

MALADIES RARES

Un syndrome peut en cacher un autre

On croyait qu'il s'agissait d'une maladie d'origine hormonale : l'hyperplasie bilatérale macronodulaire des surrénales avec syndrome de Cushing dépendant de l'alimentation – reprenez votre souffle – crée aujourd'hui la surprise. Ceci, grâce à une collaboration internationale, qui a allié techniques moléculaires et génomiques pour changer complètement le regard porté sur cette pathologie.

Un taux de cortisol qui s'envole après les repas, un récepteur qui s'exprime de façon aberrante, un lien avec l'apparition de cancers précoces, une origine obscure... À l'image de son nom barbare, l'hyperplasie bilatérale macronodulaire des surrénales avec syndrome de Cushing dépendant de l'alimentation (HMBS) a longtemps constitué une énigme. Décrite il y a 30 ans, cette maladie rare, dans laquelle on observe notamment une augmentation du volume des glandes surrénales[❖], fascinait et intriguait les endocrinologues. Tout comme le fameux syndrome de Cushing, qui lui est associé et se caractérise par un excès de cortisol[❖], soit d'origine iatrogène – c'est-à-dire dû aux effets indésirables consécutifs de l'absorption de médicaments à base de cortisone –, soit provenant d'un déséquilibre au sein de l'organisme même. Aujourd'hui, grâce au minutieux travail d'observation de cas cliniques et de séquençage génétique de **Fanny Chasseloup**, doctorante sous la direction de **Peter Kamenický** au sein de

« Comprendre ce qui régule l'expression des protéines G et de leurs récepteurs est une énigme biologique déterminante qui reste à élucider »

l'unité Physiologie et physiopathologie endocrinienne au Kremlin-Bicêtre, l'origine de la HMBS vient d'être démontrée... et contre toute attente, elle est génétique. Dans une étude internationale analysant les données de patients répartis dans plusieurs centres de recherche, l'équipe parisienne a étudié une cohorte de 17 individus qui souffrent d'HMBS. Grâce à des techniques de séquençage et d'analyse de l'expression des gènes, les chercheurs ont identifié une mutation spécifique sur le bras court du chromosome 1.

Plus précisément, cette mutation inactive une enzyme, la lysine déméthylase 1A (KDM1A), dans le tissu qui compose les glandes surrénales. Or, cette inactivation entraîne une dérégulation de l'expression de certains gènes dans ce tissu, notamment le récepteur du GIP – un peptide qui module la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose, et participe à la régulation du métabolisme énergétique. Cela explique que les symptômes des patients dépendent en partie de l'alimentation... Enfin, l'inacti-

vation de KDM1A perturbe des récepteurs couplés aux protéines G, qui ont pour rôle de transmettre l'information à l'intérieur de la cellule.

Si cette découverte permet d'expliquer le mécanisme de la maladie, elle ouvre aussi de nouvelles perspectives : « *Comprendre ce qui régule l'expression des protéines G et de leurs récepteurs est une énigme biologique déterminante qui reste à élucider* », s'enthousiasme Peter Kamenický, qui ajoute que la découverte du caractère génétique de la maladie a des conséquences majeures en matière de diagnostic et de prévention. « *Sachant que cette mutation de KDM1A augmente aussi la prédisposition à un myélome multiple, un cancer de la moelle osseuse, et peut-être à d'autres cancers, il est impératif de dépister au plus tôt le patient et sa famille* », ajoute le chercheur. Un dépôt de brevet a déjà été effectué, pour des applications à visée diagnostique.

Alexandra Foissac

❖ **Surrénale.** Petite glande située au sommet de chaque rein

❖ **Cortisol.** Hormone fabriquée par les glandes surrénales, qui joue un rôle essentiel dans l'équilibre du glucose sanguin mais aussi dans le métabolisme des graisses et des protéines

Fanny Chasseloup, Peter Kamenický : unité 1185 Inserm/Université Paris-Saclay

F. Chasseloup *et al.* *Lancet*, 13 octobre 2021 ; doi : 10.1016/S2213-8587 (21) 00236-9



⬇ Expression du récepteur du GIP (rouge) suite à l'inactivation de KDM1A par CRISPR-Cas9 dans des cellules corticosurréaliennes humaines