

**PRL:** prolactine

**RANKL:** receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

**RP:** réponse paradoxale

**RUNX2:** runt-related transcription factor 2

**SDHA:** sulfate de dehydroepiandrosterone

**STIR:** short T1 inversion recovery

**TRH:** thyrotropin-releasing hormone

**TSH:** thyroid-stimulating hormone

# INTRODUCTION

---

## I. GENERALITE

### 1) Historique

Le complexe de Carney (CNC) a été décrit pour la première fois en 1985 par J. Aidan Carney, un éminent anatomopathologiste de la Mayo Clinic (**Figure 1**) (1). Il identifie en 1984, sur 4 cas de la Mayo Clinic, une forme particulière d'hyperplasie surrénalienne responsable d'un syndrome de Cushing : la dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales, appelée par les Anglo-Saxons PPNAD (Primary Pigmented Nodular Adrenal Disease). L'histoire personnelle de ces patients, la revue de la littérature et de l'ensemble des patients opérés à la Mayo Clinic pour syndrome de Cushing lui permettent de décrire l'association « myxomas, spotty pigmentation and endocrine overactivity » (myxomes, lentiginoses et hyperactivation endocrine) qui sera alors appelée CNC (complexe de Carney). D'autres syndromes précédemment décrits peuvent rentrer dans ce complexe, comme le LAMB (lentiginoses, atrial myxoma, mucocutaneous myxoma, blue naevi) (2) ou le NAME (naevi, atrial, myxoma, myxoid neurofibroma, ephelide) (3).

**Figure 1 : Photographie de J. Aidan Carney**



Les manifestations endocrines et non endocrines du CNC sont nombreuses et varient selon les patients. Cette maladie peut être considérée comme une néoplasie endocrinienne multiple car souvent les patients présentent au moins deux tumeurs d'une glande endocrine (surrénale, hypophyse, thyroïde, testicule, ovaire) (4). Certains patients ont de manière isolée certaines atteintes comme la PPNAD, la lentiginose ou les myxomes cardiaques (5).

D'autres manifestations plus rares ont été décrites par la suite comme les ostéochondromyxomes en 2001 (6).

## **2) Epidémiologie**

La prévalence du CNC est difficile à préciser en raison de sa rareté. Elle est probablement sous-estimée en raison de formes pauci-symptomatiques et de la nécessité d'un dépistage clinique et paraclinique précis pour détecter certaines atteintes. Dans la plus grande série incluant les cohortes du National Institute Health (Etats-Unis), de la Mayo Clinic (Etats-Unis) et de l'hôpital Cochin (Paris, France), 353 cas ont été étudiés (5). Actuellement, plus de 500 patients seraient connus de ces centres (7). Les femmes représentent environ 60% des patients (5,8). Toutes les ethnies peuvent être atteintes (8). Environ 70% des cas seraient familiaux avec une transmission autosomique dominante (5,8,9). Les autres cas sont actuellement considérés comme sporadiques. L'âge moyen de diagnostic de la maladie est de 20 ans dans l'autre principale série publiée en 2001 par CA Stratakis (8). Chez une minorité de patients (2%), le diagnostic était porté à la naissance (8).

## **3) Critères diagnostiques**

Il existe une grande variabilité phénotypique au sein des familles avec un âge différent d'expression et de survenue des manifestations (5).

Les critères diagnostiques de la maladie ont été établis en 2001 (**Tableau 1**) (8). Le diagnostic est réalisé devant la présence de deux ou plus des manifestations cardinales. En présence d'une mutation germinale du gène *PRKAR1A* ou d'un antécédent du premier degré atteint de CNC, la présence d'une seule manifestation clinique est suffisante (8).

**Tableau 1 : critères diagnostiques de la maladie et autres signes suggérant une association à un CNC (d'après Stratakis CA et coll (8))**

### **Critères diagnostiques majeurs**

1. Lentigines de distribution typique
2. Myxome cutané ou muqueux\*
3. Myxome cardiaque\*
4. Myxome mammaire\* ou signal typique à l'IRM mammaire
5. PPNAD\* ou réponse paradoxale du cortisol urinaire pendant le test de freinage
6. Adénome somatotrope\*
7. LCCST\* ou calcifications caractéristiques à l'échographie testiculaire
8. Carcinome thyroïdien\* ou nodules hypoéchogènes multiples chez un jeune patient
9. Schwannome mélanocytaire psammomateux\*
10. Naevus bleu épithélioïde (multiple)\*
11. Adénome mammaire canalaire (multiple)\*
12. Ostéochondromyxome\*

### **Critères supplémentaires**

1. Apparenté du premier degré atteint
2. Mutation inactivatrice de *PRKAR1A*

### **Autres atteintes (suggestives mais non diagnostiques)**

1. Pigmentation cutanée intense mais non typique (éphélides)
2. Naevus bleu commun (multiples)
3. Tâches café au lait ou autres tâches de naissance
4. Elévation de l'IGF1, HGPO anormale, réponse paradoxale de la GH au test au TRH
5. Cardiomyopathie
6. Kyste pilonidal
7. Antécédents familiaux de syndrome de Cushing, acromégalie ou mort subite
8. Autres lésions cutanées, lipomes
9. Polype colique
10. Hyperprolactinémie
11. Nodule thyroïdien unique chez un jeune patient ou multiples nodules chez un patient âgé
12. Antécédents familiaux de carcinome thyroïdien, colique, pancréatique, ovarien, ou autres tumeurs bénignes ou malignes multiples

\* Après confirmation histologique

## II. MANIFESTATIONS CLINIQUES

### 1) Myxomes cardiaques

Les myxomes cardiaques sont des tumeurs bénignes retrouvées dans 30 à 50% des CNC (5,8). Contrairement aux tumeurs sporadiques, les myxomes cardiaques associés aux CNC peuvent survenir à un âge précoce même si leur fréquence dans le groupe pédiatrique reste rare (0,17%) (10). L'âge classique de survenue est la 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> décennie.

Les myxomes liés au CNC sont multiples dans un tiers à la moitié des cas et peuvent atteindre n'importe quelle chambre cardiaque (5). Leur croissance peut être très rapide. Leur complication en fait toute la gravité : accident vasculaire cérébral (AVC) d'origine embolique, insuffisance cardiaque, mort subite par cardiopathie obstructive (10). Une prise en charge chirurgicale est nécessaire et les patients ont bénéficié ces dernières années des progrès faits dans ce domaine. Historiquement, ces tumeurs étaient la cause la plus fréquente de décès en raison de leurs propres complications et de celles de la chirurgie. Ainsi, il s'agissait de la première cause de décès (50% des causes) dans la série de 2001, contrairement à la série de 2009 (5,8).

Un diagnostic précoce doit être réalisé, dès les premières années de vie pour les enfants prédisposés génétiquement au CNC. L'échographie cardiaque trans-thoracique (ETT) est l'examen de dépistage recommandé jusqu'à présent. Celle-ci doit être répétée au minimum tous les ans (8). Les myxomes apparaissent comme une masse isoéchogène par rapport à la paroi cardiaque, mesurant de quelques millimètres à plusieurs centimètres. Une IRM cardiaque (lésion hyperintense en séquence T2) ou une échographie trans-oesophagienne pourront être réalisées en complément (8,11).

### 2) Lésions dermatologiques

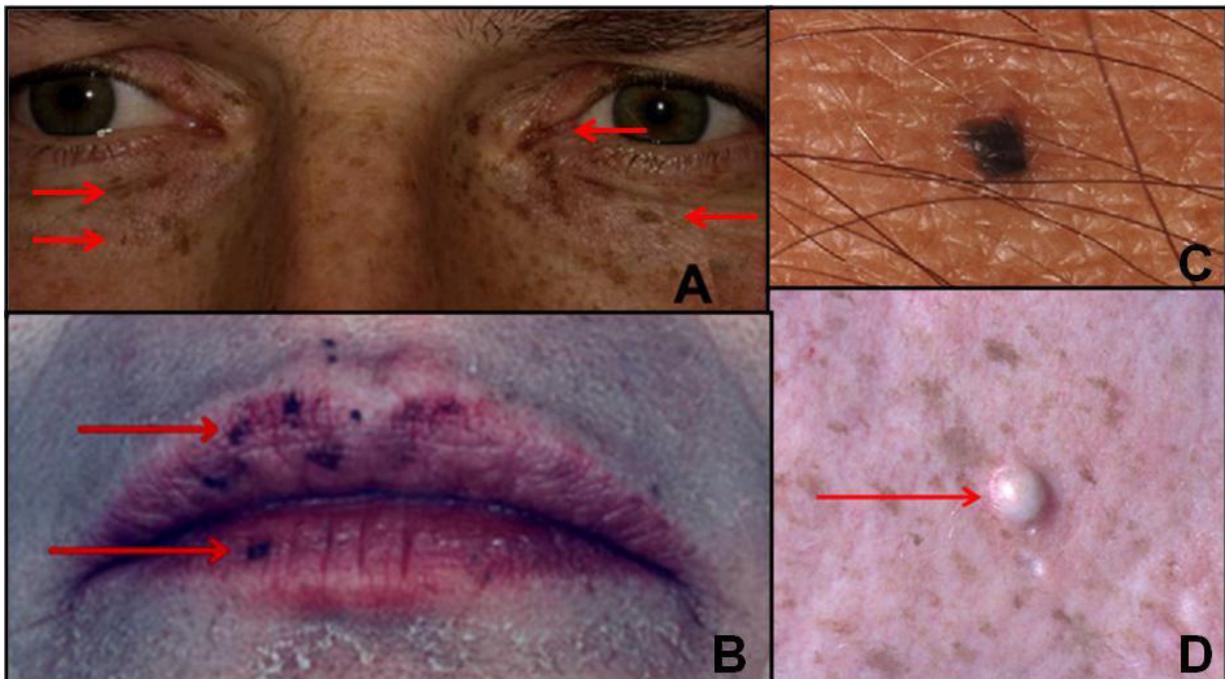
L'identification de ces lésions par le dermatologue est importante car il s'agit d'une manifestation cardinale précoce. Par ailleurs, les patients présentant plusieurs atteintes endocrines ont tendance à avoir davantage de lésions cutanées (12).

La lésion la plus classique est la lentigine, observée dans 70 à 80% des cas (**Figure 2A-2B**) (5,8,12). Elles sont typiquement localisées au niveau péri-orificiel (face et région

génitale). Elles apparaissent souvent dans l'enfance ou à l'adolescence. Leur couleur s'intensifie durant la période pubertaire et tend à s'éclaircir après la 4<sup>ème</sup> décennie mais les lésions restent détectables même à un âge avancé. La distinction avec des taches pigmentées liées à l'exposition solaire devient alors difficile (12,13).

Les autres lésions pigmentées (naevi bleus, naevus de Spitz, naevus typique et taches café au lait) sont présentes chez environ 50% des patients (5,12). Elles sont rarement isolées et peuvent être présentes dès la naissance. Les naevi bleus sont les secondes lésions dermatologiques par ordre de fréquence (**Figure 2C**). Leur distribution est variable.

**Figure 2 : Principales lésions dermatologiques observées dans le CNC**



*D'après Rothenbulher et col (7) et Courcoutsakis et col (11).*

**A** : lentiginosae péri-oculaires : taches pigmentées peu circonscrites, planes, millimétriques, ici brunes. Certaines sont confluentes.

**B** : lentiginosae péri-buccales : ici les lésions sont moins nombreuses et plus noires.

**C** : naevus bleu : petite lésion nodulaire bleu foncée à noire

**D** : myxome cutané : lésion nodulaire de petite taille, sessile, claire.

Les myxomes cutanés sont détectés chez 20 à 33% des patients (5,8,12). Leur fréquence est probablement sous-estimée. C'est le signe dermatologique le plus spécifique mais le diagnostic différentiel avec un papillome ou un fibrome cutané est difficile. La biopsie est essentielle pour la confirmation du diagnostic. Les myxomes apparaissent classiquement

avant l'âge de 18 ans. Il s'agit de petites lésions nodulaires asymptomatiques. Leur apparence est variable : sessile ou pédiculée, opalescente ou rose foncée (**Figure 2D**). Les localisations les plus typiques sont les paupières, le périnée, les oreilles et les conduits auditifs externes. La reconnaissance rapide de ces lésions est importante car près de 80% des patients ayant eu un myxome cardiaque avaient eu précocement des myxomes cutanés (5,12).

Des lésions dépigmentées sont décrites, surtout chez les sujets d'origine africaine. Aucune dégénération maligne de ces lésions n'a été rapportée et le CNC ne semble pas prédisposer aux cancers cutanés (13).

### **3) Manifestations endocrines**

#### **a. Syndrome de Cushing et PPNAD**

La manifestation endocrine la plus fréquente est la dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales (PPNAD). Elle est évidente chez 26% des patients (8) mais atteint jusqu'à 60% d'entre eux si l'on considère la présence d'un test de freinage par la dexaméthasone anormal (5). Le sex-ratio après la puberté est en faveur des femmes (71%) (5). Cette prédisposition féminine est mal expliquée. Une minorité de patients développe une PPNAD pendant les 2-3 premières années tandis que la majorité ne présente des manifestations cliniques qu'à l'âge adulte avec un pic durant la 2 et 3<sup>ème</sup> décennie (8). La PPNAD est isolée chez 12% des patients (5).

Cliniquement, les patients présentent un syndrome de Cushing patent ou sub-clinique, d'installation brutale ou insidieuse. Des formes cycliques peuvent être observées avec un hypercorticisme d'apparition brutal et intense suivi de phases de rémission spontanée (13,14).

Biologiquement, le syndrome de Cushing est ACTH-indépendant. L'excrétion de cortisol, évaluée par le cortisol libre urinaire (CLU), peut fluctuer en fonction du temps. Une élévation paradoxale du cortisol après test de freinage fort par la dexaméthasone peut être observée (augmentation de 50% du taux basal du CLU après 2mg/jour de dexaméthasone pendant 2 jours puis 8mg/jour pendant 2 jours) (15).

Le scanner met en évidence classiquement des micronodules mais il peut être normal ou montrer des macronodules, en particulier chez les sujets âgés (16). Il est important de réaliser un scanner haute résolution en coupes fines de 3 mm ou moins, avant et après injection de produit de contraste, pour détecter les petites lésions. Les surrénales apparaissent alors discrètement déformées avec la présence d'un ou plusieurs spots hypodenses disséminés dans la glande (11).

Histologiquement, le cortex surrénalien présente de petits nodules pigmentés de moins de 10 mm entourant un cortex atrophique. Le poids et la taille des surrénales restent normaux. L'atteinte est d'emblée bilatérale (1,15,17) et l'autopsie de patients atteints de CNC met en évidence des lésions chez tous les patients, même ceux qui demeuraient asymptomatiques (8).

Récemment, deux cas de corticosurrénales ont été décrits chez des patients atteints de CNC. Dans les deux cas, étaient observées une co-sécrétion d'androgènes et de cortisol et la survenue rapide de métastases ou d'une récurrence locale (18–20). Un cas d'adénome bénin sécrétant des androgènes associé à des lésions de PPNAD a été aussi rapporté (21).

Le traitement habituel des patients présentant un syndrome de Cushing est la surrénalectomie bilatérale (22,23). Les traitements anti-cortisoliques comme le kétoconazole ou l'Op'DDD sont plus rarement utilisés car peu appropriés à un traitement au long court. Le suivi pour les patients mutés asymptomatiques repose sur la clinique et la mesure annuelle du CLU (8).

## **b. Atteinte hypophysaire**

Les tumeurs hypophysaires décrites sont essentiellement des adénomes à GH ou à GH-PRL. L'incidence de l'acromégalie est estimée à environ 10-12% des patients (5,8). Elle apparaît habituellement après l'âge de 30 ans. Souvent, les signes d'acromégalie sont absents (8,24).

Biologiquement, des anomalies de l'axe somatotrope sont observées chez 2/3 des patients. Si l'IGF1 est normale, une réponse anormale de la GH à l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) ou après administration de TRH est alors détectée (8,25,26). Une

élévation très modérée de la PRL est constatée dans environ 64% des cas (25) mais la présence d'un franc prolactinome a été rarement décrite (24). Souvent les anomalies du bilan hypophysaire précèdent la survenue d'un adénome détectable à l'IRM hypophysaire (26). Dans la majorité des cas, les microadénomes ne sont pas visibles à l'IRM (11,25–27).

L'histologie révèle une hyperplasie du compartiment somato-lactotrope le plus souvent associée à un adénome immuno-marqué pour la GH et parfois la prolactine (26). Un marquage pour la sous-unité alpha peut être aussi observé alors que le marquage pour la TSH et la LH est rare (24,26).

Le traitement est celui d'un adénome somatotrope classique : chirurgie ou analogue de la somatostatine voire antagoniste de la GH selon l'expression clinique de l'hypersomatotropisme, les constatations d'imagerie et l'évolution (13,27). Il est actuellement recommandé de suivre les patients mutés non atteints par la mesure annuelle de l'IGF1 (8).

### **c. Atteinte thyroïdienne**

La prévalence dans le CNC des nodules thyroïdiens bénins est de 5 à 25% et celle des cancers de la thyroïde, papillaire ou folliculaire, de 2,5% à 3,8% (5,8,28). Quand une échographie thyroïdienne est réalisée de manière systématique, près de 3/4 des patients ont des nodules ou des kystes thyroïdiens supra ou infra-centimétriques, le plus souvent multiples et bilatéraux (8,28). L'histologie révèle le plus souvent des adénomes folliculaires (8,28). Le bilan thyroïdien reste normal (28). Une échographie thyroïdienne doit être réalisée dans le bilan initial et elle sera répétée selon ses résultats (8). Une cytoponction doit être réalisée selon les recommandations en vigueur si un nodule est identifié (29).

### **d. Lésions gonadiques**

#### ***i. Lésions testiculaires***

Les lésions testiculaires rencontrées dans le CNC sont des tumeurs calcifiées à grandes cellules de Sertoli ou LCCST (Large Cell Calcifying Sertoli Tumors) et plus rarement des tumeurs leydigiennes et des reliquats corticosurrénaux (adrenocortical rests) (1,8).

Les LCCST sont habituellement bilatérales et multifocales. Elles sont constatées chez environ 41% des hommes (5) et apparaissent classiquement dès la première décennie

bien qu'elles puissent être détectées beaucoup plus tardivement (8,30). Leur fréquence serait sous-estimée et la réalisation d'une échographie testiculaire systématique permettrait de les identifier chez un plus grand nombre de patients (31). L'échographie testiculaire montre des tumeurs calcifiées, sans tissu mou, aux contours réguliers (30). Les lésions progressent avec l'âge jusqu'à remplacer l'ensemble du tissu testiculaire normal. Elles peuvent causer une obstruction des tubes séminifères conduisant à une réduction de la fertilité. Par ailleurs, les hommes atteints de CNC présentent des anomalies qualitatives et quantitatives du sperme (32). Cette baisse de la fertilité masculine est une des explications au fait que la maladie est essentiellement transmise par les femmes (8).

Le plus souvent les lésions sont asymptomatiques mais elles peuvent être palpables. Des cas de gynécomastie ou de puberté précoce par production anormale d'œstrogène ont été décrits. Un traitement médical par anti-aromatase voire un traitement chirurgical, délicat en raison du risque d'infertilité, est alors souvent nécessaire (33). Le traitement chirurgical n'est donc proposé qu'en cas de symptômes (énucléation des tumeurs ou orchidectomie partielle) (30). Le plus souvent, un suivi échographique est simplement recommandé (8), de rares cas de dégénérescence ayant été rapportés (34).

Les tumeurs leydiennes et les reliquats surrénaliens testiculaires sont rares, touchant moins de 1% des patients (8). Quelques cas de récurrence du syndrome de Cushing après surrénalectomie bilatérale, secondaires à ces reliquats corticosurrénaliens testiculaires, ont été publiés (1).

## ***ii. Lésions ovariennes***

Des lésions ovariennes ont été rapportées chez 14% des patientes (5). La réalisation d'autopsies ou d'un dépistage échographique systématique montre que plus de la moitié des patientes seraient en fait affectées (35). Ces tumeurs sont principalement des cystadénomes (tumeur de la surface épithéliale) et plus rarement des tératomes cystiques bénins (tumeur germinale) (1,35). Le CNC prédisposerait par ailleurs au carcinome ovarien avec une prévalence proche de 1% (8,35), bien supérieure à celle de la population générale estimée à 0.015% (36). Les tumeurs de la granulosa ou stromales sont exceptionnelles chez les femmes, contrairement aux hommes, même si un cas de tumeur virilisante a été récemment rapporté (37). A l'échographie, les tumeurs n'ont pas de sémiologie spécifique du CNC. Une

surveillance échographique est donc recommandée pour toute lésion découverte en raison du risque de dégénérescence (11).

#### **4) Schwannomes**

Les schwannomes sont observés chez 8 à 10% des patients (5,8). A l'histologie, ils présentent des caractéristiques spécifiques du CNC à savoir une pigmentation et la présence de calcifications, les corps psammomateux, d'où leur appellation de schwannomes mélanocytiques psammomateux (PMS). Ils sont souvent multifocaux. Leur localisation préférentielle est la chaîne sympathique spinale postérieure mais ils peuvent être observés au niveau du tractus gastro-intestinal, de l'os et de la peau (38). Leur localisation vertébrale expose à des complications neurologiques (8,38). Environ 10% sont malins, à l'origine de métastases pulmonaires, hépatiques et cérébrales. Ils sont ainsi une cause importante de morbi-mortalité liée au CNC et représentent près de 15% de causes spécifiques de décès (5,8).

L'aspect IRM dépend de leur taille et de leur localisation. Il s'agit souvent d'une masse calcifiée des tissus mous avec une érosion osseuse au contact et une ostéosclérose réactionnelle (11). Le traitement chirurgical peut être compliqué par la localisation spinale ou la présence de métastases inopérables. En cas de malignité, un traitement médical et une radiothérapie peuvent être proposés (39).

#### **5) Lésions mammaires**

Vingt pour cent des patientes environ présentent des lésions mammaires (5). Les myxomes mammaires sont souvent multiples et bilatéraux. Ils sont rapportés chez 17% des femmes. Les hommes peuvent être aussi atteints (8,40). Cliniquement, la palpation mammaire peut retrouver de multiples nodules diffus sans masse prédominante (11). La mammographie montre des lésions bien limitées opaques et non calcifiées. La présence de calcification ou d'un contour irrégulier doit faire suspecter un carcinome et conduire à la réalisation d'une cytoponction (41). L'examen de choix pour les rechercher et faire le diagnostic différentiel avec les autres lésions bénignes rencontrées dans la population générale (tumeur phylloïde, hamartome) est l'IRM mammaire où les myxomes apparaissent

comme des nodules hyperintenses sur la séquence T2 avec saturation de graisses. A l'IRM, des dizaines de myxomes peuvent être repérés chez une même patiente (41).

Les adénomes mammaires canaux sont détectés chez 3% des patientes (8,40). Cliniquement, il s'agit plutôt d'un nodule unique, sensible, palpable, proche de l'aréole mammaire. La mammographie montre une tumeur des tissus mous, toujours calcifiée, plus ou moins bien limitée. Le diagnostic différentiel avec un carcinome n'est pas toujours évident et une cytoponction doit donc être réalisée (11,41). Environ 1% des patientes de la série rapportée en 2001 ont présenté un carcinome mammaire (8).

## **6) Autres lésions**

Des tumeurs pancréatiques ont été décrites dans 2,5% des cas (5). Il s'agissait de carcinomes acinaires à cellules claires, d'adénocarcinomes et des tumeurs intracanaux papillaires mucineuses (TIPM). Ces tumeurs représenteraient environ 20% des causes de décès du CNC (5,42).

D'autres tumeurs pouvant être probablement reliées au CNC ont été plus rarement rapportées comme des tumeurs malignes coliques, gastriques et un cas d'histiocytome fibrosant rétro-péritonéal (8).

## **III. ATTEINTE OSSEUSE DU CNC**

### **1) Illustration par un cas clinique de l'opportunité de cette étude**

La patiente était née en mai 1980. Dès la naissance, avaient été constatées des taches pigmentées au niveau facial. A l'âge de 13 mois, sa mère avait noté une tuméfaction au niveau du membre inférieur gauche. L'examen clinique mettait en évidence une voussure indolore au niveau de la partie antérieure et moyenne du tibia gauche. La radiographie standard montrait une lésion soufflante lytique, au contour irrégulier, localisée à la partie supérieure de la diaphyse. La corticale en regard était amincie mais respectée. La scintigraphie osseuse au Tc99m-Diphosphonates notait une hyperfixation en regard de la lésion. Une première biopsie avait été réalisée et l'examen anatomopathologique initial était en faveur d'un fibrome chondro-myxoïde. La relecture histologique était plutôt en faveur d'un ostéosarcome chondroblastique. L'aspect radiologique était resté stable sur l'espace de 3

mois (**figure 3**). Devant les hésitations anatomopathologiques, une nouvelle biopsie avait été réalisée confortant le diagnostic de malignité. Une résection en bloc de la tumeur avec comblement secondaire de la perte de substance par un transfert vascularisé du péroné homolatéral avait été réalisée à l'âge de 18 mois. Le résultat fonctionnel était bon et la patiente n'avait pas présenté de récurrence de la lésion au cours du suivi.

**Figure 3 : Aspect radiographique d'un ostéochondromyxome du tibia**



*Radiographie standard du tibia gauche prise après la biopsie osseuse: lésion osseuse en partie lytique, soufflant la corticale mais la respectant. L'encoche corticale externe est séquentielle de la biopsie.*

A l'âge de 6 ans, la patiente avait présenté un volumineux kyste séreux ovarien gauche asymptomatique traité par exérèse conservatrice de l'ovaire. Elle avait été opérée à l'âge de 7 et 8 ans de multiples myxomes cutanés au niveau de la paupière, du bras, de la région ombilicale et de la cuisse. C'était à l'âge de 11 ans, après la résection d'un myxome du conduit auditif externe gauche que le diagnostic de CNC avait été suspecté. Elle avait été opérée ensuite à plusieurs reprises d'autres myxomes au niveau auriculaire, thoracique, ombilical et sus-pubien.

En 1993, à l'âge de 13 ans, étaient apparus des signes discrets d'hypercorticisme en rapport avec un syndrome de Cushing ACTH indépendant. Le scanner mettait en évidence un aspect joufflu de la surrénale gauche. La patiente avait été traitée par Op'DDD. Une

insuffisance surrénalienne avait été obtenue. Le traitement anticortisolique avait été arrêté en mai 1995. L'insuffisance surrénalienne avait persisté pendant tout le suivi.

En 2006, la patiente avait présenté une première poussée de maladie de Basedow traitée par carbimazole puis opérée en septembre 2007 en raison de l'apparition d'une allergie au traitement.

Une IRM rachidienne réalisée à la recherche d'un schwannome avait mis en évidence plusieurs lésions rachidiennes prenant le contraste. L'hypothèse d'ostéochondromyxomes avait été évoquée.

La patiente avait été incluse dans le protocole EVA-Carney en mars 2008 (patiente 01008). L'examen dermatologique à l'inclusion avait retrouvé des lentigines, des éphélides, quelques naevi typiques et plusieurs myxomes cutanés. Les bilans hypophysaire et cardiaque étaient normaux. L'examen sénologique avait mis en évidence une lésion ACR3 du sein gauche en faveur d'un adénofibrome.

La patiente avait présenté fin septembre 2009, à l'âge de 29 ans, des signes neurologiques focalisés. L'IRM cervico-encéphalique avait mis en évidence plusieurs hypersignaux de la substance blanche, dont quelques uns prenant le contraste, évocateurs d'une maladie démyélinisante. Devant l'amélioration spontanée des signes, une surveillance avait été proposée. Trois mois plus tard, elle avait présenté un tableau de coma brutal avec ischémie aigue des 2 membres inférieurs. Le scanner corps entier et l'IRM cérébral mettaient en évidence des thromboses artérielles multiples, en particulier carotidiennes bilatérales, responsables d'un AVC cérébelleux massif, et de l'aorte sous rénale. L'échographie trans-œsophagienne ne mettait pas en évidence de myxome cardiaque. La patiente est décédée le lendemain de son admission en réanimation.

La patiente était porteuse d'une mutation de novo de l'exon 2 du gène *PRKAR1A* (c.124C>T, p.R42X) conduisant à un codon stop précoce.

## 2) Ostéochondromyxomes

### a. Historique

L'avis de J. Aidan Carney avait été pris pour la patiente lorsque le diagnostic de CNC avait été évoqué. Il avait collecté les informations cliniques et paracliniques de trois autres patients ayant présenté une tumeur osseuse dans l'enfance dans le cadre d'un CNC. Il avait alors réalisé une relecture des biopsies ou des pièces de résection des tumeurs de ces patients. C'est ainsi qu'il a montré que ces tumeurs osseuses constituaient une entité à part et leur a donné le nom d'ostéochondromyxome. La revue de ces quatre cas a été publiée en 2001 dans *The American Journal of Surgical Pathology* (6). La lésion a été rajoutée dans la 4<sup>ème</sup> édition de la classification des tumeurs osseuses et des tissus mous de l'Organisation Mondiale de la Santé (43). Elle est classée dans les tumeurs osseuses chondrogéniques bénignes.

### b. Description clinique et radiologique

La description clinique et radiologique des 4 patients est rapportée dans le **tableau 2**.

#### a. Description histologique

**Macroscopie** : Les tumeurs apparaissent blanches, parfois un peu jaunâtres. La surface de coupe est hétérogène et peut présenter des secteurs osseux, cartilagineux et d'aspect gélatineux.

**Microscopie optique** : Les tumeurs sont composées de cellules mésenchymateuses. La matrice est très variable selon les tumeurs et selon les secteurs d'une même tumeur. Elle peut être composée d'un stroma myxoïde, d'une substance muco-polysaccharidique, d'une fibrose hyaline, de fibres collagènes, de cartilage et d'os mature ou immature. La cellularité est globalement faible, inversement proportionnelle à la quantité de matrice. L'architecture est, elle aussi, variable, soit mal définie au niveau de secteurs plus cellulaires et hyalins, soit d'organisation micro ou macro-lobulaire au niveau des zones myxoïdes. Aucune atypie cellulaire n'est notée. Les tumeurs apparaissent bien circonscrites mais une rupture de la capsule conjonctivale ou périostée est possible.

**Tableau 2 : Description clinique et radiologique des 4 cas d'ostéochondromyxomes rapportés en 2001, d'après Carney et Col (6)**

	<b>Cas 1 (6)</b>	<b>Cas 2 (6)</b>	<b>Cas 3 (6, 44)</b>	<b>Cas 4 (6)</b>
<b>Age d'apparition</b>	3 mois	13 mois	2 mois	Naissance
<b>Signes cliniques</b>	Exophtalmie, amblyopie	Voussure tibiale	Obstruction nasale	Masse dure, douloureuse
<b>Localisation</b>	Ethmoïde gauche	Diaphyse tibiale gauche	Cornet nasal inférieur droit	Diaphyse radiale gauche
<b>Aspect radiographique</b>	Lésion d'allure bénigne ressemblant à un fibrome ossifiant	Lésion ostéolytique d'allure bénigne	ND pour la lésion initiale Reliquat : lésion minéralisée des tissus mous	Lésion lytique, appositions périostées, masse des tissus mous, déformation de l'ulna en regard
<b>Traitement</b>	Ethmoïdectomie partielle gauche puis exentération orbitaire (diagnostic initial de malignité)	Résection en bloc de la tumeur	Résection partielle puis résection complète à 3 ans (récidive symptomatique)	Non opéré, surveillance
<b>Evolution</b>	Récidive à 25 mois, Chimiothérapie, Décès à l'âge de 37 mois	Absence de récidive à 29ans	Absence de récidive à 11 ans	Re-minéralisation progressive de la lésion à 6 mois.
<b>Autres atteintes du CNC</b>	Non rapportée	Myxomes cutanées, lentiginose, PPNAD	LCCST, lentiginose	lentiginose
<b>Apparenté CNC</b>	Mère	De novo	?	Père
<b>Mutation</b>	?	<i>PRKAR1A</i> (p.R42X)	?	<i>PRKAR1A</i> (p.L271FfsX7)

**Autres caractéristiques histologiques:** Les différents secteurs osseux, cartilagineux, myxoïde ou hyalin sont mis en évidence par les colorations appropriées. Au microscope à lumière polarisée, l'architecture osseuse est à la fois lamellaire et non lamellaire. Aucune anomalie cytogénétique n'a été mise en évidence.

### **b. Diagnostic différentiel**

Ces tumeurs sont probablement congénitales au vue de leur âge de découverte. Les tumeurs néonatales ou survenant avant l'âge de 1 an sont globalement rares. Pour le cas de la patiente ici discuté, l'âge de découverte était plus avancé mais la taille de la tumeur (9 cm) était en faveur d'une évolution ancienne.

La question de la malignité a été posée dans tous les cas décrits. Le caractère localement agressif d'une tumeur osseuse ne signifie cependant pas sa malignité. A l'histologie, aucun signe de malignité n'a été mis en évidence.

Compte tenu des caractéristiques cliniques, radiographiques et histologiques, les principaux diagnostics différentiels sont le fibrome chondromyxoïde, l'hamartome mésenchymateux et le chondrosarcome myxoïde (**tableau 3**). Un myxome osseux, un mésenchymome fibrocartilagineux et un chordome pourraient être aussi évoqués.

Les lésions osseuses décrites sont différentes de la dysplasie osseuse observée dans le syndrome de Mac Cune Albright. Cette affection génétique est caractérisée, comme le CNC, par une activation de la voie de l'AMPc, mais par mutation activatrice de la sous-unité alpha de la protéine G. Dans cette affection sont aussi observés une pigmentation cutanée (taches café au lait), une hyperactivité endocrine et des myxomes des tissus mous (45).

**Tableau 3 : Caractéristiques cliniques, radiographiques et histologiques des principaux diagnostics différentiels des ostéochondromyxomes. D'après Carney et Col (6)**

	<b>ostéochondromyxome</b>	<b>Fibrome chondromyxoïde</b>	<b>Hamartome mésoenchymateux</b>	<b>Chondrosarcome myxoïde</b>
Age	Congénital, néonatal, enfance	2 <sup>nd</sup> e et 3 <sup>è</sup> me décades	Néonatal, enfance	4 <sup>è</sup> me à 9 <sup>è</sup> me décades
Localisation	Diaphyse des os longs, os nasal et sinus	Métaphyse des os longs	Côtes, sinus	Bassin, métaphyse des os longs (genou)
Aspect radiographique	Lésion expansive bien limitée, partiellement minéralisée (destructive dans 1 cas)	Lésion expansive bien limitée, partiellement minéralisée	Lésion destructive, partiellement minéralisée	Ostéolyse, calcification focale, épaissement cortical et érosions sous endostéales, appositions périostées
Périphérie	Bien limitée, lésion non encapsulée	Très bien délimitée	Bien limitée	Infiltrante
Erosion corticale	présente	Présente	présente	présente
Stroma	Stroma myxoïde, cartilage, os, fibrose hyaline	Stroma myxoïde, cartilage, os, fibrose	Cartilage, os, fibrose, kyste anévrysmal	Cellules fusiformes
Architecture	Plage, parfois lobules	Lobules	Lobules, os trabéculaire	Lobules

### 3) Autres atteintes osseuses du complexe de Carney

Un autre cas de tumeur du massif facial a été décrit chez un patient âgé de 13 ans présentant un CNC. Ce patient s'est vu découvrir de manière fortuite, lors d'une imagerie hypophysaire, une tumeur ethmoïdale parfaitement asymptomatique ressemblant aux précédentes descriptions d'ostéochondromyxome. Une simple surveillance sans biopsie a été réalisée (6). La découverte d'ostéochondromyxome à un âge plus tardif que les 4 cas décrits serait donc possible.

Des cas de schwannomes mélanocytiques psammomateux intra-osseux, se développant dans la cavité intra-médullaire ont été rapportés chez 3 patients atteints de CNC. Il s'agissait de tumeurs ostéolytiques de 5 à 10 cm, localisées au niveau de la fibula chez une enfant de 13 ans (46), de l'humérus chez un adolescent de 15 ans et d'une côte chez un homme de 40 ans (47). L'évolution après exérèse chirurgicale était favorable dans les 3 cas (46,47).

La patiente décrite ci-dessus présentait donc des lésions nodulaires rachidiennes. Une revue récente suggère la présence de ces lésions chez d'autres patients atteints de CNC (11) sans plus de précision quand à leur caractéristique radiologique ou leur nature histologique.

## IV. PHYSIOPATHOLOGIE ET GENETIQUE

Les études génétiques ont identifié deux loci indépendants au niveau des chromosomes 17p22-24 et 2p16. Le gène causal au niveau du chromosome 17 a été identifié en 2000 : il s'agit de la sous-unité régulatrice R1 $\alpha$  de la protéine kinase A (*PRKAR1A*, *cAMP-dependent protein kinase regulatory subunit 1-alpha*) (48,49). Actuellement aucun gène candidat n'a été trouvé au niveau du chromosome 2 (50).

La maladie est référencée dans la database OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) (CNC1 lié à *PRKAR1A* : MIM160980, CNC2 : MIN605244, PPNAD isolée : MIM610489).

## 1) Gènes responsables du CNC

### a. PRKAR1A

Environ 170 mutations différentes ont été identifiées (online database: <http://prkar1a.nichd.nih.gov>) chez 284 familles d'ethnies variées (51). Soixante-deux pour cent des cas index sont porteurs d'une mutation du gène (5). Il s'agit de mutations germinales inactivatrices hétérozygotes. *PRKAR1A* est un gène suppresseur de tumeur selon la théorie de Knudson : un allèle est inactivé par une mutation germinale (au niveau des leucocytes) et l'autre allèle est inactivé au niveau somatique (au niveau de la tumeur). Les mutations sont réparties sur l'ensemble des 10 exons codants et les séquences introniques adjacentes, essentielles pour l'épissage. Il s'agit surtout de mutations ponctuelles et de délétions de quelques paires de bases (5,51). De larges délétions du gène ont été plus rarement décrites (52).

Les mutations sont dans 80% des cas à l'origine d'un codon stop précoce et d'une dégradation de l'ARNm mutant ou NMD (Nonsense Mediated mRNA Decay), aucune protéine mutante n'étant alors produite (5,51,53). Dans les autres cas, les mutations conduisent à la création d'un ARNm mutant qui échappe au processus de dégradation. Ces mutations conduisent à un codon stop précoce proche de l'extrémité 3' (protéine raccourcie) ou à une modification de la séquence d'acides aminés sans codon stop précoce (protéine modifiée, parfois plus longue). La protéine mutante peut perdre sa fonction ou exercer un effet dominant négatif sur la protéine sauvage. Un second événement somatique n'est alors pas nécessaire (53). Dans certains cas la protéine mutante peut être dégradée (54).

Trois mutations sont retrouvées chez plus de 3 familles et peuvent être considérées comme des hot-spots : c.82C>T (exon 2) ; c.491\_492delTG (exon 5) ; c.709(-7-2)del6 (intron 7) (**figure 4**). Les deux dernières ont été observées pour respectivement 11 et 14 familles sur 185 étudiées dans la série de 2009 (5). Les autres mutations sont considérées comme privées.

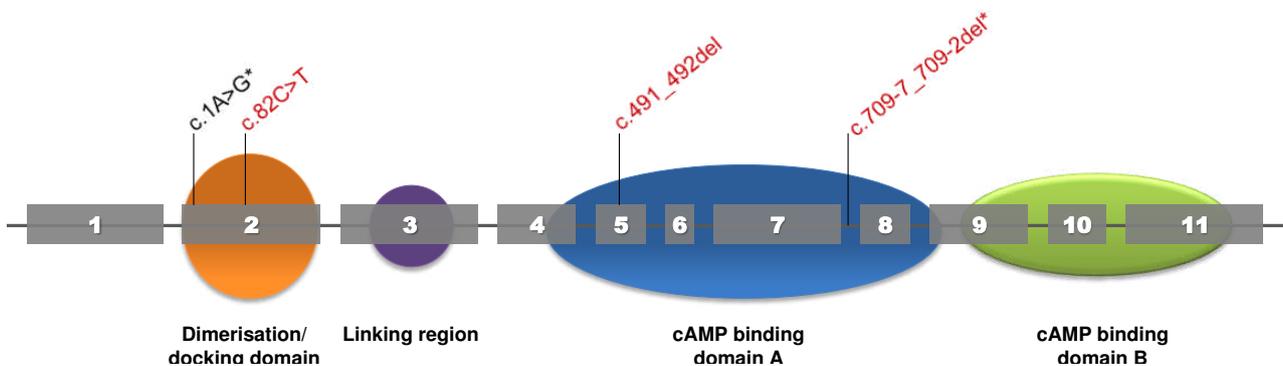
Trente-sept pour cent des cas sporadiques de CNC sont mutés pour *PRKAR1A*. Quatre-vingt cinq pour cent de ces mutations surviendraient de novo. Environ 80% des familles présentent une mutation de *PRKAR1A* (5). La pénétrance globale des

manifestations est d'environ 95% à l'âge de 50 ans. Seule deux mutations (c.709(-7-2)del6 et c.1A>G) ont une pénétrance incomplète (51).

Quelques corrélations génotypes-phénotypes ont pu être établies (5) :

- Les mutations conduisant à la création d'une protéine mutante sont associées à un nombre plus élevé de manifestations du CNC.
- Les mutations au niveau des exons sont plus souvent associées à une acromégalie, des myxomes cardiaques, des lentigines et des schwannomes.
- Les mutations des sites introniques d'épissage auraient un phénotype moins sévère.
- La mutation hot-spot c.491-492delTG est plus souvent associée à des myxomes cardiaques, des lentigines et des tumeurs thyroïdiennes.
- La mutation hot-spot c.709(-7-2)del6 et la mutation c.1A>G sont plus souvent associées aux PPNAD isolées.
- Les patients sans mutation de *PRKAR1A* ont moins de tumeurs (myxomes, schwannomes, thyroïde, gonadique, PPNAD) et les manifestations apparaissent plus tardivement.

**Figure 4: Représentation schématique du gène *PRKAR1A***



*D'après S.Espiard et J.Bertherat (13)*

Les carrés gris représentent les exons et les ovales les domaines codant pour la protéine. Les 3 hot-spot sont indiquées en rouge. L'étoile \* indique les mutations associées aux PPNAD isolées.

## **b. Phosphodiésterases**

Des mutations de deux gènes codant pour des phosphodiésterases (PDE) ont été décrites chez des enfants présentant une PPNAD: *PDE8B* (chromosome 5) (55) et *PDE11A* (chromosome 2) (56). Par ailleurs, certains variants de *PDE11A* confèrent une prédisposition à développer des LLCST et une PPNAD, particulièrement chez les hommes (57).

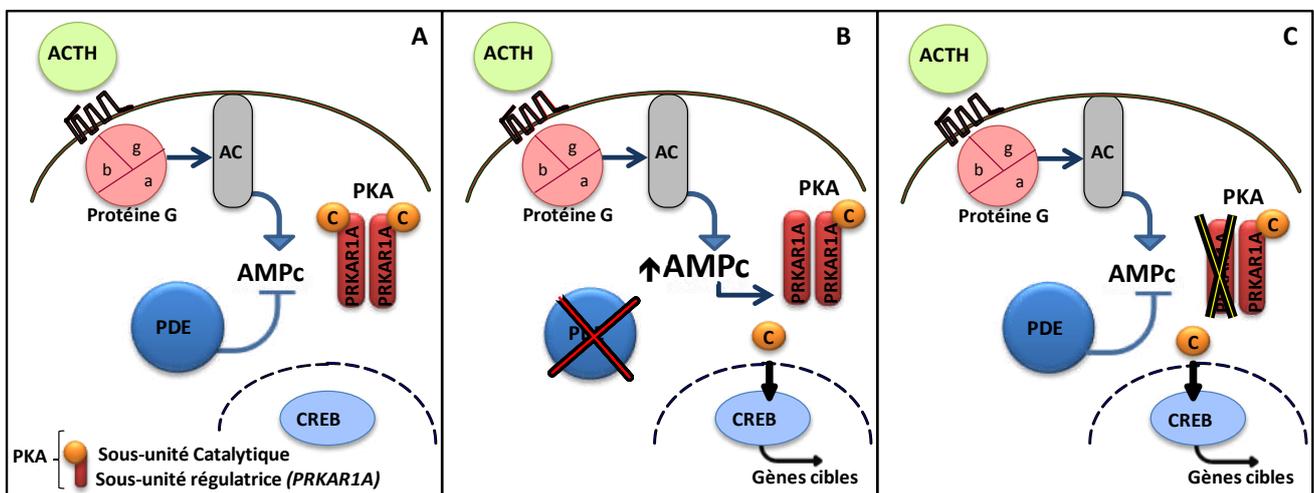
## 2) Physiopathologie

### a. Voie de signalisation intracellulaire

La voie de l'AMPc est une voie de signalisation intracellulaire ubiquitaire, régulant plusieurs processus cellulaires comme la prolifération, la différenciation et l'activité hormonale au niveau des tissus endocrines. Le ligand activant la voie se lie à un récepteur à 7 domaines transmembranaires couplé à la protéine G. La protéine Gs activée stimule l'adenyl cyclase qui synthétise l'AMPc. L'AMPc se lie aux sous-unités régulatrices de la protéine kinase A (PKA) et celle-ci en retour se dissocie de la sous-unité catalytique qui peut alors phosphoryler ses cibles comme CREB (cAMP Response Binding Protein), un facteur de transcription impliqué dans la prolifération et le stéroïdogénèse surrénalienne. L'AMPc est dégradé par les phosphodiesterases (58). Les mutations de *PRKAR1A* et des phosphodiesterases conduisent à une activation de la voie de l'AMPc (**Figure 5**) (13).

D'autres voies de signalisation sont impliquées dans la tumorigénèse du CNC comme la voie Wnt/ $\beta$  catenin, MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase) et la voie mTOR (59,60)

**Figure 5 : Activation de la voie de l'AMPc dans le CNC**



D'après S.Espiard et J.Bertherat (13)

**A :** Régulation normale de la voie AMPc. AC: adenylate cyclase ; PDE: phosphodiesterase ; R: sous-unité régulatrice de la PKA ; C : sous-unité catalytique de la PKA.

**B :** Les mutations des gènes des phosphodiesterases (*PDE11A* or *PDE8B*) conduisent à une diminution de leur activité enzymatique et à une augmentation de l'AMPc.

**C :** Les mutations inactivatrices de *PRKAR1A* entraînent une activation de la sous-unité catalytique de la PKA.

## b. Modèle murin

Plusieurs modèles murins ont été développés pour étudier in vivo la conséquence de l'inactivation de *PRKAR1A*. Le double knock-out de ce gène n'est pas viable (61). Les souris hétérozygotes survivent et développent des tumeurs thyroïdiennes, des schwannomes et des lésions osseuses (**figure 6**) (62). L'inactivation des deux allèles du gène, induite après le développement embryonnaire, conduit à la formation d'adénomes folliculaires ou d'hyperplasies thyroïdiennes, d'une hyperplasie surrénalienne, de lymphomes, de carcinomes hépatocellulaires et d'autres tumeurs mésenchymateuses avec différenciation myxoïde (63). L'inactivation de *PRKAR1A* ciblée dans plusieurs tissus a permis de confirmer l'implication de ce gène dans la tumorigénèse hypophysaire (64), cardiaque (65), thyroïdienne (66), neurologique (67) et surrénalienne (68).

**Figure 6 : Lésions vertébrales osseuses développées par les souris *prkar1a*<sup>+/-</sup>**



*D'après Kirchner et col (62).*

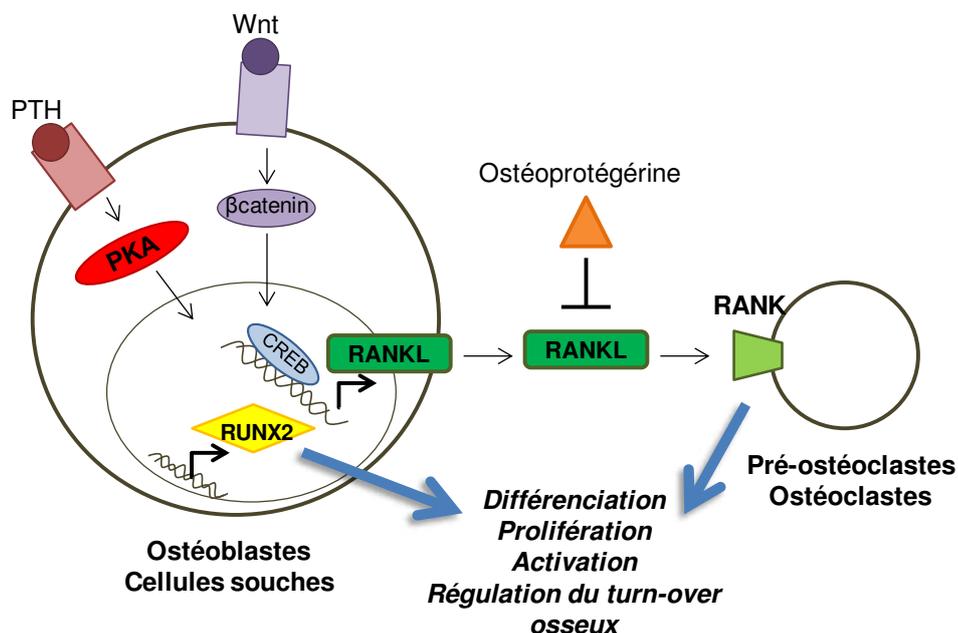
Tumeurs osseuses vertébrales développées par les souris à un stade tardif à gauche, précoce au milieu. Radiographie des lésions à droite.

La voie PKA est une voie classique des ostéoblastes pour la régulation du turnover osseux par la parathormone et *PRKAR1A* y joue un rôle essentiel (**figure 7**) (69,70). Quarante-vingt pour cent des souris *Prkar1a*<sup>+/-</sup> développent des lésions de la colonne vertébrale au niveau de la queue (**figure 6**) et de la région sacro-iliaque (62). Contrairement aux cas décrits chez l'homme, le développement des tumeurs chez la souris est plus tardif, vers l'âge de un an. Ces tumeurs sont, comme chez l'homme, localement agressives et ne donnent jamais de métastases. La xénogreffe de cellules tumorales conduit chez les souris transplantées au développement de tumeurs identiques à celles des donneuses (71). Cette

observation confirme le caractère agressif des tumeurs sans prouver leur malignité. Ces tumeurs sont composées d'os et de cartilage. L'os est prédominant mais de structure anormale. Les cellules sont d'origine mésenchymateuse, issues d'une lignée ostéoblastique mais stoppées dans leur évolution à un stade incomplet de différenciation. L'expression de marqueurs chondrocytaires persiste (62,71). L'analyse transcriptionnelle montre une diminution de l'expression de marqueur de différenciation et de fonction ostéoblastique comme Runx2. Les gènes surexprimés incluent des facteurs de croissance paracrine comme des membres de la voie Wnt/ $\beta$ caténine et RANKL, un régulateur de la différenciation ostéoclastique (71,72). L'inactivation d'un allèle codant pour une sous-unité catalytique de la PKA chez les souris *prkar1a*<sup>+/-</sup> (souris *prkar1a* <sup>+/-</sup>, *prkaca* <sup>+/-</sup>) montre paradoxalement un phénotype osseux encore plus sévère avec la survenue de lésions plus précoces, plus nombreuses et parfois malignes. Les cellules tumorales, issues d'une population de cellules mésenchymateuses localisées au niveau d'une région proche du cartilage de croissance, présentent des marqueurs de différenciation chondrocytaires et ostéoblastiques (augmentation de l'expression de Runx2) (73).

Le rôle de *PRKAR1A* comme gène suppresseur de tumeur osseuse a été mis en évidence dans un modèle murin d'ostéosarcome où l'inactivation du gène conduit à une accélération de la progression tumorale et à une surexpression de RANKL (72).

**Figure 7 : Place de la PKA et de RANKL dans la régulation du métabolisme osseux**



## OBJECTIFS

---

- L'objectif principal est de décrire la fréquence et l'âge de survenue des différentes manifestations du CNC précisées par un bilan standardisé sur une série de patients présentant un CNC et/ou une PPNAD et/ou prédisposés génétiquement à cette affection (apparentés porteur de mutation germinale *de PRKAR1A*), inclus prospectivement dans l'étude nationale EVA-Carney.
- Les objectifs secondaires sont de :
  - décrire les atteintes osseuses rencontrées dans le complexe de Carney,
  - comparer le phénotype et le génotype des patients présentant une atteinte osseuse par rapport à ceux n'en présentant pas.

# PATIENTS ET METHODES

---

## I. PATIENTS

### a. Etude EVA-Carney

Il s'agit de l'étude des données à l'inclusion du programme hospitalier de recherche clinique national (PHRC) EVA-Carney. L'étude EVA-Carney est une étude de soins courants, multicentrique et observationnelle coordonnée par le Pr. Bertherat (projet n° 12-002-0042). Cette étude a été approuvée par la fédération pour la recherche clinique et le comité de protection des personnes de l'hôpital Cochin à Paris. Les critères d'inclusion étaient les patients atteints de CNC ou de PPNAD ainsi que les apparentés dépistés sur le plan génétique et présentant une mutation de *PRKAR1A*. Il n'y avait pas de critère d'exclusion d'âge et des mineurs suivis par des pédiatres ont été inclus. Le critère d'exclusion était le refus de participer à l'étude ou l'incapacité à participer. Tous les patients, ou les représentants légaux pour les mineurs, ont signé un consentement éclairé pour la participation à l'étude et un autre pour l'étude génétique, selon les recommandations légales en vigueur.

### b. Données cliniques et paracliniques

Le PHRC prévoit un bilan d'inclusion et un suivi à un an, 2 ans, 3 ans. Seules les données à l'inclusion ont été analysées dans ce travail. Le recueil des données au cours du suivi sont encore en cours. Les données cliniques et paracliniques recueillies lors du bilan d'inclusion sont présentées dans le **tableau 4**.

Un classeur de recueil des données a été complété pour chaque patient de chaque centre. Les données ont été monitorées par une attachée de recherche clinique puis rentrées dans une base open-access. Les protocoles proposés pour les différents tests biologiques sont donnés en **annexe**.

### **c. Relecture radiologique**

Une relecture systématisée des IRM rachidiennes du centre Cochin a été réalisée.

Les examens ont été faits dans ce centre sur deux IRM 1,5T (GE et Siemens) avec des paramètres d'acquisition similaires. Le protocole d'IRM demandé pour l'analyse des lésions vertébrales devait comprendre des séquences sagittales sur l'ensemble du rachis en pondération T1, STIR et T1FATSAT après injection de chélates de gadolinium. Ce protocole est couramment utilisé pour la détection et la caractérisation de lésions focales rachidiennes. Seuls les patients ayant bénéficié d'un protocole complet avec des images de qualité diagnostique ont été inclus. L'absence de séquences avec coupes axiales ciblées n'a pas été considérée comme un critère d'exclusion, l'objectif étant la détection de lésions vertébrales. La relecture a été réalisée selon une double lecture en simultané, avec consensus entre les deux lecteurs (un radiologue junior et un radiologue senior spécialisé en imagerie ostéo-articulaire). Il n'a pas été réalisé de procédure d'aveugle vis à vis des données cliniques.

Les paramètres étudiés étaient les suivants :

- Présence d'anomalies focales vertébrales (anomalies de signal),
- Nombre de lésions : les patients ont été classés en trois catégories : absence de lésion, présence d'une à 6 lésions vertébrales évocatrices, présence de plus de 6 lésions vertébrales,
- Signal lésionnel en T1, en STIR et en T1FATSAT après injection de gadolinium,
- Homogénéité du signal lésionnel, topographie et taille des lésions les plus représentatives pour chaque patient,
- Existence d'un contingent osseux.

Lors de la relecture, les imageries disponibles sur le système d'archivage et de transmission d'images du centre Cochin ont été regardées pour chaque patient atteint afin de rechercher d'autres IRM rachidiennes réalisées éventuellement au cours du suivi ou des données tomodensitométriques. Pour les patients ayant bénéficié d'un suivi IRM, une évolution en nombre ou taille des lésions a été recherchée. Concernant les données tomodensitométriques, aucun patient du centre Cochin n'avait bénéficié de scanner rachidien, même segmentaire, avec reconstruction en filtre osseux. Dans l'objectif de mieux

comprendre la nature des lésions observées, les rares données obtenues à partir de scanners réalisés pour d'autres motifs (majoritairement des scanners surrenaliennes permettant uniquement une analyse segmentaire, en reconstruction non dédiée) ont été étudiées.

## **II. ANALYSE GENETIQUE**

L'analyse génétique a été réalisée par le service d'oncogénétique du Pr. Clauser à l'institut Cochin. Un prélèvement sanguin était adressé dans ce service. L'extraction de l'ADN était réalisée selon les procédures standards. Les 12 exons de *PRKAR1A* et sa région proximale intronique était séquencée comme décrit précédemment (48).

## **III. ANALYSE STATISTIQUE**

Un test exact de Fisher a été utilisé pour comparer les différentes manifestations cliniques et le génotype des patients. La comparaison des âges des différents groupes a été faite avec un test de Wilcoxon. La différence a été considérée comme significative quand la valeur du p était  $<0.05$ . Le nombre d'observations est donnée sous la forme suivante : (n=). Les fréquences, calculées selon les groupes d'intérêt, sont données en pourcentage. L'âge des patients pour les différentes atteintes est donné sous le format suivant : âge moyen +/- écart-type (minimum-maximum). L'analyse statistique a été réalisée avec la version 5 du logiciel GraphPad Prism® (San Diego, CA).

**Tableau 4 : Données cliniques et paracliniques recueillies à l'inclusion du PHRC EVA-Carney**

	<b>Données cliniques</b>	<b>Explorations biologiques</b>	<b>Explorations radiologiques</b>
<b>Données générales</b>	Poids, taille, tension artérielle	Numération sanguine, glycémie, ionogramme sanguin, transaminases hépatiques, gamma glutamyl transférase, bilirubine, phosphatase alcaline	
<b>Fiche surrénale</b>	Antécédents, date du diagnostic, histologie des patients opérés, historique des traitements anticortisoliques Signes de syndrome de Cushing	Cycle du cortisol plasmatique et du cortisol salivaire CLU en base et après freinage faible et fort par la dexaméthasone selon le protocole de Liddle ACTH, SDHA, $\Delta$ 4-androstenedione	Scanner surrénalien
<b>Fiche hypophyse</b>	Antécédents, date du diagnostic, histologie des patients opérés Signes cliniques évocateurs d'acromégalie	GH, PRL en base Test au TRH sur GH, PRL et TSH HGPO sur GH et glycémie Oestradiol, testostérone, Sex binding protein, Follicle-stimulating hormone, Luteinizing hormone, IGF1 (local) IGF1 et Insulin-like growth factor binding protein 3 (dosage centralisé)	IRM hypophysaire
<b>Fiche thyroïde</b>	Antécédents, date du diagnostic, histologie des patients opérés Palpation thyroïdienne	TSH, Thyroxine libre	Echographie thyroïdienne

<b>(suite)</b>	<b>Données cliniques</b>	<b>Explorations biologiques</b>	<b>Explorations radiologiques</b>
<b>Fiche coeur</b>	Antécédents (de myxomes, HTA, œdème pulmonaire, insuffisance cardiaque, AVC), date du diagnostic		IRM cardiaque, ETT, ECG
<b>Fiche Dermatologique</b>	Antécédents, date du diagnostic, histologie des patients biopsiés Examen dermatologique		
<b>Fiche gonade</b>	Antécédents, date du diagnostic, histologie des patients opérés		Echographie pelvienne (femme), testiculaire (homme)
<b>Fiche sénologique</b>	Antécédents, date du diagnostic, histologie des patients opérés Palpation mammaire		Mammographie
<b>Fiche rachis</b>	Antécédents (schwannome), date du diagnostic, histologie des patients opérés Signes cliniques neurologiques		IRM rachidienne

# RESULTATS

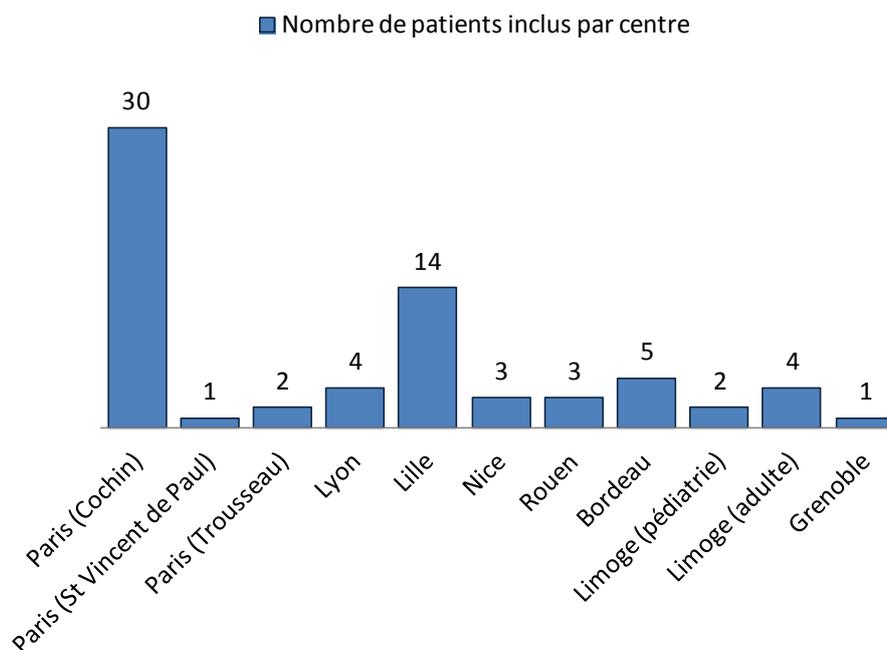
---

## I. DESCRIPTION DE LA COHORTE

### 1) Epidémiologie

- 71 patients répondaient aux critères d'inclusion. Deux patients ne se sont pas présentés pour le bilan à l'inclusion. Pour un patient la raison était connue : ce patient avait fait un AVC secondaire à un myxome et avait des séquelles neurologiques sévères. Il présentait par ailleurs une lentiginose.
- Un total de 69 patients a donc été analysé (**figure 8**).

**Figure 8 : Histogramme des patients inclus par centre**



- Il y avait 29% d'hommes (nombre d'observation : n=20) et 71% de femmes (n=49) soit un sex-ratio à 1/2,5.
- Les patients étaient nés entre 1937 et 2006. Lors du bilan à l'inclusion, l'âge moyen était de 35,7 ans +/- 16,4 ans (4-73 ans) (moyenne +/- écart type (min-max)). 11 patients étaient mineurs.
- 81,2% (n=56) patients présentaient une mutation de *PKRAR1A*.

- 23,2% (n=16) patients n'avaient aucune atteinte connue avant le bilan à l'inclusion : il s'agissait de patients porteur d'une mutation de *PRKAR1A* découverte dans le cadre d'un dépistage familial.
- 34,8% des patients (n=24) avaient une présentation sporadique et 65,2% des patients (n=45) avaient des antécédents familiaux de CNC pour un total de 21 familles différentes. Trente-neuf patients avaient un membre de sa famille inclus dans la cohorte et représentaient 15 familles.

## 2) Atteinte cardiaque

### a. Antériorité

- 18,8% des patients (n=13) avaient un antécédent de myxome cardiaque.
- Sex-ratio : 3,3 (3 hommes pour 10 femmes).
- Age moyen au diagnostic : 24,7 +/- 13,6 ans (5-44).
- 53,8% (n=7) ont eu une première récurrence survenant avec un délai moyen de 4,5 ans (1,5-9). 42,8% (n=3/7) de ces patients ont présentés une seconde récurrence survenant avec un délai de 9 mois à 8 ans.
- 2 patients présentaient des myxomes multiples.
- Au total, la localisation des myxomes, connue pour 11 patients (n=24 myxomes opérés au total), était par ordre de fréquence : 75% (n=18) au niveau de l'oreillette gauche (OG), 21% (n=5) de l'oreillette droite, 4% (n=1) du ventricule droit.
- 23% (n=3) des patients avec antécédents de myxome présentaient une hypertension *versus* 19,6% (n=11) chez les patients non atteints. Tous les patients hypertendus avec antécédents de myxome avaient une trithérapie alors que le nombre moyen de traitement chez les patients non opérés était de 1,8.
- Les patients sans antécédent de myxome n'avaient jamais présenté d'insuffisance cardiaque, d'œdème aigu du poumon ou d'AVC.
- 38,5% (n=5) des patients avaient présenté un AVC lors du diagnostic du myxome.

## b. Résultat du dépistage :

- 3 patients n'ont eu aucun examen de dépistage à l'inclusion : 2 enfants de 4 et 6 ans et 1 adulte. Pour ce dernier, l'échographie cardiaque trans-thoracique (ETT) et l'IRM lors de la visite à 1 an étaient normales.
- 63 patients ont eu une ETT : 14 étaient anormales mais seuls 3 montraient une anomalie évocatrice d'un myxome.
- 58 patients ont eu une IRM cardiaque : 10 étaient anormales dont 3 avec une anomalie évocatrice de myxome.
- 4 patients au total présentaient une anomalie évocatrice d'un myxome (**tableau 5**). Elle fut confirmée juste après l'inclusion à l'histologie pour 1 patient.

**Tableau 5 : Résultat anormaux de l'ETT et l'IRM cardiaque**

	<b>ETT</b>	<b>IRM</b>	<b>Evolution à 1 an</b>
<b>13002</b>	Myxome (OG)	Myxome (OG)	Présent sur l'ETT à 1an
<b>17002</b>	Douteux	Douteux (OG)	Patient opéré (2 myxomes de l'OD et du SIA)
<b>17004</b>	Douteux	Normale	ETT normale
<b>05012</b>	Normale	Douteux (OG)	ETT normale

(OG) : localisation, oreillette gauche ; OD : oreillette droite, SIA : septum inter-auriculaire

- La patiente 13002 avait déjà été opérée à 3 reprises d'un myxome cardiaque. La patiente 06011 avait une ETT et une IRM normales lors du bilan d'inclusion. Un mois après, elle a présenté un AVC secondaire à un myxome de l'oreillette gauche de 2 cm diagnostiqué sur l'échographie trans-œsophagienne. L'ETT de contrôle réalisée avant la chirurgie montrait ce myxome. La relecture de l'IRM du bilan d'inclusion confirmait l'absence de myxome visible.
- Au total, 4,3% (n=3) des patients ont eu un diagnostic de myxome après le bilan d'inclusion : pour deux patients, l'ETT et l'IRM étaient concordantes, pour un patient, ces examens ont été pris en défaut. Pour un patient, l'ETT était douteuse, l'IRM négative et le patient ne présentait finalement pas, a priori, de myxome.
- Au total, à l'inclusion, 21,7% (n=15) des patients avaient présenté ou se sont vus découvrir un myxome.

### 3) Atteinte dermatologique

#### a. Antériorité

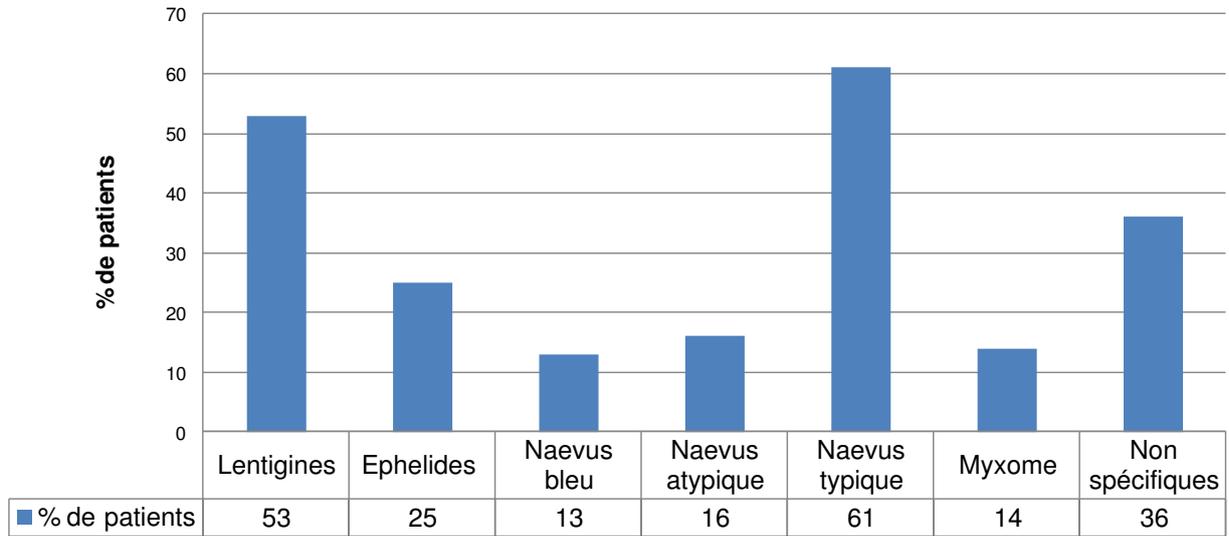
- Chez 39,1% (n=27) patients, des lésions cutanées évocatrices de CNC avaient déjà été mises en évidence.
- Sex ratio : 2.6 (8 hommes pour 19 femmes)
- La moyenne d'âge au diagnostic, connue pour 20 patients, était de 24,6 +/- 13,5 ans (3-58).
- Ces 27 patients avaient présenté les atteintes suivantes:
  - lentigines chez 20 patients (soit 29% des patients de la cohorte),
  - naevi bleus chez 8 patients (11,6%),
  - myxomes chez 9 patients (13%),
  - la combinaison de ces lésions chez 9 patients (13%),
  - d'autres types de lésions dermatologiques chez 2 patients.
- Le diagnostic histologique de certitude de naevus bleu ou de myxome aurait été réalisé par une biopsie chez 4 patients seulement (3 naevi bleu et 1 myxome).

#### b. Résultat du dépistage :

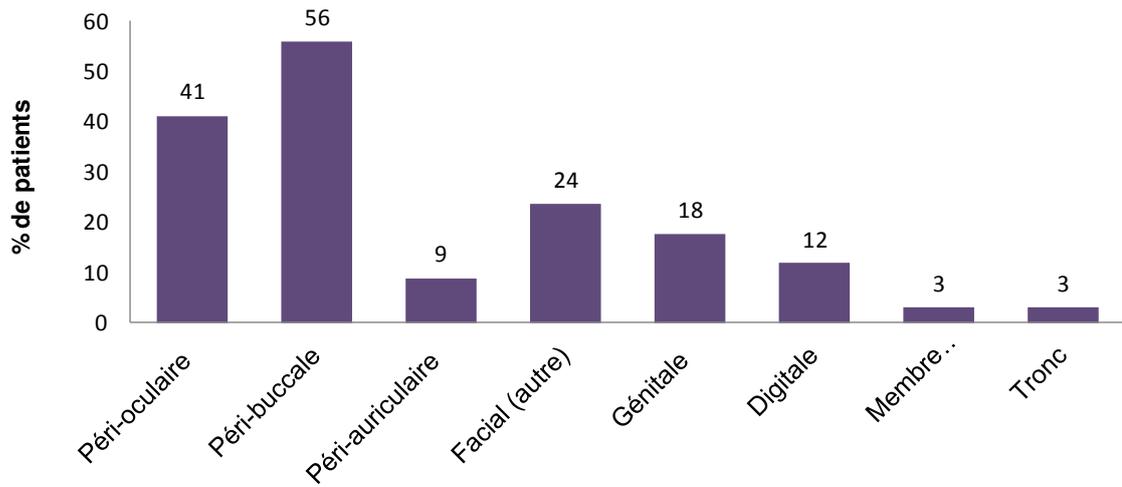
- 64 patients ont eu un examen dermatologique.
- 12,7% (n=8) des patients n'avaient aucune lésion à l'examen.
- 56,2% (n=36) des patients avaient des lentigines et/ou un myxome et/ou un naevus bleu.
- La fréquence et la localisation des lésions mises en évidence sont rapportées dans la **figure 9**.
- A noter qu'il était observé chez 4 patients des pigmentations étiquetées « tache café au lait ». Un patient avait été opéré d'un carcinome baso-cellulaire.
- A l'issue de la consultation, deux patientes ont eu une biopsie pour une lésion suspecte de myxome. L'examen histologique était en faveur d'un histiocytofibrome dans un cas et d'un neurofibrome dans l'autre.

**Figure 9 : Résultats de l'examen dermatologique chez 64 patients : fréquence et localisation des lésions**

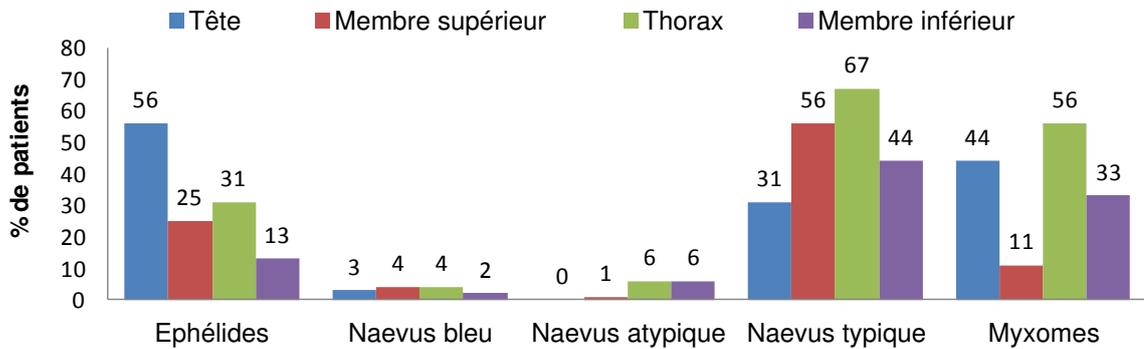
**A. Fréquence des différentes lésions dermatologiques**



**B. Fréquence des lentigines en fonction de la localisation**



**C. Fréquence des autres lésions en fonction de la localisation**

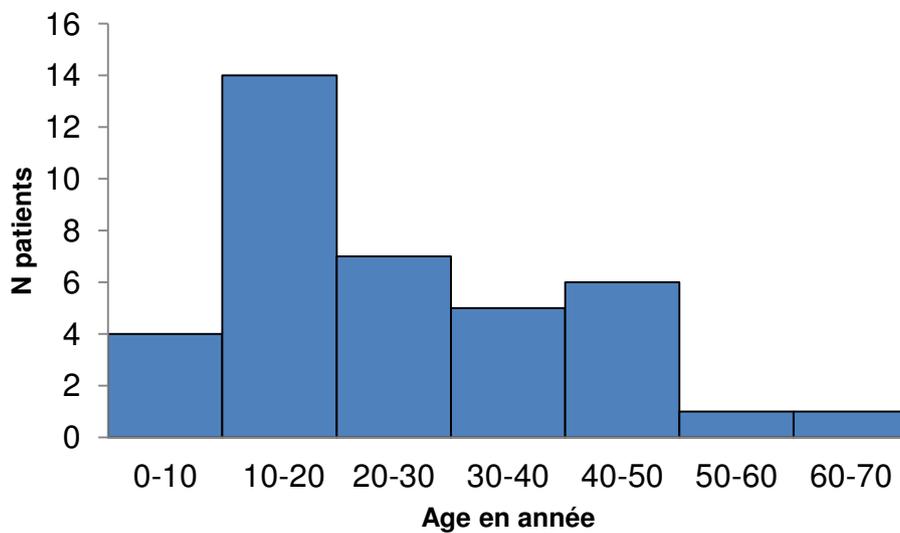


#### 4) Atteinte surrénalienne

##### a. Antériorité

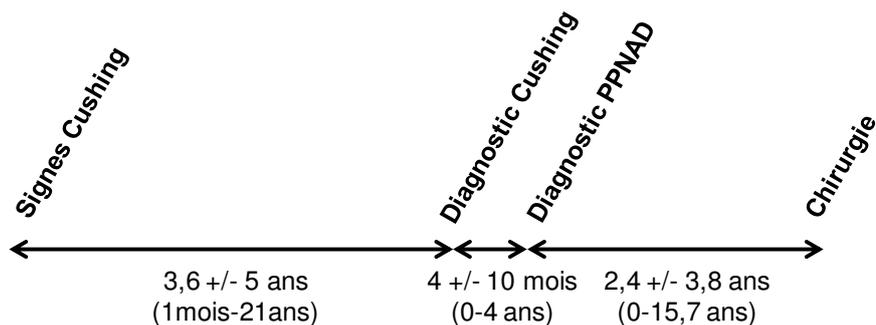
- Chez 55 % (n=38) des patients, un diagnostic de dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales (PPNAD) ou de syndrome de Cushing avaient été porté avant l'inclusion :
  - Age moyen au diagnostic de 26,6 ans +/- 15,8 ans (23 mois-66 ans) (**figure 10**)
  - Sex ratio : 3,2 (9 hommes pour 29 femmes)

**Figure 10 : Répartition en fonction de l'âge de découverte de la PPNAD**



- Seul 1 patient n'avait pas présenté de syndrome de Cushing clinique.
- Chez 18% (n=7) des patients, le syndrome de Cushing était cyclique.
- Le délai entre l'apparition des signes cliniques de Cushing (disponible pour 32 patients), le diagnostic du Cushing et de celui de PPNAD est représenté dans la **figure 11**.

**Figure 11 : Délai au diagnostic et à la chirurgie des PPNAD**



- 79,5% (n=31) des patients atteints ont bénéficié d'une surrenalectomie bilatérale :
  - L'âge moyen des patients opérés était superposable à celui des patients atteints.
  - Le sex ratio était de 2,8 (89% des hommes atteints sont opérés et 76,7 % des femmes).
  - Le compte-rendu histologique était disponible pour 28 patients :
    - Des micronodules étaient observés pour tous les patients
    - Chez 10,7% (n=3) des patients, des macronodules étaient présents.
    - Poids des surrénales (n = 22) :
      - normal chez 55% (n=12) des patients,
      - supérieur à 6g chez 45% (poids moyen des surrénales : 9,3g +/- 6,7 (1,3-28,9), poids supérieur à 10g : 41% (n=9)).
- 30,8% des patients (n=12) ont été ou étaient traités médicalement :
  - 7 patients ont été traités médicalement puis opérés avant le bilan d'inclusion :
    - 5 patients ont été traités en préparation à la chirurgie (durée de traitement de 3,6 mois +/- 2,7 (1-8mois)) par Op'DDD et/ou ketoconazole. Un de ces patients avaient été traité par Op'DDD pendant 10 ans (diagnostic de CNC incertain à l'époque devant le syndrome de Cushing isolé en l'absence de diagnostic génétique) puis le traitement avait été arrêté (en raison d'une insuffisance surrénalienne). Cette patiente avait été opérée pour une récurrence modérée 5 ans après.
    - Une patiente avait été traitée 3 ans par ketoconazole avant d'être finalement opérée. Une autre avait reçu de l' Op'DDD pendant 2 ans et a été opérée 8 ans après sans préparation médicale
  - La patiente décrite en introduction avait été traitée par Op'DDD pendant 2 ans et était restée en insuffisance surrénalienne à l'arrêt du traitement.
  - 4 patients étaient traités médicalement au moment de l'inclusion et ont été opérés ensuite.

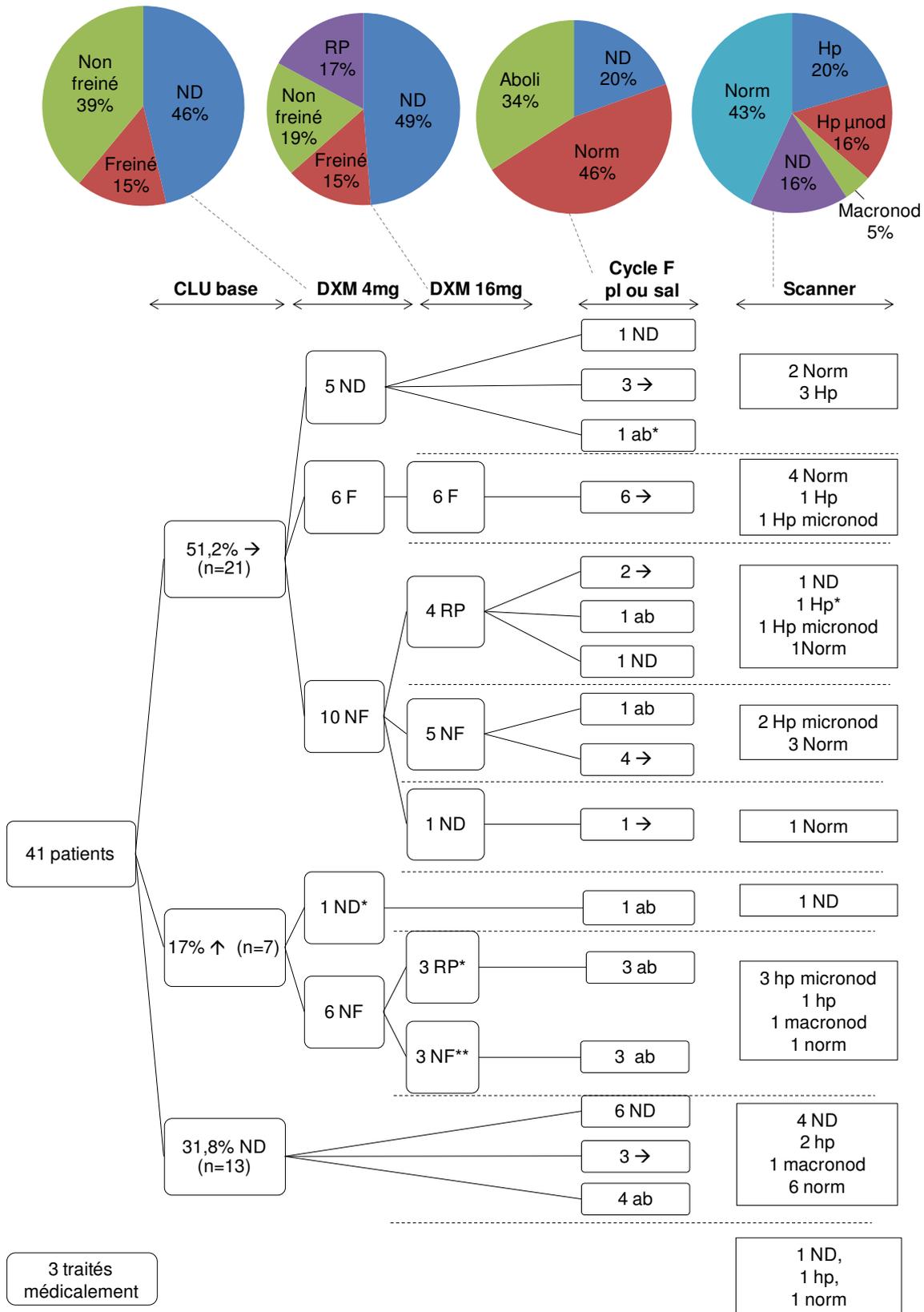
## b. Biologie

- Les résultats du bilan biologique chez 35 patients non opérés et non traités médicalement et du bilan préopératoire de 6 patients sont rapportés dans la **figure 12**.
- Cortisol Libre Urinaire (CLU) :
  - *En base* (n=28): 75% normaux (n=21), 25% élevés (n=7),
  - *Après freinage faible (DXM 2mgx2)* (n=22): 27% freinés (n=6), 73% non freinés (n=16),
  - *Après freinage fort (DXM 8mgx2)* (n=21): 29% freinés (n=6), 38% non freinés (n=8), 33% de réponse paradoxale (n=7).
- Cycle du cortisol salivaire ou plasmatique (n=33) : 57,6% normaux (n=19), 42,4% abolis (n=14).
- ACTH (n=35) : 28,6% freinées (<5pg/ml) (n=10), 48,5% diminuées (<10 pg/ml) (n=17).
- SDHA (n=34) : 26,4% indosables (n=9), 70% diminuées (n=24).
- Au total, à l'inclusion 60,9% (n=42) des patients avaient une atteinte surrénalienne (antécédents de chirurgie ou syndrome de Cushing traité médicalement, réponse paradoxale à la DXM au dépistage). Une hypertension artérielle était rapportée dans la fiche cardiologique pour 10 de ces patients.

## c. Scanner

- Les résultats du scanner réalisé chez 32 patients sur les 38 non opérés et le scanner préopératoire de 5 patients sont décrits dans la **figure 12**. Vingt scanners ont été réalisés avec injection de produit de contraste.
- 51,4% (n=19) des scanners étaient normaux, 24,6% (n=9) des scanners montraient une hyperplasie surrénalienne uni ou bilatérale et 19% (n=7) une hyperplasie avec des micronodules uni ou bilatéraux. 8% (n=2) des patients avaient un nodule supracentrimétrique.
- Le scanner était normal chez 8 patients présentant des anomalies biologiques (cycle aboli et/ou CLU élevé en base et/ou CLU anormal aux freinages). Deux patients ayant un cycle et un CLU normal en base, freinant sous DXM, avaient un aspect d'hyperplasie au scanner.

Figure 12 : Résultat des explorations surrénaliennes



→ ou **norm**: normal ; ↑: élevé ; **ND**: non disponible ; **NF**: non freiné ; **F**: freiné ; **RP**: réponse paradoxale ; **ab**: aboli ; **hp**: hyperplasie, **micronod**: micronodules, **macronod**: nodules supracentimétriques, **pl**: plasmatique, **sal**: salivaire, **F**: cortisol.

## 5) Atteinte hypophysaire

### a. Antériorité

- 14,5% (n=10) des patients avaient une atteinte hypophysaire connue (**figure 13 et 14**) :
  - 4 patients avaient été opérés:
    - 1 hyperplasie avec une immunohistochimie positive pour la GH,
    - 3 adénomes : 1 avec une immunohistochimie positive pour la GH, 1 pour la prolactine et pour le 3<sup>ème</sup>, l'immunohistochimie n'était pas connue.
    - 1 patient sur les 4 avait à l'IRM une récurrence d'adénome.
  - Pour les autres patients, il s'agissait d'anomalies de l'IRM ou de la biologie.
  - L'âge moyen de ces patients était de 35,5 +/- 13,5 ans (15-65). Il y avait 3 hommes pour 7 femmes.
- Seul 3 patients présentaient des signes d'acromégalie. Ces trois patients avaient été opérés (un adénome à PRL, un adénome à GH et un patient pour lequel l'histologie n'était pas précisée).

### b. IRM hypophysaire

- Les résultats de l'IRM hypophysaire sont donnés dans la **figure 14**.
- 12% (n=7) patients sur les 58 ayant eu une IRM avaient une image évocatrice d'adénome.

### c. Biologie

- La GH était supérieure à 0.9mUI/l après HGPO pour 31,2% (n=14) des tests réalisés (n=48) (**figure 14**). Parmi les 21 patients n'ayant pas eu d'HGPO, un dosage basal de GH et d'IGF1 a été réalisé chez 10 patients. Chez 4 patients, la GH en base était inférieure à 0.9mUI/l et l'IGF1 normale.
- Un test au TRH a été effectué chez 26 patients. Une réponse paradoxale de la GH est mise en évidence chez :
  - 53,8% (n=14) des patients pour un seuil d'augmentation de la GH de 30%,
  - 50% (n=13) pour un seuil de 50%,

- 42,2% (n=11) des patients avaient une réponse supérieure à 100% d'augmentation.
- La PRL était dosée chez 57 patients et élevée dans 7% (n=4) des cas. Chez 2 de ces patients, la GH sous HGPO était normale et chez les 2 autres, la GH sous HGPO ou le couple GH en base/IGF1 n'était pas disponible.
- Au total, une anomalie du bilan somatotrope est présente chez au moins 34,8% (n=24) des patients de la cohorte. 45% (n=31) des patients ont une anomalie du bilan hypophysaire (biologique ou de l'imagerie) (**figure 13**).

**Figure 13 : Diagramme de Venn représentant les anomalies hypophysaires caractérisées.**

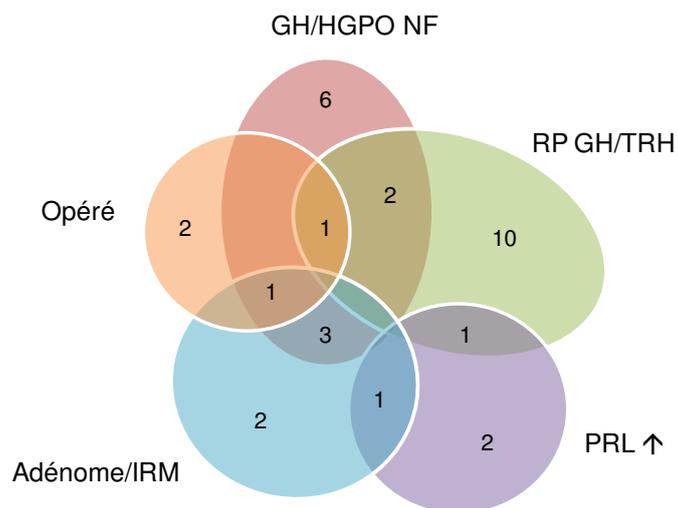
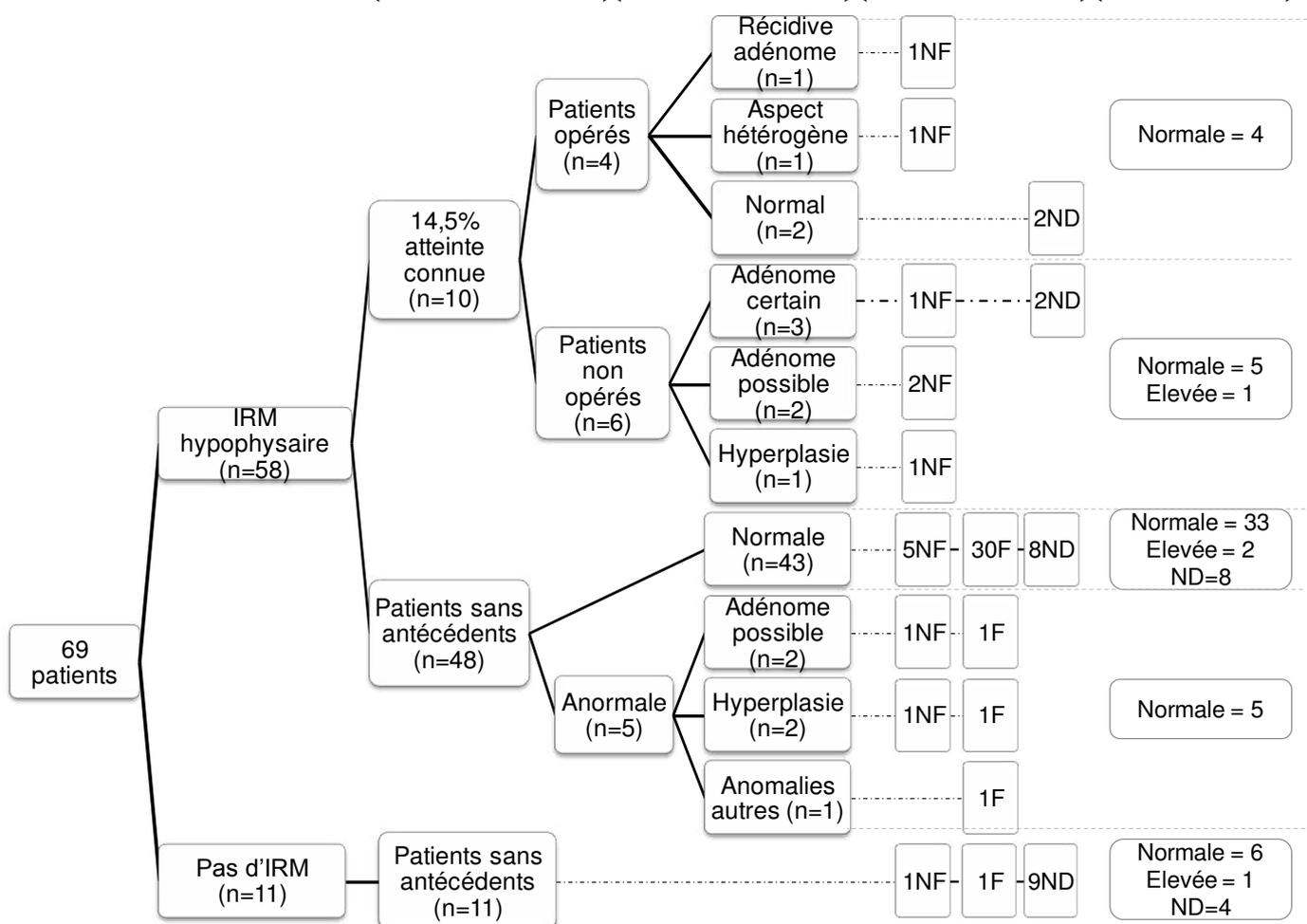
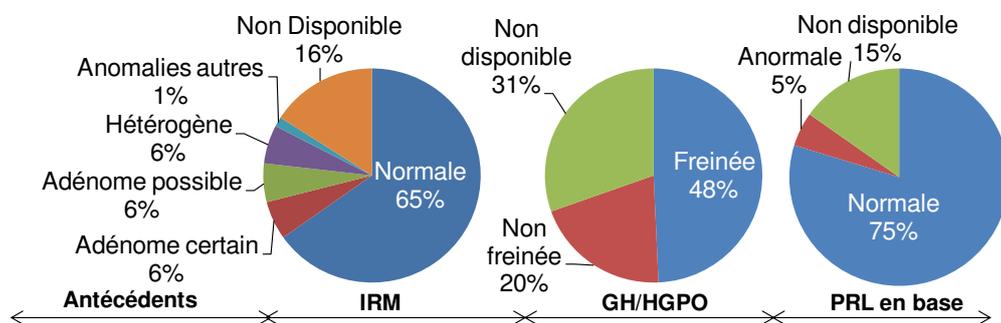


Figure 14 : Résultat des explorations hypophysaires



Résultat GH après HGPO : **NF**: non freiné ; **F**: freiné. **ND**: non disponible.

## 6) Atteinte thyroïdienne

- Chez 15 patients, une anomalie thyroïdienne avait été mise en évidence avant l'inclusion :
  - 4 patients avaient été opérés : 2 pour des adénomes bénins, un pour un carcinome vésiculaire multifocal, un pour une maladie de Basedow,
  - 1 autre patiente avait un antécédent de maladie de Basedow,
  - Les autres patients présentaient une anomalie échographique à type de micronodules ou macronodules.
- 52 patients sur les 65 non opérés ont eu un dosage de TSH. Chez 3 patients, elle était supérieure à la normale mais inférieure à 5mUI/l avec une T4L normale. 2 patients avaient une TSH inférieure à la normale mais détectable.
- 56 patients sur les 65 non opérés ont eu une échographie thyroïdienne :
  - Des anomalies étaient présentes chez 48.2% (n=27) des patients,
  - 9 patients avaient un aspect hétérogène d'un (n=3) ou des deux lobes (n=6). 4 patients avaient un goitre (lobe droit et gauche supérieur à 60x20mm),
  - 32,1% (n=18) avaient un ou plusieurs micronodules sur un (n=12) ou les deux lobes (n=6).
  - 12,5% (n=7) avaient au moins un nodule (maximum 2 nodules chez 4 patients). Seuls 3 de ces nodules étaient supérieurs à 2cm. L'âge moyen de ces patients était de 52,4 +/- 14,4 ans (36-73ans)

## 7) Atteinte gonadique

### a. Hommes

- 20% (n=4 sur 20 hommes) avaient un diagnostic antérieur de LCCST.
- 16 ont une échographie testiculaire :
  - 5 patients (incluant les 4 patients déjà connus) avaient des calcifications bilatérales associées à des lésions tumorales bilatérales. Un patient avait des calcifications bilatérales sans lésion tumorale associée.
  - Au total, 37,5% (n=6) des patients ayant eu une échographie testiculaire et 30% des hommes de la cohorte avaient une LCCST. L'âge moyen du diagnostic est de 27,4 +/- 14,8 (15-55).

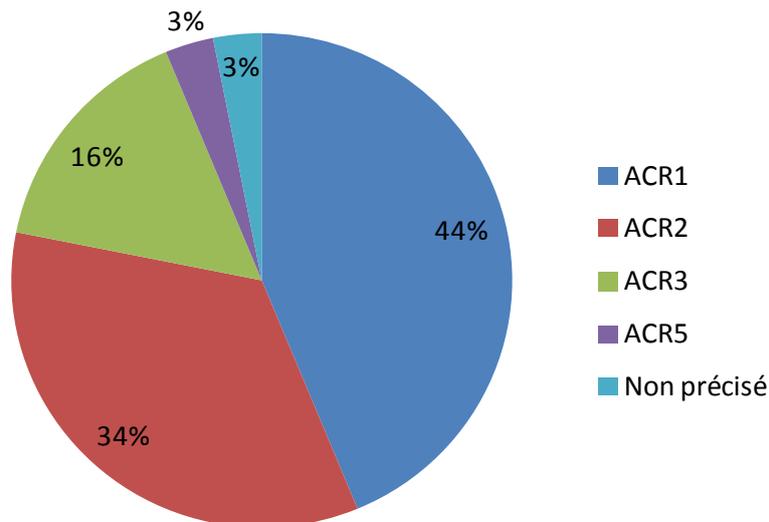
### b. Femmes

- 14,3% (n=7 sur 49 femmes) avaient déjà eu un examen mettant en évidence des kystes ou microkystes bilatéraux. Une patiente avait été opérée d'un kyste ovarien à l'âge de 6 ans (patiente décrite en introduction), une autre d'une hystérectomie avec ovariectomie bilatérale à l'âge de 45 ans pour des fibromes utérins.
- 45 patientes ont eu une échographie :
  - Chez les 7 patientes déjà connues comme ayant eu des kystes ovariens :
    - aucune anomalie ovarienne n'était retrouvée pour une patiente,
    - un macrokyste liquidien était mis en évidence pour la patiente décrite en introduction,
    - des lésions microkystiques bilatérales étaient retrouvées pour les 5 autres patientes, associées à des macrokystes chez 2 patientes.
  - 11 autres patientes présentaient des lésions microkystiques bilatérales, associées à des kystes liquidiens supra-centimétriques chez 2 patientes.
  - 3 patientes avaient un ou plusieurs kystes liquidiens supra-centimétriques.
- Au total, 44,5% (n=20) des patientes présentaient des lésions ovariennes kystiques infra ou supracentimétriques. Elles avaient en moyenne 36,9 ans +/- 11,6 (13-55).

## 8) Atteinte mammaire

- 9 patientes avaient eu une intervention mammaire :
  - 2 pour les lésions non spécifiques (abcès, kyste),
  - 3 pour des adénofibromes bénins,
  - 3 pour un néoplasme mammaire,
  - 1 pour de multiples myxomes bilatéraux à l'âge de 17 ans.
- 32 patientes parmi les patientes non opérées (n=28/40) ou celles opérées de pathologie bénigne (n=4/6) ont eu une mammographie. Les résultats sont donnés dans la **figure 15**. Une patiente était classée ACR5 (catégorie 5 de la classification de l'American College of Radiology) et a été opérée dans les suites du bilan. La présence d'un carcinome canalaire infiltrant a été confirmée.

**Figure 15 : Résultat de la mammographie**



- A noter que parmi les 15 patientes n'ayant pas eu de mammographie, il y avait les 6 patientes mineures.
- Au total, 4 patientes avaient un cancer du sein soit 9,3% des patientes majeures ou 8,1% de l'ensemble des patientes de la cohorte. L'âge moyen de ces patientes au diagnostic était de 43,2 ans (36-50). Parmi les patients âgées de plus de 40 ans au moment du bilan d'inclusion, 17% avait développé un cancer du sein.

## 9) Atteinte nerveuse

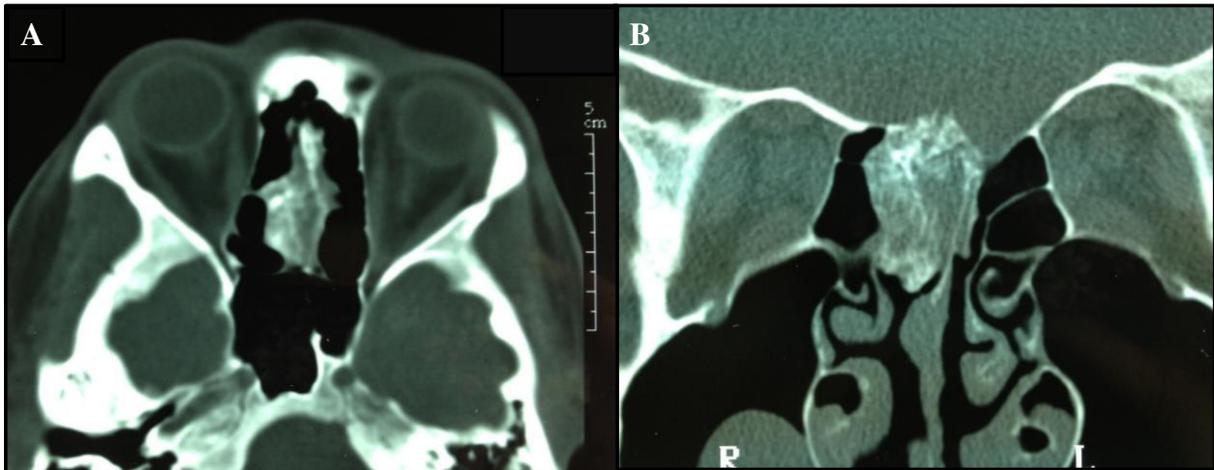
- 4,3% (n=3) des patients avaient déjà été opérés d'un schwannome mélanocytaire. Aucun n'était malin.
- 56 patients ont eu une IRM rachidienne. Parmi les 13 patients n'ayant pas eu d'IRM rachidienne, il y avait 7 mineurs.
  - l'IRM était normale chez 18 patients.
  - 25 patients présentaient une anomalie à l'IRM dont 18 des anomalies non spécifiques de type lésions dégénératives.
- 8,9% (n=4/56) patients présentaient des lésions juxta-vertébrales évocatrices de schwannomes :
  - Un de ces patients avait déjà été opéré d'un schwannome. C'est le seul qui présentait une symptomatologie neurologique, a priori séquellaire de la première intervention.
  - Ils étaient multiples chez les 4 patients (de 2 à 4).
  - Il était localisé dans 41,7% des cas (n=5/12 schwannomes au total) au niveau du rachis sacré, 41,7% (n=5) au niveau thoracique, 25% (n=3) au niveau dorsal.
- Au total, 8,7% (n=6/69) des patients avaient eu ou présentaient un schwannome. L'âge moyen au diagnostic était de 39 ans +/- 15,7 (24-66).

## II. OSTEOCHONDROMYXOMES ET ATTEINTES RACHIDIENNES

### 1) Antécédents

- Deux patientes (01008 et 01012) avaient présenté un ostéochondromyxome. La patiente décrite en introduction avait présenté un ostéochondromyxome tibial gauche. Une autre patiente avait été opérée d'un ostéochondromyxome de l'ethmoïde droit (**figure 16**).
- Une 3<sup>ème</sup> patiente (01042) présentait une lésion cervicale, située au niveau du foramen C3-C4, mise en évidence en 1997, à l'âge de 40 ans, sur une IRM rachidienne. L'hypothèse d'un ostéochondrome avait été posée par les radiologues.

**Figure 16 : Aspect tomodensitométrique d'un ostéochondromyxome nasal chez une patiente de 24 ans.**



**A** : coupe axiale, **B** : coupe coronale. Lésion hétérogène de 30mm environ en partie calcifiée de la région septale et l'ethmoïde antérieur droit, dépassant l'étage antérieur vers le haut, chez une femme de 24 ans (01012). La lésion, asymptomatique, avait été mise en évidence sur une IRM hypophysaire pour un adénome mixte PRL-GH opéré à deux reprises. La biopsie de la lésion et l'anatomopathologie après exérèse concluaient à un méningiome atypique. La relecture par J. Aidan Carney a permis la rectification du diagnostic. La patiente, âgée de 45 ans actuellement, a présenté des schwannomes mélanocytiques, une lentiginose et des naevi bleus, un carcinome vésiculaire thyroïdien et un carcinome papillaire mammaire. Elle présente de nombreuses lésions rachidiennes et une lésion sacrée.

## 2) IRM rachidienne

- 56 patients ont donc eu une IRM rachidienne.
- Pour le centre Cochin, 28 patients ont bénéficié d'une IRM rachidienne dont la relecture systématique a pu être réalisée.
- Après exclusion des patients avec des examens non archivés (n=1), ayant des segments rachidiens manquants dans l'exploration (n=2) ou des séquences non disponibles (n=5), 20 patients ont pu être analysés. Ces patients avaient 36,8 +/- 11,4 ans (16-58). Il y avait 8 hommes pour 12 femmes.
- Parmi les 20 patients analysés, 45 % (n=9) présentaient des anomalies focales de signal évocatrices de lésions rachidiennes. L'âge moyen de ces patients était de 37,5 +/- 9,7 ans (23-53 ans). Il y avait 8 femmes pour un homme (contre 4 femmes pour 7 hommes en l'absence de lésions).

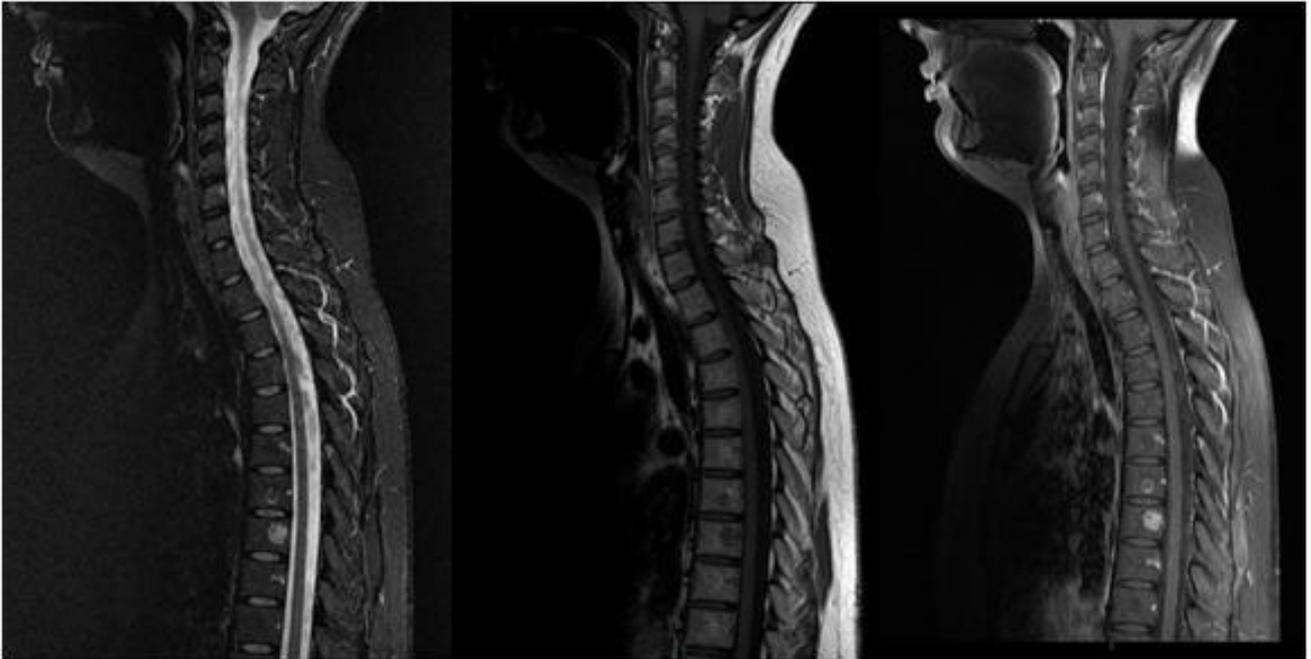
- L'analyse du nombre de lésions montrait :
  - dans 11 cas l'absence de lésion vertébrale rachidienne,
  - la présence de 1 à 5 lésions chez 3 patients (**figure 17**),
  - plus de 6 lésions chez 6 patients (**figure 17**). Ces 6 patients présentaient une atteinte rachidienne diffuse avec des lésions innombrables de taille variable, parfois confluentes, avec un aspect comparable à une infiltration médullaire diffuse (**figure 18**).
- L'analyse du signal lésionnel retrouvait des lésions en hyposignal T1 (modéré à marqué), hypersignal STIR. La prise de contraste après injection de gadolinium était constante pour toutes les lésions détectées en T1 et STIR (**figure 17 à 19**).

**Figure 17 : Lésions vertébrales détectées à l'IRM lombaire chez deux patientes**



Coupe sagittale (segment dorso-lombaire), séquence STIR. Les lésions apparaissent globalement en hypersignal. La patiente **de gauche** présentait de nombreuses lésions diffuses. Pour la patiente **de droite**, moins de 5 lésions étaient visibles. Les flèches blanches montrent, à gauche, une lésion homogène en STIR en T9 et à droite, une lésion en T11 de signal hétérogène.

**Figure 18 : IRM cervico-dorsale chez une patiente présentant des lésions vertébrales diffuses**



**Coupe sagittale. A gauche :** séquence STIR ; **au centre :** séquence T1 ; **à droite :** séquence T1FATSAT après injection de gadolinium.  
Nombreuses lésions apparaissant globalement en hyposignal T1, hypersignal STIR et se rehaussant après injection de gadolinium

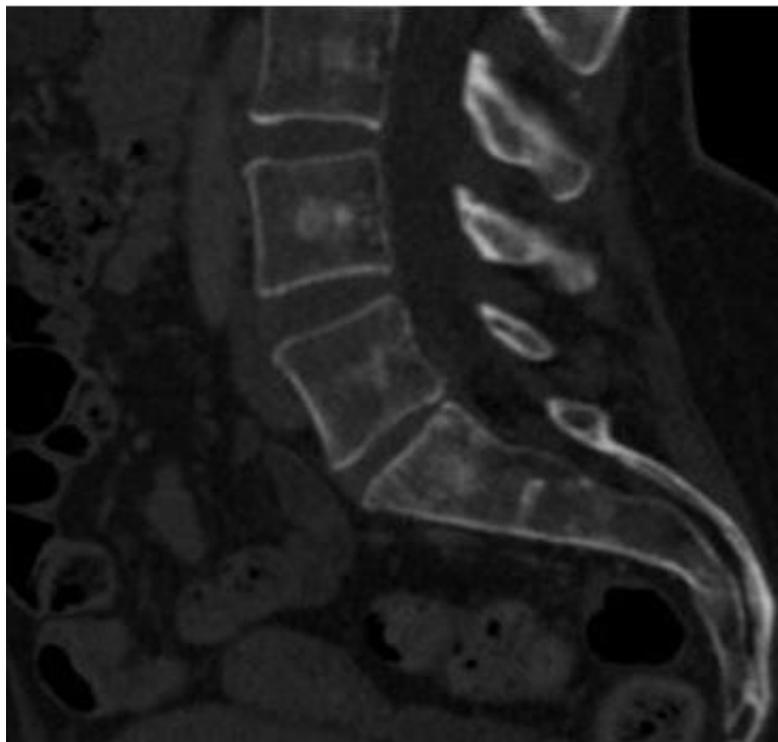
**Figure 19 : IRM centrée sur deux lésions vertébrales**



Coupe sagittale. **A gauche :** séquence STIR ; **au centre,** séquence T1 ; **à droite,** T1FATSAT après injection de gadolinium. Images centrées sur T7 à T9 (patiente figure 18).  
**Flèche pleine :** lésion hétérogène, arrondie, de 13 x 12 mm, globalement en hypersignal STIR, hyposignal T1 par rapport à la moelle osseuse vertébrale adjacente et de signal équivalent au disque intervertébral. Rehaussement de la lésion après injection de gadolinium.  
**Flèche discontinue :** seconde lésion hypersignal STIR en périphérie, hyposignal T1, se rehaussant en périphérie après injection de gadolinium.

- Les lésions intéressaient la moelle osseuse corporéale, mais également l'arc postérieur. Aucune prédominance topographique en terme de segment rachidien ne semblait se dégager, ni chez les patients avec 1 à 5 lésions, ni chez les patients avec lésions diffuses.
- Le signal IRM était hétérogène de façon claire pour un certain nombre de lésions, et très homogène pour d'autres (**figure 17-19**).
- La taille des lésions était variable : certaines lésions macronodulaires atteignaient presque la hauteur du corps vertébral ; d'autres lésions micronodulaires pouvaient être de taille millimétrique. Aucune de ces lésions n'avaient de contingent extra-osseux.
- L'analyse des rares données tomodensitométriques disponibles (n=4) n'avait pas permis une meilleure approche en terme de caractérisation lésionnelle faute de matériel suffisant. Il semblait exister néanmoins sur certaines images tomodensitométriques des plages de condensation osseuse ainsi que des plages hypodenses de petite taille (**figure 20**).

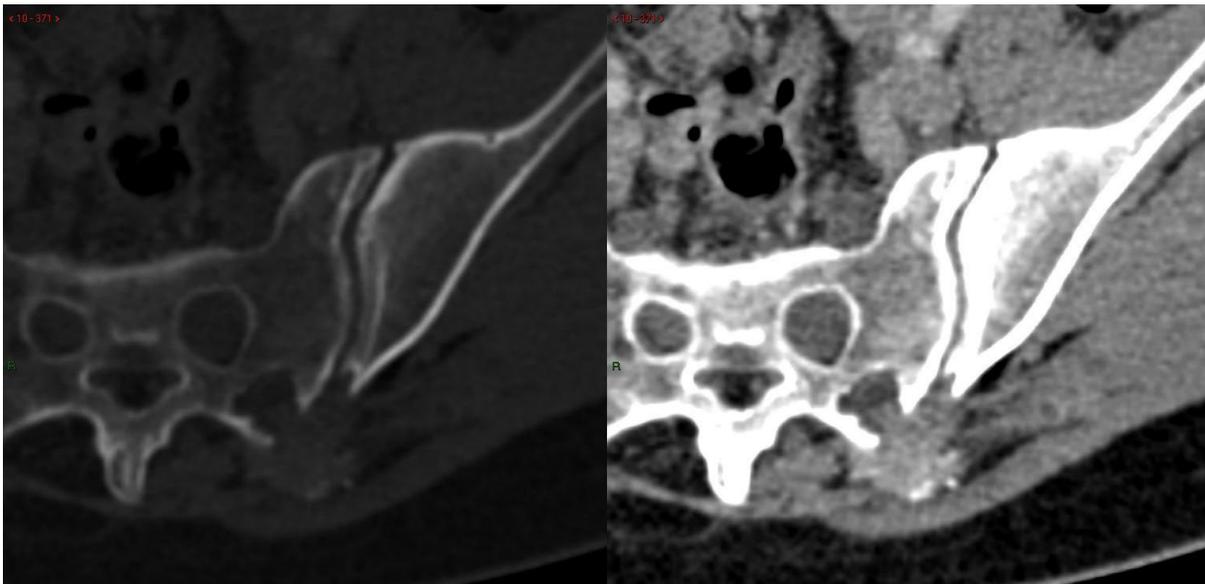
**Figure 20 : Aspect tomodensitométrique des lésions vertébrales**



Scanner sans injection de produit de contraste, reconstruction en filtre mou, coupe sagittale. Il existe des anomalies de densité de la médullaire vertébrale, avec notamment présence de petites plages de condensations modérées visibles en L4.

- Il existait pour un certain nombre de patients des lésions nodulaires vertébrales en hyposignal T1, STIR et sans prise de contraste, pour lesquelles aucune donnée tomodynamométrique n'était disponible. Ces lésions étaient évocatrices d'îlots condensants bénins bien que leur association avec le CNC ne pouvait être formellement exclue. Elles n'ont donc pas été comptabilisées dans l'analyse de prévalence lésionnelle.
- Pour 9 de ces 21 patients, plusieurs IRM rachidiennes étaient disponibles permettant d'avoir une idée de l'évolutivité des lésions sur une période moyenne de 32 +/- 27 mois (12-72mois). Aucun des patients n'avait fait la preuve d'une évolutivité ni dans le sens de la régression, ni de la progression des lésions.
- En dehors de ces lésions nodulaires vertébrales, la relecture avait permise de mettre en évidence d'autres constatations intéressantes :
  - Chez deux patients, il existe une déformation globale des corps vertébraux prenant une forme biconcave. Il s'agissait de deux hommes qui avaient présenté à l'adolescence un syndrome de Cushing sévère avec ostéoporose.
  - La patiente qui avait été opérée de l'ostéochondromyxome nasale (01012) présentait une lésion avec un contingent extra-osseux. Il s'agissait d'une formation sacrée franchissant la corticale osseuse avec extension dans les tissus mous adjacents (**figure 21**). La présence de calcifications au sein de la lésion pouvait être observée ainsi qu'un contingent tissulaire de densité élevée (à noter que la lésion était visible sur une séquence injectée d'un scanner des surrénales, ne permettant pas de présumer de son caractère spontanément dense ou d'une prise de contraste). L'hypothèse d'un ostéochondromyxome sacré a été posée. Cette patiente avait par ailleurs des lésions rachidiennes diffuses.
  - La lésion cervicale de la patiente (01042) était retrouvée. Elle apparaissait discrètement hétérogène hyposignal T2, hyposignal T1, sans prise de gadolinium. Sur le scanner, elle était hyperdense sans prise de contraste. Devant ces constatations radiographiques, cette lésion était en effet évocatrice d'un ostéochondrome. Cette patiente avait par ailleurs des lésions rachidiennes diffuses.
- Sur la base des données déclarées dans les classeurs de protocole des autres centres, 7 autres patients présenteraient des lésions rachidiennes.

**Figure 21 : Lésion sacrée évocatrice d'un ostéochondromyxome**



Scanner sans injection, coupe axiale. **A gauche**, fenêtre osseuse ; **à droite**, fenêtre tissulaire. Lésion tissulaire franchissant la corticale osseuse avec extension dans les tissus mous adjacents, contenant des calcifications

### III. GENOTYPE DES PATIENTS

- 81,2% (n=56) patients avaient une mutation de *PRKAR1A*. Le génotype était disponible pour 51 patients.
- Les différents types de mutations étaient :
  - Non-sens : 8
  - Faux-sens : 2
  - Décalage du cadre de lecture (*Frame-shift*) par délétion ou insertion d'une ou plusieurs paires de bases : 10
  - Mutation d'un site d'épissage alternatif: 31
- Il y avait en tout 15 mutations différentes localisées le long de l'ensemble du gène :
  - 11 mutations étaient localisées au niveau d'un exon (exon 2, 3, 5, 7, 8, 9 et 11),
  - 4 mutations au niveau d'un intron (intron 5, 6, 7).
- On retrouvait 2 des 3 hotspot :
  - Le hotspot c.709(-7-2)del6 affectait 24 patients de 15 familles différentes,
  - Le hotspot c.491\_492delTG, 5 patients de 3 familles différentes.
  - Aucun patient n'avait la mutation c82C>T.

- Conséquence des mutations sur la protéine :
  - Trois mutations conduisaient à la traduction d'une protéine modifiée,
  - Quarante-six mutations étaient responsables d'un NMD (nonsense mediated decay),
  - Dans deux cas, il s'agissait de mutations non répertoriées dans la base de données des mutations de *PRKAR1A* (<http://prkar1a.nichd.nih.gov>) pour lesquelles les analyses fonctionnelles afin de prouver le caractère pathogène n'avaient pas été encore réalisées. Un patient présentait une mutation faux-sens (c.22G>A, p.R74H) conduisant probablement à un NMD comme la mutation c.220C>T précédemment décrite (74). L'autre patient avait une mutation intronique atteignant probablement un site d'épissage alternatif.

#### IV. ASSOCIATIONS ENTRE LE PHENOTYPE ET LE GENOTYPE

##### 1) Pénétrance et associations phénotypiques

- Avant le bilan d'inclusion, 23,2% (n=16) des patients n'avaient aucune atteinte (dépistage familial). Le bilan d'inclusion a permis de mettre en évidence une atteinte cardinale chez 7 de ces patients (lentiginose chez 4, PPNAD chez 2, lentiginose et PPNAD chez un patient) soit 18,8% de lésion dont les conséquences cliniques sont potentiellement significative (n=3 PPNAD).
- Après le bilan d'inclusion, 13% (n=9) des patients n'avaient pas d'atteinte cardinale :
  - Parmi ces patients, 4 avaient des manifestations probablement associées au CNC (lésions rachidiennes et kystes ovariens chez un patient, suspicion de lésions rachidiennes et absence de freinage du CLU après prise de DXM chez un, suspicion de lésions rachidiennes isolées chez un, réponse paradoxale de la GH au TRH associée à une hyperprolactinémie chez un).
  - Seuls 5 patients (deux âgés de 4 ans, les 3 autres de 30, 47 et 30 ans) n'ont aucune anomalie phénotypique (mutation de *PRKAR1A* et antécédent familial).
- La pénétrance globale pour les patients mutés pour *PRKAR1A* était donc de 84% (atteintes cardinales) 91 % (toutes atteintes comprises) à un âge moyen de 37 +/- 16 ans (4-73).

- La pénétrance globale pour l'ensemble de la cohorte était de 87% (atteintes cardinales).
- 26% des patients (n=18) avaient une PPNAD sans manifestation cardinale associée :
  - 12 de ces patients ont présenté une manifestation probablement associée au CNC (anomalies du bilan hypophysaire chez 3 patients, nodules thyroïdiens chez un, lésions rachidiennes associées à des anomalies hypophysaire et/ou des nodules thyroïdiens et/ou des lésions ovariennes et/ou un cancer du sein chez 2, lésions ovariennes isolées chez 6).
  - Seuls 6 patients n'avaient aucune autre manifestation associée.
  - Les 4 patients avec PPNAD sans aucune manifestation associée et mutation de *PRKAR1A* avaient le hotspot c.709(-2-7)del6.
- Une association significative était trouvée entre la présence de myxome cutané et de myxome cardiaque (p=0,0172, odds ratio=5,34, IC95%=1,4-20,3).

## 2) Associations avec les lésions rachidiennes

- La comparaison du phénotype et du génotype, pour les patients dont l'IRM rachidienne a été relue, en fonction de la présence ou non de lésions osseuses montrait (**tableau 6**) :
  - Une fréquence accrue de schwannomes chez les patients ayant des lésions rachidiennes par rapport à ceux n'en présentant pas.
  - L'absence de différence significative de la prévalence des lésions rachidiennes chez les patients « *PRKAR1A* mutés » ou « *PRKAR1A* sauvage ».
  - Les patients porteurs du hotspot c.709(-7-2)del6 semblaient avoir moins souvent une atteinte rachidienne que les autres patients mutés pour *PRKAR1A* (p=0.0498).
  - Le hotspot c.491\_492delTG était retrouvé chez 3 patients porteurs de lésions rachidiennes et chez aucun des patients indemnes mais la différence n'est pas significative (p=0.2).
  - Les patients dont la mutation était localisée au niveau d'un exon (p=0.015) ou conduit à un codon stop précoce (p=0.0152) avaient plus souvent des lésions rachidiennes que les autres.

- Il y avait significativement plus de femmes ayant des lésions rachidiennes que d'homme ( $p=0.0281$ , OR=14, IC95%=1,25-156).

**Tableau 6 : Comparaison du phénotype et du génotype en fonction de la présence de lésions vertébrales après la relecture des IRM rachidiennes**

Manifestations	Lésions rachis (%) (n=9)	Pas de lésions (%) (n=11)	Odds ratio	IC 95%	p*
<b>Myxome cardiaque</b>	3 (3)	1 (9)	5,0	0,4-59,7	0,285
<b>Myxome cutané</b>	4 (44)	2 (18)	3,6	0,5-27,1	0,336
<b>Lentiginose</b>	8 (89)	5 (45)	9,6	0,9-105	0,070
<b>PPNAD</b>	6 (67)	8 (73)	0,8	0,1-5,1	1,000
<b>LCSST*</b>	1 (100)	2 (29)	6,6	0,2-226	0,375
<b>Lésions ovariennes*</b>	4 (45)	4 (36)	0,1	0,01-2,73	0,208
<b>Cancer du sein*</b>	1 (11)	0 (0)	1,8	0,06-54,4	1,000
<b>Acromégalie</b>	3 (33)	2 (18)	2,3	0,3-17,7	0,617
<b>Anomalie du bilan somatotrope</b>	5 (53)	5 (45)	1,5	0,3-8,8	1,000
<b>Anomalie du bilan hypophysaire</b>	7 (78)	5 (45)	4,2	0,6-30	0,197
<b>Tumeur thyroïdienne</b>	4 (44)	1 (10)	8,0	0,7-92	0,127
<b>Schwannome</b>	4 (44)	0 (0)	18,8	0,9-415	0,026
<b>Ostéochondromyxome</b>	1 (11)	0 (0)	4,0	0,2-112	0,450
<b>Présentation sporadique</b>	2 (22)	3 (27)	1.3	0,2-10,2	1,000
<b>PRKAR1A muté</b>	9 (100)	8 (73)	7,8	0,4-174	0,218

Manifestations soulignées si différence statistique entre les deux groupes

\* % exprimé en fonction du nombre d'hommes ou de femmes

### 3) Associations phénotype-génotype

- La comparaison des patients « *PRKAR1A* mutés » et « *PRKAR1A* sauvage » montrait (tableau 7) :
  - Une fréquence accrue de PPNAD et de lésions ovariennes chez les patients n'ayant pas de mutation du gène,
  - Une présentation sporadique plus fréquente chez les patients n'ayant pas de mutation du gène,

- Aucune différence d'âge entre les deux groupes (p=0,54) :
  - PRKAR1A muté : 36,3 +/- 16,9 (4-73)
  - PRKAR1A sauvage : 33 +/- 13,8 (6-56).

**Tableau 7 : Manifestations du CNC en fonction du génotype**

Manifestations	PRKAR1A sauvage (%) (n=13)	PRKAR1A muté (%) (n=56)	Odds ratio	IC 95%	p*
Myxome cardiaque	1 (8)	14 (25)	4	0,5-33,6	0,270
Myxome cutané	0 (0)	12 (21)	7,6	0,4-137	0,104
Lentiginose	4 (31)	31 (55)	1,8	0,8-10,1	0,133
<u>PPNAD</u>	12 (92)	30 (54)	0,1	0,01-0,8	0,011
LCSST*	1 (25)	5 (31)	1,3	0,1-16,6	1,000
<u>Lésions ovariennes*</u>	7 (78)	13 (33)	0,1	0,02-0,8	0,022
Cancer du sein*	0 (0)	4 (10)	2,3	0,1-47,5	1,000
Acromégalie	0 (0)	15 (27)	10,0	0,6-180	0,056
Anomalie du bilan somatotrope	2 (15)	24 (43)	4,1	0,8-20,4	0,110
Anomalie du bilan hypophysaire	3 (23)	25 (45)	3,3	0,8-13,4	0,122
Tumeur thyroïdienne	2 (15)	8 (14)	0,9	1,2-4,9	1,000
Schwannome	1 (8)	5 (9)	1,2	0,2-11,0	1,000
Ostéochondromyxome	0 (0)	2 (3,5)	1,2	0,06-27,4	1,000
<u>Présentation sporadique</u>	12 (92)	12 (21)	44,0	5,2-373	<0,0001

Manifestations soulignées si différence statistique entre les deux groupes

\* % exprimé en fonction du nombre d'hommes ou de femmes

- Les mutations de *PRKAR1A* situées au niveau d'un exon étaient plus souvent associées à des myxomes cardiaques, des lentigines, des lésions thyroïdiennes et des lésions rachidiennes. La présentation était plus souvent sporadique qu'en cas de mutation située au niveau des introns (**tableau 8**).
- Le hotspot c.709(-7-2)del6 (mutation intronique) était associé à une fréquence inférieure de myxome cardiaque (p=0.0003), de myxome cutané (p=0.0003), de lentigines (p=0.0002), de LCCST (p=0.005), d'acromégalie (p=0.01), de lésions thyroïdiennes

( $p=0.0046$ ) que les autres mutations. Cet hotspot était plus souvent associé à des antécédents familiaux ( $p=0.057$ ).

- Le hotspot c.491\_492delTG (mutation exonique) était associé à une fréquence supérieure de schwannomes ( $p=0.043$ , odds ratio= 14,6, IC95% =1,5-143) par rapport aux autres mutations.

Il n'y avait pas de différence entre l'âge des patients présentant le hotspot c.709(-7-2)del6 (âge moyen de 37,6 +/- 14,8 ans) et les patients porteurs d'autre mutation de *PRKAR1A* (36,6 +/- 17,4 ans) ( $p=0.28$ ).

**Tableau 8 : Comparaison du phénotype des patients présentant une mutation de *PRKAR1A* en fonction de la localisation de la mutation**

Manifestations	Exon (n=21)	Intron (n=30)	Odds ratio	IC 95%	p*
<u>Myxome cardiaque</u>	10 (48)	1 (3)	26,4	3,0-231	<0,0001
Myxome cutané	7 (33)	4 (13)	3,3	0,8-13	0,165
<u>Lentiginose</u>	16 (76)	11 (37)	5,5	1,6-19,3	0,001
PPNAD	13 (62)	17 (57)	1,2	0,4-3,9	0,778
LCSST*	2 (67)	2 (18)	9	0,5-155	0.176
Lésions ovariennes*	7 (39)	6 (32)	1,4	0,4-5,4	0,338
Cancer du sein*	3 (17)	1 (5)	3,6	0,3-38,3	0,293
Acromégalie	7 (33)	6 (20)	2	0,6-7,2	0,338
Anomalie du bilan somatotrope	9 (43)	12 (40)	1,1	0,4-3,5	1,000
Anomalie du bilan hypophysaire	11 (52)	14 (47)	1,3	0,4-3,8	0,779
<u>Tumeur thyroïdienne</u>	7 (33)	1 (3)	14,5	1,6-129	0,006
Schwannome	3 (14)	1 (3)	4,8	0,5-50,1	0,293
Ostéochondromyxome	2 (9,5)	0 (0)	7,8	0,4-171	0,165
<u>Présentation sporadique</u>	9 (43)	2 (7)	10,5	2-56,0	0,004

Manifestations soulignées si différence statistique entre les deux groupes

\* % exprimé en fonction du nombre d'hommes ou de femmes

# DISCUSSION

---

## I. COMPARAISON DE LA COHORTE AUX DONNEES DE LA LITTERATURE

### 1) Epidémiologie

Les fréquences des différentes atteintes dans les séries de 2001 (8) et de 2009 (5) et celles de cette étude sont résumées dans le **tableau 9** pour les atteintes cardinales et dans le **tableau 10** pour les autres manifestations associées au CNC. Les fréquences sont calculées dans ce tableau en prenant en compte l'ensemble de la cohorte (et non seulement les patients ayant réalisé les explorations prévues pour dépister chaque atteinte comme dans la majorité de la partie résultat). Les fréquences données dans ces tableaux sont donc probablement sous-estimées. La synthèse du nombre de patients présentant chacune des manifestations, avant et après le bilan d'inclusion, ainsi que leur âge moyen, sont donnés dans le **tableau 11**. Dans ce tableau est donné aussi le nombre moyen de patients ayant eu l'ensemble des explorations prévues par atteinte. Les 11 patients mineurs de cette étude n'ont en général fait qu'une faible partie des examens. A noter que plusieurs patients de cette étude avaient été inclus dans celle de 2009 (5).

La prédominance féminine est un peu supérieure dans cette cohorte par rapport aux précédentes séries (70% de femmes dans cette cohorte *versus* (vs) 60% environ dans les précédentes séries (5,8)). La moyenne d'âge est similaire, voisine de 35 ans (5).

Les résultats doivent être interprétés en considérant certains biais. En effet, les patients inclus ne sont pas forcément représentatifs de la population générale des CNC : les patients les plus âgés ou les patients les moins symptomatiques refusent plus souvent la participation aux études (contrainte des examens et du suivi, conviction d'une absence de bénéfice). A l'inverse, les patients symptomatiques acceptent plus facilement l'inclusion. L'étude peut donner ainsi l'impression d'une maladie plus sévère qu'elle ne l'est par la description de tableaux plus expressifs sur le plan phénotypique.

**Tableau 9 : Comparaison des fréquences des différentes manifestations cardinales du CNC observées dans cette étude par rapport aux deux principales séries de CNC et à la population générale**

<b>Manifestations</b>	<b>Pourcentage rapporté (8)-(5)</b>	<b>Pourcentage observé</b>
Lentiginose	77-70	50,7
Myxome cutané <sup>1</sup>	33-20	17,3
Myxome cardiaque <sup>1</sup>	53-32	21,7
Myxome mammaire <sup>2</sup>	Ø -20	Ø
PPNAD <sup>1</sup> ou RP/DXM	26-60	60,9%
Acromégalie <sup>1</sup>	10-12	21,7
LCSST <sup>2</sup>	33-41	30
Nodules thyroïdiens ; Cancer thyroïdien	5-25 Ø-2,5	12,5 1,5
Schwannomes mélanocytiques	10-8	8,7
Ostéochondromyxome	2-Ø	2,9

<sup>1</sup> diagnostic réalisé par la clinique ou par les examens d'imagerie, de biologie ou après confirmation histologique.

<sup>2</sup> pourcentage exprimé en fonction du nombre d'hommes ou de femmes

Ø fréquence non évaluée

(Référence)

**Tableau 10 : Comparaison des fréquences des atteintes suggestives du CNC**

<b>Manifestations</b>	<b>Pourcentage rapporté</b>	<b>Pourcentage observé</b>
Anomalie hypophysaire <sup>1</sup>	75 (24)	45
Carcinome mammaire <sup>2</sup>	0,3 (8)	8,1
Lésions ovariennes <sup>2</sup>	Ø	40,8
Lésions rachidiennes	Ø	45 <sup>3</sup>

<sup>1</sup> anomalies du bilan somatotrope ou lactotrope ou adénome visible de manière certaine à l'IRM ou antécédents de chirurgie hypophysaire

<sup>2</sup> pourcentage exprimé en fonction du nombre d'hommes ou de femmes

<sup>3</sup> fréquences observées pour les 20 IRM rachidiennes relues

(Référence)

**Tableau 11 : Nombre de patients présentant les différentes manifestations du CNC et âge du diagnostic avant et après la visite d'inclusion**

Manifestations	Avant l'inclusion		Après le bilan d'inclusion		
	N obs	Age	N obs	Age	N exp
Myxome cardiaque <sup>1</sup>	13	23,8 +/- 12,9 (5-44)	15	26,3 +/- 13,7 (5-47)	60
Myxome cutané <sup>1</sup>	9	29,8 +/- 16,5 (7-58)	12	31,8 +/- 15,9 (7-58)	64
Lentiginose	19	27,3 +/- 16,0 (3-66)	35	31,3 +/- 16,9 (3-73)	
PPNAD, RP/DXM <sup>1</sup>	38	26,7 +/- 15,8 (2-66)	42	27,0 +/- 15,9 (2-66)	60
PPNAD et anomalie du bilan glucocorticoïde <sup>2</sup>	Ø		49	29,3 +/- 16,1 (2-66)	
Myxome mammaire	1	18	1	18	Ø
Tumeur testiculaire	4	30,3 +/- 17,6 (14-55)	6	27,3 +/- 14,9 (14-55)	16
Lésions ovariennes	7	37,0 +/- 11,7 (13-54)	20	37,0 +/- 11,7 (13-54)	45
Cancer sein	4	43,3 +/- 6,8 (36-49)	4	43,3 +/- 6,8 (36-49)	34
Acromégalie <sup>1</sup>	8	37,3 +/- 14,7 (15-65)	15	42,0 +/- 16,5 (15-70)	58
Anomalie hypophysaire <sup>3</sup>	Ø		31	39,1 +/- 13,6 (15-70)	
Cancer, nodules thyroïdes	6	40,8 +/- 16,6 (24-66)	10	45,5 +/- 15,9 (24-70)	56
Schwannomes mélanocytiques	3	32 +/- 6,0 (26-38)	6	41,4 +/- 14,8 (24-66)	56
Ostéochondromyxome	2	6 mois et 24 ans	2 <sup>4</sup>	idem	Ø
Lésions rachidiennes	Ø		9	37,5 +/- 9,7 (23-53)	20

**N obs** : nombre de patients atteints

**N exp** : nombre moyen de patients explorés par appareil en incluant les patients opérés.

Ø : non dépistés

Age moyen +/- écart-type (minimum-maximum) en année

<sup>1</sup> diagnostic réalisé par la clinique (myxome cutané) ou par les examens d'imagerie, de biologie ou après confirmation histologique.

<sup>2</sup> PPNAD prouvée histologiquement, ou réponse paradoxale du CLU au test de freinage par la DXM (RP/DXM) ou syndrome de Cushing traité médicalement ou anomalie du bilan glucocorticoïde (cycle du cortisol aboli ou élévation du CLU ou absence de freinage du CLU après DXM)

<sup>3</sup> anomalies du bilan somatotrope ou lactotrope ou adénome visible de manière certaine à l'IRM ou antécédents de chirurgie hypophysaire

<sup>4</sup> une nouvelle tumeur dépistée pour une patiente

## **2) Atteinte cardiaque**

Le myxome cardiaque est une pathologie rare dans la population générale (incidence de 0,5 à 1/millions d'habitants) (75) mais une manifestation fréquente du CNC puisque 3 patients sur 69 (4,3%) ont eu un diagnostic de myxome au bilan d'inclusion.

Plus d'1/3 des patients atteints de myxome cardiaque avaient présenté un AVC. La fréquence de cette complication est très supérieure à celle rapportée dans la série de 2001 (8) mais elle est proche de celle observée pour les myxomes sporadiques (76). Les patients atteints semblent avoir une hypertension plus sévère. Une tendance à l'hypertension avait déjà été observée chez des patients ayant présenté un AVC secondaire à un myxome cardiaque (10). L'hypertension n'est cependant pas une complication habituelle des myxomes cardiaques sporadiques (76). Elle pourrait plutôt être la conséquence d'un hypercorticisme infraclinique ou patent et donc d'une maladie particulièrement évolutive.

Un patient sur deux a présenté une récurrence de myxome dans notre série. Cette fréquence est élevée par rapport à ce qui est habituellement rapporté. Le taux de récurrence pour les myxomes sporadiques est de 1 à 5% (76,77) alors qu'il peut atteindre 15 à 25% dans un cadre familial ou associé à un CNC (78). Les données recueillies ne permettaient pas de préciser si ces récurrences ont été diagnostiquées par la survenue de complication ou en raison d'un dépistage accru chez ces patients.

L'âge moyen au diagnostic est voisin de 25 ans dans notre série mais s'étend des premières années de vie à l'âge mûr, comme habituellement décrit pour les myxomes sporadiques (8,76).

Concernant le dépistage, l'ETT et l'IRM peuvent être prises toutes les deux en défaut et la place de chacune devra être définie à la fin de l'étude.

## **3) Atteinte dermatologique**

Les lentigines, au contraire des myxomes cutanés et des naevi bleus, sont nettement sous-diagnostiqués en l'absence d'examen dermatologique : chez 14 patients, soit 20% des patients, les lésions n'étaient pas connues avant l'examen dermatologique. La fréquence des lentigines (53%) est ici inférieure à celle précédemment décrite (70%) (5,8,12), ce qui peut

être expliqué par l'absence d'examen dermatologique chez certains patients. Par ailleurs, certains examens ont pu être réalisés par des médecins non spécialisés et une confusion entre éphélides (25% des patients) et lentigines est possible. Ainsi, la fréquence des lentigines parmi les patients de l'hôpital Cochin où l'examen est réalisé par un dermatologue sensibilisé aux atteintes cutanées du CNC est de 68%. Les lentigines sont retrouvées principalement au niveau péri-buccal et péri-oculaire.

Les autres lésions pigmentées sont retrouvées principalement au niveau du tronc. Une fréquence élevée de naevi typiques est rapportée (60%) mais ils sont en général peu nombreux. La fréquence de naevus bleu est en revanche faible (13%).

La fréquence des myxomes est aussi inférieure à celle précédemment décrite (14% vs. 20-33% (5,8,12)). Peu de myxomes ont été diagnostiqués par l'examen dermatologique. Les angiomyxomes cutanés présentent une histologie spécifique du CNC (79) et la biopsie chez deux patients s'est révélée négative. Par ailleurs, seuls 40% des patients ayant présenté un myxome cardiaque avaient eu un myxome cutané. Il existe cependant dans la cohorte une association significative entre la survenue d'un myxome cutané et d'un myxome cardiaque.

#### **4) Atteinte surrénalienne**

Au terme du bilan à l'inclusion, 26% des patients de la cohorte présentaient une PPNAD isolée (sans manifestations cardinales associées) et 8,7% n'avaient aucune atteinte suggestive de CNC.

La fréquence de l'atteinte surrénalienne est supérieure dans notre cohorte et dans la série de 2009 par rapport à la série de 2001 (55% dont 45% opéré vs. 60% en 2009 (5) et 26% en 2001 (8)). Un biais lié au recrutement principal des patients par les services d'endocrinologie peut expliquer cette différence. On retrouve une prédominance féminine déjà mise en évidence, essentiellement chez les patients porteurs de mutation de *PRAR1A* (5,8). Le rôle de facteurs environnementaux tissus-spécifiques modifiant le potentiel tumorigène de *PRKAR1A* a été évoqué (5).

L'hypercortisolisme a conduit à un syndrome de Cushing clinique chez la quasi-totalité des patients. Dans 18% des cas, le syndrome de Cushing était cyclique. L'âge moyen

au diagnostic montre, dans cette série, un pic de fréquence plus précoce que ce qui est habituellement décrit (10-20ans vs. 20-40ans (5,8)). La participation de deux centres pédiatriques ayant inclus deux patients de 3 ans atteints de PPNAD participe un peu à cette différence. Il faut souligner que le mode de révélation a été pour plusieurs adolescents un retard de croissance associé à une ostéoporose avec tassements vertébraux et chez deux adolescentes un trouble du comportement alimentaire, ce qui n'est pas classiquement décrit.

Une réponse paradoxale (RP) du CLU après freinage fort par la dexaméthasone (DXM) était mise en évidence chez 1/3 des patients (33% vs 60% (15)). Cette RP est expliquée en partie par une activation de la voie AMPc par une expression anormale du récepteur aux glucocorticoïdes au niveau des micronodules surrénaliens (80,81). Un des patients ayant une RP présentait un nodule surrénalien supracentimétrique isolé au scanner. La RP n'est pas pathognomonique de l'hyperplasie micronodulaire des surrénales. Elle a été décrite dans des adénomes surrénaliens cortisoliques avec mutation somatique de *PRKAR1A* (82). Ce patient avait une atteinte surrénalienne isolée mais il était porteur d'une mutation germinale de *PRKAR1A*. Le diagnostic de PPNAD était donc très probable. La recherche de la RP présente d'autres limites. Elle nécessite la réalisation d'un test de freinage à la DXM selon un protocole contraignant de 6 jours. Par ailleurs, cette RP ne concerne finalement qu'une faible partie des patients. Son absence n'élimine pas le diagnostic de PPNAD.

L'absence de freinage après 2 jours de DXM à 2mg/jour concernait 73% des patients ayant eu ce test alors que le CLU n'était élevé que chez 25%, l'ACTH freinée chez 28% et le cycle aboli chez 42% des patients. La mesure du CLU et de l'ACTH n'est pas assez sensible pour détecter une sécrétion de cortisol infraclinique (83). Il serait donc intéressant d'évaluer la place du test de freinage minute par la DXM (1mg à minuit et cortisol à 8h le lendemain), moins contraignant et plus facilement réalisable en ville, ainsi qu'il est recommandé pour la détection des hypercorticismes infracliniques (83,84). La recherche d'une réponse paradoxale aurait plutôt sa place en seconde intention, afin d'apporter un argument supplémentaire en faveur d'une PPNAD en cas de doute diagnostique avec les autres étiologies de syndrome de Cushing. Enfin, la répétition de la mesure du CLU en base ou du cortisol à minuit est essentielle pour mettre en évidence une sécrétion cyclique.

Le scanner mettait en évidence une anomalie dans 43% des cas (hyperplasie ou micronodules uni ou bilatéraux). Soixante-cinq pour cent d'anomalies étaient retrouvées sur les scanners injectés et seulement 35% sur ceux non injectés. Ces résultats soulignent l'importance d'une injection de produit de contraste.

## **5) Atteinte hypophysaire**

La fréquence des anomalies biologiques hypophysaires est inférieure à celle précédemment décrite : 6% des patients ont été opérés pour un adénome ou une hyperplasie somatotrope (vs 10% dans les précédentes séries (5,8)), environ la moitié des patients explorés présentent une anomalie de l'axe somatotrope (vs. 2/3 (24)), 7% présentaient une hyperprolactinémie très modérée (vs. 64% (25)). Cette fréquence inférieure à celle attendue peut s'expliquer par la moyenne d'âge, assez jeune, des patients de la cohorte. En effet, les anomalies biologiques apparaissent habituellement après l'âge de 30 ans. En dehors du CNC, une réponse paradoxale de la GH sous TRH peut être mise en évidence pour 45 à 80% des adénomes somatotropes, notamment pour des adénomes de petite taille avec un hypersomatotropisme marqué (85). Cette réponse, non spécifique des adénomes, est retrouvée pour les hyperplasies du compartiment somatotrope et d'autres pathologies générales (anorexie, dépression, diabète, insuffisance rénale) (85). Elle concerne ici, après injection de 250µg de TRH, plus de 50% des patients.

Près de 12% des patients de la cohorte avaient une image d'adénome hypophysaire. Il est surprenant que, pour l'un d'eux, aucune anomalie biologique ne soit rapportée car ces anomalies précèdent généralement l'imagerie de plusieurs années. Les adénomes silencieux ne sont pas classiquement décrits dans le CNC et quand un immuno-marquage pour la sous-unité alpha est trouvé, il est systématiquement associé à un marquage pour la GH (26). Le suivi de la cohorte permettra de préciser la cinétique sur 3 ans du bilan hypophysaire des patients.

Au total, 45% des patients de la cohorte présentaient au moins une anomalie des explorations hypophysaires réalisées, justifiant donc leur recherche systématique. Cependant, la fréquence de ces anomalies contraste avec le faible nombre de patients cliniquement symptomatiques.

## 6) Atteinte thyroïdienne

La fréquence des anomalies thyroïdiennes retrouvées par l'échographie est, là encore, faible par rapport à celle précédemment décrite (45% vs 75% environ (28)). Les 7 patients présentant des nodules centimétriques étaient pour la plupart âgés de plus de 50 ans. La prévalence des nodules thyroïdiens détectés dans la population générale varie de 10 à 50% (29). La prévalence observée dans le CNC ne semble donc pas supérieure à celle de la population générale.

La fréquence des carcinomes thyroïdiens est de 1,5% (1 patient sur 69) dans notre cohorte. On estime que 5% des nodules de la population générale sont cancéreux (29). Le suivi à plus long terme des patients CNC permettrait de préciser la fréquence des cancers thyroïdiens chez ceux présentant un nodule et estimer ainsi s'il existe une augmentation réelle du risque. Néanmoins, le faible nombre de patients ne permettra pas d'être formel.

Deux patients avaient présenté une hyperthyroïdie rapportée à une maladie de Basedow. Plusieurs arguments permettent de s'interroger sur l'association d'un hyperfonctionnement thyroïdien avec le CNC. Dans la série de Stratakis de 2001, 2 patients avaient un nodule fonctionnel sur les 11 patients ayant une atteinte thyroïdienne (8). De plus, les souris invalidées pour *PRKAR1A* au niveau de la thyroïde présentent une hyperthyroïdie (66). L'hyperthyroïdie est enfin une manifestation courante du Syndrome de McCune-Albright, un autre modèle d'activation de la voie de l'AMPc. Il conviendrait donc de vérifier si, pour ces patients, la présence d'anticorps anti-récepteur de la TSH avait été réellement mise en évidence.

## 7) Atteinte gonadique et mammaire

La fréquence des LCCST (1/3 des hommes) et des lésions ovariennes est proche de celle attendue. Chez environ 10% des hommes et 25% des femmes, ces lésions gonadiques étaient méconnues, justifiant la réalisation d'une échographie génitale dans le bilan initial de la maladie. Environ 45% des patientes explorées présentaient des lésions ovariennes kystiques à l'échographie. Cette prévalence est supérieure à celle décrite dans la population générale (prévalence de 35% en pré-ménopause et 17% en post-ménopause) (86).

Seule 1 patiente de la cohorte (2%) avait présenté des myxomes mammaires. Cependant 50% des patientes présentent des anomalies à la mammographie jugées bénignes et cet examen ne permet pas de différencier un adénofibrome d'un myxome. La réalisation d'une IRM mammaire aurait permis de préciser la fréquence de ces derniers. Il est important de souligner la fréquence des cancers mammaires dans la cohorte estimée à 8% de l'ensemble des patientes (vs 1% dans la série de 2001 (8)). Dans la population générale, le risque de développer un cancer du sein est entre 9 et 10% pour les femmes âgées de 60 à 70 ans (87). Dans notre cohorte, si l'on considère les femmes âgées de plus de 40 ans au bilan d'inclusion, près de 17% avaient développé un cancer (dont certaines avant l'âge de 40 ans). Le suivi sur 3 ans précisera si l'augmentation du risque est réelle. La plus jeune patiente avait 36 ans lors du diagnostic et la tumeur avait été révélée d'emblée par des métastases hépatiques d'évolution rapide. En dépit de ce tableau, l'évolution sous traitement a été favorable avec un recul de 7 ans. Toutes les patientes avaient moins de 50 ans à la découverte. Il paraît donc essentiel de proposer un dépistage précoce du cancer du sein chez les patientes atteintes de CNC, dès l'âge de 30 ou 35 ans par exemple, en tenant compte du risque possiblement engendré par des mammographies trop souvent répétées.

## **8) Atteinte nerveuse**

La fréquence des schwannomes mélanocytiques est de 8% comme précédemment rapportée et les patients étaient âgés de 24 à 66 ans à la découverte. Cet âge de découverte ne diffère pas des schwannomes sporadiques ou associés à d'autres maladies génétiques (88). Aucun des patients n'avait présenté de symptômes ou de complications.

Les tumeurs des nerfs périphériques sont des tumeurs dérivées des cellules de Schwann. Elles incluent les neurofibromes et les schwannomes (89). Chez une patiente, l'histologie d'une lésion cutanée était en faveur d'un neurofibrome. Un autre patient avait présenté un neurinome vestibulaire découvert sur l'IRM hypophysaire et opéré au cours du suivi. Un lien entre ces lésions et le CNC ne peut être exclu. En effet, un rapprochement peut être réalisé avec les autres conditions génétiques associées à des tumeurs nerveuses périphériques comme les neurofibromatoses (NF). La neurofibromatose de type 1 (NF1) associe taches cutanées café au lait, dysplasie osseuse, neurofibromes cutanés ou nerveux

et gliomes. La NF2 est caractérisée par des schwannomes vestibulaires, des lésions hamartomateuses cérébrales et oculaires, des méningiomes et parfois une pigmentation et des neurofibromes cutanés (90). D'un point de vue moléculaire, la NF1 résulte d'une perte de fonction de la neurofibromine et la NF2 d'une perte de la protéine Merlin. Le modèle murin des schwannomes du CNC, par le KO ciblé de *PRKAR1A* au niveau des cellules de la crête neurale, montre une sous-expression de la neurofibromine et une inhibition de la voie de signalisation de la protéine Merlin (67,89,90). Par ailleurs, la neurofibromine et la protéine Merlin sont toutes deux des cibles de la PKA, qui pourrait jouer un rôle sur leur stabilité et favoriser leur dégradation (67,91,92). Les anomalies génétiques du CNC et des neurofibromatoses convergent donc probablement vers les mêmes voies moléculaires qui favorisent la survenue de ces tumeurs nerveuses périphériques (schwannomes, neurofibromes, neurinomes) (89,90). Il faut alors noter que 2 patients de la cohorte présentaient des lésions cérébrales évocatrices de méningiomes sur l'IRM hypophysaire. Le méningiome ayant une incidence de 3 à 13/100 000 personnes (93) dans la population générale mais étant fréquemment observée dans les neurofibromatoses, on peut donc suspecter que ces tumeurs bénignes représentent aussi une manifestation possible du CNC.

## II. ATTEINTE OSSEUSE DU CNC

L'ostéochondromyxome est une tumeur osseuse bénigne dont les caractéristiques histologiques décrites en 2001 par J. Aidan Carney sont spécifiques du CNC (6). Dans notre cohorte, elle concernait avec certitude histologique 2 patients soit 2,9% des patients. Cette tumeur peut parfois se présenter de manière agressive vis à vis des structures adjacentes et la suspicion d'une lésion maligne incite à son exérèse, la biopsie étant souvent prise à défaut. Cependant, en dépit de cette présentation suspecte, ces lésions sont bénignes et aucun cas de tumeur osseuse maligne n'a été décrit chez les patients atteints de CNC. Son diagnostic histologique nécessite une lecture spécialisée par un anatomopathologiste informé du contexte de CNC. Etant souvent volumineuse, cette tumeur peut entraîner des signes compressifs en fonction de sa localisation, comme par exemple au niveau ethmoïdal, une obstruction nasale ou des signes oculaires. Cette dernière localisation est d'ailleurs la plus fréquente puisqu'elle concerne 3 des 6 cas évoqués dans ce travail. En l'absence de

symptômes, c'était la réalisation d'une IRM hypophysaire qui avait conduit à sa découverte. La fréquence de cette tumeur est probablement sous estimée par la méconnaissance de lésions moins volumineuses, asymptomatiques et localisées dans des régions non explorées par les examens réalisés au cours du suivi du CNC (squelette appendiculaire, côtes, pelvis). La réalisation d'imageries systématiques du squelette permettrait de mieux préciser sa fréquence. Cependant, ces tumeurs étant bénignes, sans cas de dégénérescence décrit, il n'y aurait pas de bénéfice pour le patient à dépister les lésions asymptomatiques.

La réalisation systématique d'IRM rachidiennes à la recherche de schwannomes a permis la découverte « fortuite », chez un grand nombre de patients, d'anomalies du signal vertébral. Une relecture des IRM rachidiennes a été réalisée pour les patients du centre de Cochin car l'ensemble des examens d'imagerie était facilement disponible. Quarante-cinq pour cent des patients présentaient des anomalies médullaires vertébrales. Cette prévalence est toutefois probablement biaisée par l'exclusion de 28 % des patients du centre (pour des protocoles IRM inadaptés). Néanmoins, même en considérant que ces patients auraient été dans l'hypothèse la plus défavorable des patients sans lésion, la prévalence minimale estimée de ces lésions rachidiennes serait alors de 32 %. La prévalence probable des lésions rachidiennes peut donc être considérée comme étant entre 32 et 45 %.

Il s'agit de lésions nodulaires hypointenses en séquence T1, hyperintenses STIR, prenant le contraste après injection de gadolinium. Même si la plupart des processus pathologiques du rachis se traduisent par un hyposignal T1 et un hypersignal T2, cette présentation IRM suggère quelques hypothèses sur la nature des lésions. La moelle osseuse vertébrale normale présente un signal hyperintense au disque intersomatique en T1, hypointense en STIR et ne prend pas le contraste après injection de gadolinium (94). La séquence STIR utilisée correspond à une séquence pondérée en T2 avec une saturation du signal de la graisse, permettant la détection d'anomalies dont la caractéristique est de présenter une proportion d'eau libre supérieure à la moelle osseuse adjacente. Dans un environnement graisseux comme la moelle osseuse adulte, la séquence STIR permet ainsi de faire apparaître plus spécifiquement un tissu riche en eau libre. L'hypersignal STIR des lésions évoque donc une tumeur avec un contenu en eau extracellulaire marqué (95). La prise de contraste du gadolinium est en faveur d'une lésion tumorale charnue. Une lésion de

la moelle osseuse rachidienne prendra en effet le contraste si elle est vascularisée. Cette prise de contraste ne préjuge pas cependant de sa bénignité ou malignité (96).

Au total, le signal des lésions pourrait faire évoquer des tumeurs avec un contenu riche en cartilage hyalin ou stroma myxoïde. Ces tissus sont en effet pauci-cellulaires et riches en eau interstitielle liée à une matrice mucopolysaccharides (95). L'hétérogénéité des lésions suggère par ailleurs une composition non uniforme.

Si l'IRM est un examen performant pour l'étude de la moelle osseuse, le scanner permet d'étudier la structure osseuse et de préciser pour une lésion son caractère éventuellement ostéoformateur ou ostéolytique, l'existence de phénomènes de reconstruction ou de remodelage osseux, ainsi qu'une meilleure analyse en termes de résolution spatiale. Pour quatre patients, des images tomodensitométriques (TDM) étaient disponibles sur des lésions rachidiennes. Les données TDM de cette série donc sont limitées et insuffisantes. Il semble néanmoins exister des condensations osseuses (mal visibles en IRM) ainsi que des plages hypodenses (certaines correspondantes grossièrement à certaines des lésions visibles en IRM).

Deux patientes avaient eu une scintigraphie osseuse au Tc99m-Diphosphonates et les lésions, disséminées pour l'une, moins nombreuses pour l'autre, ne présentaient pas de fixation spécifique. La fixation des Tc99m-Diphosphonates par une tumeur dépend de plusieurs paramètres comme le débit sanguin local, la perméabilité de la barrière capillaire ou ostéoblastique, l'activité ostéoblastique de la tumeur (97). L'absence d'hyperfixation des lésions est plutôt un élément en faveur de la stabilité et bénignité. De même, le TEP-scanner, disponible pour une patiente, ne montrait pas de captation pathologique du 18FDG ce qui confirmait dans ce cas l'absence d'hypermétabolisme des lésions dont les tailles ne devaient pas échapper à la résolution de l'examen.

Les lésions rachidiennes détectées dans cette série sont totalement asymptomatiques. Elles étaient localisées au corps vertébral pour la majorité mais pouvaient intéresser l'arc postérieur chez certains patients. Aucune de ces lésions n'atteignaient le canal rachidien ou n'entraînaient un risque de compression médullaire. La corticale était respectée même pour les vertèbres présentant les lésions les plus volumineuses ou les plus diffuses. Aucun risque fracturaire n'était ainsi noté.

L'âge moyen des patients dont l'IRM a été relue étaient de 37,5 +/- 9,7 ans (23-53ans) pour les patients atteints contre 36 +/- 13 (16-58) pour les patients non atteints. Les patients atteints ne semblent donc pas plus âgés que les autres. Le contraire aurait pu faire évoquer les lésions apparaissant avec l'âge. Par ailleurs, certains patients avaient eu, en dehors du protocole, d'autres IRM rachidiennes espacées de plusieurs mois ou années. La qualité de certaines IRM et l'absence de standardisation du protocole rendait cependant difficile la comparaison des images. L'évolution des lésions a pu quand même être évaluée pour 9 patients avec un recul de 1 an à 6 ans et globalement elles apparaissaient stables dans le temps. Il semble exister enfin une nette prédisposition féminine de ces lésions pour les patients dont l'IRM a été relue. Cette prédisposition devra être confirmée sur l'ensemble de la cohorte. Un rôle des œstrogènes sur la survenue des lésions ou du microenvironnement local, comme pour les PPNAD, pourrait être alors évoqué.

L'une des difficultés méthodologiques de ce travail est l'absence de standard de référence, en particulier histologique. La présence de ces lésions vertébrales a été évoquée dans une revue récente par l'équipe de Stratakis sans précision supplémentaire sur leur caractéristique en imagerie que l'illustration donnée de lésions nodulaires diffuses hyperintenses en T2 et prenant le contraste. L'absence de données tomographiques adéquates pour ces lésions ne permet pas de caractériser correctement l'existence d'un contingent minéralisé au sein des lésions observées. En raison de la fréquence des lésions nodulaires hypersignal STIR et du fait qu'elles soient donc retrouvées par d'autres équipes, leur lien avec le CNC fait peu de doute.

En revanche, certaines lésions n'ont pas été incluses dans l'analyse de prévalence lésionnelle compte tenu de l'absence de certitude concernant leur nature et leur lien avec le CNC. Des lésions hyposignal STIR évocatrice d'îlot condensant bénin ont été mises en évidence chez certains patients. La fréquence de ces lésions dans la population générale n'a pas été évaluée hormis au niveau de la mâchoire où elle est estimée à 3,1% des panoramiques dentaires (98). Ces lésions sont considérées cependant fréquentes au niveau du rachis. Il s'agit d'une enostose (foyer d'os cortical mature au sein de l'os spongieux) (99). Une patiente présentait une lésion évocatrice d'ostéochondrome. Il s'agit d'une lésion d'origine cartilagineuse secondaire à la migration d'un fragment de cartilage de croissance à

travers l'os périoste avoisinant et à son ossification (99). Cette exostose est la plus fréquente des tumeurs bénignes (20 à 50%) mais n'est localisée que dans 1,3 à 4,1% au niveau spinal (100). Aucune de ces lésions n'a de contingent myxoïde. Cependant, en raison de l'hétérogénéité des ostéochondromyxomes telle que décrit pas Carney en 2001 (6) (présence de secteur hyalin, myxoïde, osseux et cartilagineux), la question de lésion en lien avec la maladie peut être posée dans l'hypothèse d'un continuum de lésions depuis des lésions essentiellement ostéoblastique ou chondroïde jusque des lésions majoritairement myxoïde.

L'une des options considérées pour avancer dans la compréhension de ces lésions serait d'envisager une biopsie osseuse. Il s'agit cependant d'un geste agressif. De même la réalisation d'un scanner rachidien pour les patients atteints pourrait être considérée. Cependant la prudence doit être recommandée en termes d'irradiation chez ces patients souvent jeunes et contraints à des imageries itératives pour le suivi des autres manifestations de la maladie. Compte tenu du caractère asymptomatique des lésions et de l'absence de preuve d'agressivité et d'évolutivité, il apparaît difficile de proposer ces examens.

### III. GENOTYPE ET PHENOTYPE

Le pourcentage de mutation de *PRKAR1A* dans la cohorte est proche de 80% comme observé parmi les familles atteints de CNC. La présence de cas en apparence sporadiques dans la série (35% des patients) aurait pu conduire à l'observation d'une fréquence de mutation inférieure. Cependant le caractère sporadique des cas pour lesquels aucun antécédent familial n'a été notifié reste à vérifier : il pourrait s'agir d'une insuffisance d'évaluation des ascendants (décès, refus, dispersion géographique, diagnostic encore trop récent...), ou d'un manque de précision dans le dossier. Pour les patients présentant une mutation de *PRKAR1A*, la mutation présentée par le patient n'était pas demandée dans le PHRC. Les précisions sur les mutations ont donc été récupérées en dehors du protocole et pour 4 patients la réponse était encore en attente.

Les principales associations génotype-phénotype mises en évidence dans cette étude et celle de 2009 (5) sont résumées dans le **tableau 12**. Cinquante-six pour cent des

patients avaient un membre de sa famille inclus dans la cohorte pour un total de 15 familles différentes. Vingt-et-un patients de 6 familles différentes avaient la mutation hotspot c.709(-7-2)del6. Une précédente étude avait montré qu'il n'y avait pas d'effet fondateur et que la pénétrance des PPNAD pour cette mutation était incomplète. Cette mutation est associée ici à une fréquence inférieure de survenue des atteintes cardiaques, cutanées, testiculaires, hypophysaires et thyroïdiennes (5). Au terme du suivi, il sera possible de préciser la pénétrance des autres manifestations du CNC pour ce hotspot.

Des comparaisons statistiques ont été faites entre les différents groupes de patients. Cependant, en raison de la faiblesse du nombre d'observations pour certaines manifestations, la puissance des tests de comparaison est assez faible avec des intervalles de confiance pour les odds ratio très larges. Ainsi, l'association précédemment décrite d'une mutation de *PRKAR1A* et la présence de myxomes cardiaques ou cutanés, de tumeurs thyroïdiennes, de schwannomes ou de LCCST, n'est pas retrouvée (5). Les patients du groupe « *PRKAR1A* muté » ne sont pas ici plus jeunes que les autres et restent dans la moyenne d'âge de la cohorte autour de 35 ans. L'analyse des données après les 3 ans de suivi permettra peut-être de faire apparaître les différences. Cependant, le déséquilibre entre les deux groupes (inclusion principalement de patients avec des mutations de *PRKAR1A*) peut rendre difficile au niveau statistique la mise en évidence de différences plus faibles.

L'observation d'une présentation sporadique plus fréquente en l'absence de mutation de *PRKAR1A* était attendue puisqu'aucun dépistage génétique familial n'est alors possible et que 56% des patients de la cohorte appartiennent aux mêmes familles. La fréquence supérieure des patients présentant une PPNAD dans le groupe sans mutation du gène peut s'expliquer par un biais lié au recrutement de ces patients ayant une présentation sporadique par les services d'endocrinologie. En 2009, cette différence était retrouvée non significative (5). Enfin, les patients non mutés semblent présenter plus souvent des lésions ovariennes ce qui serait à confirmer sur un plus grand nombre de patients.

Les mutations situées au niveau des exons sont plus souvent associées à un phénotype sévère avec des myxomes cardiaques, des lentigines mais aussi des schwannomes et une acromégalie même si la différence pour ces deux dernières atteintes n'est pas significative ici (5). Une différence est aussi mise en évidence en ce qui concerne

la présence de lésions thyroïdiennes mais la définition des patients atteints reste à préciser entre les différentes séries (âge des patients et nombres de nodules présents).

La comparaison des patients présentant des lésions rachidiennes à ceux qui en sont indemnes montre une fréquence significativement accrue de schwannomes et une tendance à l'augmentation de la fréquence des tumeurs thyroïdiennes. Même si les effectifs sont faibles, cette différence est d'autant plus crédible que les souris *Prkar1a*<sup>+/-</sup> développent justement, en plus des lésions de la colonne vertébrale, des tumeurs thyroïdiennes et des schwannomes. Les lésions rachidiennes sont aussi plus fréquentes en cas de mutation de *PRKAR1A* située au niveau d'un exon, ce qui concorde avec l'impression globale que ces patients ont un tableau plus complet et des atteintes du CNC plus sévères. Enfin, les 2 patients avec ostéochondromyxomes avaient une mutation de *PRKAR1A* situé au niveau d'un exon.

**Tableau 12 : Résumé des associations phénotype-génotype**

<b>Mutation</b>	<b>Sévérité du phénotype</b>	<b>Manifestations fréquentes (5)</b>	<b>Manifestations associées EVA-Carney</b>
<b>c.709(-7-2)del6</b>	Peu sévère	PPNAD isolée	
<b>c.491-492delTG</b>	Sévère	Myxome cardiaque, lentiginos, tumeurs thyroïdiennes	
<b>Intronique</b>	Peu sévère		
<b>Exonique</b>	Sévère	acromégalie, myxomes cardiaques, lentiginos, schwannomes	Myxomes cardiaques, lentiginos, tumeurs thyroïdiennes, lésions rachidiennes. Ostéochondromyxomes ?

## CONCLUSION

---

Cette étude prospective observationnelle permet de faire le point sur le phénotype des patients atteints de CNC ou prédisposés génétiquement à cette affection depuis les grandes séries publiées en 2001 par CA. Stratakis (8) et 2009 par J. Bertherat (5). La conception du PHRC EVA-Carney permet de préciser par un bilan standardisé la fréquence et l'âge de survenue des différentes atteintes. Le nombre limité de patients inclus rend aisée la collecte d'un grand nombre d'informations et permet de mettre en évidence de nouvelles manifestations associées au CNC. Le suivi des patients prévu sur 3 ans permettra de préciser la pénétrance et la dynamique d'apparition et d'évolution des différentes manifestations de la maladie.

Ce travail avait pour objectif ici de décrire la population de patients inclus et les résultats des explorations après le premier bilan, le plus complet de l'étude. Plusieurs éléments nouveaux ou notables ressortent de cette étude préliminaire :

- L'importance de la réalisation des examens de dépistage chez les patients. Notamment, une PPNAD a été diagnostiquée chez 4 à 11 patients selon les critères utilisés, une lentiginose chez 16, une acromégalie chez 7, des schwannomes chez 3, des tumeurs testiculaires chez 2. Toutes ces atteintes n'ont pas la même signification pronostique. Cependant leurs conséquences cliniques pouvaient être notables pour au moins un cinquième des patients de la cohorte (14 patients présentant un syndrome de Cushing, une acromégalie ou des schwannomes).
- La morbidité importante par AVC lié aux myxomes cardiaques doit être encore soulignée. L'ETT et l'IRM peuvent être prises en défaut pour dépister ces tumeurs. Le patient doit donc être bien informé des signes d'alertes nécessitant une consultation en urgence.
- Une vigilance particulière doit être portée pour la suite de l'étude quant au risque de cancer du sein qui pourrait être accru chez ces patientes et/ou survenir de manière précoce. La confirmation de ce sur-risque pourrait justifier la réalisation d'un dépistage par mammographie précoce, dès l'âge de 30-35 ans.

- Les neurofibromes, les méningiomes, les kystes ovariens sont des manifestations très probables du CNC.
- L'augmentation de l'incidence du risque de carcinome thyroïdien n'est pas évidente et encore moins celles des nodules thyroïdiens.
- L'ostéochondromyome est une tumeur osseuse spécifique du CNC. Sa fréquence est probablement sous-diagnostiquée en raison de forme asymptomatique.

L'objectif secondaire était, enfin, l'étude des manifestations rachidiennes du CNC. Il s'agit du premier travail de cette ampleur concernant ces atteintes. Bien qu'encore incomplet et présentant des limites méthodologiques, il permet néanmoins de proposer une première approche de cette nouvelle entité. Le signal de ces lésions évoque des tumeurs composées d'un contingent osseux et d'une matrice riche en eau extra-cellulaire. Une forme minimale et pauci-symptomatique des ostéochondromyomes décrits spécifiquement dans le CNC peut être suspectée mais seule une biopsie apporterait une certitude diagnostique. Le caractère non évolutif des lésions invite cependant à la simple observation. Les perspectives reposent donc sur la relecture des examens de l'ensemble de la cohorte qui permettra de confirmer ces premiers résultats et d'affiner les données obtenues. Une reconstruction systématique des données tomodensitométriques réalisées pour d'autres motifs pourra également être proposée dans l'objectif de mieux apprécier le contingent minéralisé de ces lésions. Enfin, il est envisagé la réalisation d'un suivi de la cohorte du PHRC, pour s'assurer de l'absence d'évolutivité de ces anomalies.

## RÉFÉRENCES

---

1. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore)*. 1985;64(4):270-283.
2. Rhodes AR, Silverman RA, Harrist TJ, Perez-Atayde AR. Mucocutaneous lentiginos, cardiomucocutaneous myxomas, and multiple blue nevi: the « LAMB » syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 1984;10(1):72-82.
3. Atherton DJ, Pitcher DW, Wells RS, MacDonald DM. A syndrome of various cutaneous pigmented lesions, myxoid neurofibromata and atrial myxoma: the NAME syndrome. *Br J Dermatol*. 1980;103(4):421-429.
4. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Carney complex: diagnosis and management of the complex of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity, and schwannomas. *Am J Med Genet*. 1998;80(2):183-185.
5. Bertherat J, Horvath A, Groussin L, Grabar S, Boikos S, Cazabat L, et al. Mutations in regulatory subunit type 1A of cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase (PRKAR1A): phenotype analysis in 353 patients and 80 different genotypes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(6):2085-2091.
6. Carney JA, Boccon-Gibod L, Jarka DE, Tanaka Y, Swee RG, Unni KK, et al. Osteochondromyxoma of bone: a congenital tumor associated with lentiginos and other unusual disorders. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(2):164-176.
7. Rothenbuhler A, Stratakis CA. Clinical and molecular genetics of Carney complex. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24(3):389-399.
8. Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4041-4046.
9. Carney JA, Hruska LS, Beauchamp GD, Gordon H. Dominant inheritance of the complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Mayo Clin Proc Mayo Clin*. 1986;61(3):165-172.
10. Briassoulis G, Kuburovic V, Xekouki P, Patronas N, Keil MF, Lyssikatos C, et al. Recurrent left atrial myxomas in Carney complex: a genetic cause of multiple strokes that can be prevented. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2012;21(8):914.e1-8.
11. Courcoutsakis NA, Tatsi C, Patronas NJ, Lee C-CR, Prassopoulos PK, Stratakis CA. The complex of myxomas, spotty skin pigmentation and endocrine overactivity (Carney complex): imaging findings with clinical and pathological correlation. *Insights Imaging*. 2013;4(1):119-133.
12. Mateus C, Palangié A, Franck N, Groussin L, Bertagna X, Avril M-F, et al. Heterogeneity of skin manifestations in patients with Carney complex. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(5):801-810.
13. Espiard S, Bertherat J. Carney complex. *Front Horm Res*. 2013;41:50-62.
14. Gunther DF, Bourdeau I, Matyakhina L, Cassarino D, Kleiner DE, Griffin K, et al. Cyclical Cushing syndrome presenting in infancy: an early form of primary pigmented nodular adrenocortical disease, or a new entity? *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(7):3173-3182.

15. Stratakis CA, Sarlis N, Kirschner LS, Carney JA, Doppman JL, Nieman LK, et al. Paradoxical response to dexamethasone in the diagnosis of primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Ann Intern Med.* 1999;131(8):585-591.
16. Groussin L, Jullian E, Perlemoine K, Louvel A, Leheup B, Luton JP, et al. Mutations of the PRKAR1A gene in Cushing's syndrome due to sporadic primary pigmented nodular adrenocortical disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(9):4324-4329.
17. Shenoy BV, Carpenter PC, Carney JA. Bilateral primary pigmented nodular adrenocortical disease. Rare cause of the Cushing syndrome. *Am J Surg Pathol.* 1984;8(5):335-344.
18. Anselmo J, Medeiros S, Carneiro V, Greene E, Levy I, Nesterova M, et al. A large family with Carney complex caused by the S147G PRKAR1A mutation shows a unique spectrum of disease including adrenocortical cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):351-359.
19. Morin E, Mete O, Wasserman JD, Joshua AM, Asa SL, Ezzat S. Carney complex with adrenal cortical carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):E202-206.
20. Bertherat J. Adrenocortical cancer in Carney complex: a paradigm of endocrine tumor progression or an association of genetic predisposing factors? *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(2):387-390.
21. Hofland J, de Herder WW, Derks L, Hofland LJ, van Koetsveld PM, de Krijger RR, et al. Regulation of steroidogenesis in a primary pigmented nodular adrenocortical disease-associated adenoma leading to virilization and subclinical Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2013;168(1):67-74.
22. Sarkar R, Thompson NW, McLeod MK. The role of adrenalectomy in Cushing's syndrome. *Surgery.* 1990;108(6):1079-1084.
23. Powell AC, Stratakis CA, Patronas NJ, Steinberg SM, Batista D, Alexander HR, et al. Operative management of Cushing syndrome secondary to micronodular adrenal hyperplasia. *Surgery.* 2008;143(6):750-758.
24. Kirschner LS. PRKAR1A and the evolution of pituitary tumors. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;326(1-2):3-7.
25. Raff SB, Carney JA, Krugman D, Doppman JL, Stratakis CA. Prolactin secretion abnormalities in patients with the « syndrome of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity and schwannomas » (Carney complex). *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2000;13(4):373-379.
26. Pack SD, Kirschner LS, Pak E, Zhuang Z, Carney JA, Stratakis CA. Genetic and histologic studies of somatomammotropic pituitary tumors in patients with the « complex of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity and schwannomas » (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(10):3860-3865.
27. Watson JC, Stratakis CA, Bryant-Greenwood PK, Koch CA, Kirschner LS, Nguyen T, et al. Neurosurgical implications of Carney complex. *J Neurosurg.* 2000;92(3):413-418.
28. Stratakis CA, Courcoutsakis NA, Abati A, Filie A, Doppman JL, Carney JA, et al. Thyroid gland abnormalities in patients with the syndrome of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity, and schwannomas (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(7):2037-2043.
29. Wémeau J-L, Sadoul J-L, d'Herbomez M, Monpeyssen H, Tramalloni J, Leteurtre E, et al. Guidelines of the French society of endocrinology for the management of thyroid nodules. *Ann Endocrinol.* 2011;72(4):251-281.

30. Washecka R, Dresner MI, Honda SAA. Testicular tumors in Carney's complex. *J Urol*. 2002;167(3):1299-1302.
31. Premkumar A, Stratakis CA, Shawker TH, Papanicolaou DA, Chrousos GP. Testicular ultrasound in Carney complex: report of three cases. *J Clin Ultrasound JCU*. 1997;25(4):211-214.
32. Burton KA, McDermott DA, Wilkes D, Poulsen MN, Nolan MA, Goldstein M, et al. Haploinsufficiency at the protein kinase A RI alpha gene locus leads to fertility defects in male mice and men. *Mol Endocrinol Baltim Md*. 2006;20(10):2504-2513.
33. Brown B, Ram A, Clayton P, Humphrey G. Conservative management of bilateral Sertoli cell tumors of the testicle in association with the Carney complex: a case report. *J Pediatr Surg*. 2007;42(9):E13-15.
34. Nogales FF, Andujar M, Zuluaga A, García-Puche JL. Malignant large cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis. *J Urol*. 1995;153(6):1935-1937.
35. Stratakis CA, Papageorgiou T, Premkumar A, Pack S, Kirschner LS, Taymans SE, et al. Ovarian lesions in Carney complex: clinical genetics and possible predisposition to malignancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(11):4359-4366.
36. Crayford TJ, Campbell S, Bourne TH, Rawson HJ, Collins WP. Benign ovarian cysts and ovarian cancer: a cohort study with implications for screening. *Lancet*. 2000;355(9209):1060-1063.
37. Carney JA, Stratakis CA. Virilizing ovarian stromal tumor in a young woman with Carney complex. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(10):1592-1599.
38. Carney JA, Stratakis CA. Epithelioid blue nevus and psammomatous melanotic schwannoma: the unusual pigmented skin tumors of the Carney complex. *Semin Diagn Pathol*. 1998;15(3):216-224.
39. Mees ST, Spieker T, Eltze E, Brockmann J, Senninger N, Bruewer M. Intrathoracic psammomatous melanotic schwannoma associated with the Carney complex. *Ann Thorac Surg*. 2008;86(2):657-660.
40. Carney JA, Toorkey BC. Ductal adenoma of the breast with tubular features. A probable component of the complex of myxomas, spotty pigmentation, endocrine overactivity, and schwannomas. *Am J Surg Pathol*. 1991;15(8):722-731.
41. Courcoutsakis NA, Chow CK, Shawker TH, Carney JA, Stratakis CA. Syndrome of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity, and schwannomas (Carney complex): breast imaging findings. *Radiology*. 1997;205(1):221-227.
42. Gaujoux S, Tissier F, Ragazzon B, Rebours V, Saloustros E, Perlemoine K, et al. Pancreatic ductal and acinar cell neoplasms in Carney complex: a possible new association. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11):E1888-1895.
43. Fletcher, C. D.M., Bridge, J.A., Hogendoorn, P., Mertens, F. IARC. WHO Classification of Tumours. WHO Classif Tumours Soft Tissue Bone, Fourth Ed. 2013.
44. Tanaka Y, Sano K, Ijiri R, Tachibana K, Kato K, Terashima K. A case of large cell calcifying Sertoli cell tumor in a child with a history of nasal myxoid tumor in infancy. *Pathol Int*. 1999;49(5):471-476.
45. Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and the extraskeletal manifestations of fibrous dysplasia. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7 Suppl 1:S4.

46. Kim M-J, Choi J, Khang S-K, Kim J-S, Lee J-S, Cho K-J. Primary intraosseous melanotic schwannoma of the fibula associated with the Carney complex. *Pathol Int.* 2006;56(9):538-542.
47. Ida CM, Scheithauer BW, Yapicier O, Carney JA, Wenger DE, Inwards CY, et al. Primary schwannoma of the bone: a clinicopathologic and radiologic study of 17 cases. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(7):989-997.
48. Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, Taymans SE, Giatzakis C, Cho YS, et al. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nat Genet.* 2000;26(1):89-92.
49. Casey M, Vaughan CJ, He J, Hatcher CJ, Winter JM, Weremowicz S, et al. Mutations in the protein kinase A R1alpha regulatory subunit cause familial cardiac myxomas and Carney complex. *J Clin Invest.* 2000;106(5):R31-38.
50. Matyakhina L, Pack S, Kirschner LS, Pak E, Mannan P, Jaikumar J, et al. Chromosome 2 (2p16) abnormalities in Carney complex tumours. *J Med Genet.* 2003;40(4):268-277.
51. Horvath A, Bertherat J, Groussin L, Guillaud-Bataille M, Tsang K, Cazabat L, et al. Mutations and polymorphisms in the gene encoding regulatory subunit type 1-alpha of protein kinase A (PRKAR1A): an update. *Hum Mutat.* 2010;31(4):369-379.
52. Horvath A, Bossis I, Giatzakis C, Levine E, Weinberg F, Meoli E, et al. Large deletions of the PRKAR1A gene in Carney complex. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2008;14(2):388-395.
53. Groussin L, Kirschner LS, Vincent-Dejean C, Perlemoine K, Jullian E, Delemer B, et al. Molecular analysis of the cyclic AMP-dependent protein kinase A (PKA) regulatory subunit 1A (PRKAR1A) gene in patients with Carney complex and primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) reveals novel mutations and clues for pathophysiology: augmented PKA signaling is associated with adrenal tumorigenesis in PPNAD. *Am J Hum Genet.* 2002;71(6):1433-1442.
54. Patronas Y, Horvath A, Greene E, Tsang K, Bimpaki E, Haran M, et al. In vitro studies of novel PRKAR1A mutants that extend the predicted R1α protein sequence into the 3'-untranslated open reading frame: proteasomal degradation leads to R1α haploinsufficiency and Carney complex. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(3):E496-502.
55. Horvath A, Mericq V, Stratakis CA. Mutation in PDE8B, a cyclic AMP-specific phosphodiesterase in adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 2008;358(7):750-752.
56. Horvath A, Boikos S, Giatzakis C, Robinson-White A, Groussin L, Griffin KJ, et al. A genome-wide scan identifies mutations in the gene encoding phosphodiesterase 11A4 (PDE11A) in individuals with adrenocortical hyperplasia. *Nat Genet.* 2006;38(7):794-800.
57. Libé R, Horvath A, Vezzosi D, Fratticci A, Coste J, Perlemoine K, et al. Frequent phosphodiesterase 11A gene (PDE11A) defects in patients with Carney complex (CNC) caused by PRKAR1A mutations: PDE11A may contribute to adrenal and testicular tumors in CNC as a modifier of the phenotype. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):E208-214.
58. Yu B, Ragazzon B, Rizk-Rabin M, Bertherat J. Protein kinase A alterations in endocrine tumors. *Horm Metab Res Horm- Stoffwechselforschung Horm Métabolisme.* 2012;44(10):741-748.
59. Almeida MQ, Stratakis CA. How does cAMP/protein kinase A signaling lead to tumors in the adrenal cortex and other tissues? *Mol Cell Endocrinol.* 2011;336(1-2):162-168.

60. De Jossineau C, Sahut-Barnola I, Levy I, Saloustros E, Val P, Stratakis CA, et al. The cAMP pathway and the control of adrenocortical development and growth. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;351(1):28-36.
61. Amieux PS, Howe DG, Knickerbocker H, Lee DC, Su T, Laszlo GS, et al. Increased basal cAMP-dependent protein kinase activity inhibits the formation of mesoderm-derived structures in the developing mouse embryo. *J Biol Chem.* 2002;277(30):27294-27304.
62. Kirschner LS, Kusewitt DF, Matyakhina L, Towns WH 2nd, Carney JA, Westphal H, et al. A mouse model for the Carney complex tumor syndrome develops neoplasia in cyclic AMP-responsive tissues. *Cancer Res.* 2005;65(11):4506-4514.
63. Griffin KJ, Kirschner LS, Matyakhina L, Stergiopoulos S, Robinson-White A, Lenherr S, et al. Down-regulation of regulatory subunit type 1A of protein kinase A leads to endocrine and other tumors. *Cancer Res.* 2004;64(24):8811-8815.
64. Yin Z, Williams-Simons L, Parlow AF, Asa S, Kirschner LS. Pituitary-specific knockout of the Carney complex gene *Prkar1a* leads to pituitary tumorigenesis. *Mol Endocrinol Baltim Md.* 2008;22(2):380-387.
65. Yin Z, Jones GN, Towns WH 2nd, Zhang X, Abel ED, Binkley PF, et al. Heart-specific ablation of *Prkar1a* causes failure of heart development and myxomagenesis. *Circulation.* 2008;117(11):1414-1422.
66. Pringle DR, Yin Z, Lee AA, Manchanda PK, Yu L, Parlow AF, et al. Thyroid-specific ablation of the Carney complex gene, *PRKAR1A*, results in hyperthyroidism and follicular thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2012;19(3):435-446.
67. Jones GN, Tep C, Towns WH 2nd, Mihai G, Tonks ID, Kay GF, et al. Tissue-specific ablation of *Prkar1a* causes schwannomas by suppressing neurofibromatosis protein production. *Neoplasia New York N.* 2008;10(11):1213-1221.
68. Sahut-Barnola I, de Jossineau C, Val P, Lambert-Langlais S, Damon C, Lefrançois-Martinez A-M, et al. Cushing's syndrome and fetal features resurgence in adrenal cortex-specific *Prkar1a* knockout mice. *PLoS Genet.* 2010;6(6):e1000980.
69. Bossis I, Stratakis CA. Minireview: *PRKAR1A*: normal and abnormal functions. *Endocrinology.* 2004;145(12):5452-5458.
70. O'Brien CA. Control of *RANKL* gene expression. *Bone.* 2010;46(4):911-919.
71. Pavel E, Nadella K, Towns WH 2nd, Kirschner LS. Mutation of *Prkar1a* causes osteoblast neoplasia driven by dysregulation of protein kinase A. *Mol Endocrinol Baltim Md.* 2008;22(2):430-440.
72. Molyneux SD, Di Grappa MA, Beristain AG, McKee TD, Wai DH, Paderova J, et al. *Prkar1a* is an osteosarcoma tumor suppressor that defines a molecular subclass in mice. *J Clin Invest.* 2010;120(9):3310-3325.
73. Tsang KM, Starost MF, Nesterova M, Boikos SA, Watkins T, Almeida MQ, et al. Alternate protein kinase A activity identifies a unique population of stromal cells in adult bone. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(19):8683-8688.
74. Veugelers M, Wilkes D, Burton K, McDermott DA, Song Y, Goldstein MM, et al. Comparative *PRKAR1A* genotype-phenotype analyses in humans with Carney complex and *prkar1a* haploinsufficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(39):14222-14227.

75. MacGowan SW, Sidhu P, Aherne T, Luke D, Wood AE, Neligan MC, et al. Atrial myxoma: national incidence, diagnosis and surgical management. *Ir J Med Sci.* 1993;162(6):223-226.
76. Pinede L, Duhaut P, Loire R. Clinical presentation of left atrial cardiac myxoma. A series of 112 consecutive cases. *Medicine (Baltimore).* 2001;80(3):159-172.
77. Reynen K. Cardiac myxomas. *N Engl J Med.* 1995;333(24):1610-1617.
78. Stratakis CA, Carney JA, Lin JP, Papanicolaou DA, Karl M, Kastner DL, et al. Carney complex, a familial multiple neoplasia and lentiginosis syndrome. Analysis of 11 kindreds and linkage to the short arm of chromosome 2. *J Clin Invest.* 1996;97(3):699-705.
79. Rongioletti F, Rebora A. Cutaneous mucinoses: microscopic criteria for diagnosis. *Am J Dermatopathol.* 2001;23(3):257-267.
80. Bourdeau I, Lacroix A, Schürch W, Caron P, Antakly T, Stratakis CA. Primary pigmented nodular adrenocortical disease: paradoxical responses of cortisol secretion to dexamethasone occur in vitro and are associated with increased expression of the glucocorticoid receptor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(8):3931-3937.
81. Louiset E, Stratakis CA, Perraudin V, Griffin KJ, Libé R, Cabrol S, et al. The paradoxical increase in cortisol secretion induced by dexamethasone in primary pigmented nodular adrenocortical disease involves a glucocorticoid receptor-mediated effect of dexamethasone on protein kinase A catalytic subunits. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2406-2413.
82. Bertherat J, Groussin L, Sandrini F, Matyakhina L, Bei T, Stergiopoulos S, et al. Molecular and functional analysis of PRKAR1A and its locus (17q22-24) in sporadic adrenocortical tumors: 17q losses, somatic mutations, and protein kinase A expression and activity. *Cancer Res.* 2003;63(17):5308-5319.
83. Chiodini I. Clinical review: Diagnosis and treatment of subclinical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1223-1236.
84. Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, Dupas B, Chabre O, Hamoir E, et al. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus. *Ann Endocrinol.* 2008;69(6):487-500.
85. Arita H, Kinoshita M, Oshino S, Kitamura T, Otsuki M, Kasayama S, et al. Biological characteristics of growth hormone-producing pituitary adenomas are different according to responsiveness to thyrotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2741-2747.
86. Pavlik EJ, Ueland FR, Miller RW, Ubellacker JM, Desimone CP, Elder J, et al. Frequency and disposition of ovarian abnormalities followed with serial transvaginal ultrasonography. *Obstet Gynecol.* 2013;122(2 Pt 1):210-217.
87. Institut national du cancer, Institut de veille sanitaire, Hospices Civils de Lyon. *Epidémiologie du cancer du sein en France métropolitaine - Données essentielles [Internet].* 2013. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/9-cancer-sein/4-epidemiologie-cancer-sein-france-metropolitaine-prevalence-survie.html>
88. Koontz NA, Wiens AL, Agarwal A, Hingtgen CM, Emerson RE, Mosier KM. Schwannomatosis: the overlooked neurofibromatosis? *AJR Am J Roentgenol.* 2013;200(6):W646-653.

89. Carroll SL. Molecular mechanisms promoting the pathogenesis of Schwann cell neoplasms. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2012;123(3):321-348.
90. Rodriguez FJ, Stratakis CA, Evans DG. Genetic predisposition to peripheral nerve neoplasia: diagnostic criteria and pathogenesis of neurofibromatoses, Carney complex, and related syndromes. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2012;123(3):349-367.
91. Alftan K, Heiska L, Grönholm M, Renkema GH, Carpén O. Cyclic AMP-dependent protein kinase phosphorylates merlin at serine 518 independently of p21-activated kinase and promotes merlin-ezrin heterodimerization. *J Biol Chem*. 2004;279(18):18559-18566.
92. Izawa I, Tamaki N, Saya H. Phosphorylation of neurofibromatosis type 1 gene product (neurofibromin) by cAMP-dependent protein kinase. *FEBS Lett*. 1996;382(1-2):53-59.
93. Larjavaara S, Haapasalo H, Sankila R, Helén P, Auvinen A. Is the incidence of meningiomas underestimated? A regional survey. *Br J Cancer*. 2008;99(1):182-184.
94. Vande Berg BC, Malghem J, Lecouvet FE, Maldague B. [Normal bone marrow: dynamic aspects in magnetic resonance imaging]. *J Radiol*. 2001;82(2):127-135.
95. E. de Kerviler, A. Leroy-Willi. Interprétation du signal et du contraste en IRM. Société Française de Radiologie. [sfrnet.org](http://www.sfrnet.org). 2002 Disponible sur: [http://www.sfrnet.org/rc/org/sfrnet/htm/Article/2002/mie-20020801-000000-04561/src/htm\\_fullText/fr/irm\\_sign.pdf](http://www.sfrnet.org/rc/org/sfrnet/htm/Article/2002/mie-20020801-000000-04561/src/htm_fullText/fr/irm_sign.pdf).
96. Long SS, Yablon CM, Eisenberg RL. Bone marrow signal alteration in the spine and sacrum. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;195(3):W178-200.
97. Fogelman I. Diphosphonate bone scanning agents--current concepts. *Eur J Nucl Med*. 1982;7(11):506-509.
98. Petrikowski CG, Peters E. Longitudinal radiographic assessment of dense bone islands of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997;83(5):627-634.
99. Rodallec MH, Feydy A, Larousserie F, Anract P, Campagna R, Babinet A, et al. Diagnostic imaging of solitary tumors of the spine: what to do and say. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc North Am Inc*. 2008;28(4):1019-1041.
100. Murphey MD, Choi JJ, Kransdorf MJ, Flemming DJ, Gannon FH. Imaging of osteochondroma: variants and complications with radiologic-pathologic correlation. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc North Am Inc*. 2000;20(5):1407-1434.

## ANNEXES

---

### Protocoles proposés pour les différents tests biologiques

- **Cycle du cortisol salivaire et plasmatique** : dosage du cortisol toutes les 4h pendant 24h (8h, 12h, 16h, 20h, 24h, 4h). Pour les centres ne disposant pas de dosage de cortisol salivaire, celui-ci pouvait être réalisé dans le service de biologie de l'hôpital Cochin (envoi anonymisé des prélèvements). Interprétation du cycle en fonction des normes données par le laboratoire de chaque centre.
- **Protocole du test de freinage par la dexaméthasone** : dosage du cortisol libre urinaire et de la créatinurie des 24h tous les jours pendant 6 jours. Dosage en base à J1 et J2. Prise d'un comprimé à 0.5 mg de dexaméthasone toutes les 6h pendant 48h à J3 et J4 (2mg/24h pendant 48h), puis prise de 4 comprimés soit 2 mg toutes les 6h à J5 et J6 (8mg/24h pendant 48h). **Norme retenue** :
  - freinage du CLU : CLU <27nmol/24h ou <10µg/24h à J3 ou J4 pour le freinage faible, J5 ou J6 pour le freinage fort ;
  - réponse paradoxale : augmentation de 50% du CLU de base à J5 ou J6.
- **HGPO** : ingestion de 75g de glucose et mesure de la glycémie et de la GH toutes les 30 minutes pendant 2 heures. **Norme retenue** :
  - pas de freinage si GH>0,3 µg/l ou >0,9 mUI/l.
- **Test au TRH** : injection de 250 µg de rhTSH et mesure de la GH toutes les 15 minutes pendant 2 heures. **Norme retenue** :
  - Réponse paradoxale de la GH : augmentation de la GH de 30% au cours du test.

**AUTEUR :** ESPIARD Stéphanie

**Date de Soutenance :** 18 octobre 2013

**Titre de la Thèse :** Description phénotypique du complexe de Carney à partir de l'étude nationale EVA-Carney. Focus sur les manifestations osseuses

**Thèse - Médecine - Lille 2013**

**Cadre de classement :** DES d'endocrinologie et métabolisme

**Mots-clés :** complexe de Carney, *PRKAR1A*, tumeurs rachidiennes

**RESUME :**

**Contexte :** Le complexe de Carney (CNC) est une néoplasie multiple caractérisée par la survenue de lésions dermatologiques, de myxomes cardiaques, de schwannomes et de tumeurs endocrines (dysplasie pigmentée des surrénales, acromégalie, tumeurs testiculaires, tumeurs thyroïdiennes). D'autres manifestations plus rares ont été décrites comme les ostéochondromyxomes. La plupart des cas sont liés à une mutation germinale autosomique dominante d'une sous-unité régulatrice de la protéine kinase A (*PRKAR1A*). Le but de ce travail était de décrire les manifestations phénotypiques de la maladie afin d'améliorer la prise en charge des patients.

**Méthodes :** Etude des données du bilan à l'inclusion du protocole de soin national Eva-carney (PHRC number 12-002-0042) incluant 69 patients atteints de CNC ou apparentés mutés pour *PRKAR1A*.

**Résultats :** La fréquence et l'âge moyen de survenue des atteintes classiquement décrites sont précisées. Le bilan a permis de dépister une atteinte dont les conséquences cliniques peuvent être significatives pour 20% des patients. L'augmentation du risque de nodules thyroïdiens n'est pas évidente. Les patientes développent plus souvent des kystes ovariens. Une fréquence notable de cancer du sein est constatée. L'IRM rachidienne montre des anomalies nodulaires vertébrales, hypersignal STIR, hyposignal T1, prenant le contraste, chez 45% des patients. Ces lésions semblent asymptomatiques et non évolutives. Elles sont associées à la présence de schwannomes comme pour les modèles murins d'ostéochondromyxome par invalidation de *PRKAR1A*. Les patients porteurs d'une mutation exonique ont plus volontiers ces lésions et un phénotype sévère que lors de mutations introniques. Les corrélations phénotype-génotype sont présentées.

**Conclusion :** Le phénotype du CNC s'étend de formes pauci-symptomatiques à des formes sévères caractérisées par un grand nombre d'atteintes et/ou de manifestations graves comme les myxomes cardiaques, pourvoyeurs d'accidents vasculaires cérébraux mettant en jeu le pronostic vital. A l'inverse, certains patients demeurent pauci-symptomatiques avec un phénotype intrafamilial variable. L'existence ou non d'un sur-risque de certains cancers comme le sein ou la thyroïde devra être précisé au cours du suivi. Plusieurs patients présentent des lésions vertébrales asymptomatiques encore non décrites. La nature histologique de ces lésions pourrait être établie par une biopsie mais leur caractère non évolutif invite plutôt à la surveillance.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Wémeau

**Assesseurs :** Madame le Professeur Cotten  
Madame le Professeur Vantghem  
Monsieur le Professeur Bertherat  
Madame le Docteur Cardot-Bauters