

Le cortisol vient en mangeant

Les deux équipes d'André Lacroix (Hôtel-Dieu de Montréal, Québec, Canada) et de Jacques Mahoudeau (CHU de Caen, France) publient dans le même numéro du *New England Journal of Medicine* (1^{er} octobre 1992) chacune un article original décrivant deux patientes atteintes d'une variété d'hypercortisolisme strictement superposable et totalement inattendue induit par la prise alimentaire [1, 2]. Leur découverte soulève un coin du voile qui recouvre encore certaines formes mal comprises du syndrome de Cushing. Classiquement, on sépare les causes d'hypercortisolismes selon qu'elles dépendent ou non de l'ACTH. A la première catégorie appartiennent la maladie de Cushing secondaire à un adénome hypophysaire, le syndrome de sécrétion ectopique d'ACTH et l'exceptionnel syndrome de sécrétion ectopique de *corticotropin releasing hormone* (CRH). A la seconde, les tumeurs unilatérales bénignes ou malignes de la corticosurrénale. Chez de rares patients, une hypersécrétion cortisolique apparemment autonome, c'est-à-dire indépendante de l'ACTH, coïncide, de façon surprenante, avec une atteinte bilatérale des corticosurrénales : les deux glandes sont en général, mais non obligatoirement, augmentées de volume, le plus souvent multinodulaires, et l'aspect histologique de la corticale internodulaire est décrit de façon variée comme atrophique, normal ou encore hyperplasique, selon les cas. Cette description anatomobiologique regroupe en réalité un pot-pourri

d'entités physiopathologiques qui commencent seulement d'être comprises et auxquelles on ajoutera dorénavant... le syndrome de Cushing alimentaire.

Le plus souvent, l'hyperplasie nodulaire bilatérale n'est qu'une variante anatomique de la maladie de Cushing. On peut supposer que les nodules sont formés en réponse à l'action locale des facteurs de croissance autocrines ou paracrines qui, tel IGF₁, ont également le pouvoir d'amplifier l'effet de l'ACTH ; on comprend alors que des cellules nombreuses et sensibles réclament un minimum d'ACTH pour maintenir une forte sécrétion de cortisol ; les réponses aux tests d'exploration dynamique habituels sont émoussées et leur interprétation erronée conduit à méconnaître leur réelle, mais plus subtile, dépendance de l'ACTH.

Il y a cependant des patients chez qui les investigations les plus fines sont incapables de détecter la moindre activité corticotrope circulante et où il faut bien admettre que l'hypersecretion du cortisol, même si elle vient des deux corticosurrénales, est indépendante de l'ACTH. Dans les années 1960, Meador et son groupe [3] ont décrit la dysplasie nodulaire des corticosurrénales. Cette atteinte bilatérale des surrénales peut également participer d'un syndrome multitumoral plus large appelé complexe de Carney, qui associe des myxomes, des lésions cutanées pigmentées, des tumeurs des nerfs périphériques, différentes tumeurs endocrines, et qui est souvent, mais pas toujours, hérité sur un mode autosomique dominant. Dans cette maladie, on a mis en évidence la présence d'immunoglobulines circulantes stimulant la corticosurrénale [4]. Dans un autre syndrome multitumoral, le

syndrome de McCune-Albright, des hyperfonctions endocrines nodulaires se développent dans l'hypophyse, la thyroïde, les gonades, et les corticosurrénales où elles peuvent entraîner un hypercortisolisme. Ce syndrome résulte de mutations activatrices de la sous-unité α de la protéine G_s [5] (*m/s* n° 2, vol. 8, p. 184). Comme on pense que l'événement pathologique survient au cours du développement fœtal, il se crée une mosaïque de cellules normales et de cellules portant le gène muté. Dans ces dernières, l'activation de la protéine G_s est constitutive et l'AMP cyclique intracellulaire est augmenté en permanence. Une production excessive et véritablement autonome de cortisol (aucun ligand exogène n'est nécessaire) est donc induite dans les seules zones nodulaires de la corticosurrénale constituées de cellules portant le gène muté. En dehors de ces deux syndromes, il reste de véritables cas d'hyperplasie nodulaire bilatérale des surrénales, indépendantes de l'ACTH, qui n'ont encore aucune explication. On a bien proposé que, dans certaines maladies de Cushing, une hyperplasie nodulaire des surrénales pouvait se développer au fil des ans et devenir totalement indépendante de l'ACTH, mais les arguments en ce sens ne sont pas absolument convaincants. On pouvait imaginer plutôt l'idée d'un facteur circulant, différent de l'ACTH, et qui stimulerait des cellules de la corticosurrénale normales — ou plus vraisemblablement anormales. C'est bien un tel phénomène qui vient d'être découvert par les équipes de Montréal et de Caen.

Les deux patientes, Québécoise et Française, sont étonnamment semblables. Toutes deux ont la quarantaine,

Cette mini-synthèse reprend des éléments d'un éditorial publié dans le numéro du 1^{er} octobre 1992 du *New England Journal of Medicine*.

des signes cliniques francs d'hypercortisolisme curieusement associés à des cortisolémies matinales basses et un ACTH plasmatique indosable. Ce tableau évoque *a priori* une prise occulte de glucocorticoïdes de synthèse... Mais deux faits inhabituels ont été rapidement observés : l'existence d'une adrénomégalie bilatérale, et surtout une inversion du rythme circadien normal du cortisol plasmatique qui s'élevait paradoxalement en deuxième partie de journée. Ce qui a mis l'équipe montréalaise sur la piste, c'est d'observer que ces variations étaient tout simplement induites par la prise alimentaire [6]. Ainsi ont-ils porté leur attention vers les hormones d'origine intestinale et recherché si l'une d'elles pouvait être impliquée d'une façon ou d'une autre dans un mécanisme d'hypercortisolisme post-prandial. Le résultat de cette superbe investigation a abouti à la même conclusion pour les deux patientes : c'est l'élévation post-prandiale normale du GIP (*gastric inhibitory polypeptide*) qui provoquait ce syndrome de Cushing d'un nouveau genre, dépendant de la nourriture !

Le rôle direct du GIP a été confirmé par l'équipe montréalaise qui a pu étudier *in vitro* les surrénales de sa patiente. Parmi plus de 18 composés testés, seul le GIP entraînait une stimulation du cortisol de façon dépendante de la dose et à une dose minimale effective de 1 nmole/litre. Le GIP n'avait aucun effet sur les surrénales adultes ou fœtales normales. Les deux patientes ont des taux normaux de GIP plasmatique et répondent au GIP synthétique, ce qui élimine l'hypothèse d'une anomalie fonctionnelle ou structurelle de leur GIP endogène. Bien que le GIP joue un rôle essentiel, il n'est donc pas la cause première de ce syndrome. De même, il est peu vraisemblable que le récepteur de l'ACTH sur les corticosurrénales de ces patientes soit modifié au point de lier le GIP dans la mesure où ces deux peptides n'ont pas d'homologie.

Les auteurs des deux articles proposent la même hypothèse, celle d'une expression ectopique du récepteur du GIP sur les membranes des cellules corticosurrénales de leurs patientes. Un tel phénomène n'est pas nouveau :

l'expression ectopique de récepteurs membranaires a déjà été décrite, y compris dans des tumeurs de la corticosurrénale chez l'animal et chez l'homme [7] où des réponses inappropriées à l'épinéphrine, à la LH et la TSH ont été observées (on peut aussi aujourd'hui le reproduire artificiellement par transgénèse chez l'animal (*m/s n° 4, vol. 8, p. 389*). Néanmoins, ces phénomènes étaient réservés jusqu'à présent à des tumeurs uniques, *a priori* clonales, et la réceptivité au GIP n'avait jamais été testée. L'autre élément très curieux ici est la répartition apparemment diffuse de l'anomalie sur toutes les cellules de la corticosurrénale est bilatérale d'après les données de l'imagerie et surtout l'histologie, dans le cas de la patiente québécoise, montre une hyperplasie dans les régions internodulaires de la corticale. On ne peut évidemment que s'interroger sur le mécanisme d'un tel phénomène ; si un événement génétique somatique s'est produit à une étape précoce de l'embryogenèse, on peut imaginer que l'expression ectopique du récepteur du GIP touche des tissus très variés, auquel cas la prise alimentaire devrait entraîner des manifestations aberrantes polymorphes. A l'inverse, dans l'hypothèse où l'expression ectopique du récepteur de GIP n'atteint que le seul cortex de la surrénale, on peut imaginer qu'un réarrangement chromosomique place le gène du récepteur du GIP sous le contrôle des séquences régulatrices d'un gène spécifique de la corticosurrénale. Ce *genre* de phénomène a été décrit récemment dans des tissus endocriniens humains, tumoraux et non tumoraux, y compris dans la corticosurrénale. Dans certains adénomes parathyroïdiens, par exemple, une mutation somatique place le nouvel oncogène Prad 1 sous le promoteur du gène de l'hormone parathyroïdienne [8] ; le syndrome d'hyperaldostéronisme familial sensible aux glucocorticoïdes résulte d'une mutation autosomique dominante fusionnant la partie codante du gène de l'aldostérone synthase avec la région 5' du gène de la 11 β -hydroxylase, provoquant la production ectopique d'aldostérone par la zone fasciculée de la corticosurrénale [9]. Il reste que l'expression ectopique

du récepteur du GIP peut probablement survenir aussi sur des lésions surrénaliennes uniques : le premier *cas* de syndrome de Cushing dépendant de la nourriture a été décrit chez un patient qui présentait un adénome de la corticosurrénale [10]. A l'époque, la sensibilité au GIP n'avait pas été testée, mais, rétrospectivement, on peut penser qu'il s'agissait d'un cas identique, mais limité à une tumeur unique et *a priori* clonale. Clairement, le clonage du récepteur du GIP et les études familiales permettraient d'explorer toutes ces hypothèses.

Quel que soit le mécanisme de cette sensibilité incongrue au GIP, doit-elle créer à tout coup un syndrome de Cushing ? On conçoit que l'intensité de l'hypercortisolisme dépend du rythme et de l'importance de la nourriture absorbée. A tel point d'ailleurs que le jeûne constitue un risque d'insuffisance surrénale, situation assez paradoxale qui résulte directement de l'hypersecretion de cortisol qui freine la fonction corticotrope hypophysaire normale, le tout étant provoqué par la prise alimentaire... Si ce syndrome de Cushing est exceptionnel, il est possible, en revanche, qu'une sensibilité anormale au GIP soit plus fréquente. Son dépistage devrait être très simple, par la mesure du cortisol post-prandial. Et les autres patients avec hyperplasie nodulaire bilatérale des surrénales et hypercortisolisme stable ? Peut-on imaginer que leur syndrome de Cushing soit dû à l'expression anormale sur les deux corticosurrénales d'un autre type de récepteur ? C'est une question aujourd'hui incontournable et éventuellement utile ; ne nous offre-t-elle pas l'espoir de trouver d'autres moyens pour traiter ou contrôler certains hypercortisolismes ; chez la patiente française, un traitement a été tenté de façon tout à fait logique par l'administration d'octréotide, qui freine la sécrétion post-prandiale du GIP, et cette attitude pour le moins originale a été très payante. Pourquoi ne pas imaginer un futur patient exprimant le récepteur de la TSH, par exemple, au niveau de ses deux corticosurrénales dont on pourrait facilement contrôler l'hypercortisolisme par la simple administration, à dose substitutive, d'hormones thyroïdiennes ?

Ces deux équipes ont non seulement réalisé une superbe investigation clinique et résolu avec brio un vrai problème physiopathologique, mais elles nous offrent aussi de nouvelles perspectives qui vont sûrement stimuler certains appétits ■

Xavier Bertagna

Professeur d'endocrinologie, hôpital Cochin,
27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014
Paris, France.

RÉFÉRENCES

1. Lacroix A, Bolté E, Tremblay J, *et al.* Gastric inhibitory polypeptide-dependent cortisol hypersecretion: a new cause of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 974-80.
2. Reznik Y, Allali-Zerah V, Chayvialle JA, *et al.* Food-dependent Cushing's syndrome mediated by aberrant adrenal sensitivity to gastric inhibitory polypeptide. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 981-6.
3. Meador CK, Bowdoin B, Owen WC, Farmer TA. Primary adrenocortical nodular dysplasia: a rare cause of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1967 ; 27 : 1255-63.
4. Young WF, Carney JA, Musa BU, Wulfrat NM, Lens JW, Drexhage HA. Familial Cushing's syndrome due to primary pigmented nodular adrenocortical disease. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 1659-64.
5. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ, Friedman E, Spiegel AM. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1688-95.
6. Lacroix A, Bolté E, Poitras P, *et al.* Gastric inhibitory polypeptide-dependent macronodular adrenal hyperplasia: a new etiology of Cushing's syndrome. Endocrine Society, 73rd Annual Meeting, Washington DC, 1991, 91 (abstr).
7. Hinshaw HT, Ney RL. Abnormal hormonal control in the neoplastic adrenal cortex. In : McKerns KW, ed. *Hormones and Cancer*. New York : Academic Press, 1974 : 309.
8. Rosenberg CL, Kim HG, Shows TB, Kronenberg HM, Arnold A. Rearrangement and overexpression of D11S287E, a candidate oncogene on chromosome 11q13 in benign parathyroid tumors. *Oncogene* 1991 ; 6 : 449-53.
9. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, *et al.* A chimaeric 11 β -hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature* 1992 ; 355 : 262-5.
10. Hamet P, Larochelle P, Franks DJ, Cartier P, Bolté E. Cushing's syndrome with food-dependent periodic hormonogenesis. *Clin Invest Med* 1987 ; 10 : 530-3.