

ÉPIDÉMIOLOGIE DES ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES (*)

par M.C. BURLACU (**), A. DALY (**), A. BECKERS (**)

RÉSUMÉ

Les adénomes hypophysaires représentent une pathologie fréquente parmi les tumeurs cérébrales. Une étude liègeoise récente a montré une prévalence des adénomes hypophysaires cliniquement actifs de 1:1064 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 5 p.100 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, hypophyse, épidémiologie, prévalence, familial

I. - 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 quelques 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 : 3571 à 1 : 5263), soit 0,02-0,03 p.100. 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 incidentadénomes hypophysaires est de 14,4 p.100 et 22,5 p.100 dans les séries autopsiques et radiologiques respectivement. Les microadénomes semblent prédominants face à un pourcentage de macroadénomes de seulement 0,1-0,2 p.100.

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 et la population normale (4). Cette étude, la première du genre, dans la pathologie hypophysaire, a permis de montrer un pourcentage bien plus élevé que dans les études antérieures. Avec une prévalence d'un cas pour 1064 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 physiopathologiques impliqués dans l'apparition des tumeurs hypophysaires ont un support génétique qui commence à peine à être élucidé. Notre compréhension de la présentation clinique des adénomes hypophysaires a changé 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).

(*) Conférence prononcée dans le cadre des 27èmes Journées françaises d'endocrinologie clinique, nutrition et métabolisme, 2007, Paris, et publiée dans les « Mises au point cliniques d'endocrinologie, nutrition et métabolisme ». Nous remercions le Dr N. GUÉRITÉE d'avoir accepté la publication de ce texte dans notre revue.

(**) Service d'Endocrinologie, CHU de Liège, Université de Liège, Domaine universitaire du Sart-Tilman, 4000 Liège, Belgique

II. - LES ADÉNOMES SPORADIQUES

A) Les adénomes à PRL

L'hyperprolactinémie est une des anomalies biologiques les plus fréquentes retrouvées lors d'un bilan endocrinien. Dans beaucoup de cas, c'est un adénome à PRL qui en est responsable. Les prolactinomes sont les adénomes hypophysaires les plus fréquents (5) tant dans les rapports autopsiques que dans les séries cliniques. Parmi les incidentalomes hypophysaires, la majorité sont des microadénomes dont 25 à 41 p.100 sont positifs pour la PRL en immunohistochimie (3). Dans notre étude, les prolactinomes étaient les adénomes les plus fréquents (66 p.100) (4) avec une prévalence de 0,37/1000.

Les prolactinomes sont plus nombreux chez les femmes, tous âges confondus. La distribution des adénomes à PRL selon le sexe varie entre 63 p.100 et 80 p.100 pour les femmes et entre 20 p.100 et 37 p.100 pour les hommes, en fonction de la population étudiée et du degré de spécialisation du centre de référence (4, 6). Les microprolactinomes sont 5 à 7 fois plus souvent diagnostiqués chez les femmes que chez les hommes (56 p.100 versus 22 p.100), probablement parce que l'impact clinique de l'hyperprolactinémie est plus évident dans la population féminine (6). En conséquence, chez les hommes, le diagnostic est souvent posé au stade de macroadénome entraînant un effet de masse (7).

La fréquence des prolactinomes diminue après 65 ans, pour faire place aux adénomes non-sécrétants (8), suivis par les adénomes à GH.

Dans la population pédiatrique, les adénomes hypophysaires sont rares et les adénomes à PRL sont prédominants (environ 50 p.100) (9).

Quelques prolactinomes malins ont été rapportés (10). Ceux-ci sont parfois difficiles à identifier dans leur début, diagnostiqués souvent à cause de récives multiples, d'une résistance au traitement et, finalement, de la présence de métastases.

La pathologie familiale héréditaire (NEM1, le complexe de Carney, le FIPA) compte 5 p.100 à 6 p.100 des adénomes à prolactine.

La présentation clinique, radiologique et biologique initiale des prolactinomes ne permet pas toujours d'anticiper la réponse thérapeutique et le risque de récive. L'histoire naturelle des incidentalomes hypophysaires montre que les macroadénomes progressent davantage avec le temps (18,6 p.100) (11), contrairement aux micro-adénomes dont seuls 4-7 p.100 progressent vers une macro-lésion (12).

A ce jour, il n'existe pas de support pathologique évident pour les évolutions cliniques différentes des prolactinomes selon le sexe. Des études portant sur les

marqueurs d'agressivité tumorale (12) donnent des résultats contradictoires quant à la surexpression du marqueur de prolifération Ki67 et la résistance des hommes aux agonistes dopaminergiques (13, 14), ou encore l'expression diminuée de la molécule d'adhésion cadherine E et le degré d'invasion tumorale dans le sexe masculin (15, 16). L'expression de la cycline D1, les perturbations des métalloprotéinases de la matrice extracellulaire, l'influence des facteurs locaux de croissance (EGF, FGF, VEGF) et la modification de la microvascularisation ont été également associées au caractère tumoral agressif.

Plusieurs anomalies génétiques ont été incriminées dans la genèse des adénomes à PRL. Certaines sont communes avec d'autres adénomes hypophysaires (mutations inactivatrices des gènes AIP (17), du gène du retinoblastome, p27/Kip1(18) NEM1 ou surexpression du PTTG (19), d'autres ont été décrites seulement dans des prolactinomes (expression diminuée du gène BMP-4). Les données actuelles sont insuffisantes pour corréler le génotype au phénotype tumoral.

B) Les adénomes à GH

Plus de 95 p.100 des cas d'acromégalie sont liés à des adénomes hypophysaires à GH d'apparition sporadique (20). Notre étude récente trouve 13,2 p.100 d'adénomes à GH hors de 68 adénomes dans une cohorte de 71.972 habitants (4), soit approximativement 1 cas pour 10.000 habitants, le double de la prévalence connue. Un à trois pour cent des adénomes à GH appartiennent à la pathologie familiale héréditaire ou sporadique : NEM1, le complexe de Carney, le syndrome de McCune-Albright et le FIPA. Rarement, une hypersécrétion tumorale de GHRH peut déterminer une hyperplasie voire une transformation adénomateuse des cellules somatotropes (21).

Les carcinomes à GH sont très rares et seulement quelques cas ont été décrits.

Les adénomes à GH sont des adénomes monoclonaux à croissance lente, souvent diagnostiqués au stade de macroadénome, après la 4ème décennie. Les formes sporadiques concernent de manière égale les deux sexes. Dans 25 p.100 des cas il y a une co-sécrétion de prolactine, mais il n'est pas rare de voir un immunomarquage plurihormonal, bien que habituellement il n'ait pas d'expression clinique (22).

Le substrat génétique des adénomes à GH commence à être mise au jour. Depuis 1989 (23), les mutations activatrices du gène *gsp* qui codifie la sous unité $G\alpha$ d'une protéine G et qui déterminent une surproduction de l'AMP cyclique ont été associées à l'apparition des 40 p.100 des somatotropinomes (24). Parmi d'autres facteurs incriminés (tableau 1), les mutations du gène AIP semblent moins fréquentes dans les cas sporadiques que dans les cas familiaux (17).

GENE	Modification
Cyclin D1	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 NF
MEG3a	Promoteur de la méthylation dans les adénomes NF et gonadotropes
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
Retinoblastoma	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

Tableau I. - Les modifications génétiques rapportées dans les adénomes hypophysaires - adapté selon Beckers A. et Daly A. (47)

C) Les adénomes à l'ACTH

Dans la palette des syndromes de Cushing, la maladie de Cushing, déterminée par un adénome hypophysaire sécrétant de l'ACTH, constitue 60 à 70 p.100 des cas. Cependant, il s'agit d'une maladie peu fréquente puisque environ 6 p.100 des adénomes hypophysaires décrits dans notre série étaient des adénomes à ACTH (4).

La majorité des tumeurs (70 p.100) sont des microadénomes (25). La taille tumorale n'influence pas le syndrome clinique hormonal, mais la réponse aux tests dynamiques peut être moins sensible en cas de tumeur volumineuse (26).

Les femmes sont 3 fois plus souvent affectées que les hommes (27) et le diagnostic est souvent établi dans la 3^{ème} décennie. Dans la population pédiatrique, le syndrome de Cushing est majoritairement d'origine surrénalienne, sans différence entre les deux sexes.

Les carcinomes corticotropes sont les plus fréquents carcinomes hypophysaires (28). L'apparition des adénomes corticotropes sporadiques pourra être expliquée par une résistance aux glucocorticoïdes via des mécanismes intracellulaires qui restent à préciser ou, rarement, par des mutations du gène AIP ou NEM1 (29).

D) Les adénomes à TSH

Les adénomes à TSH représentent moins de 1 p.100 des adénomes hypophysaires des séries chirurgicales.

Au diagnostic, la plupart sont des macroadénomes (79 p.100 dans notre série) (30) mais le nombre de microadénomes ne cesse d'augmenter avec la disponibilité des dosages ultrasensibles de la TSH et l'imagerie moderne (31). Une caractéristique est leur aspect histologique fibreux (40 p.100 dans notre série) et, dans un tiers des cas, co-existe une sécrétion de PRL et GH.

La plurihormonalité des TSHomes est corrélée avec leur taille (30). La surexpression du facteur Pit-1 et l'absence d'expression de l'isoforme β du récepteur aux hormones thyroïdiennes dans certains cas sont deux hypothèses pathogéniques.

E) Les adénomes hypophysaires non fonctionnels et les adénomes gonadotropes

Les adénomes hypophysaires non fonctionnels (NF) constituent un groupe hétérogène et ne sont pas responsables d'un syndrome hormonal cliniquement significatif. En immuno-cytochimie, la majorité des adénomes NF sont des adénomes gonadotropes; dans 10 p.100 des cas, l'immuno-marquage est négatif (*null cell adenoma*) (32). Très rarement, des adénomes « silencieux » marquent pour la PRL, la GH, l'ACTH ou la TSH. Dans notre série, les adénomes NF étaient plus nombreux que les somatotropinomes ou les adénomes à ACTH, constituant 14,7 p.100 des adénomes de la cohorte (4). La plupart des adénomes NF que nous avons rapportés (70 p.100) avaient une extension suprasellaire, en accord avec les données de la littérature qui placent le

diagnostic au stade de macroadénome, souvent associé à un syndrome tumoral ou à un hypopituitarisme.

La découverte des adénomes NF est faite habituellement après la 4^{ème} décennie dans les deux sexes, les hommes étant deux fois plus souvent affectés que les femmes (33). Après l'âge de 65 ans, les adénomes NF représentent la majorité (entre 65 et 84 p.100) des adénomes hypophysaires (8). De même que pour les autres types d'adénomes hypophysaires, plusieurs facteurs pathogéniques ont été étudiés sans qu'aucun soit identifié comme déterminant.

III. - LES ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES FAMILIAUX ISOLÉS (FIPA)

À 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 incomplète (34).

A cette époque, nous nous sommes intéressés aux familles qui présentaient au moins 2 tumeurs hypophysaires de même type (groupe homogène) ou de lignée différente (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 (35). 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, rétrospective, a utilisé un groupe témoin de 288 adénomes sporadiques non syndromiques, à titre de comparaison.

Dans la cohorte FIPA, 75 p.100 des adénomes étaient des prolactinomes et des somatotropinomes (39,9 p.100, respectivement 34,1 p.100). Les femmes étaient plus souvent atteintes, surtout par des prolactinomes ; 74,6 p.100 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 p.100 des cas, et appartenaient majoritairement au groupe hétérogène. Les autres types d'adénomes hypophysaires représentaient moins de 5 p.100 de la cohorte : gonadotropinomes 4 p.100, adénomes à ACTH 4 p.100, TSHomes 1 p.100 (figure 1, c).

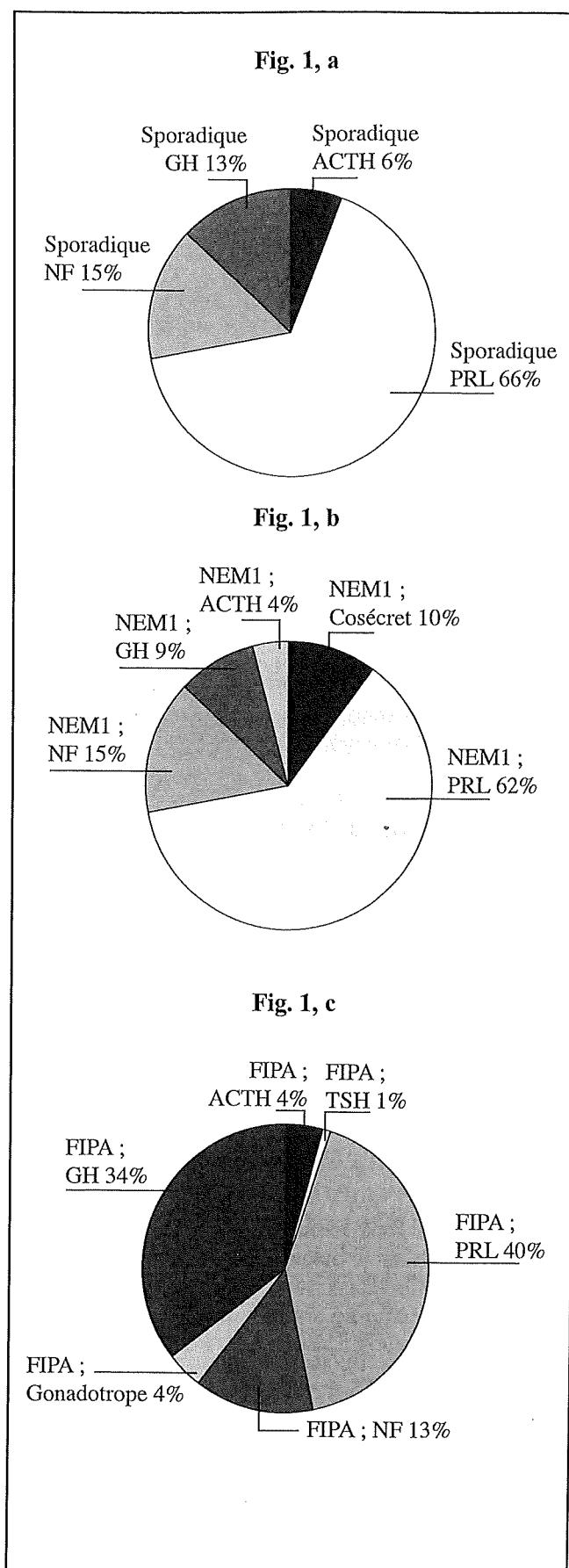


Fig. 1. - La distribution des phénotypes tumoraux hypophysaires parmi les adénomes sporadiques (a) (4), le syndrome NEM1 (b) (41) et le FIPA (c) (35).

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. Lorsque les deux groupes sont confondus, il n'y a pas de différence significative quant à la proportion micro/macroadénomes par rapport aux adénomes sporadiques.

Les somatotropinomes étaient également distribués entre les deux groupes mais le groupe homogène, superposable à l'IFS, avait bénéficié d'un diagnostic plus précoce du 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, FIPA compte presque quatre fois plus d'adénomes à GH que la population NEM1 (fig. 1, b).

L'étude de Vierimaa (36) concernant le rôle dans la genèse des tumeurs hypophysaires familiales des mutations inactivatrices du gène AIP situé sur le chromosome 11q13.3, a permis d'identifier en 2006 trois mutations, dont deux dans un contexte familial. Les familles étudiées présentaient des adénomes à GH, à PRL et des adénomes mixtes PRL-GH. La cohorte FIPA élargie (156 patients dans 73 familles) a permis d'identifier 9 mutations nouvelles dans 11 familles FIPA mutées, représentant 15,1 p.100 de la cohorte (37). 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 diamètre) en comparaison aux patients FIPA non-mutés.

Des mutations AIP sont décrites tant dans le groupe homogène que dans le groupe hétérogène ; la majorité des mutations ont été identifiées dans les adénomes à GH ou les adénomes mixtes GH-PRL. La corrélation avec les études immuno-histochimiques montre que la même mutation peut donner des phénotypes tumoraux différents.

Les somatotropinomes familiaux isolés (IFS) sont une entité clinique qui comprend plus de 2 cas d'acromégalie ou de gigantisme négatifs pour les mutations NEM1 et CNC dans la même famille (34). La présentation clinique est plus agressive que dans l'acromégalie sporadique, avec un plus jeune âge au diagnostic et des tumeurs quasi toujours de type macroadénome. La proportion entre les hommes et les femmes est de 1,5 :1 (20).

Depuis sa caractérisation clinique, un locus de susceptibilité situé au niveau du chromosome 11q13 a

été incriminé dans la pathogénie de l'IFS (38), plus tard identifié comme étant le gène AIP.

Dans la cohorte FIPA, l'IFS comporte le groupe homogène des acromégales et représente 18 p.100 des adénomes. L'acronyme FIPA permet d'inclure l'IFS dans cette nouvelle entité, sans éluder la possibilité d'un support génétique partiellement différent pour l'acromégalie familiale. Une mutation AIP n'a néanmoins pu être mise en évidence que dans 50 p.100 des cas IFS, suggérant que d'autres facteurs peuvent intervenir.

IV. - LES SYNDROMES TUMORAUX COMPRENANT DES ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES

A) Le syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM 1)

Le syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 1 est une maladie autosomique dominante déterminée par des mutations du gène MEN1 qui codifie la ménine, et qui est situé au niveau du chromosome 11q13. Plus de 500 mutations ont été décrites jusqu'à présent (39), 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 (40).

Les adénomes hypophysaires sont présents dans environ 40 p.100 des patients NEM1 ; ils sont souvent des macroadénomes (85 p.100) (41). Les adénomes prédominants sont les adénomes à prolactine (environ 60 p.100), plus volumineux que les adénomes sporadiques et moins répondeurs au traitement par agonistes dopaminergiques. Les femmes ont plus de risques de développer une tumeur hypophysaire.

Dix pour cent des patients atteints de NEM1 présentent une acromégalie.

B) Autres types de NEM (NEM X)

Chez 20 p.100 des patients qui présentent un tableau clinique de néoplasie endocrinienne multiple, aucune mutation du gène de la ménine n'a pas pu être démontrée, suggérant l'intervention d'autres facteurs génétiques. Des travaux récents sur des modèles murins (42) et des rapports sur deux cas humains, dont un familial, ont décrit des mutations du gène CDKN1B qui codifie l'inhibiteur de kinase dépendant de cycline p27Kip1, associées à un phénotype qui rassemble, entre autres, des tumeurs hypophysaires et une hyperparathyroïdie (43). Cependant, les mutations CDKN1B semblent responsables seulement d'une minorité des cas négatifs pour la mutation NEM1 (44).

C) 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, lésions cutanées lentigineuses, schwannomes, hyperplasie sur-rénalienne et anomalies hypophysaires. Soixante pour cent des cas présentent des mutations inactivatrices du gène *PRKAR1A* qui codifie la sous unité régulatrice α de la protéine kinase A. Un peu plus de la moitié des patients sont des femmes (45).

Le bilan biologique trouve souvent une hyperprolactinémie (75p.100), rarement symptomatique, et une hypersécrétion de l'hormone de croissance, responsable dans 10 p.100 des cas d'un tableau clinique d'acromégalie (21).

L'hyperplasie multifocale des cellules somatomotropes pouvant évoluer vers une transformation

adénomateuse est une particularité du CNC.

D) Le syndrome de McCune-Albright

Le syndrome de McCune-Albright rassemble plusieurs anomalies cutanées, osseuses et endocriniennes, dont l'acromégalie dans 20 p.100 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 (46). 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 $Gs\alpha$ et de ses effecteurs intracellulaires, parfois après stimulation minimale du récepteur. La transmission héréditaire du syndrome de McCune-Albright est théoriquement possible, mais probablement la mutation germinale est létale puisque aucun cas n'a été rapporté jusqu'à aujourd'hui.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) Davis JR., WE. Farrell and RN. Clayton : Pituitary tumors. *Reproduction* 2001, **121** : 363-371.
- (2) Faglia G.: Epidemiology and pathogenesis of pituitary adenomas. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993, **129** Suppl 1: 1-5.
- (3) Ezzat S., SL. Asa, WT. Couldwell et al : The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Cancer* 2004, **101** : 613-619.
- (4) Daly AF, M. Rixhon, C. Adam 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.
- (5) Ciccarelli A., A. Daly, A. Beckers : The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary* 2005, **8** : 3-6.
- (6) Colao A, AD. Sarno, Cappabianca P et al : Gender differences in the prevalence, clinical features and response to cabergoline in hyperprolactinemia. *Eur J Endocrinol* 2003, **148** : 325-331.
- (7) Gillam MP, ME. Molitch, G. Lombardi et al : Advances in the treatment of prolactinomas. *Endocr Rev* 2006, **27** : 485-534.
- (8) Minniti G., V. Esposito, M. Piccirilli et al : Diagnosis and management of pituitary tumours in the elderly : a review based on personal experience and evidence of literature. *Eur J Endocrinol* 2005, **153** : 723-735.
- (9) Colao A : Pituitary tumors in childhood, Chap. 3. In: New MI (Ed). *Pediatric endocrinology*, 2004. www.endotext.org).
- (10) Petrossians P, W. de Herder, D. Kwekkeboom et al : Malignant prolactinoma discovered by D2 receptor imaging. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, **85** : 398-401.
- (11) Daly A., MC. Burlacu, E. Livadariu et al : The epidemiology and management of pituitary incidentalomas. *Horm Res* 2007, **68** Suppl 5:195-8.
- (12) Gürlek A., N. Karavitaki, O. Ansorge et al : What are the markers of aggressiveness in prolactinomas? Changes in cell biology, extracellular matrix components, angiogenesis and genetics. *Eur J Endocrinol* 2007, **156** : 143-153.
- (13) Ma W, H. Ikeda, T. Yoshimoto : Clinicopathologic study of 123 cases of prolactin-secreting pituitary adenomas with special reference to multihormone production and clonality of the adenomas. *Cancer* 2002, **95** : 258-266.
- (14) Delgrange E., J. Trouillas, D. Maiter et al : Sex-related difference in the growth of prolactinomas: a clinical and proliferation marker study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, **82** : 2102-2107.
- (15) Qian ZR., CC. Li, Yamasaki H et al : Role of E-cadherin, alpha-, beta-, and gamma-catenins, and p120 (cell adhesion molecules) in prolactinoma behavior. *Mod Pathol* 2002, **15** : 1357-65.
- (16) Kawamoto H., T. Mizoue, K. Arita et al : Expression of epithelial cadherin and cavernous sinus invasion in human pituitary adenomas. *J Neurooncol* 1997, **34** : 105-109.
- (17) Barlier A., JF Vanbellinthen, AF. Daly et al : Mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein gene are not highly prevalent among subjects with sporadic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92** : 1952-1955.
- (18) Nakayama K., N. Ishida, M. Shirane et al : Mice lacking p27 (Kip1) display increased body size, multiple organ hyperplasia, retinal dysplasia, and pituitary tumors. *Cell* 1996, **85** : 707-720.
- (19) Zhang X., GA. Horwitz, AP. Heaney et al : Pituitary tumor transforming gene (PTTG) expression in pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, **84** : 761-767.
- (20) Van der Lely AJ, A.Beckers, AF. Daly et al : Epidemiology, pathology and complications of acromegaly, pp39-70. In : *Acromegaly. Pathology, Diagnosis and Treatment*. Taylor&Francis Group, 2005.
- (21) Boikos Sa.A., C.A. Stratakis : Pituitary pathology in patients with Carney Complex : growth-hormone producing hyperplasia or tumors and their association with other abnormalities. *Pituitary* 2006, **9**: 203-209.
- (22) Melmed S.: Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med* 2006, **355** : 2558-2573.

- (23) Landis CA., SB. Masters, A. Spada et al : GTPase inhibiting mutations activate the alpha chain of Gs and stimulate adenylyl cyclase in human pituitary tumours. *Nature* 1989, **340** : 692-696.
- (24) Asa SL., S. Ezzat : Genetics and proteomics of pituitary tumors. *Endocrine* 2005, **28** : 43-47.
- (25) Stevenaert A., G. Perrin, D. Martin et al : Cushing's disease and corticotrophic adenoma: results of pituitary microsurgery. *Neurochirurgie* 2002, **48** : 234-65.
- (26) Selvais P., J. Donckier, M. Buysschaert et al : Cushing's disease: a comparison of pituitary corticotroph microadenomas and macroadenomas. *Eur J Endocrinol* 1998, **138** : 153-159.
- (27) Bertagna X., MC. Raux-Demay, B. Guilhaume et al : Cushing's disease, pp 496-560. In : Melmed S (Ed). *The Pituitary*. 2nd ed. Blackwell Publishing, 2002.
- (28) Ragel BT, Couldwell WT: Pituitary carcinoma: a review of the literature. *Neurosurg Focus* 2004, **16** : E7.
- (29) Georgitsi M., A. Raitila, A. Karhu et al : Molecular diagnosis of pituitary adenoma predisposition caused by aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene mutations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007, **104** : 4101-4105.
- (30) Valdes Socin H., P. Chanson, B. Delemer et al: The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol* 2003, **48** : 433-442.
- (31) Valdes Socin H., A. Daly et A. Beckers : Adénomes hypophysaires thyroïdiques, pp 950-953. In : Chanson Ph, Young J (Eds). *Traité d'endocrinologie*. 1^{ère} ed. Médecine-Sciences, Flammarion, 2007.
- (32) Chanson P., S. Brochier et S. Salenave : Adénomes hypophysaires non fonctionnels et adénomes gonadotropes, pp 943-949. In : Chanson Ph, Young J (Eds). *Traité d'endocrinologie*. 1^{ère} ed. Médecine-Sciences, Flammarion, 2007.
- (33) Daneshdoost L., TA. Gennarelli, HM. Bashey et al : Recognition of gonadotroph adenomas in women. *N Engl J Med* 1991, **324** : 589-594.
- (34) Verloes A., A. Stevenaert, BT. Teh et al : Familial acromegaly: case report and review of the literature. *Pituitary* 1999, **1** : 273-277.
- (35) Daly A., ML. Jaffrain-Rea, A. Ciccarelli et al : Clinical characterization of familial isolated pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91** : 3316-3323.
- (36) Vierimaa O., M. Georgitsi, R. Lehtonen et al : Pituitary adenoma predisposition caused by germline mutations in the AIP gene. *Science* 2006, **312** : 1228-1230.
- (37) Daly A., JF Vanbellinghen, SK. Khoo 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.
- (38) Luccio-Camelo DC., KN. Une, RE. Ferreira et al : A meiotic recombination in a new isolated familial somatotropinoma kindred. *Eur J Endocrinol* 2004, **150** : 643-648.
- (39) Duerr EM., Chung DC.: Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007, **21** : 1-14.
- (40) Poncin J., A. Stevenaert, A. Beckers : Somatic MEN1 gene mutation does not contribute significantly to sporadic pituitary tumorigenesis. *Eur J Endocrinol* 1999, **140** : 573-576.
- (41) Verges B., F. Boureille, P. Goudet 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.
- (42) Pellegata NS., L. Quintanilla-Martinez, G. Keller et al : Germ-line mutations in p27Kip1 cause a multiple endocrine neoplasia syndrome in rats and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006, **103** : 15558-15563.
- (43) Georgitsi M., A. Raitila, A. Karhu et al : Germline CDKN1B/p27Kip1 mutation in multiple endocrine neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 May 22 ; (Epub ahead of print)
- (44) Ozawa A., SK. Agarwal, CM. Mateo 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.
- (45) Boikos SA., Stratakis CA : Carney complex: the first 20 years. *Curr Opin Oncol* 2007, **19** : 24-29.
- (46) Wasniewska M., P. Matarazzo, G. Weber et al : Clinical presentation of McCune-Albright syndrome in males. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006, **19** Suppl 2 : 619-622.
- (47) Beckers A., A. Daly : The clinical, pathological and genetic features of familial isolated pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol* 2007, **157** : 1-13.