

Caractérisation des facteurs associés à la perte d'expression de AIP dans les adénomes hypophysaires somatotropes

*Jaffrain-Rea M.*¹, *Angelini M.*², *Tichomirowa M.*³, *Theodoropoulou M.*⁴, *Daly A.*³, *Barlier A.*⁵, *Naves L.*⁶, *Fajardo C.*⁷, *Zacharieva S.*⁸, *Rohmer V.*⁹, *Brue T.*⁵, *Alesse E.*², *Ventura L.*¹⁰, *Esposito V.*¹¹, *Giangaspero F.*¹¹, *Beckers A.*³

¹ Médecine Expérimentale, Université de L'Aquila, 67100 L'Aquila, Italy et Institut Neuromed, IRCCS, 86077 Pozzilli, Italy, ² Médecine Expérimentale, Université de L'Aquila, 67100 L'Aquila, Italy, ³ Endocrinologie, CHU de Liège, Université de Liège, 4000 Liège, Belgique, ⁴ Institut Max Planck, 80804 Munich, Allemagne, ⁵ Endocrinologie, CHU de la Timone 13385 Marseille, France, ⁶ (6) Endocrinologie, Faculté de Médecine, Université de Brasilia, 70910-900 Brasilia, Brésil, ⁷ Endocrinologie, Hopital Universitaire de La Ribera, 46600 Alzira, Espagne, ⁸ Endocrinologie, Université de Sofia, 1303 Sofia, Bulgarie, ⁹ Endocrinologie, CHU de Angers, 49033 Angers, France, ¹⁰ Anatomopathologie, Hospital S. Salvatore, 67100 L'Aquila, Italy, ¹¹ Institut Neuromed, IRCCS, 86077 Pozzilli, Italy

AIP (*Aryl hydrocarbon receptor Interacting Protein*) est un gène onco-suppresseur impliqué dans les adénomes hypophysaires familiaux (FIPA) et certains somatotropinomes sporadiques. L'expression en est abondante dans les cellules somatotropes normales, réduite dans certains somatotropinomes associés à mutation de AIP ou invasifs.

Objectif: Caractériser les facteurs modifiant l'expression de AIP dans les somatotropinomes

Matériel & méthodes: Etude immunohistochimique conduite sur 48 somatotropinomes opérés et classés en 2 groupes: M⁺ : mutations *AIP* documentées (n=16, chez 13 patients dont 7 FIPA), M⁻: absence de mutation (n=32, chez 31 patients, dont 1 FIPA) confirmée génétiquement dans 70% des cas. L'expression de AIP était jugée positive (+,++) ou très faible (+/-, absente).

Résultats: L'analyse de l'ensemble de la série confirme la perte d'expression de AIP en présence de mutations (M⁺ vs M⁻, P=0.02), adénomes invasifs (P=0.004) ou extension suprasellaire (P=0.001). Elle est aussi plus fréquente dans les somatotropinomes mixtes que purs (65 vs 32%, P=0.024). Dans le groupe M⁻, la corrélation entre perte d'expression de AIP et invasivité se confirme (P=0.035) et s'associe à un majeur indice de prolifération (Ki-67 2.7 ± 2.7 vs 1.2 ± 1.3%, P=0.03). 21 patients avaient reçu un traitement pré-opératoire par analogues de la somatostatine (10 M⁺, 11 M⁻). L'expression de AIP apparaît globalement plus élevée en cas de prétraitement (P=0.097), la différence n'étant significative que dans le groupe M⁻ (91% vs 52%, P=0.029).

Conclusions: La perte d'expression ou de fonction de AIP dans les somatotropinomes s'associe à un comportement tumoral plus agressif. Un possible lien entre AIP et signaling de la somatostatine apparaît pour la première fois.