

CARACTÉRISATION CLINIQUE ET GÉNÉTIQUE DES ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES FAMILIAUX ISOLÉS (FIPA)

A. BECKERS (1), P. APETRII (2), A. DALY (3), M. TICHOMIROVA (4), J.F. VANBELLINGEN (5), M. GEORGES (6), V. BOURS (7)

RÉSUMÉ : Les adénomes hypophysaires représentent une pathologie fréquente parmi les tumeurs cérébrales. Une étude liégeoise récente a montré une prévalence des adénomes hypophysaires cliniquement actifs de 1 : 1.064 habitants, nettement supérieure aux données antérieures. Tant dans les séries cliniques qu'autopsiques, les microadénomes à prolactine sont les adénomes prédominants. Les adénomes hypophysaires sont le plus souvent de présentation sporadique, mais des adénomes familiaux dans des formes isolées ou syndromiques sont également décrits. Les adénomes hypophysaires familiaux représentent environ 5% des adénomes hypophysaires et leur caractérisation clinique et génétique a été récemment enrichie par la description de la nouvelle entité FIPA (Familial Isolated Pituitary Adenomas) et des mutations du gène *AIP* (Aryl hydrocarbon receptor-Interacting Protein). Bien que d'évolution habituellement bénigne, les adénomes hypophysaires sont caractérisés par une grande diversité clinique et génétique qui réclame des moyens diagnostiques et thérapeutiques spécifiques.

MOTS-CLÉS : Adénome hypophysaire - Épidémiologie - Prévalence - FIPA (Adénomes Hypophysaires Familiaux Isolés)

CLINICAL AND GENETICAL CHARACTERIZATION OF FIPA (FAMILIAL ISOLATED PITUITARY ADENOMAS)

SUMMARY : Pituitary adenomas are common brain tumours at autopsy and radiological series of unselected population. Historically, few epidemiologic data regarding the prevalence of clinically apparent pituitary adenomas have been available. Recently, a cross-sectional study conducted in Liège, Belgium, noted that clinically-apparent pituitary adenomas occurred with a prevalence of 1 : 1064 inhabitants, which is 3.5-5 times the previously reported prevalence. Pituitary adenomas occur predominantly as sporadic tumors, but also in a familial setting or associated to some familial/isolated tumoral syndromes. The recent characterization of the novel clinical entity FIPA (Familial Isolated Pituitary Adenomas) increased the prevalence of familial pituitary adenomas which account now for about 5% of pituitary tumors. Distinct genetic mechanisms are continuously identified and increase our understanding of the complex clinical presentation and sometimes unpredictable evolution of pituitary adenomas.

KEYWORDS : Pituitary - Adenoma - Epidemiology - Prevalence - Familial - FIPA

INTRODUCTION

Les adénomes hypophysaires se distinguent par leur présentation clinique très variée, leur évolution parfois imprévisible et leur prise en charge complexe. La prévalence réelle des adénomes hypophysaires a été longtemps sujet de controverse, vu la discordance entre les données des séries autopsiques et radiologiques et les données cliniques. Les rares études épidémiologiques réalisées dans le passé (1, 2) présentaient les adénomes hypophysaires comme une pathologie rare, avec une prévalence de 190-280 cas/million d'habitants (1/3 571 à 1/5 263), soit 0,02-0,03%. Cependant, plusieurs études portant sur des autopsies ou des examens IRM dans des populations non sélectionnées ont suggéré que les adénomes hypophysaires sont plus fréquents qu'on ne le pensait. Dans la méta-analyse d'Ezzat et al (3), la prévalence des incidentalomes hypophysaires est de 14,4% et 22,5% dans les séries autopsiques et radiologiques, respective-

ment. Les microadénomes sont prédominants, face à un pourcentage de macroadénomes de seulement 0,1-0,2%. Il y avait donc un hiatus important entre les données cliniques montrant que l'adénome hypophysaire était rare et les données radiologiques et autopsiques montrant qu'il est très commun, affectant une personne sur six. Ces discordances ont stimulé la réalisation d'une étude épidémiologique précise, rapportant, dans une région déterminée et une population exactement estimée, le pourcentage de patients présentant des adénomes hypophysaires, à la population normale (4). Cette étude publiée en 2006, la première du genre dans la pathologie hypophysaire, a permis de montrer une prévalence d'adénomes hypophysaires bien plus élevée que dans les études antérieures. Avec une prévalence d'un cas pour 1.064 habitants, soit plus de 4 à 5 fois ce qui était décrit précédemment, les adénomes hypophysaires sont actuellement reconnus comme une pathologie assez commune, susceptible de remettre en question les moyens nécessaires à son diagnostic, son traitement et son suivi.

Les mécanismes physio-pathologiques impliqués dans l'apparition des tumeurs hypophysaires ont un support génétique qui commence à être élucidé. Notre compréhension de la présentation clinique des adénomes hypophysaires a changé

(1) Chargé de cours, Chef de Service, (2) Assistante, (3) Professeur invité, (4) Assistante, Service d'Endocrinologie, CHU de Liège.

(5) Attaché Scientifique hospitalier, (7) Professeur, Chef de Service, Service de Génétique, CHU de Liège.

(6) Professeur ordinaire, Unité de Biologie moléculaire et Génie génétique, CHU de Liège.

TABLEAU I. LES MODIFICATIONS GÉNÉTIQUES RAPPORTÉES DANS LES ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES

Gène	Modification
Cyclin Dd1	Surexpression dans les adénomes à GH et NF
Gsp	Mutations somatiques dans 40% des adénomes à GH; le syndrome de McCune-Albright
Pdt-FGFR4	Initiation alternative de la transcription dans les adénomes hypophysaires
PTTG	Surexpression dans les adénomes agressifs
BMP-4	Expression diminuée dans les adénomes à PRL
PRKAR1	Le complexe de Carney
GADD45G	Promoteur de la méthylation dans les adénomes à PRL, à GH et GN
MEG3a	Promoteur de la méthylation dans les adénomes
MEN1	Tous les types des adénomes hypophysaires
PKC	Mutations ponctuelles dans les adénomes hypophysaires invasifs
p16	Promoteur de la méthylation dans les adénomes hypophysaires
CDKN1B/p27Kip1	Mutation germinale non sens dans le syndrome MEN X
Retinoblastome	Promoteur de la méthylation dans les adénomes hypophysaires
ZAC	Promoteur de la méthylation dans les adénomes NF
AIP	Mutations germinales dans 15% des cas FIPA; adénomes familiaux/sporadiques : à GH, somatomammotropes, à PRL, NF et adénomes sporadiques à l'ACTH

au rythme des découvertes génétiques. A présent, nous pouvons identifier des adénomes sporadiques, familiaux, ou appartenant aux syndromes tumoraux, et les associer à des anomalies génétiques distinctes (Tableau I). Après une brève description des formes familiales et syndromiques déjà connues depuis quelques années, nous nous attarderons à la description des caractéristiques cliniques et génétiques d'une nouvelle forme familiale d'adénomes hypophysaires que nous avons décrite (les FIPA pour Familial Isolated Pituitary Adenomas). Nous montrerons comment les progrès fondamentaux, réalisés à partir d'observations cliniques, peuvent rapidement contribuer à un meilleur diagnostic et une prise en charge thérapeutique efficace.

LES SYNDROMES TUMORAUX COMPRENANT DES ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES

LE SYNDROME DE NÉOPLASIE ENDOCRINIENNE MULTIPLE DE TYPE I (NEMI)

Le syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 1 est une maladie autosomique dominante, déterminée par des mutations du

gène *MEN1* qui code la ménine et qui est situé au niveau du chromosome 11q13. Plus de 500 mutations ont été décrites jusqu'à présent (5), sans qu'une corrélation génotype-phénotype puisse être établie. Les patients appartenant au syndrome NEM1 présentent des tumeurs endocrines et non-endocrines. Les mutations somatiques du gène de la ménine sont rares chez les patients non-NEM1 qui présentent des adénomes hypophysaires (6). Les adénomes hypophysaires sont présents chez environ 40% des patients NEM1; ils sont souvent des macroadénomes (85%) (7). Les adénomes prédominants sont les adénomes à prolactine (environ 60%), plus volumineux que les adénomes sporadiques et moins répondeurs au traitement par agonistes dopaminergiques. Dix pour cent des patients atteints de NEM1 présentent une acromégalie.

AUTRES TYPES DE NEM (NEMX OU NEM 4)

Chez 20% des patients qui présentent un tableau clinique de néoplasie endocrinienne multiple, aucune mutation du gène de la ménine n'a pu être démontrée, suggérant l'intervention d'autres facteurs génétiques. Des travaux récents sur des modèles murins (8) et des rapports sur deux cas humains, dont un familial, ont décrit des mutations du gène *CDKN1B* qui code l'inhibiteur de kinase dépendant de cycline p27Kip1, associées à un phénotype qui rassemble, entre autres, des tumeurs hypophysaires et une hyperparathyroïdie (9). Cependant, les mutations *CDKN1B* semblent responsables seulement d'une minorité des cas négatifs pour la mutation *NEM1* (10).

LE COMPLEXE DE CARNEY (CNC)

Le syndrome de Carney, ou le complexe de Carney, est une pathologie rare, le plus souvent familiale, caractérisée par la présence de myxomes cardiaques et cutanés, lésions cutanées lentigineuses, schwannomes, hyperplasie surrénalienne et anomalies hypophysaires. Soixante pour cent des cas présentent des mutations inactivatrices du gène *PRKARIA* qui code la sous-unité régulatrice Ia de la protéine kinase A (11). Le bilan biologique trouve souvent une hyperprolactinémie (75%), rarement symptomatique, et une hypersécrétion de l'hormone de croissance, responsable dans 10% des cas d'un tableau clinique d'acromégalie (12). L'hyperplasie multifocale des cellules somato-mammotropes pouvant évoluer vers une transformation adénomateuse est une particularité du CNC.

LE SYNDROME DE McCUNE-ALBRIGHT

Le syndrome de McCune-Albright rassemble plusieurs anomalies cutanées, osseuses et endocriniennes, dont l'acromégalie dans 20% des cas. Chez un tiers des patients acromégales, un adénome hypophysaire a pu être identifié. Dans la population pédiatrique, les filles atteintes par le syndrome sont plus nombreuses que les garçons (13). Le syndrome est déterminé par une mosaïque du gène *gsp* localisé au niveau du chromosome 20q13.2; la mutation décrite détermine une activation de la sous-unité G α et, par conséquent, de ses effecteurs intracellulaires. La transmission héréditaire du syndrome de McCune-Albright est théoriquement possible, mais la mutation germinale est probablement létale puisque aucun cas n'a été rapporté jusqu'à aujourd'hui.

LES ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES FAMILIAUX ISOLÉS (FIPA)

CARACTÉRISATION CLINIQUE

A la fin des années '90, la pathologie tumorale hypophysaire familiale autre que le syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) et le complexe de Carney (CNC), comptait quelques rapports de prolactinomes, adénomes corticotropes et non sécrétants familiaux, par ailleurs non étudiés génétiquement. Seule, l'acromégalie familiale isolée avait obtenu une identité clinique et des efforts pour élucider sa pathogénie étaient en cours. En 1999, 23 familles d'acromégales avaient été décrites, mais leur étude génétique demeurait très rudimentaire (14). A cette époque, nous nous sommes intéressés aux familles qui présentaient au moins 2 tumeurs hypophysaires. Et, sur les 1.500 cas d'adénomes hypophysaires que comptait notre registre, nous avons identifié une quinzaine de familles comportant 30 patients avec adénomes. Dans certaines familles, les deux parents portaient le même type d'adénome (groupe homogène); dans d'autres, des adénomes phénotypiquement différents (groupe hétérogène). Nous avons appelé cette nouvelle entité clinique FIPA (Familial Isolated Pituitary Adenoma). Au départ confinée à notre centre, l'étude de caractérisation de la population FIPA a pris, à partir de 2002, une dimension multicentrique, la participation de 22 centres européens permettant d'identifier, jusqu'à 2004, 138 patients dans 64 familles FIPA (15). Les critères d'inclusion dans la cohorte FIPA ont été des critères cliniques, biologiques et génétiques, permettant d'exclure les syndromes NEM1 et CNC. L'étude, rétros-

pective, a utilisé un groupe témoin de 288 adénomes sporadiques non syndromiques, à titre de comparaison. Dans la cohorte FIPA, 75% des adénomes étaient des prolactinomes et des somatotropinomes (39,9% et 34,1% respectivement). Les femmes étaient plus souvent atteintes, surtout par des prolactinomes; 74,6% des patients étaient des parents de premier degré. Dans le groupe hétérogène FIPA, au moins un prolactinome, ou un somatotropinome, était présent par famille. Les adénomes non sécrétants occupaient la 3^{ème} place avec 13% des cas et appartenaient majoritairement au groupe hétérogène. Les autres types d'adénomes hypophysaires représentaient moins de 5% de la cohorte: gonadotropinomes 4%, adénomes à ACTH 4%, TSH-omes 1% (Fig. 1c). Les patients FIPA sont diagnostiqués plus tôt que ceux porteurs d'un adénome sporadique. Au sein de la cohorte, le groupe homogène avait une moyenne d'âge, au diagnostic, plus jeune que le groupe hétérogène. Avec la succession des générations dans la même famille, l'âge au diagnostic diminue, peut-être dû à un effet d'anticipation. Les macroadénomes étaient prédominants dans le groupe hétérogène. Tous les adénomes non sécrétants étaient des macroadénomes. Le groupe homogène était constitué majoritairement de microprolactinomes. Les somatotropinomes étaient également distribués entre les deux groupes, mais le groupe homogène avait bénéficié d'un diagnostic plus précoce dû à une présentation plus agressive. En général, les adénomes sont diagnostiqués précocement dans le cadre d'un syndrome familial, qu'il s'agisse de la NEM1 ou du FIPA. Quant au type tumoral, la population FIPA compte presque quatre fois plus d'adénomes à GH que la population NEM1 (Fig. 1).

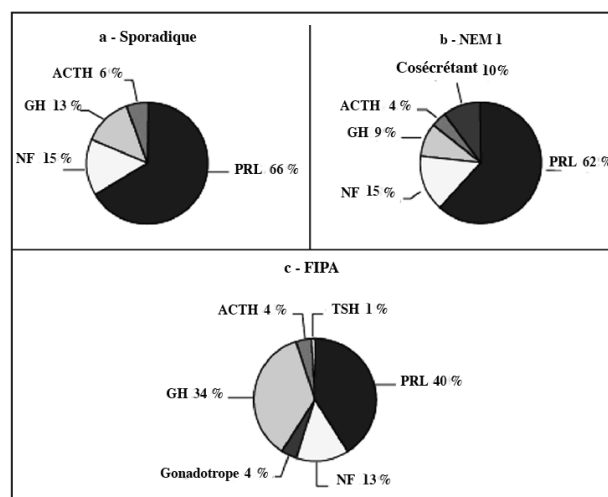


Figure 1. La distribution des phénotypes tumoraux hypophysaires parmi les adénomes (a) sporadiques (4), (b) le syndrome NEM1, (c) et le FIPA.

CARACTÉRISATION GÉNÉTIQUE

En 2006, une étude publiée par le groupe de Aaltonen a permis de montrer que trois mutations inactivatrices du gène *AIP* situé sur le chromosome 11q13.3 étaient associées à des adénomes hypophysaires et deux fois dans un contexte familial (16). Les familles étudiées présentaient des adénomes à GH, à PRL et des adénomes mixtes PRL-GH. Dès la parution de cette nouvelle, nous avons étudié une cohorte FIPA élargie (156 patients dans 73 familles) et identifié 9 mutations nouvelles dans 11 familles FIPA mutées, représentant 15,1% de la cohorte (17). Les patients porteurs d'une mutation *AIP* sont plus jeunes au diagnostic (25 vs 38 ans) et ont des tumeurs plus grandes et plus agressives (24 vs 14 mm de diamètre), en comparaison aux patients FIPA non mutés. Ces résultats, à confirmer sur une grande série, suggèrent donc une agressivité plus grande pour les adénomes *AIP+*. Des mutations *AIP* sont décrites tant dans le groupe homogène que dans le groupe hétérogène; la majorité des mutations ont été identifiées en association à des adénomes à GH ou des adénomes mixtes GH-PRL mais aussi aux autres phénotypes. La corrélation avec les études immuno-histochimiques montre que la même mutation peut donner des phénotypes tumoraux différents. En bref, cette étude a permis de montrer que 15% de familles FIPA s'expliquent par des mutations au niveau du gène *AIP*. Cela signifie que 85% des familles FIPA ne sont pas encore expliquées génétiquement. Nous avons vu plus haut que le gène *CDKN1B* (p27Kip1) pouvait provoquer un syndrome NEM X ou NEM4 proche du syndrome NEM1. Nos résultats récents montrent que ce gène n'apparaît pas responsable du FIPA (18). En collaboration avec le laboratoire de Génétique du Professeur M. George, nous réalisons actuellement des études complémentaires afin de découvrir le ou les gène(s) impliqué(s).

Par ailleurs, depuis 2007, nous nous sommes attachés à mieux caractériser les adénomes hypophysaires associés à une mutation du gène *AIP*. Dans une étude internationale, nous avons ainsi pu identifier 93 patients avec adénome hypophysaire et mutation *AIP*. Au total, 42 mutations différentes ont été mises en évidence. Les mutations *AIP* entraînent un phénotype agressif souvent dans les familles (FIPA). Les patients sont en majorité des hommes (64%) et présentent leurs premiers symptômes avant la fin de l'adolescence (50%). Au moment du diagnostic, plus de 90% sont déjà des macroadénomes (> 10 mm). Les adénomes à GH sont les plus fréquents et 24 patients présentaient un gigantisme (Fig. 2). Ces grandes tumeurs appa-



Figure 2. Don Fermin Arrudi Urrieta dit «le géant Aragonais», 2m29 (1870-1913).

raissent plus difficiles à contrôler et nécessitent en général plus de moyens thérapeutiques distincts (médico-chirurgicaux) si on compare à des adénomes sporadiques (19).

Il nous a dès lors paru intéressant d'étudier des populations de patients jeunes. Deux études ont ainsi été réalisées. L'une avec le Professeur Stratakis (20) du NIH où nous avons recherché des mutations du gène *AIP* chez 76 enfants avec maladie de Cushing (1 mutation) et 11 enfants avec des formes sporadiques ou familiales d'acromégalie/gigantisme (3 mutations).

Cette étude montre que la maladie de Cushing, même dans une population pédiatrique, est rarement associée à des mutations du gène *AIP*. Par contre, les adénomes à GH survenant chez l'enfant sont associés à des mutations de ce gène dans près de 1/3 des cas.

Nous avons également étudié la prévalence des mutations du gène *AIP* dans le cas d'adénomes agressifs chez des patients jeunes (<30 ans) au moment du diagnostic. Cent cinquante-neuf patients avec tous les phénotypes ont été étudiés. Dans 10% des cas, une association avec

mutation du gène *AIP* était mise en évidence (21). Les résultats de cette dernière étude nous conduisent à proposer une recherche systématique des mutations *AIP*, non seulement dans les cas d'adénomes familiaux, mais aussi dans tous les cas d'adénomes agressifs diagnostiqués chez des personnes jeunes.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le Fonds d'Investissement de la Recherche Scientifique (FIRS) (CHU de Liège) pour son soutien dans les recherches menées sur le FIPA.

BIBLIOGRAPHIE

- Davis JR, Farrell WE, Clayton RN.— Pituitary tumors. *Reproduction*, 2001, **121**, 363-371.
- Faglia G.— Epidemiology and pathogenesis of pituitary adenomas. *Acta Endocrinol*, 1993, **129**, S1-5.
- Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al.— The prevalence of pituitary adenomas : a systematic review. *Cancer*, 2004, **101**, 613-619.
- Daly AF, Rixhon M, Adam C, et al.— High prevalence of pituitary adenomas : a cross-sectional study in the province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, **91**, 4769-4775.
- Duerr EM, Chung DC.— Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2007, **21**, 1-14.
- Poncin J, Stevenaert A, Beckers A.— Somatic *MEN1* gene mutation does not contribute significantly to sporadic pituitary tumorigenesis. *Eur J Endocrinol*, 1999, **140**, 573-576.
- Verges B, Boureille F, Goudet P, et al.— Pituitary disease in MEN type 1 (*MEN1*) : data from the France-Belgium *MEN1* multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, **87**, 457-465.
- Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Kelleret G, et al.— Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**, 15558-15563.
- Georgitsi M, Raitila A, Karhu A, et al.— Germline *CDKN1B/p27Kip1* mutation in multiple endocrine neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, **92**, 3321-3325.
- Ozawa A, Agarwal SK, Mateo CM, et al.— The parathyroid/pituitary variant of multiple endocrine neoplasia type 1 usually has causes other than p27Kip1 mutations. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, **92**, 1948-1951.
- Boikos SA, Stratakis CA.— Carney complex : the first 20 years. *Curr Opin Oncol*, 2007, **19**, 24-29.
- 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**, 203-209.
- Wasniewska M, Matarazzo P, Weber G, et al.— Clinical presentation of McCune-Albright syndrome in males. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2006, **19**, S2619-622.
- Verloes A, Stevenaert A, Teh BT, et al.— Familial acromegaly : case report and review of the literature. *Pituitary*, 1999, **1**, 273-277.
- Daly A, Jaffrain-Rea ML, Ciccarelli A, et al.— Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, **91**, 3316-3323.
- Vierimaa O, Georgitsi M, Lehtonen R, et al.— Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the *AIP* gene. *Science*, 2006, **312**, 1228-1230.
- Daly A, Vanbellinthen JF, Khoo SK, et al.— Aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations in familial isolated pituitary adenomas : analysis in 73 families. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, **92**, 1891-1896.
- Tichomirova MA, Daly AF, Pujol J, et al.— An analysis of the role of cyclin dependent kinase inhibitor 1B (*CDKN1B*) gene mutations in 86 families with familial isolated pituitary adenomas (FIPA). In : The Endocrine Society's 91st Annual Meeting 10-13 juin 2009, Washington.
- Daly AF, Tichomirova 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
- Beckers A, Vanbellinthen JF, Boikos S, et al.— Germline *AIP*, *MEN1*, *PRKAR1A*, *CDKN1B* (p27Kip1) and *CDKN2C* (p18INK4c) gene mutations in a large cohort of pediatric patients with pituitary adenomas occurring in isolation or with associated syndromic features. ENDO 2008 : 90th Annual Meeting of the Endocrine Society, San Francisco, California, U.S.A. Abstract book OR38-1, 142.
- Tichomirova MA, Barlier A, Daly AF, et al.— High Incidence of *AIP* Mutations in Sporadic Pituitary Adenomas in Young Patients with Macroadenomas. Abstract Endo 2009. The Endocrine Society's 91st Annual Meeting 10-13 juin 2009, Washington.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. A. Beckers, Service d'Endocrinologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.