

LA PERTE DE LA LYSINE DÉMETHYLASE KDM1A EST RESPONSABLE DE L'HYPERPLASIE BILATÉRALE MACRONODULAIRE PRIMAIRE DES SURRÉNALES AVEC SYNDROME DE CUSHING GIP-DÉPENDANT

par **Fanny CHASELOUP**¹ et **Peter KAMENICKY**^{1,2}
(Le Kremlin Bicêtre, Paris)

■ L'hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales (HBMS) est caractérisée par des nodules surrénaux bilatéraux et un syndrome de Cushing dont la sévérité peut être variable. L'HBMS est une cause rare de syndrome de Cushing sévère, mais une cause fréquente d'incidentalomes surrénaux bilatéraux. La sécrétion de cortisol est souvent régulée par l'expression surrénale de récepteurs couplés aux protéines G ou de leurs ligands. Parmi eux, l'expression ectopique du récepteur du GIP (Glucose-dependent insulinotropic polypeptide) est responsable d'un syndrome de Cushing induit par le GIP sécrété par l'intestin après la prise du repas. Initialement considérée comme une maladie sporadique, la nature bilatérale de l'HBMS et l'identification des formes familiales suggéraient une prédisposition génétique. En effet, durant les dix dernières années, grâce aux études génomiques, notre compréhension de cette pathologie s'est améliorée. Les mutations germinales du gène ARMC5 (Armadillo Repeat Containing 5), découvertes en 2013, sont responsables de 20 à 25 % des cas sporadiques et de la majorité des cas familiaux. Mais la pathogénie moléculaire de l'HBMS GIP-dépendante restait non connue. Récemment, nous avons identifié des variants germinaux pathogènes du gène codant la lysine méthylase 1A (KDM1A, ou LSD1) et une perte du bras court du chromosome 1 porteur du gène KDM1A dans des cas d'HBMS GIP-dépendantes. Tout comme pour ARMC5, l'inactivation de KDM1A en deux étapes suggère qu'il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur. De plus, les mutations de KDM1A peuvent être associées à des cas de myélome multiple, et d'autres néoplasies qui peuvent s'associer à l'HBMS GIP-dépendante. Un conseil génétique doit être offert aux patients et à leurs apparentés porteurs de ces mutations afin de proposer un dépistage adapté de ces atteintes. Cette découverte démontre que le phénotypage fin des patients permet d'identifier de nouvelles maladies génétiques, devant conduire à l'identification précoce de la pathologie chez les apparentés, et ouvrant la voie à des traitements personnalisés.

Mots-clés : syndrome de Cushing, hyperplasie bilatérale macronodulaire des surrénales, GIP, Histone méthylases, KDM1A.

INTRODUCTION

L'Hyperplasie Bilatérale Macronodulaire des Surrénales (HBMS) désigne une pathologie qui associe différents niveaux de sécrétion autonome du cortisol pouvant être responsables d'un syndrome de Cushing et la présence de macronodules de diamètre supérieur à 1 cm siégeant au sein des deux glandes surrénales. Cette pathologie fut longtemps considérée comme une cause rare du syndrome de Cushing. Cependant, l'avènement de l'imagerie a permis une identification plus fréquente de cette pathologie lors d'imageries thoraciques ou

Paris, 18-19 novembre 2022

abdominales réalisées dans le cadre d'autres pathologies ce qui a contribué à préciser le phénotype de l'HBMS et décrire une présentation clinique plus hétérogène.

Trois circonstances principales mènent au diagnostic d'HBMS :

- le bilan étiologique d'un hypercorticisme ;
- l'identification d'incidentalomes surrenaliens bilatéraux ;
- le dépistage familial réalisé après identification d'une prédisposition génétique chez un cas index.

La recherche d'une étiologie génétique responsable de l'HBMS est un enjeu majeur dans cette pathologie : la présentation clinique hétérogène et l'évolution lentement progressive de l'hyperplasie peut entraîner un délai dans le diagnostic favorisant la survenue de complications liées à un hypercorticisme chronique, même modéré (1, 2). L'identification d'un variant pathogène chez un cas index permet de réaliser un dépistage familial des apparentés et de poser un diagnostic plus précoce afin de prévenir la survenue de ces complications.

La possibilité d'atteintes extra-surrenaliennes associées à l'HBMS dans certaines multi-endocrinopathies constitue également un argument majeur du dépistage génétique chez ces patients, par exemple en cas de Neoplasie Endocrinienne Multiple de type I (NEM1) (3), de polypose familiale adénomateuse (Familial Adenomatous Polyposis, APC) (4) ou de syndrome de léiomyomatose familiale et cancer du rein avec mutation du gène *FH* (*Fumarate Hydratase*) (5, 6).

HBMS LIÉE AUX MUTATIONS D'ARMC5

La compréhension de la physiopathologie de l'HBMS s'est améliorée à la suite d'une étude en 2013 incluant 33 patients présentant cette maladie. Cette étude a permis d'identifier dans 54.5% des cas des variants hétérozygotes du gène *ARMC5* (*Armadillo Repeat Containing 5*) au niveau germinale. Ces mutations sont très souvent associées, dans le tissu surrenalien hyperplasique, à des mutations somatiques du gène *ARMC5* situées sur le même locus, constituant un second événement somatique délétère intra-surrenalien conduisant à une inactivation bi-allélique, suggérant que *ARMC5* fonctionne sur un modèle gène suppresseur de tumeur (7). Il a été démontré, ensuite, que la perte d'*ARMC5* contribuait à diminuer l'expression des enzymes de la stéroïdogenèse, à diminuer l'apoptose et à favoriser la prolifération cellulaire. L'ensemble de ces mécanismes conduit à une augmentation du volume surrenalien global et, malgré une diminution de la stéroïdogenèse au sein de chaque cellule, cette augmentation conduit in fine, à une augmentation de la stéroïdogenèse globale et donc un hypercorticisme (8-10). Les mécanismes moléculaires mis en jeu par la perte d'expression de la protéine *ARMC5* ne sont pas encore complètement élucidés. Récemment, son implication dans l'ubiquitination (via l'interaction avec différentes protéines impliquées dans l'ubiquitination telles que *CUL3*, *RBX1*, *RBP1*) et, plus largement, dans la régulation transcriptionnelle, a été démontrée (11-13). Sur le plan épidémiologique, de nombreuses études concluent qu'une mutation d'*ARMC5* est présente chez 20 à 25% des patients porteurs de formes sporadiques d'HBMS (14-19). Cette fréquence s'élève à 80% dans les formes familiales (15, 18, 20-24).

Plusieurs études ont également permis de préciser le phénotype des patients porteurs d'une mutation d'*ARMC5* : l'atteinte de la sécrétion de cortisol est plus sévère et les lésions surrenaliennes sont plus volumineuses (14, 16, 17, 19). Cependant, parmi les patients porteurs d'une mutation *ARMC5*, environ 57% ont tout de même une sécrétion modérée

de cortisol, alors que chez les patients n'ayant pas de mutations *ARMC5*, ils représentent 75% des cas d'HBMS (19). Enfin, les patients porteurs de variants pathogènes d'*ARMC5* peuvent être à risque accru de méningiome (15, 22, 25-28).

LA VOIE PROTÉINE KINASE A / AMP CYCLIQUE DANS L'HBMS

La régulation de la Protéine Kinase A (PKA) par l'AMP cyclique est au centre de la tumorigénèse surrénalienne. L'activation constitutive de la PKA favorise la tumorigénèse surrénalienne (10). Ainsi, des mutations activatrices de régulateurs positifs, ou inactivatrices de régulateurs négatifs de cette voie, peuvent être impliquées dans la survenue de l'HBMS, mais ces événements génétiques semblent marginaux :

- Des mutations activatrices de *MC2R*, codant pour le récepteur de l'ACTH, ont été décrites mais ne semblent pas être à l'origine d'un grand nombre de cas (29) ;
- Les mutations activatrices somatiques de *GNAS*, codant pour la sous-unité alpha activatrice des protéines G, sont aussi retrouvées et associent une hypertrophie nodulaire avec atrophie inter-nodulaire, sans manifestation du syndrome de McCune-Albright (30, 31) ;
- Les phosphodiesterases, enzymes impliquées dans la dégradation de l'AMP cyclique et du GMP cyclique peuvent également être impliquées dans la physiopathologie de l'HBMS. Des variants germinaux de *PDE11A* et plus rarement de *PDE8B* ont été retrouvés dans des cas d'HBMS (32, 33) ;
- Enfin, des duplications du gène *PRKACA*, codant la sous-unité catalytique de la PKA, ont été retrouvées dans quelques cas d'HBMS (34, 35).

PRODUCTION INTRA-SURRÉNALIENNE DE L'ACTH

L'expression ectopique, intra-surrénalienne, de certains ligands peut également activer la stéroïdogénèse de manière paracrine. La sécrétion ectopique d'ACTH bioactive dans le tissu surrénalien, résultant de l'expression concomitante de la pro-opiomélanocotine (POMC) et de la pro-hormone convertase 1 a été mise en évidence dans des cas d'HBMS (36, 37). Cette sécrétion, qui semble échapper aux régulations classiques de la sécrétion d'ACTH par la CRH, est capable de stimuler la sécrétion surrénalienne du cortisol par le biais d'une « régulation » paracrine. Le mécanisme responsable de cette production ectopique de POMC par des cellules typiquement cortico-surréaliennes reste incertain. Compte tenu de la présence démontrée d'ACTH dans les cellules gonadiques productrices de stéroïdes, l'hypothèse prévalente, dérivée de travaux sur modèles murins, était fondée sur la possibilité d'une différenciation anormale de progéniteurs des cellules gonadiques et cortico-surréaliennes au cours de l'embryogénèse (36). Cependant, des travaux récents chez les primates non-humains, montrant une origine distincte, au sein du mésonéphros, des tissus cortico-surrénalien et gonadique, indiquent la nécessité de reconsidérer toute la question (38). D'autres sécrétions ectopiques ont également été mises en évidence dans l'HBMS, notamment de sérotonine, de vasopressine et de glucagon (39-42).

EXPRESSION ABERRANTE DE RÉCEPTEURS COUPLES AUX PROTÉINES G DANS L'HBMS

L'étude de la physiopathologie de l'HBMS s'est intéressée depuis de nombreuses années aux mécanismes moléculaires de l'expression aberrante de récepteurs couplés aux

protéines G (RCPGs), avec un intérêt tout particulier pour le récepteur du GIP. L'utilisation du terme aberrant dans cette définition représente, *stricto sensu* l'expression ectopique de certains récepteurs, mais aussi l'expression en excès de récepteurs physiologiquement exprimés dans le tissu cortico-surrénalien. La première identification d'expressions aberrantes stimulant la stéroïdogenèse remonte à 1971 (43, 44) et fut ensuite précisée en 1987 chez un patient présentant un adénome corticosurrénalien unilatéral et des taux de cortisol à jeun abaissés s'élevant après la prise alimentaire (45). Quelques années plus tard, deux équipes, de chaque côté de l'Atlantique, décrivent simultanément deux cas d'HBMS chez qui la synthèse de cortisol est stimulée par la sécrétion physiologique post-prandiale du GIP (46, 47). Dans ces cas, la sécrétion de cortisol est médiée par l'expression ectopique du récepteur du GIP, GIPR, dans le tissu d'adénomes corticosurrénaux ou d'HBMS (Figure 1) (48-51). Depuis la description de ces premiers cas, un minimum de 38 cas d'HBMS GIP-dépendante peuvent être retrouvés dans la littérature. De plus, l'exploration plus systématique de l'expression ectopique des RCPGs dans l'HBMS a permis d'identifier d'autres RCPGs impliqués dans l'HBMS, tels que ADRB (Beta adrenergic receptor), HTR7 (5-Hydroxytryptamine receptor 7), LHCGR (Luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor), HTR4 (5-hydroxytryptamine receptor 4) et AVPR1 (Arginine Vasopressin receptor 1) (31, 52-54). Cependant, le mécanisme moléculaire à l'origine de l'expression aberrante de ces récepteurs demeurerait inconnu. Notons que des variants pathogènes d'ARMC5 n'ont jamais été identifiés chez des patients présentant une expression ectopique du GIPR dans les lésions surrénales (55, 56).

En 2017, notre équipe a apporté une première explication de la pathogénie moléculaire de l'expression ectopique surrénalienne du GIPR, grâce à l'identification dans deux adénomes corticosurrénaux de microduplications somatiques (duplications chromosomiques dans le tissu surrénalien) qui contenaient le locus du GIPR (dup 19q13.32) avec des réarrangements chromosomiques (51). En revanche, les patients ayant une HBMS GIP-dépendante ne présentaient pas de tels gains génomiques, laissant l'énigme moléculaire de l'expression du GIPR chez ces patients, non résolue.

LA PERTE DE KDM1A EST RESPONSABLE DE L'HBMS GIP-DÉPENDANTE

Récemment, nous avons découvert le mécanisme moléculaire de l'HBMS GIP-dépendante. En effet, nous avons mis en évidence des variants pathogéniques du gène *KDM1A* (*Lysine demethylase 1A*) dans 100% des cas étudiés. Ces variants germinaux s'accompagnaient d'une perte quasi-systématique du second allèle de *KDM1A* dans le tissu surrénalien. L'association de ces deux événements conduisait à une perte de l'expression protéique de *KDM1A* dans le tissu surrénalien des patients (57).

Bien que d'autres modes d'action soient décrits, classiquement *KDM1A* intervient dans la régulation de l'expression génique par l'intermédiaire de la déméthylation des lysines de certains histones au niveau chromatinien. Ces modifications post-traductionnelles conditionnent en partie l'état chromatinien et conduisent à la répression ou à l'activation de la transcription (58-61). Nous avons pu montrer en analysant le profil transcriptomique des surrénales de patients porteurs des mutations de *KDM1A* que la perte tissulaire de l'expression de *KDM1A* menait à une régulation différentielle de certains récepteurs couplés aux protéines G parmi lesquels GIPR était le plus surexprimé. Nous avons pu confirmer l'implication de la perte de *KDM1A* dans l'expression ectopique du GIPR grâce à des approches *in vitro*. Nous avons utilisé un modèle de cellules corticosurrénales humaines et différentes techniques d'inhibition et d'inactivation de *KDM1A* (CRISPR/Cas9), ce qui

permettait d'induire l'expression du GIPR dans ces cellules ne l'exprimant pas à l'état basal. Il s'agit donc d'un nouveau gène dont l'implication dans l'HBMS a été identifiée (Figure 1). Cette découverte a été confirmée par l'équipe de Jérôme Bertherat qui, indépendamment, a également décrit chez six patients des variants pathogènes germinaux de KDM1A (62).

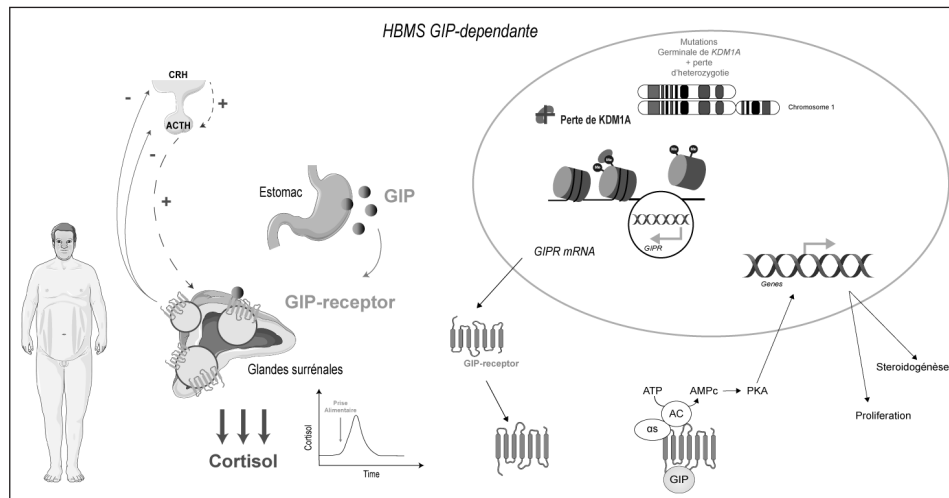


Figure 1. - **Pathogénie moléculaire de l'HBMS GIP-dépendante avec mutation de KDM1A**

Cette découverte a des retombées majeures en pratique clinique :

- Elle permettra de proposer un dépistage précoce aux apparentés de sujets atteints d'HBMS GIP-dépendante avec un conseil génétique adapté. La rareté des données sur les apparentés des patients porteurs de variants de KDM1A avec un syndrome de Cushing GIP-dépendant ne nous permet pas encore de préciser la pénétrance et l'histoire naturelle de cette pathologie surrénalienne.
- De plus, il a déjà été décrit que les variants pathogéniques de KDM1A favorisent également la survenue de myélome multiple (MM) et de gammopathies monoclonales de signification indéterminée (MGUS), la prévalence d'une mutation de KDM1A étant estimée de 1.29 % chez les patients atteints de MM (63). En accord avec ces travaux, nous avons également retrouvé plusieurs cas de myélome multiple ou de gammopathie monoclonale chez les apparentés d'un des patients atteints d'HBMS GIP-dépendante (57). C'est aussi pour cette raison qu'il faut rechercher les mutations germinales de KDM1A chez les patients avec une HBMS dont le profil hormonal suggère une expression ectopique du récepteur du GIP. Il est donc important de ne pas méconnaître les patients ayant un cortisol à jeun bas s'élevant après prise alimentaire en vue d'une analyse génétique et, éventuellement, d'un conseil génétique adapté ainsi que d'une recherche d'autres atteintes tels que MM ou MGUS.

CONCLUSION

L'HBMS est une maladie bilatérale et plusieurs formes familiales avaient déjà été décrites suggérant donc une origine génétique héréditaire. La découverte de mutations germinales du gène ARMC5 a confirmé la prédisposition génétique dans un tiers des cas, et nous avons

récemment démontré que l'HBMS GIP-dépendante est également une maladie génétique causée dans 100 % des cas par des mutations germinales de *KDM1A*, avec un second événement somatique responsable de la perte complète de la protéine dans les lésions surrenaliennes. L'implication de *KDM1A* dans la régulation épigénétique des autres RPCGs (LH-CGR, KISS1R, et d'autres) dans les tissus endocrines en situations physiologiques et pathologiques est possible et demeure à étudier.

1. Université Paris Saclay, Inserm, « Physiologie et Physiopathologie Endocrinienne », 63 Rue Gabriel Péri, 94276, Le Kremlin Bicêtre Cedex, France ;

2 . Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Group hospitalier Paris-Saclay, Hôpital Bicêtre, Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction, CRMR de l'hypophyse, 78 Rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France.

Adresse pour la correspondance : Pr. Peter Kamenicky, Inserm U1185, Faculté de Médecine Paris-Saclay, 63 rue Gabriel Péri, 94276 Le Kremlin Bicêtre Cedex, France.

Email : peter.kamenicky@universite-paris-saclay.fr

LOSS OF LYSINE DEMETHYLASE *KDM1A* RESULTS IN PRIMARY BILATERAL MACRONODULAR ADRENAL HYPERPLASIA WITH GIP-DEPENDENT CUSHING'S SYNDROME

by **Fanny CHASSELOUP¹** and **Peter KAMENICKY^{1,2}**
(Le Kremlin Bicêtre, Paris - France)

ABSTRACT

Patients affected with Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia (PBMAH) have bilateral benign adrenocortical macronodules and variable levels of cortisol excess. PBMAH is a rare cause of primary overt Cushing's syndrome but is a frequent cause of bilateral adrenal incidentalomas. The increased secretion of cortisol is often regulated by various G-protein coupled receptors or ligands for those receptors aberrantly expressed in PBMAH tissues. Among the G-protein coupled receptors aberrantly expressed in PBMAH. Ectopic GIP receptor expression is responsible for GIP-dependent Cushing's syndrome. Previously believed to be a sporadic disease, the bilateral nature of adrenal involvement and familial aggregation suggested the genetic origin of this disease. Indeed, in the last decade, genomics studies have improved our understanding of PBMAH and identified several genetic events responsible for PBMAH. As rare forms of syndromic presentation were described, non-syndromic etiologies were also identified in the last decade suggesting different molecular groups of patients amongst cases of PBMAH. Germline heterozygous inactivating mutations of the *ARMC5* gene in PBMAH, discovered in 2013, are responsible for 20-25% of sporadic cases but for most of the familial cases. However, the molecular explanation for the majority of PBMAH remained not elucidated. Recently, we identified germline heterozygous pathogenic or likely pathogenic variants in the lysine demethylase 1A (*KDM1A*, or *LSD1*) gene and loss of heterozygosity in familial and sporadic GIP-dependent PBMAH. Similarly to *ARMC5*, the stepwise inactivation of *KDM1A* is suggestive of a tumor suppressor gene model of tumorigenesis. *KDM1A* mutations have been associated with multiple myeloma and could be associated with other neoplasia and are now also related to GIP dependent PBMAH. Genetic counseling should be offered to detect affected members and provide screening of PBMAH and associated

Mises au point cliniques d'Endocrinologie

- neoplasia, mostly multiple myeloma. Our discovery of a second genetic etiology of PBMAH, specifically associated with GIP-receptor expression in the adrenals, demonstrates that careful phenotyping can lead to identification of new genetic diseases requiring individualized genetic counseling and appropriate treatment.

Key-words: Cushing syndrome, primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia, GIP, Histone demethylases, KDM1A.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Prete A, Subramanian A, Bancos I, Chortis V, Tsagarakis S, Lang K, et al.** Cardiometabolic Disease Burden and Steroid Excretion in Benign Adrenal Tumors : A Cross-Sectional Multicenter Study. *Ann Intern Med.* 2022. - 2. **Elhassan YS, Alahdab F, Prete A, Delivanis DA, Khanna A, Prokop L, et al.** Natural History of Adrenal Incidentalomas With and Without Mild Autonomous Cortisol Excess: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2019; **171(2)**: 107-16. - 3. **Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al.** Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; **97(9)**: 2990-3011. - 4. **Yamakita N, Murai T, Ito Y, Miura K, Ikeda T, Miyamoto K, et al.** Adrenocorticotropin-independent macronodular adrenocortical hyperplasia associated with multiple colon adenomas/carcinomas which showed a point mutation in the APC gene. *Intern Med.* 1997; **36(8)**: 536-42. - 5. **Shuch B, Ricketts CJ, Vocke CD, Valera VA, Chen CC, Gautam R, et al.** Adrenal nodular hyperplasia in hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. *J Urol.* 2013; **189(2)**: 430-5. - 6. **Matyakhina L, Freedman RJ, Bourdeau I, Wei MH, Stergiopoulos SG, Chidakel A, et al.** Hereditary leiomyomatosis associated with bilateral, massive, macronodular adrenocortical disease and atypical Cushing syndrome: a clinical and molecular genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; **90(6)**: 3773-9. - 7. **Knudson AG, Jr.** Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971; **68(4)**: 820-3. - 8. **Assié G, Libé R, Espiard S, Rizk-Rabin M, Guimier A, Luscap W, et al.** ARMC5 mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 2013; **369(22)**: 2105-14. - 9. **Cavalcante IP, Nishi M, Zerbini MCN, Almeida MQ, Brondani VB, Botelho MLAA, et al.** The role of ARMC5 in human cell cultures from nodules of primary macronodular adrenocortical hyperplasia (PMAH). *Mol Cell Endocrinol.* 2018; **460**: 36-46. - 10. **Vaduva P, Bonnet F, Bertherat J.** Molecular Basis of Primary Aldosteronism and Adrenal Cushing Syndrome. *J Endocr Soc.* 2020; **4(9)**: bvaa075. - 11. **Okuno Y, Fukuhara A, Otsuki M, Shimomura I.** ARMC5-CUL3 E3 ligase targets full-length SREBF in adrenocortical tumors. *JCI Insight.* 2022; **7(16)**. - 12. **Lao L, Bourdeau I, Gagliardi L, He X, Shi W, Hao B, et al.** ARMC5 is part of an RPB1-specific ubiquitin ligase implicated in adrenal hyperplasia. *Nucleic Acids Research.* 2022; **50(11)**: 6343-67. - 13. **Cavalcante IP, Vaczlavik A, Drougat L, Lotfi CFP, Perlemonoine K, Ribes C, et al.** Cullin 3 targets the tumor suppressor gene ARMC5 for ubiquitination and degradation. *Endocr Relat Cancer.* 2020; **27(4)**: 221-30. - 14. **Faucz FR, Zilbermint M, Lodish MB, Szarek E, Trivellin G, Sinaii N, et al.** Macronodular adrenal hyperplasia due to mutations in an armadillo repeat containing 5 (ARMC5) gene: a clinical and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; **99(6)**: E1113-9. - 15. **Alencar GA, Lerario AM, Nishi MY, Mariani BM, Almeida MQ, Tremblay J, et al.** ARMC5 mutations are a frequent cause of primary macronodular adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; **99(8)**: E1501-9. - 16. **Espiard S, Drougat L, Libe R, Assie G, Perlemonoine K, Guignat L, et al.** ARMC5 Mutations in a Large Cohort of Primary Macronodular Adrenal Hyperplasia: Clinical and Functional Consequences. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; **100(6)**: E926-35. - 17. **Albiger NM, Regazzo D, Rubin B, Ferrara AM, Rizzati S, Taschin E, et al.** A multicenter experience on the prevalence of ARMC5 mutations in patients with primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia: from genetic characterization to clinical phenotype. *Endocrine.* 2017; **55(3)**: 959-68. - 18. **Yu L, Zhang J, Guo X, Chen X, He Z, He Q.** ARMC5 mutations in familial and sporadic primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *PLoS One.* 2018; **13(1)**: e0191602. - 19. **Bouys L, Vaczlavik A, Jouinot A, Vaduva P, Espiard S, Assie G, et al.** Identification of predictive criteria for pathogenic variants of the Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia gene ARMC5 in 352 unselected patients. *Eur J Endocrinol.* 2022. - 20. **Gagliardi L, Schreiber AW, Hahn CN, Feng J, Cranston T, Boon H, et al.** ARMC5 mutations are common in familial bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; **99(9)**: E1784-92. - 21. **Suzuki S,**

Paris, 18-19 novembre 2022

Tatsuno I, Oohara E, Nakayama A, Komai E, Shiga A, et al. Germline Deletion of *ARMC5* in Familial Primary Macronodular Adrenal Hyperplasia. *Endocr Pract.* 2015; **21(10)**: 1152-60. - **22. Bourdeau I, Oble S, Magne F, Levesque I, Caceres-Gorriti KY, Nolet S, et al.** *ARMC5* mutations in a large French-Canadian family with cortisol-secreting beta-adrenergic/vasopressin responsive bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol.* 2016; **174(1)**: 85-96. - **23. Rego T, Fonseca F, Espiard S, Perlemonne K, Bertherat J, Agapito A.** *ARMC5* mutation in a Portuguese family with primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia (PBMAH). *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2017; 2017. - **24. Zhang Q, Cui L, Gao JP, Yan WH, Jin N, Chen K, et al.** Whole-genome sequencing revealed armadillo repeat containing 5 (*ARMC5*) mutation in a Chinese family with ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Endocr J.* 2018; **65(3)**: 269-79. - **25. Elbelt U, Trovato A, Kloth M, Gentz E, Finke R, Spranger J, et al.** Molecular and clinical evidence for an *ARMC5* tumor syndrome: concurrent inactivating germline and somatic mutations are associated with both primary macronodular adrenal hyperplasia and meningioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; **100(1)**: E119-28. - **26. Lee S, Hwang R, Lee J, Rhee Y, Kim DJ, Chung UI, et al.** Ectopic expression of vasopressin V1b and V2 receptors in the adrenal glands of familial ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005; **63(6)**: 625-30. - **27. Ferreira MJ, Pedro J, Salazar D, Costa C, Aragao Rodrigues J, Costa MM, et al.** *ARMC5* Primary Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia Associated with a Meningioma: A Family Report. *Case Rep Endocrinol.* 2020; **2020**: 8848151. - **28. Jojima T, Kogai T, Iijima T, Kato K, Sagara M, Kezuka A, et al.** Genetic alteration of *ARMC5* in a patient diagnosed with meningioma and primary macronodular adrenal hyperplasia: a case report. *Eur J Endocrinol.* 2020; **183(6)**: K7-K12. - **29. Swords FM, Noon LA, King PJ, Clark AJ.** Constitutive activation of the human ACTH receptor resulting from a synergistic interaction between two naturally occurring missense mutations in the MC2R gene. *Mol Cell Endocrinol.* 2004; **213(2)**: 149-54. - **30. Fragoso MC, Domenice S, Latronico AC, Martin RM, Pereira MA, Zerbini MC, et al.** Cushing's syndrome secondary to adrenocorticotropin-independent macronodular adrenocortical hyperplasia due to activating mutations of *GNAS1* gene. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; **88(5)**: 2147-51. - **31. Hsiao HP, Kirschner LS, Bourdeau I, Keil MF, Boikos SA, Verma S, et al.** Clinical and genetic heterogeneity, overlap with other tumor syndromes, and atypical glucocorticoid hormone secretion in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia compared with other adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; **94(8)**: 2930-7. - **32. Libé R, Fratticci A, Coste J, Tissier F, Horvath A, Ragazzon B, et al.** Phosphodiesterase 11A (*PDE11A*) and genetic predisposition to adrenocortical tumors. *Clin Cancer Res.* 2008; **14(12)**: 4016-24. - **33. Rothenbuhler A, Horvath A, Libe R, Faucz FR, Fratticci A, Raffin Sanson ML, et al.** Identification of novel genetic variants in phosphodiesterase 8B (*PDE8B*), a cAMP-specific phosphodiesterase highly expressed in the adrenal cortex, in a cohort of patients with adrenal tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012; **77(2)**: 195-9. - **34. Beuschlein F, Fassnacht M, Assie G, Calebiro D, Stratakis CA, Osswald A, et al.** Constitutive activation of PKA catalytic subunit in adrenal Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 2014; **370(11)**: 1019-28. - **35. Lodish MB, Yuan B, Levy I, Braunstein GD, Lyssikatos C, Salpea P, et al.** Germline *PRKACA* amplification causes variable phenotypes that may depend on the extent of the genomic defect: molecular mechanisms and clinical presentations. *Eur J Endocrinol.* 2015; **172(6)**: 803-11. - **36. Louiset E, Duparc C, Young J, Renouf S, Tetsi Nomigni M, Boutelet I, et al.** Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 2013; **369(22)**: 2115-25. - **37. Lefebvre H, Duparc C, Chartrel N, Jegou S, Pellerin A, Laquerriere A, et al.** Intraadrenal adrenocorticotropin production in a case of bilateral macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; **88(7)**: 3035-42. - **38. Cheng K, Seita Y, Moriwaki T, Noshiro K, Sakata Y, Hwang YS, et al.** The developmental origin and the specification of the adrenal cortex in humans and cynomolgus monkeys. *Sci Adv.* 2022; **8(16)**: eabn8485. - **39. Bertherat J, Contesse V, Louiset E, Barrande G, Duparc C, Groussin L, et al.** In vivo and in vitro screening for illegitimate receptors in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome: identification of two cases of gonadotropin/gastric inhibitory polypeptide-dependent hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; **90(3)**: 1302-10. - **40. Lefebvre H, Duparc C, Prevost G, Bertherat J, Louiset E.** Cell-to-cell communication in bilateral macronodular adrenal hyperplasia causing hypercortisolism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015; **6**: 34. - **41. Louiset E, Duparc C, Groussin L, Gobet F, Desaillood R, Barrande G, et al.** Abnormal Sensitivity to Glucagon and Related Peptides in Primary Adrenal Cushing's Syndrome. *Horm Metab Res.* 2014; **46(12)**: 876-82. - **42. Conceicao BBD, Cavalcante IP, Kremer JL, Auricino TB, Bento EC, Zerbini MCN, et al.** *ARMC5* mutations are associated with high levels of proliferating cell nuclear antigen and the presence of the serotonin receptor 5HT4R in PMAH nodules. *Arch Endocrinol Metab.* 2020; **64(4)**: 390-401. - **43. Schorr I, Ney RL.** Abnormal hormone responses of an adrenocortical cancer adenyl cyclase. *J Clin Invest.* 1971; **50(6)**: 1295-300. - **44. Schorr I, Rathnam P, Saxena BB, Ney RL.** Multiple specific hormone receptors in the adenylate cyclase of an adrenocortical carcinoma. *J Biol Chem.* 1971; **246(18)**: 5806-11. - **45. Hamet P, Larochelle P, Franks DJ, Cartier P, Bolte E.** Cushing syndrome with food-dependent periodic hormonogenesis.

Mises au point cliniques d'Endocrinologie

Clin Invest Med. 1987; **10(6)**: 530-3. - **46. Reznik Y, Allali-Zerah V, Chayvialle JA, Leroyer R, Leymarie P, Travert G, et al.** Food-dependent Cushing's syndrome mediated by aberrant adrenal sensitivity to gastric inhibitory polypeptide. *N Engl J Med.* 1992; **327(14)**: 981-6. - **47. Lacroix A, Bolte E, Tremblay J, Dupre J, Poitras P, Fournier H, et al.** Gastric inhibitory polypeptide-dependent cortisol hypersecretion--a new cause of Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 1992; **327(14)**: 974-80. - **48. de Herder WW, Hofland LJ, Usdin TB, de Jong FH, Uitterlinden P, van Koetsveld P, et al.** Food-dependent Cushing's syndrome resulting from abundant expression of gastric inhibitory polypeptide receptors in adrenal adenoma cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; **81(9)**: 3168-72. - **49. N'Diaye N, Tremblay J, Hamet P, De Herder WW, Lacroix A.** Adrenocortical overexpression of gastric inhibitory polypeptide receptor underlies food-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; **83(8)**: 2781-5. - **50. Chabre O, Liakos P, Vivier J, Bottari S, Bachelot I, Chambaz EM, et al.** Gastric inhibitory polypeptide (GIP) stimulates cortisol secretion, cAMP production and DNA synthesis in an adrenal adenoma responsible for food-dependent Cushing's syndrome. *Endocr Res.* 1998; **24(3-4)**: 851-6. - **51. Lecoq AL, Stratakis CA, Viengchareun S, Chaligne R, Tosca L, Demeocq V, et al.** Adrenal GIPR expression and chromosome 19q13 microduplications in GIP-dependent Cushing's syndrome. *JCI Insight.* 2017; **2(18)**. - **52. Mircescu H, Jilwan J, N'Diaye N, Bourdeau I, Tremblay J, Hamet P, et al.** Are ectopic or abnormal membrane hormone receptors frequently present in adrenal Cushing's syndrome? *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; **85(10)**: 3531-6. - **53. Libe R, Coste J, Guignat L, Tissier F, Lefebvre H, Barrande G, et al.** Aberrant cortisol regulations in bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a frequent finding in a prospective study of 32 patients with overt or subclinical Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2010; **163(1)**: 129-38. - **54. Hofland J, Hofland LJ, van Koetsveld PM, Steenbergen J, de Herder WW, van Eijck CH, et al.** ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia reveals prevalent aberrant in vivo and in vitro responses to hormonal stimuli and coupling of arginine-vasopressin type 1a receptor to 11 β -hydroxylase. *Orphanet J Rare Dis.* 2013; **8**: 142. - **55. Drougat L, Espiard S, Bertherat J.** Genetics of primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a model for early diagnosis of Cushing's syndrome? *Eur J Endocrinol.* 2015; **173(4)**: M121-31. - **56. Faillet S, Foulonneau T, Neou M, Espiard S, Garinet S, Vaczlavik A, et al.** Genomic classification of benign adrenocortical lesions. *Endocr Relat Cancer.* 2021; **28(1)**: 79-95. - **57. Chasseloup F, Bourdeau I, Tabarin A, Regazzo D, Dumontet C, Ladurelle N, et al.** Loss of KDM1A in GIP-dependent primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; **9(12)**: 813-24. - **58. Shi Y, Lan F, Matson C, Mulligan P, Whetstone JR, Cole PA, et al.** Histone demethylation mediated by the nuclear amine oxidase homolog LSD1. *Cell.* 2004; **119(7)**: 941-53. - **59. Kooistra SM, Helin K.** Molecular mechanisms and potential functions of histone demethylases. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012; **13(5)**: 297-311. - **60. Greer EL, Shi Y.** Histone methylation: a dynamic mark in health, disease and inheritance. *Nat Rev Genet.* 2012; **13(5)**: 343-57. - **61. Shi YJ, Matson C, Lan F, Iwase S, Baba T, Shi Y.** Regulation of LSD1 histone demethylase activity by its associated factors. *Mol Cell.* 2005; **19(6)**: 857-64. - **62. Vaczlavik A, Bouys L, Violon F, Giannone G, Jouinot A, Armignacco R, et al.** KDM1A inactivation causes hereditary food-dependent Cushing syndrome. *Genet Med.* 2022; **24(2)**: 374-83. - **63. Wei X, Calvo-Vidal MN, Chen S, Wu G, Revuelta MV, Sun J, et al.** Germline Lysine-Specific Demethylase 1 (LSD1/KDM1A) Mutations Confer Susceptibility to Multiple Myeloma. *Cancer Res.* 2018; **78(10)**: 2747-59.

QUARANTE-TROISIÈMES
JOURNÉES NICOLAS GUÉRITÉE D'ENDOCRINOLOGIE
ET MALADIES MÉTABOLIQUES

SE TIENDRONT LES

VENDREDI 17 ET SAMEDI 18 NOVEMBRE 2023

au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Saints-Pères
à Paris (VI^e)

NOTES