

« Bonnes pratiques en cas d'urgence »

:: Syndrome McCune-Albright

Définition :

Classiquement, le syndrome de Mc-Cune-Albright (SMA) correspond à une triade associant :

- Une atteinte cutanée (taches café au lait) ;
- Une atteinte osseuse (dysplasie fibreuse des os) ;
- Une puberté précoce par autonomie gonadique.

Le SMA est dû à une mutation somatique du gène *GNAS*, codant pour la protéine Gs alpha. Cette mutation aboutit à une activation de la sous unité Gs alpha, responsable d'une activation de voie de l'AMPc associée ; la voie de l'AMPc étant impliquée dans la signalisation de nombreuses hormones, les tissus porteurs de la mutation activatrice vont manifester une activation autonome, non régulée.

Les manifestations cliniques dépendent du nombre de cellules et tissus touchés par la mutation. De nombreuses atteintes cliniques sont possibles :

- Hypersécrétion d'hormone de croissance,
- Atteinte thyroïdienne tissulaire et/ou fonctionnelle,
- Autonomie surrénalienne avec syndrome de Cushing (néonatal) et/ou hyperandrogénie,
- Fuite rénale de phosphore par hyperproduction de FGF23.

D'autres atteintes tissulaires, plus rares, peuvent contribuer à la gravité du syndrome : troubles du rythme cardiaque, atteinte hépatique et biliaire.

Pour en savoir plus :

Orphanet

- Fiche Maladie : www.orpha.net
- Fiche urgence Dysplasie fibreuse : www.orpha.net
- Fiche tout public : www.orpha.net
- Centre de Référence: <http://www.dysplasie-fibreuse-des-os.info/>

Menu	
<u>Fiche de régulation pour le SAMU</u>	<u>Fiche pour les urgences hospitalières</u>
<u>Mécanisme</u> <u>Risques particuliers en urgence</u> <u>Traitements fréquemment prescrits au long cours</u> <u>Pièges</u> <u>Particularités de la prise en charge médicale pré-hospitalière</u> <u>En savoir plus</u>	<u>Problématiques en urgence</u> <u>Recommandations en urgence</u> <u>Orientation</u> <u>Précautions médicamenteuses</u> <u>Précautions anesthésiques</u> <u>Mesures complémentaires en hospitalisation</u> <u>Don d'organes</u> <u>Numéros en cas d'urgence</u> <u>Ressources documentaires</u>

Fiche de régulation pour le SAMU

Mécanismes

Mutation somatique post-zygotique modifiant la protéine Gs-alpha à l'origine de certaines activations métaboliques entraînant un hyperfonctionnement cellulaire.

Les manifestations cliniques dépendent de l'importance des tissus touchés par la mutation avec, classiquement, une triade associant :

- une atteinte cutanée (tache café au lait) ;
- une atteinte osseuse (dysplasie fibreuse) ;
- une puberté précoce ;
- et avec d'autres atteintes possibles (hypersécrétion d'hormone de croissance, atteinte thyroïdienne, autonomie surrénalienne, fuite rénale de phosphore...).

Risques particuliers en urgence

- Atteinte osseuse : douleurs, fracture... ;
- Tachycardie supraventriculaire ou ventriculaire ;
- Torsion de kyste ovarien chez la petite fille ;
- Syndrome de Cushing néonatal avec défaillance multiviscérale, infection...

Traitements fréquemment prescrits au long cours

Pas de particularité.

Pièges

Pas de particularité, se rapporter aux signes possibles, lorsque le diagnostic est connu.

Particularité de la prise en charge médicale pré-hospitalière

Pas de particularité.

En savoir plus

Centre National de Référence des pathologies de la réceptivité hormonale :

<http://www.maladies-endocriniennes.fr/>

Fiches Orphanet urgences : www.orphanet-urgences.fr

Fiche pour les urgences hospitalières

Problématiques en urgence

- Nous n'évoquerons pas l'**atteinte osseuse** :
 - Douleurs osseuses aiguës liées à la dysplasie fibreuse des os,
 - Fractures osseuses liées à la dysplasie fibreuse des os,
 - Densification de la base du crane avec compression des nerfs crâniens liée à la dysplasie fibreuse des os.

Ces trois situations sont traitées dans la fiche «Bonnes pratiques en cas d'urgence - Dysplasie fibreuse des os», et ne sont pas développées ici.

Pour voir la fiche urgence dysplasie fibreuse : www.orpha.net

- Les autres situations nécessitant une prise en charge en urgence sont les suivantes :
 - **Situation d'urgence 1** : atteinte gonadique
Torsion de kyste ovarien ante ou néonatale,
Torsion de kyste ovarien secondaire à une puberté précoce périphérique,
Hémorragie génitale secondaire à une puberté précoce périphérique.
 - **Situation d'urgence 2** : atteinte surrénalienne
Syndrome de Cushing néonatal avec risque d'infection et de défaillance multiviscérale
 - **Situation d'urgence 3** : atteinte cardiaque
Trouble du rythme cardiaque
 - **Situation d'urgence 4** : atteinte thyroïdienne
Crise aiguë thyrotoxisique
 - **Situation d'urgence 5** : atteinte hépatique avec cholestase néonatale

Recommandations en urgence

Mesurer la pression artérielle et la fréquence cardiaque : l'objectif premier est de maintenir l'hémodynamique (dans les situations de saignement ou de troubles du rythme).

Prendre la température et donner une antibiothérapie à large spectre après les prélèvements bactériologiques si fièvre.

► Situation d'urgence 1 : atteinte gonadique

1. Mesures diagnostiques en urgence

▪ **Éléments cliniques du diagnostic :**

- Syndrome douloureux abdominal,
- Perception d'une masse abdominale,
- Signes aigus abdominaux (douleurs, vomissements),
- Hémorragie génitale.

▪ **Evaluer la gravité : si hémorragies génitales importantes**

- Troubles digestifs, syndrome hémorragique.

▪ **Explorations en urgence :**

- Biologie (NFS-Plaquettes, TP, TCA, PFA-100 (Platelet Function Analyse - Temps d'occlusion plaquettaire), Groupe, Rh, RAI) en cas d'hémorragie génitale importante,
- Echographie pelvienne,
- IRM pelvienne.

2. Mesures thérapeutiques immédiates

▪ **Monitoring :**

- Conscience,
- Pression artérielle, fréquence cardiaque,
- Quantification du saignement par le nombre de changes nécessaires,
- Diurèse.

▪ **Mesures symptomatiques :**

- Sérum physiologique : 20 ml/kg en 20 minutes en cas d'hypotension,
- Traitement de la douleur (Paracétamol : 15 mg/kg/prise x 4/jour).

▪ **Traitements spécifiques :**

Adresser à des spécialistes
(Centres de Référence Maladies Rares ou Centres de Compétence).

Pas de traitement spécifique en urgence (on discutera la ponction du kyste ou la kystectomie laparoscopique) :

- Approche conservative si kyste volumineux (> 4 à 6 cm) :
Ponction sous échographie à titre diagnostique (recherche de la mutation somatique) et thérapeutique.
- Torsion du kyste : approche conservative :
Kystectomie-laparoscopique - l'ovariectomie doit être proscrite.
- Kyste associé à des hémorragies génitales importantes :
Double approche : chirurgicale (ponction de kyste sous échographie, ou kystectomie laparoscopique) et médicale (prescription d'un traitement hormonal).
- Saignement important : traitement progestatif par voie orale (5 à 12 jours), éventuellement associé à un traitement hémostatique (acide tranexamique).
- Saignements importants ou récurrents : discussion d'un traitement par inhibiteur de l'aromatase.

► **Situation d'urgence 2 : atteinte surrénalienne**
Syndrome de Cushing néonatal avec risque d'infection et de défaillance multiviscérale

Le syndrome de McCune-Albright peut entraîner un syndrome de Cushing néonatal par atteinte surrénalienne.

L'atteinte osseuse et cutanée du syndrome de MCA sont quasiment constamment présentes en cas de syndrome de Cushing.

L'hypercorticisme expose à un risque accru d'infections bactériennes, virales, mycosiques et parasitaires.

La mortalité est importante (20% des cas, par sepsis, arrêt cardiaque, SDRA), en particulier lorsque l'atteinte est sévère (l'hépatopathie et la myocardiopathie sont de bons marqueurs de la sévérité de l'atteinte).

A long terme, fréquence accrue de difficultés neurocognitives (45%).

1. Mesures diagnostiques en urgence

■ **Éléments cliniques du diagnostic :**

- Faciès cushingoïde,
- Petit poids de naissance,
- Retard de croissance post natal,
- Taches cutanées et/ou atteinte osseuse.

- **Evaluer la gravité :**

- Fréquence cardiaque, pression artérielle, température, état général, développement.

- **Explorations en urgence :**

- Ionogramme sanguin, NFS, CRP, hémoculture, bilan hépatique,
- Mesure du cortisol urinaire/créatinine urinaire - Cycle du cortisol,
- Test de freination à la dexaméthasone,
- Echographie cardiaque (myocardiopathie),
- Imagerie surrénalienne (échographie et scanner).

2. Mesures thérapeutiques immédiates

- **Monitoring**

- Pression artérielle, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire,
- Température,
- Temps de recoloration cutanée,
- Saturation.

- **Mesures symptomatiques :**

- Traitement anti-infectieux en cas de fièvre ou de suspicion de sepsis.

Antibiothérapie orientée par l'identification d'un germe, ou à large spectre avant l'identification de ce germe, comme dans les infections materno-fœtales :
Céphalosporine de 3ème Génération + ampicilline + aminoside.

Si une porte d'entrée cutanée est suspectée, antibiothérapie efficace contre le staphylocoque doré.

Une antibiothérapie préventive (prévention du pneumocystis carinii) n'est pas validée.

- Adresser le patient à des spécialistes (Centres de Référence Maladies Rares ou Centres de compétence).

- **Traitements spécifiques :**

- Pas de traitement spécifique en urgence ;
- On discutera :
 - Un traitement médicamenteux inhibant la synthèse de stéroïdes (kétoconazole, métyrapone, Op'DDD) - la manipulation de ces médicaments réclame une bonne expertise,
 - Ou une surrénalectomie selon la sévérité de l'atteinte.

► **Situation d'urgence 3 : atteinte cardiaque**
Troubles du rythme cardiaque +/- hyperthyroïdie – Myocardiopathie

1. Mesures diagnostiques en urgence

- **Eléments cliniques du diagnostic :**
 - Tachycardie, troubles du rythme, hypotension.
- **Evaluer la gravité :**
 - Fréquence cardiaque, pression artérielle, conscience.
- **Explorations en urgence :**
 - ECG,
 - Echographie cardiaque,
 - T4 libre, T3 libre, TSH.

2. Mesures thérapeutiques immédiates

- **Monitoring :**
 - Conscience,
 - Fréquence cardiaque, pression artérielle,
 - Diurèse,
 - Saturation en oxygène.

- **Mesures symptomatiques :**

Le traitement en urgence dépend du trouble du rythme, et obéit aux principes des traitements des troubles du rythme (pas de spécificité du syndrome de McCune-Albright).

- **Traitements spécifiques :**
 - Adresser le patient à des spécialistes (Centres de Référence Maladies rares ou centre de compétence),
 - Pas de traitement spécifique en urgence.

► **Situation d'urgence 4 : atteinte thyroïdienne**
Crise aiguë thyrotoxisque

La fréquence de l'hyperthyroïdie est comprise entre 3% et 25% des cas, et correspond généralement à une atteinte multinodulaire de la thyroïde.

La crise aiguë thyrotoxisque a été décrite de manière exceptionnelle dans le syndrome de MCA.

1- Mesures diagnostiques en urgence

▪ **Éléments cliniques du diagnostic :**

Tachycardie, troubles du rythme supraventriculaires, insuffisance cardiaque globale, hyperthermie, agitation, syndrome confusionnel, déshydratation.

▪ **Evaluer la gravité :**

- Fréquence cardiaque, pression artérielle, conscience.

▪ **Explorations en urgence :**

T4 libre, T3 libre, TSH,
Bilan hépatique,
Ionogramme sanguin,
ECG,
Echographie cardiaque.

2- Mesures thérapeutiques immédiates

▪ **Monitoring :**

Fréquence cardiaque, pression artérielle, fréquence respiratoire, diurèse, conscience, température.

▪ **Mesures symptomatiques :**

- Hydratation :
 - En cas de défaillance circulatoire, serum physiologique : 20 ml/kg en 20 minutes.
 - Sinon, Glucosé 5% + NaCl 2g/l + KCl 1g/l : 60 ml/kg/jour,
- Antipyrétiques : paracétamol (15 mg/kg/prise), 4 prises/jour,

Les salicylés sont contre-indiqués :
Ils peuvent majorer le résultat du dosage des hormones thyroïdiennes.

- Refroidissement externe (vessies de glace/couverture refroidissante),
- Sédatifs (benzodiazépines) : en cas de manifestations neuropsychiques aiguës,
- Admission en soins intensifs.

▪ **Traitements spécifiques :**

Pas de traitement spécifique du syndrome de MCA en urgence.

Dans le traitement de la crise aiguë thyrotoxisque seront discutés :

- L'utilisation de Béta bloquants IV à durée d'action courte (Propranolol, Esmolol...),
- La supplémentation par hémisuccinate d'hydrocortisone (0,5-1mg/kg/j),
- La prescription d'Iode / Lugol (solution de Lugol fort 5 % : 60 à 90 gouttes/j en 3 fois) après saturation en AntiThyroïdiens de Synthèse / ATS (Carbimazole 60-90 mg ou Propylthiouracile 600 à 1200 mg /24H) ; le Propylthiouracile est généralement contre-indiqué chez l'enfant en raison d'une hépatotoxicité plus fréquente que chez l'adulte,
- Le lithium, très difficile à manier en cas de défaillance cardiaque +/- rénale,
- Le perchlorate de potassium, n'a pas vraiment d'intérêt, comparé à l'association ATS + Lugol, et a un effet retardé,
- Les échanges plasmatiques sont de maniement difficile en situation de collapsus.

► **Situation d'urgence 5 : atteinte hépatique avec cholestase néonatale**

L'enjeu de cette période est d'éliminer le diagnostic d'atrésie des voies biliaires.

Les signes cutanés et/ou osseux au diagnostic de cholestase ne sont pas toujours présents (mais apparaissent plus tard).

Une atteinte hépatique a également été décrite dans les syndromes de Cushing néonataux de syndrome de MCA, et représenterait un critère de gravité.

Une atteinte hépato-biliaire a été décrite chez près d'un tiers des syndromes de MCA de l'adulte, kyste du cholédoque, adénome hépatique.

1- Mesures diagnostiques en urgence

- **Eléments cliniques du diagnostic :**
Ictère.
- **Evaluer la gravité :**
Fréquence cardiaque, pression artérielle, conscience.
- **Explorations en urgence :**
ASAT, ALAT, bilirubine totale et conjuguée, gamma GT.
Echographie hépatique, biliaire, et pancréatique.

2- Mesures thérapeutiques immédiates

- **Monitoring :**
Fréquence cardiaque, pression artérielle, ictère, conscience.
- **Mesures symptomatiques :**
Hydratation : Glucosé 5% supplémenté en NaCl (2g/l) et KCl (1g/l).
- **Traitements spécifiques :**
Adresser le patient à des spécialistes (Centres de Référence Maladies Rares ou de Compétence) pour bilan de l'ensemble des atteintes potentielles du SMA.

Pas de traitement spécifique en urgence.
En cas de cholestase importante, un traitement par Acide Ursodésoxycholique peut être discuté.
La surveillance hépato-biliaire et pancréatique est utile au long cours.

Orientation

► Transport du domicile vers le service d'accueil des urgences

- **Où transporter ?**
 - Aux urgences du Centre de Référence Maladies Rares ou Centre de Compétence.
- **Comment transporter ?**
 - En ambulance non médicalisée ou en SMUR selon la gravité.

► Orientation au décours des urgences hospitalières

- **Où transporter ?**
 - Médecine, chirurgie, soins continus ou réanimation selon l'atteinte.
- **Comment transporter ?**
 - Ambulance non médicalisée ou SMUR, selon la gravité.

Précautions médicamenteuses (interactions possibles, contre-indications, précautions d'emploi...)

- Pas de précaution particulière.

Précautions anesthésiques

- Pas de précaution particulière.

Mesures complémentaires en hospitalisation

Alimentation normale avec nécessité de manger des aliments contenant du calcium.

Accompagner les parents et la fratrie, tant au moment de l'annonce du diagnostic, que lors des soins et des interventions chirurgicales.

Expliquer les formalités administratives pour les différentes prises en charge.

Don d'organes et de tissus

Dans l'état actuel des connaissances, le don de certains organes et tissus peut être possible en fonction de l'évaluation de chaque cas.

Pour une réponse adaptée et individualisée, contacter le Centre de référence ou les services de régulation et d'appui en région (SRA) 24h/24h de l'Agence de la biomédecine :

- **Risque de transmission de la maladie** : il n'y a pas de risque de transmission de la maladie par le don d'organes ou de tissus.
- **Il n'y a pas de risque particulier lié à la maladie ou au traitement.**

- **Don d'organes :**

Tous les organes (cœur, poumons, foie, reins, pancréas, intestin) peuvent être greffés sous réserve de l'évaluation clinique et paraclinique du donneur, des organes et des traitements suivis.

La décision de greffe repose sur l'estimation par l'équipe du risque encouru par le receveur par rapport au bénéfice attendu de la greffe.
Il s'agit d'évaluer la balance bénéfice / risque.

- **Don de tissus :**

Les cornées, les vaisseaux et les valves peuvent être greffés.
Contre-indications au don : les os, la peau.

Services de Régulation et d'Appui en région (SRA) de l'Agence de la BioMédecine (ABM) : numéros des 4 territoires de régulation (24h/24h)

SRA Nord Est	09 69 32 50 20
SRA Sud Est / Océan Indien	09 69 32 50 30
SRA Grand Ouest	09 69 32 50 80
SRA Ile de France / Centre/ Les Antilles / Guyane	09 69 32 50 90

Numéros en cas d'urgence

Centre National de Référence des pathologies de la réceptivité hormonale

Professeurs Patrice Rodien et Régis Coutant

Département d'endocrinologie, diabétologie et nutrition
Pôle des spécialités médicales et chirurgicales intégrées - SMCI
CHU d'Angers
4 rue Larrey
49933 ANGERS CEDEX 9

Tel : 02 41 35 42 63 (heures ouvrables)
02 41 35 39 11 (nuit, jours fériés)

Autres Centres de Référence ou de Compétence :

www.orpha.net

- Centre de Référence de la Dysplasie Fibreuse des Os et du Syndrome McCune- Albright,
Pr Marc NICOLINO, Endocrinologue - Lyon
- Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance
Pr Philippe CHANSON, Endocrinologue et **Pr Jean Claude CAREL**, Endocrinologue –
Pédiatre. Paris
- Centre de Référence des Maladies Hypophysaires Rares.
Pr Thierry BRUE, Endocrinologue - Marseille

Filière de Santé Maladies Rares :
FIRENDO : <http://www.firendo.fr/>

<http://www.sfendocrino.org/categorie/76>

SFendocrino.org
LE SITE DE L'ENDOCRINOLOGIE - DIABÉTOLOGIE - MALADIES MÉTABOLIQUES

Ressources documentaires

- **Gaspari L, Paris F, Nicolino M, Hameury F, Bonnaure H, Pienkowski C, et al. Fetal ovarian cysts: an early manifestation of McCune-Albright syndrome? *Prenatal diagnosis*. 2012;32(9): 859-863.**
- **Brown RJ, Kelly MH, Collins MT Cushing syndrome in the McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* - 2010 - 95: 1508-1515.**
- **Shenker A, Weinstein LS, Moran A, Pescovitz OH, Charest NJ, et al. Severe endocrine and non endocrine manifestations of the McCune-Albright syndrome associated with activating mutations of stimulatory G protein GS. *J Pediatr* - 1993- 123: 509-518.**
- **Brown RJ, Kelly MH, Collins MT - Cushing syndrome in the McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 - 95: 1508-1515.**
- **Celi FS, Coppotelli G, Chidakel A, Kelly M, Brillante BA, et al. The role of type 1 and type 2 5'-deiodinase in the pathophysiology of the 3, 5, 3'-triiodothyronine toxicosis of McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* -2008- 93: 2383-2389.**
- **Silva ES, Lumbroso S, Medina M, Gillerot Y, Sultan C, Sokal EM 2000 Demonstration of McCune-Albright mutations in the liver of children with high gammaGT progressive cholestasis. *J Hepatol* 32:154-8.**
- **Albers N, Jorgens S, Deiss D, Hauffa BP McCune-Albright syndrome-the German experience. *J Pediatr Endocrinol Metab* 15 Suppl 3 - 2002:897-901.**
- **Lumbroso S, Paris F, Sultan C Activating Gsalpha mutations: analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome--a European Collaborative Study. *J Clin Endocrinol Metab* - 2004 - 89:2107-13.**
- **Gaujoux S, Salenave S, Ronot M, et al. Hepatobiliary and Pancreatic neoplasms in patients with McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 99:E97-101.**

Ces recommandations ont été élaborées par :

Professeurs Patrice Rodien et Régis Coutant

Centre National de Référence des pathologies de la réceptivité hormonale.

Département d'endocrinologie, diabétologie et nutrition

Pôle des spécialités médicales et chirurgicales intégrées - SMCI

CHU d'Angers- 4 rue Larrey

49933 ANGERS CEDEX 9

En collaboration avec :

- La Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU)

Docteur Gilles Bagou : anesthésiste-réanimateur urgentiste SAMU-69, CHU de Lyon.

Docteur Olivier Ganansia : commission des référentiels de la SFMU - chef de service des Urgences - Groupe Hospitalier Paris Saint-Joseph - 75014 - Paris

Docteur Djamila Rerbal : médecin urgentiste, commission des référentiels de la SFMU, Responsable Unité Fonctionnelle des Urgences Traumatologiques et Chirurgicales – Pôle Urgences-Réanimation Médicale-Anesthésie-Réanimation-SAMU, Groupement Hospitalier Edouard Herriot, LYON

Docteur Christophe Leroy : médecin urgentiste - Hôpital Louis Mourier - 92700 - Colombes

- L'Agence de BioMédecine (ABM) :

Les Docteurs Hélène Jullian Papouin et Olivier Huot : service de régulation et d'appui de l'Agence de BioMédecine (ABM).

- L'Association de patients :

www.assymcal.org

assymcal@orange.fr

Association des Malades Porteurs du Syndrome de McCune-Albright et de Dysplasie Fibreuse des Os - 4 square Jean Monnet - 49100 - ANGERS.

Date de réalisation : 07/12/2016