

Le 5 novembre 2021

Communiqué de presse

Une étude de cohorte permet d'identifier une cause génétique d'une forme rare du syndrome de Cushing induit par l'alimentation

L'équipe composée de chercheurs et chercheuses du service d'endocrinologie et des maladies de la reproduction de l'hôpital Bicêtre AP-HP, de l'Inserm et de l'Université Paris-Saclay, a mené des travaux, coordonnés par le Professeur Peter Kamenický, pour étudier la cause génétique de l'hyperplasie bilatérale macronodulaire des surrénales avec syndrome de Cushing induit par l'alimentation. Cette maladie rare touche les deux glandes surrénales situées au-dessus des reins et entraîne une surproduction du cortisol, une hormone stéroïde dont l'excès a des conséquences néfastes pour l'organisme. Les chercheurs ont pu déterminer l'explication moléculaire de la survenue de cette maladie 30 ans après sa description initiale. Ces travaux ont fait l'objet d'une publication le 13 octobre 2021 dans la revue [The Lancet Diabetes & Endocrinology](#).

Cette forme rare du syndrome de Cushing surrénalien, étudiée par ces chercheurs, est due à l'expression anormale du récepteur du GIP (Glucose-dependent insulintropic peptide), dans les deux glandes surrénales des patients. Le GIP est une hormone produite par l'intestin grêle en réponse à l'ingestion d'aliments. Chez les patients atteints de cette forme particulière du syndrome de Cushing, les concentrations de cortisol augmentent anormalement après chaque prise alimentaire. Les patients atteints de cette maladie développent les signes cliniques typiques du syndrome de Cushing tels que la prise de poids associée à une atrophie musculaire, l'hypertension artérielle, le diabète sucré, l'ostéoporose et la dépression. La pathologie est associée à une augmentation de la mortalité, surtout des causes cardiovasculaires.

Dans cette étude internationale impliquant les chercheurs de six pays, et reposant notamment sur une collaboration étroite franco-québécoise, l'équipe rapporte que l'hyperplasie macronodulaire des surrénales GIP-dépendante, dans ses formes familiales comme sporadiques, est une maladie génétique, causée par des mutations germinales de Lysine Déméthylase 1A (KDM1A) avec une perte secondaire du second locus de KDM1A, comportant la seconde copie du gène, dans le tissu surrénalien. KDM1A agit principalement comme un répresseur transcriptionnel (i.e. un régulateur qui empêche un gène d'être exprimé), la perte de sa fonction aboutit à une dérégulation d'expression de différents gènes dans le tissu surrénalien, incluant le récepteur du GIP mais également d'autres récepteurs couplés aux protéines G.

Cette découverte permettra de proposer un conseil génétique et une détection plus précoce de cette maladie rare aux patients et à leurs apparentés. Les maladies rares sont en général sous-diagnostiquées. Ceci est d'autant plus important que les variations pathogènes de KDM1A prédisposent également au myélome et à d'autres types de cancer.

De plus, ce nouveau rôle de KDM1A comme régulateur épigénétique de l'expression du récepteur du GIP et d'autres récepteurs couplés aux protéines G pourrait avoir des implications pharmacologiques.

Référence : Fanny Chasseloup, Isabelle Bourdeau, Antoine Tabarin, Daniela Regazzo, Charles Dumontet, Nataly Ladurelle, Lucie Tosca, Larbi Amazit, Alexis Proust, Raphael Scharfmann, Tiphaine Mignot, Frédéric Fiore, Stylianos Tsagarakis, Dimitra Vassiliadi, Dominique Maiter, Jacques Young, Anne-Lise Lecoq, Vianney Deméocq, Sylvie Salenave, Hervé Lefebvre, Lucie Cloix, Philippe Emy, Rachel Dessailoud, Delphine Vezzosi, Carla Scaroni, Mattia Barbot, Wouter de Herder, François Pattou, Martine Tétreault, Gilles Corbeil, Margot Dupeux, Benoit Lambert, Gérard Tachdjian, Anne Guiochon-Mantel, Isabelle Beau, Philippe

Chanson, Say Viengchareun, André Lacroix, Jérôme Bouligand, Peter Kamenický. [The Lancet Diabetes & Endocrinology](#).

DOI : [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00236-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00236-9)

À PROPOS DE L'UNIVERSITÉ PARIS-SACLAY

L'Université Paris-Saclay regroupe dix composantes universitaires, quatre grandes écoles, l'Institut des Hautes Études Scientifiques, deux universités membres associées et bénéficie d'un partenariat fort avec six grands organismes de recherche.

Composée de 48 000 étudiants et étudiantes, 8 100 enseignants-chercheurs, enseignantes-chercheuses, chercheurs et chercheuses, 8 500 personnels techniques et administratifs, elle propose une offre de formations complète et variée de la Licence au Doctorat, ainsi que des diplômes d'ingénieur.e, reconnus de qualité grâce à la réputation et à l'engagement de son corps enseignant.

Située au sud de Paris, sur un vaste territoire (de Paris à Orsay, en passant par Évry et Versailles), l'Université Paris-Saclay bénéficie d'une position géographique et socio-économique stratégique que sa visibilité internationale contribue à renforcer. Université de pointe, à dominante scientifique et fortement reconnue en mathématique et en physique et également dans les domaines des sciences biologiques et médicales, de l'agriculture, de l'ingénierie, en lien avec des sciences humaines et sociales fortement soutenues, l'Université Paris-Saclay opère dans un environnement naturel classé, proche de Paris, et au cœur d'un tissu économique dynamique.

The logo of Université Paris-Saclay features the text "université PARIS-SACLAY" in white on a dark red rectangular background. A small white dot is positioned above the letter 'i' in "université".

À propos de l'AP-HP : Premier centre hospitalier et universitaire (CHU) d'Europe, l'AP-HP et ses 39 hôpitaux sont organisés en six groupements hospitalo-universitaires (AP-HP. Centre - Université de Paris ; AP-HP. Sorbonne Université ; AP-HP. Nord - Université de Paris ; AP-HP. Université Paris Saclay ; AP-HP. Hôpitaux Universitaires Henri Mondor et AP-HP. Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis) et s'articulent autour de cinq universités franciliennes. Étroitement liée aux grands organismes de recherche, l'AP-HP compte trois instituts hospitalo-universitaires d'envergure mondiale (ICM, ICAN, IMAGINE) et le plus grand entrepôt de données de santé (EDS) français. Acteur majeur de la recherche appliquée et de l'innovation en santé, l'AP-HP détient un portefeuille de 650 brevets actifs, ses cliniciens chercheurs signent chaque année près de 9000 publications scientifiques et plus de 4000 projets de recherche sont aujourd'hui en cours de développement, tous promoteurs confondus. L'AP-HP a obtenu en 2020 le label Institut Carnot, qui récompense la qualité de la recherche partenariale : le Carnot@AP-HP propose aux acteurs industriels des solutions en recherche appliquée et clinique dans le domaine de la santé. L'AP-HP a également créé en 2015 la Fondation de l'AP-HP pour la Recherche afin de soutenir la recherche biomédicale et en santé menée dans l'ensemble de ses hôpitaux. <http://www.aphp.fr>

The logo for Assistance Publique Hôpitaux de Paris consists of the text "ASSISTANCE PUBLIQUE" on the left and "HÔPITAUX DE PARIS" on the right, separated by a blue heart-shaped icon containing a white caduceus symbol.The logo for Inserm features a colorful vertical bar on the left, followed by the word "Inserm" in a bold, black sans-serif font. Below it, the tagline "La science pour la santé" and "From science to health" is written in a smaller font.

Contacts presse :

Service de presse de l'AP-HP : 01 40 27 37 22 - service.presse@aphp.fr