



Université Lille 2
Droit et Santé

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

Année : 2019

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

**Etude de 41 patients présentant la mutation c.709(-7-2)del6
du gène *PRKARIA***

Présentée et soutenue publiquement
le 23 Septembre 2019 à 16h au Pôle Formation
Par ABDERRAHMANE Fatimetou

Jury

Président : Madame le Professeur Vantyghem

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

Directrice de Thèse : Madame le Docteur Espiard

Plan :

Abréviations	6
Introduction	9
I. Critères diagnostiques	10
II. Manifestations cliniques.....	12
1) Manifestations endocrines	12
a. PPNAD et syndrome de Cushing.....	12
b. Pathologie hypophysaire.....	14
c. Thyropathie.....	14
d. Atteinte gonadique.....	15
2) Myxome cardiaque	15
3) Lésions dermatologiques	16
4) Lésions mammaires.....	17
5) Schwannomes	17
6) Atteintes osseuses.....	18
7) Autres atteintes.....	19
III. Physiopathologie	19
1) Génétique	19
a. Gène <i>PRKARA1</i>	19
b. Autres gènes	21
2) Voie de signalisation AMPc	22
3) Corrélation génotypique/phénotypique.....	23
IV. Mutation c.709 (-7-2)del6	23
1) Données de la littérature.....	23
a. Etude de Groussin, JCEM, 2006.....	23

b.	Etude de Bertherat, JCEM, 2009	24
c.	PHRC EVA-CARNEY	25
2)	Physiopathologie :	26
a.	Mécanisme génétique.....	26
b.	Un effet fondateur ?	26
Objectifs		27
Patients et méthodes.....		28
I.	Patients.....	28
II.	Données cliniques et paracliniques.....	28
III.	Analyse statistique	29
Résultats		32
I.	DESCRIPTION DE LA COHORTE	32
1)	Epidémiologie	32
2)	Circonstances diagnostiques	33
II.	ATTEINTES	33
1)	PPNAD	33
a.	Circonstances diagnostiques	34
b.	Bilan biologique	34
c.	Scanner surrénalien.....	36
d.	Prise en charge thérapeutique	37
2)	Atteinte hypophysaire	37
a.	Biologique.....	37
b.	IRM hypophysaire.....	38
3)	Atteinte thyroïdienne	39
4)	Atteinte gonadique.....	40

a.	Lésions ovariennes.....	40
b.	Lésions testiculaires	41
5)	Myxome cardiaque	41
6)	Lésion dermatologique.....	42
7)	Lésions mammaires.....	42
8)	Atteinte nerveuse et osseuse :.....	43
9)	Autres atteintes.....	44
III.	Description du phénotype par patient et au sein des familles	49
1)	Description du phénotype par patient.....	49
2)	Dépistage des familles et pénétrance des atteintes	49
3)	Comparaison du phénotype des cas index et des apparentés	51
	Discussion.....	54
I.	Comparaison de la cohorte aux données de la littérature	54
1)	Epidémiologie	54
2)	Dépistage au sein des familles	54
3)	Phénotype par patient et comparaison cas index-apparentés.....	55
4)	Pénétrance des atteintes	55
5)	Limites du travail.....	56
II.	Comparaison de la survenue des différentes atteintes aux données de la littérature	57
	Conclusion	71
	Références.....	73
	Annexes	79

ABREVIATIONS

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

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

NMD: nonsense mediated mRNA decay

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)

PRKACA : Protein Kinase cAMP-activated catalytic subunit alpha

PRKACB : Protein Kinase cAMP-activated catalytic subunit beta

PRL: prolactine

RANKL: receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

RP: réponse paradoxale

SC : syndrome de cushing

TIPMP : tumeur intracanalair papillaire et mucineuse du pancréas

TRH: thyrotropin-releasing hormone

TSH: thyroid-stimulating hormone

INTRODUCTION

Le complexe de Carney (CNC) peut être considéré comme un syndrome de néoplasie endocrine et non endocrine multiple.

L'atteinte endocrine la plus fréquente est la dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales (primary pigmented nodular adrenal disease ou PPNAD en anglais), responsable d'un syndrome de Cushing.

Quelques années après la description du syndrome de Cushing dans les années 1930, ont été décrits dans les années 1940 de rares cas de PPNAD (décrits sous d'autres dénominations comme « small adrenal glands with multiple small brown nodules »). Il faudra attendre 1984, pour que le nom PPNAD soit attribué par Shenoy et al. (1) suite à la description anatomopathologique des surrénales de 4 patients présentant un syndrome de Cushing (SC) opérés à la Mayo Clinic (Etats-Unis). Grâce à cette publication, et aux données de la littérature, J Aidan Carney, anatomopathologiste à la Mayo Clinic, a pu décrire pour la première fois en 1985, l'association « myxomas, spotty pigmentation and endocrine overactivity » (myxomes, lentiginés et hyperactivation endocrine) ou Complexe de Carney qui inclut cette forme particulière de dysplasie surrénalienne (2,3). Certains syndromes décrits précédemment, tels que le LAMB (lentiginéses, atrial myxoma, mucocutaneous myxoma, blue naevi) (4) ou le NAME (naevi, atrial, myxoma, myxoid neurofibroma, ephelide) (5) peuvent être reclassés en CNC.

La prévalence exacte de la maladie est mal connue en raison de sa rareté mais aussi de la présence de formes paucisymptomatiques. La pathologie peut toucher toutes les ethnies. L'âge moyen au diagnostic de CNC est 20 ans (6) dans la série publiée par CA Stratakis et al en 2001. Les diagnostics néonataux sont extrêmement rares (2%).

Plus de 750 cas ont été rapportés dans la littérature, la pathologie touche principalement les femmes (63% des cas rapportés) (7). Soixante-dix pourcent des cas seraient familiaux avec une transmission autosomique dominante, les autres cas sont considérés comme sporadiques (8,9)

En dehors de case reports, trois principales larges études se sont intéressées au complexe de Carney :

- L'étude de Stratakis et al publiée en 2001 (6) qui décrit rétrospectivement la fréquence des atteintes de la maladie à partir d'une large cohorte de 338 patients. Cette étude propose des critères diagnostiques et des éléments de suivi.
- L'étude de Bertherat et al publiée en 2009 (8) qui décrit les corrélations génotype-phénotype à partir d'une cohorte de 353 patients.
- Le PHRC EVA-CARNEY (numéro ClinicalTrials.gov NCT00668291, principal investigateur : Jérôme Bertherat) dont les résultats sont en cours de soumission. Il s'agit d'une étude prospective multicentrique française incluant 71 patients qui détermine la fréquence et l'âge de survenue des différentes manifestations du CNC et leur évolution grâce à un suivi annuel standardisé de 3 ans.

I. CRITERES DIAGNOSTIQUES

Des critères pour le diagnostic ont été proposés en 2001 par l'équipe du National Institute of Health, Bethesda, USA (6) Le diagnostic est posé si un patient présente :

- au moins 2 manifestations cardinales (Tableau 1)
- ou 1 seule manifestation cardinale si présence d'une mutation germinale du gène *PRKAR1A* ou d'un antécédent du premier degré atteint du complexe de Carney

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

Critères diagnostiques majeurs
<ol style="list-style-type: none"> 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
<ol style="list-style-type: none"> 1. Apparenté du premier degré atteint 2. Mutation inactivatrice de PRKAR1A
Autres atteintes (suggestives mais non diagnostiques)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pigmentation cutanée intense mais non typique (éphélides) 2. Naevus bleu commun (multiples) 3. Tâches café au lait ou autres tâches de naissance 4. élévation 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) Manifestations endocrines

a. PPNAD et syndrome de Cushing

La dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales (PPNAD) est la plus fréquente des manifestations endocrines. Elle est mise en évidence chez 25 à 50% des patients atteints.

A noter que la proportion s'élève jusqu'à 60% d'entre eux si l'on prend en compte la présence d'un test de freinage par la dexaméthasone faible ou fort anormal. 70% des femmes présentant un CNC vont développer une PPNAD contre seulement 21% des hommes (2,7).

L'étude EVA-CARNEY estimait la prévalence à 57.1% avec un âge médian de 24.7 ans (15-41). La PPNAD s'associe à d'autres manifestations dans 88% des cas.

Le diagnostic est fait pour la majorité des patients devant l'apparition d'un syndrome Cushing (SC) à l'âge adulte, principalement durant la seconde décennie (6).

L'installation peut être plus précoce à l'adolescence avec pour signe d'appel un retard de croissance (dans 29% des cas), une obésité, plus rarement une pseudo puberté précoce par excès de stéroïdes surrénaliens. Très rarement, la PPNAD peut être diagnostiquée durant les 2-3 premières années de vie ou après l'âge de 40 ans. Des formes cycliques peuvent être observées (10).

Le diagnostic peut être réalisé également dans le cadre d'une enquête familiale ou d'un dépistage systématique chez des patients asymptomatiques porteurs d'une mutation de *PRKAR1A*.

Il a été décrit chez les patients atteints de PPNAD une élévation paradoxale du CLU après test de freinage fort par la dexaméthasone (4mg/jour pendant 5 jours) (11). Cette réponse paradoxale est cependant observée pour d'autres étiologies de SC et n'est pas retrouvée chez tous les patients.

La tomodensitométrie haute résolution en coupes fines (moins de 3mm) avec injection de produit de contraste, permet de faire le diagnostic de manière précise. Si l'imagerie peut être normale (dans un tiers des cas), classiquement sont décrits des micronodules avec la

présence d'un ou plusieurs spots hypodenses disséminés dans la glande (12) (Figure 1A) Des macronodules peuvent cependant être observés, surtout chez les sujets plus âgées (13).

Histologiquement, l'atteinte est bilatérale avec une surrénale de taille normale, composée d'un cortex surrénalien parsemé de petits nodules pigmentés de moins de 10 mm entourant une partie atrophique (Figure 1B)(6).

A noter que deux cas de corticosurrénales ont été diagnostiqués chez des patients atteints de CNC mais il n'est pas clair s'il s'agit d'une association fortuite ou d'une atteinte du CNC (14,15).

La surrénalectomie bilatérale est le traitement de 1^{er} intention. Les traitements anti-cortisoliques peuvent être utilisés en préparation mais ne sont pas appropriés à un traitement au long court.



Figure 1: PPNAD. D'après Espiard et al.2019

A: scanner surrénalien montrant un micronodule développé au niveau du corps de la surrénale gauche qui apparaît de taille normale

B: examen macroscopique d'une pièce de surrénalectomie mettant en évidence une hyperplasie micronodulaire pigmentée des surrénales.

b. Pathologie hypophysaire

Sur le plan biologique, jusqu'à 75% des patients peuvent avoir une anomalie du bilan hypophysaire telle qu'une élévation de l'IGF1, de la GH en base ou après HGPO ou encore de la prolactine sans anomalie de l'imagerie hypophysaire (16,17).

Des adénome à GH sont décrits chez 10 à 12% des patients (6,8). Les lésions hypophysaires apparaissent le plus souvent après la troisième décennie. En dehors de ces adénomes somatotropes, dans l'étude EVA-Carney, 18.6% des patients présentaient un hypersomatotropisme biologique sans anomalie hypophysaire, 30% avaient un hypersomatotropisme fluctuant, avec un âge médian au diagnostic de 34 ans. Environ 60% des patients présentaient une élévation modérée de la prolactine mais sans prolactinome identifié dans des petites séries (rares micro adénomes décrits sur l'IRM hypophysaire)(17,18).

Chez les patients opérés, l'anatomopathologie révèle une hyperplasie du compartiment somato-lactotrope avant même l'apparition d'un éventuel adénome somatotrope (16,19). L'immunomarquage est fréquemment positif pour la GH, parfois associé à la prolactine, plus rarement pour la TSH, LH ou FSH (20).

Le traitement est chirurgical ou médical par analogue de la somatostatine voire antagoniste de la GH en fonction des constatations cliniques et morphologiques comme pour les patients non atteints de CNC(19,21).

c. Thyropathie

Dans la littérature, les nodules thyroïdiens sont estimés entre 5 et 25% chez les patients atteints de CNC(6,8). En cas de réalisation d'une échographie thyroïdienne systématique, la fréquence des lésions thyroïdiennes (multiples mais pouvant être infra-centimétriques ou kystiques) s'élèvent jusqu'à 64% des patients (2,22) (11.4% dans EVA-Carney). Les lésions apparaissent le plus souvent la première décennie (7).

Malgré la dystrophie thyroïdienne, les patients sont souvent en euthyroïdie (22).

La prévalence des cancers de la thyroïde, papillaire ou folliculaire, peut s'élever jusqu'à 10% en fonction des séries (6,23).

d. Atteinte gonadique

i. Lésions testiculaires

Les lésions testiculaires les plus fréquemment décrites sont les LCCST (Large Cell Calcifying Sertoli Tumors) puis les tumeurs à grandes cellules de Sertoli. Dans moins d'1% des cas, des tumeurs leydigiennes et des reliquats corticosurrénaux peuvent être observés (24,25)

Entre 33 et 41% des patients (35% dans EVA-CARNEY), présentant le CNC se voient découvrir des LCCST et cela dès leur enfance. Les tumeurs sont le plus souvent asymptomatiques mais peuvent parfois produire des œstrogènes (26,27).

Le diagnostic est réalisé en échographie : les lésions apparaissent calcifiées, aux contours réguliers. L'évolution de ces tumeurs peut aboutir à une obstruction des tubes séminifères expliquant les anomalies du spermogramme et l'infertilité (12).

Habituellement, la prise en charge est basée sur la surveillance par échographie, avec de rares cas de dégénérescences décrits (6,24) .

ii. Lésions ovariennes

La population féminine est touchée dans 14% des cas (8)(44.4% dans EVA-CARNEY), mais la proportion peut s'élever à 44.4% et 58% si l'on réalise respectivement une échographie systématique (étude EVA-CARNEY) ou une autopsie systématique (28). Sont décrits des cystadénomes, des tératomes kystiques bénins mais également des carcinomes ovariens dans 1% des cas (50 fois plus fréquent que dans la population générale). Les tumeurs de la granulosa ou stromales sont exceptionnelles (28).

2) Myxome cardiaque

Il s'agit d'une tumeur bénigne diagnostiquée en ETT sous la forme d'une masse iso échogène par rapport à la paroi cardiaque pouvant mesurer quelques millimètres à plusieurs centimètres. Chez les patients CNC leur prévalence est estimée entre 20 et 40% (19) avec un âge médian de 20 ans. Elles peuvent cependant être diagnostiquées dans l'enfance (7). L'âge jeune au diagnostic en fait une particularité du myxome cardiaque du CNC par rapport au myxome sporadique survenant à un âge plus avancé. Dans l'étude EVA-CARNEY, la prévalence était un peu plus faible estimée à 22.9% avec un âge médian à 29 ans.

Les myxomes atteignent autant les femmes que les hommes. Par ailleurs ils peuvent atteindre toutes les cavités cardiaques, être multiples avec une croissance très rapide. Le traitement est chirurgical (29).

S'il s'agit d'une tumeur bénigne, les complications engendrées sont une des causes principales de morbi-mortalité chez les patients atteints de CNC entraînant une insuffisance cardiaque, une mort subite par cardiopathie obstructive et des accidents vasculaires cérébraux (AVC) d'origine embolique (30). Dans les séries les plus anciennes, ils étaient à l'origine du décès dans 50% des cas chez les patients atteints de CNC (6,8). Ces dernières décennies le taux de décès secondaire au myxomes cardiaques a baissé, de par le progrès dans le domaine de la chirurgie et du dépistage précoce des lésions cardiaques évitant la survenue des complications. Dans le PHRC EVA-CARNEY, les patients atteints de myxome cardiaque ont développé néanmoins une complication : plus d'un tiers ont présenté un AVC.

3) Lésions dermatologiques

Les lésions dermatologiques surviennent de manière précoce, parfois présentes dès la naissance. Leur prévalence est estimée à 80% (58.6% dans le PHRC EVA-CARNEY). Par ordre de fréquence sont décrits les lentigines (70-80%), des lésions pigmentées (50%), les myxomes cutanés (30%)(31–33)

Les lentigines, situées au niveau péri-orificiel (face et région génitale), apparaissent souvent dans l'enfance, s'intensifient durant la période pubertaire avant de s'éclaircir après 40 ans (6,33) (Figure 2).

Les lésions pigmentées englobant les naevi bleus (seconde lésion la plus fréquente), les naevi de Spitz, les naevi typique et les tâches café-au-lait. Elles peuvent être isolées et sont de distribution variable (3,12).

Le myxome cutané est le signe dermatologique le plus spécifique. Il est retrouvé dans 30 à 55% des cas : l'examen retrouve de petites lésions nodulaires, sessiles ou pédiculées, roses ou opalescente, situées sur les paupières, les conduits auditifs ou encore le périnée (6,33).

Le diagnostic est essentiel car plus de 80% des patients développant un myxome cardiaque présentaient précocement des myxomes cutanés (33). Le diagnostic de confirmation est porté par la biopsie cutanée.



Figure 2: lentignes peribuccales (8)

4) Lésions mammaires

Un cinquième de la population féminine CNC présente une lésion mammaire (6).

La proportion de myxome est estimée à 17% des femmes. Ils peuvent survenir chez les patients de sexe masculin également (19). Leur diagnostic à la mammographie est posé devant des lésions bien limitées et opaques. A l'IRM ils se présentent sous formes d'un ou plusieurs (jusqu'à une dizaine) nodules hyperintenses en T2 avec saturation en graisse (34).

En cas de calcifications, un carcinome mammaire doit être exclu. La prévalence du carcinome, est estimé à 1% des patients de la série de Stratakis en 2001(6) et s'élève même jusqu'à 10% (5 cas) dans la cohorte EVA-CARNEY.

Des cas d'adénofibromes ou encore d'adénomes canauxaires ont été rapportés (34–36).

5) Schwannomes

Les schwannomes mélanocytiques psammomateux sont décrits chez 10% des patients atteints de CNC (8). Ils peuvent être localisés au niveau de la chaîne sympathique spinale postérieure, ou gastro-intestinale (œsophage, estomac, foie, rectum) moins fréquemment au niveau cutané, osseux (37,38).

A l'IRM on observe au sein des tissus mous, une masse calcifiée avec une érosion osseuse à son contact. A l'histologie, leur spécificité est liée à la présence d'une pigmentation et de corps psammomateux (calcifications).

Dans 10% des cas, ils sont malins avec des lésions secondaires hépatiques ou pulmonaires (39,40). Dans la cohorte EVA-CARNEY, la fréquence des schwannomes était plus faible même après réalisation d'une IRM systématique (suspectée chez 5.7% et confirmée histologiquement chez 4.3%) et aucun des patients n'avaient présenté de tumeurs malignes.

6) Atteintes osseuses

Sont décrites dans le CNC différentes lésions ayant des pronostics différents. Il s'agit d'une atteinte plus rare du CNC, décrit chez 4,7% des patients dans la cohorte EVA-CARNEY.

L'ostéochondromyome est la tumeur la plus classique. Il s'agit d'une tumeur osseuse chondrogénique bénigne et se localise préférentiellement au niveau de l'os nasal, des sinus et sur les os longs ; souvent asymptomatique, il est parfois responsable de douleur ou de signes compressifs (41). Il est diagnostiqué en période néonatale ou dans l'enfance. Le diagnostic à un âge plus tardif n'est pas exclu.

D'autres tumeurs osseuses ont été observées dans quelques cas: des fibromes chondromyxoïdes situés au niveau des métaphyses des os longs, des hamartomes au niveau costal ou au niveau des sinus (41), des chondrosarcomes myxoïdes situés surtout au bassin et aux métaphyses des os longs (35) et exceptionnellement des schwannomes mélanocytiques psammomateux intra-osseux décrits au niveau éthmoïdal (42)

Des anomalies de signal des vertèbres, pouvant être compatibles avec de petits ostéochondromyomes, sont fréquemment observées sur l'IRM médullaires des patients. Dans la cohorte d'EVA-CARNEY, elles sont décrites sur le compte-rendu de l'IRM pour 32% des patients et retrouvées dans 50% des cas après relecture des IRM des patients de l'hôpital Cochin.

7) Autres atteintes

D'autres atteintes plus rares peuvent être retrouvées : des tumeurs pancréatiques (carcinomes acinaires à cellules claires, adénocarcinomes et TIPMP) dans 2.5% des cas, plus rarement des tumeurs malignes coliques et gastriques. Un cas de tumeur myxoïde utérine (43) et un cas d'adénome hépatocellulaire (44) ont été rapportés dans la littérature.

III. PHYSIOPATHOLOGIE

1) Génétique

a. Gène *PRKAR1A*

Par étude de liaisons, deux loci génétiques ont été associés au CNC (45) (31,46). Au niveau du locus 17p22-24 (« CNC1 locus »), a été identifié comme responsable de la maladie, le gène codant pour la sous-unité régulatrice R1 α de la protéine kinase A (*PRKAR1A*, cAMP-dependent protein kinase regulatory subunit 1-alpha) (47,48).

Trente-sept pourcent des cas sporadiques de CNC sont mutés pour *PRKAR1A* (8) et 85 % de ces mutations surviendraient de novo (24). Environ 80% des familles présentent une mutation de *PRKAR1A*.

Le gène *PRKAR1A* est un gène suppresseur de tumeur. Selon la théorie de Knudson, un premier allèle est inactivé au niveau germinale (au niveau des leucocytes) par une mutation et l'autre allèle est inactivé au niveau somatique (au niveau de la tumeur) par une seconde mutation ou événement génétique (Figure 3). Il s'agit ainsi d'une maladie à transmission autosomique récessive et les patients sont donc porteurs de mutations germinales inactivatrices hétérozygotes.

En 2019, plus de 140 mutations ont été identifiées dans 400 familles (49) (online database: <https://prkar1a.nichd.nih.gov/hmdb/mutations.html>). Les mutations peuvent être ponctuelles ou il peut s'agir de délétion de quelques paires de bases rarement de large délétions (45). Elles sont réparties sur les 10 exons codants et les séquences introniques adjacentes (9).

Dans 80% des cas, il n'y a pas de fabrication de protéine mutante car la mutation entraîne un codon stop précoce responsable d'une dégradation de l'ARNm mutant ou NMD (Nonsense Mediated mRNA Decay) (9,10). Dans les autres cas, un ARNm mutant est synthétisé, puis échappe au processus de dégradation. La protéine mutante peut perdre sa fonction ou exercer un effet dominant négatif sur la protéine sauvage. La protéine mutante peut également être dégradée (50).

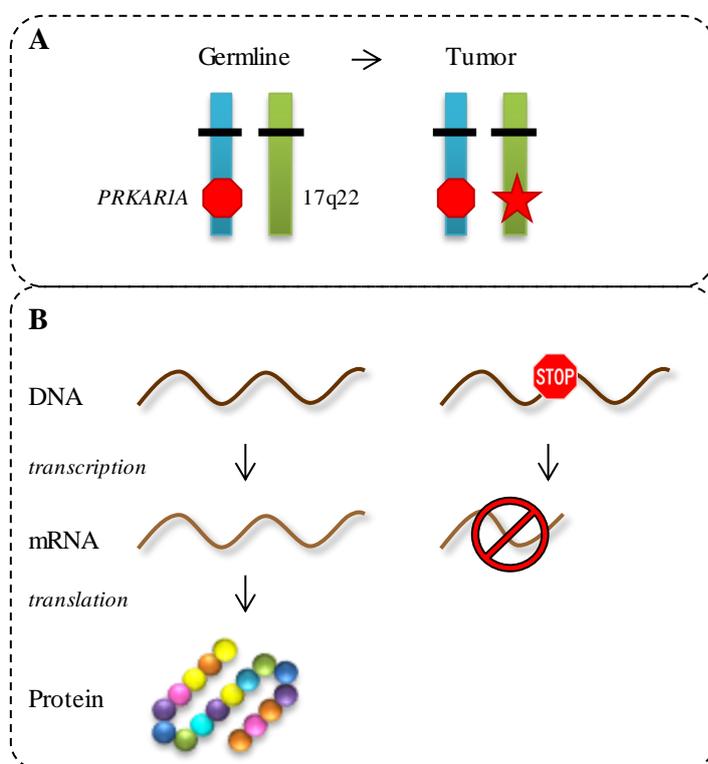


Figure 3: Mécanisme d'inactivation de *PRKAR1A* (d'après La Revue de l'encyclopédie médicale.)

A : Mécanisme d'inactivation de *PRKAR1A* au niveau des tumeurs du CNC : les patients sont porteurs d'une 1^{ère} mutation germinale et dans la tumeur le 2^{ème} allèle est inactivé par un deuxième événement génétique.

B : Les mutations avec codon stop précoces conduisent à la synthèse d'un ARNm mutant tronqué qui va être dégradé : aucune protéine n'est ainsi produite. C'est le mécanisme d'inactivation de la protéine *PRKAR1A* pour la mutation c.709del(-2-7)del

b. Autres gènes

Dans la majorité des cas de CNC avec une mutation *PRKAR1A* négative, l'étiologie génétique reste inconnue.

Une deuxième région de 10Mo, appelée « CNC2 locus », située en 2p16, a été identifiée par les études de liaison chez les patients atteints de CNC sans mutation de *PRKAR1A* (31,35). Actuellement aucun gène causal n'a été identifié au niveau de ce locus (49).

Dans de très rares cas ont été mis en évidence des mutations germinales des phosphodiésterases *PDE11A* (51) et *PDE8B* (52).

Des anomalies des gènes codants pour les sous-unité catalytiques C α et C β de la protéine kinase A, *PRKACA* (chromosome 19) et *PRKACB* (chromosome 1) ont été décrites chez des patients présentant une hyperplasie surrénalienne ou un phénotype de CNC :

- *PRKACA* : Beuschlein et al. en 2014 (53) puis Stratakis et al. en 2015 (54) ont décrit des duplications de *PRKACA* chez 5 des 35 patients présentant une hyperplasie surrénalienne isolée. A noter que les mutations ponctuelles de *PRKACA*, avec pour hotspot la mutation Leu206Arg, sont responsables d'adénomes cortisoliques.
- *PRKACB* : 1 seul cas de triplication de *PRKACB* a, pour l'instant, été décrit. Il s'agissait d'une patiente âgée de 19 ans au moment du diagnostic, atteinte d'un CNC avec un adénome somatotrope, des lentigines et des myxomes cutanés mais sans PPNAD (55).

Enfin, les mutations du gène *PDE11A*, codant pour une phosphodiésterase, pourraient favoriser le développement des PPNAD et des lésions testiculaires des patients CNC mutés pour *PRKAR1A*. En effet, le séquençage du gène *PDE11A* chez 150 patients CNC mutés pour *PRKAR1A* a montré une fréquence de mutations de *PDE11A* plus élevée chez les patients présentant une PPNAD (27 % versus 10 %) ou une tumeur testiculaire à cellules de Sertoli (47 % versus 22 %) par rapport à ceux indemnes (56). Par ailleurs, dans cette étude le SC apparaissait plus précocement chez les enfants porteurs de doubles mutations *PDE11A* et *PRKAR1A* par rapport aux patients porteurs seulement d'une mutation *PRKAR1A* (56).

2) Voie de signalisation AMPc

La voie de l'AMPc (adénosine monophosphate cyclique) régule différents processus cellulaires comme la prolifération, la différenciation et l'activité hormonale au niveau des tissus endocrines. Au niveau surrénalien, en se liant au récepteur couplé à la protéine G, l'ACTH active la protéine Gs. La protéine Gs activée stimule l'adénylate cyclase qui synthétise l'AMPc. Ce dernier se lie aux sous-unités régulatrices de la protéine kinase A (PKA) qui se dissocient de la sous-unité catalytique. Cette dernière peut alors phosphoryler ses cibles comme CREB (cAMP Response Binding Protein), impliqué dans la prolifération et le stéroïdogénèse surrénalienne. La voie PKA/AMPc est régulée entre autres par la phosphodiesterase qui dégrade l'AMPc.

Les mutations de *PRKAR1A* entraînent une activation de la voie par perte de l'inhibition des sous-unités catalytiques (17) (Figure 4).

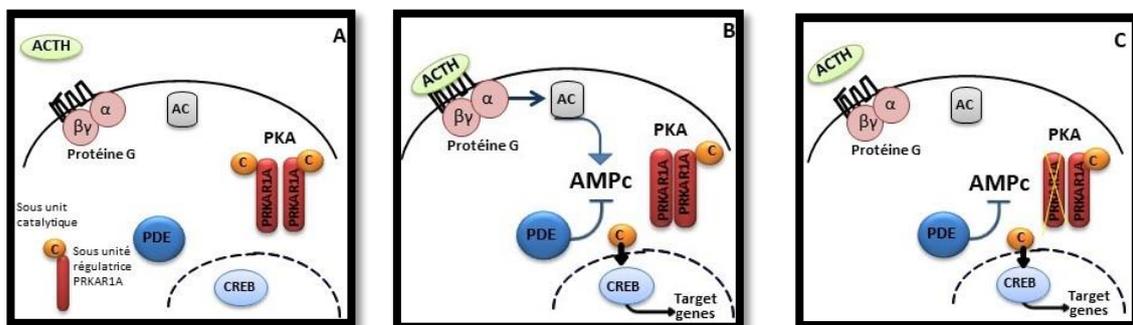


Figure 4: Activation de la voie AMPc normale et dans le CNC (modifié d'après S.Espiard et J.Bertherat)

A : voie PKA inactive

B : Activation normale de la voie PKA par l'ACTH au niveau surrénalien

C : Activation anormale de la voie par l'inactivation de *PRKAR1A* entraînant une libération de la sous-unité catalytique de PKA indépendamment de la stimulation par l'ACTH.

AC : adénylate cyclase, PDE: phosphodiesterase, R: sous-unité régulatrice de la PKA, C : sous-unité catalytique de la PKA

3) Corrélation génotypique/phénotypique

Des corrélations génotypes-phénotypes ont été établies en 2009 par Bertherat et al, à partir d'une cohorte de 353 patients, issus de 185 familles, suivis dans trois centres (Cochin, Mayo clinic et NICHD) (8) :

- Les mutations conduisant à la création d'une protéine mutante sont associées à un nombre plus élevé de manifestations du CNC.
- Les mutations des exons sont plus sévères avec le développement plus fréquent d'une acromégalie, de myxome cardiaque, de lentigine et schwannomes alors que les mutations introniques sont moins sévères.
- Les patients sans mutation de *PRKAR1A* ont moins de tumeurs (myxomes, schwannomes, thyroïde, gonadique, PPNAD) et les manifestations apparaissent plus tardivement.

La plupart des mutations sont considérées comme privées, ou « unique » car chacune n'est retrouvée que chez une seule famille à la fois. Trois mutations retrouvées chez plus de trois familles sans lien de parenté dans le travail publié en 2009 (8) sont considérées comme des hot-spots :

- La mutation c.709(-7-2)del6 sur l'intron 7 décrite chez 14 familles ;
- La mutation c.491-492delTG sur l'exon 5 décrite chez 11 familles ;
- La mutation c82C>T sur l'exon 2

Chez les patients CNC, la pénétrance globale des 23 manifestations est de 95% chez les patients âgés de plus de 50 ans. Seules les mutations c.709(-7-2)del6 et c.1A>G ont une pénétrance incomplète (9)

IV. MUTATION C.709 (-7-2)DEL6

1) Données de la littérature

a. Etude de Groussin, JCEM, 2006

En 2006, Groussin et al (57) avaient rapporté les données de 12 cas index sans lien de parenté présentant la mutation c.709(-7-2)del6 du gène *PRKAR1A*. Dix patients étaient originaires de

France, 1 d'Espagne et 1 des Etats-Unis. Ces patients avaient été diagnostiqués devant une PPNAD isolée.

Pour 10 cas index, il n'y avait pas d'antécédents familiaux évidents de CNC. Une PPNAD isolée avait été rapportée chez une tante et une sœur du cas index espagnole et chez le frère et la mère du cas index américain.

Tous les cas index avaient présenté un SC conduisant à la découverte de la PPNAD. Il s'agissait de 10 femmes et de 2 hommes avec un âge diagnostique entre 13 et 29 ans. Ils présentaient tous au scanner surrénalien des micronodules avec à l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire des micronodules pigmentés retrouvés au sein d'une surrénale de taille normale. Le délai entre le premier symptôme rapporté de SC et le diagnostic de PPNAD était inférieur à 5 ans pour 10 patients. Un patient a été diagnostiqué 10 ans après son premier symptôme et le dernier patient présentait un SC cyclique.

L'évaluation systématique des patients, comme recommandée en 2001, a révélé la présence de lésions mineures pouvant rentrer dans le cadre du CNC chez uniquement 3 patients (un kyste ovarien chez deux patientes, de multiples nodules thyroïdiens chez un patient jeune et des éphélides chez un patient). Un patient a présenté un méningiome cervical qui n'est pas décrit comme une atteinte du CNC. L'âge à la dernière consultation variait de 22 et 56 ans.

Sept apparentés porteurs de la mutation ont été identifiés. L'évaluation n'a pas permis de mettre en évidence de manifestations de CNC à l'exception d'une patiente qui avait été opérée d'un carcinome thyroïdien folliculaire multifocal.

b. Etude de Bertherat, JCEM, 2009

Cette étude multicentrique rétrospective (NICHD, la Mayo Clinic et l'hôpital Cochin) étudiait 353 patients issus de 185 familles avec 80 mutations du gène *PRKAR1A* identifiées (8). Les patients inclus dans l'étude présentaient un CNC, et/ou une PPNAD et/ou une mutation du gène *PRKAR1A*. Les patients ne présentant pas de mutation du gène *PRKAR1A* ou chez qui il existe une mutation des gènes *GNAS*, *PDE11A* ou *PDE8B*, ont été exclus.

Une fiche de données cliniques a été complétée pour chaque patient avec : l'âge du diagnostic, le suivi et les données concernant les différentes atteintes connues : PPNAD, myxomes cardiaques, atteinte dermatologique (myxomes cutanés, lentigines, autres lésions pigmentées cutanées) myxomatose de sein, acromégalie, LCCST et d'autres lésions testiculaires, tumeurs ovariennes bénignes et malignes schwannomes (PMS), maladie thyroïdienne bénigne, cancer thyroïde, et d'autres cancers.

Les mutations de *PRKAR1A* sont réparties sur l'ensemble du gène mais plus fréquentes sur les exons 2, 3, 5, 7, et 8. Vingt pourcent (n=16) des mutations étaient dans les séquences introniques dont la mutation hotspot de l'intron 7, c.709(-7-2)del6 retrouvée dans 14 familles (8). Cette mutation était présente chez 23 patients (6,5% de la cohorte) dont 18 avaient présenté une PPNAD à un âge médian de 22 ans (Q25-Q75:17-27 ;min-max: 10-42). Les autres atteintes rapportées chez ces patients étaient : des lentigines chez 6 patients, des lésions thyroïdiennes chez 2 patients et des tumeurs ovariennes chez 2 patientes (données non publiées).

c. PHRC EVA-CARNEY

Le PHRC EVA-CARNEY est une étude multicentrique prospective comprenant un bilan à l'inclusion, à 1 an, 2 ans et 3 ans. Soixante et onze patients ont été inclus dont 24 (33.8% de la cohorte) issus de dix différentes familles présentant la mutation c.709(-7-2) del6.

Le phénotype des patients était restreint aux lentigines (n=7) et aux PPNAD confirmées (n=13). Par ailleurs, le bilan biologique mettait en évidence un hypersomatotropisme confirmé sur plusieurs évaluations chez 3 patients et un possible hypercorticisme (cortisol libre urinaire (CLU) normal en base mais élévation du cortisol plasmatique ou salivaire et ACTH freinée et/ou réponse paradoxale du CLU au test de freinage fort) chez 6 patients. Une des patientes avait présenté un carcinome mammaire. Six patients avec un âge médian de 44 ans (Q25-Q75 :30-49 ; min-max: 4-60) n'avaient développé aucune manifestation de la maladie à la fin de l'étude.

2) Physiopathologie :

a. Mécanisme génétique

La délétion est située au niveau de la partie 3' de l'intron 7 au niveau d'un site d'épissage. La délétion est au niveau d'une répétition de « TTTTA » ce qui favorise l'apparition de la délétion. Le caractère pathogène de la mutation a été prouvé *in vitro*. La mutation entraîne une perte de la transcription de l'exon 7 ainsi qu'un décalage du cadre de lecture avec codon stop précoce. L'ARN messager mutant est dégradé grâce au mécanisme de NMD. A noter cependant que la délétion préserve la séquence consensus du site accepteur d'épissage. Cela pourrait expliquer le phénotype moins sévère des patients porteurs de cette mutation : l'hypothèse est qu'il pourrait persister malgré la mutation un épissage normal d'une petite partie des ARNs messagers conduisant ainsi à une haploinsuffisance moins marquée de la protéine. La surrenale serait plus sensible que les autres organes avec le développement d'une PPNAD dès une altération plus fine de la voie de l'AMPc (57) .

b. Un effet fondateur ?

Un effet fondateur signifie que la fréquence de la mutation est plus élevée dans une population issue d'un groupe ancestral initial dont un des membres fondateurs était porteur de la mutation. Dans la publication de Groussin et al. en 2006, les 12 familles étaient a priori non apparentées: 10 vivaient en France, 1 en Espagne et 1 aux Etats-Unis. Concernant les 10 familles françaises, l'histoire familiale ne donnait pas d'indication d'un ancêtre commun. Afin de déterminer si les différentes familles portant la même mutation avaient un fondateur commun, l'étude de marqueurs microsatellites au niveau de la région promotrice du gène et de polymorphisme nucléotidique simple (SNPs pour single nucleotide polymorphisms) a été réalisée chez les cas index permettant de définir des haplotypes associés à la mutation. L'analyse était limitée par la taille des familles et l'absence d'étude des apparentés. Cette étude a montré que:

- Toutes ces familles n'ont pas un unique fondateur commun ;
- Il pourrait y avoir un fondateur commun pour au moins 3 familles, peut-être 6 dont 4 étaient suivies au CHU de Lille ;
- Deux autres familles pourraient partager un autre fondateur commun.

OBJECTIFS

Les données de la littérature (8,57) et du PHRC EVA-CARNEY suggèrent que les patients porteurs de la mutation c.709(-7-2)del6 ont un phénotype limité aux PPNAD, aux lentigines, à des anomalies infracliniques du bilan somatotrope et à d'autres atteintes mineurs et bénignes du CNC. Ces patients ne semblent pas développer de tumeurs aggravant le pronostic comme les myxomes cardiaques ou les schwannomes.

L'objectif de ce travail est donc de confirmer les données des précédentes études en décrivant le phénotype d'une large cohorte de patients porteurs de la mutation c.709(-7-2) del6 (cas-index et apparentés) régulièrement suivis dans des centres spécialisés.

L'objectif primaire est de déterminer la fréquence de survenue des différentes manifestations du CNC dans cette cohorte de patients.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'âge de survenue des manifestations correspondant à la date du premier examen de dépistage positif et l'âge des patients non atteints par la manifestation au dernier examen négatif.

PATIENTS ET METHODES

I. PATIENTS

Il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique concernant des centres de Lille (Hôpital Huriez), Paris (l'hôpital Cochin), Rouen (CHU de Rouen) et Lyon (CHU de Lyon).

Les critères d'inclusion étaient les patients porteurs de la mutation c.709(-7-2)del6, cas index et apparentés. Ces patients ont été identifiés dans les centres participant avec l'aide d'une liste établie par le service d'oncogénétique de l'hôpital Cochin qui est le seul centre en France réalisant le séquençage du gène *PRKAR1A*. Les critères d'exclusion étaient un âge inférieur à 15 ans ou l'absence de bilan réalisé à l'issue du dépistage génétique positif.

Les arbres généalogiques des différentes familles ont été reconstitués à partir des données compte-tenu dans le dossier des patients. Un nom a été attribué à chaque famille (CNC1 à CNC15) et les patients ont été numérotés au sein de chaque génération.

Les patients ne se sont pas opposés à l'utilisation de leurs données médicales à des fins de recherche. 22 patients ont fait partie de l'étude EVA-CARNEY. Deux patients porteurs de la mutation c.709(-7-2)del6 inclus dans EVA-CARNEY n'ont pas été inclus dans cette étude parce que pour un patient perdu de vue à 1 an, les données du bilan d'inclusion n'était pas assez exhaustive et que le second est toujours âgé de moins de 15 ans.

II. DONNEES CLINIQUES ET PARACLINIQUES

L'ensemble des données cliniques et paracliniques entre la date du diagnostic et juillet 2019 ont été recueillies à partir du dossier médical papier et/ou informatisé des patients. Les éléments recueillis ont été résumés par atteinte dans le **tableau 2**.

Les atteintes déjà existantes au moment du diagnostic de CNC ont été recensées. Pour les autres atteintes, si la pathologie était confirmée, la date de diagnostic a été précisée. En cas d'examen normal, la date de la dernière évaluation réalisée a été retenue.

III. ANALYSE STATISTIQUE

Le nombre d'observations est donné sous la forme suivante : (n=). Les fréquences sont données en pourcentage. Un Test de Shapiro Wilk a été réalisé pour chaque groupe de données. Si la distribution était normale, la moyenne +/- déviation standard (minimum-maximum) était donnée. Dans le cas contraire, les résultats étaient rendus sous le format: médiane (1^{er} quartile – 3^{ème} quartile; minimum-maximum). Les paramètres numériques entre deux groupes ont été comparés à l'aide d'un test de Student en cas de distribution normal et à l'aide d'un test de Mann-Whitney Wilcoxon dans le cas contraire. Pour comparer deux groupes pour un paramètre qualitatif, les test de Chi-deux ou du Fisher Exact ont été utilisés. Le niveau de significativité a été fixé pour un $p < 0.05$.

La prévalence de chaque manifestation a été calculée en prenant en compte seulement les patients ayant réalisé le dépistage de l'atteinte. La pénétrance des différentes manifestations dans la cohorte a été calculé en prenant en compte l'ensemble de la cohorte (nombre d'individus présentant la manifestation/41 patients de la cohorte). La pénétrance des différentes manifestations a été aussi calculée pour l'ensemble de la population mutée (patients de la cohorte + patients mutés non suivis).

La pénétrance au sein des familles a été calculée pour les familles dont au moins 3 membres étaient mutés selon la formule suivante : nombre de sujets malades/nombre de sujets porteurs de la mutation au sein de la famille.

L'analyse a été réalisée avec le logiciel R (R software, version 3.4.2).

Tableau 2 : Données cliniques et paracliniques recueillies

	Données cliniques	Données biologiques* et histologiques	Données radiologiques*
Surrénale	Antécédents, date du diagnostic, historique des traitements anti-cortisoliques, signes de syndrome de Cushing	Cycle du cortisol/ACTH plasmatiques, CLU en base, cortisol 8h après freinage faible par la dexaméthasone, examen anatomopathologique si opéré	scanner surrénalien
Hypophyse	Antécédents, date du diagnostic, signes cliniques évocateurs d'acromégalie	HGPO sur GH, IGF1	IRM hypophysaire
Rachis	Antécédents, date du diagnostic		IRM rachis-médullaire
Thyroïde	Antécédents, date du diagnostic	cytoponction nodule, examen anatomopathologique si opéré	échographie thyroïdienne

Dermatologie	Antécédents, date du diagnostic		
Cardiologique	Antécédents, date du diagnostic		ETT ou IRM cardiaque
Gonades	Antécédents, date du diagnostic	examen anatomopathologique si opéré	échographie pelvienne ou testiculaire
Atteinte mammaire	Antécédents, date du diagnostic	examen anatomopathologique si opéré	échographie mammaire ou mammographie

* résultats et date du dernier examen

RESULTATS

I. DESCRIPTION DE LA COHORTE

1) Epidémiologie

65 patients (15 cas index et 50 apparentés) issus de 15 familles présentant la mutation c.709(-72)del6 ont été identifiés.

A noter que le cas index de la famille CNC4, constituée de 6 patients dépistés positifs, n'a pas été décrit dans notre cohorte. En effet nous avons peu de données concernant cette patiente qui est décédée d'un cancer colique multi métastatique en 2009 à l'âge de 61 ans. La patiente (suivie à l'hôpital Kremlin-Bicêtre) avait été opérée à l'âge de 27 ans d'une surrénalectomie bilatérale pour une PPNAD découverte devant un syndrome de Cushing. D'après les éléments disponibles, elle n'avait pas développé d'autre atteinte de CNC.

24 patients ont été exclus de l'analyse en raison d'un âge < 15 ans (n=2), d'un refus de dépistage des atteintes du CNC (n=17) ou d'un décès avant la réalisation du bilan des atteintes (n=5). Ces 6 derniers patients avaient entre 56 et 84 ans lors du dépistage génétique. Nous n'avons pas pu récupérer l'âge exacte ni la cause du décès. Cependant, cliniquement et à l'anamnèse lors de la consultation de dépistage génétique, il n'y avait pas d'argument pour une atteinte du CNC.

41 ont donc finalement été analysés :

- 22 patients suivis à Lille (familles CNC1, CNC3, CNC4, CNC5, CNC6, CNC10 et CNC15),
- 12 patients suivis à l'hôpital Cochin à Paris (familles CNC3, CNC5, CNC7, CNC9, CNC12, CNC13, CNC14),
- 4 suivis au CHU de Lyon (famille CNC8),
- 3 suivis au CHU de Rouen (famille CNC9).

Les patients étaient âgés en moyenne de 43.6 ans +/- 14.3 (18-69), avec 70% de femmes (n=29) et 30% d'hommes (=12).

2) Circonstances diagnostiques

Trente-cinq pourcent des patients (n=14) de la cohorte analysée sont des cas index et 65% des cas (n=27) sont des apparentés.

Parmi les 14 cas index, la maladie a été diagnostiquée par la découverte d'une PPNAD chez tous les patients.

Trois cas index (21 % des cas index) présentaient déjà des atteintes du CNC avant le diagnostic de la PPNAD: 2 patients présentaient des lentigines, une patiente un goître multinodulaire.

Tous les apparentés ont été diagnostiqués comme porteur de la mutation c.709(-7-2)del6 suite au dépistage familial hormis une patiente, nièce du propositus de la famille CNC3, chez qui un diagnostic de PPNAD a été réalisé de manière presque concomitante au diagnostic de sa tante. Parmi les 27 apparentés, seul une patiente (soit 3% des apparentés) présentait des lentigines connues et décrites avant la première consultation de dépistage dermatologique.

II. ATTEINTES

1) PPNAD

Chez 58 % (n=24) des patients (14 cas index, 10 apparentés), un diagnostic de PPNAD a été posé avec :

- un âge médian au diagnostic de 24 ans (18-40 ;11-56) dont 38%(n=9) diagnostiqués avant l'âge de 20 ans (Figure 3)
- un sexe-ratio à 2.8 (6 hommes pour 18 femmes),
- 100% des cas index présentent une PPNAD contre 43% des apparentés.

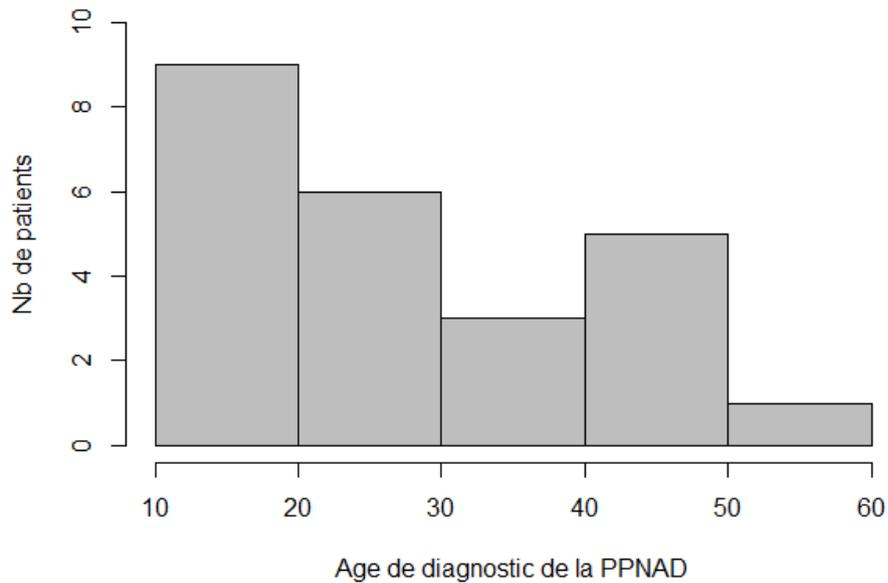


Figure 3 : nombre de patients chez qui une PPNAD a été diagnostiquée par tranche d'âge

a. Circonstances diagnostiques

Chez les 14 cas index, la PPNAD avait été diagnostiquée devant un syndrome de Cushing dans 71% des cas (n=10), devant une aménorrhée secondaire dans 14 % des cas (n=2), par la découverte d'un hypercortisolisme après un infarctus du myocarde chez 1 patiente (7%) et devant un incidentalome surrénalien mis en évidence dans le cadre de suivi d'un TIPMP chez 1 patiente (7%).

Parmi les 10 apparentés atteints, 90% (n=9) étaient asymptomatiques : un hypercortisolisme infraclinique a été mis en évidence au cours du suivi. La dernière patiente CNC3-III-8 (la nièce du propositus de la famille CNC3) avait présenté un SC peu après le diagnostic de CNC chez sa tante, juste avant la réalisation de son propre dépistage génétique.

b. Bilan biologique

Chez les 24 patients présentant une PPNAD (10 cas index et 7 apparentés), les données du bilan glucocorticoïde préopératoire ont pu être récupérées pour 17 d'entre eux (Figure 4)

- Le cortisol après freinage minute par 1mg de dexaméthasone (n=11) montrait un cortisol > 5 µg/dL pour 10 patients (à 3.6 µg/dL pour le dernier patient) avec une médiane de 17.95 µg/l (13.3-18.5 ;3.6-35) ;
- Le cycle du cortisol et de l'ACTH plasmatique (n=17) était anormal pour tous les patients (cortisol en plateau et ACTH freinée) ;
- Le CLU (n=17) était élevé dans 55% des cas (n=10).

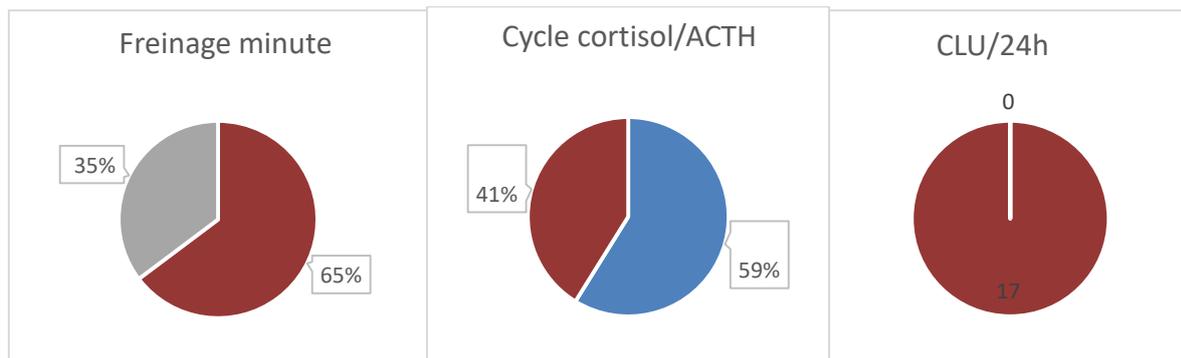


Figure 4 : Bilan glucocorticoïde chez les patients présentant une PPAD

■ normal
 ■ anormal
 ■ non dosé

Chez les 17 patients ne présentant pas de PPAD connue (Figure 5)

- Cortisol après freinage minute (n=15) : 33 % normaux (n=5), 67% > 1,8ug/dL (n=10, dont 4 >5µg/dl). La valeur médiane du cortisol freiné est de 3.3 µg/d l(1.2-4.8 ;1-20) ;
- CLU (n=15) : 84 % normaux (n=13), 13% élevés à deux fois la norme supérieure du laboratoire (n=2), avec une valeur médiane de 71µg/24h (31-93 ;19-250) ;
- Cycle du cortisol/ACTH plasmatique (n=17) : 71% normaux (n=12), 29% abolis (n=5).

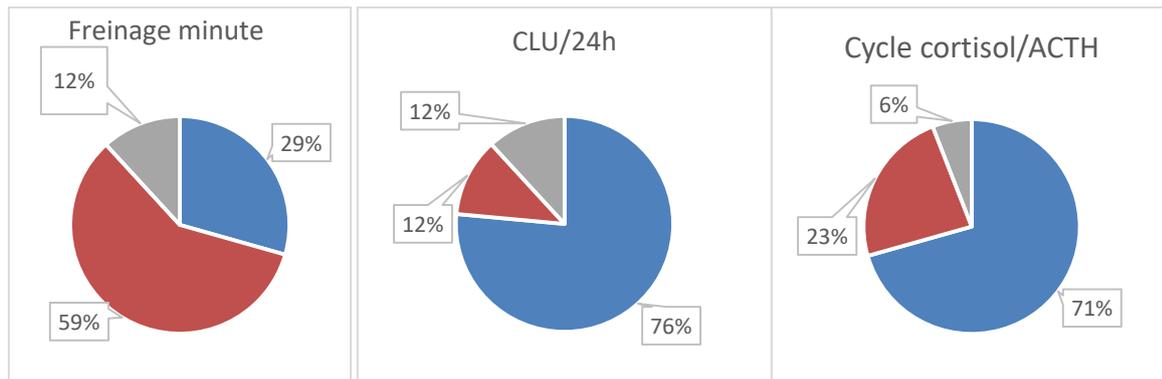


Figure 5 : Bilan glucocorticoïde chez les patients ne présentant pas de PPAD

■ normal ■ anormal ■ non dosé

Parmi ces patients, 14 avaient bénéficié de ces 3 dosages, 1 patient d'un cycle cortisol/ACTH et d'un freinage minute, 1 patient d'un cycle cortisol/ACTH et d'un CLU et 1 patient uniquement d'un cycle cortisol/ACTH. Au total :

- 3 patients âgés de 27, 38 et 45 ans (17%) présentaient un bilan tout à fait normal
- 58% (n=10) patients présentaient un freinage anormal du cortisol ou une anomalie du CLU ou du cycle
- 24 % (n=4) présentaient au moins 2 anomalies biologiques

Pour les 14 patients présentant une anomalie du bilan glucocorticoïde, celle-ci avait été mise en évidence à un âge médian de 35 ans (22-50,75 ; 15-69).

c. Scanner surrénalien

Les données du scanner préopératoire ont pu être récupérées pour les 24 patients atteints de PPAD :

- 34% (n=8) des scanners étaient normaux
- 66 % (n=16) montraient une hyperplasie surrénalienne bilatérale

Chez les 17 patients ne présentant pas de PPAD, 15 patients avaient bénéficié de scanners surrénaliens :

- 80% (n=12) des scanners étaient normaux

- 20 % (n=3) montraient un nodule surrénalien centimétrique ou infracentimétrique unilatéral
- A noter que le scanner était normal chez 9 des patients présentant au moins une anomalie du bilan glucocorticoïde

d. Prise en charge thérapeutique

Tous les patients atteints d'une PPNAD (n= 24) avaient bénéficié d'une surrénalectomie bilatérale. A noter que pour une patiente (cas index de la famille CNC7) la surrénalectomie avait été faite en deux temps. Elle présentait un nodule surrénalien droit de 12mm et une surrénale gauche épaissie. A la scintigraphie au Noriodocholestérol, était décrite une hyperfixation intense du nodule droit sans extinction de la surrénale gauche. La patiente avait bénéficié d'abord d'une surrénalectomie unilatérale droite, puis de l'exérèse de la surrénale gauche 4 mois plus tard devant la persistance d'un hypercortisolisme.

L'âge moyen des patients lors de la chirurgie était de 30 ans +/- 13 (11-56).

L'analyse histologique de la pièce opératoire confirmait pour l'ensemble des patients la présence d'une hyperplasie micronodulaire des surrénales. Chez 1 patient a été mis en évidence de manière fortuite à l'anatomopathologie un phéochromocytome infracentimétrique unilatéral sans critères d'agressivité.

41% des patients (n=10, 7 cas index et 3 apparentés) avaient été traités médicalement en préparation à la chirurgie.

Au total :

58% de la cohorte présentait une PPNAD diagnostiquée à un âge médian de 24 ans (18-40)

Parmi les 17 patients restant, seuls 3 patients âgés de 27,38 et 45 ans à la dernière évaluation avaient un bilan glucocorticoïde normal, les autres (83%) ayant des anomalies évoquant un hypercorticisme infraclinique lors du dernier bilan réalisé à un âge médian de 35 ans (22-50,75 ;15-69).

2) Atteinte hypophysaire

a. Biologique

Trente-sept patients avaient bénéficié d'un dosage de l'IGF1 :

- 3 patientes (1 cas index et 2 apparentés) issues de la même famille : le cas index, âgée de 36 ans (CNC8-II-1), les apparentées âgées de 37 ans (CNC8-II-2) et 58 ans (CNC8-I-1) présentaient une IGF1 fluctuante au-dessus des normes supérieures pour l'âge
- 92% (n=34) des patients présentaient des IGF1 dans les normes pour l'âge, avec la dernière IGF1 réalisée à un âge moyen de 41+/-15 ans (15-68).

20 patients avaient eu une HGPO :

- 3 patientes de 36, 37, 58 ans avaient une GH non freinée (> 0.3ng/mL) sur au moins 2 HGPO.
- 1 patiente âgée de 21 ans (CNC5-IV-1) avait eu une GH/HGPO non freinée recontrôlée normale à distance.
- 80% des patients (n=16) avaient une GH freinée lors du test avec une dernière HGPO faite à un âge moyen de 42 +/-15 ans (15-68).

Parmi les 20 patients qui avaient eu à la fois une HGPO et un dosage d'IGF1, les 3 patientes CNC8-I-1, CNC8-II-1 et CNC8-II-2 présentaient à fois une élévation de l'IGF1 et une absence de freinage de la GH à l'HGPO en faveur d'un hypersomatotropisme sans signe clinique évocateur d'acromégalie. Ces patientes sont actuellement simplement surveillées sans intervention thérapeutique en l'absence de retentissement clinique. La patiente CNC5-IV-1 ayant eu une GH/HGPO anormale initialement puis recontrôlée normale, avait une IGF1 normale et n'avait donc pas été considérée comme atteinte.

Pour seulement 2 patients âgés de 35 (apparentée) et 48 ans (cas index), nous n'avons pas d'évaluation biologique somatotrope au cours du suivi.

L'âge médian des 21 patients qui n'avaient pas eu de dosage de GH sous HGPO était de 41 ans (28-51 ;20-61).

b. IRM hypophysaire

Trente-quatre patients avaient bénéficié d'une IRM hypophysaire (11 cas index et 22 apparentés) :

- 12% des patients évalués (n=4, 2 cas index, 2 apparentés) présentaient une anomalie morphologique de l'hypophyse à l'IRM :
 - o 1 image kystique chez un patient n'ayant aucune anomalie du bilan biologique hypophysaire
 - o 2 adénomes hypophysaires non fonctionnels
 - o 1 asymétrie de la loge turcique, sans nodule individualisé chez une des patiente (CNC8-II-1) ayant un hypersomatotropisme
- 88% des patients (n=29) (soit 81% (n=9) des cas index et 90% des apparentés (n=20) avaient une IRM hypophysaire décrite normale à un âge médian de 37 ans (25-50 ; 14-60).

Au total :

7% des patients présentaient une anomalie du bilan somatotrope (IGF1 et GH non freinée à l'HGPO) diagnostiquée à 36, 37 et 58 ans .

93 % des patients avaient un bilan somatotrope normal avec une dernière évaluation réalisée à un âge moyen de 41+/-15 ans (15-68).

3) Atteinte thyroïdienne

Une patiente, cas index, était suivie pour un goître multinodulaire avant le diagnostic de CNC.

Sur les 40 patients ayant bénéficié d'une échographie thyroïdienne :

- 13% (n=5, 2 cas index, 3 apparentés) présentaient une atteinte thyroïdienne pouvant rentrer dans le cadre d'un CNC (au moins 1 nodule thyroïdien centimétrique) :
 - o 4 patients présentaient une dystrophie nodulaire (1 macronodule et/ou un goître multinodulaire)
 - 1 patient présentait des nodules centimétriques : à droite de 28,11 et 8mm et à gauche un nodule de 18mm.
 - 1 patient présentait 1 nodule centimétrique et des micronodules : à droite de 12, 6 et 3 mm, à gauche de 6 et 3mm
 - 1 patient présentait un nodule centimétrique isolé de 18mm.
 - 1 patiente présentait un goître multinodulaire (découverte avant le CNC)

- 1 patiente (un cas index) a présenté un carcinome papillaire thyroïdien à l'âge de 49 ans ;
- Les 5 patientes étaient des femmes ;
- 20% (n=8) présentent des anomalies aspécifiques (goître homogène, micronodules isolés).

Seul 1 patient âgé de 35 ans n'a pas bénéficié d'échographie thyroïdienne.

Au total :

13 % des patients (n=5) présentent une atteinte thyroïdienne suggestive de CNC, avec un diagnostic posé à un âge moyen de 46 +/- 15 ans (19-68).

87% des patients (n=35) ne présentaient pas d'anomalies spécifiques du CNC, avec une dernière échographie réalisée à un âge moyen de 37 +/- 15 ans (10-61).

4) Atteinte gonadique

a. Lésions ovariennes

Vingt-deux patientes (soit 76% des patientes de la cohorte) avaient bénéficié d'une échographie pelvienne :

- Pour 2 patientes, cas index, âgées de 42 et 46 ans étaient décrits des kystes ovariens bilatéraux ;
- 91 % des patientes (n=20, 7 cas index, 13 apparentés) avaient une échographie normale (59% des cas, n=13) ou présentaient des lésions non spécifiques :
 - De l'adénomyose chez 5 patientes (22%),
 - Des fibromes utérins chez 2 patientes.

Sept patientes n'avaient pas eu d'échographie pelvienne à un âge médian de 47 ans (36-53 ;32-68) .

Au total

9% des patientes explorées (n=2) présentent une lésion ovarienne pouvant rentrer dans le cadre du CNC, diagnostiquée à 42 et 46 ans.

91% des patientes (n=20) n'avaient pas de lésions suggestives de CNC avec une dernière évaluation faite à un âge moyen de 41 +/- 16 ans (15-66).

b. Lésions testiculaires

Onze patients avaient bénéficié d'une échographie testiculaire :

Cent pourcent (n=10, 3 cas index, 8 apparentés) des patients présentaient une échographie testiculaire normale ou des lésions non spécifiques (chez 3 apparentés) :

-1 présente un nodule du testicule gauche hypoéchogène de 2mm, non vascularisé stable sur des échographies réalisées à 4 ans d'intervalle.

-1 patient présente une macro-calcification du testicule gauche

-1 patient présente un kyste épидидymaire .

Un patient âgé de 31 ans n'a pas eu d'échographie testiculaire.

Au total

100 % des patients ne présentait pas d'atteinte testiculaire sur leur dernière échographie testiculaire faite à un âge moyen de 35+/-13 ans (16-52).

5) Myxome cardiaque

Une seule patiente âgée actuellement de 35 ans n'a pas bénéficié d'ETT.

Aucun des 40 autres patients ayant bénéficié d'une exploration cardiaque (IRM et/ou ETT) ne présentait de myxome cardiaque. La dernière évaluation cardiaque avait été faite à un âge moyen de 40 +/-15 ans (17-68).

6) Lésion dermatologique

Les 41 patients avaient bénéficié d'un examen dermatologique :

- Chez 7.5% des patients (n=3, 2 cas index et 1 apparenté) des lentigines avaient déjà été mises en évidence avant le diagnostic de CNC
- Au total chez 22% des patients (n=9, 3 cas index et 6 apparentés) des lentigines ont été mises en évidence
- Parmi les 9 patients présentant des lentigines, il y avait 8 femmes pour 1 homme ;
- L'âge médian au diagnostic de lentigines était de 43 ans (24-51 ;10-60) ;
- Aucun patient ne présentait des lésions de type naevus bleu ou myxome cutané ;
- 15% (n=7) présentaient également des lésions dermatologiques non spécifiques telles que des naevi typiques.

Au total,

22% des patients présentaient une atteinte dermatologique à un âge médian au diagnostic de 43 ans (24-51)

78% (n=32) des CNC ne présentaient pas d'anomalie dermatologique au dernier examen réalisé à un âge médian de 37+/-14 ans (13-60).

7) Lésions mammaires

Treize patientes avaient bénéficié d'une exploration mammaire (échographie ou mammographie)

- Un carcinome canalaire infiltrant avait été mis en évidence chez 2 patientes cas index (13%) âgées de 39 et 57 ans.
- 87% des patientes (n=11, 2 cas index, 9 apparentés) avaient une mammographie normale classée ACR1 ou des anomalies non spécifiques (mastite granulomateuse chez une patiente).

Onze patientes (48%) n'avaient pas eu d'exploration mammaire à un âge médian de 46 ans (38-53 ; 30-68)

Au total

2 patientes (13%) avaient eu un diagnostic de carcinome canalaire infiltrant à un âge de 39 et 57 ans.

87% des patientes n'avaient pas d'anomalie mammaire à l'évaluation mammaire faite à un âge moyen de 48 +/- 12 ans (28-68).

8) Atteinte nerveuse et osseuse :

Aucun des 24 patients ayant bénéficié d'une IRM rachidienne/médullaire ne présentait de schwannome, d'ostéochondrome ou d'autres tumeurs osseuses s'inscrivant dans le cadre d'un CNC.

Quatre patients présentaient des lésions anomalies de signal au niveau vertébral :

- Deux patients présentaient des anomalies du signal vertébral décrits comme des angiomes vertébraux (CNC4-III-5, CNC2-II-4)
- Un patient (CNC5-III-2) présentait une anomalie de signal décrit comme un angiome vertébral au niveau de L1. Il existe un aspect hyperintense en flair avec discrète prise de contraste du coin antéro-inférieur de T9 d'allure inflammatoire bénigne
- La dernière patiente (CNC13-II-1) présentait des hypersignaux de deux vertèbres en T1 et S2 se réhaussant au Gadolinium. Après relecture centralisée, les lésions présentaient les mêmes caractéristiques que les lésions décrites chez d'autres patients CNC, lésions qui pouvaient faire évoquer des petits ostéochondromyxomes vertébraux.

Deux patientes présentaient des anomalies non décrites dans le cadre du CNC : une patiente présentait une formation kystique, un « kyste de Tarlov » et la deuxième des séquelles de maladie de Schweurmann.

Les IRM du rachis avaient été faites à un âge médian de 46 ans (32-49 ;15-59)

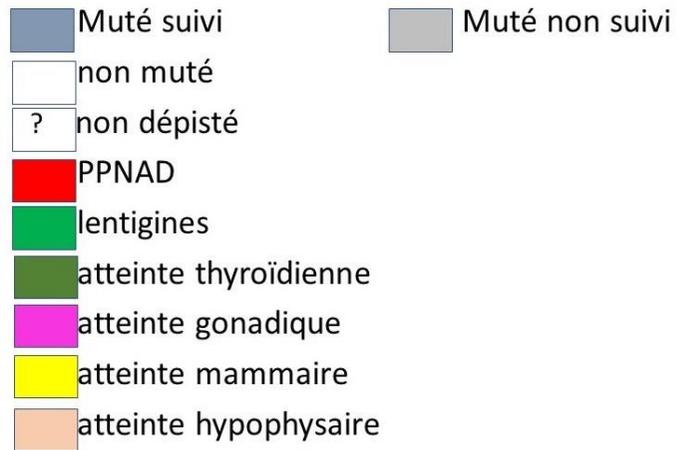
Une patiente (CNC10-I-1) a été opérée d'un méningiome cervical à l'âge de 43 ans.

Dix-sept patients avec un âge moyen actuel de 34 +/- 12 ans (18-56) n'avaient pas eu d'IRM médullaire.

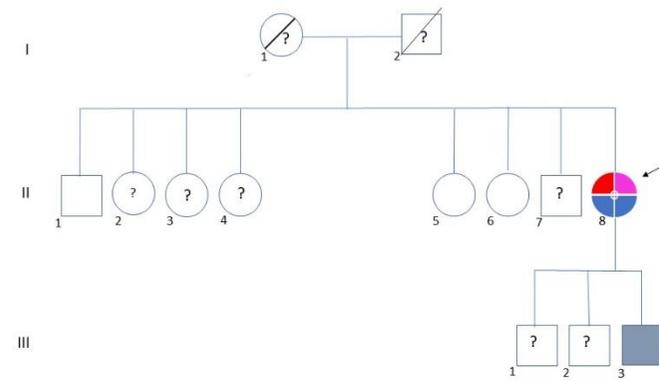
9) Autres atteintes

Une patiente (CNC3-II-3) avait présenté un TIPMP à l'âge de 48 ans.

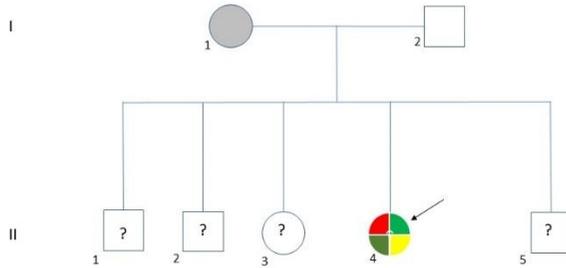
Le patient CNC5-III-2 est décédé en 2019, à l'âge de 49 ans d'une amylose



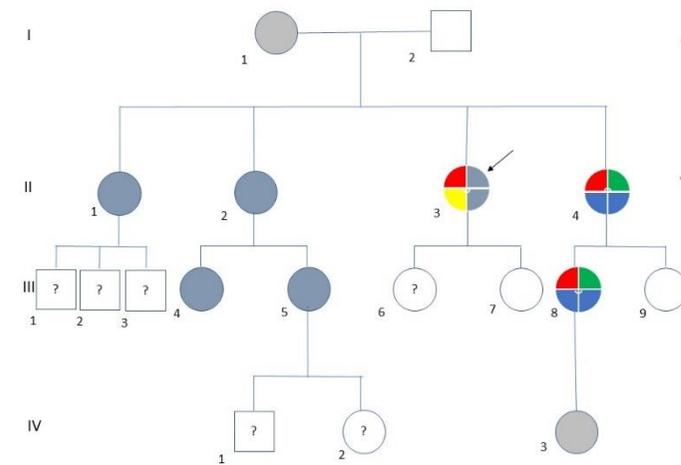
CNC1



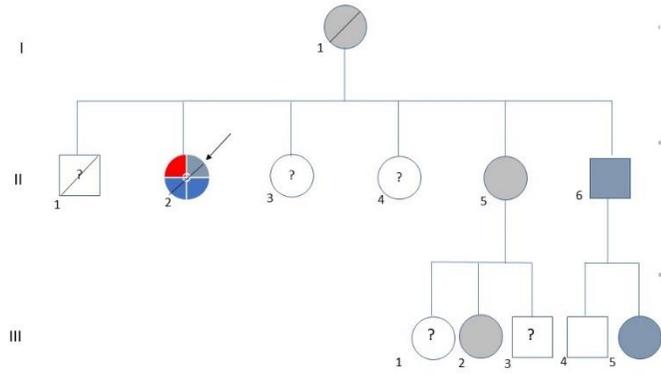
CNC2



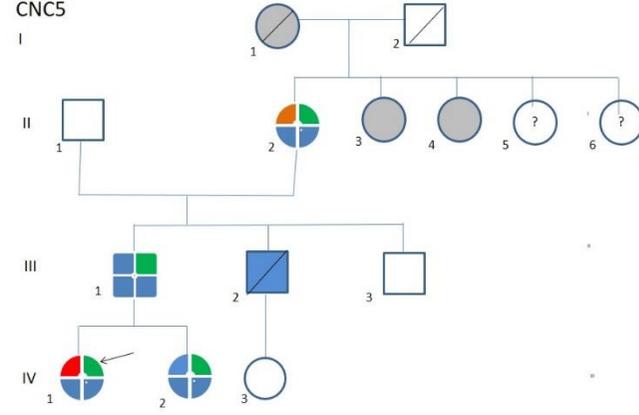
CNC3



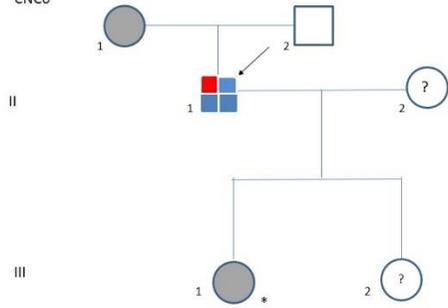
CNC4



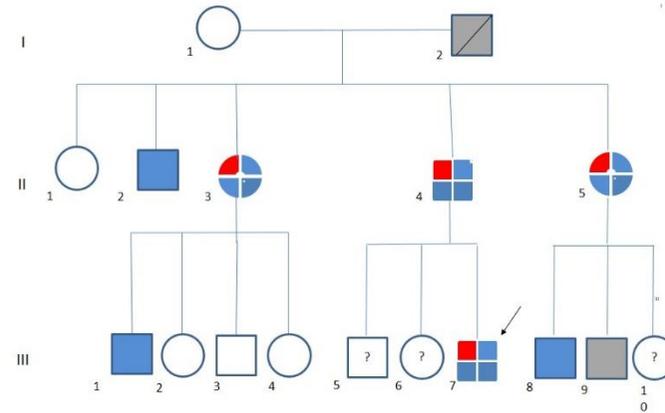
CNC5



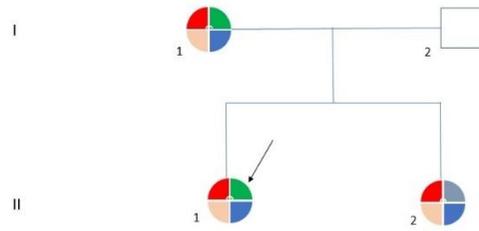
CNC6



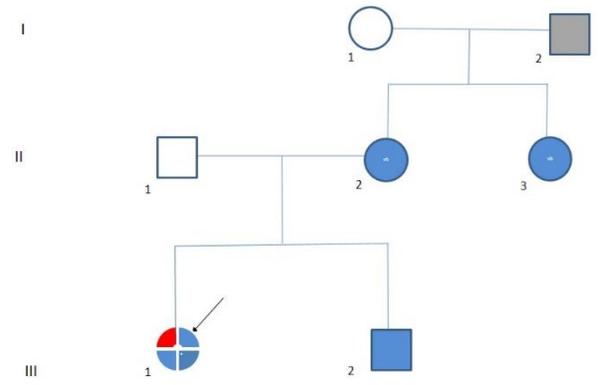
CNC7



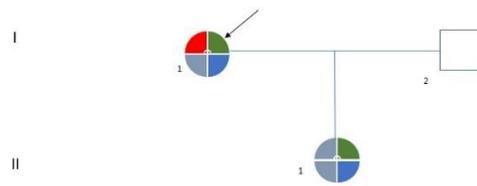
CNC8



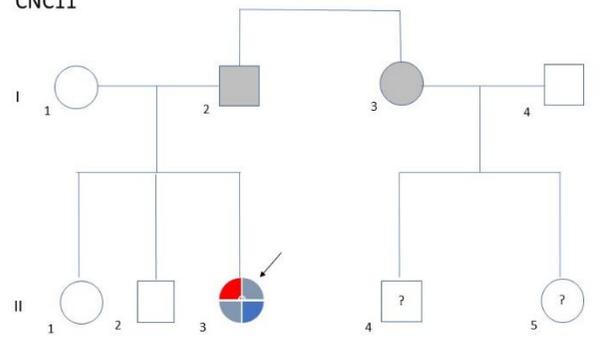
CNC9



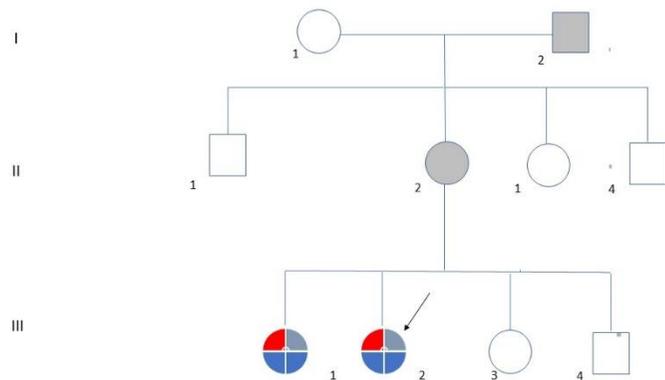
CNC10



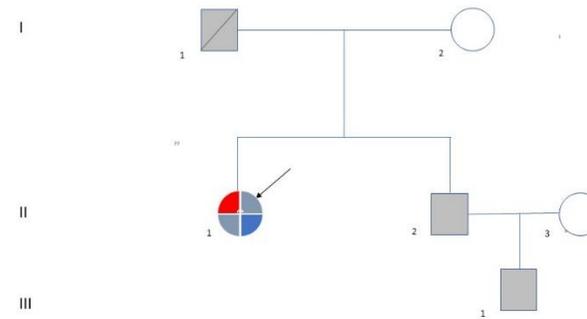
CNC11



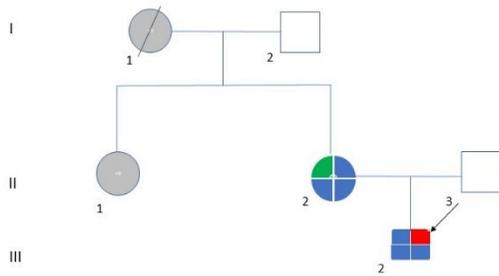
CNC12



CNC13



CNC14



CNC15

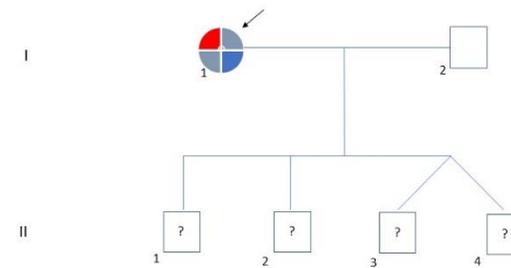


Figure 6 : Arbres généalogiques des 15 familles

III. DESCRIPTION DU PHENOTYPE PAR PATIENT ET AU SEIN DES FAMILLES

1) Description du phénotype par patient

Sur l'ensemble de la Cohorte vingt-sept patients présentaient au moins une atteinte :

- 12 patients (29%) présentaient une PPNAD isolée
- 10 patients (24%) présentaient au moins une PPNAD confirmée associée à d'autres atteintes :
 - PPNAD, lentigines, nodules thyroïdiens, carcinome mammaire chez 1 patiente,
 - PPNAD, lentigines et hypersomatotropisme fluctuant chez 2 patients,
 - PPNAD et lentigines chez 3 patients,
 - PPNAD et hypersomatotropisme chez 1 patient,
 - PPNAD et carcinome mammaire chez 1 patient,
 - PPNAD et 1 carcinome papillaire chez 1 patiente (CNC10-I-1)
 - PPNAD et kystes ovariens chez 1 patiente,
- 5 patients (12%) présentaient des manifestations pouvant entrer dans le cadre d'un CNC sans PPNAD :
 - Lentigines isolées chez 2 patients,
 - Lentigines et nodules thyroïdiens chez 1 patient
 - Nodules thyroïdiens chez 2 patients
- 14 patients (35%) ne présentaient aucune atteinte lors de la dernière réévaluation. Les atteintes par patients sont détaillées dans Annexe 1.

2) Dépistage des familles et pénétrance des atteintes

Les arbres généalogiques des familles sont représentés dans la figure 6. Le taux de dépistage des apparentés mutés au sein d'une famille variaient dans notre cohorte entre 30 et 75%

(Annexe 2). Notamment dans les trois familles comprenant plus de 10 personnes, plus de la moitié des membres était dépistée :

- CNC3 : 66% des 18 membres,
- CNC5 : 70% des 14 membres,
- CNC7 : 70% des 12 membres.

La pénétrance des différentes manifestations au sein des familles a été calculée pour les familles dont au moins 3 membres étaient suivis. Les résultats sont présentés dans le tableau 3 ci-dessous. La pénétrance de la PPNAD varie entre 25 et 100%. On observe une variabilité de présentation de la maladie entre les différentes familles avec une pénétrance totale pour l'hypersomatotropisme dans la famille CNC8 (l'hypersomatotropisme semblant être une spécificité de cette famille) et de lentigines dans la famille CNC5. Au contraire, dans certaines familles aucune lentigine ou manifestation thyroïdienne n'est observée.

Tableau 3 : Pénétrance des principales atteintes par famille.

Famille	Total cohorte	PPNAD	Lentigines	Thyroïde	Hypophyse	Mammaire
CNC3	9	33%	22%	0%	0%	11%
CNC5	7	14%	57%	14%	0%	0%
CNC7	7	57%	0%	0%	0%	0%
CNC8	3	100%	66%	0%	100%	0%
CNC9	4	25%	0%	0%	0%	0%

La pénétrance des PPNAD, des lentigines, de l'hypersomatotropisme et des lésions thyroïdiennes sur l'ensemble de la cohorte (patients mutés suivis) est estimée à respectivement 58%, 22%, 7.3% et 12%.

Si on extrapole la pénétrance à l'ensemble des patients mutés, même ceux non suivis et non inclus dans cette étude, alors la pénétrance des PPNAD, des lentigines, de l'hypersomatotropisme et des lésions thyroïdiennes sur l'ensemble de la population mutée (patients mutés suivis et non suivis) chute à respectivement 37%, 14%, 5% et 7.6%.

La pénétrance de la maladie au sein de cette cohorte de 41 patients est de :

- 65% (27/41) si on considère qu'un patient est malade s'il présente au moins une atteinte parmi les suivantes : PPNAD confirmée, lentigines, hypersomatotropisme, lésions thyroïdiennes, carcinome mammaire, kystes ovariens ;
- 63% (26/41) si on considère qu'un patient est malade s'il présente au moins une atteinte parmi les suivantes : PPNAD confirmée, lentigines, hypersomatotropisme ;
- 95% (39/41) si on considère qu'un patient est malade s'il présente au moins une atteinte parmi les suivantes : PPNAD suspectée, PPNAD confirmée, lentigines, hypersomatotropisme.

3) Comparaison du phénotype des cas index et des apparentés

La cohorte était composée à 34% de cas index (n=14 cas index) et 66% d'apparentés (n=27). Au moment du recueil des données, l'âge des cas index ne différait pas significativement avec l'âge des apparentés (respectivement 40 +/-14 ans (20-61) vs 45 +/-14 ans (18-68) ; p=0.278).

La PPNAD étant le point d'entrée dans la maladie pour tous les cas index : aussi elle atteignait plus fréquemment les cas index que chez les apparentés (100% vs 37%, p<0.001). L'âge moyen des cas index au diagnostic des PPNAD confirmée était significativement plus bas que les apparentés (24 +/-11 ans (11-49) vs 35 +/-13 ans (18-56) ; p=0.034). Sur le plan biologique, il n'y avait pas de différence significative entre les valeurs du CLU au diagnostic des cas index et des apparentés [225 µg/24h (147-346; 78-922) vs 150 µg/24h (70-246; 17-334) ; p=0.167] même si on observe une tendance à des CLU plus élevés chez les cas index. Il n'y avait pas non plus de différence significative des valeurs du cortisol après le test de freinage minute [18.2 +/- 11.1 (3.6-35) vs 15,2 +/- 4.8 (7.4-21.2), p=0.75].

Il n'y avait pas de différences de prévalence de lentigines chez les cas index par rapport aux apparentés (21% vs 22%, $p=1$) (Figure 7).

Concernant les lésions thyroïdiennes, 2 cas index en présentaient contre 3 apparentés. L'effectif trop faible ne permet pas d'établir de comparaison statistique.

De manière intéressante, les cas de carcinomes mammaires et de lésions kystiques ovariennes bilatérales n'étaient observés que chez des cas index.

Globalement, en incluant la PPNAD, les cas index semblent avoir plus de lésions pouvant rentrer dans le cadre d'un CNC que les apparentés ($p=0.015$) (Figure 8A)

En dehors de la PPNAD, les cas index semblent avoir plus de lésions pouvant rentrer dans le cadre d'un CNC que les apparentés mais la différence n'est pas significative probablement en raison du caractère globalement paucisymptomatique de la maladie chez les patients $p=0.37$ (Figure 8B).

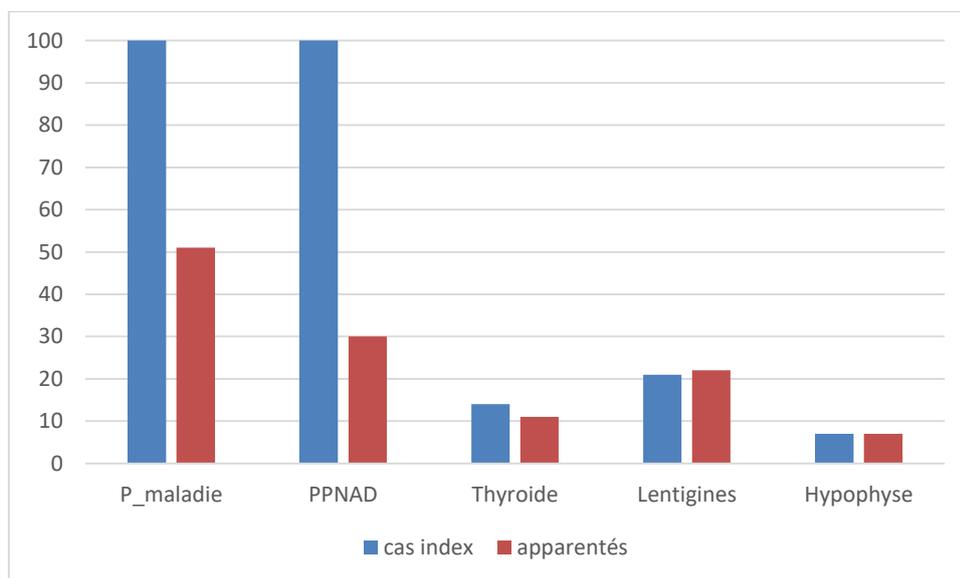


Figure 7 : Pénétrance des atteintes chez les 41 patients suivis : cas index versus apparentés

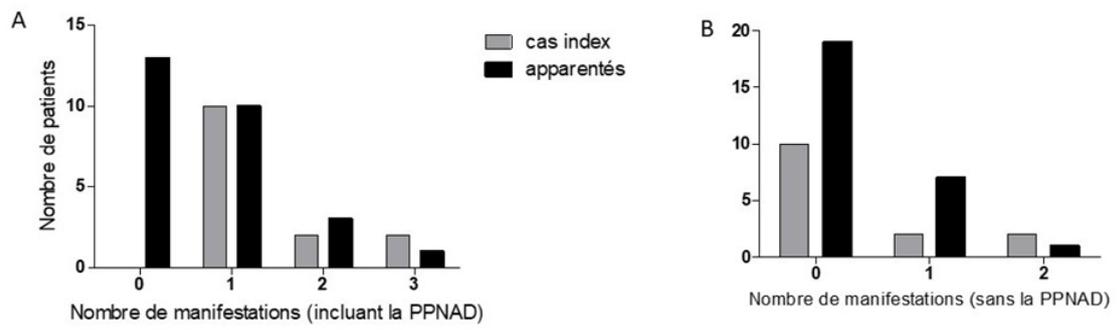


Figure 8 : Nombre de manifestations dans la cohorte : cas index versus apparentés

A : Manifestations incluant la PPNAD

B : Manifestations sans la PPNAD

DISCUSSION

I. COMPARAISON DE LA COHORTE AUX DONNEES DE LA LITTERATURE

1) Epidémiologie

Il s'agit de la plus grande cohorte de patients présentant la même mutation de *PRKAR1A* décrite. Par ailleurs, l'âge moyen de cette cohorte de 43.6 +/- 14.3 ans est plus élevé que l'âge moyen de la série de Bertherat et al.(8) (âge moyen de 34 +/- 19 ans, mais cette cohorte incluait des patients encore à un âge pédiatrique) et que l'étude de Groussin et al. (57) (âge moyen de 35 ans). On peut penser ainsi que le recul de suivi pour les patients de cette cohorte est plus long que pour celles précédemment décrites (Annexe 3).

Le sexe-ratio est sensiblement comparable dans les trois études avec 70% de femmes dans notre cohorte, 83% dans la cohorte de Groussin et al. et 63% dans la série de Bertherat et al. Il ne semble pas y avoir une surreprésentation des femmes dans notre étude.

2) Dépistage au sein des familles

Dans cette étude, le taux de dépistage est élevé allant de 30% à plus de 75% notamment pour les grandes familles. Cependant nous n'avons pas d'information sur la descendance de certains patients mutés non suivis avec certains arbres généalogiques qui ne sont pas exhaustifs. Ce taux de dépistage semble plus élevé que le taux de dépistage des familles dans l'étude de Groussin et al. dont la majorité sont entre autour de 25-45% de dépistage. Par ailleurs, 63 % des patients mutés ont accepté le suivi. L'exhaustivité du dépistage et du suivi des patients dans cette étude peut donc être jugé bon.

On observe que les dernières générations, notamment celles des cas index semblent être plus dépistées, que leur parents et grands-parents qui souvent jugent être trop âgés pour bénéficier d'une prise en charge spécifique suite au dépistage génétique ou se considèrent probablement non atteints car asymptomatiques à un âge avancé. Il aurait pourtant été intéressant de dépister et suivre ces patients afin d'augmenter encore l'âge moyen de la cohorte et pouvoir mieux s'assurer de l'absence de lésions par un bilan exhaustif.

3) Phénotype par patient et comparaison cas index-apparentés

Selon la présentation phénotypique, plusieurs profils de patients se dessinent avec des phénotypes plus ou moins sévères. On pourrait distinguer 4 groupes :

- Ceux présentant le tableau le « plus sévère » associant une PPNAD à une autre atteinte telle que des lentigines, ou un hypersomatoropisme (17%),
- Ceux présentant une PPNAD isolée ou associée à une atteinte peu spécifique telle que des lésions thyroïdiennes, ovariennes ou mammaires (39%),
- Ceux présentant des lentigines associées ou pas à une autre atteinte, qui présentent peut être un plus grand risque de développer une PPNAD symptomatique (7%),
- Enfin un dernier groupe asymptomatique ou présentant des atteinte peu spécifiques thyroïdiennes ou ovariennes (40%)

Da manière globale, le phénotype des cas index semblent plus sévère que les apparentés, notamment avec la survenue d'une PPNAD à un âge plus précoce et qui a donc été symptomatique chez tous les patients puisqu'il s'agissant du point d'entrée dans la maladie.

Se pose la question de savoir pourquoi certains patients sont plus symptomatiques que d'autres. Il est connu que les femmes développant plus fréquemment des atteintes du CNC et notamment des PPNAD et le rôle des œstrogènes a été évoqué (58). Par ailleurs on peut se poser la question de variant additionnel d'autres gènes chez les patients plus symptomatiques comme du gène *PDE11A* (56) ou d'autres gènes altérant la voie de l'AMPc.

4) Pénétrance des atteintes

Dans notre étude la principale atteinte est la PPNAD avec un pénétrance sur l'ensemble de la cohorte calculée à 58%, comparable à celle de l'étude de Groussin et al (57) évaluée à 56,25% (9 patients dont 3 apparentés sur 16 patients).

La pénétrance des atteintes est variable en fonction des familles. Certaines familles semblent présenter d'avantage d'atteintes thyroïdiennes (CNC2,3,10,12,14), d'autres ont une atteinte dermatologique prédominante (CNC2,3,5,8) et seule une famille (CNC8) présente un profil d'hypersomatotropisme. Enfin des familles présentent un phénotype moins sévère avec principalement une PPNAD isolée (CNC7,9,11,13,15). Là encore on peut émettre l'hypothèse que des variants génétiques ou épigénétiques influent sur la présentation des familles. Il existe

par ailleurs peut-être un effet fondateur pour certains groupes de familles avec des phénotypes similaires.

Pour les différentes atteintes, la prévalence a été calculée en considérant seulement les patients dépistés pour l'atteinte spécifique. La pénétrance a été calculée en extrapolant à l'ensemble de la cohorte, en considérant que les patients n'ayant pas eu d'évaluation biologique ou morphologique spécifique n'étaient pas atteints. Pour les PPNAD et les lésions dermatologiques, l'ensemble des patients de la cohorte ont eu au moins un examen de dépistage. Pour les myxomes cardiaques, 40 patients sur les 41 ont bénéficié d'une évaluation cardiaque : la prévalence est ainsi identique à la pénétrance. On peut juger que le calcul de la pénétrance des lésions thyroïdiennes est aussi juste car l'ensemble des patients dépistés génétiquement a été vu en consultation lors du dépistage avec un examen clinique comprenant une palpation thyroïdienne n'ayant pas signalé d'anomalie. La pénétrance des autres atteintes, notamment hypophysaire 7,3% (3/41) est par contre possiblement sous-estimée.

5) Limites du travail

Il s'agit d'une étude rétrospective ne permettant pas d'assurer l'exhaustivité du suivi et la même qualité de recueil de données. Cependant, une partie de ces patients avait été suivie déjà prospectivement dans l'étude EVA-CARNEY. L'ensemble des patients étant suivis dans des centres spécialisés avec des évaluations standardisées, pour la majorité des atteintes le dépistage était exhaustif. Les différentes équipes participantes étant habituées à la réalisation de travaux de recherche clinique, le recueil de données peut être jugé de qualité pour une étude rétrospective. Par ailleurs, compte-tenu de la faible pénétrance de la maladie et du refus de suivi par une grande partie des apparentés (37% des patients mutés, 71% des apparentés), on peut suspecter que les patients n'auraient pas accepté la participation à une première ou une autre étude prospective ou auraient été rapidement perdus de vue.

Ainsi, si d'un côté la pénétrance de certaines atteintes peut être sous-estimée en considérant certains patients n'ayant pas eu de bilan spécifique pour une manifestation comme non atteints. D'un autre côté, la prévalence et la sévérité des atteintes, notamment de la PPNAD,

sont probablement surestimées car principalement évaluées chez les cas index et les apparentés atteints.

II. COMPARAISON DE LA SURVENUE DES DIFFERENTES ATTEINTES AUX DONNEES DE LA LITTERATURE

1) Atteinte surrénalienne

L'atteinte surrénalienne dans notre étude concerne 58% des patients ce qui est comparable à la fréquence rapportée dans la série de 2009 (60%) (8) et dans l'étude EVA-CARNEY (60,8%). De manière intéressante, l'étude de 2001 rapporte une fréquence très inférieure de PPNAD (20%) (6) ce qui pourrait être lié à un manque de dépistage des formes infracliniques.

On retrouve une prédominance féminine (sexe-ratio à 2,6) comme rapporté dans la littérature (6,8).

La PPNAD est isolée chez 12 des 24 patients ayant une PPNAD, soit 50% de notre cohorte contre 12% dans la série de 2009 (8).

L'âge médian de diagnostic est de 24 ans (IQR :18-40) dans cette cohorte avec 38% des patients diagnostiqués avant l'âge de 20 ans. Dans la série de 2009, l'âge médian était de 34 ans (IQR 19-60) (Bertherat et al. 2009) : les PPNAD chez les patients mutés c.709(-7-2)del6 semblent donc apparaître relativement tôt.

Dans l'étude EVA-CARNEY, 97,4% des patients (37/38) diagnostiqués avec une PPNAD avant ou au moment de l'inclusion présentaient un syndrome de Cushing clinique. Dans ce travail, seul 45 % des patients présentant une PPNAD (n=11/24) ont présenté un syndrome de Cushing clinique franc (71% des cas index et 10% des apparentés). L'hypercortisolisme pourrait être ainsi moins sévère chez les patients porteurs de la mutation c.709(-7-2)del6. Cela pourrait refléter une activation moins importante de la voie AMPc liée à une haploinsuffisance de la protéine PRKAR1A non complète avec cette mutation par rapport à d'autres comme cela avait été suggéré (57).

Parmi les autres apparentés chez qui une PPNAD n'a pas encore été diagnostiquée, seuls trois patients ne présentent aucune anomalie du bilan glucocorticoïdes suggérant la présence d'une PPNAD y compris de forme infraclinique chez 93% des patients de la cohorte en concordance avec l'étude de Stratakis de retrouvant une prévalence de PPNAD très élevée à l'autopsie (6). Ceci suggère que la fréquence des PPNAD chez les patients présentant la mutation c.709(-7-2)del6 est similaire à celles des autres patients CNC.

2) Atteinte Hypophysaire

La prévalence de l'atteinte hypophysaire dans cette cohorte est inférieure à celles décrites dans les autres séries :

- aucun patient ne présentait d'adénome somatotrope alors que leur prévalence chez les patients CNC est estimée dans la littérature entre 10 et 12% (6,8)
- 3 présentaient un hypersomatotropisme fluctuant soit 7% de la cohorte alors que la fréquence peut s'élever entre 30% (EVA-CARNEY) et 70% (17) des séries précédentes.

Si l'âge d'apparition des anomalies hypophysaires est peu décrit dans la littérature, pour les 3 patientes de la famille CNC8 présentant un hypersomatotropisme, ces anomalies ont été objectivées après la trentaine, à l'âge de 36, 37 et 58 ans alors que les patientes étaient suivies pour un CNC depuis respectivement 10 ans, 20 mois et 22 mois. On note que dans l'étude EVA-CARNEY, l'âge médian de diagnostic des hypersomatotropismes certains ou des adénomes somatotropes était de 34,5 ans (29-58).

Les patients présentent donc un tableau « d'acromégalie infraclinique cyclique », déjà décrit dans la littérature (12,18,40,59) avec des patients présentant un hypersomatotropisme biologique isolée, sans anomalie morphologique hypophysaire mais surtout sans signe clinique d'acromégalie ni de complication. De manière intéressante, à l'inverse du SC infraclinique, ce tableau d'acromégalie infraclinique ne semble être décrit que dans le CNC. Il ne semble pas plus fréquent chez les patients présentant la mutation c.709(-7-2)del6 que les autres puisque dans l'étude EVA-CARNEY, 28.6% des patients (6/21) diagnostiqués avec une « hypersomatotropisme possible » présentant la mutation c.709(-7-2)del6. Dans l'étude EVA-

CARNEY, 5 (présentant une différente mutation de *PRKAR1A*) de ces 21 patients ont finalement été considérés durant le suivi comme développant un « hypersomatotropisme confirmé », justifiant l'intérêt d'une surveillance biologique au long court, d'autant que les conséquences d'un hypersomatotropisme infraclinique n'ont pas été étudiées jusqu'à présent. Un suivi spécifique à plus long terme des patients présentant la mutation c.709(-7-2)del6 permettrait de préciser si ces anomalies évoluent dans cette sous-population particulière de patients.

Aucun patient ne présentait d'hyperprolactinémie (données non présentées) mais elle n'était pas recherchée systématiquement chez nos patients. Si la fréquence de l'hyperprolactinémie allait jusqu'à 64% dans les anciennes séries (18), aucun patient ne présentait d'hyperprolactinémie dans l'étude EVA-CARNEY.

Sur le plan morphologique, si les patients de cette cohorte avec hypersomatotropisme biologique ne présentaient pas d'anomalie de l'IRM hypophysaire, pour deux patients (6% des patients ayant eu une IRM hypophysaire) l'imagerie avait révélé des adénomes (non fonctionnels) à l'âge de 21 et 22 ans. Il pourrait s'agir d'adénomes sans lien avec le CNC, équivalent d'incidentalome rapporté chez 10% des patients (principalement des micro adénomes) ayant une IRM hypophysaire (60) mais on ne peut pas exclure qu'il puisse s'agir d'adénome à GH silencieux. Dans une série publiée en 2010, P. Snyder, a repris rétrospectivement l'analyse anatomopathologique d'adénomes étiquetés non sécrétants chez 100 patients non CNC opérés. Parmi eux 24 patients avaient finalement un adénome somatotrope (61).

3) Atteinte thyroïdienne

La prévalence des nodules thyroïdiens multiples ou bilatéraux est très faible dans cette série par rapport à celle rapportée auparavant : 15% versus 75% (22).

Six patients (soit 15% de la cohorte) présentaient au moins un nodule thyroïdien centimétrique à un âge médian de diagnostic de 48 ans. La prévalence des nodules est donc sensiblement proche de celle observée dans la population générale variant de 10 à 50% (62).

Un seul cas de carcinome papillaire thyroïdien a été mis en évidence, soit 2.5% de la cohorte pour une fréquence de carcinomes papillaires thyroïdiens estimée entre 2.5 et 3,8% dans les autres séries (8,41). Dans la population générale, la prévalence des carcinomes papillaires est estimée à 5% des patients présentant des nodules thyroïdiens (63). Dans notre cohorte, la prévalence pourrait être estimée à 7,5% des patients présentant un nodule thyroïdien mais compte-tenu du faible effectif de notre cohorte, il n'est pas possible de comparer ces deux prévalences. Il est donc difficile de conclure si les tumeurs thyroïdiennes bénignes ou malignes observées chez nos patients rentrent dans le cadre d'un CNC ou non. Le suivi au long court d'une plus grande cohorte ou la mise en évidence d'une perte d'expression de *PRKAR1A* au niveau du cancer thyroïdien permettrait de donner des arguments supplémentaires pour un lien entre la mutation c.709(-7-2)del6 et les anomalies observées.

4) Atteinte gonadique

i. Testiculaire

Aucun cas de LCCST n'a été diagnostiqué chez nos patients avec une échographie normale réalisée à un âge moyen de 34+/-13 ans. Chez les patients atteints de CNC, la fréquence de ces lésions peut atteindre jusqu'à 41% des patients (Bertherat et al. 2009). L'âge d'apparition des lésions varie de 4 ans à la 5^{ème} décennie (24) même si elles apparaissent le plus souvent durant les 10 premières années de vie (6). L'âge des patients à la dernière échographie dans cette cohorte devrait donc être assez élevé pour mettre en évidence des lésions, à moins que les tumeurs testiculaires apparaissent plus tardivement chez ces patients. Si c'est le cas, ces tumeurs restent à priori asymptomatiques sans conséquences cliniques et leur dépistage aurait peu d'intérêt.

ii. Ovariennes

Dans notre étude deux patientes (9%) âgées de 42 et 46 ans se sont vues découvrir des kystes ovariens. Aucune des 20 autres patientes ayant bénéficié d'une échographie pelvienne ne présentait de tumeur ovarienne bénigne ou maligne lors de dernière évaluation faite à un âge moyen de 41+/- 16 ans. Là encore, la fréquence des lésions ovariennes semblent faible par rapport à celles décrites chez les patients CNC évaluée à 14% dans la série de 2009 (8) et supérieur à 40% dans l'étude EVA-CARNEY. Dans la population générale, la prévalence des

kystes ovariens est estimée à 35% chez les patientes âgées de moins de 50 ans et 17% après la ménopause (64). Au total, il apparaît peu probable que les kystes ovariens observés chez ces deux patientes soient en lien avec leur mutation de *PRKAR1A*.

5) Atteinte dermatologique

Les lentigines sont l'unique atteinte dermatologique évocatrice d'un CNC retrouvée chez les patients mutés c.709(-2-7)del6. La prévalence des lentigines dans cette cohorte est nettement plus basse que celle décrite dans la littérature : 22% alors qu'elle s'élève à 70% dans la littérature (6,8,33). Si cette prévalence peut être sous-estimée car tous les patients n'ont pas bénéficié d'un examen par un dermatologue expérimenté.

Chez les patients CNC, les lentigines se révèlent le plus souvent dans l'enfance et l'adolescence, même si on peut les détecter après 30 ans (33). L'âge médian au dernier examen dermatologique des patients non atteints (78%) était de 38 ans, au-dessus donc de l'âge classique d'apparition des lésions. Cependant, les lentigines dans notre cohorte ont été diagnostiquées à un âge médian de 43 ans. L'âge tardif de diagnostic des lésions chez les patients de notre cohorte est probablement expliqué par un dépistage tardif de la maladie chez les apparentés mais on ne peut pas éliminer que les lésions apparaissent plus tardivement chez les patients présentant la mutation c.709(-2-7)del6.

La fréquence des lésions pigmentées (naevus bleu, naevus de Spitz, naevus typique, lésion café-au-lait) est faible dans notre cohorte (15% de nos patients présentant des naevi typiques contre jusque 50% dans la littérature) (6,8,33) sans aucun naevus bleu décrit chez les patients. Enfin, aucun des patients ne présentait de myxome cutané alors que la fréquence est estimée dans le CNC entre 20 et 30% (8,33).

L'absence de lésion cutanée autre que les lentigines présentes chez un faible nombre de patients témoigne d'une atteinte paucisymptomatique, un plus grand nombre d'atteintes notamment endocrines ayant été décrites chez les patients présentant plusieurs lésions dermatologiques (33).

6) Lésions mammaires

Aucune patiente de notre étude ne présentait de myxome mammaire ou d'adénofibrome alors que les lésions mammaires peuvent atteindre 20% de la population féminine CNC (Bertherat 2009, CArney et Toorkey 1991) .

La fréquence des cancers mammaires dans cette cohorte estimée à 13 % de l'ensemble des patientes (2 patientes âgées de 39 et 57 ans), alors qu'elle est estimée à 1% dans les séries plus anciennes (6,36) et à 8% dans l'étude EVA-CARNEY (ou 17% des femmes âgées de plus de 40 ans). Se pose ainsi la question d'une association entre le CNC et notamment les mutations de *PRKAR1A* et la survenue d'un cancer du sein comme cela a été décrit récemment dans la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (65). La mise en évidence d'une perte d'expression de *PRKAR1A* au niveau du tissu tumoral permettrait de confirmer un lien de causalité entre ces cas de cancer du sein et la mutation, en particulier pour les patientes porteuses de la mutation c.709(-2-7)del6.

7) Atteinte cardiaque

Aucun des 40 patients de cette cohorte ayant eu une imagerie cardiaque ne présentait de myxome cardiaque avec une dernière imagerie réalisée à un âge médian de 42 ans. La survenue d'un premier myxome cardiaque est décrite chez les patients entre 3 et 67 ans (8) avec un âge médian entre 35 et 50 ans en fonction des séries (8,66). Dans l'étude de 2009 (8) (Figure 9A) comme dans l'étude EVA-CARNEY (Figure 9B), il semble y avoir une nette diminution du nombre de nouveau cas par an à partir de 50 ans. Cette diminution semble particulièrement être observée chez les patients ne présentant pas d'excès de GH (66) ce qui est le cas de la majorité des patients de cette cohorte. Les données de ce travail suggèrent donc que la mutation c.709(-2-7)del6 ne conduit pas au développement de myxomes cardiaques même si l'âge médian à la dernière évaluation cardiaque dans notre cohorte n'atteint pas les 50 ans. Par ailleurs, la prise en charge des myxomes cardiaques est en général réalisée dans des services spécialisés situés au sein des centres hospitaliers universitaires où ont été dépistés les apparentés non suivis. Même si les myxomes cardiaques peuvent être asymptomatiques, notamment s'ils mesurent moins de 4 cm (67), on peut supposer que les patients n'ayant pas été suivis n'ont pas développé de myxomes cardiaques.

La présence de myxome cutané a été corrélée à la présence de myxome cardiaque (33). Elles sont aussi associées aux mutations situées dans les exons (8). On peut donc supposer que le développement des myxomes nécessite une haploinsuffisance plus importante de la protéine PRKAR1A ou une activation plus importante de la voie PKA selon le mécanisme de la tumorigenèse impliquée.

L'absence de survenue de myxome cardiaque chez les patients porteurs de la mutation c.709(-2-7)del6 est un élément important pour la prise en charge des patients et leur pronostic, le myxome cardiaque étant une des principales causes de morbi-mortalité dans le CNC.

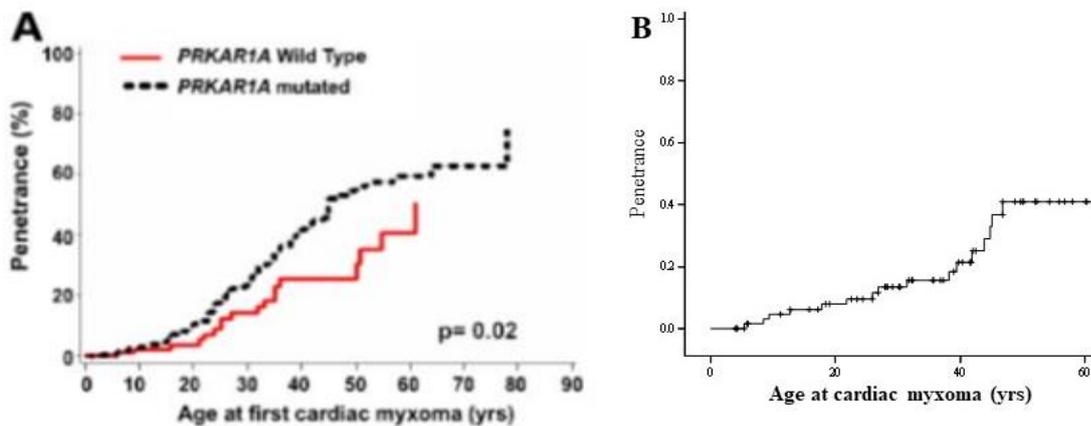


Figure 9 : Courbes de survie des myxomes cardiaques

A : D'après Bertherat et al.2009

B : D'après la série EVA-CARNEY 2013

8) Schwannomes et Ostéochondromes

Les 41 patients suivis dans notre cohorte étaient asymptomatiques sur le plan neurologique. Vingt-quatre patients ont eu une IRM du rachis à un âge médian de 42 ans : aucun patient ne présentait de schwannome (vs une fréquence de 8-10% des CNC) (6,8).

Quatre patients présentaient des anomalies de signal vertébral décrit comme des angiomes ou des lésions inflammatoires. Une de ces patients, suivie à l'hôpital Cochin, avait eu une relecture centralisée de son IRM et ses deux lésions initialement décrites comme angiomes

présentaient des anomalies de signal comme retrouvées chez d'autres patients CNC qui pouvaient être compatibles avec des petits ostéochondromyxomes. Chez les patients de la cohorte EVA-CARNEY, deux patterns d'anomalies vertébrales ont été décrits : des lésions extrêmement nombreuses pouvant réaliser jusqu'à un aspect d'infiltration rachidienne ou la présence de quelques lésions, moins de 5, pour lesquelles la spécificité peut être remise en question. La réalisation d'une biopsie de lésions permettrait de conclure en leur nature anatomopathologique exacte mais chez les patients CNC de la cohorte, ces lésions étant asymptomatiques et non évolutives, il n'y a pas d'indication à réaliser de biopsie. Chez nos patients porteurs de la mutation c.709(-2-7)del6 présentant une à trois anomalies de signal, il est encore moins envisageable d'avoir une preuve de la nature de ces anomalies.

Finalement, si les ostéochondromyxomes sont rares (6), ils n'ont été rapportés chez aucun patient de cette cohorte.

I. PRISE EN CHARGE DE LA PPNAD

L'intérêt de la surrénalectomie unilatérale en cas de maladie surrénalienne bilatérale a été étudié dans plusieurs indications afin d'éviter l'insuffisance surrénalienne définitive induite par un geste bilatéral. Dans l'indication du syndrome de Cushing, c'est notamment pour l'hyperplasie macronodulaire des surrénales que ce geste d'épargne a été proposé. Cette maladie est en effet bilatérale mais peut être asymétrique et évolue de manière très lentement progressive ce qui en fait un bon candidat pour la surrénalectomie unilatérale qui pourra être complétée quelques années après, en cas de récurrence du syndrome de Cushing par le geste controlatéral (68).

Le traitement de référence de la PPNAD est la surrénalectomie bilatérale permettant d'obtenir la guérison dans tous les cas à l'exception des rares cas de patients présentant des inclusions surrénaliennes testiculaires. De très rares cas de PPNAD traitées par surrénalectomie unilatérale ou bilatérale partielle ont été cependant rapportés dans la littérature : au total 24 patients issus de 5 études ont bénéficié de cette prise en charge chirurgicale avec suivi post-opératoire s'étendant de 9 mois à plusieurs années :

- a) Dans une première série rapportée par l'équipe du NIH en 2008 incluant 34 patients CNC opérés pour une PPNAD (69), 3 patients avaient bénéficié d'une surrenalectomie unilatérale, avec dans les suites la persistance d'anomalies glucocorticoïdes biologiques mais une amélioration des symptômes cliniques. L'un d'entre eux a bénéficié secondairement d'une surrenalectomie bilatérale permettant une guérison complète. Les deux autres avaient refusé la reprise chirurgicale.
- b) Dans une seconde série par Xu et al. 2013 (70) incluant 12 patients présentant une PPNAD traitée par surrenalectomie unilatérale, un seul patient a présenté une récurrence de son hypercortisolisme 2 mois après la 1^{ère} chirurgie et a dû avoir une surrenalectomie controlatérale. Les autres patients n'avaient pas récidivé après 47 mois de suivi (16 à 113 mois) et aucun n'avait d'insuffisance surrénalienne. Pour trois patients pour lesquels une surrenale était plus volumineuse que l'autre à l'imagerie (tomodensitométries et IRM), la surrenalectomie avait été réalisée du côté de la plus volumineuse surrenale.
- c) Dans une troisième série de la Mayo Clinic publiée en 2017 (71), 4 des 17 patients CNC opérés d'une PPNAD avaient bénéficié d'une surrenalectomie unilatérale : deux d'entre eux, âgés de 2 ans et 4 ans, pour une PPNAD suspectée à priori d'emblée et les deux autres pour un nodule surrénalien centimétriques dans un contexte de CNC à l'âge de 2 et 9 ans. Pour ces deux derniers patients, l'examen anatomopathologique avait révélé secondairement une PPNAD. Seul un patient (présentant la mutation p.G166X) n'a pas récidivé son SC après 66 ans de suivis. Les 3 patients n'ont pas été guéris et ils ont dû bénéficier de l'exérèse de la surrenale controlatérale 3, 10 et 25 ans après la première surrenalectomie.

Enfin, trois case report rapportent des patients atteints de PPNAD ayant eu une surrenalectomie unilatérale dont deux guéris en post-opératoire et n'ayant pas présenté de récurrence de SC après 9 mois de suivi (72), deux patients ayant présenté une récurrence d'hypercortisolisme modérée mais pour laquelle aucun geste chirurgical complémentaire n'a été nécessaire avec un recul de 80 mois de suivi et enfin un patient qui a dû avoir une surrenalectomie controlatérale après le premier geste chirurgical pour une récurrence (délai non précisé) (69).

Au total, sur les 24 patients, 6 ont dû bénéficier d'une surrenalectomie controlatérale entre 2 mois et 24 ans après la première chirurgie.

Plus récemment a été rapporté par une équipe Belge le cas de 2 jumelles homozygotes (patientes A et B), présentant une PPNAD liée à la même mutation c.709(-7-2)del6 de *PRKAR1A*. Nous n'avons pas d'information sur l'existence d'un éventuel lien de parenté avec nos familles dans le Nord de la France ([Kyrilli et al. 2018](#)). La patiente A puis la patiente B se sont vues découvrir, à 2 ans d'intervalle, un SC révélé par une prise pondérale et des vergetures. Ces patients présentaient également des lentigines et des naevi atypiques menant à suspecter le diagnostic de CNC. Pour les deux patients, le bilan biologique objectivait un CLU élevé à 2 fois la normale, un cycle du cortisol ACTH en plateau avec une ACTH freinée et une réponse paradoxale CLU après test de freinage fort (8mg de DXM). Leur scanner et l'IRM surrenalienne étaient strictement normaux. La scintigraphie au Noriodocholestérol montrait une fixation bilatérale à prédominance gauche pour les 2 patientes. Toutes les deux ont bénéficié d'une surrenalectomie unilatérale gauche ayant permis une guérison clinique et une normalisation du bilan biologique glucocorticoïde en 4 mois. La réévaluation clinique et biologique 3 ans plus tard ne montrait pas de récurrence de leur hypercortisolisme.

A noter que dans la série de 2017, deux autres patients avaient d'une surrenalectomie complète d'un côté et partielle de l'autre : une de ces patients n'avait pas d'insuffisance surrenalienne et aucun des patients n'a récidivé après 44 et 54 ans de suivis (71). Dans la littérature, ce geste chirurgical a surtout été proposé chez des patients atteints d'hyperaldostérionisme primaire et de phéochromocytome et nécessite un chirurgien spécialisé formé à la réalisation de ce geste (73).

Se pose ainsi la question de l'intérêt de la surrenalectomie unilatérale chez les patients porteurs de la mutation c.709(-7-2)del6. Dans notre étude, trois groupes de patients présentant une PPNAD doivent être distingués :

- Le groupe des cas index qui présentaient un tableau plus marqué, avec l'apparition d'un SC franc et à un âge précoce

- Les apparentés qui avaient une PPNAD avérée diagnostiquée pour la majorité lors de dépistage malgré un hypercortisolisme biologique franc
- Les apparentés présentant des anomalies modérées et infracliniques qui sont compatibles avec une PPNAD.

Les données de la littérature présentées ci-dessus suggèrent que la surrénalectomie unilatérale pourrait être une bonne alternative chez nos patients porteurs de la mutation c.709(-7-2)del6 qui semblent présenter une PPNAD moins sévère mais précoce pour ainsi éviter ou retarder l'insuffisance surrénalienne induite par un geste bilatéral. Une scintigraphie au Noriodocholestérol pourrait compléter le bilan pour orienter la latéralisation de la surrénalectomie chez certains patients, notamment en cas de scanner surrénalien normal. Dans une série de 17 patients présentant une PPNAD et évalués en scintigraphie, 59% (n=10) des patients présentaient une fixation asymétrique du marqueur (74). Une étude prospective permettrait de définir si les cas index sont plus à risque de récurrence que les apparentés atteints de PPNAD avec une indication thérapeutique.

Concernant les patients apparentés dont les anomalies sont infracliniques et modérées, la question de la prise en charge se pose. Les données actuelles sur le SC infraclinique ne permettent pas de recommander clairement une prise en charge chirurgicale ou une surveillance avec juste la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire et des complications métaboliques. En effet, l'hypercortisolisme infraclinique est associé à une fréquence plus élevée de syndrome métabolique, diabète, HTA, dyslipidémie, obésité mais également de pathologies cardiovasculaires, ostéoporose et de sur-risque de mortalité (75). Certaines études rétrospectives suggèrent que la prise en charge chirurgicale par surrénalectomie unilatérale pour des patients suivis pour un adénome cortisolique permet de diminuer de manière significative la prévalence de l'HTA chez les patients SC infracliniques (76,77). Pour les patients atteints d'hyperplasie macronodulaire des surrénales et de SC infraclinique, il n'y a aucune étude spécifique décrivant les résultats de la chirurgie mais simplement des séries de cas (78). Des études prospectives sont donc nécessaires pour comparer les différentes options thérapeutiques chez les patients atteints de SC infraclinique.

II. SURVEILLANCE AU LONG COURS

Des recommandations pour la surveillance des patients atteints de CNC ont été publiées en 2001(6)

La surveillance comprend au moins une consultation de surveillance annuelle et les examens indiqués dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Recommandations pour le suivi de patients CNC selon Stratakis et al. 2001

ATTEINTE	Recommandations
PPNAD	Dosage de CLU annuel , complété si besoin par un test de freinage minute par 1mg de DXMT et cycle cortisol/ACTH Imagerie complémentaire pour le diagnostic de PPNAD en cas signes cliniques d'hypercorticisme
HYPOPHYSE*	Dosage annuel d'IGF1. HGPO et test TRH pour le diagnostic précoce d'acromégalie. Imagerie complémentaire en cas de pathologie hypophysaire
CARDIOLOGIE	ETT annuelle, ou tous les 6 mois en cas de myxome cardiaque Cas particulier des patients de pédiatrie : ETT durant les 6 premiers mois de vie puis de manière annuelle
THYROÏDE	Echographie thyroïdienne au diagnostic puis répétée en fonction des résultats
DERMATOLOGIE	Examen cutané régulier
TESTICULE	Echographie testiculaire au diagnostic puis de manière annuelle Cas particulier des patients de pédiatrie: si présence de LCCSCT ou microcalcifications testiculaires à l'échographie intérêt d'une surveillance rapprochée de la croissance et de la puberté . Age osseux et de bilan complémentaire cas de gynécomastie.
OVAIRE	Echographie pelvienne au diagnostic, contrôle si anomalie (risque faible risque de tumeur ovarienne maligne)
MAMMAIRE	Imagerie mammaire non recommandée systématiquement
SCHWANNOME	Imagerie non recommandée systématiquement Nécessité de réaliser une imagerie du thorax, de l'abdomen(retroperitoine en particulier),du pelvis et du rachis en cas de symptomatologie.

*IGF1,GH/ HGPO et test TRH peuvent être anormaux plusieurs années avant la détection d'une tumeur hypophysaire à l'IRM. (d'après Courcoutsakis et al. 2013)

Faut-il proposer une surveillance spécifique pour les patients porteurs de la mutation *PRKAR1A* c.709(-2-7)del6 ?

Depuis le travail de Stratakis et al. de 2001, des recommandations pour le dépistage biologique du SC ont été publiées en 2008 (79) dans lesquelles, il est proposé de réaliser au moins deux mesures du CLU ou un test de freinage minute du cortisol (1mg de DXM) voir un test de freinage faible ou un cortisol salivaire à minuit. Le cortisol libre urinaire manquant de sensibilité

dans le SC infraclinique et le cortisol salivaire à minuit posant encore un problème d'accessibilité et de normes, c'est actuellement le test de freinage minute du cortisol qui est le plus utilisé dans les études, notamment concernant les incidentalomes surrenaliens (80). Pour le dépistage de la PPNAD chez les patients porteurs d'une mutation de *PRKAR1A*, au vu des résultats de cette étude, il n'y a, concernant l'âge de début et le rythme de suivi des examens, probablement aucune différence à faire selon la mutation présentée par le patient.

Concernant l'atteinte hypophysaire, les recommandations aujourd'hui sont claires pour le diagnostic d'acromégalie. Lorsqu'une acromégalie est suspectée, un dosage de GH « à la volée » et un dosage d'IGF-I doivent être réalisés :

- Si l'IGF-I est normale et que la concentration de GH est inférieure à 0,3 µg/L (0.9mUI/L) , le diagnostic est éliminé.
- Si l'IGF-I est augmentée et/ou que la concentration de GH supérieure 0,4µg/L (1,2mUI/L) une hyperglycémie par voie orale (HGPO) avec 75g de glucose doit être réalisé. Si le nadir de GH au cours de l'HGPO est inférieure à 0.3 µg/L (0.9mUI/L), l'acromégalie est éliminée, en revanche s'il est supérieur à 0.3µg/L (0.9 mUI/L), elle est confirmée (81,82). (Annales 2009 : Consensus français sur la prise en charge de l'acromégalie)

Au vu des résultats de notre cohorte avec l'existence d'un hypersomatotropisme fluctuant : un examen clinique et le dosage de l'IGF1 pourraient être maintenu. Le bilan pourrait être complété par une GH/HGPO si l'IGF1 est supérieure à la norme pour l'âge. La place de l'IRM reste importante uniquement en présence d'un hypersomatotropisme fluctuant afin de ne pas méconnaître un adénome somatotrope. A noter que les patientes suivies avec ce profil « d'acromégalie infraclinique » ne présentent pas de signe de complication (cardiaque, thyroïdienne, respiratoire ou de diabète).

Au vu des données de cette étude, il semble qu'une surveillance plus allégée de la survenue des autres atteintes puisse être proposée pour les patients présentant le mutation c.709(-7-2)del6.

Notamment se posait la question de l'intérêt de la réalisation systématique des échographies cardiaque, testiculaire et ovarienne et de l'IRM médullaire puisque ces patients ne semblent pas présenter d'atteintes cardiaque, testiculaire ou nerveuse.

De même, concernant les nodules et carcinomes thyroïdiens, s'ils sont décrits dans cette cohorte, le lien de causalité avec la mutation *PRKAR1A* c.709(-7-2)del6 n'étant pas parfaitement établi, la réalisation d'une échographie thyroïdienne pourrait n'être orientée qu'en fonction de la clinique. Cependant, le suivi proposé par l'étude de 2001 est relativement léger et par mesure de prudence, il pourrait être proposé de poursuivre la réalisation d'une échographie thyroïdienne au diagnostic, à répéter uniquement en cas d'anomalie échographique selon les recommandations du suivi établi pour la population générale.

Concernant le dépistage des tumeurs mammaires, celui-ci n'est pas recommandé systématique dans le papier de 2001. Dans la population générale, le dépistage du cancer du sein est réalisé à partir de 50 ans. Se pose la question s'il faut commencer ce dépistage plutôt pour les patients CNC compte-tenu de la fréquence assez élevée de cancer du sein mise en évidence dans l'étude EVA-CARNEY et s'il faut que ce dépistage précoce concerne aussi les patients porteurs de la mutation *PRKAR1A* c.709(-7-2)del6.

Concernant l'atteinte dermatologique, pour les patients CNC, la réalisation d'un bon examen dermatologique est important car de multiples lésions dermatologiques sont retrouvées chez les patients avec plus d'atteintes et car les myxomes cutanés peuvent nécessiter une prise en charge spécifique (33). Chez les patients porteurs de la mutation *PRKAR1A* c.709(-7-2)del6, un examen dermatologique par un dermatologue voir par l'endocrinologue prenant en charge le patient pourraient n'être réalisée qu'au diagnostic pour réaliser « un état des lieux » sans nécessairement une surveillance au long court compte tenu de la faible prévalence des lésions limitées aux lentigines.

Enfin, on peut se poser la question s'il faut ou non que la surveillance des cas index soit différente des apparentés qui pourraient avoir une pénétrance moins importante de la maladie.

L'établissement de recommandations d'expert serait nécessaire pour préciser les modalités de surveillance des patients atteints de CNC.

CONCLUSION

Cette large étude rétrospective multicentrique incluant 41 patients présentant la mutation c.709(-7-2)del6 de *PRKAR1A* permet de confirmer un phénotype peu sévère de CNC chez ces patients comme le suggéraient les données précédemment publiées par Groussin et al. en 2006 et Bertherat et al. en 2009. En particulier, en dehors des PPNAD, la prévalence des atteintes du CNC est faible (atteintes dermatologiques et hypophysaires), douteuse (atteintes thyroïdiennes, gonadiques, mammaires et osseuses) ou inexistante (atteintes cardiaques et nerveuses). Cela explique en partie la prévalence plus faible des manifestations du CNC observées dans l'étude EVA-CARNEY par rapport à l'étude de 2009 (8) compte-tenu d'un plus grand nombre de patients porteurs de cette mutation dans l'étude EVA-CARNEY. L'atteinte cardiaque et nerveuse sont des causes de morbi-mortalité importante du CNC. Leur absence chez les patients c.709(-7-2)del6 leur confère automatiquement un meilleur pronostic qui finalement va principalement dépendre de l'atteinte surrénalienne. Et là encore, l'atteinte surrénalienne semble un peu moins sévère que celle observée pour les autres patients PPNAD même si elle survient plutôt au 1^{er} pic de fréquence classiquement décrit. Les cas index développent peut-être une maladie un peu plus sévère que les apparentés qui pour la majorité répondent à peine aux critères diagnostiques du CNC définis en 2001(6).

L'idéal serait bien sûr de réaliser une étude prospective qui proposerait une évaluation complète standardisée aux patients CNC dans leur 5^{ème} ou 6^{ème} décennie pour confirmer l'absence ou la faible prévalence des atteintes du CNC. Cependant, bien que présentant des limites méthodologiques (tous les patients dépistés positifs n'ont pas été suivis et l'évaluation des différentes atteintes n'étaient pas exhaustive pour tous les patients inclus), le suivi régulier des patients de cette cohorte permet d'atteindre un âge à la dernière évaluation assez élevée pour se convaincre qu'ils ne vont pas développer d'autres manifestations de la maladie.

Il serait par contre, intéressant de comprendre pourquoi les patients porteurs de la mutation c.del709(-7-2)del6 développent un phénotype moins sévère que les autres patients CNC. Il avait été évoquée la persistance d'un épissage normal d'une faible part d'ARN messager et ainsi une haploinsuffisance moins évère. On peut poser l'hypothèse d'une absence

d'activation des autres voies de signalisation impliquée dans la tumorigénèse du CNC comme la voie MAPK ou la voie mTOR (Espiard et al.2019).

Finalement, les résultats de l'étude EVA-CARNEY et ce travail permettent de suggérer qu'une surveillance plus allégée puisse être proposée pour ces patients, probablement en maintenant tout de même le bilan annuel de la PPNAD qui est la principale atteinte. Cela permettrait une meilleure adhérence au suivi des patients (37% des patients mutés ayant refusé le suivi dans ce travail). Des recommandations d'expert sont maintenant donc nécessaires pour préciser les modalités de suivi des patients CNC avec une distinction pour les patients porteurs de la mutation c.709(-7-2)del6 de *PRKAR1A*.

RÉFÉRENCES

1. Shenoy BV, Carpenter PC, Carney JA. Bilateral primary pigmented nodular adrenocortical disease. Rare cause of the Cushing syndrome. *Am J Surg Pathol.* mai 1984;8(5):335-44.
2. Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore).* juill 1985;64(4):270-83.
3. 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.* mars 1986;61(3):165-72.
4. Rhodes AR, Silverman RA, Harrist TJ, Perez-Atayde AR. Mucocutaneous lentiginos, cardiomucocutaneous myxomas, and multiple blue nevi: the « LAMB » syndrome. *J Am Acad Dermatol.* janv 1984;10(1):72-82.
5. 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.* oct 1980;103(4):421-9.
6. 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.* sept 2001;86(9):4041-6.
7. Rothenbuhler A, Stratakis CA. Clinical and molecular genetics of Carney complex. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* juin 2010;24(3):389-99.
8. 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.* juin 2009;94(6):2085-91.
9. 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.* avr 2010;31(4):369-79.
10. Groussin L, Kirschner LS, Vincent-Dejean C, Perlempine 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.* déc 2002;71(6):1433-42.
11. 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.* 19 oct 1999;131(8):585-91.
12. 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.* févr 2013;4(1):119-33.
13. Groussin L, Jullian E, Perlempine 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.* sept 2002;87(9):4324-9.

14. Levy I, Medeiros S, Carneiro V, Greene E, Anselmo J, 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.* févr 2012;97(2):351-9.
15. Bertherat J. Adrenocortical cancer in Carney complex: a paradigm of endocrine tumor progression or an association of genetic predisposing factors? *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2012;97(2):387-90.
16. Boikos SA, Stratakis CA. Pituitary pathology in patients with Carney Complex: growth-hormone producing hyperplasia or tumors and their association with other abnormalities. *Pituitary.* 2006;9(3):203-9.
17. Kirschner LS. PRKAR1A and the evolution of pituitary tumors. *Mol Cell Endocrinol.* 15 sept 2010;326(1-2):3-7.
18. 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 JPEM.* avr 2000;13(4):373-9.
19. Espiard S, Bertherat J. Carney complex. *Front Horm Res.* 2013;41:50-62.
20. Jones GN, Manchanda PK, Pringle DR, Zhang M, Kirschner LS. Mouse models of endocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* juin 2010;24(3):451-60.
21. Lonser RR, Mehta GU, Kindzelski BA, Ray-Chaudhury A, Vortmeyer AO, Dickerman R, et al. Surgical Management of Carney Complex-Associated Pituitary Pathology. *Neurosurgery.* 1 mai 2017;80(5):780-6.
22. 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.* juill 1997;82(7):2037-43.
23. Bossis I, Voutetakis A, Bei T, Sandrini F, Griffin KJ, Stratakis CA. Protein kinase A and its role in human neoplasia: the Carney complex paradigm. *Endocr Relat Cancer.* juin 2004;11(2):265-80.
24. Washecka R, Dresner MI, Honda SAA. Testicular tumors in Carney's complex. *J Urol.* mars 2002;167(3):1299-302.
25. Chang B, Borer JG, Tan PE, Diamond DA. Large-cell calcifying Sertoli cell tumor of the testis: case report and review of the literature. *Urology.* sept 1998;52(3):520-2; discussion 522-523.
26. 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.* sept 2007;42(9):E13-15.
27. Wilkes D, McDermott DA, Basson CT. Clinical phenotypes and molecular genetic mechanisms of Carney complex. *Lancet Oncol.* juill 2005;6(7):501-8.
28. 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.* nov 2000;85(11):4359-66.
29. Maleszewski JJ, Larsen BT, Kip NS, Castonguay MC, Edwards WD, Carney JA, et al. PRKAR1A in the development of cardiac myxoma: a study of 110 cases including isolated and syndromic tumors. *Am J Surg Pathol.* août 2014;38(8):1079-87.

30. Jain S, Maleszewski JJ, Stephenson CR, Klarich KW. Current diagnosis and management of cardiac myxomas. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* avr 2015;13(4):369-75.
31. Casey Mairead, Mah Caroline, Merliss Andrew D., Kirschner Lawrence S., Taymans Susan E., Denio Alfred E., et al. Identification of a Novel Genetic Locus for Familial Cardiac Myxomas and Carney Complex. *Circulation.* 8 déc 1998;98(23):2560-6.
32. Stratakis CA. Genetics of Carney complex and related familial lentiginoses, and other multiple tumor syndromes. *Front Biosci J Virtual Libr.* 1 mars 2000;5:D353-366.
33. 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.* nov 2008;59(5):801-10.
34. 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.* oct 1997;205(1):221-7.
35. Carney JA, Stratakis CA. Ductal adenoma of the breast and the Carney complex. *Am J Surg Pathol.* sept 1996;20(9):1154-5.
36. 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.* août 1991;15(8):722-31.
37. Carney JA. Psammomatous melanotic schwannoma. A distinctive, heritable tumor with special associations, including cardiac myxoma and the Cushing syndrome. *Am J Surg Pathol.* mars 1990;14(3):206-22.
38. 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).* mars 2012;123(3):349-67.
39. Shields LBE, Glassman SD, Raque GH, Shields CB. Malignant psammomatous melanotic schwannoma of the spine: A component of Carney complex. *Surg Neurol Int.* 2011;2:136.
40. Watson JC, Stratakis CA, Bryant-Greenwood PK, Koch CA, Kirschner LS, Nguyen T, et al. Neurosurgical implications of Carney complex. *J Neurosurg.* mars 2000;92(3):413-8.
41. 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.* févr 2001;25(2):164-76.
42. 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.* sept 2006;56(9):538-42.
43. Barlow JF, Abu-Gazeleh S, Tam GE, Wirtz PS, Ofstein LC, O'Brien CP, et al. Myxoid tumor of the uterus and right atrial myxomas. *S D J Med.* juill 1983;36(7):9-13.
44. Gennari M, Stratakis CA, Hovarth A, Pirazzoli P, Cicognani A. A novel PRKAR1A mutation associated with hepatocellular carcinoma in a young patient and a variable Carney complex phenotype in affected subjects in older generations. *Clin Endocrinol (Oxf).* nov 2008;69(5):751-5.
45. 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.* 15 janv 2008;14(2):388-95.

46. Stratakis CA, Jenkins RB, Pras E, Mitsiadis CS, Raff SB, Stalboerger PG, et al. Cytogenetic and microsatellite alterations in tumors from patients with the syndrome of myxomas, spotty skin pigmentation, and endocrine overactivity (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab.* oct 1996;81(10):3607-14.
47. 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.* sept 2000;26(1):89-92.
48. Winter JM, Vaughan CJ, He J, Hatcher CJ, Casey M, Weremowicz S, et al. Mutations in the protein kinase A RIalpha regulatory subunit cause familial cardiac myxomas and Carney complex. *J Clin Invest.* sept 2000;106(5):R31-38.
49. Correa R, Salpea P, Stratakis CA. Carney complex: an update. *Eur J Endocrinol.* oct 2015;173(4):M85-97.
50. 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 RI α protein sequence into the 3'-untranslated open reading frame: proteasomal degradation leads to RI α haploinsufficiency and Carney complex. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2012;97(3):E496-502.
51. Horvath A, Giatzakis C, Robinson-White A, Boikos S, Levine E, Griffin K, et al. Adrenal hyperplasia and adenomas are associated with inhibition of phosphodiesterase 11A in carriers of PDE11A sequence variants that are frequent in the population. *Cancer Res.* 15 déc 2006;66(24):11571-5.
52. Horvath A, Mericq V, Stratakis CA. Mutation in PDE8B, a cyclic AMP-specific phosphodiesterase in adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 14 févr 2008;358(7):750-2.
53. Beuschlein F, Fassnacht M, Assié G, Calebiro D, Stratakis CA, Osswald A, et al. Constitutive activation of PKA catalytic subunit in adrenal Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 13 mars 2014;370(11):1019-28.
54. Carney JA, Lyssikatos C, Lodish MB, Stratakis CA. Germline PRKACA amplification leads to Cushing syndrome caused by 3 adrenocortical pathologic phenotypes. *Hum Pathol.* janv 2015;46(1):40-9.
55. Forlino A, Vetro A, Garavelli L, Ciccone R, London E, Stratakis CA, et al. PRKACB and Carney complex. *N Engl J Med.* 13 mars 2014;370(11):1065-7.
56. 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.* janv 2011;96(1):E208-214.
57. Groussin L, Horvath A, Jullian E, Boikos S, Rene-Corail F, Lefebvre H, et al. A PRKAR1A mutation associated with primary pigmented nodular adrenocortical disease in 12 kindreds. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2006;91(5):1943-9.
58. Caticha O, Odell WD, Wilson DE, Dowdell LA, Noth RH, Swislocki AL, et al. Estradiol stimulates cortisol production by adrenal cells in estrogen-dependent primary adrenocortical nodular dysplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 août 1993;77(2):494-7.
59. Pack SD, Kirschner LS, Pak E, Zhuang Z, Carney JA, Stratakis CA. Genetic and histologic studies of somatotrophic pituitary tumors in patients with the « complex of spotty skin

- pigmentation, myxomas, endocrine overactivity and schwannomas » (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab.* oct 2000;85(10):3860-5.
60. Freda PU, Beckers AM, Katznelson L, Molitch ME, Montori VM, Post KD, et al. Pituitary Incidentaloma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2011;96(4):894-904.
 61. Wade AN, Baccon J, Grady MS, Judy KD, O'Rourke DM, Snyder PJ. Clinically silent somatotroph adenomas are common. *Eur J Endocrinol.* juill 2011;165(1):39-44.
 62. Mazzaferri EL. Management of a Solitary Thyroid Nodule. *N Engl J Med.* 25 févr 1993;328(8):553-9.
 63. 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.* sept 2011;72(4):251-81.
 64. Desimone CP, Ueland FR, Miller RW, Ubellacker JM, Pavlik EJ, Elder J, et al. Frequency and disposition of ovarian abnormalities followed with serial transvaginal ultrasonography. *Obstet Gynecol.* août 2013;122(2 Pt 1):210-7.
 65. van Leeuwen RS, Dreijerink KM, Ausems MG, Beijers HJ, Dekkers OM, de Herder WW, et al. MEN1-Dependent Breast Cancer: Indication for Early Screening? Results From the Dutch MEN1 Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 01 2017;102(6):2083-90.
 66. Bandettini WP, Karageorgiadis AS, Sinai N, Rosing DR, Sachdev V, Scherthaner-Reiter MH, et al. Growth Hormone and Risk for Cardiac Tumors in Carney Complex. *Endocr Relat Cancer.* sept 2016;23(9):739-46.
 67. Aiello VD, de Campos FPF. Cardiac Myxoma. *Autopsy Case Rep.* 30 juin 2016;6(2):5-7.
 68. Debillon E, Velayoudom-Cephise F, Salenave S, Caron P, Chaffanjon P, Wagner T, et al. Unilateral Adrenalectomy as a First-Line Treatment of Cushing's Syndrome in Patients With Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 déc 2015;100(12):4417-24.
 69. Powell AC, Stratakis CA, Patronas NJ, Steinberg SM, Batista D, Alexander HR, et al. Surgical management of Cushing Syndrome secondary to micronodular adrenal hyperplasia. *Surgery.* juin 2008;143(6):750-8.
 70. Xu Y, Rui W, Qi Y, Zhang C, Zhao J, Wang X, et al. The role of unilateral adrenalectomy in corticotropin-independent bilateral adrenocortical hyperplasias. *World J Surg.* juill 2013;37(7):1626-32.
 71. Lowe KM, Young WF, Lyssikatos C, Stratakis CA, Carney JA. Cushing Syndrome in Carney Complex: Clinical, Pathological, and Molecular Genetic Findings in the 17 Affected Mayo Clinic Patients. *Am J Surg Pathol.* févr 2017;41(2):171-81.
 72. Guanà R, Gesmundo R, Morino M, Matarazzo P, Pucci A, Pasini B, et al. Laparoscopic Unilateral Adrenalectomy in Children for Isolated Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease (PPNAD): Case Report and Literature Review. *Eur J Pediatr Surg.* août 2010;20(4):273-5.
 73. Nagaraja V, Eslick GD, Edirimanne S. Recurrence and functional outcomes of partial adrenalectomy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 1 avr 2015;16:7-13.

74. Vezzosi D, Tenenbaum F, Cazabat L, Tissier F, Bienvenu M, Carrasco CA, et al. Hormonal, Radiological, NP-59 Scintigraphy, and Pathological Correlations in Patients With Cushing's Syndrome Due to Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease (PPNAD). *J Clin Endocrinol Metab.* 1 nov 2015;100(11):4332-8.
75. Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, Casadio E, Rinaldi E, Giampalma E, et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 1 mai 2014;2(5):396-405.
76. Raffaelli M, De Crea C, D'Amato G, Gallucci P, Lombardi CP, Bellantone R. Outcome of adrenalectomy for subclinical hypercortisolism and Cushing syndrome. *Surgery.* 2017;161(1):264-71.
77. Pogorzelski R, Toutounchi S, Ambroziak U, Krajewska E, Wołoszko T, Szostek M, et al. Effectiveness of unilateral laparoscopic adrenalectomy in ACTH-independent hypercortisolaemia and subclinical Cushing's syndrome - a retrospective study on a large cohort. *Endokrynol Pol.* 2018;69(4):411-5.
78. Maghrabi A, Yaqub A, Denning KL, Benhamed N, Faiz S, Saleem T. Challenges in the diagnostic work-up and management of patients with subclinical Cushing's syndrome and bilateral adrenal masses. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* juin 2013;19(3):515-21.
79. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2008;93(5):1526.
80. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, Baudin E, Berruti A, Krijger RR de, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol.* 1 oct 2018;179(4):G1-46.
81. Cazabat L, Souberbielle J-C, Chanson P. Dynamic tests for the diagnosis and assessment of treatment efficacy in acromegaly. *Pituitary.* 2008;11(2):129-39.
82. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2000;85(2):526-9.

ANNEXES

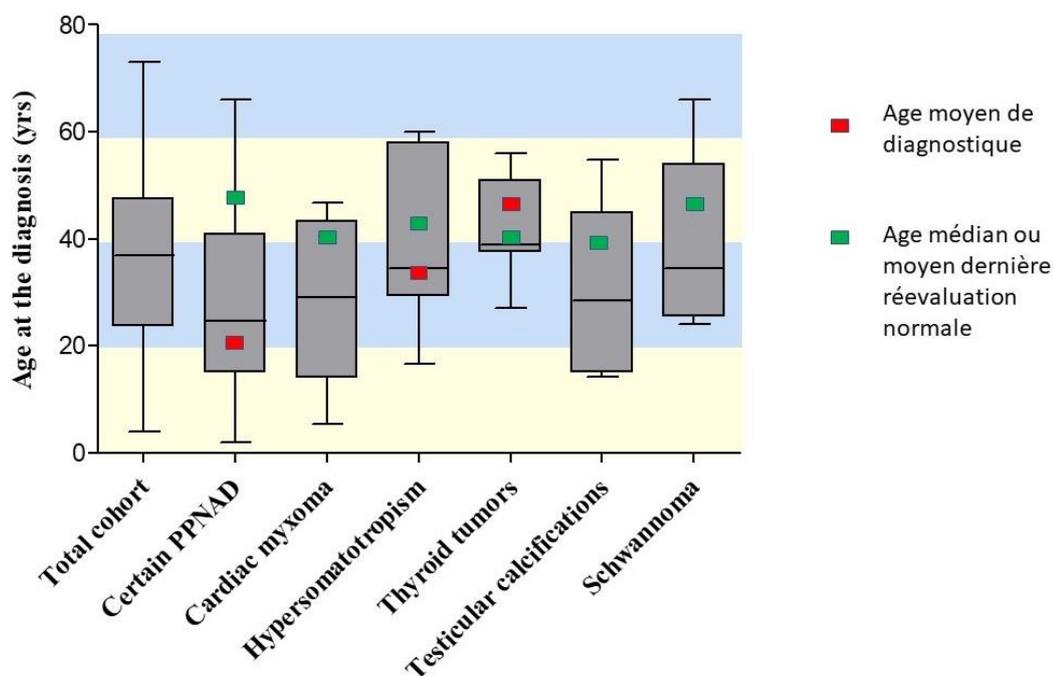
Annexe 1 : Principales atteintes par patient

Famille	Patient	Cas index	PPNAD	Lentigine	Hypersomatotropisme	Thyroïde	Nombre de manifestations	Patients asymptomatique
CNC1	CNC1_III_3	non	1				1	
CNC1	CNC1_II_8	oui	1				1	
CNC2	CNC2_II_4	oui	1	1		1	3	
CNC3	CNC3_III_8	non	1	1			2	
CNC3	CNC3_II_4	non	1	1			2	
CNC3	CNC3_III_5	non					0	1
CNC3	CNC3_III_4	non					0	1
CNC3	CNC3_II_2	non					0	1
CNC3	CNC3_II_3	oui	1				1	
CNC3	CNC3_II_1	non					0	1
CNC4	CNC4_III_5	non					0	1
CNC4	CNC4_II_6	non					0	
CNC5	CNC5_II_2	non	1	1		1	3	
CNC5	CNC5_III_2	non					0	1
CNC5	CNC5_IV_1	oui	1	1			2	
CNC5	CNC5_IV_2	non		1			1	
CNC5	CNC5_III_1	non		1			1	
CNC6	CNC6_II_1	oui	1				1	
CNC7	CNC7_II_4	non	1				1	
CNC7	CNC7_III_1	non					0	1
CNC7	CNC7_III_8	non					0	1
CNC7	CNC7_II_3	non	1				1	
CNC7	CNC7_II_5	non	1				1	
CNC7	CNC7_III_7	oui	1				1	
CNC7	CNC7_II_2	non					0	1
CNC8	CNC8_II_1	oui	1	1	1		3	
CNC8	CNC8_II_2	non	1	1	1		3	
CNC8	CNC8_I_1	non	1		1		2	
CNC9	CNC9_III_1	oui	1				1	
CNC9	CNC9_III_2	non					0	1
CNC9	CNC9_II_2	non					0	1
CNC9	CNC9_II_3	non					0	1
CNC10	CNC10_I_1	oui	1			1	2	
CNC10	CNC10_II_1	non				1	1	
CNC11	CNC11_II_3	oui	1				1	
CNC12	CNC12_III_2	non	1				1	
CNC12	CNC12_III_1	oui	1				1	
CNC13	CNC13_II_1	oui	1				1	
CNC14	CNC14_II_2	non				1	1	
CNC14	CNC14_III_2	oui	1				1	
CNC15	CNC15_I_1	oui	1				1	

Annexe 2 : Fréquence de dépistage et pénétrance par famille

Famille	Nombre de patients	Pourcentage des patients dépistés(n=)	Pourcentage des patients mutés(n=)	Nombre de patients suivis	Nombre de patients avec manifestation	Nombre de femmes avec manifestation	Nombre d'hommes présentant manifestation
CNC1	13	38% (n=5)	40%(n=2)	2	1	1	0
CNC2	7	28% (n=2)	40%(n=2)	1	1	1	0
CNC3	18	66% (n=12)	66%(n=8)	7	3	3	0
CNC4	12	58% (n=7)	50%(n=6)	2	1	1	1
CNC5	14	78% (n=11)	12%(n=8)	5	4	3	1
CNC6	6	50% (n=3)	100%(n=3)	1	1	0	1
CNC7	17	76% (n=13)	61 %(n=8)	7	4	2	2
CNC8	4	75% (n=3)	100%(n=3)	3	3	3	0
CNC9	7	100% (n=7)	71%(n=5)	4	1	1	0
CNC10	2	100% (n=2)	100%(n=2)	2	2	1	0
CNC11	7	71% (n=5)	60%(n=3)	1	1	1	0
CNC12	9	100% (n=9)	44%(n=4)	2	2	1	0
CNC13	6	100% (n=5)	80%(n=4)	1	1	1	0
CNC14	5	100% (n=5)	80%(n=4)	2	2	1	1
CNC15	5	20% (n=1)	100%(n=1)	1	1	1	0

Annexe 3 : Comparaison du suivi dans notre cohorte par rapport à 2009



AUTEUR : Nom : ABDERRAHMANE

Prénom : FATIMETOU

Date de Soutenance : 23 Septembre 2019

Titre de la Thèse : Etude de 41 patients présentant la mutation c.709(-7-2)del6 du gène *PRKAR1A*

Thèse - Médecine - Lille 2013

Cadre de classement : Endocrinologie

DES + spécialité : ENDOCRINOLOGIE-DIABETOLOGIE-METABOLISME

Mots-clés : mutation c.709(-7-2)del6, *PRKAR1A*, PPNAD, lentigines, hypersomatotropisme, nodules thyroïdiens, myxome cardiaque, schwannome

Contexte Le complexe de Carney (CNC) est une néoplasie endocrinienne et non endocrinienne liée à des mutations du gène *PRKAR1A*. Les données de la littérature suggèrent que le phénotype des patients porteurs de la mutation c.709(-7-2)del6 se limite aux PPNAD (Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease), lentigines, lésions thyroïdiennes et aux anomalies infracliniques du bilan somatotrope, sans développer de myxomes cardiaques ou de schwannomes.

Méthode : Cette étude, rétrospective, multicentrique, portant sur les patients présentant cette mutation, détermine la fréquence et l'âge de diagnostic des différentes atteintes.

Résultats : 41 patients, issus de 15 familles, ont été inclus. 24 patients ont eu un diagnostic de PPNAD à un âge médian de 24 ans. Pour les 17 patients ne présentant pas de PPNAD, le dernier test de freinage minute avait été réalisé à un âge médian de 55 ans. 9 patients présentaient des lentigines (22%) diagnostiquées à un âge médian de 43 ans (IQR :27). Trois patientes âgées entre 36 et 58 ans présentaient un hypersomatotropisme fluctuant, sans acromégalie. 5 patients (13%) présentaient une atteinte thyroïdienne pouvant rentrer dans le cadre du CNC (dont 1 cas de carcinome papillaire), diagnostiquée à un âge moyen de 46+/-15 ans. Aucune patiente ne présentait de lésions ovariennes ou mammaires rentrant dans le cadre typique d'un CNC. Aucun patient ne présentait de myxome cardiaque sur la dernière imagerie réalisée à un âge moyen de 40 +/-15 ans ou de schwannome sur la dernière IRM médullaire faite à un âge médian de 46 ans (IQR :14).

Conclusion : Notre étude tend à confirmer le phénotype limité des patients porteurs de cette mutation. Un suivi allégé pourrait être proposé par rapport aux autres patients CNC.

Composition du Jury :

Président : Pr VANHYGHEM Marie Christine

Assesseurs : Pr BERTHERAT Jérôme, Dr CARDOT-BAUTERS Catherine, Dr ESPIARD Stéphanie

