

Depuis plus de 30 ans, l'endocrinologue Maria-Christina Zennaro, directrice de recherche Inserm au Centre de recherche cardiovasculaire de Paris, s'attache à mieux comprendre les causes de l'hypertension artérielle. Son dernier projet, ENSAT-HT, qui unit les forces de recherche européennes, est salué par le trophée des Étoiles de l'Europe.

MARIA-CHRISTINA ZENNARO

Mieux diagnostiquer l'hypertension, un défi européen !

L'hypertension artérielle tue 11 millions de personnes par an dans le monde. Or, il n'existe pas une, mais des hypertensions. Celle dite « primaire », la plus fréquente, n'a pas de cause précise connue. La « secondaire », qui touche 5 à 15 % des hypertendus, peut être la conséquence de dysfonctionnements endocriniens, mettant notamment en jeu l'aldostérone. Cette hormone est au cœur des recherches de **Maria-Christina Zennaro**, directrice de recherche Inserm au Centre de recherche cardiovasculaire de Paris (Parcc). Avec le projet européen ENSAT-HT, l'endocrinologue souhaite améliorer le diagnostic de ces hypertensions pour optimiser leur traitement. Sa démarche a été distinguée par le trophée des Étoiles de l'Europe, qui récompense « les équipes françaises qui font le choix de l'Europe pour la recherche et l'innovation ». Un critère de sélection qui sonne comme une évidence pour Maria-Christina Zennaro.

« Européenne et chercheuse, j'ai l'impression que je le suis depuis toujours. Originnaire du Haut-Adige (ou Sud-Tyrol) en Italie, j'ai débuté mes études de médecine à Innsbruck, en Autriche, à 80 kilomètres de chez moi. J'ai tout de suite voulu faire de la recherche médicale, même si l'endocrinologie tient plutôt au hasard des rencontres », explique-t-elle.

Après deux années à Innsbruck, elle rejoint l'université de Padoue où elle intègre le service d'endocrinologie. Elle y découvre que « cette discipline se prête bien à la recherche, avec son système de communication complexe entre différents organes par des hormones. Par exemple, quand la pression artérielle baisse, un signal est envoyé au rein, lequel "informe" les glandes surrénales situées juste au-dessus. Celles-ci sécrètent alors de l'aldostérone, qui favorise la rétention de sel et d'eau dans le sang, ce qui augmente la tension artérielle. »

Cette fascination ne la quittera plus, et dès 1989, diplômée de médecine, elle jette son dévolu sur l'aldostérone. L'année suivante, elle part à Paris dans l'équipe de **Florent Soubrier**, au laboratoire de Pierre Corvol au Collège de France, afin de rechercher des mutations du gène du récepteur de l'aldostérone à l'origine d'une maladie rare, le pseudohypoaldostéronisme de type I (PHA1), qui touchait une famille suivie à Padoue. « Je devais y travailler un an. J'y suis restée quatre années et j'y ai fait ma thèse de science, se souvient-elle. J'ai caractérisé le gène de ce récepteur. L'époque était enthousiasmante ! » À partir de 1995, elle poursuit ses travaux sur cette maladie rare et plus largement sur le récepteur à l'aldostérone dans le groupe de Marc Lombès du laboratoire de Nicolette Farman à l'hôpital Bichat à Paris. « C'est dans

cette équipe que j'ai été recrutée à l'Inserm en 1998, souligne-t-elle. Je pense que c'est grâce à cet environnement, avec une chercheuse engagée à la tête d'une unité, que j'ai toujours trouvé normal qu'une femme dirige une équipe. » Côté science, elle identifie plusieurs mutations permettant de distinguer la forme peu sévère du PHA1, qui touche les reins, de celle généralisée, synonyme de traitement à vie. Elle montre aussi que le récepteur à l'aldostérone joue un rôle dans l'adipogenèse induite par les hormones glucocorticoïdes. « Sans abandonner l'étude du PHA1, qui reste le fil conducteur de ma carrière, je souhaitais mener des recherches génétiques plus poussées, notamment sur l'hyperaldostéronisme primaire (HAP), poursuit-elle. Cette

🔗 **Adipogenèse.** Formation des cellules graisseuses (adipocytes) du tissu adipeux

🔗 **Glucocorticoïde.** Hormone impliquée dans le métabolisme des glucides, des protéines et des lipides

Maria-Christina Zennaro, Xavier Jeunemaitre : unité 970 Inserm/Université Paris Cité

Florent Soubrier : unité 1166 Inserm/Sorbonne Université, Unité de recherche sur les maladies cardiovasculaires du métabolisme et de la nutrition

🔗 M.-C. Zennaro et al. *J Biol Chem.*, 8 septembre 1995 ; doi : 10.1074/jbc.270.36.21016

🔗 P. Sartorato et al. *J Clin Endocrinol Metab.*, juin 2003 ; doi : 10.1210/jc.2002-021932

🔗 M. Caprio et al. *FASEB J.*, 23 mars 2007 ; doi : 10.1096/fj.06-7970.com

*surproduction autonome d'aldostérone est la principale cause d'hypertension artérielle secondaire. En 2004, je suis donc retournée au Collège de France, dans l'équipe de **Xavier Jeunemaitre**, ce qui m'a permis de démarrer aussi une activité de génétique clinique à l'Hôpital européen Georges-Pompidou. »*

Des travaux sur l'HAP qu'elle mène depuis 2009 au Parcc, où elle a créé sa propre équipe en 2014. Ainsi, Maria-Christina Zennaro a contribué à la découverte de nombreux gènes mutés, dont certains associés à une forme d'HAP survenant lors de la puberté, la grossesse ou la ménopause. Elle en a identifié un autre dont les mutations entraînent un HAP héréditaire et précoce. Enfin, elle a décrit une susceptibilité à développer un HAP liée à des variations génétiques communes, qui pourrait jouer un rôle dans l'hypertension au sein de la population générale.

Malgré ces avancées, le diagnostic de l'HAP et des autres hypertensions secondaires reste long et laborieux, ce qui retarde d'autant leur traitement. Le projet ENSAT-HT pourrait changer la donne. Les 18 équipes coordonnées par Maria-Christina Zennaro ont intégré, grâce à l'intelligence artificielle, de multiples données « omiques » – c'est-à-dire à grande échelle – issues de prélèvements de plasma et d'urine de patients, et identifié des biomarqueurs de différentes formes d'hypertension. « *Amener autant de scientifiques à se sentir partie prenante d'une même aventure n'a pas toujours été simple, mais j'ai appris énormément !* », assure la chercheuse dont l'enthousiasme pour cet enjeu de santé publique reste intact.

Après avoir validé cette approche diagnostique chez 2 000 personnes atteintes d'une hypertension d'origine inconnue, elle coordonne maintenant son application pour améliorer l'identification et le traitement des hypertensions endocrines. « *J'aimerais qu'un jour tout médecin de ville puisse prescrire des examens simples pour diagnostiquer le type d'hypertension de son patient et appliquer le traitement le plus adéquat*, confie-t-elle. Tout en reconnaissant : *Cela risque de prendre du temps... Si déjà l'HAP est diagnostiqué plus vite, je serais ravie !* » **Françoise Dupuy Maury**

📄 F. Beuschlein *et al. Nat Genet.*, 17 février 2013 ; doi : 10.1038/ng.2550

📄 J. Zhou *et al. Nat Genet.*, 12 août 2021 ; doi : 10.1038/s41588-021-00906-y

📄 F. L. Fernandes-Rosa *et al. Nat Genet.*, 5 février 2018 ; doi : 10.1038/s41588-018-0053-8

📄 E. Le Floch *et al. Nat Commun.*, 3 septembre 2022 ; doi : 10.1038/s41467-022-32896-8

📄 P. S. Reel *et al. EBioMedicine*, 27 septembre 2022 ; doi : 10.1016/j.ebiom.2022.104276

© Inserm/François Guénet

DATES CLÉS

1989. Doctorat en médecine, université de Padoue (Italie)

1994. Spécialisation en endocrinologie, université de Padoue

1996. Doctorat de science, université Paris 6

1998. Chargée de recherche Inserm

Depuis 2004. Praticienne attachée dans le service de génétique à l'Hôpital européen Georges-Pompidou

2006. Directrice de recherche 2^e classe Inserm

2014. Directrice d'équipe Inserm au Parcc

2015. Directrice de recherche 1^{re} classe Inserm

