

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2011

Thèse N° 3118

**ACROMEGALIE DANS LE COMPLEXE DE CARNEY
ANALYSE DE 7 OBSERVATIONS
REVUE DE LA LITERATURE**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 15 Avril 2011

Par

Adjoa Sika EKLU-NATEY

Née le 21 Juin 1982 à Lomé (TOGO)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Madame le Professeur ARCHAMBEAUD

Président

Monsieur le Professeur BERTHERAT

Juge

Madame le Professeur CORNU

Juge

Madame le Professeur TEISSIER

Juge

Madame le Docteur GALINAT

Membre invité

2 rue du Dr Marcland
87025 Limoges cedex
Tél. 05 55 43 58 00
Fax 05 55 43 58 01
www.unilim.fr



Université
de Limoges

FACULTÉ
DE MÉDECINE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VALLEIX Denis

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur MOREAU Jean-Jacques
Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEAULIEU Pierre	ANESTHESIOLOGIE et REANIMATION CHIRURGICALE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (C.S)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry (C.S)	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (Sur 31/08/2011)	PEDIATRIE
DENIS François (Sur 31/08/2011)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (C.S)	MEDECINE ET SANTE DU TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel (Sur 31/08/2012)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FEISS Pierre (Sur 31.08.2013)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S) (Retraite au 04.10.10)	REANIMATION MEDICALE
GUIGONIS Vincent	PÉDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (CS)	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MELLONI Boris (C.S)	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques (C.S)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE

MOULIES Dominique (C.S) (Sur. 31.08.2013)	CHIRURGIE INFANTILE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PARAF François	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
PLOY Marie-Cécile (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves (C.S)	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis (C.S)	GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (Sur 31/08/2011)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
STURTZ Franck (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel (C.S)	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis (C.S)	ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE
VANDROUX Jean-Claude (Sur 31/08/2011)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
VERGNENEGRE Alain (C.S)	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice (C.S)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (C.S)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse (C.S)	PHYSIOLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE - MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE – CHIRURGIE DIGESTIVE
ESCLAIRE François	BIOLOGIE CELLULAIRE
FUNALOT Benoît	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MOUNIER Marcelle	BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE – HYGIENE HOSPITALIERE
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VINCENT François	PHYSIOLOGIE

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
----------------	----------------

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
----------------	---------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel	MÉDECINE GÉNÉRALE
BUISSON Jean-Gabriel	MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie	MEDECINE GENERALE
PREVOST Martine	MEDECINE GENERALE

Je dédie ce travail :

A Celui sans qui ce travail n'aurait même pas vu le jour.

A mon fils Eryvn, mon rayon de soleil.

A mon mari Simplicie, qui a courageusement supporté de ne pas beaucoup voir sa femme ses derniers temps.

A ma sœur Koko, qui à tout point de vue, a toujours été là pour moi ainsi que Edem son mari.

A ma sœur Grazia, qui m'a beaucoup soutenu financièrement

A mes parents Damien et Justine, pour les sacrifices consentis, pour que je puisse en arriver là.

A Peace, Kamira et Claire qui ne pourront pas assister à ma présentation et que j'embrasse très fort !

A Lydie, tu es pour moi une 2^{ème} mère.

A notre petit groupe de maison, merci pour votre encouragement et vos prières.

A Luc, pour ton aide précieuse en informatique.

A notre président de thèse

Madame le Professeur ARCHAMBEAUD
Professeur des Universités de Médecine Interne
Médecin des Hôpitaux
Chef de service

Nous vous remercions de nous avoir confié ce travail qui vous tenait à cœur.
Soyez assurée de notre reconnaissance pour votre aide et votre soutien.

A nos juges

Monsieur le Professeur BERTHERAT
Professeur des Universités de
Médecin des Hôpitaux

Nous avons été très impressionnées par l'importance et la qualité de votre publication sur le sujet.
C'est un immense honneur de vous compter parmi nos juges

Madame le Professeur CORNU
Professeur des Universités en Chirurgie thoracique
et cardiovasculaire
Praticien Hospitalier

Les trois patients que vous avez opérés ont été séduits par votre

travail et votre amabilité

Madame le Professeur TEISSIER-CLEMENT
Professeur des Université d'Endocrinologie, Diabétologie,
Maladies Métaboliques et Médecine de la Reproduction
Praticien Hospitalier

Soyez assurée de notre profonde reconnaissance pour la qualité de votre enseignement, votre amabilité et votre disponibilité

Au Docteur GALINAT

J'ai beaucoup appréciée d'avoir été encadrée par toi lors de mon tout premier stage dans le service.

Au Docteur MAUSSET

Merci pour tout ce que vous m'avez appris dans la prise en charge des patients diabétiques et dans la diététique.

Au Docteur LOPEZ

J'ai pu apprécier ton sens clinique, ta perspicacité et ton savoir-faire auprès des patients.

Au Docteur DRUTEL

Je suis très honorée d'être ta future « colocataire de bureau »

Au Docteur PIVOIS

Ta disponibilité, ta patience et ta rigueur dans le travail sont pour moi un exemple et j'espère pouvoir faire aussi bien que toi.

A tous le personnel du service d'endocrinologie

C'est un plaisir de faire partie de cette équipe.

PLAN

INTRODUCTION

LES ADENOMES HYPOPHYSAIRES

LES ADENOMES SOMATOTROPES

- A. LE SYNDROME TUMORAL
- B. L'EXCES DE SECRETION HORMONALE

L'ACROMEGALIE

- A. SIGNES FONCTIONNELS ET GENERAUX
- B. DESCRIPTION CLINIQUE
 - 1) *Le syndrome dysmorphique*
 - 2) *L'atteinte osseuse*
 - a) Au niveau cranio-facial,
 - b) Les extrémités
 - c) Au niveau du tronc,
 - d) La corticale diaphysaire des os longs
 - 3) *Les manifestations cardiovasculaires :*
 - a) L'Hypertension artérielle
 - b) La cardiomyopathie hypertrophique
 - c) L'atteinte valvulaire : augmente aussi avec l'ancienneté de la maladie.
 - 4) *Les problèmes respiratoires :*
 - 5) *Les complications tumorales*
 - 6) *Les perturbations métaboliques*
 - 7) *Autres*
- C. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE]
- D. L'IMAGERIE [21]
- E. BILAN FONCTIONNEL
- F. CARACTERISTIQUES ANATOMOPATHOLOGIQUES]
- G. TUMORIGENESE]
- H. TRAITEMENT
 - 1) *Chirurgie :*
 - 2) *La radiothérapie*
 - 3) *Les analogues de la somatostatine*
 - 4) *Les agonistes dopaminergiques (Bromocriptine, Cabergoline)*
 - 5) *Les antagonistes de la GH : Le pegvisomant*
- I. CRITERES DE GUERISON

LES FORMES GENETIQUES D'ACROMEGALIE

- A. LE SYNDROME DE NEOPLASIE ENDOCRINE MULTIPLE DE TYPE 1 (NEM1)
- B. LA NEM4 :
- C. LES FAMILIAL ISOLATED PITUITARY ADENOMAS (FIPA) OU ADENOMES HYPOPHYSAIRES FAMILIAUX ISOLEES
- D. LE COMPLEXE DE CARNEY
- E. LE SYNDROME DE McCUNE ALBRIGHT

LE COMPLEXE DE CARNEY

- A. ASPECTS GENETIQUES
- B. MANIFESTATIONS CLINIQUES
 - 1) *Les lésions cutanées*
 - a) Les lentigines.
 - b) Les Naevus bleu épithélioïdes.
 - c) Les myxomes cutanéomuqueux.
 - d) Les taches café au lait et autres taches de naissances
 - 2) *La dysplasie micronodulaire cortico-surrénalienne pigmentée primitive (DN CPP)*
 - 3) *Les tumeurs testiculaires*
 - 4) *Les myxomes cardiaques*

- 5) *Les nodules thyroïdiens*
- 6) *Les lésions mammaires : dans 20% des patients*
- 7) *Les tumeurs Ovariennes*
- 8) *Les adénomes hypophysaires*
- 9) *Les Schwannomes Mélanotiques Psammomateux*
- 10) *Les Ostéochondromyxomes : <10%*
- 11) *Autres lésions, encore plus rares :*
- C. BILAN COMPLEMENTAIRE/SURVEILLANCE
- D. CRITERES DIAGNOSTIQUES :
- E. PENETRANCE ET ESPERANCE DE VIE
- F. ENQUETE GENETIQUE

ACROMEGALIE DANS LE COMPLEXE DE CARNEY

- A. SPECIFICITES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES
- B. ASPECTS HISTOLOGIQUES
- C. ASPECTS GENETIQUES
 - 1) *Mutation germinale*
 - 2) *Anomalies chromosomiques*
 - 3) *Perte d'hétérozygotie*

A PROPOS DE 7 OBSERVATIONS

- A. LA FAMILLE LIMOUSINE (SERVICE DU Pr ARCHAMBEAUD)
- B. OBSERVATIONS PARISIENNES (Pr BERTHERAT)

DISCUSSION

- A. SYNDROME DE CUSHING
- B. MYXOMES CARDIAQUES
- C. L'ACROMEGALIE
 - 1) *Acromégalie familiale*
 - 2) *Age du diagnostic*
 - 3) *Caractéristiques hormonales :*
 - 4) *Caractéristique des adénomes*
 - 5) *Pénétrance*
 - 6) *Aspects génétiques :*
 - 7) *Le lien entre myxomes cardiaques et taux élevés de GH*

CONCLUSION

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

SERMENT D'HIPPOCRATE

INTRODUCTION

L'acromégalie est une maladie rare, connue depuis l'antiquité. Elle est liée à une hypersécrétion d'hormone de croissance (Growth hormone, GH), à l'origine d'un tableau dysmorphique touchant préférentiellement les extrémités et la face. Lorsque l'hypersécrétion de GH précède la fusion des cartilages de croissance, elle conduit à un gigantisme.

La première description médicale de l'acromégalie daterait du XVIème siècle alors que le nom de la maladie et l'identification du tableau clinique complet a été faite par Pierre Marie, à Paris en 1886.

Le lien entre un adénome hypophysaire, une acromégalie clinique et un gigantisme ne sera établi que dans la seconde partie du XIXème siècle.

L'acromégalie est le plus souvent isolée, sporadique. Elle peut également s'intégrer dans une histoire familiale (FIPA) ou appartenir à une unité syndromique telle la Néoplasie Endocrine Multiple type 1 ou 4, le syndrome de McCune Albright ou le Complexe de Carney.

Le Complexe de Carney est une maladie autosomique dominante associant des lésions d'hyperpigmentation cutanée, des myxomes notamment cutanés et cardiaques, ainsi qu'une hyperactivité endocrinienne. Cette hyperactivité endocrinienne se caractérise principalement par une dysplasie micronodulaire cortico-surrénalienne pigmentée primitive ; et dans 10% des cas, par une acromégalie.

Nous présentons, au travers d'une revue de la littérature et de 7 observations cliniques, les principales caractéristiques de l'acromégalie dans ce syndrome.

LES ADENOMES HYPOPHYSAIRES

Les adénomes hypophysaires constituent la 3^{ème} cause de tumeurs intra crâniennes et font partie des tumeurs les plus fréquentes chez l'homme [34].

En 2006, une étude liégeoise a permis de revoir à la hausse la prévalence des adénomes hypophysaires cliniquement actifs : 1/1064 individus [32]. Auparavant, ils étaient largement sous-estimés, à cause de la variabilité clinique sécrétoire et tumorale.

Il semblerait que la prévalence des incidentalomes hypophysaires soit également élevée, de 16.7% (14.4% dans les séries autopsiques et 22,5% dans les séries radiologiques) [34].

Les adénomes à prolactines constituent le groupe le plus fréquent, suivi des adénomes somatotropes [2].

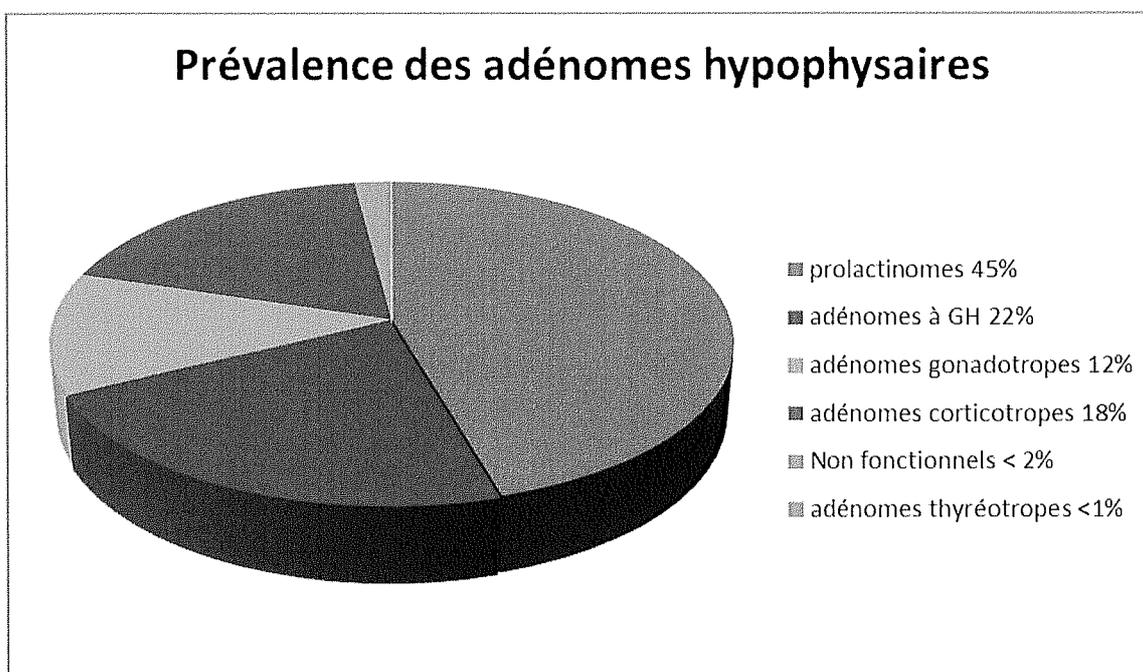


Figure 1 : Répartition des différents types d'adénomes hypophysaires sur une série opératoire de 189 patients opérés en une année à l'hôpital Foch, Suresnes.

D'après Chanson [22]

LES ADENOMES SOMATOTROPES

[21]

Les adénomes somatotropes réalisent le tableau clinique du gigantisme ou de l'acromégalie selon qu'ils se développent avant la puberté ou à l'âge adulte.

Comme tout adénome hypophysaire, leur sévérité est déterminée par le développement tumoral et l'hypersécrétion hormonale [2]

A. Le syndrome tumoral

Il se caractérise par :

- Des céphalées : elles sont frontales et rétro orbitaires. Dans le cas de l'adénome à GH, elles sont autant liées à la taille de la tumeur qu'à l'hypersécrétion de GH.
- Des troubles visuels. Ils sont causés par l'expansion supra sellaire de la tumeur, entraînant une compression chiasmatique. Celle-ci se traduit par une quadranopsie temporale supérieure pouvant évoluer vers une hémianopsie bitemporale voire une cécité.

Par ailleurs,

- On peut observer une hydrocéphalie et une hypertension intracrânienne en cas de prolifération tumorale majeure avec compression du 3ème ventricule.
- Une rhinorrhée de liquide céphalo rachidien, lorsque la tumeur entraîne une lyse du plancher sellaire avec invasion du sinus sphénoïdal.
- Dans le cas d'extension latéro sellaire, le sinus caverneux est envahi, entraînant au maximum, une compression des nerfs oculomoteurs, voire du trijumeau et dans les cas extrêmes, du lobe temporal avec épilepsie focale.

B. L'excès de sécrétion hormonale

Il est responsable du tableau clinique de l'acromégalie avec syndrome dysmorphique , complications rhumatologiques, cardio respiratoires, tumorales et métaboliques responsable du tableau clinique de l'acromégalie avec syndrome dysmorphique , complications rhumatologiques, cardio respiratoires, tumorales et métaboliques.

L'ACROMEGALIE

Sa prévalence serait 40 à 70 cas par millions d'habitants et son incidence de 3 à 4 cas par millions par an [50], probablement sous-estimées. En effet, Plusieurs études récentes suggèrent des taux allant jusqu'à 130 à 1000 cas par million [26, 91].

Le sex ratio est de 1.

Dans 95% des cas, l'acromégalie est liée à la présence d'un adénome hypophysaire mais elle peut également être secondaire :

- à une hypersécrétion de la Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH), d'origine hypothalamique ou ectopique ;
- ou à une hypersécrétion de GH par un adénome hypophysaire ectopique ou par une tumeur périphérique (pancréas, lymphome)

L'acromégalie est associée à une surmortalité de 30%, directement corrélée au taux de GH. Les patients décèdent de causes cardiovasculaires (60%), respiratoires (25%) et de cancer (15%). L'espérance de vie des patients non traités serait réduite de 10 ans [47-49, 88]

Il existe des formes sporadiques et familiales, génétiques (5%)

Nous donnerons la description de la forme générale, sporadique puis nous mettrons en évidence les particularités existantes dans les formes familiales et plus particulièrement dans le complexe de Carney, au travers de l'étude de cas cliniques et d'une revue de la littérature.

A. Signes fonctionnels et généraux [19, 21, 73, 75, 77]

La plainte principale du patient est une asthénie. Il se plaint aussi de sueurs nocturnes malodorantes, arthralgies, paresthésies des mains, céphalées, et troubles visuels. Des troubles de la libido peuvent également faire partie du tableau.

B. Description clinique [19, 21, 73, 75, 88]

1) Le syndrome dysmorphique

Il s'installe lentement, rendant le diagnostic souvent tardif et généralement porté par un œil étranger. Le retard diagnostique est estimé à 8 ans en moyenne

Les extrémités s'élargissent en battoir, les doigts deviennent épais et boudinés, poussant le patient à faire élargir au moins une fois bague ou alliance. La paume des mains et la plante des pieds s'épaississent également. On retrouve à l'interrogatoire un changement de pointure de chaussures.

L'acromégale a la peau très épaisse, et grasse, un nez épaté, un prognathisme, les traits et rides épaissis donnant un aspect cérébriforme. Le front est bombé, les arcades sourcilières et pommettes saillantes.

L'épaississement du tissu cutané est dû à des dépôts sous cutanés de glycosaminoglycanes et de collagène.

L'interrogatoire permet d'isoler d'autres signes d'hypersécrétion de GH tels que les sueurs, nocturnes et malodorantes. Le patient se plaint également de douleurs articulaires et de paresthésies des mains voire d'un véritable syndrome du canal carpien. Celui-ci étant plus lié à un œdème du nerf médian qu'à un phénomène compressif. Il est présent chez plus de 60% des acromégales avec des anomalies électrophysiologiques dans près de 100% des cas.

Le syndrome de Raynaud n'est pas rare.

Il existe d'autres manifestations cutanée, moins connues et peu spécifiques [56]:

- *Le cutis verticis gyrata* : correspond au degré extrême de l'épaississement des plis du scalp conférant un aspect cérébriforme (cuir chevelu de bouledogue). Ne survient que chez l'homme.
- *L'acanthosis Nigricans* : pigmentation brun-noir, d'aspect sale, au niveau des plis,
- *Les papillomes pédiculés et/ou végétations*
- *L'hypertrichose et l'hyperpigmentation cutanée*
- *Les kératoses (« verrues ») séborrhéiques du tronc*
- *L'acnée, la mastocytose et le pyoderma gangrenosum*

2) L'atteinte osseuse

L'IGF1 stimule la formation de l'os périosté, accélère la croissance et le remodelage osseux. Ainsi,

a) Au niveau cranio-facial.

Les mandibules deviennent proéminentes, les maxillaires s'épaississent, provoquant un écarté dentaire, l'os propre du nez s'élargit et le front bombé.

Sur les radiographies, on observe un épaississement de la voûte crânienne et des proéminences, une hyperostose frontale interne, une condensation des parois de la selle avec hypertrophie des clinoides et saillie du tubercule de la selle décrivant le « bec acromégalique »

La modification de la voix est liée à l'hypertrophie des sinus et les modifications des cartilages laryngés. La voix devient profonde et cavernueuse.

b) Les extrémités

En plus de l'hypertrophie des parties molles, les extrémités sont élargies par une hypertrophie de la houppe des phalangettes, un élargissement de leur base, un épaississement des corticales diaphysaires sans liseré périosté et un épaississement des interlignes articulaires par épaississement du cartilage articulaire.

c) Au niveau du tronc.

Le squelette axial s'élargit avec cyphose dorsale et hyperlordose compensatrice. La partie inférieure du sternum devient saillante et les côtes s'allongent, par croissance des articulations chondrocostales. Au maximum se développe un aspect de « polichinelle »

d) La corticale diaphysaire des os longs

La corticale diaphysaire des os longs et leurs interlignes articulaires s'épaississent également avec parfois formation d'ostéophytes.

La densité osseuse est normale sauf si l'acromégalie s'associe à d'autres anomalies hormonales.

En conséquence :

Les patients se plaignent d'arthralgies et de myalgies diffuses (50-70% des acromégales). Les douleurs concernent typiquement les grosses articulations : genoux, épaules, mains, poignets et hanches.

A ce stade, le traitement de l'acromégalie corrige l'épaississement du cartilage articulaire et peut faire disparaître les symptômes.

- L'arthropathie acromégalyque périphérique s'installe en moyenne 10 ans après le diagnostic, le plus souvent après l'âge de 45 ans et peut entraîner au fil du temps une limitation des amplitudes articulaires.

Elle est en général mécanique. Plus rarement, les douleurs peuvent prendre un rythme inflammatoire avec développement d'un épanchement intra articulaire, par association à une chondrocalcinoïse.

A ce stade, les radiographies montrent un élargissement des interlignes articulaires, une ostéophytose parfois exubérante avec exostose des surfaces osseuses et ossification tendineuse.

L'évolution se fait vers une arthropathie destructrice.

L'arthropathie évolue pour son propre compte et n'est pas influencée par la guérison de l'acromégaly.

- L'atteinte du squelette axial.

Les patients s'en plaignent dans 40 à 50% des cas

Elle se caractérise surtout par des lombalgies, des signes de compression nerveuse (cruralgies, sciatalgies), pouvant aller jusqu'au canal lombaire étroit.

Sur les radiographies, on retrouve une augmentation du diamètre antéro-postérieur des corps vertébraux, avec un aspect biconcave des vertèbres, une concavité exagérée du mur postérieur, une fausse platispondylie et parfois une hyperostose ankylosante. Les coulées ostéophytiques antérieures et latérales des corps vertébraux, l'aspect biconcave des vertèbres et la concavité exagérée du mur vertébral postérieur réalise le tableau de spondylose d'Erdheim.

3) Les manifestations cardiovasculaires :

a) L'Hypertension artérielle

20 à 50% des patients développent une hypertension artérielle qui devient plus fréquente avec l'âge avancé du patient, le taux élevé de GH et l'ancienneté de la maladie.

Elle est la conséquence de 2 mécanismes :

- Une augmentation du volume plasmatique (de 10 à 40%), provoquée par la réabsorption de sodium au niveau du tube contourné distal.
- Un dysfonctionnement endothélial.

b) La cardiomyopathie hypertrophique

Elle est constante dans la maladie, pouvant être présente chez les sujets jeunes et même en absence de toute hypertension. L'hypertension constitue néanmoins un facteur aggravant.

Au début, l'atteinte cardiaque est asymptomatique mais à l'échographie il existe déjà une hypertrophie du ventricule gauche responsable d'une dysfonction diastolique avec trouble de la relaxation probablement causé par l'œdème et la fibrose de la paroi ventriculaire.

La fonction systolique est initialement préservée au repos grâce à l'augmentation de la contractilité myocardique (syndrome hyperkinétique) ; mais s'altère à l'effort, se manifestant par une dyspnée d'effort.

Il peut s'y associer des troubles du rythme (48% des acromégales présentent des extrasystoles ventriculaires) et de la conduction, pauci symptomatiques, liés à l'œdème et à la fibrose et persistant après traitement de l'acromégaly.

L'évolution vers une cardiomyopathie dilatée avec insuffisance cardiaque dépend de l'hypersécrétion prolongée de GH et de l'association à d'autres facteurs aggravants tels que le diabète, l'hypertension et le syndrome d'apnées du sommeil.

c) L'atteinte valvulaire : augmente aussi avec l'ancienneté de la maladie.

4) Les problèmes respiratoires :

Les perturbations de la fonction respiratoire sont causées par les modifications anatomiques osseuses, cartilagineuses, musculaires du thorax et de tout le tractus respiratoire.

Les apnées du sommeil sont très fréquentes (60-80% de tous les acromégales et 93% des acromégales cliniquement suspects), le plus souvent obstructives et peuvent persister après traitement de l'acromégalie. Chez ces patients un dépistage systématique doit donc être réalisé, la polysomnographie étant l'examen de référence. Un syndrome d'apnées du sommeil sévère, c'est-à-dire nécessitant l'appareillage du patient, est trouvé chez 65 % des patients (Cortet-Rudelli C, données non publiées)

5) Les complications tumorales

On retrouve des polypes coliques chez 45% des patients acromégales. Le risque de cancer colique est multiplié par 2 à 3. Un dépistage systématique est préconisé dès l'âge de 20 ans (Consensus français)

Il y a également un risque de nodules thyroïdiens et goitres. Les nodules peuvent s'autonomiser. Le risque de dégénérescence cancéreuse ne semble pas supérieur à la population générale.

6) Les perturbations métaboliques

La GH est une hormone hyperglycémiant. En excès, elle engendre une insulino-résistance. 16 à 46% des acromégales seraient intolérants au glucose et 20 à 56% seraient diabétiques selon les séries.

La GH a également une action lipolytique, hydrolysant les triglycérides en acides gras libres et glycérol.

Elle entraîne aussi une hypercalciurie.

7) Autres [56]

Hormis l'altération du champ visuel lié à l'effet de masse tumorale intracérébral, le patient acromégale peut exprimer :

- Une sécheresse oculaire, par kératite sèche, favorisée par le dysfonctionnement des glandes de Meibomius palpébrales. Le tableau clinique complet se caractérise par une blépharite chronique, télangiectasie du bord libre de la paupière, meibomiite et au maximum, chalazion et rosacée oculaire, ulcères et opacités cornéennes.
- Une baisse d'acuité visuelle par cataracte précoce

- Des myodésopsies par atteinte du vitré dont la consistance est dense et fibrillaire dans l'acromégalie
- Des cas d'hypertrophie des muscles oculomoteurs ont été décrits de même que le glaucome chronique à angle ouvert survenant très tardivement, par rétrécissement concentrique bilatéral et irréversible du champ visuel.
- Nous citons également le nævus choroïdien ainsi les complications vasculaires et les névrites optiques ischémiques antérieures aiguës non artéritiques dont la prévalence serait également supérieure à la population générale.

C. Diagnostic biologique [23]

Le diagnostic est suspecté si :

-le taux de GH (moyenne) en base est supérieur à 0.4 ng/ml (1.2mUI/l)

Normes répondant au standard international IS 98/574 (GH recombinante) recommandé par la Société Française de Biologie Clinique, en 2004 et par les experts européens en 2006.

-et/ou l'IGF1 est supérieure aux normes pour l'âge

Le diagnostic est confirmé si la sécrétion de GH n'est pas freinée par une hyperglycémie provoquée orale (HGPO), c'est-à-dire si la GH (nadir) reste supérieure à 0.3 ng/ml (1mUI/l) après une charge glucosée de 75 g per os.

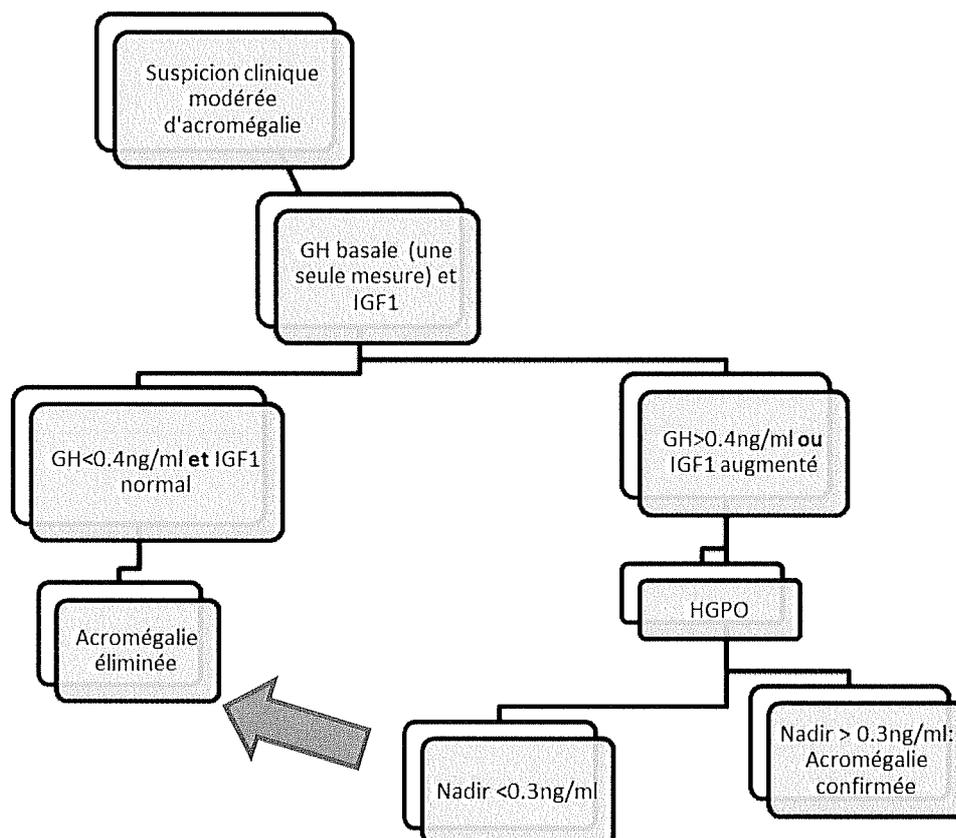


Figure 2 : Arbre décisionnel pour le diagnostic d'acromégalie en cas de suspicion clinique modérée, d'après le Consensus National Français sur la prise en charge de l'acromégalie [23]

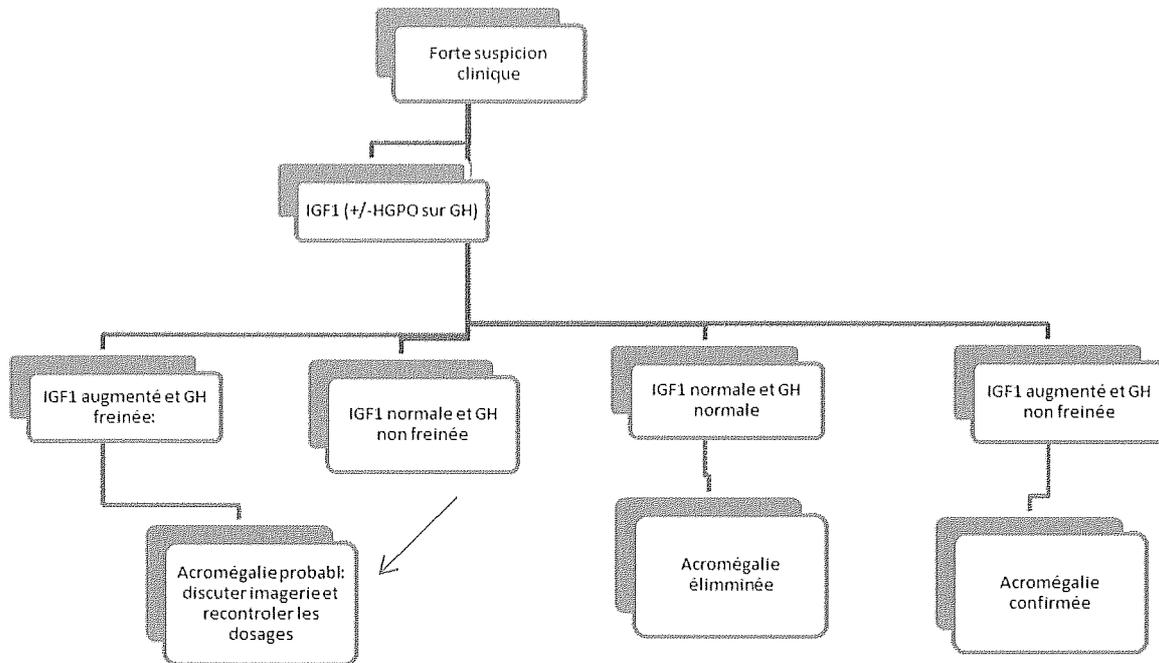


Figure 3 : Arbre décisionnel pour le diagnostic d'acromégalie en cas de forte présomption clinique, d'après le Consensus Français sur la prise en charge de l'Acromégalie [23]

10% des acromégales ont une réponse paradoxale à l'HGPO

On peut également observer une augmentation de la protéine porteuse de l'IGF1 (l'IGFBP3) et une augmentation de la GH après stimulation au TRH, à la GnRH et à la GHRH mais ces tests n'ont pas d'utilité diagnostique.

D. L'imagerie [21]

La radiographie standard n'est plus d'actualité.

Elle montre la déformation de la selle turcique ainsi que des phénomènes érosifs. Un aspect de double fond sur le profil et, d'obliquité du plancher sellaire de face permettait d'évoquer une lésion à développement asymétrique.

Le scanner a été supplanté par l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui est actuellement l'imagerie de référence pour tous les adénomes hypophysaires.

L'IRM hypophysaire est réalisée par coupes fines, de 2-3 mm, en écho de spin, avec des coupes coronales et sagittales T1, sans et avec injection de gadolinium.

Les adénomes à GH sont le plus souvent des macroadénomes (72 à 86% des cas) [69], d'expression clinique vers l'âge de 45 ans. Ils restent presque toujours intra hypophysaires et siègent dans la portion antérieure des lobes latéraux de l'hypophyse. Leur architecture est généralement diffuse avec souvent une suffusion hémorragique. Ils peuvent également présenter un aspect nécrotique.

Les micro-adénomes (<10mm) se présentent sous la forme d'une image arrondie, homogène, légèrement hypo-intense en pondération T1 et variable en T2 avant injection de gadolinium. Après injection de gadolinium, il paraît hypo-intense dans toutes les pondérations, par rapport au reste de l'hypophyse saine qui prend le contraste de façon homogène.

Le signes indirects sont l'asymétrie ou le bombement d'une partie de l'hypophyse, le soulèvement du diaphragme sellaire ou la déviation de la tige pituitaire.

Les macro-adénomes, les plus fréquents, sont iso-intenses en T1 par rapport au reste du parenchyme cérébral, avant injection. Ils deviennent hyper-intenses par rapport au reste du parenchyme cérébral après injection.

E. Bilan fonctionnel [2, 23]

L'adénome peut sécréter de la GH seule ou être mixte (avec prolactine et/ou sous unité α le plus souvent)

Il peut également comprimer l'hypophyse saine et entraîner un déficit sécrétoire sur les autres axes hypophysaires. Un bilan hypophysaire complet est donc systématiquement réalisé.

F. Caractéristiques anatomopathologiques [2, 107]

La formation adénomateuse est en générale bien limitée à l'intérieur du lobe antérieur mais sans qu'il n'existe de structure capsulaire l'isolant du tissu hypophysaire sain.

On distingue 2 types d'organisation histologique :

- Les adénomes de type diffus au sein desquels les cellules sont disposées sans ordre
- Les adénomes de type cordonal : ils s'organisent en cordons, comme le tissu antéhypophysaire normal. Mais à la différence du tissu adénomateux, le tissu hypophysaire sain présente des lames basales parenchymateuses qui décrivent des travées conjonctives, base de son organisation cordonale.

Il peut s'agir d'amas cellulaires denses avec parfois des plages de suffusion hémorragique. La présence de nécrose atteste d'une involution de l'adénome. Des dépôts amyloïdes péri-vasculaires ou sous la forme d'amas sphériques peuvent également s'observer.

Les adénomes somatotropes sont peu vascularisés contrairement aux prolactinomes.

L'ancienne classification des adénomes hypophysaires était basée sur les caractéristiques éosinophiles, basophiles ou chromophobes des cellules, sans tenir compte de leurs caractéristiques sécrétoires. Les adénomes à GH étaient décrits comme des adénomes éosinophiles.

L'avènement de la microscopie électronique et de l'immunohistochimie, permet une classification plus adaptée des adénomes en fonction de leurs capacités sécrétoires:

- Les adénomes mono hormonaux : il s'agit d'un seul type cellulaire, ne sécrétant qu'une hormone.
- Les adénomes pluri hormonaux : correspondent soit à un contingent cellulaire unique sécrétant à la fois ou alternativement deux ou plusieurs hormones, soit à plusieurs contingents cellulaires sécrétant chacun une hormone.

La dénomination d'un adénome pluri hormonal dépend des pourcentages respectifs des cellules identifiées par immunohistochimie.

Selon la série Lyonnaise de J TROUILLAS, les adénomes somatotropes sont plus souvent pluri hormonaux (68% des cas) [98].

En cas d'adénome mono hormonal (GH seul), celui-ci peut être très granulaire (50% des cas) ou pauci granulaire.

- L'adénome très granulaire présente des cellules à cytoplasme bourré de granulations de grande taille fixant le PAS-orange ou le tétrachrome d'Herlant. Les noyaux sont

arrondis ou ovalaires, parfois de grande taille, rarement en mitose. Les cellules peuvent être binucléées.

Comparativement aux cellules somatotropes normales, la taille volumineuse des noyaux, du nucléole et de l'appareil de Golgi sont les signes d'une activité sécrétoire accrue.

- Dans l'adénome pauci granulaire, tout aussi fréquent, les cellules granulaires sont rares et dispersées au sein de l'adénome. Les cellules sont de formes irrégulières, les noyaux excentrés et réniformes, déprimés par des boules hyalines et les granules sont de petite taille. La coloration est moins intense mais les cellules ont une immuno-réactivité variable allant de 2 à 100%.

En Immunohistochimie, les anticorps mono ou polyclonaux anti GH se fixent au niveau des granulations. Ce sont donc des granules de sécrétion de la GH

Les adénomes pluri hormonaux ne sont identifiables avec certitude qu'en immunohistochimie.

- Les adénomes GH-prolactine sont les plus fréquents. On distingue les adénomes *somatoprolactiniques* (2 types cellulaires distincts) et les adénomes *somatomammotropes* (un type cellulaire sécrétant à la fois GH et prolactine) dont la fréquence varie de 25 à 100% des adénomes somatotropes, selon les séries. En effet, la cellule somatotrope normale peut de façon réversible sécréter de la prolactine selon l'effet du gène régulateur Pit1 et du cortisol. Au microscope, les cellules souches acidophiles, sécrétant GH et prolactine, sont associées à des adénomes agressifs survenant chez le sujet jeune avec gigantisme.
- Les adénomes GH-sous-unité α (10 à 50% selon les séries), seraient également composés d'un seul type cellulaire, avec une sécrétion orientée par le type de stimulation hormonale (GHRH, TSH ou somatostatine) ou pharmacologique (Bromocriptine, Analogue de la somatostatine)
- Ensuite, par ordre de fréquence viennent les adénomes à GH-prolactine-sous-unité α ; GH-TSH ; GH-prolactine-LH ; GH-ACTH.

Parfois un adénome peut être sécrétant en immunohistochimie sans expression clinique ni biologique (adénomes silencieux) [2].

G. Tumorigénèse [26, 31, 45, 46, 51, 59]

La tumorigénèse des adénomes hypophysaires n'est pas encore bien connue.

La plupart des tumeurs hypophysaires sont d'origine monoclonale, évoquant des mutations somatiques isolées à un clone cellulaire, entraînant l'activation d'un oncogène et/ou l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeur [2] Des anomalies au niveau de l'expression de certains facteurs de croissance ont été mises en évidence, de même que des anomalies de transduction du signal, régulation du cycle cellulaire ou des interactions des cellules avec le stroma. On retrouve également dans ces adénomes une instabilité chromosomique [108] Néanmoins, dans la majorité des adénomes sporadiques, la tumorigénèse demeure inconnue.

Altération du cycle cellulaire : [10, 35]

La surexpression du gène de la cycline D1 a été mise en cause. La cycline D1 fonctionne comme une sous-unité régulatrice des cycline-dependent-kinases (CDK4 ou CDK6) qui jouent un rôle majeur dans la progression du cycle cellulaire (passage de la phase G1 à S). En effet, elles inhibent par phosphorylation le gène suppresseur de tumeur Rb (Rétinoblastome gene), qui régule cette étape du cycle cellulaire.

Par ailleurs, des modèles murins d'adénomes hypophysaires par mutations inactivatrices du gène Rb ont également été décrits.

HMGA2 (high-mobility group AT-hook 2), une protéine nucléaire activant le facteur de transcription E2F1 et favorisant la progression du cycle cellulaire a également été mise en cause.

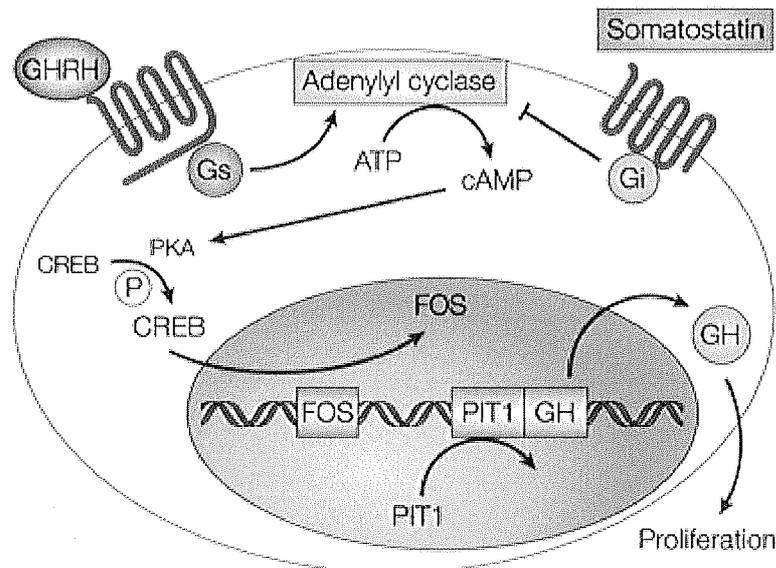
Le gène PTTG (Pituitary tumor-transforming gene) serait surexprimé dans les tumeurs hypophysaires. Ce gène serait impliqué dans le début de la tumorigenèse comme un activateur de la transcription, mais aussi dans la progression tumorale, par stimulation de la production du bFGF (basic fibroblast growth factor), un puissant activateur de l'angiogenèse et la mitogenèse. Il accélérerait le phénomène de réplication de l'ADN, inhiberait la p53 (impliqué dans la réparation de l'ADN endommagé), entraînant des mitoses anormales et une instabilité chromosomique. Il contribue à l'agressivité et à la récurrence tumorale.

Voie de signalisation de l'APMc : [10]

Dans la population caucasienne, la mutation somatique activatrice du gène GNAS1 (Guanine nucleotide-binding protein, α stimulating), a été retrouvée dans 27 à 43% des acromégalies sporadiques [40]. Il code pour la sous-unité α de la protéine Gs impliquée dans la transduction du signal. Ce gène porte une empreinte parentale et dans ce cas, c'est l'allèle maternel qui est muté [44, 71]

Le facteur de transcription CREB (cAMP response element-binding protein) peut également être constitutionnellement activé.

Quel que soit le mécanisme princeps, il en résulte dans tous les cas une suractivation de la voie de l'APMc [figure 4]



Nature Reviews | Cancer

Figure 4 : Mécanismes cellulaires régulant la sécrétion de GH via la voie de signalisation de l'APMc. D'après ASA SL [3]

Gène AIP (Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein) :

La mutation inactivatrice de ce gène localisé sur le chromosome 11q13.3 a été décrite dans les tumeurs hypophysaires (le plus souvent somatotropes) isolées ou familiales [18, 36, 55, 114]. AIP

régulerait la prolifération cellulaire et agirait également comme un gène suppresseur de tumeur [69].

Les mutations des gènes NEM1, PRKAR1A que nous développerons plus bas restent apparemment peu associées aux adénomes somatotropes sporadiques [10, 87].

Les différents gènes impliqués dans la tumorigénèse des adénomes hypophysaires sont répertoriés dans le tableau 1 (voir annexes).

H. Traitement [2, 8, 20, 23, 28, 40, 41, 74, 77]

Il aura pour but de réduire les symptômes, diminuer le volume tumoral, améliorer le bien-être et la survie du patient.

- Méthodes

1) Chirurgie :

Elle se réalise par voie trans- sphénoïdale, par voie nasale ou sus labiale.

Il s'agit du traitement de choix, le seul pouvant permettre d'obtenir une guérison complète.

Elle est surtout indiquée dans les adénomes de petite taille (à visée curative) ou au contraire les macroadénomes compressifs (pour réduction du volume tumoral et décompression des voies visuelles).

Les résultats dépendent de la taille de la tumeur, de la sécrétion de GH et de l'expérience du chirurgien. Ils sont estimés à plus de 70% de guérison en cas de micro adénomes et environ 50% de guérison dans les meilleures équipes en cas de macro adénomes (les plus fréquents à 65%) [109]

Les effets indésirables

- Transitoires : brèche méningée avec fuite de LCR, hémorragie ou plus rarement infection locale.
- Permanents : déficit antéhypophysaire, diabète insipide.

2) La radiothérapie

La radiothérapie conventionnelle correspond à un total de 4000-5000 Gy réparti sur six semaines (dose hebdomadaire de 180 Gy).

Dans l'ensemble, environ 50% des patients obtiennent une rémission biologique, après 10 ans.

Les effets indésirables :

- Environ 50% des patients développent une insuffisance antéhypophysaire à 10 ans (par ordre de fréquence : déficit thyroïdienne, gonadotrope et corticotrope)
- Plus rarement, il s'agit de déficits visuels, de radionécrose, lésions cérébrales, et déficits cognitifs. 1% des patients développent des tumeurs intracrâniennes secondaires, avec une latence de 24 ans.

La radiothérapie stéréotaxique (par gamma-knife) utilise le Cobalt. Le principe étant de réaliser en une seule fois une irradiation à forte dose (rayonnement γ) et avec précision sur la cible.

Elle ne peut être réalisée que lorsque le reliquat tumoral est inférieur à 3 cm de plus grand axe et qu'il se situe à distance du chiasma (plus de 5 mm).

L'effet thérapeutique est plus rapidement obtenu que dans la radiothérapie standard avec 50% d'efficacité sur la biologie à 5 ans.

Le déficit antéhypophysaire reste fréquent. Les autres complications dépendent de la précision de l'appareil, de l'irradiation de la tige pituitaire ou d'une chirurgie hypophysaire préalable.

La radiothérapie est préconisée en cas de résistance aux analogues de la somatostatine.

3) Les analogues de la somatostatine

La somatostatine native diminue les sécrétions endocrines et exocrines et limite la prolifération des cellules neuro endocrines. Elle inhibe l'adénylate cyclase et donc la production d'AMPc par l'intermédiaire des sous unités $G\alpha$.

Les analogues (Octréotide et Lanreotide), en se liant préférentiellement aux récepteurs SST2 et SST5,

- Limitent la sécrétion de GHRH et inhibent son action, d'où diminution de la production de GH et de la prolifération des cellules somatotropes)
- Inhibent les effets périphériques de la GH et la production d'IGF1 par le foie.

Ce sont des traitements injectables, une fois par mois en intra musculaire pour l'Octréotide et en sous-cutané profond pour le Lanreotide.

Ils permettent d'obtenir un contrôle hormonal de 64 à 74 % au cours des premiers mois. On observe également plus de 20% de réduction tumorale chez près de 75% des patients. L'efficacité semble plus importante après "debulking" chirurgical []. Elle se maintiendrait et s'accroîtrait avec le temps.

Les effets indésirables rencontrés sont la formation de calculs biliaires. 30% des patients développent des calculs biliaires asymptomatiques, d'où la nécessité d'une surveillance échographique sous traitement. Les patients peuvent également développer des troubles gastro-intestinaux, une douleur au point d'injection, une bradycardie sinusale ou des troubles de la glycorégulation.

Ils sont indiqués :

- en première intention en cas de macro adénome invasif sans atteinte chiasmatique, avec refus ou contre-indication à la chirurgie ;
- en première intention dans les microadénomes en cas de refus ou de contre-indication à la chirurgie
- en seconde intention, chez un patient non guéri par la chirurgie.

D'autres analogues de la somatostatine, à sélectivité différente, comme le SOM 230 (Pasireotide) sont en cours de développement et pourraient présenter un intérêt dans le traitement des adénomes résistants aux analogues actuels.

4) Les agonistes dopaminergiques (Bromocriptine, Cabergoline)

Ils sont de faible coût et s'administrent per os.

Leur efficacité est estimée à 20%, voire plus en cas d'adénome mixte à GH prolactine.

Les AD sont recommandés par le consensus national en cas d'adénome

- mixte ou peu sécrétant
- ou en association avec un analogue de la somatostatine lorsque l'IGF1 reste modérément augmenté (<1.3 fois la normale) sous analogue seul.

5) Les antagonistes de la GH : Le pegvisomant

Il agit comme inhibiteur compétitif de la GH sur son récepteur et bloque son action. Il réduit donc considérablement le taux d'IGF1 mais la GH reste élevée et la masse tumorale peut exceptionnellement augmenter de volume.

Il est très efficace et a pour avantage de ne pas être hyperglycémiant

Néanmoins, il s'agit d'une thérapeutique récente et plus onéreuse que les autres avec une fréquence d'administration quotidienne, plus contraignante. Une augmentation des enzymes hépatiques peut également s'observer. Elle est donc indiquée en 3^{ème} ou 4^{ème} intention en échec du traitement par chirurgie, radiothérapie et analogue de la somatostatine.

- Stratégie thérapeutique

Microadénomes ou macroadénomes compressifs

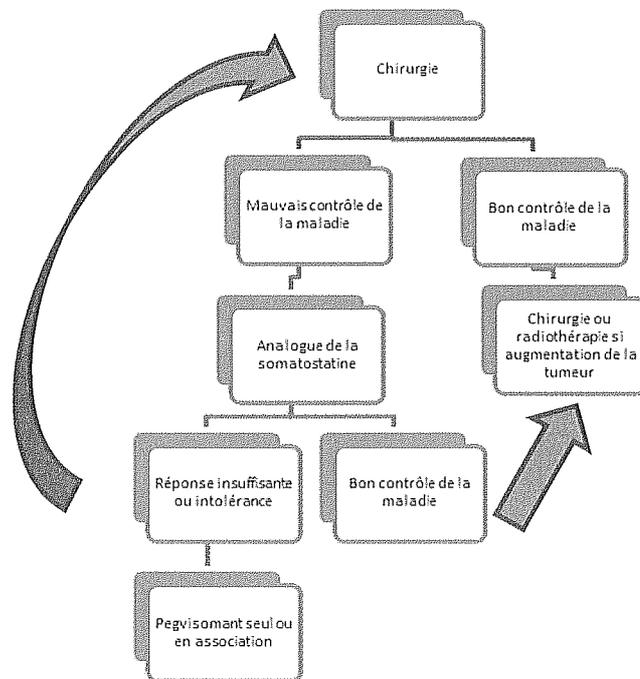


Figure 5 : stratégie thérapeutique en cas de micro adénome, d'après le Consensus national français sur la prise en charge de l'acromégalie [21]

Macroadénomes invasifs

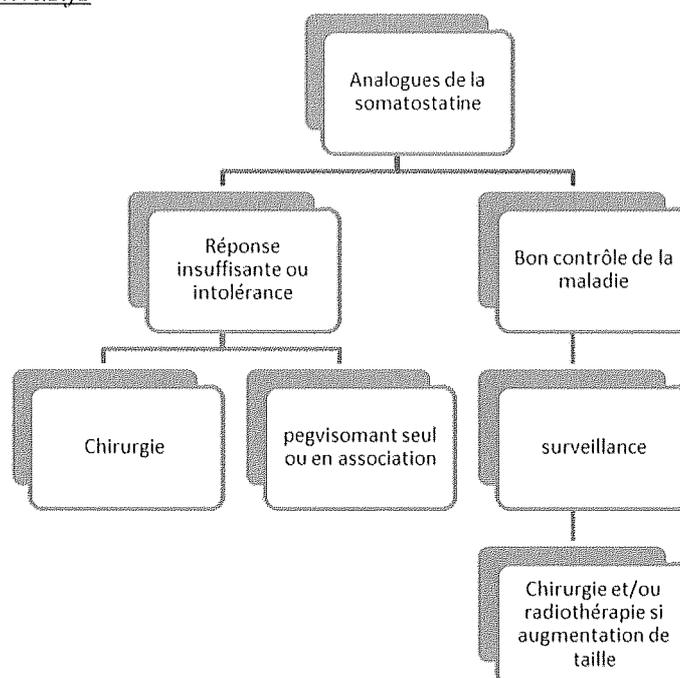


Figure 6 : Stratégie thérapeutique en cas de macro adénome, d'après le Consensus national français sur la prise en charge de l'acromégalie [21]

I. Critères de guérison

L'objectif du traitement quel qu'il soit est de ramener le taux de GH et d'IGF à des valeurs correspondant à celles du sujet sain, afin d'empêcher la survenue des complications et d'améliorer l'espérance de vie du patient acromégale.

Seul le traitement chirurgical peut être curateur.

L'efficacité de ce traitement est évaluée à 3 mois de l'intervention. Si la moyenne de GH est inférieure à 2.5ng/ml et que le taux d'IGF1 est normal, le patient est considéré comme guéri. L'intérêt de l'HGPO dans le contrôle post thérapeutique est discuté.

L'imagerie (IRM) de contrôle n'est pas indiquée avant 6 mois à cause des remaniements post chirurgicaux rendant l'interprétation difficile dans les premiers mois.

En ce qui concerne le traitement médical, l'évaluation se fera juste avant la 4^{ème} injection d'analogue de la somatostatine. On parle de bon contrôle de la maladie si la moyenne de GH est inférieure à 2.5ng/ml et si l'IGF1 est dans les valeurs normales. En cas de traitement par Pegvisomant, seul le taux d'IGF1 est pris en compte.

La radiothérapie ne sera efficace qu'au bout de 10 ans en moyenne.

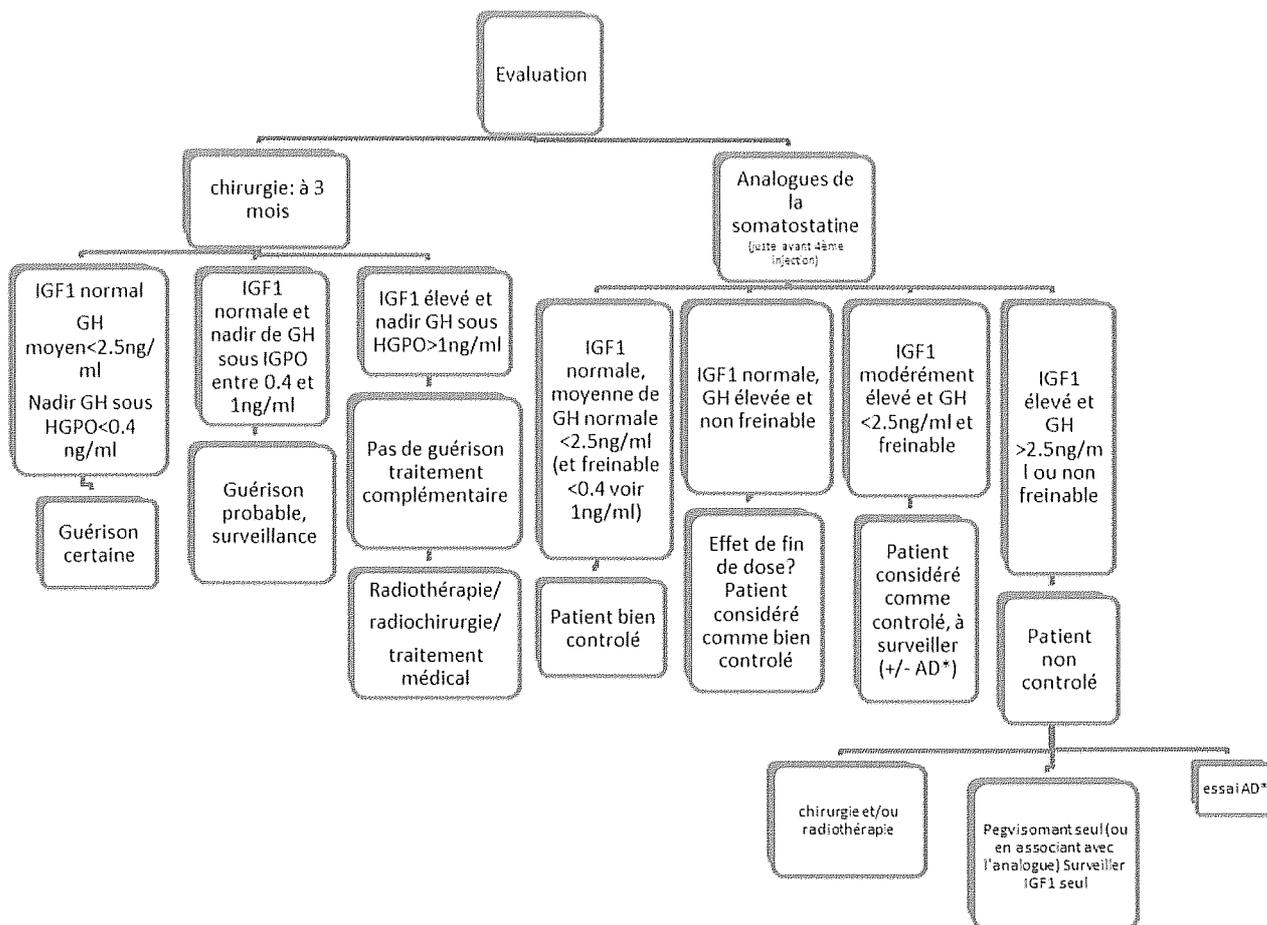


Figure 7 : Arbre décisionnel selon les résultats biologiques de contrôle après traitement, d'après le Consensus National français sur la prise en charge de l'acromégalie [23]. AD= agoniste dopaminergique

LES FORMES GENETIQUES D'ACROMEGALIE

[51, 97]

Elles correspondent à diverses affections génétiques et la fréquence des adénomes somatotropes, au sein de ces syndromes est schématisée dans le tableau 1 (voir annexes)

A. Le syndrome de néoplasie endocrine multiple de type 1 (NEM1)

Il s'agit d'une maladie autosomique dominante correspondant à la mutation inactivatrice du gène NEM1 codant pour la Menine et située sur le chromosome 11q13 [43]. Une perte d'hétérozygotie de ce gène a été constatée dans les tumeurs NEM1, faisant penser qu'il s'agit d'un gène suppresseur de tumeurs.

La Menine semble être impliquée dans la régulation de la transcription, dans le contrôle de la stabilité du génome [57] et dans la régulation de la division cellulaire mais le mécanisme de la tumorigenèse reste encore mal connu [54, 86]

Plus de 100 mutations connues ont été répertoriées

Il n'a pas été retrouvé de corrélation phénotype/génotype mais il y a plus d'adénomes hypophysaires dans les familles de NEM1 que dans les NEM1 sporadiques

La NEM 1 est responsable de près de 50% des formes familiales d'acromégalie. Elle regroupe une hyperparathyroïdie dans plus de 90% des cas, des tumeurs pancréatiques dans 30 à 80% des cas et des adénomes hypophysaires dans 20 à 50% des cas. On retrouve également des nodules surrénaliens, des angiofibromes faciaux, des collagénomes et des lipomes. [68, 105,106]

Les adénomes hypophysaires sont présents chez environ 40% des patients NEM1. Ils sont en général plus volumineux (macroadénomes dans 85% des cas) [110] et plus invasifs, touchant des patients plus jeunes que dans les formes sporadiques. Ils sont également moins répondeurs aux traitements (40% versus 90% dans les formes sporadiques)

Le prolactinome reste l'adénome le plus fréquent mais dans 10% des cas, il s'agit d'adénomes à GH.

B. La NEM4 :

Ce syndrome correspond à 20 à 30% des phénotypes NEM 1 sans mutation Menine identifiée. Récemment, la mutation du gène CDKN1B situé sur le chromosome 12p13 codant pour la prot p27kip1 a été mise en cause [82].

Il s'agit d'une Cycline-dependent Kinase Inhibitor (inhibiteur de kinase cycline-dépendant) qui régule (inhibe) la progression du cycle cellulaire.

C. Les Familial Isolated Pituitary Adenomas (FIPA) ou Adénomes hypophysaires familiaux isolés

Les FIPA représentent 1-2% des adénomes hypophysaires.

La caractérisation clinique de ce syndrome est récente (début des années 2000), regroupant l'ensemble des familles de patients porteurs d'adénomes hypophysaires isolés (sans mutation de la Ménine), homogènes (même type d'adénome chez les apparentés) ou hétérogènes.

L'acromégalie familiale était connue depuis longtemps mais sans caractérisation génétique [85, 111].

Au sein des FIPA, les adénomes somatotropes viennent également en 2^{ème} place (34.1%), après les prolactinomes (39.9%) [4].

Par ailleurs, on note 4 fois plus d'adénomes à GH que dans les NEM1 [4].

En 2006, des mutations inactivatrices du gène AIP situé sur le chromosome 11q13.3 ont été découvertes aussi bien dans les adénomes sporadiques que familiaux [105]

En 2007, une étude portant sur 73 familles d'adénomes hypophysaires, soit un total de 156 patients a permis de mettre en évidence ces mutations dans 15% des FIPA [27] et 50% des acromégalies familiales [36].

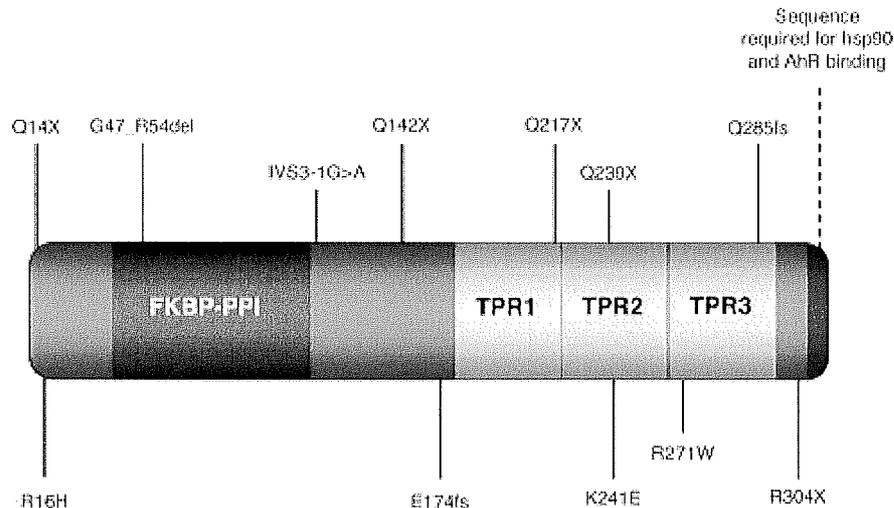


Figure 8 : Représentation schématique de la protéine AIP ainsi que des différentes mutations décrites. Le domaine de liaison avec son récepteur AhR et la protéine hsp90 est représenté en rouge. d'après Daly []

Il apparaît que les patients porteurs de cette mutation sont plus souvent des hommes, plus jeunes au moment du diagnostic et porteurs d'un adénome plus volumineux, plus agressif et plus difficile à contrôler que les patients non mutés AIP [29, 30] Parmi les différents adénomes hypophysaires, la mutation AIP se retrouve plus souvent dans les adénomes à GH et en particulier dans les gigantismes. [18]

En 2009, Beckers retrouvait la mutation AIP chez 1 enfant sur 3 porteurs d'adénome à GH (11 patients) [4] et 100% des adénomes agressifs du sujet jeune de moins de 30 ans (159 patients).

D. Le Complexe de Carney

Le chapitre suivant est consacré à sa description détaillée

E. Le syndrome de McCune Albright

Le syndrome de McCune Albright se définit par la triade : taches cutanées café au lait, dysplasie fibreuse des os et endocrinopathies d'hyper fonctionnement.

Il se révèle chez l'enfant à un âge variable, avec une pénétrance et un degré de sévérité tout aussi variables selon le stade de l'embryogenèse auquel apparait la mutation

L'endocrinopathie la plus fréquente est la puberté précoce d'origine ovarienne mais on peut également observer des adénomes somatotropes (en général mixte GH et prolactine) [7, 25, 65, 66], une hyperthyroïdie et un syndrome de Cushing ACTH indépendant.

Le syndrome de McCune Albright est probablement l'une des premières causes d'acromégalie chez le jeune enfant.

Il est lié à des mutations somatiques activatrices (en mosaïque) du gène GNAS1 (Adenylate cyclase-stimulating G alpha protein) codant pour la protéine Gs α , sous unité activatrice de la protéine G. GNAS1 est situé dans la région chromosomique 20q13.

La protéine Gs α est couplée aux récepteurs à 7 domaines transmembranaires et directement impliquée dans la transduction du signal. Sa suractivation entraîne un hyperfonctionnement cellulaire.

En effet, elle agit directement sur l'adenylate cyclase pour stimuler la production d'AMPc.

Les anomalies hypophysaires sont similaires à celles observées dans le Complexe de Carney (même voie de signalisation)

La mutation du GNAS1 serait également impliquée dans des adénomes somatotropes sporadiques [40]

L'hypersécrétion de GH aggrave les lésions osseuses du syndrome de McCune Albright et serait impliquée dans leur transformation sarcomateuse [58].

Chez ces patients, l'atteinte osseuse rend difficile l'abord chirurgical. Le traitement médical est privilégié. [38].

Le tableau 2 regroupe les caractéristiques des adénomes hypophysaires dans ces différents syndromes (voir annexes)

LE COMPLEXE DE CARNEY

A. Aspects génétiques

Le Complexe de Carney (CNC) est une maladie autosomique dominante décrite en 1985 [15] associant lésions cutanées pigmentées, myxomes et hyperactivité endocrinienne.

750 patients ont été répertoriés depuis 1985 [113] mais la prévalence est probablement sous-estimée, s'agissant d'une maladie rare, peu connue et donc sous diagnostiquée.

Il est lié à la mutation du gène PRKAR1A (proteïn kinase, cyclic AMP-dépendant, regulatory, type I, alpha) situé sur le chromosome 17q22-24. Il code pour la sous-unité régulatrice alpha (R1A) de la protéine kinase A (PKA). La mutation a été découverte à la fin des années 90 [16, 17, 61]

PRKAR1A est un gène suppresseur de tumeur [Bossis et al. 2004]. Il est composé de 11 exons de 21Kb avec une région codante de 10 exons (1143 paires de bases), de l'exon 2 à 11.

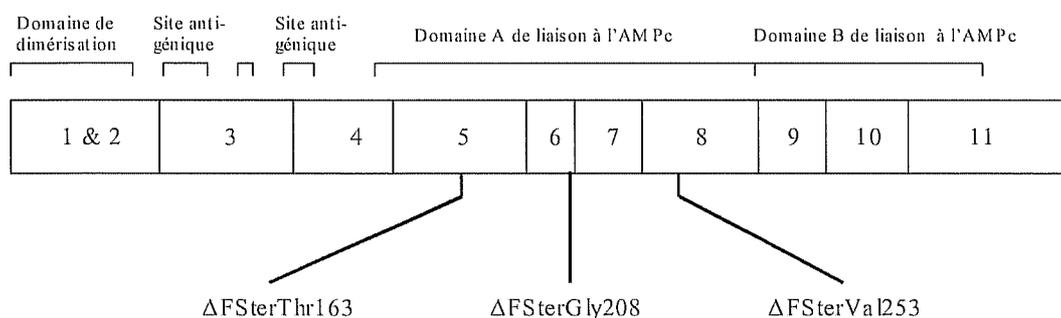


Figure 9

Représentation schématique du gène de la PKAR1α composé de 11 exons. Les régions codant pour des domaines fonctionnels tels que le domaine de dimérisation, le site antigénique, les domaines de liaison à l'AMPc sont mentionnées.

3 mutations de la PKAR1α sont représentées : ΔF_{Ser} Gly 208, ΔF_{Ser} Val 253, ΔF_{Ser} Thr 163 (le terme « ΔF_{Ser} » indiquant une délétion entraînant un codon stop, le premier acide aminé affecté est ensuite mentionné). D'après Casey [17].

La PKA est une 3' 5', protéine kinase AMPc dépendant. Elle fait partie de la famille des récepteurs couplés aux protéines G. Elle a une activité enzymatique ubiquitaire et contrôle de nombreuses réactions cellulaires notamment dans les tissus endocriniens via la voie de signalisation AMPc dépendant.

Sa forme, hétérotétramérique, est composée de 2 sous unités régulatrices (R) formant un homo dimère) et 2 sous unités catalytiques (C) [104]. Chaque sous unité catalytique est liée à une sous unité régulatrice.

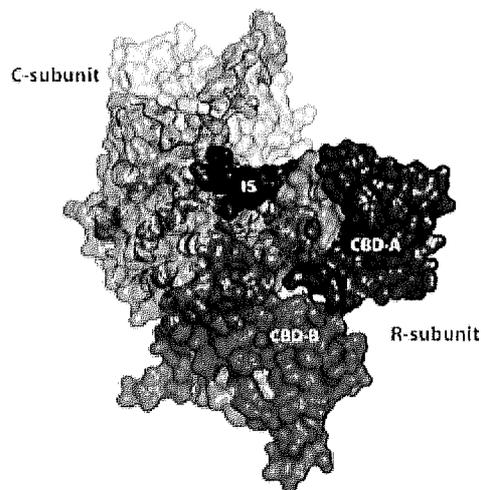


Figure 10 : Représentation par cristallographie de la structure tridimensionnelle d'un hétérodimère de la PKA avec une sous-unité catalytique (C-subunit) et une sous-unité régulatrice (R-subunit). La sous unité régulatrice est composée d'un domaine de dimérisation dans sa partie amino-terminale, d'un site inhibiteur de la PKA (IS= inhibitor site) et de 2 domaines de liaison à l'AMPc (CBD a et B) dans la partie carboxyl-terminal. [60].

Il existe 4 types de sous-unités régulatrices PRKAR1A, PRKAR1B, PRKAR2A et PRKAR2B et trois types de sous-unités catalytiques : PRKACA, PRKACB et PRKACG. Il peut ainsi se former différentes combinaisons d'homo ou d'hétérodimères ayant chacun un impact cellulaire différent [37, 94]

La sous unité régulatrice R1A (ou PRKAR1A) est la sous unité la plus largement exprimée.

En absence d'AMPc, elle lie la sous unité catalytique et inhibe ainsi l'activité de la PKA [12]

En présence d'AMPc, la PKA se dissocie : les sous unités régulatrices libèrent les sous unités catalytiques qui portent en elles l'activité enzymatique.

Les sous unités catalytiques libres (et donc actives) représentent les « active serine threonine kinases » qui vont phosphoryler une série de cibles et ainsi activer la transcription de gènes impliqués dans la prolifération et la différenciation cellulaire [14, 92]. (fig)

Ainsi, la mutation inactivatrice de la PRKAR1A conduit à une suractivité de la PKA.

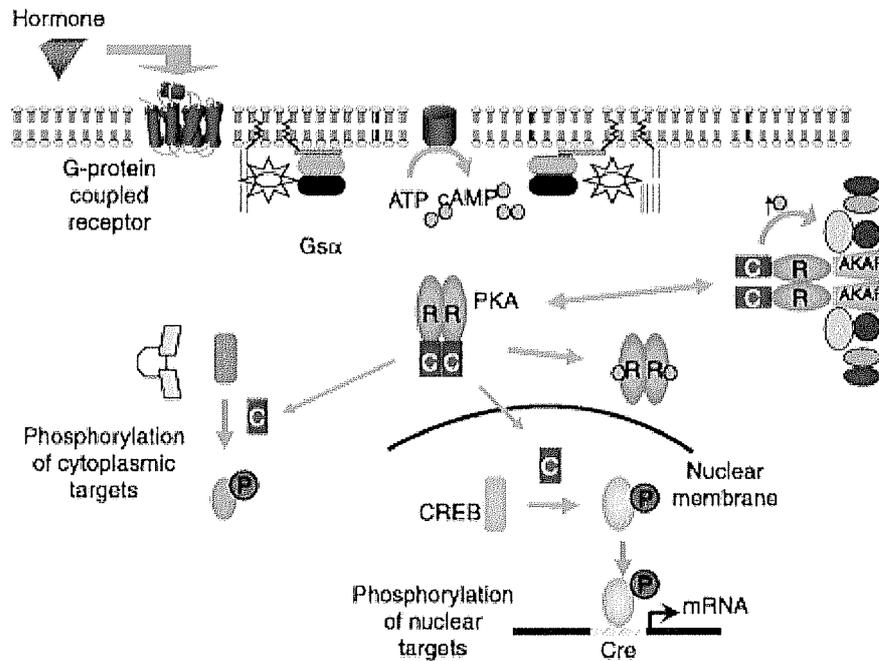


Figure 11 : Représentation schématique de la voie d'activation de la PKA à partir de la stimulation du récepteur transmembranaire par un ligand (GHRH par exemple). D'après Kirschner, Mouse models of altered protein kinase A signaling.

La mutation PKAR1A est retrouvée chez 73% des patients présentant un Complexe de Carney [5].

Il s'agit le plus souvent de mutations ponctuelles ou n'impliquant pas plus de 15 paires de bases, et touchant la région codante du gène. Dans la grande majorité des cas, ce sont des mutations non-sens, par décalage du cadre de lecture ou mutation du site d'épissage [62]. Dans 80% des cas, cela génère un codon stop conduisant à une dégradation du « mauvais » ARNm et donc à l'absence de protéine mutante par la voie NMD (Nonsense mRNA Decay) [5, 6, 101]. Les grandes délétions sont rares [52, 53]

Les formes conduisant à l'expression d'une protéine mutante sont également moins fréquentes et donnent un phénotype très agressif [42, 51, 76, 112]

En 2010, 117 mutations au total ont été identifiées dans le monde. Chaque mutation est en général unique, propre à une seule famille sauf 3 mutations qui ont été retrouvées chez plusieurs familles d'origines ethniques différentes. Il s'agit de c.82C T>, c.491_492delTG et c.709 (-7 à 2) del6. Les 2 dernières étant les plus fréquentes.

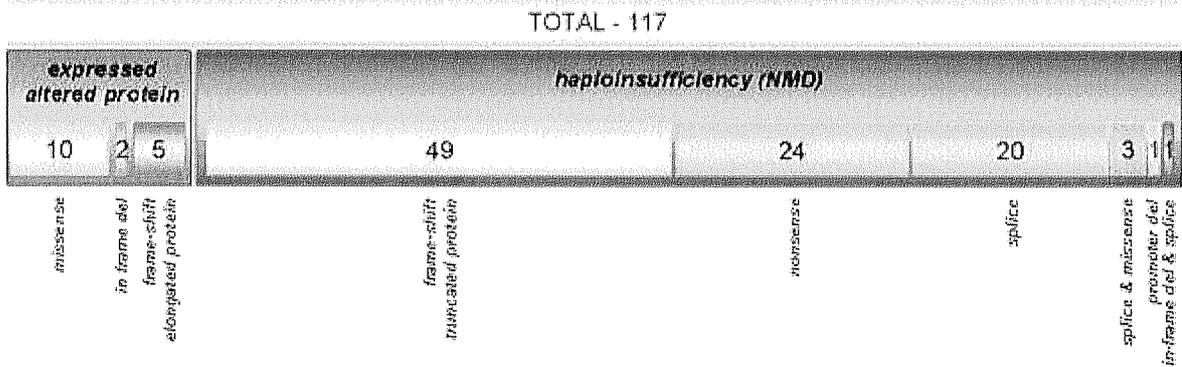


Figure 12 : Représentation schématique et quantitative des mutations stop (absence d'expression protéique) en rouge, et de celles conduisant à l'expression d'une protéine mutante (en bleu). D'après Horvath [53]

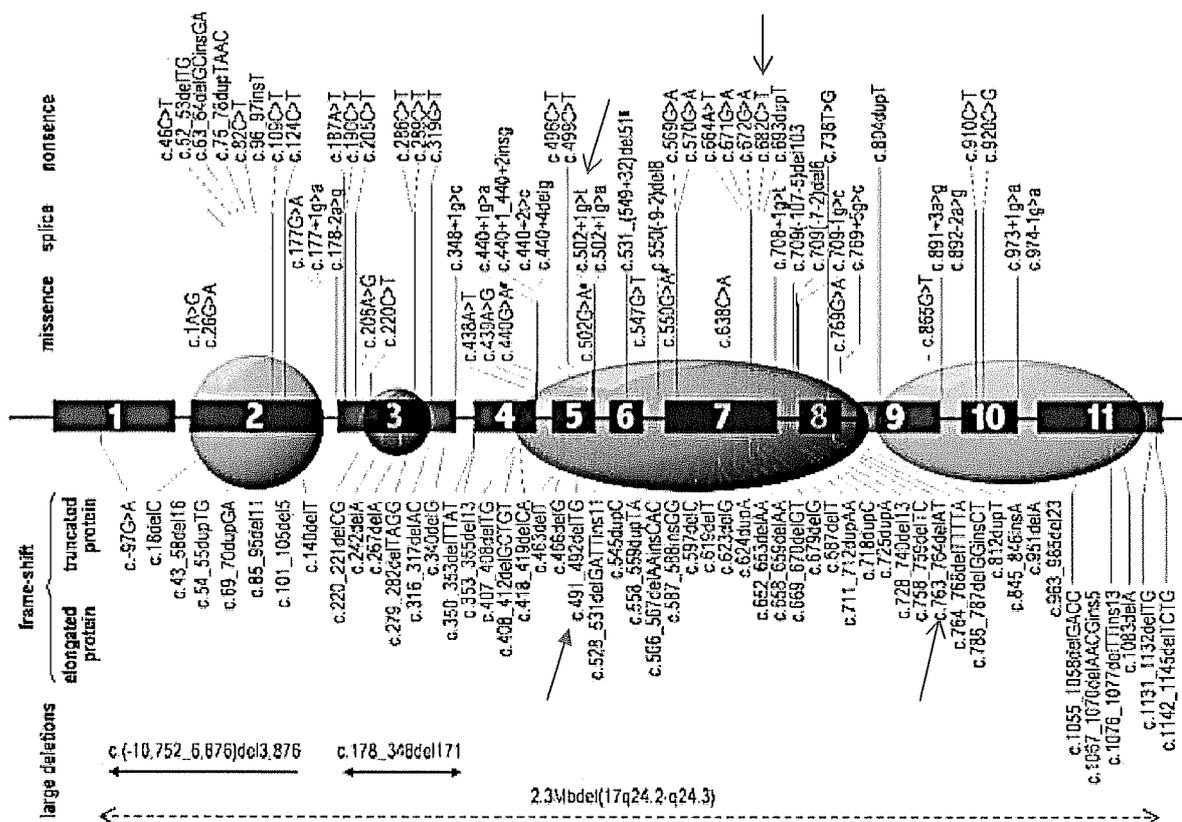


Figure 13 : Représentation schématique de la nature et de l'emplacement approximatif des 117 mutations du gène PRKAR1A identifiées jusqu'en 2010. Une grande délétion éliminant le gène entier en même temps que 13 autres gènes (2.3Mb del 17q24.2-q24.3) est aussi indiquée. Le domaine de dimérisation, le site antigénique et les deux domaines fonctionnels de l'AMPc (de gauche à droite) de la protéine sont désignés par des ovals. D'après Horvath [53]. Les flèches en rouge indiquent les mutations retrouvées au sein de notre série de patients.

Il existerait une corrélation phénotype/génotype avec des manifestations cliniques plus sévères, plus nombreuses et d'apparition plus précoce dans la vie des patients CNC mutés comparativement aux patients CNC chez lesquelles la mutation PKAR1A n'a pas été retrouvée [5]. Il a également été décrit une corrélation entre certaines mutations et la sévérité de l'atteinte clinique. Ainsi, les mutations c.709-7_709-2del ou c.1A>G/p.Met1Val substitution correspondent plus à des familles présentant une dysplasie micronodulaire cortico-surrénalienne pigmentée primitive isolée (ou associée à une lentiginose), avec syndrome de cushing modéré [5, 83]. Ces génotypes correspondent également au phénotype le moins sévère du Complexe de Carney. Les patients mutés dans les exons présentent plus de lentignes, de Schwannomes, de myxomes cardiaques et d'acromégalie que ceux mutés dans les introns. De même, lentignes, myxomes cardiaques et tumeurs thyroïdiennes sont plus fréquentes chez les patients présentant la mutation c.491-492delTG sur l'exon 5 (une des 2 mutations les plus fréquentes dans la maladie de Carney) [5].

La mutation du gène PRKAR1A n'est pas retrouvée dans les adénomes somatotropes sporadiques ni dans les adénomes non sécrétant. Des mutations ponctuelles ou délétions complètes du locus ont par contre été décrites dans les formes isolées et sporadiques des dysplasies micronodulaires cortico-surrénales pigmentées primitives [6], d'autres adénomes ou cancers surrénaux (respectivement 23 et 53%) [6] et dans certains cancers thyroïdiens sporadiques [90].

Dans certaines familles (20%), des altérations du locus 2p16 ont été rapportées, même chez des patients porteurs de la mutation PRKAR1A. Il s'agit essentiellement de perte d'hétérozygotie et augmentation du nombre de copies mais sans caractérisation protéique à ce jour [102].

Des mutations inactivatrices de PDE11A et plus rarement PDE8B (phosphodiésterases) ont été récemment observées chez des patients présentant une hyperplasie micronodulaire surrénalienne isolée, pigmentée ou non. Il s'agit de mutations générant un codon stop ou une simple substitution de base dans le domaine catalytique de la protéine [70]. Elles n'ont pas été décrites dans les acromégalies.

Les phosphodiésterases ont pour rôle d'hydrolyser l'AMPc.

B. Manifestations cliniques [15, 98, 113]

L'âge moyen de diagnostic du Complexe de Carney est de 20 ans.

1) Les lésions cutanées

Ce sont des taches pigmentaires cutanéomuqueuses (lentigo et éphélides) : 70% des cas.

a) *Les lentignes* sont des lésions maculeuses, mal délimitées, <5mm brunes ou noires, périorificielles.

Il s'agit d'une hyperpigmentation de la couche basale de l'épiderme avec hyperplasie des mélanocytes.

Elles ne sont pas spécifiques du Complexe de Carney mais correspondent à la manifestation la plus fréquente, pouvant être présente dès la naissance.

Les lésions sont plus intenses et nombreuses à la puberté et s'atténuent après 40 ans.

b) *Les Naevus bleu épithélioïdes* sont retrouvés dans 40% des cas.

Ce sont petites papules bleuâtres en forme de dôme, à surface lisse.

c) *Les myxomes cutanéomuqueux* sont présents chez 20 à 55% des patients. Il s'agit de l'atteinte la plus spécifique du Complexe de Carney. Ce sont des lésions sessiles, opalescentes ou roses foncées de petites tailles avec une surface lisse. Ils apparaissent typiquement avant l'âge de 18 ans avec une tendance à la récurrence. Ils siègent préférentiellement au niveau des paupières, conduits auditifs externes et des mamelons.

Près de 80% des patients CNC présentant un myxome cardiaque ont développé tôt dans leur vie un myxome cutané. Les myxomes peuvent également être présents au niveau de l'oropharynx, du tractus génital de la femme, au niveau mammaire et osseux (voir ci-après).

d) *Les taches café au lait et autres tâches de naissance, non spécifiques*

Le mécanisme moléculaire des lésions pigmentées est mal connu. Des auteurs évoquent une stimulation par la PKA des voies en aval des récepteurs de la mélanocortine (famille des protéines G régulant un grand nombre de processus notamment la pigmentation cellulaire).

2) **La dysplasie micronodulaire cortico-surrénalienne pigmentée primitive (DN CPP)**

Lésion histologique constante dans le Complexe de Carney [99].

Le diagnostic est macroscopique devant des surrénales de poids et de taille en général normal mais dont le cortex, atrophié, est parcouru de micronodules pigmentés noirs ou marrons, de taille inférieure à 10 mm [93]

Elle est responsable dans 25 % à 70% des cas d'un syndrome de Cushing ACTH indépendant. Celui-ci est plus fréquent chez les femmes et les adultes jeunes, avant 45 ans avec un pic pendant la deuxième et la troisième décennie de vie [113]. Plus rarement, il peut s'observer entre 2 et 3 ans. Le syndrome de Cushing est plus souvent présent chez les patients pour lesquels la mutation PRKAR1A a été retrouvée.

L'hypercorticisme peut survenir de façon cyclique, par poussées avec rémissions spontanées [64]

Le tableau clinique correspond chez l'enfant en une prise de poids avec arrêt de la croissance staturale. Chez l'adulte, on observe classiquement la répartition facio-tronculaire des graisses, l'amyotrophie, l'asthénie, les vergetures foncées, la bosse de bison, l'érythrose faciale, le visage lunaire, l'hirsutisme, les ecchymoses spontanées, l'hypertension artérielle, les troubles psychologiques...

Biologiquement, le CLU des 24h est le plus souvent élevé. Le rythme circadien du cortisol est rompu, la sécrétion de cortisol n'est pas freinée par la dexaméthasone même à forte dose. On note même une réaction paradoxale à la dexaméthasone avec augmentation de la sécrétion de cortisol. Il s'agit du test diagnostique de PPNAD même en cas de taux de cortisol en base normal. Le taux d'ACTH plasmatique est toujours bas.

Au scanner, les surrénales semblent normales dans 1/3 des cas. Le reste du temps il s'agit de surrénales micronodulaires (<6mm) et plus rarement macro nodulaires (>10mm) [24].

Le traitement consiste en une surrénalectomie bilatérale. En cas d'impossibilité, les traitements médicaux (Kétoconazole et Mitotane) sont utilisés.

3) Les tumeurs testiculaires : 20 à 50% des patients

Il en existe 3 types : les tumeurs testiculaires à grandes cellules de Sertoli calcifiées (TGCS ou LCCST), les tumeurs des cellules de Leydig et les tumeurs corticales nodulaires pigmentées.

Les LCCST, les plus fréquentes. Elles s'observent chez 1/3 des patients au moment du diagnostic. Elles apparaissent le plus souvent dans la première décennie mais sont constantes à l'âge adulte.

Ce sont des tumeurs stromales bénignes, bilatérales et multifocales chez la moitié des hommes atteints, facilement identifiable à l'échographie ou à l'IRM. Ces lésions avec le temps finissent par étouffer le tissu testiculaire sain et par obstruer les tubes séminifères. La dégénérescence maligne est rare et s'observe surtout quand la tumeur initiale fait plus de 6cm.

Cliniquement, ces lésions ne sont pas palpables et sont en général asymptomatiques mais des rares cas de puberté précoces et de féminisation ont été décrites, par augmentation de la P450-aromatase qui convertit les androgènes en œstrogène. Chez l'enfant, une orchidectomie est recommandée pour prévenir la fusion épiphysaire prématurée et la puberté centrale précoce.

Par ailleurs, tous les patients CNC présentent des anomalies spermatiques et une diminution du nombre de spermatozoïdes.

4) Les myxomes cardiaques : 20% à 40% des patients.

Ces tumeurs peuvent aller de quelques millimètres à 8cm.

Ils sont de couleur framboisée, parfois grise ou brun foncé. Leur surface est lisse ou chevelu et friable, avec de fines villosités gélatineuses et translucides. Ils peuvent être kystiques, hémorragiques ou se calcifier avec le temps.

Microscopiquement on retrouve des cellules mésenchymateuses, mastocytaires, inflammatoires et capillaires, baignant dans un stroma myxoïde mucopolysaccharidique et recouvertes par un endothélium.

Il n'y a pas de différence anatomopathologique entre les myxomes cardiaques sporadiques et ceux du syndrome de Carney mais contrairement aux myxomes sporadiques (majoritairement auriculaires gauches), ils n'ont pas de localisation préférentielle et peuvent être multiples. L'âge de survenue est également beaucoup plus jeune et les récurrences sont fréquentes avec une vitesse de croissance rapide, de 1.8cm/an.

Il s'agit toujours de tumeurs histologiquement bénignes, mais pouvant occasionner des accidents vasculaires ischémiques cérébraux par embols, des embolies pulmonaires avec HTAP et/ou une défaillance cardiaque. L'obstruction complète d'une valve par la tumeur peut entraîner un arrêt cardiaque. Les risques sont également chirurgicaux d'autant plus que ces myxomes sont récidivants, quel que soit la qualité de l'exérèse initiale.

C'est donc la cause la plus fréquente de décès chez les patients CNC avec une mortalité évaluée à 25% [99]

Un dépistage systématique est requis dès le 6^{ème} mois de vie avec surveillance annuelle voir semestrielle en cas d'antécédent de myxome par échocardiographie trans-thoracique voire trans-oesophagienne et IRM cardiaque si besoin [98].

5) Les nodules thyroïdiens

Plus de 75% des patients atteints d'un Complexe de Carney ont des anomalies échographiques, d'expression clinique dans 25% des cas. Il s'agit surtout d'adénomes folliculaires.

Il s'agit de nodules en général bénins. Seulement 3% de cancer ont été répertoriés ; en majorité, ce sont des cancers papillaires qui parfois peuvent être multifocaux et agressifs. Ce qui justifie une surveillance chronique de la thyroïde chez les patients atteints de la maladie, tous les ans à partir de la puberté. Il s'agit surtout d'une surveillance clinique qui sera si nécessaire complétée par une échographie avec analyse cytologique des nodules suspects.

6) Les lésions mammaires : dans 20% des patients

Il s'agit de myxomes nodulaires ou lobulaires, fibroadénomes myxoides ou adénomes canaux. Ils sont souvent bilatéraux, survenant chez la femme après la puberté.

La prévalence est sous-estimée. Le diagnostic se fait par IRM.

Il n'a pas de risque surajouté de cancer du sein.

7) Les tumeurs Ovariennes

Elles sont cliniquement actives chez 14% des patientes mais en réalité beaucoup plus fréquentes (retrouvées à l'autopsie chez 60% des patientes).

Il s'agit de kystes, cystadénomes et tératomes kystiques. Elles peuvent, du fait de leur taille nécessiter une intervention chirurgicale et rarement dégénérer en carcinome mucineux ou endométrioïde (surtout après 50 ans).

8) Les adénomes hypophysaires

Il s'agit essentiellement d'adénomes somatotropes (acromégalie dans 12%) pur ou mixte (associé à la prolactine). Nous en détaillons les particularités un peu plus loin.

9) Les Schwannomes Mélanotiques Psammomateux : 5 à 10%

Ce sont des tumeurs dérivées des cellules de Schwann, qui se développent au dépens du système nerveux, central ou périphérique avec un site préférentiel : le tractus gastro intestinal (œsophage et estomac) et la chaîne sympathique para spinale. Elles apparaissent en moyenne vers l'âge de 20 ans et se manifestent par des douleurs et radiculalgies.

Le risque de malignité est de 10% avec métastases fréquentes au poumon, foie ou cerveau. La mortalité est de 10%.

10) Les Ostéochondromyxomes : <10%

Ils apparaissent tôt dans la vie du sujet, souvent avant 2 ans, contrairement aux tumeurs sporadiques.

Ces tumeurs se développent aux dépens de la diaphyse des os longs et sur le petit os plat du nez. Elles sont souvent bénignes mais localement invasives et récidivent en cas d'exérèse incomplète.

11) Autres lésions, encore plus rares :

Hépatocarcinomes [39], tumeurs mucineuses papillaires intracanalaires du pancréas (TIPMP) [84], anévrysmes cérébraux myxomateux fusiformes multiples [89].

Le maximum d'atteintes répertoriées chez un patient est de 5 [15]. L'expression clinique peut être variable au sein d'une même famille même si des corrélations génotype-phénotypes ont été décrites récemment.

C. Bilan complémentaire/Surveillance [98]

Au moment du diagnostic, il est recommandé de réaliser un bilan endocrinien à la recherche d'une anomalie sécrétoire ainsi qu'une échographie thyroïdienne, testiculaire et pelvienne.

Il n'y a pas de chronologie particulière d'installation des anomalies et une surveillance clinique, biologique et radiologique est nécessaire pour dépister de nouvelles atteintes et les traiter, notamment le myxome cardiaque, pouvant rapidement mettre en jeu le pronostic vital du patient.

Ainsi,

-avant la puberté, il est recommandé une échocardiographie au cours des six premiers mois de la vie puis annuellement par la suite. Pour les garçons porteurs de tumeurs testiculaires à grandes cellules de Sertoli calcifiées, on réalise une surveillance étroite de la croissance et du stade pubertaire.

-A partir de la puberté la surveillance est annuelle avec :

- échocardiographie
- Bilan surrénalien avec réalisation d'une freination minute du cortisol avec 1mg de dexaméthasone ou dosage du cortisol libre urinaire des 24h associé au cycle ACTH/cortisol. En cas de suspicion de syndrome de Cushing ACTH-indépendant, le bilan est complété par la réalisation d'une freination au dexaméthasone et scanner des surrénales.
- mesure de l'IGF-1, complétée en cas de taux élevé par un cycle GH, une HGPO sur GH et une IRM hypophysaire.
- échographie testiculaire lorsque des micro-calcifications sont présentes,
- échographie thyroïdienne,
- surveillance des adénomes canauxaires mammaires.
- En cas de suspicion de schwannomes mélanotiques psammomateux, il sera réalisé en fonction de la symptomatologie clinique, un scanner cérébral, rachidien ou abdominal.

D. Critères diagnostiques :

Pour poser le diagnostic de Complexe de Carney, il faut réunir :

- Soit au moins 2 critères majeurs histologiquement prouvés.
- Ou un critère majeur associé à la présence de la mutation chez le patient ou associé au diagnostic de Complexe de Carney chez un apparenté du 1^{er} degré.

Les critères de diagnostic sont énumérés dans le tableau 1 [99]

E. Pénétrance et Espérance de vie

La pénétrance de la maladie est variable mais devient supérieure à 95% après 50 ans.

A cause de certaines manifestations potentiellement dangereuses, l'espérance de vie peut être limitée en moyenne à 50 ans. [99]

F. Enquête génétique

La mutation du gène PRKARIA est recherchée dans la famille du cas index dont on connaît la mutation causale, afin de cibler les patients nécessitant une surveillance. Dans 30% des cas, le Complexe de Carney survient de novo.

Un conseil génétique ainsi qu'un diagnostic prénatal peut être proposé aux futurs parents de même qu'un diagnostic génétique préimplantatoire. Durant la grossesse, l'échocardiographie fœtale recherchera un myxome cardiaque prénatal [99].

ACROMEGALIE DANS LE COMPLEXE DE CARNEY

Dans le syndrome de Carney, il a été décrit 10% d'adénomes à GH sous la forme d'acromégalie ou de gigantisme selon l'âge de début.

Cela correspond à 4 patients sur 40 dans la description initiale en 1985 [95] et 33 patients sur 338 en 2001 avec la cohorte de Stratakis [99]. En 2009, l'équipe de Bertherat rapporte un taux un peu plus élevé de 12% (42/353 patients) [5]

A. Spécificités cliniques et biologiques

L'une des principales caractéristiques du CNC est qu'il existe une augmentation (asymptomatique) du taux de GH et IGF1 et/ou une non réponse à l'hyperglycémie provoquée orale chez une large proportion de patients (plus de 80%) avec possibilité de réponse aberrante au test de stimulation à la TRH [96, 100]. Ces anomalies biologiques précoces s'expliquent par la présence d'une hyperplasie multifocale des cellules somatotropes hypophysaires, précédant longtemps la formation adénomateuse [96, 100].

En effet, les anomalies biologiques sont observées dès l'adolescence [11] Mais l'adénome n'apparaît pas avant la trentaine [9, 81], décrivant une progression tumorale lente. D'où la nécessité d'une surveillance régulière de la GH sous HGPO et de l'imagerie par résonance magnétique en cas d'anomalie clinique et/ou biologique franche.

Les adénomes hypophysaires dans le CNC sont donc généralement de petite taille et multiples. Peu de patients développent un adénome volumineux et invasif nécessitant un traitement chirurgical complété ou non d'une radiothérapie. Il s'agit en général (72% des cas) de patients dont la clinique avait été masquée par la présence dans le même temps d'un syndrome de cushing (PPNAD)

Il s'y associe souvent une hypersécrétion de prolactine mais la plus part du temps ces prolactinomes sont associés aux adénomes somatotropes [96]. Selon une étude réalisée sur 11 patients, cette hyperprolactinémie est souvent modérée (64% des cas) et toujours inférieure à 100ng/ml (Raff et al., 2000).

Dans la littérature, seul Pack a décrit les caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques et histologiques de ses patients acromégales. Il s'agit de 8 patients dont 7 étaient atteints du Complexe de Carney et le 8ème avait une acromégalie sporadique. L'acromégalie était le mode de révélation de la maladie chez 4 patients sur 8. Trois de ces 4 patients avaient un macroadénome [81].

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques et histologiques de 8 patients acromégales. D'après Pack [81]

Patients	Age Sexe	Autres atteintes	IGF 1 (nmol/l)	GH (μ g/l)	PRL (μ g/l)	Taille tumorale	Hyperplasie	Guérison
1	19 H	L, S	135,9	27	NA	Macro	Oui	Non
2	38 F	L, S, M, T	80,5	5,4	69,2	Micro	NA	Oui
3	44 F	L, S, M, T	39,2	14,2	14,8	Micro	NA	Oui
4	42 H	L, S, M, T	33	4,8	27	Micro	Oui	Oui
5	18 H	L	115,9	12,6	NA	Macro	Oui	NA
6	21 F	L, S, T	211,5	41	126,1	Macro	Oui	Non
7	38 H	L, S, M	38,6	8,3	12	Micro	Oui	Oui
8	19 F	L, S, M	54,4	4,7	13,3	Micro	NA	Oui

B. Aspects histologiques

Comparativement aux adénomes sporadiques, les adénomes à GH du CNC présentent quelques particularités :

- Ils peuvent être multifocaux
- une hyperplasie multifocale de cellules somatotropes précède la formation des adénomes [81].

-Les zones hyperplasiques sont mal délimitées par rapport au tissu hypophysaire sain et sont entourées de larges travées de réticuline disposés de façon irrégulière mais étendue. La zone de transition avec l'adénome correspond à une raréfaction de la réticuline et une augmentation de la cellularité. [107]

- En immuno histo chimie, on retrouve une fixation hormonale multiple : GH, prolactine (toujours) et sous unité α (souvent). La fixation TSH β , LH β et occasionnellement FSH β vient surtout du tissu hypophysaire sain piégé dans la masse tumorale ou l'hyperplasie. La fixation ACTH n'a jamais observée [81]

C. Aspects génétiques

1) Mutation germinale

La mutation PRKAR1A est spécifique du CNC et n'est pas retrouvée dans les acromégales sporadiques et familiales isolées [33]. Lania [67] a tout de même démontré une forte diminution du taux de R1A dans des adénomes sporadiques, par dégradation protéique accélérée.

2) Anomalies chromosomiques

En 2000, Pack a étudié 8 patients acromégales ayant un Complexe de Carney. 3 patients étaient porteurs de macro adénome. L'étude a mis en évidence de multiples anomalies chromosomiques, uniquement dans le macroadénome le plus agressif : délétion de plusieurs régions chromosomiques (voire disparition complète du bras long du chromosome 6 et de tout le chromosome 11) et gains de régions sur d'autres chromosomes. Il s'agit également du patient le plus jeune au moment du diagnostic (19 ans). Alors que les adénomes dans ce syndrome sont de croissance lente et le plus souvent de petite taille, l'apparition d'une grosse tumeur agressive serait donc liée à une accumulation de mutations somatiques (se surajoutant à la mutation germinale) dans un clone cellulaire [81].

3) Perte d'hétérozygotie

L'analyse génétique des cellules adénomateuses hypophysaires de patients présentant un CNC a mis en évidence la perte de l'allèle sain du gène *PRKAR1A* [13, 61].

YIN en 2008 a démontré que cette perte d'hétérozygotie était la condition préalable au développement tumoral hypophysaire chez les souris. Pour cela, plusieurs modèles de souris ont été développés :

- Les modèles de souris présentant la mutation germinale sur les 2 allèles du gène *PKAR1A* (*PRKAR1A*^{-/-}) ne sont pas viables, par échec de formation des structures mésodermiques [1]
- Les souris hétérozygotes (*PKAR1A*^{+/-}) peuvent développer des sarcomes [112] ou des tumeurs des cellules cibles de l'AMPC tels que les thyrocytes, ostéoblastes et cellules de schwann, mais peu d'adénomes hypophysaires.
- Il n'y a plus de développement d'adénome hypophysaire dans les modèles de souris où le taux de *PKAR1A* est réduit par création d'un transcript anti-sens alors que l'on retrouve la plus part des caractéristiques du CNC incluant l'atteinte thyroïdienne et surrénalienne [63]
- Le résultat escompté a finalement été obtenu en créant un modèle de souris présentant un Knockout complet du gène *PKAR1A* uniquement dans leurs cellules hypophysaires (souris *PRKAR1A*-pitKO).

Les modèles *PRKAR1A*-pitKO sont créés grâce à la technologie CRE-lox en produisant des souris qui utilisent le promoteur du récepteur de la GHRH (spécifique aux cellules hypophysaires somatotropes) pour exprimer la cre-recombinase. Celle-ci peut donc être exprimée dans les cellules de la lignée pit1 (somatotropes, lactotropes et thyrotropes).

Ces souris sont ensuite croisées avec les souris porteuses de sites loxP de part et d'autre de l'exon 2 du gène *PKAR1A*. L'excision de cette séquence par la cre-recombinase aboutit à une inactivation complète des 2 allèles de la *PKAR1A*, donnant ainsi des souris *PKAR1A*-pitKO.

Les souris *PKAR1A*-pitKO développent beaucoup plus d'adénomes hypophysaires que les *PKAR1A*^{+/-} (48% contre 18%), sans expression clinique. Le diagnostic est porté à l'histologie avec parfois présence de multiples adénomes dans une même glande, fixant pour la GH, la prolactine et la TSH. Les taux de GH sont 3 fois plus élevés que dans le groupe contrôle. Ces taux élevés n'étaient pas directement reliés à la présence d'un adénome ou à sa taille, indiquant que les anomalies biologiques précèdent l'apparition des tumeurs hypophysaires dans le Carney, comme déjà constaté au préalable [115]

A PROPOS DE 7 OBSERVATIONS

A. LA FAMILLE LIMOUSINE (service du Pr ARCHAMBEAUD)

Mr SG, né en 1970 (voir annexes page 67)

Sa prise en charge commence en décembre 1999, dans le centre d'assistance médicale à la procréation de Bordeaux où il consulte avec sa femme pour désir de paternité depuis 6 ans.

Ce patient a comme antécédent :

- une ligamentoplastie du genou,
- un syndrome du défilé des scalènes (sur côte surnuméraire)
- une fracture du nez.
- des épisodes de syncopes ayant conduit à la réalisation d'une échographie cardiaque trans-oesophagienne, normale (1997).

Sa mère, DG, a présenté des myxomes cardiaques récidivants.

Son bilan retrouve une oligoasthénospermie sévère. Les gonadotrophines sont augmentées : FSH à 45,6 mUI/l pour une norme entre 1 et 8mUI/l et LH à 7.5mUI/l pour une norme entre 1 et 10 mUI/l. La testostéronémie totale est basse à 8.1 nmol/l (9 – 45nmol/l), de même que la testostérone libre à 27.1pmol/l (60-140pmol/l). La prolactine est discrètement élevée à 18.3ng/ml (3.5-12ng/ml).

Le médecin de la PMA, frappé par le morphotype acromégale du patient dose également la GH qui est effectivement augmentée à 28.9ng/ml.

Mr SG est donc pris en charge dans le service d'endocrinologie de Limoges en Décembre 1999

Clinique

Le syndrome dysmorphique est marqué, avec un faciès typique (voir annexes): un nez volumineux et épaté, des maxillaires élargis, des arcades sourcilières saillantes et une voix grave. Les mains et les pieds sont élargis, les doigts infiltrés. Il présente quelques sueurs, une asthénie et des céphalées mais pas d'arthralgies ni de paresthésies des extrémités.

Mr SG est de grande taille par rapport au reste de la famille, 1.86m pour 102 kilos avec une prise de poids de 15kgs en 2 ans. Il présente également une lentiginose péri orificielle, autour de la bouche et des yeux, ainsi que des épélides au niveau du dos et des bras. Pas de nævus bleuté. Il est normo tendu.

Biologie

Son bilan biologique confirme le diagnostic d'acromégalie avec :

- Une moyenne de GH sur 4h à 15.1ng/ml, non freinable à l'Hyperglycémie Provoquée Orale (HGPO), passant de 23 à 13.6 ng/ml.
- L'IGF1 est très élevé à 1265ng/ml (pour une norme haute à 476ng/ml).
- La prolactine poolée est normale à 15ng/ml (8-22).

- On retrouve l'insuffisance gonadotrope périphérique avec FSH et LH augmentées en regard d'une testostérone totale et libre abaissées.
- Le cortisol de base à 8h est abaissé à 8.5 µg/100ml en regard d'une ACTH non adaptée à 27.4pg/ml (20 – 50), évoquant un déficit corticotrope pour lequel le patient est traité par Hydrocortisone 20mg par jour.

Imagerie :

L'IRM hypophysaire décrit deux micros adénomes hypophysaires de 8 mm à gauche et 6 mm à droite (voir annexes).

Le champ visuel est normal mais il existe une lésion mélanique de la conjonctive au niveau du quadrant nasal gauche de 1mm, une mélanose caronculaire bilatérale et une infiltration cornéenne superficielle.

Devant l'association lentiginose, acromégalie et antécédent familial de myxome cardiaque + lentiginose chez la mère, le diagnostic de Complexe de Carney est évoqué et un bilan complémentaire réalisé :

- Le scanner surrénalien est normal.
- L'échographie testiculaire montre un aspect de micro-lithiases testiculaires bilatérales
- L'échographie thyroïdienne retrouve une hypertrophie homogène des 2 lobes sans nodule.

Génétique :

En décembre 2000, il est mis en évidence chez ce patient une mutation stop référencée Arg 228 ter au niveau de l'exon 7 du gène PRKAR1A correspondant à la mutation c.682 C>T en nouvelle nomenclature.

Traitement

En préparation à la chirurgie hypophysaire, un traitement médical par Lanreotide LP tous les 10 jours est initié mais mal toléré sur le plan digestif.

Le suivi se fera conjointement avec l'hôpital de Royan, plus proche du domicile du patient.

En Avril 2000, Mr SG présente des épisodes de coliques néphrétiques gauches sans calcul individualisable mais avec hypercalciurie au bilan. Par la suite, la PTH sera dosée à plusieurs reprises, normale, de même que la calcémie et la phosphorémie.

Mr SG est donc opéré en Mai 2000. Le chirurgien décrit une exérèse complète d'un microadénome composé de 2 parties, droite et gauche.

Anatomopathologie :

L'examen microscopique retrouve du tissu hypophysaire d'architecture trabéculaire avec par endroits une prolifération tumorale à cellules granuleuses, de grande tailles parfois plurinuclées avec noyau volumineux et cytoplasme abondant d'aspect granulaire. Les cellules se disposent en nappe, sans architecture précise. En immunohistochimie, il existe un marquage des cellules hypophysaires normales avec tous les anticorps testé (GH, prolactine, TSH, FSH, LH et ACTH). De très rares cellules tumorales sont marquées par l'anticorps anti-GH, et ce marquage est très faiblement positif.

L'anatomopathologiste conclut que cette forme particulière d'adénome hypophysaire à cellules granuleuses d'architecture diffuse avec une faible expression de GH en immunohistochimie, a déjà été rapportée dans la littérature.

Surveillance :

Le bilan de contrôle à un mois de la chirurgie (Juin 2000) montre la persistance du syndrome sécrétoire avec un taux élevé d'IGF1 (à 921ng/ml) et de GH (moyenne à 5.45ng/ml). Il confirme

également l'insuffisance corticotrope avec un test au Synactène 1 µg immédiat négatif, le cortisol passant de 11 à 13,6 µg/100ml. Un traitement par Analogue de la Somatostatine est proposé au patient mais l'effet d'un tel traitement sur la spermatogenèse étant peu connu, l'Octréotide LP 20mg, par principe de précaution, ne sera instauré qu'en Juin 2001 après que le patient ait renoncé à son désir de paternité.

En septembre 2001, un bilan est réalisé juste avant la 4^{ème} injection d'Octréotide LP 20mg : le patient ne présente pas de signe clinique évolutif mais sur le plan biologique, l'acromégalie n'est pas contrôlée avec une moyenne de GH à 5 ng/ml et IGF1 à 506,4 ng/ml. Il persiste également une hypercalciurie isolée (421ng/ml) avec calcémie, phosphorémie et PTH normale. Le reste du bilan hypophysaire retrouve l'insuffisance gonadique périphérique. Les taux de TSH et de prolactine sont normaux. L'Octreotide est augmenté à 30mg tous les 28 jours.

Myxome cardiaque :

En Mars 2002, toujours sous 30mg LP d'Octréotide, le taux d'IGF1 est toujours élevé à plus de 2 fois la normale mais la GH se normalise en moyenne à 2 ng/ml. Le syndrome dysmorphique est stable.

A la même époque, Mr SG se plaint d'une dyspnée d'effort d'aggravation progressive et à l'auscultation, un souffle diastolique apparaît. L'échocardiographie trans-thoracique puis trans-œsophagienne révèle la présence de deux masses auriculaires. La plus volumineuse de 30 X 20mm, est d'allure pédiculée à base d'implantation au niveau de la partie latérale haute de l'oreillette droite. La deuxième, tumeur sessile de 10mm, s'implante à la partie postéro médiane du septum inter auriculaire dans l'oreillette gauche.

L'intervention chirurgicale est pratiquée le 3 Juin 2002 par le Pr E. CORNU .Les suites opératoires sont simples.

Pour les 2 tumeurs, l'examen anatomopathologique décrit des critères histologiques compatibles avec un myxome.

En Mars 2003, Stéphane présente des signes cliniques d'évolutivité de l'acromégalie avec sueurs profuses, changement de pointure de chaussure et impression d'augmentation de la taille des mains. La GH est sensiblement plus élevée à 3.3ng/ml en moyenne ; alors que l'IGF1 est dans sa valeur la plus basse à 396ng/ml (norme inférieure à 400ng/ml). Le traitement est renforcé mais l'Octréotide est remplacé par la Lanréotide LP 90mg tous les 28 jours pour des raisons de confort.

La maladie reste mal contrôlée sur le plan biologique, même après passage à 120mg de Lanreotide tous les 28 jours en Juillet 2003. Mr SG décrit toujours une asthénie, des arthralgies et une augmentation des extrémités.

A la même période, une substitution par testostérone (Pantestone) est initiée, en prévention du risque osseux.

Récidive adénomateuse :

A l'IRM de Janvier 2004, il existe un doute sur un micro-adénome résiduel à gauche.

Le patient est donc réopéré en Novembre 2004. Le neurochirurgien note une boursoufflure intrasellaire gauche et réalise un curetage dans tous les cadrans du lobe gauche.

L'examen histologique décrit une prolifération adénomateuse constituée de cellules au cytoplasme relativement abondant, éosinophile, d'aspect parfois granuleux et au noyau arrondi, régulier, parfois volumineux. La disposition reste en nappe diffuse. Comme décrit sur le premier prélèvement, les mitoses sont extrêmement rares et il n'y a pas d'atypie cyto-nucléaire. En périphérie, il semble persister un tissu hypophysaire normal.

En immunohistochimie, les cellules fixent de façon homogène et intense la HGH. Il n'y a pas de cellule positive pour la TSH mais en périphérie de la tumeur, on observe des reliquats de tissu hypophysaire sain fixant ACTH, FSH, LH et prolactine.

Le syndrome sécrétoire n'est pas contrôlé par l'intervention avec une GH non freinable après charge glucosée (nadir à 2.6ng/ml) mais une IGF1 normale à un mois de la chirurgie (Decembre 2004). Il apparait en post opératoire une insuffisance thyroïdienne modérée, substituée par L-thyroxine

L'IRM hypophysaire à 6 mois (Mai 2005) montre une stabilité des lésions voir une discrète hétérogénéité de l'hypophyse. Un traitement par Cabergoline 2cp par semaine est proposé au patient. Le Lanréotide n'avait pas été réintroduit après l'intervention.

Récidive myxomateuse :

En Novembre 2005, Stéphane décrit à nouveau une dyspnée associée à une toux sèche. Avant son hospitalisation à l'Hôpital de Royan, il présente 2 pertes de connaissance précédées de lipothymie, sueurs, oppression thoracique et céphalées importantes. Le scanner cérébral ne montre pas de signe d'AVC. L'échographie cardiaque trans-thoracique puis trans-œsophagienne confirme la récurrence de myxome dans l'oreillette gauche. Le patient est donc opéré en urgence d'un volumineux myxome avec 2 pédicules d'implantation au niveau du septum et se propageant dans la valve mitrale.

L'histologie décrit 8 fragments gélatineux rougeâtres, les 2 plus volumineux mesurant 5cm sur 4 cm sur 2 cm et 4cm sur 1.5cm sur 1cm, correspondant bien à un myxome cardiaque.

Le patient initialement réticent, ne débute en réalité la Cabergoline qu'en Janvier 2006. Le syndrome sécrétoire est temporairement contrôlé sous 4cp par semaine, jusqu'en Février 2008 où on observe à nouveau un échappement thérapeutique. Le Lanreotide LP 10mg tous les 28 jours est réintroduit.

En novembre 2007, une nouvelle chirurgie cardiaque est pratiquée. En effet, l'échographie cardiaque de contrôle retrouvait un nouveau myxome très mobile appendu à la cloison inter auriculaire de l'oreillette gauche alors que l'échographie réalisée 5 mois plus tôt était normale. En complément, une IRM cardiaque est réalisée, confirmant la présence d'un myxome développé sur la cicatrice antérieure. Le myxome retiré mesure 16mm sur 10 mm.

Le dernier bilan réalisé en septembre 2010 montre un bon contrôle hypophysaire sous Lanreotide LP 20mg tous les 28 jours. Il n'y a pas de récurrence myxomateuse (échographie cardiaque pratiquée tous les 6 mois). L'échographie thyroïdienne et le scanner sont normaux. Il n'est pas retrouvé d'atteinte osseuse ni de schwannomes. Les lésions testiculaires sont stables.

Au Total : SG a développé une atteinte testiculaire avec oligoasthénospermie (mode de révélation de la maladie) associée à une acromégalie, des myxomes cardiaques récidivants et une atteinte cutanée (lentiginose).

Madame DG, née en 1945 (voir annexes pages 68 et 69)

La mère de SG avant que le diagnostic de Complexe de Carney ne soit posé, a présenté des myxomes cardiaques récidivants et compliqués.

La première manifestation clinique survient en Septembre 1990, avec un accident ischémique transitoire se manifestant par une hémiparésie gauche. L'échographie cardiaque révèle alors une masse tumorale dans les 2 oreillettes. Après résection, l'examen anatomopathologique conclut à un myxome de l'oreillette gauche mesurant 2.5 x 1.5 x 0.5 cm. Celui de l'oreillette droite mesure 3 x 4 x 3.5 cm et présente des remaniements involutifs.

En Mars 1997, la récurrence se présente sous la forme d'un tableau d'embolie pulmonaire avec défaut perfusionnel de 35% à la scintigraphie pulmonaire ventilation/perfusion. L'échocardiographie trans-thoracique, montre une hypertension artérielle pulmonaire avec PAPS à 46mmHg avec insuffisance tricuspидienne. L'examen met également en évidence une hypokinésie diffuse modérée. En trans-œsophagien, il n'y a pas d'anomalies des cavités droites. Le myxome est localisé dans l'oreillette gauche, n'expliquant pas le tableau d'embolie pulmonaire. L'exploration chirurgicale réalisée en juin 1997 ne retrouvera pas non plus d'élément explicatif à ce tableau clinique. Le myxome réséqué mesure 6cm x 1.2 cm.

La patiente développe une insuffisance cardiaque avec insuffisance mitrale et tricuspидienne conduisant à la réalisation d'une annuloplastie tricuspидienne avec remplacement valvulaire mécanique au niveau mitral en Février 1999. En post opératoire, un flutter auriculaire nécessite une ablation par radiofréquence.

En 2001, une nouvelle dégradation du tableau respiratoire révèle une aggravation de l'hypertension artérielle pulmonaire à 62 mmHg avec un défaut perfusionnel de 50% des champs pulmonaires.

Du fait du diagnostic de Complexe de Carney chez son fils, elle est explorée à son tour dans le service d'endocrinologie de LIMOGES.

Clinique :

Mme DG n'a pas de morphotype acromégale en dehors d'une voix rauque. Elle mesure 1.55m et pèse 48kgs. Sa tension artérielle est normale

Elle présente également quelques éphélides mais pas de lentiginose péri-orificielle. Les lésions pigmentées se sont estompées avec le temps.

Il est mis en évidence un nodule thyroïdien chaud traité par iode radioactif en 1998.

Génétique :

Le Pr CALENDER à Lyon retrouve chez cette patiente la même mutation stop référencée Arg 228 ter au niveau de l'exon 7 du gène PRKAR1A.

Surveillance :

Sur les différents examens de surveillance, on notera une moyenne de GH toujours un peu élevée alors que l'IGF1 reste normale.

Au moment de la prise en charge dans le service d'Endocrinologie de Limoges en Mai 2000 :

- la moyenne de GH est de 2.8 ng/ml, l'IGF1 à 186,9 ng/ml et la prolactine à 6ng/ml.
- Les valeurs en bases d'ACTH et de cortisol à 8h sont respectivement de 99.1 pg/ml et 15.7 µg/100ml.
- Le bilan gonadique est en faveur d'une ménopause.
- La TSH est normale à 2.93 mUI/ml, sous substitution par 25 µg de L-Thyroxine.

Sur le scanner surrénalien, il existe un doute sur un nodule de 5mm au niveau de la surrénale droite.

En Avril 2002, présente essentiellement une symptomatologie cardiaque avec une dyspnée stade III. A l'examen, il est palpé un nodule péri-aréolaire gauche.

La biologie montre :

- un cycle ACTH/cortisol non rompu ; les valeurs à 8h sont respectivement de 62.6pg/ml et 23.4 µg/100ml. Le cortisol à 00h est élevé à 7.7µg/100ml en regard d'une ACTH à 6.4 pg/ml. De plus, il n'est pas freiné au test de freination minute avec 1mg de dexaméthasone. Le Cortisol libre urinaire des 24h est normal et les stéroïdes urinaires abaissés. Les androgènes sont normaux. Cette fois ci, le scanner surrénalien est normal.
- La GH reste élevée en moyenne à 3.8ng/ml, avec une IGF1 toujours normale à 132 ng/ml et une prolactine à 6.8ng/ml.

La mammographie retrouve 2 opacités arrondies rétro-aréolaires au niveau du quadrant supéro-externe droit et un autre au niveau du quadrant inféro-interne gauche. A l'échographie, ces lésions sont évocatrices d'adénofibromes.

En 2010, la patiente ne présente toujours aucun signe d'acromégalie mais sous freination la GH reste pathologique, passant de 1.58 à 0.96 ng/ml. La réponse au TRH est positive, la GH passant de 1.58 à 8.4ng/ml. La charge glucosée a aussi permis de révéler un diabète de type 2, en dehors de toute prise pondérale.

L'IRM hypophysaire retrouve toujours une hypophyse hétérogène sans adénome individualisable.

Sur le plan surrénalien, le scanner des surrénales est normal mais la freination standard est partielle avec un cortisol passant de 14.9 à 3.70 puis 4.71 µg/100ml en fin de test, en faveur d'un syndrome de Cushing, infra clinique. Le cortisol urinaire est néanmoins bas à 13 µg/24h.

Les lésions d'adénofibromes mammaires sont stables à l'échographie

Depuis 1997, le suivi échocardiographique est sans anomalie.

Au total : DG a développé essentiellement une atteinte cardiaque, thyroïdienne, mammaire et cutanée. Il existe également des anomalies biologiques de l'axe somatotrope et un syndrome de cushing infra clinique sans lésions individualisable à l'imagerie.

Madame CQ, née en 1969 (voir annexe page 70)

Il s'agit de la cousine germaine de SG

En 1997 elle présente une aménorrhée et une galactorrhée persistante 8 mois après son accouchement, mettant en évidence une hyperprolactinémie (valeur non disponible). L'IRM réalisée en Mai 1999 décrit un microadénome hypophysaire droit avec déviation de la tige pituitaire vers la gauche. La bromocriptine et la cabergoline sont mal tolérées.

En Avril 2000, la prolactinémie est toujours très augmentée, peu stimulable sous TRH et primpéran (valeur non disponible).

Son faciès s'est transformé avec des rides épaissies, un nez épaté. La voix est rauque, les mains et les pieds sont larges, les doigts boudinés. Elle a pris une pointure de chaussures. Il existe des arthralgies et des sueurs. Elle se plaint de céphalées. On note également une acné du visage, une hyper séborrhée mais pas d'hirsutisme.

Le bilan complémentaire retrouve une GH et une IGF1 très augmentées, respectivement à 48ng/ml et 918ng/ml.

L'IRM hypophysaire montre cette fois ci une selle turcique vide (radiologue différent).

Un traitement par Quinagolide (Norprolac) est instauré et la patiente est adressée en Endocrinologie à LIMOGES (Juin 2000) pour prise en charge.

En Juin 2000, Mme CQ mesure 1.70m pour 67 kg, le poids est stable. Le bilan retrouve une prolactine à 46.8 ng/ml, la moyenne de GH est à 21.7ng/ml et l'IGF1 à 707ng/ml.

Elle est opérée en Octobre 2000, le chirurgien retrouve un micro adénome latéralisé en antérieur droit qu'il résèque.

Le diagnostic histologique est en faveur d'un adénome mixte à GH et prolactine avec un immunomarquage positif pour les anticorps anti prolactine.

Le bilan biologique 2 mois après la chirurgie (Décembre 2000) montre une normalisation des taux de prolactine (5.5 ng/ml) et d'IGF1 (367.9 ng/ml). La moyenne de GH reste élevée à 7ng/ml avec une freination insuffisante à 1.2ng/ml sous charge glucosée. Néanmoins, l'évolution est favorable cliniquement. Les cycles menstruels se sont régularisés, l'acné a régressé, de même que les sueurs et les traits du visage se sont affinés.

En décembre 2000, l'étude génétique retrouve la même mutation stop référencée Arg 228 ter au niveau de l'exon 7 du gène PRKAR1A.

En décembre 2001, l'IGF1 est normale à 361 ng/ml mais la moyenne de GH reste élevée à 5.45 ng/ml. La prolactine est normale à 14ng/ml.

En 2002, un traitement par Octréotide LP 20mg tous les 28 jours est initié.

En 2003, l'IGF1 est à 148ng/ml et la moyenne de GH à 3.8ng/ml.

La dernière IRM hypophysaire date de décembre 2004, montrant essentiellement des remaniements post opératoires.

Le reste du bilan retrouve un nodule surrénalien droit centimétrique non sécrétant et plusieurs formations nodulaires mammaires.

Au total: CQ présente une acromégalie avec adénome mixte à GH et prolactine et un nodule surrénalien non sécrétant.

La patiente est perdue de vue depuis 2004. Nous avons pu reprendre contact avec elle au mois de Février 2011. Elle se porte bien mais n'a eu aucun suivi depuis 2001. Elle sera revue dans le service en Avril 2011.

Madame VQ, née en 1971 (voir annexes page 71)

VQ est la sœur de CQ. Elle consulte en Janvier 2001 pour hypertrichose et acné.

Elle comme antécédent l'exérèse d'un nævus bleu bénin du thorax en 1989 (anatomopathologie non disponible) et de thyroïdectomie totale pour goitre multihétéronodulaire en 1996.

Clinique :

Mme VQ présente également un morphotype acromégale avec une macroglossie, un prognathisme, des pommettes saillantes et des rides épaissies. Mais il n'y a pas d'arthralgie, de sueurs mais une symptomatologie de canal carpien. Il n'y pas de modification récente de la taille des mains et des pieds. Les cycles sont réguliers, il n'y a pas de galactorrhée. Elle a un enfant né en 1995, conçu sans difficulté. Au niveau cutané, on retrouve des myxomes et chéloïdes du dos, du thorax et sur la cicatrice de thyroïdectomie réalisée 5 ans plus tôt pour goitre multi hétéro nodulaire.

Biologie :

Son bilan biologique orienté, au vu des antécédents familiaux et du profil clinique, confirme le diagnostic d'acromégalie. L'IGF 1 élevée à 574ng/ml (110-400ng/ml), la moyenne de GH est à 8ng/ml. Sous charge glucosée, la réaction est paradoxale avec une GH passant de 10,9 à 14,1ng/ml.

Le taux de prolactine est normal à 7.6 ng/ml.

Il existe une insuffisance corticotrope partiellement stimulable au Synactène immédiat 1 µg (cortisol passant de 10,4 à 17.1 µg/100ml), traitée par Hydrocortisone 10mg/jour.

L'IRM hypophysaire du 15 Avril 2001 décrit de multiples anomalies de signal pouvant faire évoquer une nécrose ou un remaniement liquidien, au sein de plusieurs microadénomes.

Génétique :

La mutation stop référencée Arg 228 ter au niveau de l'exon 7 du gène PRKAR1A est également retrouvé chez Valérie.

Traitement :

La chirurgie hypophysaire a lieu en Juin 2001. Le neurochirurgien retrouve une formation adénomateuse postérieure, facilement réséquée. Malheureusement, l'examen histologique ne retrouve pas de tissu anté hypophysaire mais uniquement de la post hypophyse.

Surveillance :

Le bilan post chirurgical en Aout 2001 montre la persistance d'une hypersécrétion avec une GH en moyenne à 4.9ng/ml et une IGF1 à 419.7ng/ml. L'IRM montre un aspect post opératoire habituel. En raison d'un désir de grossesse, le traitement par analogue de la Somatostatine est différé.

Sa grossesse est menée à terme en Septembre 2002. Malheureusement, Corentin son fils développe une insuffisance cardiaque la première semaine de vie, non expliquée, avec échocardiographie normale. On évoque à postériori la possibilité d'un dérèglement surrénalien pendant la grossesse. Corentin présente une lentiginose péri-orificielle dès la naissance et est bien porteur de la même mutation que sa mère et le reste de la famille

Un traitement par Octréotide LP 20 mg est instauré après l'accouchement et interrompu en raison d'une nouvelle grossesse en 2005.

Une surveillance biologique de la sécrétion surrénalienne est assurée tout au long de la grossesse, sans anomalie retrouvée. La grossesse est menée à terme dans de bonnes conditions mais Emeline est également porteuse de la mutation.

Valérie est suivie par son endocrinologue à BRIVE.

Il a toujours persisté une sécrétion résiduelle de GH chez cette patiente mais avec une IGF1 dans les normes supérieures.

En 2008, l'IRM hypophysaire décrit un reliquat tissulaire droit de 2mm.

En Mai 2009, la patiente présente une myocardite d'étiologie indéterminée. L'échographie cardiaque ne retrouve pas de myxome.

En Octobre 2009, elle est à nouveau hospitalisée dans le service d'endocrinologie à Limoges, devant des taux d'IGF1 élevés à 325.10 ng/ml (norme inférieure à 246.7ng/ml) mais sans signe d'évolutivité clinique. Dans notre service, L'IGF1 est normale à 336.08ng/ml (norme inférieure à 400ng/ml), de même que la GH moyenne à 2.31ng/ml mais non freinable avec un nadir à 1.21ng/ml. Sous TRH, elle est stimulée à 7.08ng/ml et la prolactine passe de 11.9 à 45ng/ml.

Le traitement par Octréotide LP 20mg est réintroduit.

L'échographie cardiaque du 26/10/09 retrouve une hypokinésie diffuse séquellaire de la myocardite avec FEVG à 52% et suspecte un myxome. L'IRM cardiaque du 17/11/09 retrouve effectivement un minime épaissement du septum inter-auriculaire dans son versant gauche, bilobé, mesurant 7mm sur une base d'implantation assez large, sans pédicule, de 12mm.

Le contrôle réalisé à 1 mois montre une augmentation de taille de 7 à 12mm dans sa portion inférieure, plus mobile, à risque emboligène et se prolabant vers la valve mitrale en diastole sans l'obstruer.

La patiente est donc opérée le 08 Mars 2010 par le Pr E. CORNU. Les 2 fragments analysés mesurant 2,5 cm x 1,2 cm x 1,1 cm et 1cm x 1.2cm x 0.6 cm correspondent bien à un myxome cardiaque compliqué d'un thrombus mural sans signe de malignité. Un traitement par anticoagulant est débuté obligeant le relai de l'octréotide LP 30mg par du Lanréotide LP 60mg avec un bon contrôle biologique de l'acromégalie.

En Avril 2010, l'IGF1 est à 278.47ng/ml (110-400).

La dernière IRM (novembre 2009) décrit une arachnoidocèle antéro latérale gauche avec une tige pituitaire médiane latéro-déviée à gauche, sans adénome hypophysaire notable.

Chez cette patiente, il n'a pas été mis en évidence d'atteinte mammaire, ovarienne ou osseuse, ni de schwannome.

Au total : VQ présente des lésions cutanées, des myxomes cardiaques et cutanés, une acromégalie et une atteinte thyroïdienne.

B. OBSERVATIONS PARISIENNES (Pr BERTHERAT)

Mr PW, né en 1978

Son histoire clinique commence avec un myxome cardiaque de l'oreillette gauche diagnostiqué à l'âge de 23 ans (2001) au décours de 2 épisodes d'AIT sur embols. Le myxome est retiré avec succès sans complication ni récurrence à ce jour.

A l'anatomopathologie, il s'agit bien d'un myxome cardiaque typique.

Mr PW présente également des lésions cutanées évocatrices de myxomes

Début 2004, il développe un syndrome de cushing ACTH indépendant avec cliniquement des vergetures marquées et une bouffissure du visage.

Nous ne disposons pas de la biologie initiale.

La scintigraphie au Nor-iodo-cholestérol montre une fixation des 2 glandes surrénaliennes avec hyperfixation du côté gauche et faible fixation du côté droit.

Il est traité initialement par Kétoconazole 600mg par jour puis par surrénalectomie bilatérale.

L'examen histologique retrouve une hyperplasie pigmentée micronodulaire des 2 surrénales avec un macronodule gauche pigmenté, de 2 cm bénin.

Mr PW est substitué par Fludrocortisone et Hydrocortisone.

Dans la même année, le profil dysmorphique se précise, conduisant au diagnostic d'acromégalie. Il est vrai que le patient est de grande taille (1.95m) comme son père et son arrière-grand-mère.

A la biologie, l'IGF (Trousseau) est élevé à 670ng/ml ainsi que la GH à 16.4ng/ml.

L'IRM du patient retrouve un adénome hypophysaire de 16 mm.

Le traitement retenu est médical avec un bon contrôle de la maladie sous analogue de la somatostatine (Sandostatine LP 30mg toutes les 3 semaines) et 2cp de Cabergoline (Dostinex) par semaine, comme l'atteste un taux d'IGF1 (trousseau) à 293,2ng/ml et une GH moyenne à 3.46ng/ml en 2009.

L'étude génétique: réalisée en septembre 2004 retrouve la mutation IVS 5 +1 G>A, soit C.502+1G>T en nouvelle nomenclature, mutation ponctuelle sur l'exon 5 du gène PRKAR1A. Cette mutation est également retrouvée chez le père de Mr PW qui présente des myxomes cutanés et une insuffisance corticotrope pour laquelle nous ne disposons pas d'informations supplémentaires.

Surveillance:

Le bilan systématique à la recherche d'autres manifestations du Complexe de Carney retrouve au niveau testiculaire des micros calcifications bilatérales sans lésions focales en rapport avec une infection ancienne.

Sur le plan cutané, le bilan histologique révèle la présence d'un naevus naevocellulaire dermique pur au thorax, un neurothécome myxoïde scrotal et lombaire.

L'IRM hypophysaire de contrôle retrouve un aspect d'hyperplasie.

Au total: Mr PW présente un syndrome de Carney diagnostiqué à l'âge de 26 ans avec des myxomes cardiaque et cutanés, une dysplasie pigmentée micronodulaire cortico-surrénalienne primitive et une acromégalie.

Mme DAD, née en 1969

La recherche de la mutation du gène PKARIA a été réalisée chez elle après que le diagnostic de complexe de Carney ai été porté sur sa fille jumelle (DAC).

DAC née en 1997 a en effet développé dès l'âge de 2 ans et demi un tableau de syndrome de cushing avec prise de poids importante, hyperphagie, pilosité dorsale et pubienne, ralentissement de la croissance. Nous ne disposons pas de la biologie. Le scanner surrénalien ne retrouvait pas d'anomalie mais la scintigraphie au Nor-iodo-cholestérol montrait une fixation bilatérale. Le traitement a été médical par Mitotane.

La mutation d 518 del TG a été retrouvée chez la mère et la fille. Le frère jumeau de DAC était indemne de la mutation.

Avant la naissance de ses jumeaux, Madame DAD avait développé un adénome mixte à GH et prolactine en 1993 sur une symptomatologie de galactorrhée /aménorrhée évoluant depuis 1991 (biologie non disponible). Le tableau dysmorphique n'était pas franc mais comparativement aux photographies antérieures on notait une augmentation de la taille des mains et des pieds ainsi qu'une infiltration du visage.

A l'IRM, il s'agissait d'un adénome intra sellaire à expansion supra sellaire de 18 mm x 15 mm (vertical x horizontal) avec lyse kystique comme le confirmera l'examen macroscopique en per opératoire.

La chirurgie hypophysaire est réalisée en Mars 1994.

Le compte rendu anatomopathologique décrit un adénome agranulaire avec signes cytologiques de sécrétion évoquant un adénome à prolactine avec en immunomarquage une fixation à 90% des anticorps anti prolactine.

En Juin 1994, DAD est également opérée d'une tumeur ethmoïdale. Le premier compte rendu anatomopathologique conclut à un méningiome méningothéliomateux disposé dans une hyperostose hyaline. Après relecture il s'agit plutôt d'un ostéochondrose myxoïde ou ostéochondromyxome de l'éthmoïde correspondant à un envahissement de matrice myxoïde avec neurinome pigmenté pseudo-mélanique.

En 1995, une reprise neurochirurgicale est effectuée devant la persistance d'une hypersécrétion de GH avec présence d'un reliquat hypophysaire au dépend de l'aileron gauche à l'IRM.

Le diagnostic histologique confirme la présence d'un adénome somatotrope avec un immunomarquage des anticorps anti hGH à 60%, sous-unité α à 15% et anti prolactine à 3%

En 2000, l'IGF1 est dans les normes hautes à 392.9ng/ml (N<400ng/ml) avec une GH toujours stimuable sous TRH, passant de 1.4 à 7.1 ng/ml et la prolactine reste élevée à 40.3ng/l (N<29ng/ml), sous faible dose de Parlodel. Son traitement est progressivement majoré jusqu'à 3cps par semaine de Cabergoline. Elle prend également de l'Hydrocortisone et de la L-thyroxine pour une insuffisance corticotrope et thyroïdienne de la chirurgie.

En 2001, le bilan osseux révèle à l'IRM une lésion ostéolytique de l'aileron sacré gauche avec extension aux parties molles, et des épaissements nodulaires étagés L5-S3.

Dans le même temps sur un tableau clinique de lombo-cruralgie droite avec abolition du réflexe achilléen, est diagnostiqué un schannome mélanocytaire développé sur les racines L4-L5. Mme DAD est opéré en 2001.

En 2002 une récurrence radiologique S2-S3 est suspectée.

En 2003, un bilan clinique complet des lésions dermatologiques est réalisé, décrivant plusieurs nævus bleu de type fibreux bénin, une mélanose vulvaire bénigne, des nævus beiges/marrons aspécifiques et un probable myxome abdominal (pas d'analyse histologique).

En décembre 2006, une thyroïdectomie totale est réalisée devant un goitre multi-hétéronodulaire évolutif. L'examen histologique retrouve sur un nodule isthmique de 1,3cm de diamètre, un cancer vésiculaire de forme oncocytaire à invasion minime. Un autre micronodule de 0,5cm de diamètre est déclaré de malignité incertaine. Après relecture par le Pr A. Carney, il s'agit d'un adénome oncocytaire. Une totalisation isotopique est réalisée en Mai 2007.

Le bilan sénologique met en évidence de très nombreux fibroadénomes bilatéraux bénins à la cytoponction. Les plus volumineux mesuraient 3cm au quadrant supéro-externe gauche, 18mm au quadrant inféro-externe droit, 22mm à l'union des quadrants internes, et 14 mm en para mammelonnaire interne droit.

En Juin 2009, le bilan hypophysaire est normal avec une IGF1 à 117ng/ml, le nadir de la GH sous HGPO à 0.5ng/ml et la prolactine à 22.8ng/ml (N<29ng/ml).

La dernière IRM hypophysaire en Mai 2010 décrit un micro adénome antéhypophysaire droit de remaniement kystique. La maladie reste bien contrôlée sous 3 cps de Cabergoline avec une IGF1 à 184ng/ml et une prolactine à 26.3ng/ml, toujours dans la norme haute.

En Mai 2010, il est suspecté à l'échographie cardiaque un myxome, non confirmé à l'IRM.

Au total, Mme DAD a développé une atteinte assez diffuse, cutanée, thyroïdienne, osseuse, mammaire, hypophysaire et schwannome. Elle n'a pas d'atteinte surrénalienne alors que celle-ci est au premier plan et de révélation précoce chez sa fille.

Madame HJ née 1969

Elle présente dès l'âge de 3 ans un hypercorticisme clinique intermittent se manifestant par poussées de 3 jours avec épisodes boulimiques, gonflement du visage, apathie et hypertension artérielle. Le diagnostic initial est le syndrome de Meador, microadénomatose surrénalienne accompagnant un syndrome de Cushing. A l'époque, le scanner retrouve une masse surrénalienne gauche. La scintigraphie au Nor iodo cholestérol montre une fixation bilatérale. Elle est traitée initialement par Metopirone.

En 1984, Il est réalisé une surrénalectomie gauche et une biopsie de la surrénale droite ainsi que dans le même temps une hépatectomie gauche pour hépatome bénin.

A l'anatomopathologie, il s'agit d'une hyperplasie micro nodulaire sans pigmentation anormale.

Le traitement est curateur avec eucortisolisme depuis l'intervention.

En Mai 1995, des accidents thromboemboliques, rénal (infarctus) et cérébral (paralysie III et syndrome cérébelleux) révèlent un myxome de l'oreillette gauche mesurant 45mm réséqué avec fermeture d'une communication inter auriculaire dans le même temps opératoire.

A la même période, un traitement par L -Thyroxine à visée freinatrice est initié devant une thyroïde multi-nodulaire.

La première récurrence de myxome cardiaque est constatée en 1998, devant un tableau d'œdème aigu du poumon. La pièce opératoire mesure 6 à 7cm.

Devant l'association d'une dysplasie micronodulaire primitive, des myxomes cardiaques récidivants ainsi qu'une atteinte thyroïdienne et cutanée (Mme HJ présente également une lentiginose péri-orificielle, des nævus bleu, nævus typiques et atypiques, nævus ophtalmiques et tâches café au lait), le diagnostic de Complexe de Carney est évoqué.

Dans le cadre du bilan systématique, il est mis en évidence une acromégalie : la GH est augmentée à 12ng/ml, non freinée avec réaction paradoxale du taux de GH qui augmente pendant le test, passant de 2.7ng/ml à 17,4ng/ml. L'IGF1 est normale à 332.9ng/ml de même que le taux de prolactine. La patiente ne présente pas de syndrome dysmorphique franc.

L'IRM retrouve un adénome latéro-basal droit de 5mm qui est réséqué en 1999 par voie trans-sphénoïdale. L'exérèse est considérée comme totale. L'anatomopathologiste confirme l'adénome somatotrope avec immunofixation positive pour la GH.

L'IRM hypophysaire post chirurgicale est interprétée comme normale.

HJ même une grossesse à terme en 2000.

A partir de 2004, les IRM hypophysaires de contrôle retrouvent à nouveau un micro adénome de l'aile hypophysaire droit sans argument franc pour une hypersécrétion. L'IRM hypophysaire retrouve également de nombreux micro anévrysmes du fond des sillons corticaux.

La recherche génétique réalisée en 2004, retrouve une mutation de novo sur l'exon 8 : c.763_764 del AT. Cette mutation est également retrouvée chez la fille d'HJ.

En 2006, une nouvelle récurrence de myxome cardiaque, celle-ci asymptomatique, est mise en évidence sur une échographie de surveillance. Elle est réséquée en juillet 2007 et mesure 2,5cm.

Depuis 2008, la patiente a développé une fibrillation auriculaire permanente ainsi qu'une insuffisance mitrale par ballonnisation de la valve mitrale antérieure.

En 2010, les taux d'IGF1 et de GH en base sont normaux mais le nadir de la GH sous HGPO est limité à 1.2ng/ml (pour une normale inférieure à 1ng/ml). Il n'y a pas de récurrence de myxome cardiaque. Le reste du bilan met en évidence de multiples kystes ovariens ainsi qu'un endométriose ovarien gauche mesurant 33mm.

En résumé, Madame JH a développé une atteinte assez étendue, surrénalienne, cutanée, cardiaque, thyroïdienne, ovarienne et hypophysaire.

DISCUSSION

Au sein de notre série de patients, l'âge moyen de la première manifestation clinique du Complexe de Carney (hormis la pigmentation cutanée qui peut être présente dès la naissance) est de 26 ans [3 à 45 ans].

Dans la série de Stratakis en 2001[99] ; l'âge moyen calculé à partir de 235 patients, était de 20 ans avec 5 cas de diagnostic à la naissance.

A. Syndrome de Cushing

Parmi nos 7 patients, c'est HJ qui a développé l'atteinte la plus précoce, à l'âge de 3 ans avec un syndrome de cushing intermittent.

A noter que DAC, la fille de DAD a également développé très précocement l'atteinte surrénalienne (2ans), mode d'entrée dans la maladie.

Les myxomes (cardiaques et cutanés) et l'atteinte surrénalienne sont connus pour être les plus fréquents dans l'enfance [98].

La dysplasie surrénalienne peut se manifester par des anomalies subcliniques révélées par le test de freination à la dexaméthasone comme c'est le cas chez Denise G, une hypercortisolémie intermittente (HJ) ou un syndrome de cushing permanent (PW et DAC). Stratakis décrivait 25% de patients symptomatiques mais à l'autopsie, la dysplasie est présente chez tous les patients. Le seul traitement curateur est la surrénalectomie bilatérale [99]

PW et HJ sont les seuls à avoir développé un syndrome de Cushing. Tous les 2 ont reçu un traitement médical préalable à la chirurgie. PW a été traité classiquement par surrénalectomie bilatérale alors qu'HJ est bien contrôlée après surrénalectomie unilatérale.

B. Myxomes cardiaques

Il s'agit du mode de révélation chez 2 patients, PW à l'âge de 23 ans et de DG à l'âge de 45 ans, âge le plus tardif d'entrée dans la maladie dans notre série.

Au final, 5 patients sur 7 ont développé un myxome cardiaque, ce qui se rapproche de la description initiale de Carney avec sa série de 40 patients en 1985 (29/40) (72%). Sur un plus large échantillon, Stratakis en 2001 en retrouvait 53% (178/338) [99].

CQ n'a pas développé de myxome au terme de 4 ans de suivi mais a été perdue de vue depuis. Nous avons pu reprendre contact avec elle en février 2011 et un bilan complet est prévu courant Avril 2011.

Chez DAD, l'atteinte a été suspectée à l'échographie cardiaque au bout de 11 ans de suivi mais non confirmé par l'IRM hypophysaire.

Le myxome s'est révélé chez HJ à l'âge de 26 ans, quelques mois avant le diagnostic hypophysaire.

Chez PW, HJ et DG, les myxomes se sont compliqués d'embols vasculaires cérébraux dans les 3 cas et périphérique (rénale) chez HJ.

SG lui a présenté une dyspnée d'effort croissante.

VQ était asymptomatique. Le diagnostic a été porté au bout de 9 ans de suivi.

L'âge moyen du diagnostic est de 32.8 ans [23 à 45 ans] contre 24.4 ans [10 à 49 ans] dans la littérature, plus précocement que les myxomes sporadiques.

La localisation préférentielle dans notre série est l'oreillette gauche comme dans les myxomes sporadiques. Il n'y pas d'atteinte ventriculaire alors que dans la littérature, toutes les localisations sont possibles [98].

Le volume tumoral

Dans notre petite série, les myxomes les plus volumineux ont été retrouvé chez SG, HJ et DG, les fragments mesurant 5 à 7 cm de plus grand axe. Dans la littérature, la taille maximale décrite est de 8cm [15]

La vitesse de croissance du myxome semble assez rapide.

Pour VQ, le myxome a grandi de 5mm en un mois, avec risque emboligène.

Pour SG, un myxome de 16mm de plus grand axe s'est développé en moins de 5 mois

HJ a développé en moins de 3 ans une volumineuse tumeur de 6 à 7cm.

La récurrence

VQ et PW n'ont pas présenté de récurrence, respectivement au terme d'un an et 9 ans de suivi.

SG a présenté deux récurrences, dans l'oreillette gauche, la première au bout de 3 ans et la deuxième 2 ans plus tard.

Pour DG et HJ, les récurrences se sont compliquées d'atteintes valvulaires et des troubles du rythme cardiaque dans les 2 cas. Une chirurgie valvulaire a été nécessaire chez DG qui a également développé une insuffisance cardiaque et une hypertension artérielle pulmonaire post embolie pulmonaire bilatérale.

Notons qu'il s'agit des patientes qui présentaient les plus volumineux myxomes, sachant que cela correspond à un risque d'exérèse incomplète et donc de récurrence.

C. L'acromégalie

1) Acromégalie familiale

Nous disposons dans notre série d'une famille de 4 patients dont 3 avec une acromégalie inaugurale.

2) Age du diagnostic

Le diagnostic le plus précoce a été porté chez DAD à l'âge de 24 ans

L'âge moyen du diagnostic de l'acromégalie dans notre série est de 27 ans :

-29 ans dans notre famille acromégale: 29 ans 6mois (SG), 30 ans (CQ) et 29 ans 4 mois (VQ)

- 26 ans pour PW

-24 ans pour DAD

- et 26 ans pour HJ.

Dans la littérature, le diagnostic est posé plus tardivement, entre 30 et 40ans [99].

Dans notre série, l'acromégalie est la première manifestation du syndrome (hormis l'attente cutanée) chez 4 patients sur 7 : SG, CQ, VQ et DAD.

Denise ne présente à ce jour que des anomalies de GH et IGF1 sans adénome individualisée.

Pour PW et HJ, le diagnostic est posé dans le cadre des bilans systématiques, respectivement 3 et 17 après la première manifestation clinique. L'atteinte hypophysaire de PW n'a été révélée qu'après un bon contrôle de l'hypersécrétion cortisolique sous Kétoconazole. Il a déjà été constaté dans la littérature que l'acromégalie, latente et d'évolution encore plus lente que sa forme

sporadique, ne se révèle qu'après surrenalectomie bilatérale chez les patients présentant une PPNAD [80]

3) Caractéristiques hormonales :

DAD et CQ développent des adénomes mixtes à GH et prolactine. Chez DAD, on retrouve également à l'immunohistochimie une fixation de la sous-unité α .

Les taux de GH et d'IGF1 sont en moyenne modérés : 11+/-7ng/ml pour la GH et 590+/-352ng/ml pour l'IGF1.

4) Caractéristique des adénomes

Il y a 2 macroadénomes sur 6, correspondant aux patients les plus jeunes. La taille reste néanmoins < à 2 cm sans caractère invasif ni syndrome de masse.

La description anatomopathologique de la première pièce opératoire de SG évoque une hyperplasie. Elle n'est pas décrite chez les 4 autres patients opérés. Elle a été décrite radiologiquement chez PW.

Les adénomes opérés sont multifocaux et/ou récidivants.

Aucun de nos patients n'a été guéri par la chirurgie mais le traitement médical a permis un bon contrôle de la maladie chez tous nos patients. En effet, l'IGF1 se normalise dans tous les cas mais le taux moyen de GH reste supérieur à 2.5ng/ml. DAD est bien contrôlée sous agoniste dopaminergique seul.

5) Pénétrance

On remarque une pénétrance variable au sein de la même famille. CQ n'a pas développé de myxome cardiaque contrairement à sa sœur VQ ; DAD n'a pas de syndrome de cushing contrairement à sa fille. DG n'a pas développé d'acromégalie contrairement à son fils et ses nièces.

Par contre, SG a présenté des myxomes cardiaques récidivants comme sa mère.

6) Aspects génétiques :

Nous retrouvons chez nos patients 4 types de mutation, par décalage du cadre de lecture, mutation du site d'épissage, mutation non-sens et faux-sens. Comme dans la littérature, il s'agit essentiellement de mutations ponctuelles (5 patients). Les délétions ne portent que sur 2 paires de bases (2 patients)

Ces mutations n'ont pas été décrites comme liées à un phénotype bien particulier dans la littérature, si ce n'est qu'il s'agit de mutations exoniques, donc s'associant volontiers à une acromégalie.

7) Le lien entre myxomes cardiaques et taux élevés de GH

Celui-ci n'a pas été établi, les myxomes étant largement plus fréquents que l'acromégalie dans le syndrome de Carney [15]. De plus, il n'a pas été décrit de myxome cardiaques plus fréquents dans les acromégalies sporadiques ou familiales autres.

Tous nos patients ont gardé une sécrétion résiduelle de GH, néanmoins, 2 patients n'ont pas développé de myxome. Cependant, au sein de notre population de CNC avec acromégalie, on peut se poser la question, de l'effet délétère de l'hypersécrétion de GH sur le profil évolutif des myxomes. En 2005, SG a présenté un récurrence myxomateuse alors qu'il persistait une

hypersécrétion de GH non freinable sous charge glucosée (IGF1 normale). Paradoxalement, HJ a récidivé alors que l'acromégalie était relativement bien contrôlée.

Une étude spécifique avec une série plus importante de patients s'impose avant toute conclusion.

CONCLUSION

Le complexe de Carney est une maladie autosomique dominante rare, caractérisée par l'association de lésions non endocriniennes (lésions cutanées pigmentées, myxomes cutanés, cardiaques, mammaires et osseux) et endocriniennes (dysplasie cortico-surénalienne micronodulaire pigmentée primitive et acromégalie). L'espérance de vie est limitée par les complications cardiaques, les complications liées à l'acromégalie et le potentiel de malignité de certaines tumeurs.

La mutation inactivatrice du gène PRKAR1A, située sur le chromosome 17q22-24 et codant pour la sous-unité régulatrice R1A de la protéine kinase A est retrouvée dans 73% des cas. Une altération du locus 2p16 a également été décrite sans caractérisation protéique à ce jour. Les mutations inactivatrices de la PDE11A et plus rarement de la PDE8B (phosphodiesterases) réalisent uniquement un tableau surrénalien.

Les mutations de la PRKAR1A sont en majorité ponctuelles, non-sens ou touchant le cadre de lecture ou le site d'épissage.

Pour la plus part, elles conduisent à l'absence de protéine R1A et donc à une suractivation de la PKA, accélérant le mécanisme de prolifération dans les cellules qui suivent la voie de signalisation AMPc-dépendant.

Les adénomes somatotropes ont été décrits chez 10 à 12% des patients CNC alors que l'hyperplasie des cellules somatotropes est constant dans ce syndrome et précède de plus de 10 ans la formation adénomateuse.

Ces caractéristiques expliquent les anomalies biologiques fréquemment rencontrées chez les patients CNC (taux de GH élevés ou non freinable sous charge glucosée), ainsi que les mauvais résultats du traitement chirurgical dans notre série.

La perte d'hétérozygotie du gène PRKAR1A semble la condition préalable au développement de l'adénome. Des anomalies chromosomiques surajoutées à la mutation germinale ont été décrites dans les macroadénomes. Néanmoins, il s'agit le plus souvent de microadénomes, multifocaux, au sein de l'hyperplasie des cellules somatotropes.

Les caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques et génétiques de nos patients sont bien corrélées aux données de la littérature.

Une mutation inactivatrice de PRKAR1A a été retrouvée chez tous nos patients acromégales

Il ne semble pas y avoir de corrélation entre le phénotype acromégale et un génotype particulier, sauf au sein de notre famille limousine

ANNEXES

Figure 14: répartition des adénomes hypophysaires dans le syndrome de Néoplasie endocrine Multiple et dans les Familial Isolated Pituitary Adenoma d'après Beckers [4]

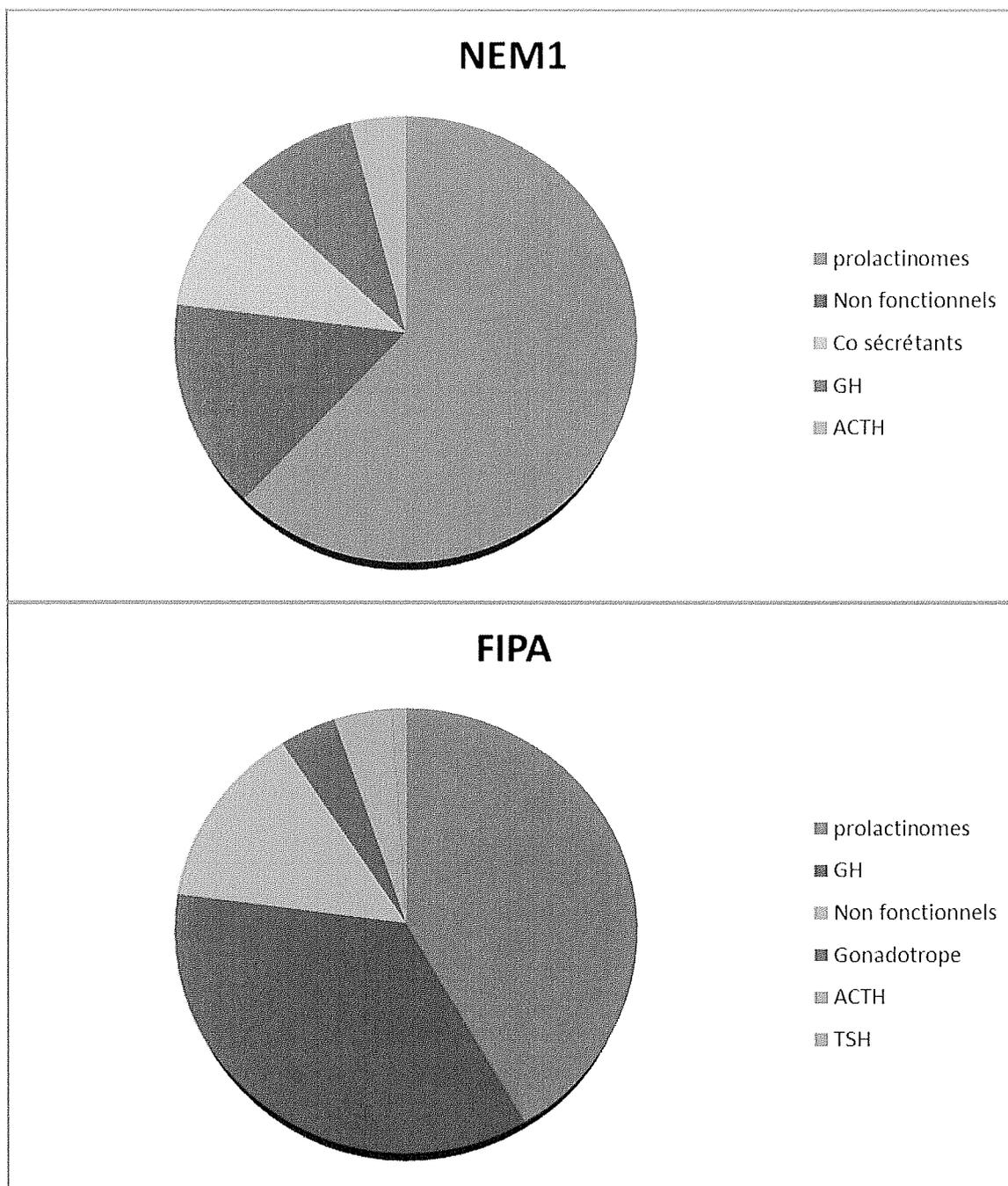


Figure 15: Gènes impliqués dans la prolifération tumorale des cellules somatotrophes. D'après MELMED [74]

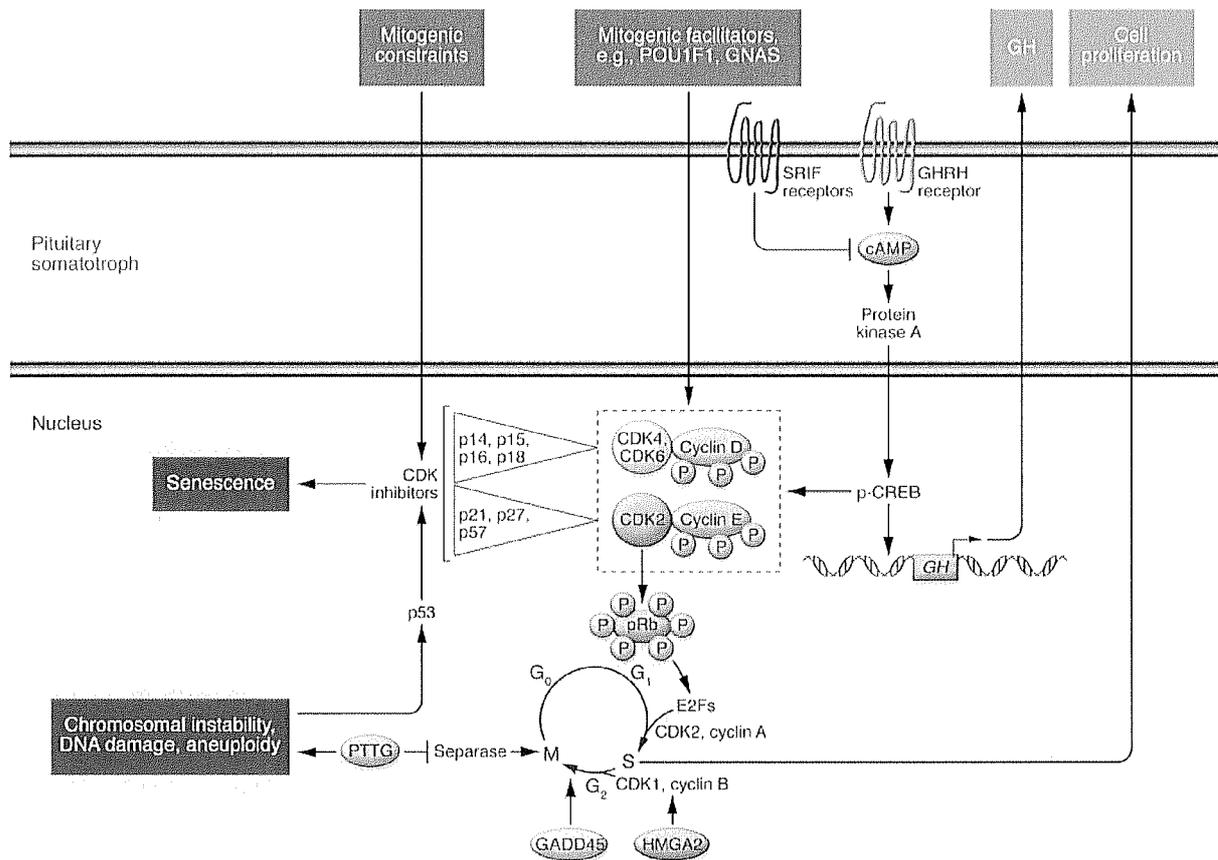


Tableau 2: gènes impliqués dans la pathogenèse des adénomes somatotropes. D'après Melmed [74]

Gene	Fonction	Mode d'action	Contexte Clinique
GNAS	Oncogene	Activation/ empreinte parentale	Sporadique ou syndromique
CREB	Facteur de transcription	de phosphorylation	Sporadique
AIP	Suppresseur tumeur	de Inactivation	Familial
NEM1	Suppresseur tumeur	de Inactivation	Familial
PRKARIA	Suppresseur tumeur	de Inactivation	Familial
H-RAS	oncogene	Activation	Adenome Invasif ou malin
CCNB2	Cycline	Activée par HMGA	sporadique
Cycline D1	Oncogene	Surexpression	sporadique
HMGA2	Oncogene	Surexpression	sporadique
FGFRA	Oncogene	Transcription alternative	sporadique
PTTG	Securin	Surepression	sporadique
Rb	Suppresseur tumeur	de Silence épigenique	sporadique
CDKN1B	CDK inhibitor	Mutation non-sens	sporadique
GADD45G	Inhibiteur de la Proliferation	Silence épigénique	sporadique
MEG3	Inhibiteur de la Proliferation	Silence épigénique	sporadique

Tableau 3 : Adénomes hypophysaires dans les différents syndromes, tableau récapitulatif

Syndromes	Adénome sporadique	FIPA	NEM1/4	MAS	Complexe de Carney
prévalence	1/1064		40%	20%	10-12%
nombre	1	1	1	1	1 à plusieurs
taille	Macro > micro	Macro > micro	Macro > micro	Hyperplasie/ micro > macro	Hyperplasie/micro > macro
Acromégalie	22%	34%	10%	20%	10-12%
Age de début	41.9 ± 15.1	38.4 ± 16.3		< 20 ans	30N
Réponse au traitement	90%	diminuée	diminuée	diminuée	diminuée
Génétique	AIP/ GNAS1	AIP (11q13.3)	Menine (11q13)	GNAS1 (20q13)	PRKAR1A (17q22-24)/ locus 2p16
Autres manifestations cliniques			Hyperparathyroïdie Tumeurs pancréatiques Nodules surrenaliens	Puberté précoce Dysplasie fibreuse Hyperthyroïdie Hyperplasie macronodulaire des surrenales	Lésions pigmentées Myxomes cutanés, cardiaques, mammaires PPNAD Tumeurs testiculaires, ovariennes, Ostéochondromyxomes Schwannomes

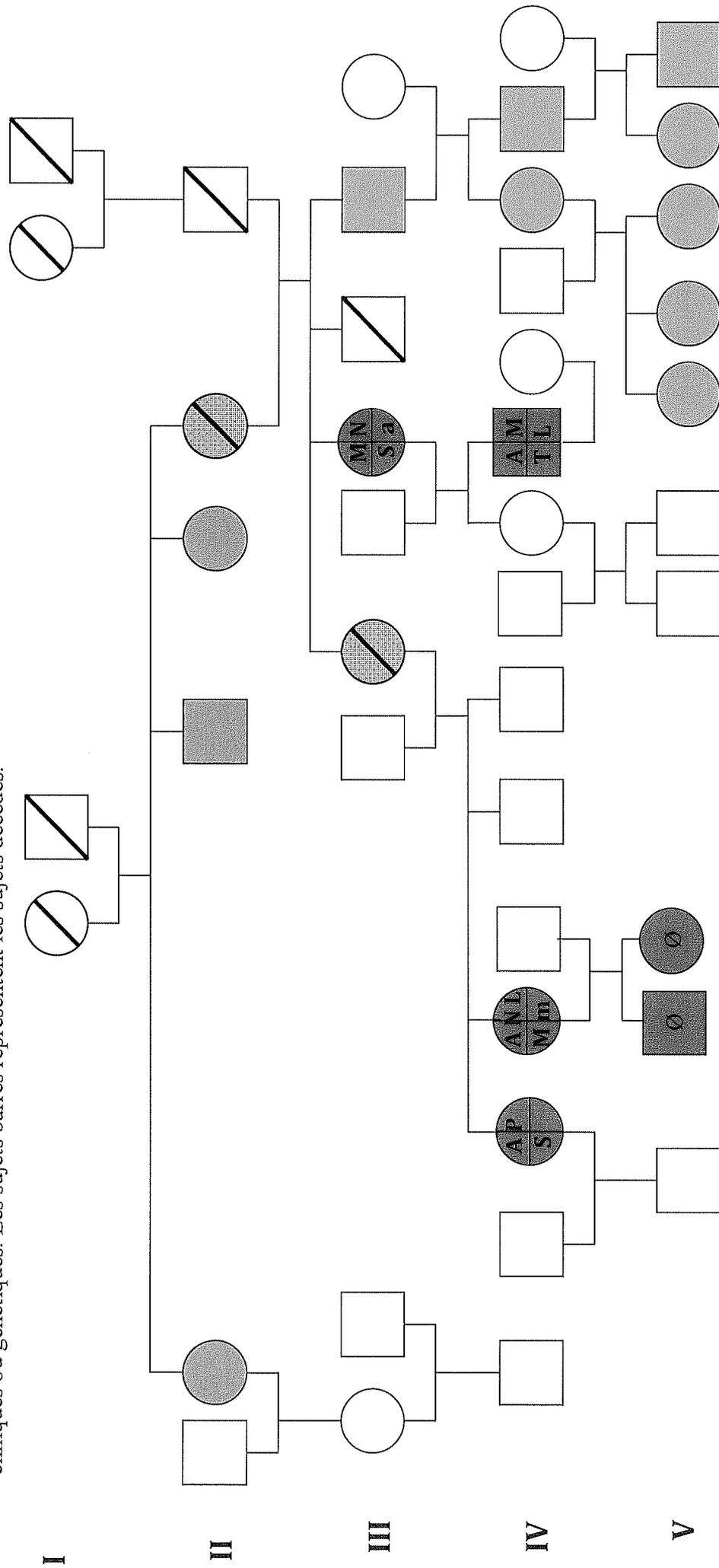
Tableau 4: Critères diagnostiques dans le Complexe de Carney, d'après Stratakis [99]

<p>Critères majeurs</p> <ul style="list-style-type: none">-Lentiginose périorificielle-Myxome cutanéomuqueux-Myxome cardiaque-Myxomatose mammaire (fibroadénomes mammaires myxoïdes)-Dysplasie nodulaire corticosurrénalienne pigmentée primitive ou réponse paradoxale (positive) des glucocorticostéroïdes à l'administration de dexaméthasone durant le test de Liddle.-Acromégalie par adénome hypophysaire somatotrope-Tumeurs testiculaires à grandes cellules de Sertoli calcifiées ou caractéristiques échographiques-Cancer thyroïdien ou multiples nodules thyroïdiens hypoéchogènes, chez un patient jeune-Schwannomes mélanotiques psammomateux-Nævus bleu épithélioïde (multiples)-Adénome canalaire du sein-Ostéochondromyxome <p>(Toutes ces manifestations cliniques doivent avoir fait leur preuve histologiquement, sauf les TGCSC, de caractérisation échographique.)</p> <p>Critères supplémentaires :</p> <ul style="list-style-type: none">-Parent du premier degré atteint-Patient porteur de la mutation inactivatrice du gène PRKAR1A
<p>Critères mineurs (association possible avec le CNC)</p> <ul style="list-style-type: none">-Taches de rousseurs intenses-Nævus bleu classique (multiple)-Taches café au lait et autres marques de naissance-IGF1 élevé, cycle de GH anormal ou réponse paradoxale de la GH à la TRH en l'absence d'acromégalie clinique-Cardiomyopathie-Sinus pilonidal-Antécédents familiaux de syndrome de Cushing, d'acromégalie ou de mort subite-Marques cutanées multiples, lipomes-Polypes coliques-Hyperprolactinémie (modérée et associée à une acromégalie subclinique)-Nodule thyroïdien unique et bénin chez un patient jeune ; nodules thyroïdiens multiples chez un patient âgé (détectés à l'échographie)-Histoire familiale de cancers en particulier thyroïdiens, coliques, pancréatiques et ovariens ; autres tumeurs multiples bénignes ou malignes

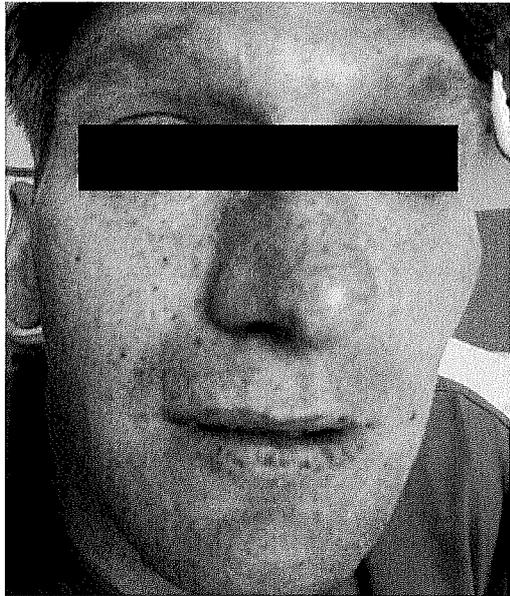
Arbre généalogique Famille Q et G :

Légende : les ronds représentent les femmes; les carrés les hommes.

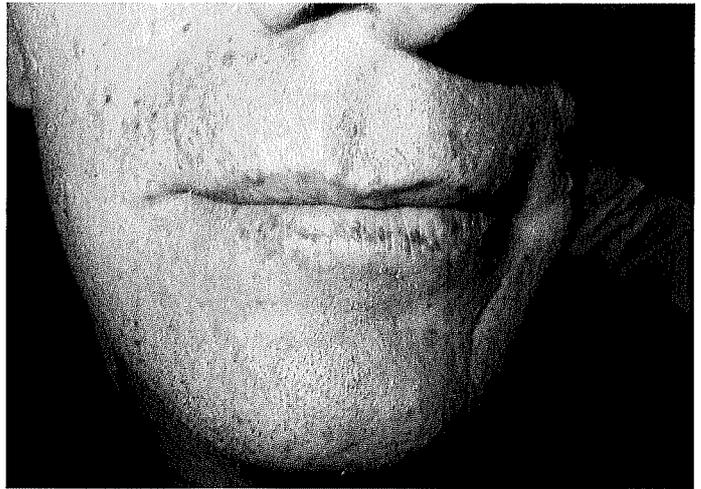
La couleur blanche représente les sujets sains, la couleur rouge les sujets présentant la mutation PRKARIA, la couleur grise les sujets suspects, non dépistés, la couleur bleu les sujets ne souhaitant pas un dépistage, la couleur verte les sujets pour lesquels nous n'avons pas d'informations cliniques ou génétiques. Les sujets barrés représentent les sujets décédés.



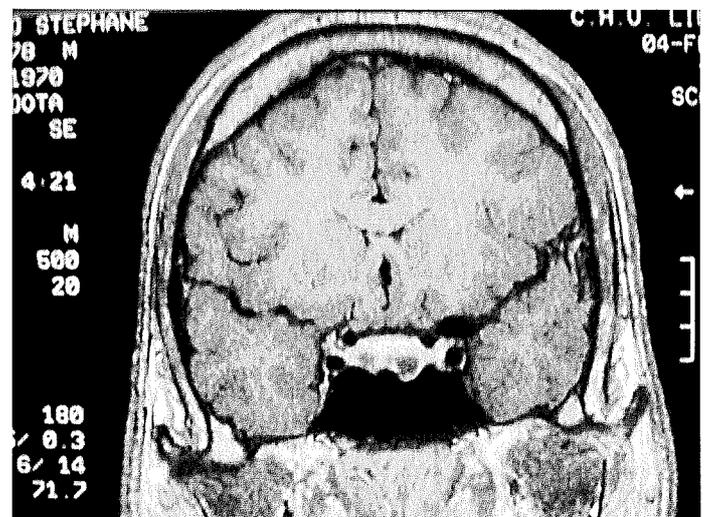
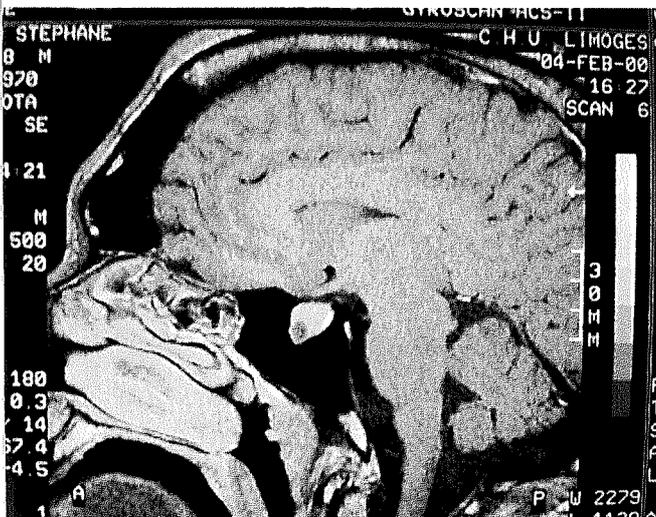
Parmi les sujets atteints : A : acromégalie, M : myxome cardiaque, L : lentiginose, T : atteinte testiculaire, S : atteinte mammaire, a : anomalies biologiques sans adénome hypophysaire, N : nodule thyroïdien, m : myxomes cutanés, Ø : pas de manifestations cliniques à ce jour



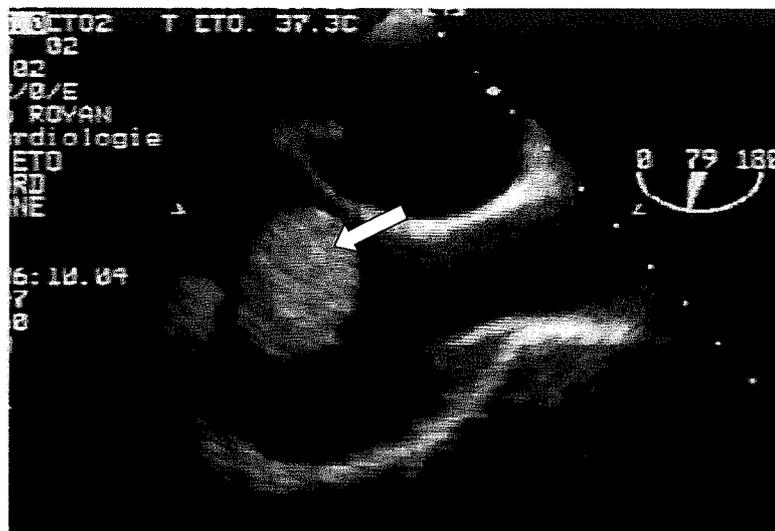
SG



Lentiginose péribuccale

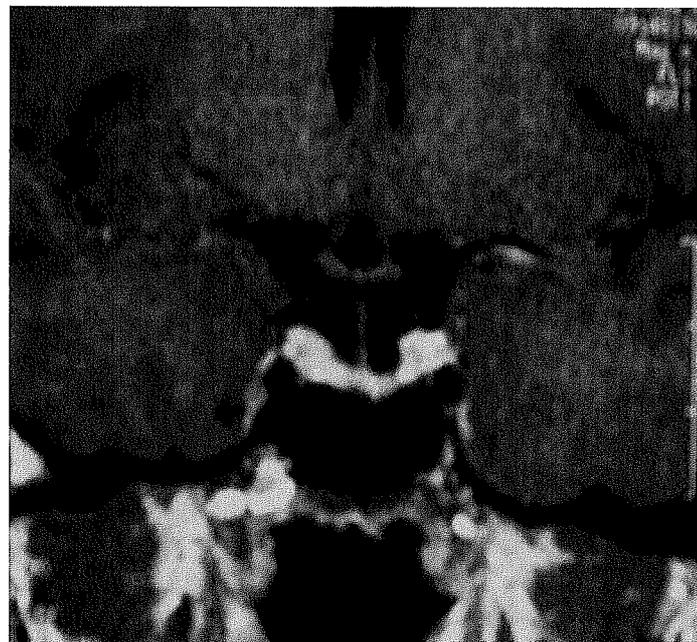
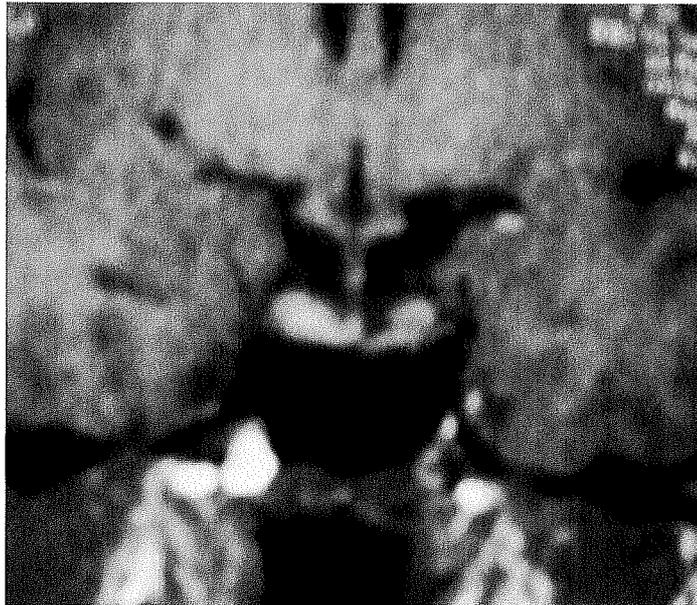


IRM hypophysaire : coupe sagittale à gauche et coronale à droite en T1

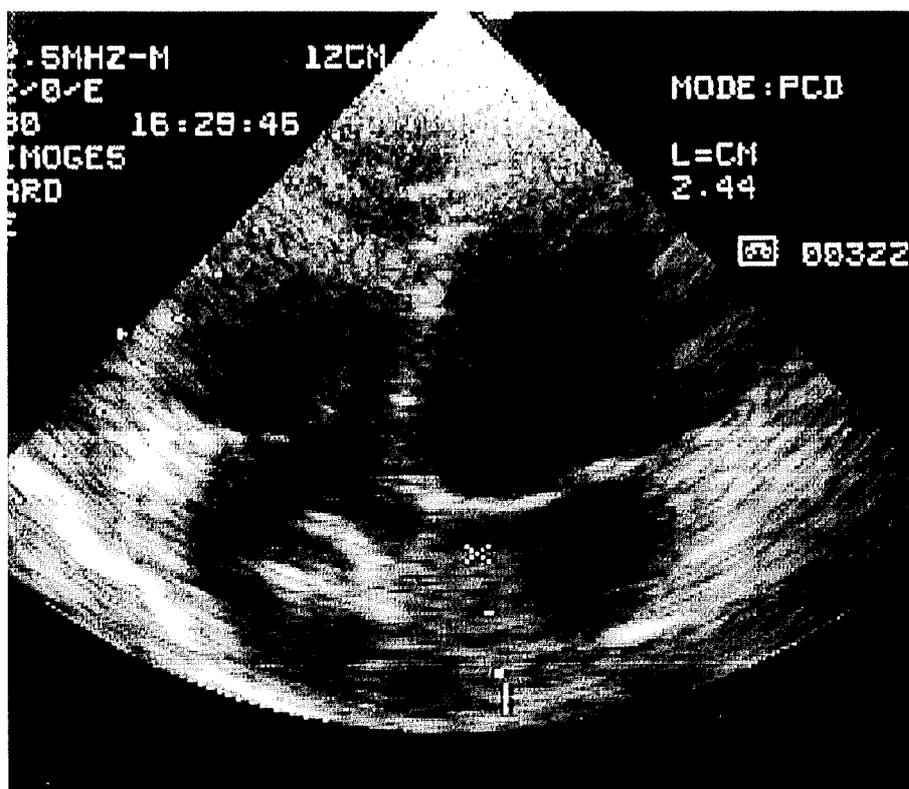


Myxome de l'oreillette

DG

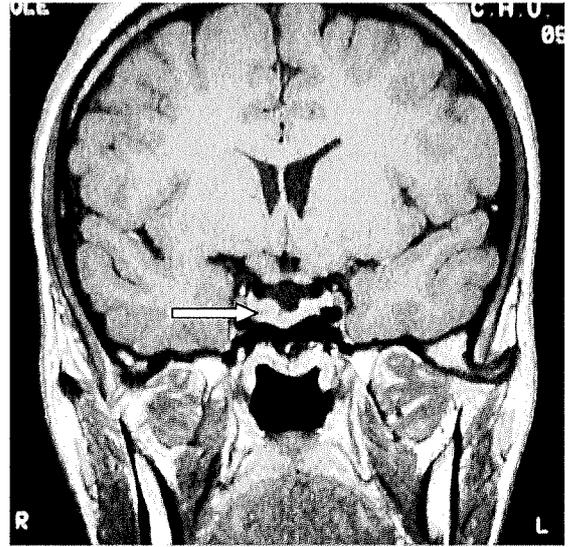
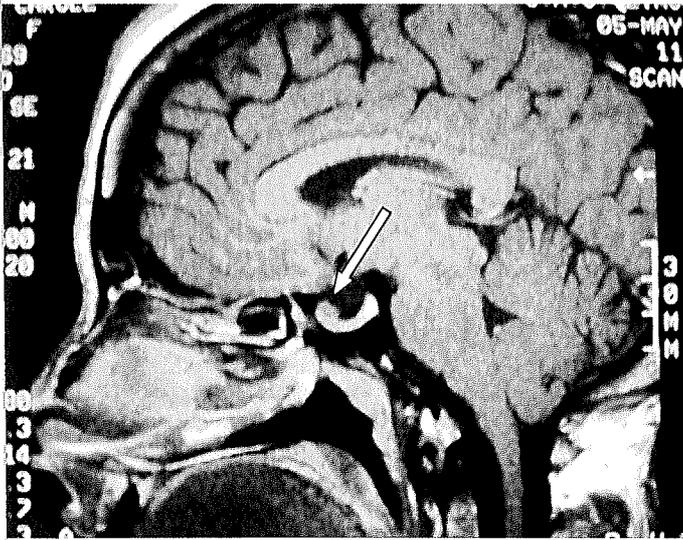


IRM hypophysaire : coupes coronales T1 avant et après injection de gadolinium
Hypophyse hétérogène sans adénome individualisable

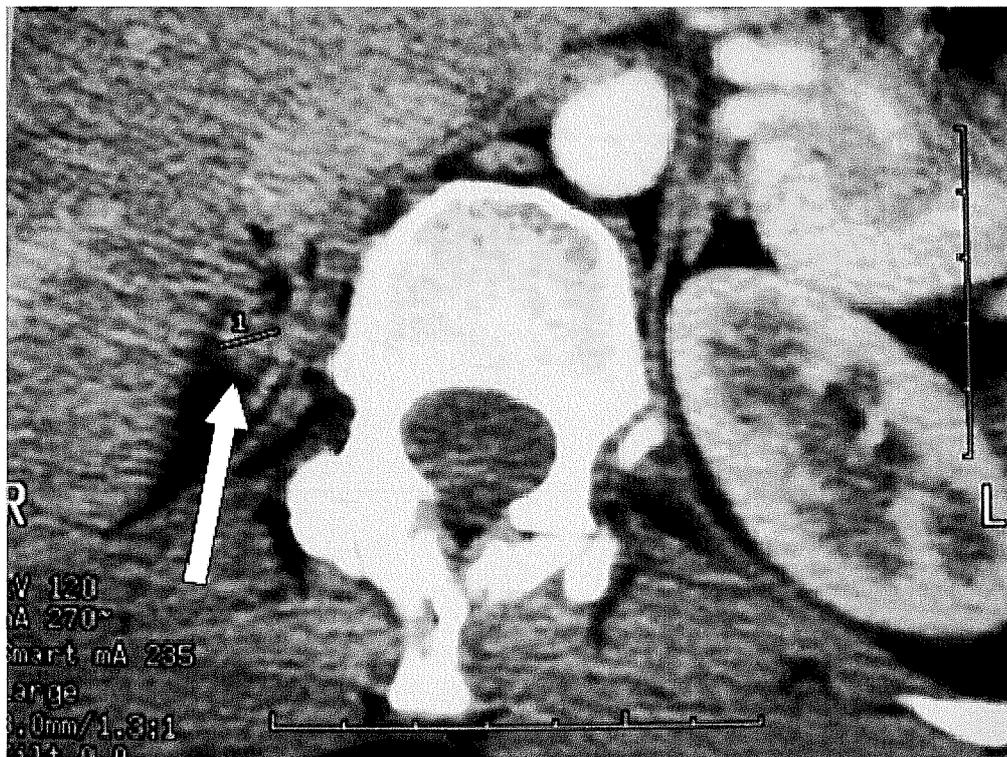


Myxome de l'oreillette

CQ

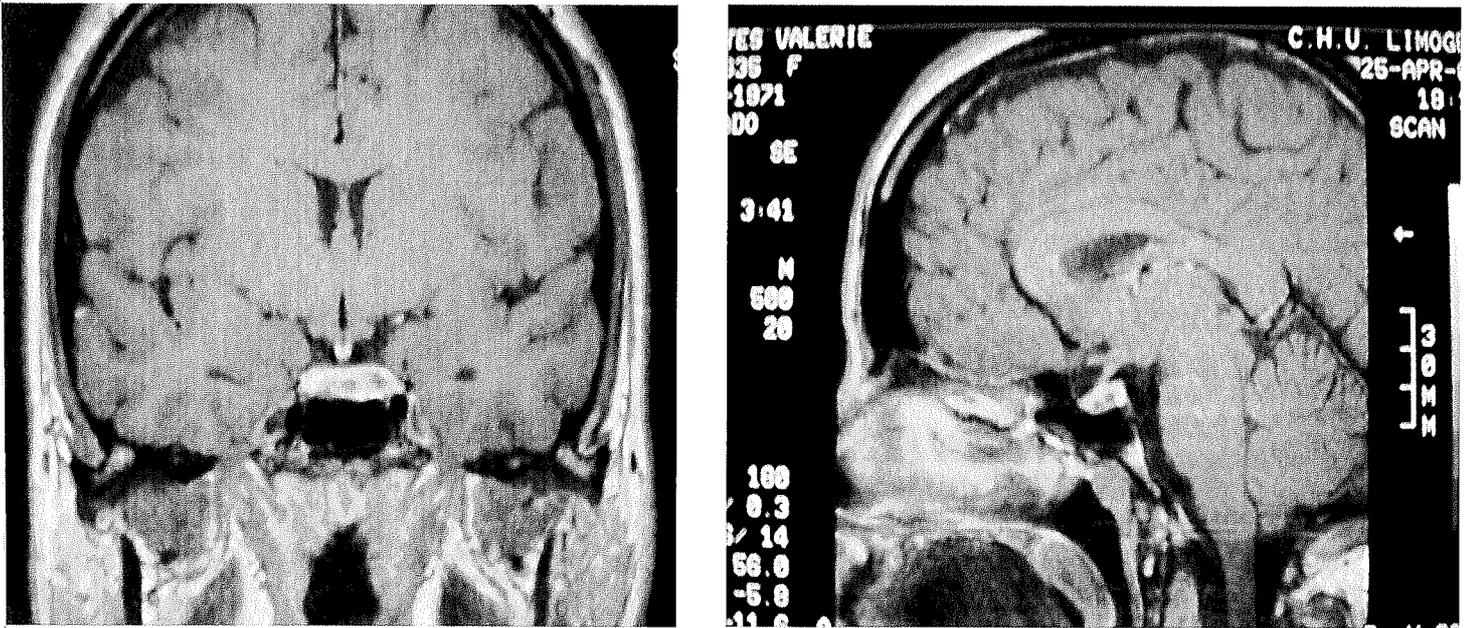


IRM hypophysaire : coupe sagittale à gauche et coronale à droite en T1



Nodule surrénalien droit de 9 mm non sécrétant

VQ



IRM hypophysaire : coupe sagittale à gauche et coronale à droite en T1



Myxome cardiaque

Figure 15 : La mutation ponctuelle, non -sens Arg 228 sur l'exon 7 du gène PRKARIA retrouvée chez Stéphane, Denise, Carole et Valérie, membres d'une même famille. Elle conduit à l'absence de formation protéique.

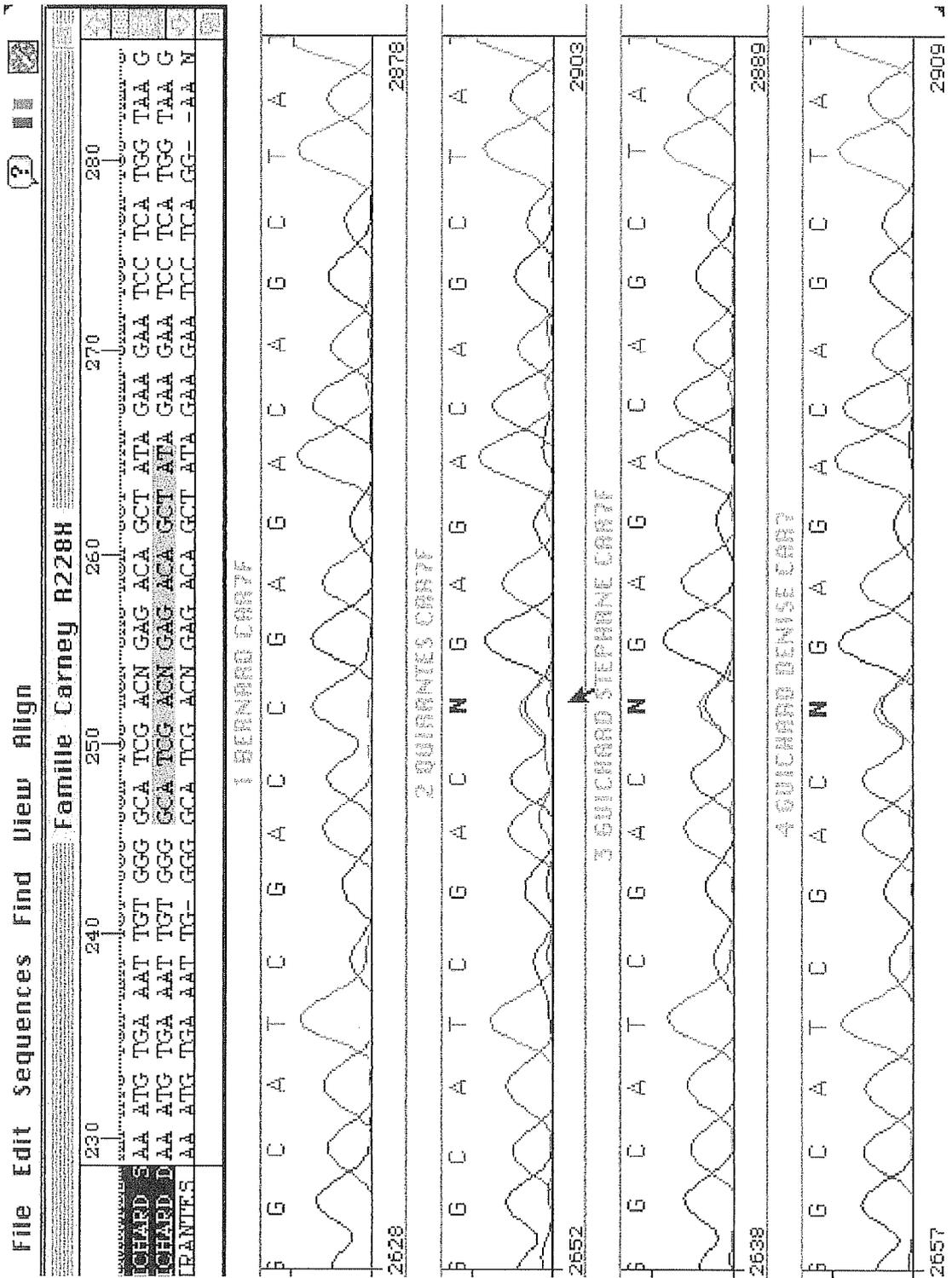


Tableau5 : Manifestations cliniques du Complexe de Carney dans notre série

	âge	sexe	Mode de révélation	Manifestations associées	Mutation PPKARIA
SG	29	H	Stérilité/acromégalie	T A L M	c.682C>T (exon 7, non-sens)
DG	45	F	Myxomes cardiaques	M N S a	c.682C>T
CQ	30	F	Adénome mixte GH et prolactine	A P S	c.682C>T
VQ	29	F	Acromégalie	N A L M m	c.682C>T
WP	23	H	Myxomes cardiaques	M C A m	c.502+1G>T
DAD	24	F	Adénome mixte GH et prolactine	A P L N Os S	c.491delTG
JH	3	F	Syndrome de cushing ACTH indépendant	C M N L A (Ov)	c.763_764 del AT

Légende : A : Acromégalie, a : anomalies biologiques sans adénome hypophysaire, C : Syndrome de Cushing par DMCSP, L : Lentiginose, M : myxomes cardiaques, m : myxomes cutanés, N : nodule thyroïdien, Os : atteinte osseuse, (Ov : atteinte ovarienne), S : atteinte mammaire, T : atteinte testiculaire,

Tableau 6: Caractéristique des myxomes cardiaques des patients de notre série

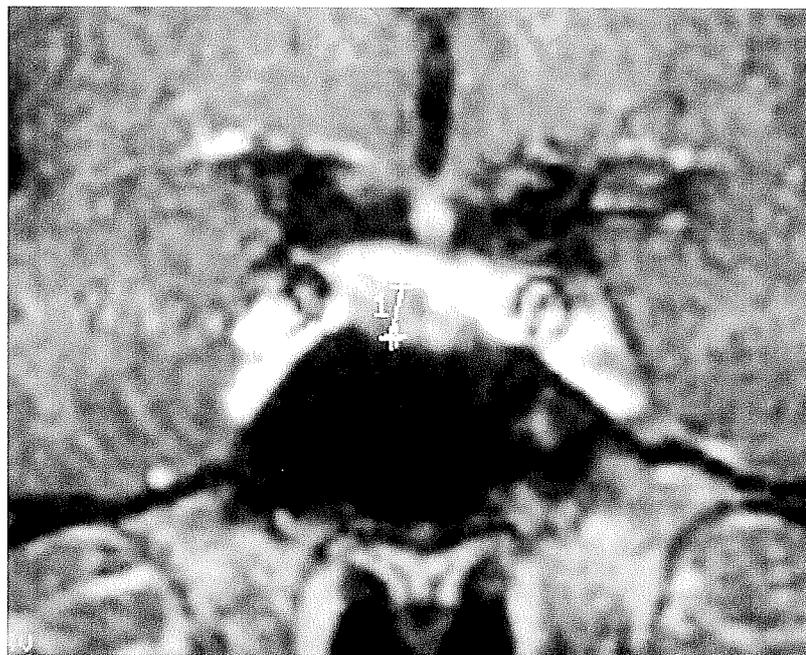
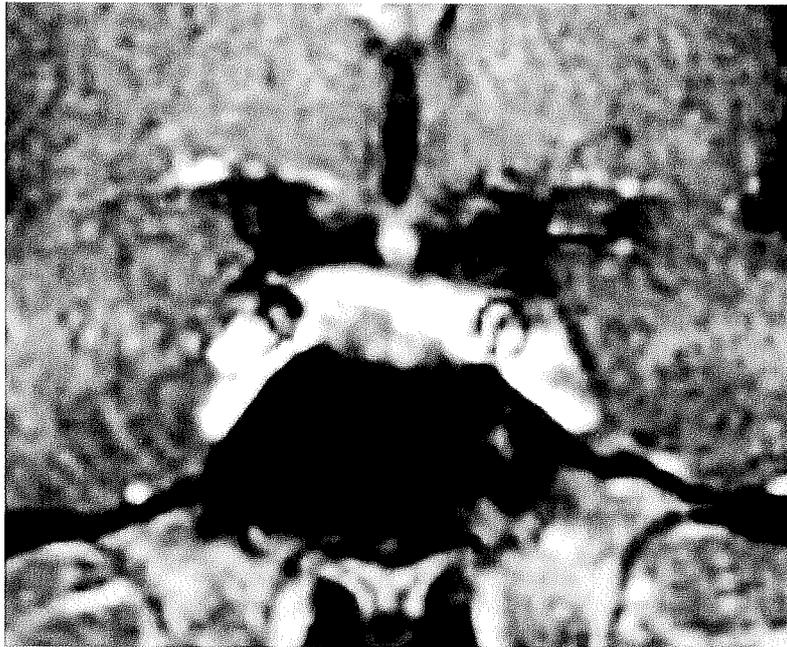
	SG	DG	CQ	VQ	PW	^D AD	HJ
myxome	+	+	-	+	+	-	+
âge	32	45		38	23		26
nombre	2	2		1	1		1
localisation	OD+OG (SIA)	OD(SIA) et OG(SIA)		OG (SIA)	OG		OG
taille	3 et 1cm	4 et 2.5cm		2 fragments de 2.5 et 1 cm	ND		4.5cm
récidive	2 fois OG(SIA)	OG(SIA)		-	-		2 fois OG 6cm puis 2.5cm
acromégalie	+	-	+	+	+	+	+
IGF1/GH avant récidive	2N/N	N/ND		N/N mais non freinable	N/ 3.46ng/ml		N/N mais non freinable

Légende : OD = oreillette droite ; OG = oreillette gauche ; SIA = septum interauriculaire ; N = Normal ; 2N = 2 fois la normale

Tableau 7: Caractéristiques hypophysaires des patients de notre série

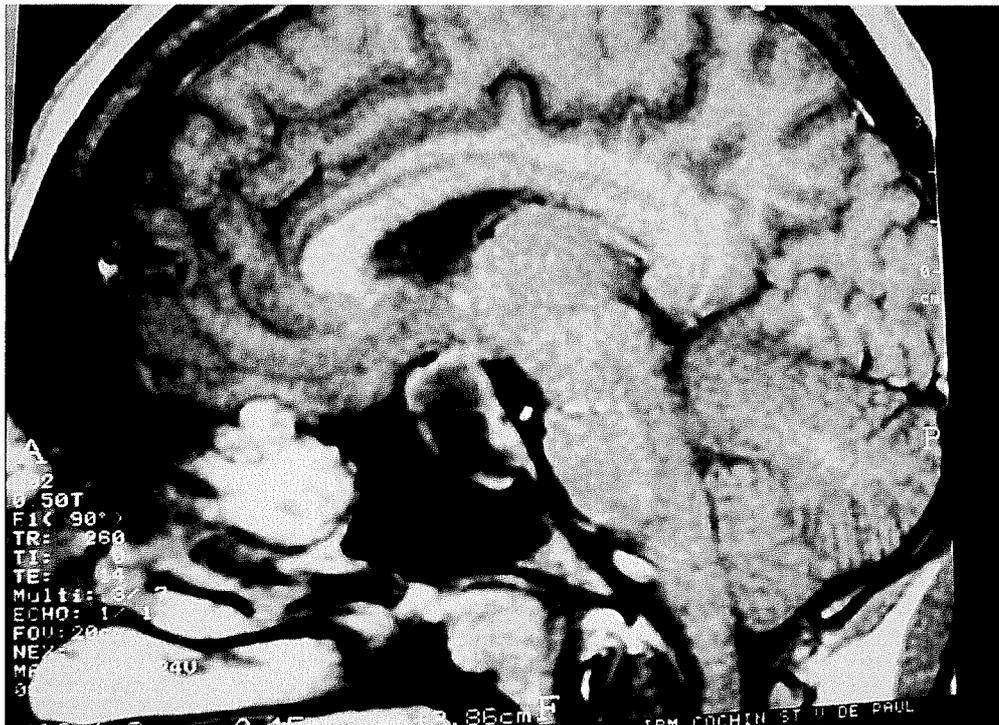
	SG	DG	CQ	VQ	WP	DAD	JH
âge	29		30	29	26	24	26
Dg IRM	2 adénomes bilatéraux 8 et 6 mm	Hypophyse hétérogène	Adénome droit/selle turcique vide	Multiples micro adénomes	Adénome 16mm	Adénome médian 18x15mm	Adénome latéro basal droit 5mm
IGF1	1265 ng/ml	186.9 ng/ml	918ng/ml	574 ng/ml	670 ng/ml	ND	332.9 ng/ml
GH	15,1 ng/ml	2.8 ng/ml	48 ng/ml	8 ng/ml	16,4 ng/ml	ND	12 ng/ml
Prolactine	15 ng/ml	6 ng/ml	46,8 ng/ml	7.6 ng/ml	ND	ND	ND
Taille de la tumeur	micro		Micro	Micro	Macro	Macro	Micro
Hyperplasie	oui	ND	ND	ND	oui	ND	ND
Guérison	non	non	non	Non	Contrôle sous AS + AD	Non AS + AD	Non
Immuno histochimie	GH faible		Prolactine+++ et GH	Hypophyse saine		1) Prolactine++ 2) GH++	GH

HJ



IRM hypophysaire : coupes coronales après injection de Gadolinium

DAD



IRM hypophysaire, coupe sagittale

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Amieux PS, Howe DG, Knickerbocker H, Lee DC, Su T, Laszlo GS, Idzerda RL, McKnight GS. Increased basal cAMP-dependent protein kinase activity inhibits the formation of mesoderm-derived structures in the developing mouse embryo. *J Biol Chem*. 2002 Jul 26;277(30):27294-304.
- 2 Arafah BM, Nasrallah MP. Pituitary tumors: pathophysiology, clinical manifestations and management. *Endocr Relat Cancer*. 2001 Dec;8(4):287-305. Review.
- 3 ASA SL. The pathogenesis of pituitary tumor. *Nature Reviews Cancer* 2, 836-849 (November 2002).
- 4 Beckers A, Apetrii P, Daly A, Tichomirova M, Vanbellingen JF, Georges M, Bours V. [Clinical and genetic characterization of FIPA (familial isolated pituitary adenomas)]. *Rev Med Liege*. 2009;64 Spec No:15-9. French.
- 5 Bertherat J, Horvath A, Groussin L, Grabar S, Boikos S, Cazabat L, Libe R, René-Corail F, Stergiopoulos S, Bourdeau I, Bei T, Clauser E, Calender A, Kirschner LS, Bertagna X, Carney JA, Stratakis CA. Mutations in regulatory subunit type 1A of cyclic adenosine 5'-monophosphate-dependent protein kinase (PRKAR1A): phenotype analysis in 353 patients and 80 different genotypes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Jun;94(6):2085-91. Epub 2009 Mar 17.
- 6 Bertherat J, Groussin L, Sandrini F, Matyakhina L, Bei T, Stergiopoulos S, Papageorgiou T, Bourdeau I, Kirschner LS, Vincent-Dejean C, Perlemoine K, Gicquel C, Bertagna X, Stratakis CA. Molecular and functional analysis of PRKAR1A and its locus (17q22-24) in sporadic adrenocortical tumors: 17q losses, somatic mutations, and protein kinase A expression and activity. *Cancer Res*. 2003 Sep 1;63(17):5308-19.
- 7 Bhansali A, Sharma BS, Sreenivasulu P, Singh P, Vashisth RK, Dash RJ. Acromegaly with fibrous dysplasia: McCune-Albright Syndrome -- clinical studies in 3 cases and brief review of literature--. *Endocr J*. 2003 Dec;50(6):793-9. Review.
- 8 Biermasz N. Pituitary gland: New consensus in acromegaly: criteria for cure and control. *Nat Rev Endocrinol*. 2010 Sep;6(9):480-1.
- 9 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.
- 10 Boikos SA, Stratakis CA. Molecular genetics of the cAMP-dependent protein kinase pathway and of sporadic pituitary tumorigenesis. *Hum Mol Genet*. 2007 Apr 15;16 Spec No 1:R80-7. Review.

- 11 Boikos SA, Stratakis CA. Carney complex: the first 20 years. *Curr Opin Oncol*. 2007 Jan;19(1):24-9. Review.
- 12 Bossis I, Stratakis CA. Minireview: PRKAR1A: normal and abnormal functions. *Endocrinology*. 2004 Dec;145(12):5452-8. Epub 2004 Aug 26. Review.
- 13 Bossis I, Voutetakis A, Matyakhina L, Pack S, Abu-Asab M, Bourdeau I, Griffin KJ, Courcoutsakis N, Stergiopoulos S, Batista D, Tsokos M, Stratakis CA. A pleiomorphic GH pituitary adenoma from a Carney complex patient displays universal allelic loss at the protein kinase A regulatory subunit 1A (PRKARIA) locus. *J Med Genet*. 2004 Aug;41(8):596-600. PubMed PMID: 15286154.
- 14 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*. 2004 Jun;11(2):265-80. Review.
- 15 Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore)*. 1985 Jul;64(4):270-83.
- 16 Casey M, Mah C, Merliss AD, Kirschner LS, Taymans SE, Denio AE, Korf B, Irvine AD, Hughes A, Carney JA, Stratakis CA, Basson CT. Identification of a novel genetic locus for familial cardiac myxomas and Carney complex. *Circulation*. 1998 Dec 8;98(23):2560-6.
- 17 Casey M, Vaughan CJ, He J, Hatcher CJ, Winter JM, Weremowicz S, Montgomery K, Kucherlapati R, Morton CC, Basson CT. Mutations in the protein kinase A R1alpha regulatory subunit cause familial cardiac myxomas and Carney complex. *J Clin Invest*. 2000 Sep;106(5):R31-8. Erratum in: *J Clin Invest* 2001 Jan;107(2):235. PubMed PMID: 10974026.
- 18 Cazabat L, Libè R, Perlemoine K, René-Corail F, Burnichon N, Gimenez-Roqueplo AP, Dupasquier-Fediaevsky L, Bertagna X, Clauser E, Chanson P, Bertherat J, Raffin-Sanson ML. Germline inactivating mutations of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in a large cohort of sporadic acromegaly: mutations are found in a subset of young patients with macroadenomas. *Eur J Endocrinol*. 2007 Jul;157(1):1-8.
- 19 Chanson P. *Les conséquences de l'acromégalie*. Cachan : Editions Médicales Internationales; 2001.
- 20 Chanson P, Salenave S. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas. *Minerva Endocrinol*. 2004 Dec;29(4):241-75. Review.
- 21 Chanson P. *Acromégalie*. EMC (Elsevier SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-018-A-10, 2006.

- 22 Chanson P., Brochier S., Salenave S. Adénomes hypophysaires gonadotropes. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-023-B-10, 2006.
- 23 Chanson P, Bertherat J, Beckers A, Bihan H, Brue T, Caron P, Chabre O, Cogne M, Cortet-Rudelli C, Delemer B, Dufour H, Gaillard R, Gueydan M, Morange I, Souberbielle JC, Tabarin A; Club Français De L'hypophyse (French Pituitary Club); Société Française D'endocrinologie (French Endocrinology Society). French consensus on the management of acromegaly. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2009 Apr;70(2):92-106. Epub 2009 Apr 5. Review.
- 24 Courcoutsakakis N, Prassopoulos P, Stratakis CA. CT findings of primary pigmented nodular adrenocortical disease: rare cause of ACTH-independent Cushing syndrome. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Jun;194(6):W541.
- 25 Cuttler L, Jackson JA, Saeed uz-Zafar M, Levitsky LL, Mellinger RC, Frohman LA. Hypersecretion of growth hormone and prolactin in McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1989 Jun;68(6):1148-54.
- 26 Daly AF, Petrossians P, Beckers A. An overview of the epidemiology and genetics of acromegaly. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(11 Suppl International):67-9. Review.
- 27 Daly AF, Vanbellinghen JF, Khoo SK, Jaffrain-Rea ML, Naves LA, Guitelman MA, Murat A, Emy P, Gimenez-Roqueplo AP, Tamburrano G, Raverot G, Barlier A, De Herder W, Penfornis A, Ciccarelli E, Estour B, Lecomte P, Gatta B, Chabre O, Sabaté MI, Bertagna X, Garcia Basavilbaso N, Stalldecker G, Colao A, Ferolla P, Wémeau JL, Caron P, Sadoul JL, Oneto A, Archambeaud F, Calender A, Sinilnikova O, Montañana CF, Cavagnini F, Hana V, Solano A, Delettieres D, Luccio-Camelo DC, Basso A, Rohmer V, Brue T, Bours V, Teh BT, Beckers A. Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations in familial isolated pituitary adenomas: analysis in 73 families. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 May;92(5):1891-6. Epub 2007 Jan 23.
- 28 Daly AF, Beckers A. Update on the treatment of pituitary adenomas: familial and genetic considerations. *Acta Clin Belg*. 2008 Nov-Dec;63(6):418-24. Review.
- 29 Daly AF, Tichomirowa MA, Ebeling TML, et al.. An international collaborative study of the disease characteristics and response to therapy in 60 pituitary adenoma patients with Aryl Hydrocarbon Receptor interacting protein (AIP) gene mutations. Abstract Endo, 2008. 90th Annual meeting of the Endocrine Society, San Francisco, California USA, Abstract book OR 8-4p91
- 30 Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, Heliövaara E, Jaffrain-Rea ML, Barlier A, Naves LA, Ebeling T, Karhu A, Raappana A, Cazabat L, De Menis E, Montañana CF, Raverot G, Weil RJ, Sane T, Maiter D, Neggers S, Yaneva M, Tabarin A, Verrua E, Eloranta E, Murat A, Vierimaa O, Salmela PI, Emy P, Toledo RA, Sabaté MI, Villa C, Popelier M, Salvatori R, Jennings J, Longás AF, Labarta Aizpún JI, Georgitsi M, Paschke R, Ronchi C, Valimaki M, Saloranta C, De Herder W, Cozzi R, Guitelman M, Magri F, Lagonigro MS, Halaby G,

- Corman V, Hagelstein MT, Vanbellinthen JF, Barra GB, Gimenez-Roqueplo AP, Cameron FJ, Borson-Chazot F, Holdaway I, Toledo SP, Stalla GK, Spada A, Zacharieva S, Bertherat J, Brue T, Bours V, Chanson P, Aaltonen LA, Beckers A. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Nov;95(11):E373-83. Epub 2010 Aug 4.
- 31 Daly AF, Tichomirowa MA, Beckers A. The epidemiology and genetics of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009 Oct;23(5):543-54. Review.
- 32 Daly AF, Rixhon M, Adam C, Dempegioti A, Tichomirowa MA, Beckers A. High prevalence of pituitary adenomas: a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Dec;91(12):4769-75. Epub 2006 Sep 12.
- 33 Esapa CT, Harris PE. Mutation analysis of protein kinase A catalytic subunit in thyroid adenomas and pituitary tumours. *Eur J Endocrinol.* 1999 Oct;141(4):409-12.
- 34 Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, McCutcheon IE. The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer.* 2004 Aug 1;101(3):613-9. Review.
- 35 Faglia G, Spada A. Genesis of pituitary adenomas: state of the art. *J Neurooncol.* 2001 Sep;54(2):95-110. Review.
- 36 Fajardo-Montañana C, Daly AF, Riesgo-Suárez P, Gómez-Vela J, Tichomirowa MA, Camara-Gómez R, Beckers A. [AIP mutations in familial and sporadic pituitary adenomas: local experience and review of the literature]. *Endocrinol Nutr.* 2009 Aug-Sep;56(7):369-77. Review. Spanish.
- 37 Foss KB, Solberg R, Simard J, Myklebust F, Hansson V, Jahnsen T, Taskén K. Molecular cloning, upstream sequence and promoter studies of the human gene for the regulatory subunit RII alpha of cAMP-dependent protein kinase. *Biochim Biophys Acta.* 1997 Jan 3;1350(1):98-108.
- 38 Galland F, Kamenicky P, Affres H, Reznik Y, Pontvert D, Le Bouc Y, Young J, Chanson P. McCune-Albright syndrome and acromegaly: effects of hypothalamopituitary radiotherapy and/or pegvisomant in somatostatin analog-resistant patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Dec;91(12):4957-61. Epub 2006 Sep 19.
- 39 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).* 2008 Nov;69(5):751-5. Epub 2008 Apr 28.
- 40 Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, Trainer P, Ghigo E, Ho K, Melmed S; Acromegaly Consensus Group. A

- consensus on criteria for cure of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jul;95(7):3141-8. Epub 2010 Apr 21.
- 41 Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, Veldhuis J, Wass J, Von Werder K, Melmed S. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Feb;85(2):526-9.
- 42 Groussin L, Kirschner LS, Vincent-Dejean C, Perlemoine K, Jullian E, Delemer B, Zacharieva S, Pignatelli D, Carney JA, Luton JP, Bertagna X, Stratakis CA, Bertherat J. Molecular analysis of the cyclic AMP-dependent protein kinase A (PKA) regulatory subunit 1A (PRKAR1A) gene in patients with Carney complex and primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) reveals novel mutations and clues for pathophysiology: augmented PKA signaling is associated with adrenal tumorigenesis in PPNAD. *Am J Hum Genet.* 2002 Dec;71(6):1433-42. Epub 2002 Nov 6.
- 43 Guru SC, Agarwal SK, Manickam P, Olufemi SE, Crabtree JS, Weisemann JM, Kester MB, Kim YS, Wang Y, Emmert-Buck MR, Liotta LA, Spiegel AM, Boguski MS, Roe BA, Collins FS, Marx SJ, Burns L, Chandrasekharappa SC. A transcript map for the 2.8-Mb region containing the multiple endocrine neoplasia type 1 locus. *Genome Res.* 1997 Jul;7(7):725-35.
- 44 Hayward BE, Barlier A, Korbonits M, Grossman AB, Jacquet P, Enjalbert A, Bonthron DT. Imprinting of the G(s) alpha gene GNAS1 in the pathogenesis of acromegaly. *J Clin Invest.* 2001 Mar; 107(6):R31-6. PubMed PMID: 11254676.
- 45 Herman V, Drazin NZ, Gonsky R, Melmed S. Molecular screening of pituitary adenomas for gene mutations and rearrangements. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993 Jul;77(1):50-5.
- 46 Herman-Bonert V, Fagin JA. Molecular pathogenesis of pituitary tumours. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1995 Apr;9(2):203-23. Review.
- 47 Holdaway IM, Bolland MJ, Gamble GD. A meta-analysis of the effect of lowering serum levels of GH and IGF-I on mortality in acromegaly. *Eur J Endocrinol.* 2008 Aug;159(2):89-95. Epub 2008 Jun 4.
- 48 Holdaway IM. Excess mortality in acromegaly. *Horm Res.* 2007;68 Suppl 5:166-72. Epub 2007 Dec 10. Review.
- 49 Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb;89(2):667-74.
- 50 Holdaway IM, Rajasoorya C. Epidemiology of acromegaly. *Pituitary.* 1999 Jun;2(1):29-41. Review.
- 51 Horvath A, Stratakis CA. Clinical and molecular genetics of acromegaly: MEN1, Carney complex, McCune-Albright syndrome, familial acromegaly and genetic defects in sporadic tumors. *Rev Endocr Metab Disord.* 2008 Mar;9(1):1-11.

- 52 Horvath A, Bossis I, Giatzakis C, Levine E, Weinberg F, Meoli E, Robinson-White A, Siegel J, Soni P, Groussin L, Matyakhina L, Verma S, Remmers E, Nesterova M, Carney JA, Bertherat J, Stratakis CA. Large deletions of the PRKAR1A gene in Carney complex. *Clin Cancer Res*. 2008 Jan 15;14(2):388-95.
- 53 Horvath A, Bertherat J, Groussin L, Guillaud-Bataille M, Tsang K, Cazabat L, Libé R, Remmers E, René-Coraïl F, Faucz FR, Clauser E, Calender A, Bertagna X, Carney JA, Stratakis CA. Mutations and polymorphisms in the gene encoding regulatory subunit type 1-alpha of protein kinase A (PRKAR1A): an update. *Hum Mutat*. 2010 Apr;31(4):369-79.
- 54 Hughes CM, Rozenblatt-Rosen O, Milne TA, Copeland TD, Levine SS, Lee JC, Hayes DN, Shanmugam KS, Bhattacharjee A, Biondi CA, Kay GF, Hayward NK, Hess JL, Meyerson M. Menin associates with a trithorax family histone methyltransferase complex and with the hoxc8 locus. *Mol Cell*. 2004 Feb 27;13(4):587-97.
- 55 Iwata T, Yamada S, Mizusawa N, Golam HM, Sano T, Yoshimoto K. The aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene is rarely mutated in sporadic GH-secreting adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Apr;66(4):499-502.
- 56 Jacques J, Complications mal connues de l'acromégalie. *Hypophyse Forum* N18-2008
- 57 Jin S, Mao H, Schnepf RW, Sykes SM, Silva AC, D'Andrea AD, Hua X. Menin associates with FANCD2, a protein involved in repair of DNA damage. *Cancer Res*. 2003 Jul 15;63(14):4204-10.
- 58 Kaushik S, Smoker WR, Frable WJ. Malignant transformation of fibrous dysplasia into chondroblastic osteosarcoma. *Skeletal Radiol*. 2002 Feb;31(2):103-6. Epub 2001 Nov 7.
- 59 Keil MF, Stratakis CA. Pituitary tumors in childhood: update of diagnosis, treatment and molecular genetics. *Expert Rev Neurother*. 2008 Apr;8(4):563-74. Review.
- 60 Kim C, Cheng CY, Saldanha SA, Taylor SS. PKA-I holoenzyme structure reveals a mechanism for cAMP-dependent activation. *Cell*. 2007 Sep 21;130(6):1032-43.
- 61 Kirschner LS, Carney JA, Pack SD, Taymans SE, Giatzakis C, Cho YS, Cho-Chung YS, Stratakis CA. Mutations of the gene encoding the protein kinase A type I-alpha regulatory subunit in patients with the Carney complex. *Nat Genet*. 2000 Sep;26(1):89-92.
- 62 Kirschner LS, Sandrini F, Monbo J, Lin JP, Carney JA, Stratakis CA. Genetic heterogeneity and spectrum of mutations of the PRKAR1A gene in patients with the carney complex. *Hum Mol Genet*. 2000 Dec 12;9(20):3037-46.

- 63 Kirschner LS. PRKARIA and the evolution of pituitary tumors. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 Sep 15;326(1-2):3-7. Epub 2010 May 6. Review.
- 64 Koch CA, Bornstein SR, Chrousos GP, Stratakis CA. [Primary pigmented nodular adrenocortical dysplasia (PPNAD) within the scope of Carney complex as the etiology of Cushing syndrome]. *Med Klin (Munich)*. 2000 Apr 15;95(4):224-30. German.
- 65 Kovacs K, Horvath E, Thorner MO, Rogol AD. Mammotroph hyperplasia associated with acromegaly and hyperprolactinemia in a patient with the McCune-Albright syndrome. A histologic, immunocytologic and ultrastructural study of the surgically-removed adenohypophysis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1984;403(1):77-86.
- 66 Kian fan Chung, *American Journal of diseases of children* 1983.
- 67 Lania AG, Mantovani G, Ferrero S, Pellegrini C, Bondioni S, Peverelli E, Braidotti P, Locatelli M, Zavanone ML, Ferrante E, Bosari S, Beck-Peccoz P, Spada A. Proliferation of transformed somatotroph cells related to low or absent expression of protein kinase a regulatory subunit 1A protein. *Cancer Res*. 2004 Dec 15;64(24):9193-8.
- 68 Larsson C, Skogseid B, Oberg K, Nakamura Y, Nordenskjöld M. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature*. 1988 Mar 3;332(6159):85-7.
- 69 Leontiou CA, Gueorguiev M, van der Spuy J, Quinton R, Lolli F, Hassan S, Chahal HS, Igreja SC, Jordan S, Rowe J, Stolbrink M, Christian HC, Wray J, Bishop-Bailey D, Berney DM, Wass JA, Popovic V, Ribeiro-Oliveira A Jr, Gadelha MR, Monson JP, Akker SA, Davis JR, Clayton RN, Yoshimoto K, Iwata T, Matsuno A, Eguchi K, Musat M, Flanagan D, Peters G, Bolger GB, Chapple JP, Frohman LA, Grossman AB, Korbonits M. The role of the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene in familial and sporadic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jun;93(6):2390-401. Epub 2008 Apr 1
- 70 Libé R, Horvath A, Vezzosi D, Fratticci A, Coste J, Perlemoine K, Ragazzon B, Guillaud-Bataille M, Groussin L, Clauser E, Raffin-Sanson ML, Siegel J, Moran J, Drori-Herishanu L, Faucz FR, Lodish M, Nesterova M, Bertagna X, Bertherat J, Stratakis CA. Frequent phosphodiesterase 11A gene (PDE11A) defects in patients with Carney complex (CNC) caused by PRKAR1A mutations: PDE11A may contribute to adrenal and testicular tumors in CNC as a modifier of the phenotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jan;96(1):E208-14. Epub 2010 Nov 3.
- 71 Mantovani G, Lania AG, Spada A. GNAS imprinting and pituitary tumors. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 Sep 15;326(1-2):15-8. Epub 2010 Apr 14. Review.
- 72 McCarthy MI, Noonan K, Wass JA, Monson JP. Familial acromegaly: studies in three families. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1990 Jun;32(6):719-28.

- 73 Melmed S. Acromegaly. In: Melmed S, editor. The pituitary. Malden: Blackwell Science; 2002. p. 419-54.
- 74 Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest.* 2009 Nov;119(11):3189-202. doi: 10.1172/JCI39375. Epub 2009 Nov 2. Review.
- 75 Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med.* 2006 Dec 14;355(24):2558-73. Review. Erratum in: *N Engl J Med.* 2007 Feb 22;356(8):879.
- 76 Meoli E, Bossis I, Cazabat L, Mavrakis M, Horvath A, Stergiopoulos S, Shiferaw ML, Fumey G, Perlemoine K, Muchow M, Robinson-White A, Weinberg F, Nesterova M, Patronas Y, Groussin L, Bertherat J, Stratakis CA. Protein kinase A effects of an expressed PRKAR1A mutation associated with aggressive tumors. *Cancer Res.* 2008 May 1;68(9):3133-41.
- 77 Nachtigall L, Delgado A, Swearingen B, Lee H, Zerikly R, Klibanski A. Changing patterns in diagnosis and therapy of acromegaly over two decades. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jun;93(6):2035-41. Epub 2008 Apr 1.
- 78 Naves LA, Daly AF, Vanbellinhen JF, Casulari LA, Spilioti C, Magalhães AV, Azevedo MF, Giacomini LA, Nascimento PP, Nunes RO, Rosa JW, Jaffrain-Rea ML, Bours V, Beckers A. Variable pathological and clinical features of a large Brazilian family harboring a mutation in the aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene. *Eur J Endocrinol.* 2007 Oct;157(4):383-91.
- 79 Nunes VS, Chang CV, Mazeto GM, Marques ME, Castro AV, Nogueira CR. Possible association between Carney complex and multiple endocrine neoplasia type 1 phenotypes. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008 Nov;52(8):1356-61.
- 80 Ogo A, Haji M, Natori S, Kanzaki T, Kabayama Y, Osamura RY, Nawata H, Ibayashi H. Acromegaly with hyperprolactinemia developed after bilateral adrenalectomy in a patient with Cushing's syndrome due to adrenocortical nodular hyperplasia. *Endocr J.* 1993 Feb;40(1):17-25.
- 81 Pack SD, Kirschner LS, Pak E, Zhuang Z, Carney JA, Stratakis CA. Genetic and histologic studies of somatomammotropic pituitary tumors in patients with the "complex of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity and schwannomas" (Carney complex). *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Oct;85(10):3860-5.
- 82 Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Siggelkow H, Samson E, Bink K, Höfler H, Fend F, Graw J, Atkinson MJ. Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Oct 17;103(42):15558-63. Epub 2006 Oct 9. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Dec 12;103(50):19213.
- 83 Pereira AM, Hes FJ, Horvath A, Woortman S, Greene E, Bimpaki E, Alatsatianos A, Boikos S, Smit JW, Romijn JA, Nesterova M, Stratakis CA. Association of the M1V PRKAR1A mutation with primary pigmented nodular

- adrenocortical disease in two large families. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Jan;95(1):338-42. Epub 2009 Nov 13.
- 84 Pery C Jr, Avallone S, Regenet N, Coron E, Le Borgne J. Intraductal papillary mucinous tumor of the pancreas in 2 twin brothers diagnosed as having the carney complex. *Pancreas.* 2009 Mar;38(2):237-9.
- 85 Pestell RG, Alford FP, Best JD. Familial acromegaly. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1989 Aug;121(2):286-9.
- 86 Poisson A, Zablewska B, Gaudray P. Menin interacting proteins as clues toward the understanding of multiple endocrine neoplasia type 1. *Cancer Lett.* 2003 Jan 10;189(1):1-10.
- 87 Poncin J, Stevenaert A, Beckers A. Somatic MEN1 gene mutation does not contribute significantly to sporadic pituitary tumorigenesis. *Eur J Endocrinol.* 1999 Jun;140(6):573-6.
- 88 Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1994 Jul;41(1):95-102.
- 89 Ryou KS, Lee SH, Park SH, Park J, Hwang SK, Hamm IS. Multiple fusiform myxomatous cerebral aneurysms in a patient with Carney complex. *J Neurosurg.* 2008 Aug;109(2):318-20.
- 90 Sandrini F, Matyakhina L, Sarlis NJ, Kirschner LS, Farmakidis C, Gimm O, Stratakis CA. Regulatory subunit type I-alpha of protein kinase A (PRKAR1A): a tumor-suppressor gene for sporadic thyroid cancer. *Genes Chromosomes Cancer.* 2002 Oct;35(2):182-92.
- 91 Schneider HJ, Sievers C, Saller B, Wittchen HU, Stalla GK. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008 Sep;69(3):432-5. Epub 2008 Feb 13.
- 92 Shabb JB. Physiological substrates of cAMP-dependent protein kinase. *Chem Rev.* 2001 Aug;101(8):2381-411. Review.
- 93 Shenoy BV, Carpenter PC, Carney JA. Bilateral primary pigmented nodular adrenocortical disease. Rare cause of the Cushing syndrome. *Am J Surg Pathol.* 1984 May;8(5):335-44.
- 94 Skálhegg BS, Taskén K. Specificity in the cAMP/PKA signaling pathway. differential expression, regulation, and subcellular localization of subunits of PKA. *Front Biosci.* 1997 Jul 1;2:d331-42. Review.
- 95 Solberg R, Sandberg M, Natarajan V, Torjesen PA, Hansson V, Jahnsen T, Taskén K. The human gene for the regulatory subunit RI alpha of cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate-dependent protein kinase: two distinct promoters

- provide differential regulation of alternately spliced messenger ribonucleic acids. *Endocrinology*. 1997 Jan;138(1):169-81.
- 96 Stergiopoulos SG, Abu-Asab MS, Tsokos M, Stratakis CA. Pituitary pathology in Carney complex patients. *Pituitary*. 2004;7(2):73-82.
- 97 Stratakis CA, Tichomirowa MA, Boikos S, Azevedo MF, Lodish M, Martari M, Verma S, Daly AF, Raygada M, Keil MF, Papademetriou J, Drori-Herishanu L, Horvath A, Tsang KM, Nesterova M, Franklin S, Vanbellinghen JF, Bours V, Salvatori R, Beckers A. The role of germline AIP, MEN1, PRKAR1A, CDKN1B and CDKN2C mutations in causing pituitary adenomas in a large cohort of children, adolescents, and patients with genetic syndromes. *Clin Genet*. 2010 Nov;78(5):457-63. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01406.x.
- 98 Stratakis CA, Horvath A. Carney Complex. 2003 Feb 5 [updated 2010 Jun 22]. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. Available From <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=carney>
- 99 Stratakis CA, Kirschner LS, Carney JA. Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Sep;86(9):4041-6. Review.
- 100 Stratakis CA, Matyakhina L, Courkoutsakis N, Patronas N, Voutetakis A, Stergiopoulos S, Bossis I, Carney JA. Pathology and molecular genetics of the pituitary gland in patients with the 'complex of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity and schwannomas' (Carney complex). *Front Horm Res*. 2004;32:253-64. Review.
- 101 Stratakis CA. Clinical genetics of multiple endocrine neoplasias, Carney complex and related syndromes. *J Endocrinol Invest*. 2001 May;24(5):370-83. Review.
- 102 Stratakis CA, Carney JA, Lin JP, Papanicolaou DA, Karl M, Kastner DL, Pras E, Chrousos GP. Carney complex, a familial multiple neoplasia and lentiginosis syndrome. Analysis of 11 kindreds and linkage to the short arm of chromosome 2. *J Clin Invest*. 1996 Feb 1;97(3):699-705.
- 103 Suhardja AS, Kovacs KT, Rutka JT. Molecular pathogenesis of pituitary adenomas: a review. *Acta Neurochir (Wien)*. 1999;141(7):729-36. Review.
- 104 Taskén K, Skålhegg BS, Taskén KA, Solberg R, Knutsen HK, Levy FO, Sandberg M, Orstavik S, Larsen T, Johansen AK, Vang T, Schrader HP, Reinton NT, Torgersen KM, Hansson V, Jahnsen T. Structure, function, and regulation of human cAMP-dependent protein kinases. *Adv Second Messenger Phosphoprotein Res*. 1997;31:191-204.
- 105 Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia--syndromes of the twentieth century. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Aug;83(8):2617-20. Review.

- 106 Thakker RV, Bouloux P, Wooding C, Chotai K, Broad PM, Spurr NK, Besser GM, O'Riordan JL. Association of parathyroid tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 with loss of alleles on chromosome 11. *N Engl J Med.* 1989 Jul 27;321(4):218-24.
- 107 Trouillas J. et GIROD C.- Adénomes hypophysaires : histologie et cytologie.- Editions techniques.- *Encycl. Med. Chir. Paris-France*), Endocrinologie-Nutrition, 10-023-A-10, 1994, 14p.
- 108 Vandeva S, Tichomirowa MA, Zacharieva S, Daly AF, Beckers A. Genetic factors in the development of pituitary adenomas. *Endocr Dev.* 2010;17:121-33. Epub 2009 Nov 24. Review.
- 109 Vasilev V, Daly A, Zacharieva S, Beckers A. Management of acromegaly. *F1000 Med Rep.* 2010 Jul 22;2:54.
- 110 Vergès B, Boureille F, Goudet P, Murat A, Beckers A, Sassolas G, Cougard P, Chambe B, Montvernay C, Calender A. Pituitary disease in MEN type 1 (MEN1): data from the France-Belgium MEN1 multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Feb;87(2):457-65.
- 111 Verloes A, Stevenaert A, Teh BT, Petrossians P, Beckers A. Familial acromegaly: case report and review of the literature. *Pituitary.* 1999 May;1(3-4):273-7. Review.
- 112 Veugelers M, Wilkes D, Burton K, McDermott DA, Song Y, Goldstein MM, La Perle K, Vaughan CJ, O'Hagan A, Bennett KR, Meyer BJ, Legius E, Karttunen M, Norio R, Kaariainen H, Lavyne M, Neau JP, Richter G, Kirali K, Farnsworth A, Stapleton K, Morelli P, Takanashi Y, Bamforth JS, Eitelberger F, Noszian I, Manfroi W, Powers J, Mochizuki Y, Imai T, Ko GT, Driscoll DA, Goldmuntz E, Edelberg JM, Collins A, Eccles D, Irvine AD, McKnight GS, Basson CT. Comparative PRKAR1A genotype-phenotype analyses in humans with Carney complex and prkar1a haploinsufficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Sep 28;101(39):14222-7. Epub 2004 Sep 15
- 113 Vezzosi D, Vignaux O, Dupin N, Bertherat J. Carney complex: Clinical and genetic 2010 update. *Ann Endocrinol (Paris).* 2010 Dec;71(6):486-93. Epub 2010 Sep 17.
- 114 Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, Vahteristo P, Kokko A, Raitila A, Tuppurainen K, Ebeling TM, Salmela PI, Paschke R, Gündogdu S, De Menis E, Mäkinen MJ, Launonen V, Karhu A, Aaltonen LA. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science.* 2006 May 26;312(5777):1228-30.
- 115 Yin Z, Williams-Simons L, Parlow AF, Asa S, Kirschner LS. Pituitary-specific knockout of the Carney complex gene Prkar1a leads to pituitary tumorigenesis. *Mol Endocrinol.* 2008 Feb;22(2):380-7. Epub 2007 Nov 1. PubMed PMID: 17975024.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	8
LES ADENOMES HYPOPHYSAIRES.....	9
LES ADENOMES SOMATOTROPES	10
A. LE SYNDROME TUMORAL	10
B. L'EXCES DE SECRETION HORMONALE.....	10
L'ACROMEGALIE.....	11
A. SIGNES FONCTIONNELS ET GENERAUX	11
B. DESCRIPTION CLINIQUE	11
1) <i>Le syndrome dysmorphique</i>	11
2) <i>L'atteinte osseuse</i>	12
a) Au niveau cranio-facial,	12
b) Les extrémités.....	12
c) Au niveau du tronc,.....	12
d) La corticale diaphysaire des os longs.....	12
3) <i>Les manifestations cardiovasculaires :</i>	13
a) L'Hypertension artérielle	13
b) La cardiomyopathie hypertrophique.....	13
c) L'atteinte valvulaire : augmente aussi avec l'ancienneté de la maladie.....	14
4) <i>Les problèmes respiratoires :</i>	14
5) <i>Les complications tumorales</i>	14
6) <i>Les perturbations métaboliques</i>	14
7) <i>Autres</i>	14
C. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	15
D. L'IMAGERIE	16
E. BILAN FONCTIONNEL	17
F. CARACTERISTIQUES ANATOMOPATHOLOGIQUES	17
G. TUMORIGENESE	18
H. TRAITEMENT	20
1) <i>Chirurgie :</i>	20
2) <i>La radiothérapie</i>	20
3) <i>Les analogues de la somatostatine</i>	21
4) <i>Les agonistes dopaminergiques (Bromocriptine, Cabergoline)</i>	21
5) <i>Les antagonistes de la GH : Le pegvisomant</i>	22
I. CRITERES DE GUERISON	23
LES FORMES GENETIQUES D'ACROMEGALIE	25
A. LE SYNDROME DE NEOPLASIE ENDOCRINE MULTIPLE DE TYPE 1 (NEM1).....	25
B. LA NEM4 :	25
C. LES FAMILIAL ISOLATED PITUITARY ADENOMAS (FIPA) OU ADENOMES HYPOPHYSAIRES FAMILIAUX ISOLES	25
D. LE COMPLEXE DE CARNEY	26
E. LE SYNDROME DE McCUNE ALBRIGHT	26
LE COMPLEXE DE CARNEY	28
A. ASPECTS GENETIQUES	28
B. MANIFESTATIONS CLINIQUES [15, 98, 113]	32
1) <i>Les lésions cutanées</i>	32
a) Les lentignes	32
b) Les Naevus bleu épithélioïdes.....	32
c) Les myxomes cutanéomuqueux.....	33
d) Les taches café au lait et autres taches de naissance	33
2) <i>La dysplasie micronodulaire cortico-surrénalienne pigmentée primitive (DNCPP)</i>	33

3)	<i>Les tumeurs testiculaires : 20 à 50% des patients</i>	34
4)	<i>Les myxomes cardiaques : 20% à 40% des patients</i>	34
5)	<i>Les nodules thyroïdiens</i>	35
6)	<i>Les lésions mammaires : dans 20% des patients</i>	35
7)	<i>Les tumeurs Ovariennes</i>	35
8)	<i>Les adénomes hypophysaires</i>	35
9)	<i>Les Schwannomes Mélanotiques Psammomateux : 5 à 10%</i>	35
10)	<i>Les Ostéochondromyxomes : <10%</i>	36
11)	<i>Autres lésions, encore plus rares :</i>	36
C.	BILAN COMPLEMENTAIRE/SURVEILLANCE [98].....	36
D.	CRITERES DIAGNOSTIQUES :	37
E.	PENETRANCE ET ESPERANCE DE VIE	37
F.	ENQUETE GENETIQUE	37
ACROMEGALIE DANS LE COMPLEXE DE CARNEY		38
A.	SPECIFICITES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES	38
B.	ASPECTS HISTOLOGIQUES.....	39
C.	ASPECTS GENETIQUES	39
1)	<i>Mutation germinale</i>	39
2)	<i>Anomalies chromosomiques</i>	40
3)	<i>Perte d'hétérozygotie</i>	40
A PROPOS DE 7 OBSERVATIONS		41
A.	LA FAMILLE LIMOUSINE (SERVICE DU Pr ARCHAMBEAUD)	41
B.	OBSERVATIONS PARISIENNES (Pr BERTHERAT)	51
DISCUSSION		56
A.	SYNDROME DE CUSHING	56
B.	MYXOMES CARDIAQUES	56
C.	L'ACROMEGALIE	57
1)	<i>Acromégalie familiale</i>	57
2)	<i>Age du diagnostic</i>	57
3)	<i>Caractéristiques hormonales :</i>	58
4)	<i>Caractéristique des adénomes</i>	58
5)	<i>Pénétrance</i>	58
6)	<i>Aspects génétiques :</i>	58
7)	<i>Le lien entre myxomes cardiaques et taux élevés de GH</i>	58
CONCLUSION		60
ANNEXES		61
BIBLIOGRAPHIE		76
TABLE DES MATIERES		89
SERMENT D'HIPPOCRATE		ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 3118

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

VU, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Adjoa Sika NASSOURI

TITRE : ACROMEGALIE DANS LE COMPLEXE DE CARNEY

RESUME :

Les tumeurs hypophysaires sont très fréquentes et dans la grande majorité des cas bénignes. Elles se caractérisent par leurs capacités sécrétoires et le syndrome tumoral qu'elles peuvent engendrer de par leur localisation. Leur mécanisme de tumorigénèse reste mal connu. Les adénomes somatotropes sont responsables d'un gigantisme ou d'une acromégalie selon l'âge d'apparition de leur apparition.

L'acromégalie a été décrite à la fin XIXème siècle. Il s'agit d'une maladie rare mais bien connue, se manifestant sous forme sporadique ou syndromique, dans la NEM1 ou 4, le syndrome de McCune Albright, les FIPA et le Complexe de Carney.

Le Complexe de Carney a été décrit en 1985. Il regroupe des lésions cutanées pigmentées (lentiginose périorificielle, nævus bleu épithélioïde), des myxomes cutanés, cardiaques (multiples et récidivants), mammaires, osseux (ostéochondromyxomes), une dysplasie micro-nodulaire cortico-surrénalienne pigmentée (responsable de syndrome de Cushing ACTH indépendant), des adénomes somatotropes, des tumeurs testiculaires à grandes cellules calcifiées de Sertoli (TGCS), des schwannomes mélanotiques psammomateux, des lésions thyroïdiennes et ovariennes.

Il s'agit d'une affection autosomique dominante. Dans 73% des cas, elle est liée à une mutation inactivatrice du gène de la sous-unité régulatrice R1A de la protéine kinase A (PRKAR1A). Des altérations du locus 2p16 ont également été décrites.

Nous présentons 7 observations cliniques d'acromégalie dans le Complexe de Carney, afin d'en déterminer les spécificités par rapport aux adénomes sporadiques.

L'analyse des observations est confrontée aux données de la littérature.

DISCIPLINE : THESE MEDECINE ; LIMOGES 2011

MOTS CLES : Adénomes hypophysaires, Complexe de Carney, Hyperplasie des cellules somatotropes, Adénomes somatotropes, Acromégalie, NEM1, NEM4, FIPA, Syndrome de McCune Albright, Dysplasie nodulaire cortico-surrénalienne pigmentée primitive, Lentiginose périorificielle, Myxomes cutanés, Myxomes cardiaques multiples et récidivants, Tumeurs à grandes cellules calcifiées de Sertoli, Ostéochondromyxomes, Schwannomes mélanotiques psammomateux, Transmission autosomique dominante, Gène de la PRKAR1A, Gène suppresseur de tumeur, Perte d'hétérozygotie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

FACULTE DE MEDECINE
2, rue du Docteur Marcland
87025 LIMOGES CEDEX