

# Syndrome de McCune-Albright et pubertés précoces indépendantes des gonadotrophines chez la fille

**Auteur : Professeur Jean-Claude Carel<sup>1</sup>**

**Date de création : janvier 2000**

**Mise à jour : décembre 2001**

**Editeur scientifique : Professeur Philippe Bouchard**

<sup>1</sup>Service d'endocrinologie pédiatrique, Hôpital Saint-Vincent de Paul, 74-82 Avenue Denfert-Rochereau, 75674 Paris Cedex 14, France. [carel@cochin.inserm.fr](mailto:carel@cochin.inserm.fr)

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie et synonymes](#)

[Nom des maladies exclues](#)

[Définition générale](#)

[Critères diagnostiques / description clinique](#)

[Commentaires sur le diagnostic différentiel](#)

[Incidence](#)

[Etiologie](#)

[Mode de prise en charge, incluant les traitements](#)

[Références](#)

## Résumé

*Le syndrome de McCune-Albright a été défini cliniquement par une triade comportant : taches cutanées café au lait, dysplasie fibreuse des os et puberté précoce par kystes ovariens récidivants. La puberté précoce se manifeste souvent de façon évolutive, tôt dans la vie (avant 4 ans). L'échographie pelvienne montre un ou plusieurs kystes ovariens et le bilan biologique montre une hypersécrétion d'oestradiol indépendante des gonadotrophines. En fait, il s'agit d'une affection polymorphe comportant parfois d'autres atteintes (thyroïde, hypophyse, foie, coeur, ...). Des formes incomplètes sont probablement fréquentes, manifestées par un ou deux des signes (puberté précoce autonome par kystes ovariens par exemple). L'affection est liée à des mutations somatiques activatrices de la protéine Gs, avec présence d'un mosaïcisme en apparence aléatoire. Le traitement des pubertés précoces repose sur les inhibiteurs de l'aromatase, afin de freiner l'hypersécrétion d'oestrogènes. La surveillance orthopédique est importante du fait du risque de fracture ou de compression par la dysplasie fibreuse. Les diphosphonates sont utilisés en cas de dysplasie fibreuse évolutive.*

## Mots-clés

taches café au lait, dysplasie fibreuse, puberté précoce, kystes ovariens récidivants, protéine Gs

## Nom de la maladie et synonymes

Syndrome de McCune-Albright  
Pubertés précoces indépendantes des gonadotrophines chez la fille.

et pubertés précoces par kystes ovariens récidivants. En fait, il s'agit d'une affection polymorphe comportant parfois d'autres atteintes avec également des formes incomplètes.

## Nom des maladies exclues

Pubertés précoces centrales

## Critères diagnostiques / description clinique

Les trois éléments de la triade sont les suivants:

- Taches cutanées café au lait, de topographie métamérique, aux contours irréguliers, déchiquetés, congénitaux ou

## Définition générale

Le syndrome de McCune-Albright a été défini cliniquement par une triade comportant : taches cutanées café au lait, dysplasie fibreuse des os

apparaissant progressivement dans l'enfance.

- Dysplasie fibreuse des os, siégeant essentiellement sur les os longs, de topographie anarchique. Ces lésions peuvent rarement être douloureuses. Surtout elles exposent au risque de fracture pathologique. Les dysplasies fibreuses de la base du crâne posent des problèmes particuliers (compression des nerfs optiques). Enfin, ces lésions peuvent évoluer dans le temps (apparition de nouvelles lésions ou aggravation de lésions existantes).
- Pubertés précoces par kystes ovariens récidivants. Ces pubertés sont particulières par la survenue souvent très précoce (avant 4 ans), l'évolutivité importantes des signes, la survenue précoce de métrorragies (saignements) et par la présence de kystes ovariens souvent unilatéraux à l'échographie. La biologie montre typiquement une élévation de l'oestradiol plasmatique avec gonadotrophines basses, de base et après LH-RH. Ces signes biologiques peuvent manquer entre les poussées puisque le kyste ovarien tend à se rompre avec régression des signes. En cas de kyste volumineux, il existe un risque de torsion.

D'autres manifestations ont été décrites :

- atteintes hépatiques;
- atteintes cardiaques avec troubles du rythme;
- atteintes rénales avec diabète phosphaté;
- atteintes thyroïdiennes (hyperthyroïdie);
- atteintes hypophysaires (hypersécrétion d'hormone de croissance);
- atteintes surrenaliennes (adénomes surrenaliens hyperfonctionnels);
- formes du garçon très rares.

En pratique il existe une grande variabilité (voir étiologie) dans les signes d'un patient à l'autre. On peut retenir que les formes à début précoce sont souvent sévères avec des atteintes multiples. A l'inverse, il existe des formes où la triade du syndrome de McCune-Albright fait défaut et qui peuvent comporter une seule des atteintes (dysplasie fibreuse isolée, puberté précoce isolée). Les autres manifestations peuvent ne jamais apparaître ou survenir des années plus tard.

#### Commentaires sur le diagnostic différentiel

En ce qui concerne l'atteinte ovarienne, le diagnostic différentiel doit éliminer les autres causes d'hyperestrogénie chez la petite fille.

Essentiellement les pubertés précoces à gonadotrophines basses :

- tumeurs ovariennes sécrétantes;
- prise occulte d'estrogènes (pilule);
- tumeurs surrenaliennes sécrétant des estrogènes.

D'autres causes doivent également être discutées :

- les pubertés précoces centrales de la petite fille (fréquentes);
- les formes non évolutives de développement pubertaire précoce de la petite fille (fréquentes).

#### Incidence

L'incidence n'est pas connue avec précision. Les formes classiques (triade présente) sont très rares. Les formes incomplètes pourraient être plus fréquentes.

#### Etiologie

La découverte de mutations activatrices de la protéine Gs a permis de comprendre le mécanisme de cette affection. La protéine Gs est impliquée dans la transduction intra-cellulaire des signaux, en particulier hormonaux, délivrés à l'extérieur de la cellule et transmis par des récepteurs transmembranaires. Des mutations de la protéine Gs, siégeant au niveau du codon 201, et qui entraînent une activation constitutive de la protéine ont été trouvées dans le syndrome de McCune-Albright. Ces mutations sont présentes à l'état de mosaïque, ce qui indique leur caractère acquis somatiquement, à un stade précoce de développement de l'œuf. La distribution des cellules contenant un allèle muté de Gs serait aléatoire, expliquant la grande variabilité phénotypique de l'affection.

#### Mode de prise en charge, incluant les traitements

En ce qui concerne la puberté précoce du syndrome de McCune-Albright, certaines formes sont peu évolutives et ne nécessitent pas de traitement.

Dans les formes évolutives, les agonistes de la GnRH sont inefficaces (ce qui peut constituer un mode de révélation de la maladie en cas d'erreur diagnostique initiale). Le traitement repose sur les inhibiteurs de l'aromatase. Le plus utilisé est la testolactone (Fludestrin®), en comprimés à 50 mg (dose 40mg/kg/j). Ce produit est disponible en France dans le cadre d'ATU individuelles. La tolérance est bonne. L'efficacité est partielle mais indiscutable. Un des principaux inconvénients est le nombre de comprimés (15 à 25/jour) et la nécessité de multiples prises (4/jour). Les nouveaux inhibiteurs de l'aromatase (Létrozole, Femara® et Anastrozole, Arimidex®)

ont une activité biologique supérieure et une pharmacocinétique plus favorable. L'expérience clinique avec ces produits est pour l'instant très limitée. Ils ne disposent bien évidemment pas d'AMM dans les pubertés précoces.

En ce qui concerne l'atteinte osseuse, le traitement est essentiellement orthopédique, curatif ou préventif en cas de lésion compromettant la statique. Dans les formes osseuses évolutives, les diphosphonates ont été proposés.

Les autres atteintes sont traitées de façon symptomatique.

### Références

**Carel JC**, Toublanc JE, Chaussain JL. Précocités pubertaires par activation gonadique primitive. Journées Parisiennes de Pédiatrie 1991;141-8.

**Wierman ME**, Beardsworth DE, Mansfield MJ, Badger TM, Crawford JD, Crigler JF, Bode HH, Loughlin JS, Kushner DC, Scully RE, Hoffman WH, Crowley WF. Puberty without

gonadotropins. A unique mechanism of sexual development. N Engl J Med 1985;312:65-72.

**Feuillan PP**, Foster CM, Pescoviz OH, Hench KD, Shawker T, Dwyer A, Malley JD, Barnes K, Loriaux DL, Cutler GB Jr. Treatment of precocious puberty in the McCune-Albright syndrome with the aromatase inhibitor testolactone. N Engl J Med 1986;315:1115-9.

**Weinstein LS**, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. N Engl J Med 1991;325:1688-95.

**Shenker A**, Weinstein LS, Moran A, Pescovitz OH, Charest NJ, Boney CM, Van Wyk JJ, Merino MJ, Feuillan PP, Spiegel AM. Severe endocrine and non endocrine manifestations of the McCune-Albright syndrome associated with activation of stimulatory G protein GS. J Pediatr 1993;123:509-18.

**Feuillan PP**. McCune-Albright syndrome. Curr Ther Endocrinol Metab 1997;6:235-9.