



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

Bases moléculaires du gigantisme hypophysaire[☆]

Molecular basis of pituitary gigantism

A. Beckers^{a,*}, P. Beckers^b, L. Rostomyan^a, A.F. Daly^a

^a Service d'Endocrinologie, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Université de Liège, Domaine Universitaire du Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique

^b Service de Génétique Humaine, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Université de Liège, Domaine Universitaire du Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique

MOTS CLÉS

Gigantisme ;
Adénome
hypophysaire ;
L'acro-gigantisme lié
au chromosome X
(X-LAG) ;
Le gène *GPR101*
(G-Protein-coupled
Receptor 101) ;
L'adénome
hypophysaire familial
isolé (FIPA)

Résumé Le gigantisme hypophysaire est une affection très rare qui se développe avant la fin de la période pubertaire suite à un excès d'hormone de croissance en général sécrétée par un adénome de l'hypophyse. Cette maladie quoique parfois très impressionnante s'accompagne d'une réduction significative d'espérance de vie. Jusqu'à très récemment, peu d'études scientifiques avaient été consacrées aux géants, vraisemblablement en raison de leur rareté et de la difficulté d'en assembler de grandes séries. Suite aux travaux sur le FIPA et les mutations du gène *AIP*, il est devenu évident que les patients mutés pour le gène *AIP* présentent des adénomes hypophysaires sécrétant préférentiellement l'hormone de croissance, plus agressifs et développent la maladie beaucoup plus tôt dans l'existence, fréquemment avant la fin de la puberté permettant alors l'accomplissement d'un gigantisme. Ces travaux ont stimulé la réalisation d'études scientifiques et notamment génétiques sur les géants. Plusieurs étiologies génétiques du gigantisme sont maintenant connues. La cause la plus fréquente est une mutation du gène *AIP* (environ 30 %). Dans 10 % la cause est une duplication du gène *GPR101* responsable du syndrome X-LAG pour X-Linked AcroGigantism. Ce syndrome découvert très récemment comprend les formes les plus extrêmes de gigantisme humain (avec des tailles supérieures à 2m50), tel le géant Julius Koch alias le géant Constantin (2m59) mort à trente ans en 1902. Une étude soigneuse de son ADN a en effet permis le diagnostic. Ces travaux sur X-LAG ont permis de faire progresser notre compréhension sur la physiologie de la croissance et sur les mécanismes pathologiques hypothalamo-hypophysaires qui gouvernent la formation des adénomes somatotropes.
© 2022 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de l'Académie nationale de médecine.

[☆] Séance du 29/03/2022.

* Auteur correspondant. Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Université de Liège, Domaine Universitaire du Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.

Adresse e-mail : albert.beckers@chuliege.be (A. Beckers).

<https://doi.org/10.1016/j.banm.2022.05.005>

0001-4079/© 2022 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de l'Académie nationale de médecine.

KEYWORDS

Gigantism;
Pituitary adenoma;
X-linked
acro-gigantism
(X-LAG);
GPR101
(G-Protein-coupled
Receptor 101) gene;
Isolated familial
pituitary adenoma
(FIPA)

Summary Pituitary gigantism is a very rare condition that develops before the end of the pubertal period, due to an excess of growth hormone usually secreted by a pituitary adenoma. This disease is accompanied by a significant reduction in life expectancy. Until very recently, little scientific research had been specifically dedicated to patients with gigantism, probably because of the rarity of the condition and the consequent difficulty of assembling large series. Following works on FIPA and *AIP* gene mutations, it became evident that patients with these mutations have more aggressive pituitary adenomas preferentially secreting growth hormone, and develop the disease much earlier in life (frequently before the end of puberty), thereby permitting the development of gigantism. These works have stimulated scientific, and particularly genetic, studies on patients with gigantism. Several genetic etiologies are now known. The most frequent cause is a mutation of the *AIP* gene (about 30 %). In 10 % the cause is a duplication involving the *GPR101* gene, which is responsible for X-Linked AcroGigantism (X-LAG). This syndrome, discovered very recently, includes the most extreme forms of human gigantism (with heights greater than 2m50), such as Julius Koch, alias the giant Constantin (2m59), who died at the age of 30 in 1902. A careful study of his DNA allowed the diagnosis to be considered. This work on X-LAG has advanced our understanding of the physiology of growth and the pathological hypothalamic-pituitary mechanisms that govern the formation of somatotrophic adenomas.
© 2022 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of l'Académie nationale de médecine.

Introduction

Les géants hantent l'imaginaire collectif depuis la nuit des temps. Cette obsession marquée à l'endroit des géants s'observe dans de nombreux domaines [1]. Dans l'architecture et la peinture, les représentations de géants abondent. La littérature nous rappelle les destins exceptionnels des géants vaincus par les dieux « Atlas porte le Monde et l'on entend le pôle craquer quand le géant lassé change d'épaule » (*La légende des siècles*, Victor Hugo). Si les Géants sont souvent présents dans les mythologies et les légendes, il n'en est pas de même dans la littérature médicale.

En effet, jusqu'à très récemment, aucune grande étude scientifique médicale n'avait été réalisée sur le gigantisme et en particulier sur le gigantisme hypophysaire. Dans cette dernière forme, le gigantisme est la conséquence d'une hypersécrétion d'hormone de croissance (GH) généralement à partir d'un adénome hypophysaire et qui débute pendant l'enfance ou l'adolescence et dans tous les cas avant la fin de la croissance annoncée par la fusion des cartilages de conjugaison. Seuls existaient quelques rapports de cas ou séries très courtes avec un objectif scientifique limité [2–5]. Ceci peut s'expliquer par la rareté extrême de cette condition. La prévalence des adénomes hypophysaire a été étudiée avec précision dans la région liégeoise en 2006 et s'établit à environ un cas sur mille habitants [6]. Ces résultats ont ensuite été confirmés dans de nombreux endroits. Parmi ces cas l'acromégalie représente environ 12 à 15 % soit un cas sur 6000 à 10 000 [6–12]. Or le gigantisme hypophysaire ne concerne qu'un très faible pourcentage des adénomes somatotropes (probablement autour de 6 %). La prévalence des géants est donc extrêmement faible et il est par conséquent difficile de les étudier dans des grandes séries.

À la fin des années 1990, classiquement, on reconnaissait seulement deux formes familiales d'adénomes hypophysaires : la NEM1 (Néoplasies Endocriniennes Multiples de type 1) et le Complexe de Carney. Dans les cas de NEM1, s'associent dans un contexte familial des

adénomes hypophysaires, une hyperparathyroïdie et des tumeurs neuroendocrines du système gastro-pancréatique notamment [13–16]. Cette maladie est rare et seulement 3 % des adénomes hypophysaires y sont associés. Dans les cas de complexe de Carney, encore bien plus rares, on retrouve différentes pathologies endocriniennes et des lésions d'autres tissus comme la peau et le cœur [17]. Nous le verrons plus tard, ces deux causes ne concernent que très rarement le gigantisme. C'est à cette époque que nous avons reconnu une nouvelle maladie que nous avons désignée par l'acronyme FIPA (Familial Isolated Pituitary Adenomas) [18–22]. Il s'agissait d'une forme familiale d'adénomes hypophysaires distincte de la NEM1 et du Complexe de Carney et qui ne contenait que des adénomes hypophysaires. Dans cette maladie, on pouvait observer des familles homogènes avec le même type d'adénome et des familles hétérogènes avec parfois trois types d'adénomes différents.

En 2006, un groupe finlandais a montré l'implication du gène *AIP* (aryl hydrocarbon receptor-interacting protein) dans certaines formes familiales d'adénomes hypophysaires [23]. À la suite de ces travaux, nous avons réalisé une étude multicentrique des familles de FIPA et nous avons pu montrer que 15 % présentaient en fait une mutation du gène *AIP* [24]. Dès la première étude, il semblait que les mutations du gène *AIP* concernaient très préférentiellement les adénomes somatotropes (sécrétant l'hormone de croissance et responsables de l'acromégalie) et étaient associées à une forme particulière d'acromégalie plus agressive et survenant à un âge plus précoce. Ces travaux préliminaires nous ont conduits à réaliser une nouvelle étude centrée sur la comparaison des patients acromégales avec (75 cas) ou sans mutation du gène *AIP* (232 cas) [25]. De façon incontestable, les patients mutés *AIP* présentaient des tumeurs plus volumineuses et surtout étaient beaucoup plus jeunes, n'ayant dans beaucoup de cas pas encore accompli une puberté complète. En conséquence logique dans cette population mutée le pourcentage de géants était très important (32 % vs 6,5 %). Ces travaux nous ont finalement permis d'avoir l'accès à une grande série de géants et les conditions

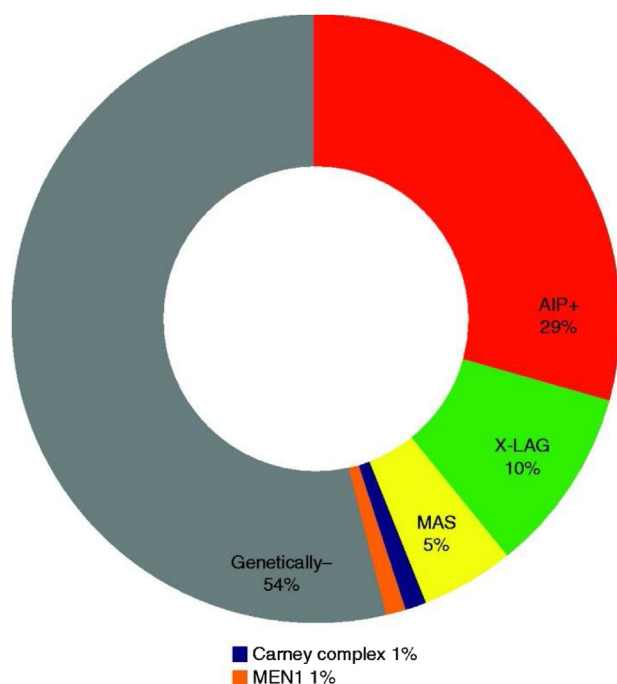


Figure 1 Les causes génétiques dans une grande cohorte de cas de gigantisme hypophysaire. AIP+ : la mutation germinale du gène AIP ; MAS : le syndrome de McCune-Albright ; X-LAG : le syndrome d'acro-gigantisme lié à l'X ; NEM1 : la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 [26].

étaient enfin réunies pour lancer une étude internationale ambitieuse sur le gigantisme.

Première étude multicentrique sur le gigantisme hypophysaire

Notre première étude nous a permis d'étudier les données cliniques, biologiques, radiologiques et génétiques de 208 patients, répartis dans 47 centres et 18 pays [26]. De nombreuses observations ont pu être rapportées sur ces différents aspects. Notamment, les géants sont plus souvent de sexe masculin, leur tumeur hypophysaire est souvent volumineuse et plus tôt commence la maladie, plus imposante est la taille finale. Sur le plan génétique, les premières constatations montraient que la NEM1 et le complexe de Carney sont de très rares causes de gigantisme environ 1 % chacun. Le syndrome de McCune-Albright qui est dû à une mutation du gène de la protéine Gs-alpha distribuée en mosaïque [27–30] concerne 5 % des géants hypophysaires et les mutations du gène AIP concernent 29 % des géants [26] (Fig. 1). Les aspects cliniques et génétiques de ces maladies ont été décrits en détail dans un autre article de cette revue publié en 2009 [31], raison pour laquelle nous ne nous y attarderons pas. Enfin, dans 10 % des cas une nouvelle cause génétique fut découverte qui fera l'objet des paragraphes suivants.

Caractérisation du syndrome X-LAG

Dans cette grande série de 208 géants, 10 provenaient du NIH et nous avaient été adressés par le Docteur Stratakis.

Dans le cadre d'une étude antérieure, quelques anomalies génétiques avaient été mises en évidence, qui n'avaient pu trouver explication et/ou confirmation. Ces observations ont fait l'objet de discussions intenses entre les deux centres. Une collaboration impatiente s'est alors développée et a permis grâce à l'abondance des ADN de géants récoltés à Liège, suite à l'étude multicentrique citée plus haut, de reconnaître rapidement une nouvelle maladie et de déterminer son origine sur le plan génétique [32]. X-LAG pour X-Linked AcroGigantism est une forme particulièrement sévère de gigantisme qui survient très tôt dans la vie et permet d'atteindre des tailles les plus hautes jamais enregistrées chez l'homme. X-LAG débute très souvent avant l'âge de 1 an et quasiment toujours avant 3 ans et est dû à une hypersécrétion extrêmement importante de GH. Une hyperprolactinémie est la plupart du temps présente. Cette hypersécrétion hypophysaire est due à une hyperactivité des cellules somatotropes dans le cadre de formations hyperplasiques ou adénomateuses ou des deux [32,33]. Des concentrations élevées de GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone), d'origine hypothalamique ont été mises en évidence dans quelques cas où elles ont été recherchées [33,34]. Des études immunohistochimiques ont montré un marquage intense pour la GH et la prolactine, comme on pouvait s'y attendre mais aussi la présence très abondante de GHRH-Récepteur au sein des tissus hyperplasiques et adénomateux. Ces observations peuvent laisser supposer une complicité hypothalamique dans le développement de cette maladie.

Radiologiquement, on observe une augmentation très significative de la taille de l'hypophyse [32–34] avec généralement une extension supra-sellaire importante chez les jeunes enfants (Fig. 2). Au départ, l'aspect en Résonance Magnétique évoque souvent une hyperplasie. Par la suite, le caractère adénomateux peut devenir plus évident. Sans traitement, la croissance peut être extrêmement rapide comme le montre l'évolution spontanée d'un jeune patient brésilien diagnostiqué à l'âge de six ans et ensuite perdu de vue pendant quatre ans et chez qui la progression de volume tumoral a été considérable [35]. Alors que en général le gigantisme hypophysaire touche majoritairement le genre masculin [26,36], dans les cas de X-LAG c'est le genre féminin qui prédomine avec une représentation d'environ deux tiers [32,33]. Ceci s'explique par le nombre de chromosomes X dans les deux sexes.

Comment ils deviennent si grands

Si l'on compare la gravité du gigantisme dans trois groupes génétiques (X-LAG, AIP-mutés ou génétiquement négatifs), on peut observer les caractéristiques particulières des patients X-LAG qui les conduisent à des tailles aussi impressionnantes. Les patients X-LAG développent la maladie très tôt, ce qui leur donne beaucoup de temps pour grandir. Leur hypophyse sécrète l'hormone de croissance en grande abondance (Fig. 3). Très souvent elle y ajoute une hypersécrétion de prolactine, ce qui a pour effet de retarder la puberté et de prolonger la période de croissance à cause de l'hypogonadisme qu'elle induit. Pour ces raisons, les patients atteints de X-LAG ont toutes les chances d'atteindre les plus grandes tailles [26,32]. Nous avons passé

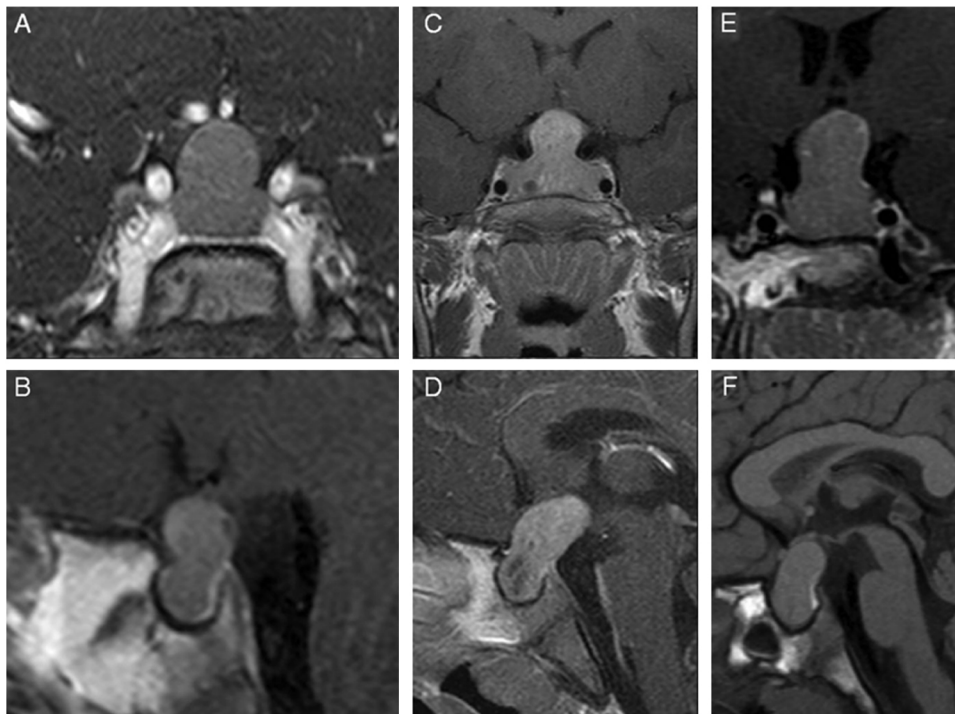


Figure 2 Images IRM pondérées en T1 avec injection de gadolinium de la patiente S9 au moment du diagnostic (âgée de 2 ans et 11 mois), révélant une grande masse hypoatténuée en forme de sablier (« cacahuète ») dans la selle avec expansion suprasellaire (A et B). Les panneaux C et D montrent des images post-contraste coronales et sagittales pondérées en T1 au moment du diagnostic de la patiente S6 (âgée de 3 ans) montrant une grande masse hypophysaire avec une extension marquée vers le haut et vers l’arrière. Les panneaux E et F montrent des images IRM coronales et sagittales pondérées en T1 de la patiente S10 au moment du diagnostic (âgée de 3 ans), montrant une grande masse hypophysaire homogène s’étendant vers le haut et vers l’arrière (« en forme de haricot ») ; l’hypophyse postérieure est clairement observée sous la forme d’une tâche lumineuse postérieure hyperatténuée dans le panneau H. Adapté de Beckers A., Lodish M., et al. ERC 2015 [33].

en revue une série de géants historiques et déterminé un certain nombre de candidats X-LAG en fonction de leur données cliniques et auxologiques (Fig. 4). Parmi ceux-ci on retrouve Robert Pershing Wadlow le plus grand géant humain de tous les temps (2m72) décédé à l’âge de 22 ans, Zeng Jintian, la plus grande géante (2m48) décédée à 17 ans et le géant Constantin (2m59) dont il sera question plus loin [32].

Bases moléculaires du syndrome X-LAG

Sur le plan génétique, nos premières observations montraient la duplication d’au moins 11 gènes sur le chromosome X (Xq26). La recherche de cette duplication chez de nouveaux cas similaires a permis rapidement de vérifier l’existence d’une duplication des gènes dans ce locus. Avec l’addition de cas supplémentaires, le nombre de gènes toujours compris dans la duplication s’est progressivement réduit jusqu’à un minimum de 4 gènes (*CD40LG*, *ARHGEF6*, *RBMX*, *GPR101*) [32]. À ce stade, nous avons donc une nouvelle maladie bien caractérisée associée à la duplication de 4 gènes. Restait à savoir si l’un des gènes portait la responsabilité de la maladie à lui tout seul. Généralement, pour des raisons non encore complètement élucidées, les traitements médicamenteux habituellement utilisés dans l’acromégalie (agonistes dopaminergiques et surtout analogues de somatostatine) [37] se sont avérés

peu efficaces dans le traitement du syndrome X-LAG. En conséquence, le recours à la chirurgie est fréquent. Dans deux cas où une opération a été réalisée, il a été possible d’étudier l’expression de ces 4 gènes. Trois étaient exprimés normalement (en comparaison avec du tissu témoin de l’hypophyse normale et de somatotropinomes sporadiques) et le 4^e (*GPR101*) était exprimé 600 fois et 1000 fois plus [32]. *GPR101* (ou plus exactement la duplication de *GPR101*) a donc été désignée comme responsable de la maladie. Deux années plus tard, une étude anglaise montrait un cas de syndrome X-LAG complètement avéré et chez qui la duplication ne comprenait que *GPR101* confirmant dès lors les résultats de nos travaux.

Il existe actuellement une quarantaine de cas dans le monde avec un diagnostic assuré de X-LAG dont 26 réalisés dans notre groupe [32–35,38–41]. Dans quelques cas le diagnostic génétique a révélé quelques surprises. Ainsi dans trois cas de géants masculins de notre série, la duplication de *GPR101* se présentait sous forme de mosaïque [35,38]. Dans l’un de ces cas, la duplication ne touchait que 16 % des cellules périphériques. Il s’agissait pourtant d’un des plus grands géants de la série. Une telle distribution de la duplication en mosaïque a été rapportée aussi par une autre équipe [40].

Nous avons eu la chance d’accéder au squelette d’un des plus grands géants (en réalité le plus grand squelette humain accessible). Il s’agit de celui du géant Constantin 2m59 et

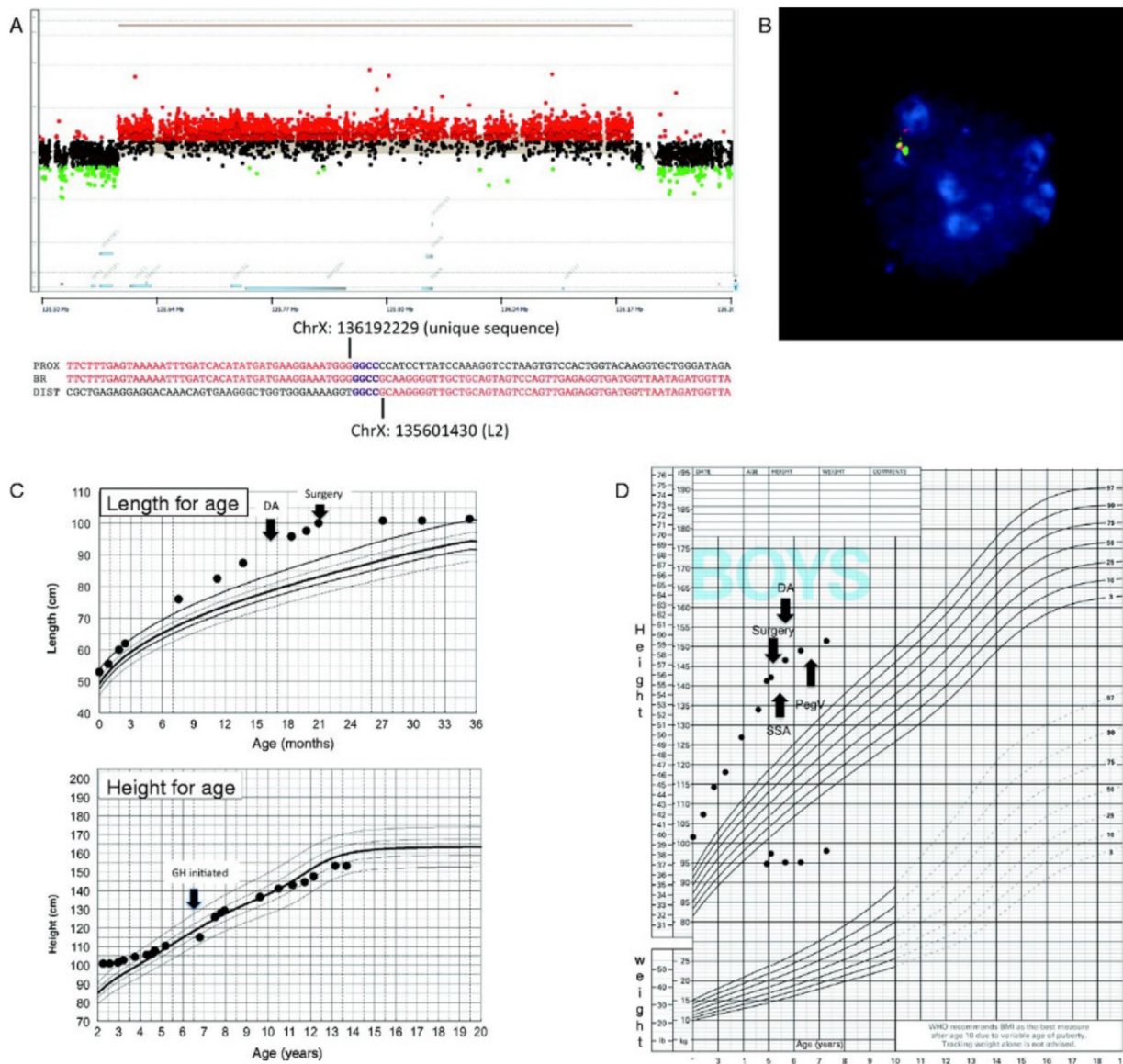


Figure 3 Caractéristiques génétiques et de croissance des patients atteints du syndrome X-LAG. (A) Microduplication représentative du chromosome Xq26.3 de la patiente sporadique S10 sur tableau HD-CGH montrant la région dupliquée (rouge) et les détails des régions de point de rupture de la microhomologie menant à la duplication (ci-dessous en violet GGCC). (B) Résultats FISH (fluorescent in situ hybridization) pour le patient sporadique S1 (mâle), montrant une duplication des sondes proximale et distale (rouge/vert) dans un leucocyte représentatif. (C, D) Courbes de croissance au début de la vie pour les patients sporadiques S5 (femme) et S1 (homme). Le panneau C montre la croissance du patient S5 qui a dépassé le centile 97 pour la taille dès l’âge de 6 mois ; elle a été traitée par cabergoline (DA) puis opérée, après quoi la résection totale de la tumeur a été associée à un aplatissement de sa courbe de croissance. Elle a présenté un panhypopituitarisme et un diabète insipide et a nécessité une supplémentation en GH. Le panneau D montre la croissance précoce du patient S1, un cas masculin sporadique, qui a commencé entre l’âge de 9 et 12 mois et s’est poursuivie malgré une résection chirurgicale subtotale, SSA et DA ; l’introduction du pegvisomant (PegV) à l’âge de 6 ans a entraîné une normalisation de l’IGF-1 et une diminution de la prise de taille [33].

quatrième plus grand géant de tous les temps (Fig. 5). Julius Koch (alias Constantin) est mort à Mons en 1902 à l’âge de 30 ans. Son squelette est conservé dans le musée d’histoire naturelle de la ville de Mons. Il a été possible, à partir du squelette, de montrer que le géant présentait la duplication du gène *GPR101* et souffrait par conséquent de la maladie X-LAG. [42].

Les chemins de la recherche nous ont fait aborder le gigantisme à partir de nos travaux sur les FIPAs et le gène *AIP*. Durant nos travaux sur X-LAG et la duplication de *GPR101* nous avons observé deux familles avec transmission de l’anomalie génétique et de la maladie de la mère au fils dans un cas et aux deux fils dans l’autre [32]. Il s’agit donc d’une deuxième cause génétique de FIPA. Une



Figure 4 Images historiques des plus grands cas enregistrés de gigantisme hypophysaire avec la présentation clinique de X-LAG. Deux silhouettes grises illustrent la taille humaine moyenne (1,75 m) [47].

troisième famille a ensuite été décrite avec transmission mère-fils et dans ce cas le diagnostic chez l'enfant a été réalisé in utero. Ce diagnostic précoce a permis d'étudier le patient dès la naissance et de montrer qu'il avait déjà des concentrations très élevées de GH et de prolactine. Un examen IRM réalisé à trois semaines de vie montrait déjà une hyperplasie importante de l'hypophyse [39].

Mais quel est le rôle de GPR101

GPR101 code pour un récepteur à 7 domaines transmembranaires couplé à des protéines G. Aucun ligand ne lui est connu et sa fonction était un mystère lors des premières publications sur X-LAG. *GPR101* est exprimé chez l'homme au niveau de l'hypophyse à certaines périodes de la vie notamment pendant la période fœtale. Chez la souris, on en trouve aussi l'expression au sein du noyau arqué de l'hypothalamus. Chez l'animal le niveau et le lieu d'expression du *GPR101* varie en fonction des espèces [32,43]. La fonction de *GPR101* était donc inconnue. Mais on avait constaté que la duplication du gène induit une hyperplasie des cellules somatotropes et une hypersécrétion de GH. Pour approcher la fonction de *GPR101*, nous avons eu recours à un modèle de souris qui hyperexprime *GPR101*. Ce modèle a été développé dans le cadre d'une collaboration avec le département de Pharmacie (ULiège GIGA). Chez ces souris, l'hyperexpression de *GPR101* a été obtenue par la fabrication d'un modèle qui exprime *GPR101* en liaison avec l'expression du gène du récepteur de GHRH [44]. Ce qui explique pourquoi l'hyperexpression de *GPR101* est limitée au territoire hypophysaire chez ces souris. Les souris ont grandi, sont devenues géantes avec toutes les caractéristiques de l'acromégalie et du gigantisme hypophysaire. On retrouvait des valeurs élevées de GH et d'IGF-1, les mêmes proportions corporelles (plus de tissu maigre et moins de tissu gras), et une intolérance au glucose [44].

Cependant, à la différence de nos patients X-LAG, les souris ne présentaient aucune prolifération hypophysaire (ni adénome ni hyperplasie). Cette différence peut s'expliquer par la différence du modèle pathologique. Dans notre modèle de souris, l'hyperexpression de *GPR101* ne concerne

que l'hypophyse et *GPR101* surexprimé agit comme un « turbo » de façon constitutive au niveau de chaque cellule somatotrope en augmentant la sécrétion de GH mais sans modifier la reproduction cellulaire. Chez l'homme, la duplication est partout y compris au niveau de l'hypothalamus. On peut supposer que les hautes concentrations de GHRH sont une conséquence de la duplication au niveau hypothalamique. Or au travers des cas de sécrétion ectopique de GHRH on sait que l'hypersécrétion de GHRH entraîne une hyperplasie des cellules somatotropes et fréquemment une hyperprolactinémie [45]. On peut donc supposer que chez l'homme le développement de la maladie repose sur une pathologie hypophysaire mais aussi hypothalamique. Chaque cellule à GH hypophysaire est stimulée dans sa production de GH par la duplication de *GPR101*. La multiplication des cellules somatotropes est due aux concentrations élevées de GHRH en provenance de l'hypothalamus. Cette hypersécrétion de GHRH est probablement la conséquence de la duplication du gène *GPR101* au niveau hypothalamique.

Cette coopération entre l'hypothalamus et l'hypophyse serait ainsi capable de produire un résultat aussi impressionnant conduisant aux plus grandes tailles humaines jamais observées. Pour démontrer cette dernière étape, un modèle de souris adapté est actuellement à l'étude.

Il restait à expliquer comment la simple duplication d'un gène peut aboutir à une surexpression aussi importante (plus de mille fois) de ce gène comme observé dans l'hypophyse de nos patients. Nos travaux les plus récents réalisés grâce à une collaboration entre Liège, Séville et Milan, indiquent que X-LAG est une TADopathie (TAD : topologically associating domain). *GPR101* est situé dans un TAD limité par une frontière qui le sépare des gènes et séquences régulatrices centromériques. Chez les X-LAG, la duplication en Xq26.3 rompt l'architecture de la chromatine locale et conduit à la formation d'un néo-TAD. La mise en contact de *GPR101* avec de nouveaux éléments *enhancer* dans la nouvelle unité régulatrice est dès lors très probablement la cause de la surexpression aberrante de *GPR101* dans les tumeurs hypophysaires causées par X-LAG. Les TADopathies ont été décrites très récemment, seulement dans un très petit nombre de pathologies et celle-ci est la première observée en endocrinologie [46].



Figure 5 Un dessin au crayon du Dr Liliya Rostomyan inspiré d'une affiche publicitaire contemporaine des archives historiques conservées au Musée des Sciences Naturelles, Mons, Belgique, représentant un cas historique de gigantisme hypophysaire, Julius Koch (son nom de scène était « Le Géant Constantin »), qui a atteint la taille de 2m59 suite à une tumeur hypophysaire. Une étude paléogénétique d'ADN de plus de 100 ans obtenu à partir d'os était compatible avec un diagnostic de syndrome d'acrogigantisme lié à l'X, faisant ainsi de lui le plus grand individu atteint de gigantisme hypophysaire chez lequel un diagnostic génétique de gigantisme a été établi [48].

Conclusion

Le gigantisme hypophysaire très peu étudié jusqu'à récemment a livré quelques-uns de ses mystères. Les formes les plus extrêmes de gigantisme humain s'expliquent génétiquement par la duplication du gène *GPR101* qui par la

formation d'un adénome hypophysaire entraîne une hyper-sécrétion de GH très tôt dans la vie.

La découverte des mécanismes responsables de cette maladie offre des connaissances nouvelles sur la croissance de l'homme et sur les mécanismes génétiques à la base de l'initiation du processus tumoral hypophysaire.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

Références

- [1] Rostomyan L, Beckers A, Petrossians P. Chapter 1 - History of the identification of gigantism and acromegaly. In: Stratakis CA, editor. Gigantism and Acromegaly. Academic Press; 2021, p. 1–16.
- [2] Blumberg DL, Sklar CA, David R, Rothenberg S, Bell J. Acromegaly in an infant. *Pediatrics* 1989;83:998–1002.
- [3] Sotos JF. Overgrowth. Hormonal causes. *Clin Pediatr (Phila)* 1996;35:579–90.
- [4] Bhansali A, Upreti V, Dutta P, Mukherjee KK, Nahar U, Santosh R, et al. Adolescent acromegaly: clinical parameters and treatment outcome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010;23:1047–54.
- [5] Personnier C, Cazabat L, Bertherat J, Gaillard S, Souberbielle JC, Habrand JL, et al. Clinical features and treatment of pediatric somatotropinoma: case study of an aggressive tumor due to a new AIP mutation and extensive literature review. *Horm Res Paediatr* 2011;75:392–402.
- [6] 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;91:4769–75.
- [7] Fontana E, Gaillard R. [Epidemiology of pituitary adenoma: results of the first Swiss study]. *Rev Med Suisse* 2009;5:2172–4.
- [8] Gruppeta M, Mercieca C, Vassallo J. Prevalence and incidence of pituitary adenomas: a population based study in Malta. *Pituitary* 2013;16:545–53.
- [9] Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, Olafsdottir E, Steinhorsdottir V, Sigurdsson G, et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955–2012: a nationwide population-based study. *Eur J Endocrinol* 2015;173:655–64.
- [10] Day PF, Loto MG, Glerean M, Picasso MF, Lovazzano S, Giunta DH. Incidence and prevalence of clinically relevant pituitary adenomas: retrospective cohort study in a Health Management Organization in Buenos Aires, Argentina. *Arch Endocrinol Metab* 2016;60:554–61.
- [11] Al-Dahmani K, Mohammad S, Imran F, Theriault C, Doucette S, Zwicker D, et al. Sellar masses: an epidemiological study. *Can J Neurol Sci* 2016;43:291–7.
- [12] Daly AF, Beckers A. The epidemiology of pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2020;49:347–55.
- [13] Wautot V, Vercherat C, Lespinasse J, Chambe B, Lenoir GM, Zhang CX, et al. Germline mutation profile of MEN1 in multiple endocrine neoplasia type 1: search for correlation between phenotype and the functional domains of the MEN1 protein. *Hum Mutat* 2002;20:35–47.
- [14] Agarwal SK, Lee Burns A, Sukhodolets KE, Kennedy PA, Obungu VH, Hickman AB, et al. Molecular pathology of the MEN1 gene. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1014:189–98.
- [15] Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) and type 4 (MEN4). *Mol Cell Endocrinol* 2014;386:2–15.
- [16] Poncin J, Abs R, Velkeniers B, Bonduelle M, Abramowicz M, Legros JJ, et al. Mutation analysis of the MEN1 gene in Belgian

- patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and related diseases. *Hum Mutat* 1999;13:54–60.
- [17] Carney JA, Gordon H, Carpenter PC, Shenoy BV, Go VL. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine (Baltimore)* 1985;64:270–83.
- [18] Valdes Socin HPJ, Stevens V, Stevenaert A, Beckers A. Adénomes hypophysaires familiaux isolés non liés avec la mutation somatique NEM-1. Suivi de 27 patients. *Ann Endocrinol (Paris)* 2000;61:301.
- [19] Valdes-Socin H, Jaffrain-Réa ML, Tamburrano G, Cavagnini F, Cicarelli E, Colao A, et al., editors. *Familial isolated pituitary tumors: clinical and molecular studies in 80 patients*. San Francisco, USA: The Endocrine Society's 84th Annual Meeting; 2002.
- [20] Beckers A. *Familial Isolated Pituitary Adenomas*. Bethesda, USA: The 9th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia (MEN 2004); 2004.
- [21] Daly AF, Jaffrain-Rea ML, Ciccarelli A, Valdes-Socin H, Rohmer V, Tamburrano G, et al. Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3316–23.
- [22] Beckers A, Aaltonen LA, Daly AF, Karhu A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) gene. *Endocr Rev* 2013;34:239–77.
- [23] Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, Vahteristo P, Kokko A, Raitila A, et al. Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science* 2006;312:1228–30.
- [24] Daly AF, Vanbellinghen JF, Khoo SK, Jaffrain-Rea ML, Naves LA, Guitelman MA, et al. Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations in familial isolated pituitary adenomas: analysis in 73 families. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1891–6.
- [25] Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, Heliovaara E, Jaffrain-Rea ML, Barlier A, et al. Clinical characteristics and therapeutic responses in patients with germ-line AIP mutations and pituitary adenomas: an international collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E373–83.
- [26] Rostomyan L, Daly AF, Petrossians P, Nachev E, Lila AR, Lecoq AL, et al. Clinical and genetic characterization of pituitary gigantism: an international collaborative study in 208 patients. *Endocr Relat Cancer* 2015;22:745–57.
- [27] 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.
- [28] Schwindinger WF, Francomano CA, Levine MA. Identification of a mutation in the gene encoding the alpha subunit of the stimulatory G protein of adenylyl cyclase in McCune-Albright syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:5152–6.
- [29] Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008;3:12.
- [30] Vasilev V, Daly AF, Thiry A, Petrossians P, Fina F, Rostomyan L, et al. McCune-Albright syndrome: a detailed pathological and genetic analysis of disease effects in an adult patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:E2029–38.
- [31] Beckers A, Jaffrain-Rea M-L, Daly AF. De la génétique des adénomes hypophysaires familiaux. *Bull Acad Natl Med* 2009;193:1557–71.
- [32] Trivellin G, Daly AF, Faucez FR, Yuan B, Rostomyan L, Larco DO, et al. Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation. *N Engl J Med* 2014;371:2363–74.
- [33] Beckers A, Lodish MB, Trivellin G, Rostomyan L, Lee M, Faucez FR, et al. X-linked acrogigantism syndrome: clinical profile and therapeutic responses. *Endocr Relat Cancer* 2015;22:353–67.
- [34] Daly AF, Lysy PA, Desfilles C, Rostomyan L, Mohamed A, Caberg JH, et al. GHRH excess and blockade in X-LAG syndrome. *Endocr Relat Cancer* 2016;23:161–70.
- [35] Naves LA, Daly AF, Dias LA, Yuan B, Zakir JC, Barra GB, et al. Aggressive tumor growth and clinical evolution in a patient with X-linked acro-gigantism syndrome. *Endocrine* 2016;51:236–44.
- [36] Beckers A, Petrossians P, Hanson J, Daly AF. The causes and consequences of pituitary gigantism. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:705–20.
- [37] Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, et al. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol* 2018;14:552–61.
- [38] Daly AF, Yuan B, Fina F, Caberg JH, Trivellin G, Rostomyan L, et al. Somatic mosaicism underlies X-linked acrogigantism syndrome in sporadic male subjects. *Endocr Relat Cancer* 2016;23:221–33.
- [39] Gordon RJ, Bell J, Chung WK, David R, Oberfield SE, Wardlaw SL. Childhood acromegaly due to X-linked acrogigantism: long term follow-up. *Pituitary* 2016;19:560–4.
- [40] Iacovazzo D, Caswell R, Bunce B, Jose S, Yuan B, Hernandez-Ramirez LC, et al. Germline or somatic GPR101 duplication leads to X-linked acrogigantism: a clinico-pathological and genetic study. *Acta Neuropathol Commun* 2016;4:56.
- [41] Rodd C, Millette M, Iacovazzo D, Stiles CE, Barry S, Evanson J, et al. Somatic GPR101 Duplication Causing X-Linked Acrogigantism (XLAG)-Diagnosis and Management. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1927–30.
- [42] Beckers A, Fernandes D, Fina F, Novak M, Abati A, Rostomyan L, et al. Paleogenetic study of ancient DNA suggestive of X-linked acrogigantism. *Endocr Relat Cancer* 2017;24:L17–20.
- [43] Trivellin G, Bjelobaba I, Daly AF, Larco DO, Palmeira L, Faucez FR, et al. Characterization of GPR101 transcript structure and expression patterns. *J Mol Endocrinol* 2016;57:97–111.
- [44] Abboud D, Daly AF, Dupuis N, Bahri MA, Inoue A, Chevigne A, et al. GPR101 drives growth hormone hypersecretion and gigantism in mice via constitutive activation of Gs and Gq/11. *Nat Commun* 2020;11:4752.
- [45] Borson-Chazot F, Garby L, Raverot G, Claustrat F, Raverot V, Sassolas G, et al. Acromegaly induced by ectopic secretion of GHRH: a review 30 years after GHRH discovery. *Ann Endocrinol (Paris)* 2012;73:497–502.
- [46] Franke M, Daly AF, Palmeira L, Tirosh A, Stigliano A, Trifan E, et al. Duplications disrupt chromatin architecture and rewire GPR101-enhancer communication in X-linked acrogigantism. *Am J Hum Genet* 2022;109:553–70.
- [47] Beckers A, Rostomyan L, Potorac I, Beckers P, Daly AF. X-LAG: How did they grow so tall? *Ann Endocrinol (Paris)* 2017;78:131–6.
- [48] Rostomyan L. *Pituitary Gigantism [dissertation] [Doctoral thesis]*. P. P. P. SPRL, Belgium: University of Liège; 2021.