

# VIEUX PHÉNOTYPE ET NOUVEAUX GÉNOTYPES

## Actualités dans le domaine des adénomes hypophysaires

C. GÉRARD (1), H. JEDIDI (1), P. PETROSSIANS (2), F. KRZESINSKI (1), A. DALY (3), A. BECKERS (4)

**RÉSUMÉ :** L'acromégalie et sa forme prépubertaire, le gigantisme, résultant d'une hypersécrétion d'hormone de croissance (GH), usuellement secondaire à un adénome hypophysaire, sont généralement considérées comme des affections rares alors que, selon certains auteurs, leur prévalence cumulée peut atteindre jusqu'à une personne sur cinq mille. A partir d'un cas clinique historique, celui d'un géant de la région liégeoise, nous passerons en revue les différents types d'adénomes hypophysaires à sécrétion de GH ainsi que leur physiopathogénie. Nous nous attacherons surtout à décrire les formes héréditaires plus rares de ces adénomes à GH, comme les FIPA (adénomes hypophysaires familiaux isolés) et le X-LAG (acro-gigantisme lié à l'X) qui ont été décrits pour la première fois à Liège, respectivement en 2000 et 2014.

**MOTS-CLÉS :** Adénome hypophysaire - FIPA - Hormone de croissance - Acromégalie - X-LAG

### OLD PHENOTYPE AND NEW GENOTYPES

**SUMMARY :** Gigantism and acromegaly, usually caused by a pituitary adenoma linked inappropriate secretion of growth hormone (GH), are generally considered as very rare diseases, even if, according to some authors, their cumulative prevalence is about 1/5000. Starting from the historical case of a giant from Liège we shall describe the different types of GH pituitary adenomas and their pathophysiology. We shall particularly discuss rare forms of inherited GH secreting pituitary adenomas like the FIPA (familial inherited isolated pituitary adenomas) and the X-LAG (X linked acrogigantism), both described for the first time in Liège, in 2000 and 2014, respectively.

**KEYWORDS :** PITUITARY ADENOMA - FIPA - GROWTH HORMONE - ACROMEGALY - X-LAG

### INTRODUCTION

Le rôle complexe de l'axe hypothalamo-hypophysaire dans la coordination du système endocrinien n'aura été que très tardivement compris par le monde médical, en dépit du fait que la structure hypophysaire elle-même avait été identifiée dès l'antiquité grecque. Les progrès dans la compréhension de ces mécanismes endocriniens complexes ont permis d'éclairer de nombreuses conditions pathologiques, telles que le gigantisme, parfois considérées comme légendaires ou relevant des explications les plus fantaisistes. La pathologie de l'axe hypothalamo-hypophysaire constitue toujours, à l'heure actuelle, un domaine de recherche aussi fascinant qu'en perpétuelle évolution.

Dans le cadre de cet article, nous rapporterons le cas clinique de Jean Antoine Joseph Bihin, un géant originaire de la région liégeoise et ayant vécu au XIX<sup>ème</sup> siècle. Nous nous attacherons également à décrire les formes héréditaires/familiales ou syndromiques plus rares des adénomes à GH, comme les FIPA (adénomes hypophysaires familiaux isolés) et le X-LAG (acro-gigantisme lié à l'X) qui ont, tous deux, été décrits pour la première fois à Liège.

### LE GÉANT BIHIN

Jean Antoine Joseph Bihin naquit en décembre 1805, au lieu-dit Chafour, près du village de La Reid, dans la province de Liège. Il connut, dès son enfance, une croissance exceptionnelle et atteindra finalement, en 1843, la taille respectable de 2 mètres 45, pesant plus de 140 kilos. En sus et peut-être malgré son gigantisme, Jean Bihin était parfaitement proportionné et connu pour la beauté de ses traits ainsi que pour ses yeux clairs et ses cheveux châtons. Il devint, de son vivant, l'un des plus célèbres géants de son époque, tant dans la région liégeoise que dans le monde entier (Fig. 1).

De caractère bohème et de mœurs dissipées, il exerça de nombreux métiers (tailleur de pierre, bûcheron, maréchal-ferrant, brasseur, cocher, ouvrier, chanteur, joueur de tambour dans l'armée hollandaise, soldat de l'union durant la guerre civile américaine, comédien et artiste de cirque) et fit de nombreux voyages de par le monde, notamment au fil de tournées de cirque. Il se rendit ainsi en France, en Allemagne, en Suisse, en Hollande, en Angleterre, et en Russie. Dans les années 1840, il rejoint les Etats-Unis où il s'associe notamment avec le cirque Barnum & Bailey et devient également temporairement soldat recruteur de l'union. En 1849, à New York, il épouse Sarah Ann Vyse qui deviendra ainsi sa troisième femme. Ils auront deux enfants, Séraphin et Joséphine, et s'établiront durant un temps à Dolhain dans la région de Verviers en Belgique avant de retourner aux Etats-Unis (Philadelphie puis New York) en 1851. Ils divorceront en 1863.

(1) Assistant, (2) Chef de clinique, (3) Professeur adjoint, (4) Professeur ordinaire Université de Liège. Chef de Service, Service d'Endocrinologie, CHU de Liège.

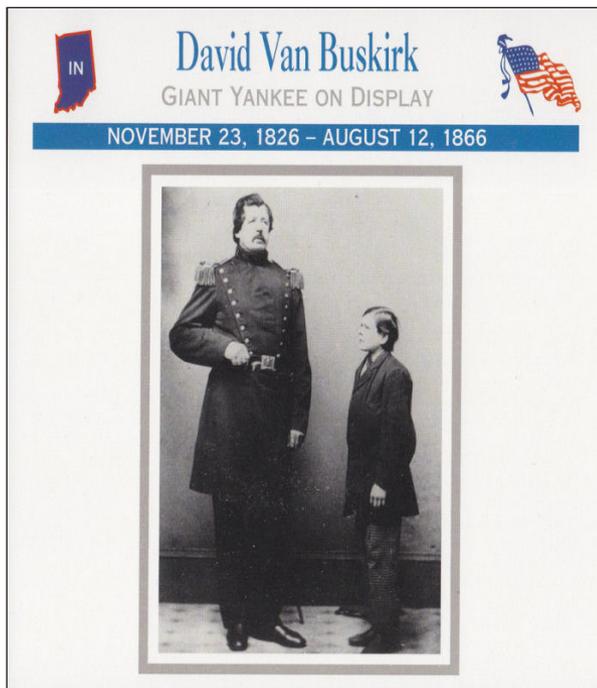


Figure 1. Photographie présumée du géant Bihin en costume de soldat de l'union, vers 1840.

Après une vie de voyages, ce personnage haut en couleur décèdera à 69 ans, dans la région de Chicago, en octobre 1873, des suites d'une affection hépatique; il sera enterré au cimetière de Greenwood à New York. Au cours de sa vie, il fut désigné par de nombreux surnoms plus ou moins flatteurs tels que French giant, Belgian giant, le colosse du nord, le géant Goliath ou encore l'homme le plus beau du monde (1).

Il faudra attendre la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle pour que le mystère du géant Bihin, à l'instar de celui des autres géants, soit en partie élucidé. A la suite de Pierre-Marie (qui identifia pour la première fois, en 1886, l'acromégalie comme une entité clinique à part entière) et Minkowski (qui fut probablement le premier à établir une relation causale entre hypertrophie de l'hypophyse et acromégalie), le rôle de la pathologie hypophysaire dans la genèse de l'acromégalie et du gigantisme commencera à être appréhendé. Malgré ces avancées conceptuelles, le lien entre acromégalie et hyperfonction hypophysaire, ainsi que celui existant entre gigantisme et acromégalie demeureront controversés durant une longue période, avec des intervenants tels que Massalongo, Hutchinson, Strumpell, Souza-Leite, Fischer, Silvestrini ou Arnold (2).

## ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence réelle des adénomes hypophysaires a été longtemps un sujet de controverse au vu de la discordance entre les données des séries autopsiques ou radiologiques et celles issues d'études cliniques. Une méta-analyse récente regroupant des séries d'études en IRM et d'études autopsiques a démontré la présence d'adénomes de l'hypophyse chez 15 % de la population en moyenne. Cette prévalence correspond à environ une personne sur six, avec une prédominance de microadénomes par

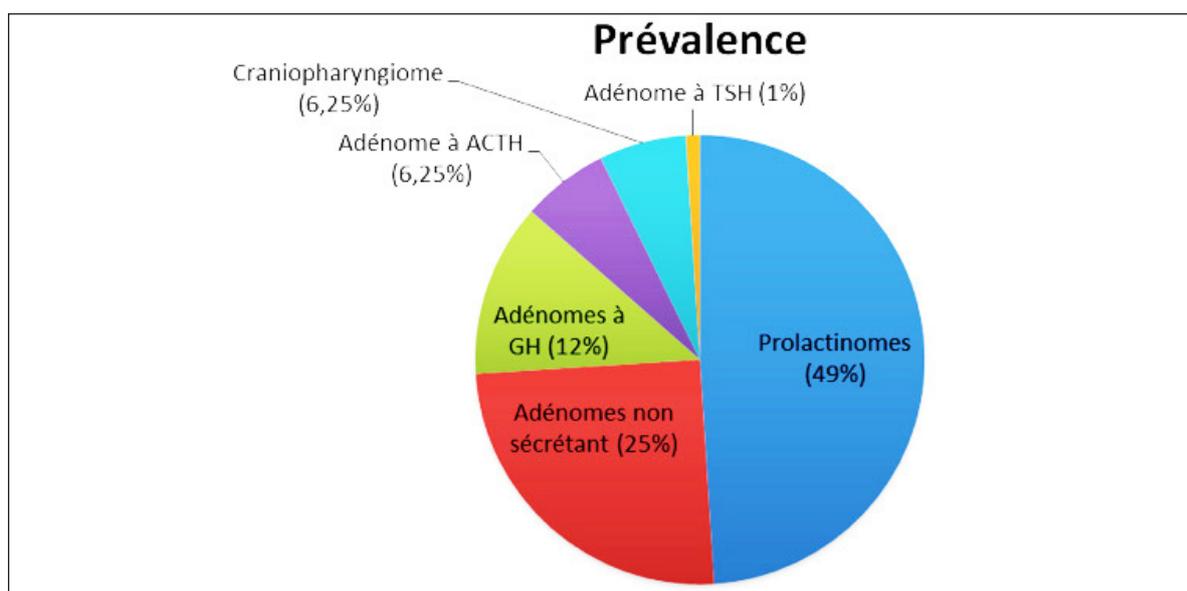


Figure 2. Prévalence des différents types de tumeurs hypophysaires (d'après Beckers et al, 2013).

rapport aux macroadénomes (0,2 %) (il s'agit toutefois surtout d'incidentalomes, sans répercussion clinique) (3).

Les quelques études épidémiologiques réalisées dans le passé présentaient les adénomes hypophysaires (s'accompagnant de signes cliniques) comme une pathologie rare, avec une prévalence rapportée de 2 à 3 /10.000 seulement.

Une étude Liégeoise de 2006 démontrera, toutefois, que la prévalence des adénomes hypophysaires s'accompagnant de manifestations cliniques peut atteindre environ une personne sur mille, soit cinq fois plus que ce qui avait été précédemment décrit (4). Ces résultats seront confirmés par des études ultérieures (5). La figure 2 détaille la proportion de ces tumeurs hypophysaires en fonction de leur profil de sécrétion hormonale.

Enfin, on considère également l'acromégalie comme une pathologie rare bien que, selon certaines études récentes, sa prévalence soit évaluée à 1/2.000 (3, 4). Elle touche autant les hommes que les femmes.

## MANIFESTATIONS CLINIQUES

L'hypersécrétion d'hormone de croissance chez l'adulte (ou en tout cas survenant après la fermeture des cartilages épiphysaires) provoque une augmentation de la masse maigre (et donc une organomégalie), de la masse osseuse et du liquide extra-cellulaire, ainsi qu'une diminution de la masse grasse. Si l'acromégalie a pour les patients certains avantages (cicatrisation rapide, téguments résistants...), elle s'accompagne de conséquences dommageables pour la santé, principalement par le biais de complications cardio-vasculaires et métaboliques (hypertension, diabète, hyperinsulinisme, cardiomégalie, apnées du sommeil, syndrome du canal carpien...), sans même parler du désagrément esthétique (prognathisme, épaissement des extrémités, hypersudation...). Une augmentation de l'incidence de certains cancers est aussi observée (6, 7).

Si l'hypersécrétion d'hormone de croissance survient chez l'enfant ou le jeune adolescent (avant l'ossification des cartilages de croissance), on observera une forme particulière d'acromégalie : le gigantisme, qui se définit, en sus des caractéristiques cliniques de l'acromégalie, par une croissance accélérée et une taille à l'âge adulte bien plus élevée que la moyenne.

## PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes biochimiques présidant à la genèse des tumeurs hypophysaires commencent à être mieux connus, principalement grâce aux progrès de la génétique qui ont permis d'identifier plusieurs gènes dont la mutation est responsable de l'apparition de tumeurs de l'hypophyse (6, 7). A ce titre, la mise en évidence récente de formes familiales d'adénomes hypophysaires isolés (FIPA) ou de gigantisme (X-LAG) constitue certainement l'une des avancées conceptuelles les plus marquantes. Dans le domaine de la pathologie hypophysaire, les adénomes étaient considérés auparavant, soit comme sporadiques, soit comme s'intégrant dans le cadre de syndromes prolifératifs endocriniens tels les NEM 1 et 4, le Complexe de Carney ou le syndrome de McCune-Albright (8).

Au vu du nombre de gènes concernés dans ces différentes pathologies et du nombre parfois très élevé (plus de sept cent dans le NEM 1) de mutations d'un même gène pouvant aboutir aux mêmes manifestations phénotypiques, il n'est pas possible de détailler, dans le cadre de cet article, les multiples voies métaboliques impliquées. Celles-ci seront brièvement abordées dans chaque paragraphe correspondant (vide infra).

A titre d'illustration, et puisque nous n'aborderons plus le sujet dans cet article, on considère que 30 à 40 % des adénomes hypophysaires sporadiques sont la conséquence d'une mutation de la protéine  $G\alpha$ , au niveau de la cellule sécrétante hypophysaire : en perdant son activité GTPasique, elle entraîne une formation continue d'AMP cyclique engendrant, à son tour, une production non régulée et excessive de GH (7).

Ordinairement, l'acromégalie (du grec ακροσ extrême, extrémité; et μεγαλος, grand) est la conséquence de la présence d'un adénome hypophysaire sporadique sécrétant de l'hormone de croissance (12 % des cas de tumeurs hypophysaires). Toutefois, on estime que 3 à 5 % de ces adénomes à GH surviennent dans le cadre d'une pathologie endocrinienne familiale héréditaire (NEM 1, NEM 4, Complexe de Carney, syndrome McCune-Albright ou FIPA). Enfin, notons que, de façon assez exceptionnelle, l'acromégalie peut compliquer l'histoire naturelle d'un carcinome à GH ou d'une sécrétion excessive paranéoplasique de GHRH (9).

## LE NEM 1

Le syndrome NEM (néoplasie endocrinienne multiple) de type 1 peut associer des tumeurs d'origine endocrinienne (adénomes hypophysaires, parathyroïdiens, gastrinomes, insulinomes, tumeurs entéro-pancréatiques, tumeurs carcinoïdes, adénomes non fonctionnels du cortex surrénalien et, rarement, phéocromocytomes.) et des tumeurs d'origine non endocrine (lipomes, collagénomes, et angiofibromes faciaux).

Au niveau génétique, il est la conséquence de mutations inactivatrices du gène *MEN1* situé sur le chromosome 11q13 et codant pour la ménine, une protéine intervenant dans le contrôle du cycle cellulaire et le contrôle du stress oxydatif (10, 11). Il se transmet de façon autosomique dominante, mais il en existe également des formes sporadiques. Plus de 700 mutations ont été décrites à ce jour (12).

L'adénome hypophysaire survient chez environ 40 % des patients NEM 1, mais seulement 10 % des patients NEM 1 présentent une acromégalie.

## LE NEM 4

Environ 20 % des patients qui présentent un tableau clinique de néoplasie endocrinienne multiple ne sont porteurs d'aucune mutation génétique prédisposant aux NEM. C'est ce qui a conduit certains auteurs à postuler l'existence d'autres facteurs génétiques entraînant l'apparition de néoplasies endocriniennes multiples (12).

A partir de travaux réalisés sur des modèles murins (13) et ayant identifié l'existence d'un syndrome polytumoral chez le rat (*MENX*), une nouvelle entité nosologique appartenant au spectre des NEM a été définie chez l'homme. Ce syndrome, désigné par le terme NEM4, est causé par la mutation du gène *CDKN1B*, situé sur le chromosome 12, codant pour la protéine p27Kip1 et assurant une fonction putative de suppresseur de tumeur. Il existe des formes familiales et sporadiques et plusieurs mutations différentes sont possibles, aboutissant à autant de variantes non fonctionnelles de la protéine p27Kip1.

La présentation clinique est relativement comparable à celle du NEM 1 et inclut, habituellement, la survenue d'adénomes hypophysaires et parathyroïdiens, mais également d'angiolipomes rénaux et de cancers du testicule (14, 15).

## MCCUNE-ALBRIGHT ET COMPLEXE DE CARNEY

Le syndrome de McCune-Albright se définit par l'association classique d'une dysplasie

fibreuse des os, d'une puberté précoce et de taches café au lait. Il semble prédominer chez les femmes. Toutefois, d'autres pathologies d'hypersécrétion endocrine peuvent survenir, comme une hyperthyroïdie, un syndrome de Cushing ou une hypersécrétion de GH (20 % des cas). Trente pourcents des patients McCune-Albright acromégales présentent un adénome hypophysaire. Il est causé par la mutation somatique (qui se distribue en mosaïque) du gène *GNAS* localisé au niveau du chromosome 20q13.2 et activant la sous-unité alpha de la protéine Gsp (9).

Le complexe de Carney est une affection rarissime, le plus souvent familiale, se définissant par l'association de lésions cutanées (naevi bleus, lentiginose..), de myxomes (cardiaques et cutanés) et d'hypersécrétion endocrine (le plus souvent hypersécrétion de GH, mais aussi hypersécrétion surrénalienne ou hyperthyroïdie). Soixante pourcents des cas sont expliqués par des mutations du gène *PRKAR1A*, codant pour la sous-unité régulatrice Ia de la protéine kinase A (RIA), impliquée dans la voie de l'AMPc. L'acromégalie est présente dans 10 % des cas. Le plus souvent, on retrouve une hyperplasie multifocale des cellules somatomammotropes, mais également des adénomes (9).

## LE FIPA

Le syndrome FIPA («Familial Isolated Pituitary Adenomas»), décrit pour la première fois à Liège en 2000, est caractérisé par la présence d'adénomes hypophysaires dits isolés, c'est-à-dire sans autre pathologie associée du système endocrinien et survenant au sein d'une même famille. On estime qu'environ 20 % des FIPA sont liés à des mutations du gène *AIP* («Aryl hydrocarbon receptor Interacting Protein»), les autres 80 % restant à l'heure actuelle d'origine cryptogénique (7). La fonction réelle de la protéine *AIP* demeure encore imparfaitement connue. Il semble qu'elle interagisse avec de nombreuses autres protéines intracellulaires afin de réguler les processus de croissance et de division cellulaire, mais aussi des processus de différenciation. Le gène *AIP* est donc considéré comme un gène suppresseur de tumeurs.

La majorité des mutations ont été identifiées en association avec des adénomes à GH ou des adénomes mixtes GH-PRL (prolactine), mais elles peuvent parfois être associées à d'autres phénotypes. Une même mutation peut éga-

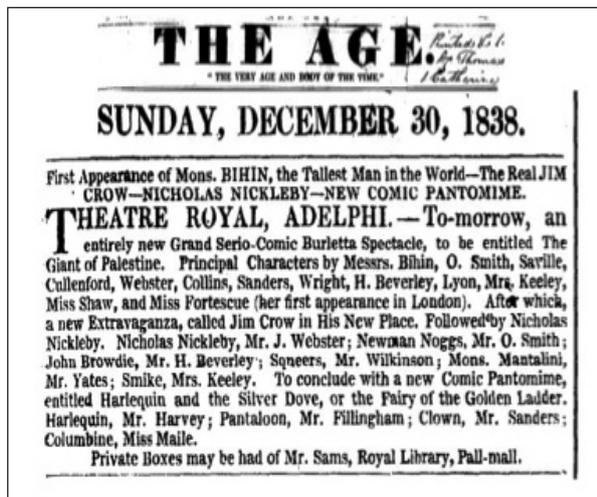


Figure 3. Article de journal vantant un spectacle de music-hall dans lequel apparaît le géant Bihin en 1838.

lement donner des phénotypes différents. A l'heure actuelle, environ 70 mutations différentes au niveau de ce gène ont déjà été mises en évidence (6).

Cliniquement, par rapport aux autres patients FIPA, les patients qui présentent une mutation du gène *AIP* (*AIP+*) développent des adénomes survenant plus précocement et sont, donc, en général d'un âge plus jeune au moment du diagnostic (en moyenne 24 ans *versus* 38 ans pour les patients *AIP* négatifs). De plus, les adénomes *AIP+* sont caractérisés par une plus grande taille (24 mm contre 14 mm de diamètre en moyenne pour les *AIP* négatifs) et sont habituellement plus agressifs par rapport à ceux des patients FIPA *AIP* négatifs (16, 17). Les adénomes *AIP+* requièrent, de ce fait, une approche thérapeutique plus offensive, devant souvent associer chirurgie et traitement médicamenteux.

Pour mémoire, après revue du cas et selon certaines données généalogiques, il semblerait que le géant Bihin, notre cas exemplatif (Fig. 3), ait présenté un FIPA mais n'ait pas été porteur de la mutation *AIP*; toutefois, ceci ne constitue qu'une simple hypothèse à l'heure actuelle.

## LE X-LAG

Très récemment, grâce à une collaboration entre le National Institute of Health et l'Université de Liège, un nouveau syndrome prédisposant à l'apparition d'adénomes hypophysaires à GH, et donc à l'acromégalie et au gigantisme, a été décrit. Cette nouvelle entité, désignée par l'appellation X-LAG (X-linked acrogigantism),

semble être la conséquence d'une microduplication au niveau d'une petite région du chromosome Xq26.3, induisant une surexpression du gène *GPR101*, codant pour un récepteur membranaire à protéine G qui est alors hyperexprimé. Cette hyperexpression du récepteur *GPR101*, conduit, par des mécanismes imparfaitement connus à ce jour, à une hypersécrétion de GH. Cliniquement, le syndrome se caractérise par la survenue précoce (durant la petite enfance) d'un tableau de gigantisme.

Notons également qu'une autre mutation (p.E308D) du *GPR101*, qui n'est pas une microduplication, a été identifiée chez plusieurs patients présentant des adénomes hypophysaires dits sporadiques (18, 19).

## CONCLUSION

La pathologie adénomateuse hypophysaire, qu'elle soit sporadique ou familiale, constitue donc un désordre finalement fréquent, auquel la plupart des cliniciens seront confrontés dans leur pratique. Cette affection est, de surcroît, souvent aisément traitable, mais ses conséquences peuvent s'avérer aussi dommageables que spectaculaires en cas d'errements diagnostiques. Au clinicien, donc, d'être averti et attentif, à l'image de ses prédécesseurs, qui, par le biais de la démarche anatomo-clinique, puis de la génétique, ont pu dévoiler une partie des mécanismes physiopathogéniques de la pathologie hypophysaire.

Enfin, la découverte récente de nouvelles formes familiales d'adénomes hypophysaires à GH, ayant conduit au développement d'approches thérapeutiques plus ciblées, doit inciter, tant le chercheur que le clinicien, à passer inlassablement au crible des nouvelles techniques et des nouvelles connaissances les certitudes médicales les plus établies.

## REMERCIEMENTS

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

## BIBLIOGRAPHIE

1. Andries A, Seret JL.— Jean Antoine Joseph Bihin, Le personnage historique du géant reidois, première édition, Syndicat d'Initiative de La Reid, La Reid, Belgique, 2004.

2. Jedidi H, Jedidi Z, Beckers A.— The history of the pituitary gland: evolution of mental representation and concepts over time. *Rev Med Liège*, 2014, **69**, 89-93.
3. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al.— The prevalence of pituitary adenomas. *Cancer*, 2004, **101**, 613-619.
4. Daly AF, Rixhon M, Adam C, et al.— High Prevalence of Pituitary Adenomas : CrossSectional Study in the Province of Liege, Belgium. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, **91**, 4769-4775.
5. Beckers A.— Higher prevalence of clinically relevant pituitary adenomas confirmed. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2010, **72**, 290-291.
6. Beckers A, Aaltonen LA, Daly AF, et al.— 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**, 239-277.
7. Daly AF, Maria, Tichomirowa MA, Beckers A.— Genetic, molecular and clinical Features of Familial Isolated Pituitary Adenomas. *Horm Res*, 2009, **71**, 116-122.
8. Georgitsi M, Raitila A, Karhu A, et al.— Germline CDKN1B/p27Kip1 mutation in multiple endocrine neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, **92**, 3321-3325.
9. Beckers A, Apetrii P, Daly AF, et al.— Caractérisation clinique et génétique des adénomes hypophysaires familiaux isolés (FIPA). *Rev Med Liège*, 2009, **64**, Synthèse 2009, 15-19.
10. Baldys-Waligórska A, Krzentowska A, Gólkowski F, et al.— The prevalence of benign and malignant neoplasms in acromegalic patients. *Endokrynol Pol*, 2010, **61**, 29-34.
11. Cristina M, Daly A, Beckers A.— Acromégalie, aspects génétiques et diagnostic étiologique. *Méd Clin Endocrinol Diab*, Hors série, octobre 2007, 27-31.
12. Beckers A, Daly AF.— The clinical, pathological, and genetic features of familial isolated pituitary adenomas. *Eur J Endocrinol*, 2007, **157**, 371-382.
13. Piotrowska K, Pellegata NS, Rosemann M, et al.— Mapping of a novel MEN-like syndrome locus to rat chromosome 4. *Mamm Genome*, 2004, **15**, 135-141.
14. Burlacu MC, Daly AF, Beckers A.— Acromégalie. Aspects génétiques et diagnostic étiologique. *Méd Clin Endocrinol Diab*, 2007, **30**, 9-12.
15. Pellegata NS, Quintanilla-Martinez L, Keller G, 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**, 1555863.
16. Daly AF, Tichomirowa MA, Petrossians P, 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, **10**, 2250-2259.
17. Beckers A, Pétroussians P, Auriemma RS, et al.— Une nouvelle forme d'adénomes hypo-physaires familiaux: les FIPA – Détection prise en charge. *Corr Métabol Horm Diab Nut*, 2011, **15**, 51-56.
18. Trivellin G, Daly AF, Faucz FR, et al.— Gigantism and acromegaly due to Xq26 microduplications and GPR101 mutation. *N Engl J Med*, 2014, **371**, 2363-2374.
19. Beckers A, Lodish M, Giampaolo T, et al.— X-linked acrogigantism (X-LAG) syndrome: clinical profile and therapeutic responses. *Endocr Relat Cancer*, 2015, **22**, 353-367.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A. Beckers, Service d'Endocrinologie, 4000 Liège, Belgique.  
Email : Albert.beckers@chu.ulg.ac.be