

Syndromes d'insulino-résistance majeure : clinique et physiopathologie

par Corinne Vigouroux, Jocelyne Magré, Christèle Desbois-Mouthon, Olivier Lascols, Gisèle Cherqui, Martine Caron, Jacqueline Capeau

Unité INSERM 402, Faculté de Médecine Saint-Antoine, 27, Rue Chaligny, 75571 Paris Cedex 12.
Tél : 01 40 01 14 84, Fax : 01 40 01 14 99, Email : corinne.vigouroux@st-antoine.inserm.fr

Reçu le 24 février 2001

RÉSUMÉ

La résistance à l'insuline est une anomalie métabolique fréquente. Elle joue un rôle important dans le syndrome métabolique (ou syndrome X), le diabète de type 2, l'obésité, les syndromes lipodystrophiques plus récemment individualisés survenant au cours des traitements antiviraux de la maladie VIH, et représente un risque cardio-vasculaire préoccupant. Cependant sa physiopathologie reste mal comprise dans ces situations. Les syndromes d'insulino-résistance majeure, bien que rares, permettent d'explorer les mécanismes des altérations de la transmission du message insulinoïque. Si des mutations du gène du récepteur de l'insuline ont ainsi été mises en évidence chez de rares patients, des altérations post-récepteur sont probablement en cause dans d'autres cas. De plus, le rôle de la répartition corporelle du tissu adipeux semble déterminant dans l'apparition de l'insulino-résistance,

comme en témoigne le tableau clinique des lipodystrophies, congénitales ou acquises. Cependant, les deux syndromes lipodystrophiques dont la cause moléculaire est connue (la lipodystrophie familiale partielle de Dunnigan, due à des mutations du gène de la lamine A/C, et la lipodystrophie congénitale généralisée liée à des altérations de la seipine), ont encore une physiopathologie mystérieuse. En effet, la lamine A/C est une protéine nucléaire ubiquitaire, dont d'autres altérations conduisent à une myopathie squelettique et/ou cardiaque. Quant à la seipine, d'expression cérébrale prédominante, ses fonctions sont encore inconnues. Les avancées dans la compréhension de ces syndromes, en particulier les lipodystrophies qui peuvent être considérées comme des syndromes métaboliques caricaturaux, permettront probablement d'éclaircir la physiopathologie de l'insulino-résistance plus commune.

SUMMARY Major insulin resistance syndromes clinical and pathophysiological aspects

Insulin resistance is a common metabolic disorder. It plays an important role in the metabolic syndrome (or syndrome X), type 2 diabetes, obesity and in the lipodystrophic syndromes recently described, associated with treatments of HIV disease and represent a worrying cardiovascular risk. However, its pathophysiology remains poorly understood in these situations. Syndromes of major insulin resistance, although rare, allow investigations of the mechanisms leading to alterations in the insulin transduction pathways. Mutations of the insulin receptor gene have been discovered in rare patients. Therefore alterations at the post-receptor level are probably causative in other cases. Furthermore, the role of body fat repartition seems determinant in the apparition of insulin resistance, as attested by the clinical characteristics of lipodystro-

phies, either congenital or acquired. The two lipodystrophic syndromes which molecular defect is identified are the familial partial lipodystrophy of the Dunnigan type, due to mutations of the lamin A/C gene, and the congenital generalized lipodystrophy, linked to alterations in the protein seipin. However, their pathophysiology remains mysterious. Lamin A/C is indeed an ubiquitous nuclear protein, which is also mutated in a genetic skeletal and/or cardiac myopathy, and seipin is a protein of unknown function mainly expressed in brain. Progresses in the understanding of these syndromes, in particular lipodystrophies which can be considered as caricatural models of the metabolic syndrome, will probably allow to clarify the pathophysiology of the more common forms of insulin resistance.

La résistance à l'insuline, c'est-à-dire la diminution de la réponse biologique à l'insuline, est une anomalie métabolique fréquente. Elle est présente à l'état modéré dans de nombreuses situations soit physiologiques comme la puberté, la grossesse, ou chez les sujets âgés, soit patho-

logiques comme dans toutes les situations de sécrétion accrue, primitive ou secondaire, de glucocorticoïdes, de catécholamines ou d'hormone de croissance. Elle est aussi associée à la cirrhose hépatique, l'hypertension artérielle, le syndrome des ovaires polykystiques, même

en dehors de toute obésité, bien que les mécanismes qui la sous-tendent ne soient pas bien connus. L'insulino-résistance joue un rôle central dans le syndrome métabolique ou syndrome X, très fréquent, qui associe troubles de la tolérance au glucose, répartition androïde du tissu adipeux, dyslipidémie et hypertension artérielle [1]. Dans le diabète de type 2, la résistance à l'action de l'insuline est, avec l'altération de l'insulino-sécrétion, un défaut majeur responsable de la physiopathologie de la maladie. La résistance à l'insuline, elle-même facteur de risque vasculaire indépendant, est donc le plus souvent associée à d'autres facteurs de risque, et réalise ainsi un véritable problème de santé publique. Néanmoins, son origine, qui fait intervenir à la fois des facteurs génétiques et environnementaux, n'est encore pas bien comprise.

Les syndromes d'insulino-résistance extrême sont un groupe de pathologies rares dans lesquelles les troubles majeurs de la sensibilité à l'insuline dominent le tableau clinique et biologique. Ces maladies, diverses, sporadiques ou génétiquement déterminées, sont des modèles pour l'étude du déterminisme plus général de la résistance à l'insuline. En particulier, des découvertes récentes concernant certains syndromes d'insulino-résistance associés à des altérations de la répartition du tissu adipeux, tissu dont on sait qu'il joue un grand rôle dans le développement des troubles métaboliques, ouvrent de nouvelles perspectives dans la compréhension de la pathogénie de l'insulino-résistance rencontrée couramment en pathologie.

PHYSIOLOGIE DE L'ACTION DE L'INSULINE

L'insuline est sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans, principalement en réponse à l'augmentation du glucose circulant. Ses effets sont initiés par sa fixation sur son récepteur membranaire spécifique, une glycoprotéine transmembranaire formée de quatre sous-unités deux à deux identiques assemblées en un hétérotétramère. Bien que toutes les cellules possèdent des récepteurs de l'insuline, ils sont en plus grand nombre dans les hépatocytes, les adipocytes et les cellules musculaires. Les deux sous-unités α du récepteur de l'insuline sont extracellulaires et contiennent les sites de liaison pour l'hormone; elles sont reliées entre elles et aux sous-unités β par des ponts disulfures. Les deux sous-unités β , qui traversent la membrane plasmique, possèdent dans leur région intracellulaire le domaine tyrosine kinase, avec un site de liaison pour l'ATP et un site catalytique, et des sites d'autophosphorylation sur des résidus tyrosine impliqués dans la transmission du signal. En l'absence d'hormone, les sous-unités α exercent une inhibition permanente sur l'activité tyrosine kinase des sous-unités β . La liaison d'une molécule d'insuline sur les deux sous-unités α produit un changement conformationnel qui permet à l'activité tyrosine kinase de s'exercer. Au cours de ce processus, il y a trans-autophosphorylation de chacune des sous-unités β sur cer-

tains résidus tyrosine spécifiques. Le récepteur ainsi phosphorylé devient actif, c'est-à-dire qu'il acquiert la capacité de phosphoryler d'autres protéines. Ces substrats du récepteur de l'insuline appartiennent à la famille des IRS (insulin receptor substrates) ou des protéines Shc. Ce sont des protéines adaptatrices, c'est-à-dire qu'elles sont dépourvues d'activité enzymatique mais servent d'ancrage pour des protéines effectrices dont certaines activeront alors leurs propriétés enzymatiques spécifiques (Fig. 1).

Les effets métaboliques de l'insuline portent sur les métabolismes glucidique, protéique et lipidique, et s'exercent en priorité sur les trois tissus cibles de l'hormone : le foie, le muscle et le tissu adipeux. L'intégration de ces actions permet le maintien de l'homéostasie glucidique. L'insuline favorise la mise en réserve du glucose dans le foie et les muscles sous forme de glycogène en stimulant la glycogène synthase et en activant le transport du glucose dans le muscle. Elle inhibe la production hépatique de glucose provenant de la glycogénolyse et de la néoglucogénèse. En ce qui concerne le métabolisme lipidique, elle stimule la transformation du glucose en acides gras en favorisant la voie de la glycolyse puis la lipogénèse. Elle active la lipoprotéine lipase, enzyme exportée sur la paroi des capillaires du tissu adipeux qui permet l'hydrolyse des triglycérides portés par les lipoprotéines circulantes riches en triglycérides (VLDL et chylomicrons). Le tissu adipeux capte alors les acides gras ainsi libérés, et les met en réserve sous forme de triglycérides. L'insuline favorise ce stockage en activant le transport du glucose et la glycolyse dans l'adipocyte, nécessaire à la synthèse des triglycérides. De plus, en inhibant la lipase hormono-sensible, l'insuline s'oppose à la lipolyse intra-adipocytaire et donc à la libération des acides gras libres dans le plasma. Par ailleurs, l'insuline stimule la synthèse protéique et inhibe la protéolyse musculaire et intervient dans la croissance et la différenciation de certains types cellulaires. Les multiples effets métaboliques de l'insuline sont médiés par des mécanismes cellulaires divers : modulation du transport des oses, activations enzymatiques allostériques ou covalentes par phosphorylation/déphosphorylation, régulation de la transcription des gènes cibles.

LES SYNDROMES D'INSULINO-RÉSISTANCE EXTRÊME

Principaux signes cliniques

Les syndromes d'insulino-résistance extrême se présentent sous plusieurs formes cliniques mais partagent une symptomatologie commune :

– L'*acanthosis nigricans*, lésion hyperkératosique et pigmentée de l'épiderme, donne à la peau un aspect rugueux, épais, et une couleur brunâtre. Les localisations les plus fréquentes sont les plis axillaires (Fig. 2) et inguinaux, la nuque. Parfois les lésions atteignent tous les plis de flexion, ou peuvent même être disséminées sur

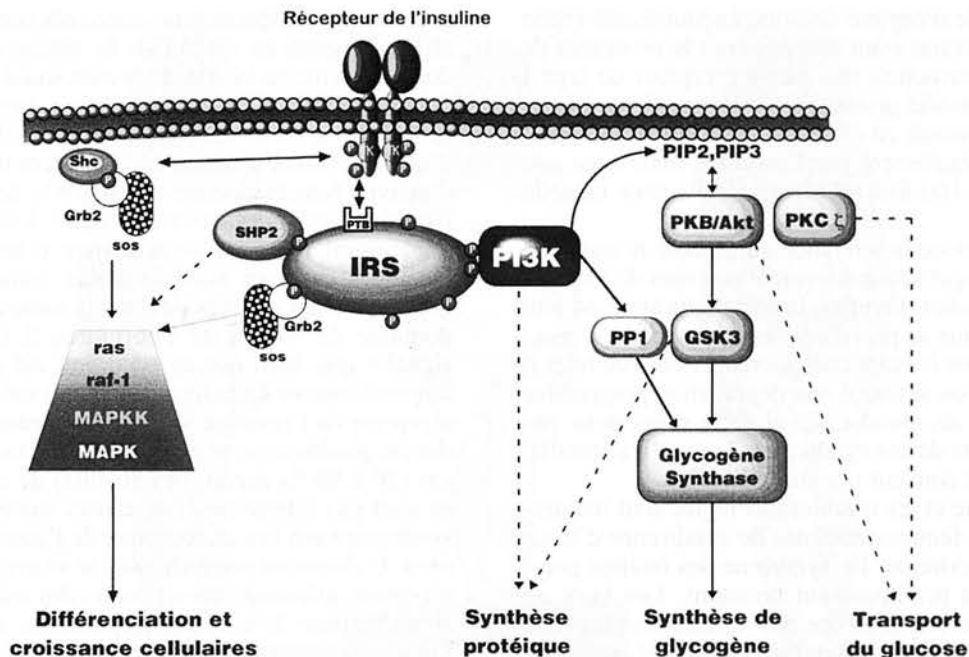


FIG. 1. – Schéma simplifié des voies de signalisation initiées par l'insuline.

Le récepteur de l'insuline, activé par la liaison de l'hormone, recrute à la membrane les protéines substrats, qu'il phosphoryle sur des résidus tyrosine spécifiques, leur permettant alors d'être reconnues par des protéines contenant une séquence d'acides aminés particulière appelée module SH2 (src homology 2).

Les protéines substrats appartiennent à deux familles jouant des rôles différents dans la transmission du message hormonal. La principale est la famille des IRSs (insulin receptor substrate), qui sont cytosoliques et peuvent, une fois activées par le récepteur, se relocaliser dans d'autres compartiments cellulaires, y adressant ainsi le message insuliniq. Ainsi l'enzyme phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K) est activée par sa liaison aux IRSs et phosphoryle des lipides membranaires. Cette phosphorylation permet d'activer d'autres enzymes, dont les protéines kinases PKB (ou Akt) et PK ζ , qui sont des sérine/thréonine kinases. Ce mécanisme est impliqué dans l'augmentation du transport du glucose sensible à l'insuline, assuré par la translocation membranaire des vésicules chargées du transporteur de glucose GLUT4 dans le muscle et le tissu adipeux. La PI3K est aussi le médiateur de l'insuline pour la stimulation de la synthèse de glycogène dans le foie et le muscle. Cet effet passe d'une part par l'activation de la protéine phosphatase PP1 qui stimule l'activité de la glycogène synthase en la déphosphorylant et d'autre part par l'inactivation de la glycogène synthase kinase 3 (GSK-3, enzyme qui inactive la glycogène synthase), assurée par une sérine phosphorylation induite par la PKB. Plusieurs isoformes d'IRSs participent à la transduction du signal insuliniq. L'étude des souris transgéniques invalidées pour l'une ou l'autre de ces isoformes indique qu'IRS1 interviendrait plutôt dans les phénomènes de croissance et de développement, et que l'action d'IRS2 prédominerait dans le métabolisme glucidique, en particulier dans le foie.

La deuxième famille de protéines substrats activées par le récepteur de l'insuline (ainsi que d'autres facteurs de croissance) est celle des protéines Shc. Une fois phosphorylée, Shc recrute Grb2, protéine à domaine SH2 associée à Sos, facteur d'échange de nucléotides à guanine, qui transloque à la membrane et active Ras et la cascade des MAP kinases, surtout importante pour la différenciation et la croissance cellulaires activées dans certaines cellules par l'insuline.

PIP2 : phosphatidylinositol biphosphate ; PIP3 : phosphatidylinositol triphosphate ; PTB : phosphotyrosine binding domain.

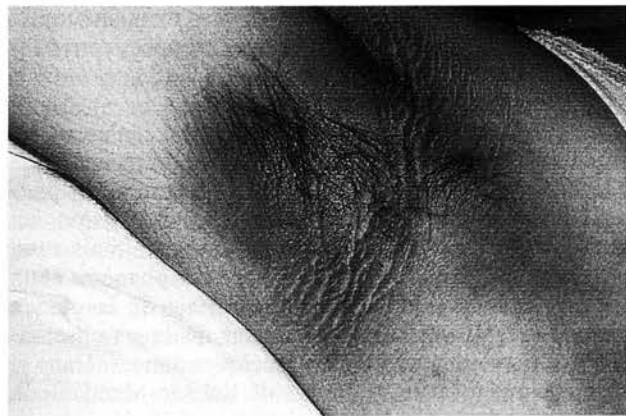


FIG. 2. – Acanthosis nigricans axillaire.

l'ensemble du corps. Les biopsies cutanées montrent un aspect caractéristique de papillomatose épidermique, d'hyperkératose avec infiltration du derme par des glycosaminoglycanes. En dehors des situations d'insulino-résistance, cette lésion cutanée peut aussi être de nature paranéoplasique (en particulier dans les cancers gastro-intestinaux). Dans les syndromes d'insulino-résistance extrême, l'*acanthosis nigricans* est pratiquement constant. Néanmoins, lorsqu'on le recherche systématiquement, on peut observer également ces lésions dans des états d'insulino-résistance plus modérée, comme dans l'obésité ou le syndrome des ovaires polykystiques. Le mécanisme responsable du développement de lésions d'*acanthosis nigricans* au cours de l'insulino-résistance reste mal compris. L'effet positif de l'insuline sur la croissance cellulaire est évoqué : cette action pourrait

passer soit par le récepteur de l'insuline lui-même (cette voie de signalisation étant épargnée par le processus de résistance à l'hormone), soit par le récepteur de type I des IGFs (insulin-like growth factors), stimulé par l'insuline en excès (on sait en effet que le récepteur de type I des IGFs peut également lier l'insuline, mais avec une affinité environ 100 fois inférieure à celle avec laquelle il lie l'IGF1).

– Les troubles de la tolérance au glucose n'apparaissent en général que secondairement au cours de l'évolution de ces maladies. En effet, la normoglycémie est tout d'abord maintenue au prix d'une sécrétion accrue d'insuline. Puis, lorsque les capacités sécrétoires des cellules β sont dépassées, on assiste à une dégradation progressive de la tolérance au glucose. Le diabète n'est donc pas constant au cours de ces syndromes. Lorsqu'il s'installe, le traitement est souvent très difficile.

– L'hirsutisme et les troubles des règles sont très fréquents chez les femmes atteintes de syndromes d'insulino-résistance extrême. Le syndrome des ovaires polykystiques y est pratiquement constant. Les taux de testostérone peuvent atteindre des valeurs très élevées, avec des signes de virilisation. Néanmoins cet aspect n'a été que très partiellement exploré chez ces patientes. Dans certains cas, la fertilité est paradoxalement normale. Comme pour l'*acanthosis nigricans*, les mécanismes pathogéniques sont mal compris. La stimulation excessive de la production des androgènes par l'ovaire pourrait être liée à l'action de l'insuline en excès *via* son propre récepteur ou le récepteur de type I des IGFs.

Altérations du récepteur de l'insuline

Les mutations du récepteur de l'insuline représentent la première cause moléculaire connue des syndromes d'insulino-résistance. Depuis 1988, plus de 60 altérations réparties sur l'ensemble du gène ont été rapportées. Elles ont été classées en cinq groupes par Taylor et coll. [2], dans l'esprit de la classification de Brown et Goldstein pour les mutations du gène du récepteur des LDL. Elles induisent une insulino-résistance soit en diminuant le nombre de récepteurs exprimés à la surface cellulaire, soit en altérant la fonction normale du récepteur. La classe de la mutation en cause n'est pas liée spécifiquement à un syndrome ou à un autre. Ces altérations moléculaires sont ainsi responsables du syndrome de Type A, du lépréchaunisme et du syndrome de Rabson-Mendenhall. Néanmoins, le polymorphisme génétique du récepteur de l'insuline intervient peu dans la physiopathologie du diabète de type 2 commun.

Le syndrome de Type A tel qu'il a été décrit par Kahn et coll. en 1976 [3] comporte dans les formes « classiques » la triade hyperinsulinisme, *acanthosis nigricans* et signes d'hyperandrogénie chez la femme, chez qui le diagnostic est plus facile en raison de l'hirsutisme important. C'est la forme la moins grave et la plus fréquente des syndromes liés à des mutations du gène du récepteur de l'insuline. Il peut parfois s'accompagner d'un faciès acromégaloïde, ou de crampes musculaires, sans qu'une relation génotype-phénotype ne soit évidente. Les muta-

tions les plus fréquemment retrouvées concernent un seul allèle du gène au niveau de la région codant pour le domaine tyrosine kinase de la sous-unité β . La mutation est dite dominante négative, c'est-à-dire que le dimère formé d'une sous-unité β issue de l'allèle normal et d'une sous-unité β mutée n'est pas fonctionnel en terme d'activité tyrosine kinase. Ainsi, 75 % des récepteurs de l'insuline ont une activité tyrosine kinase déficiente, expliquant l'insulino-résistance clinique majeure. Quelques cas sont associés à des mutations homozygotes, pouvant alors porter sur la sous-unité α dans le domaine de liaison de l'hormone. Il faut néanmoins signaler que, bien que ce syndrome ait été initialement rapporté comme étant lié à des mutations dans le gène du récepteur de l'insuline, on sait maintenant que la maladie est génétiquement hétérogène et dans la plupart des cas (70 à 90 % suivant les auteurs) de telles mutations ne sont pas retrouvées. Les causes moléculaires de ces syndromes non liés au récepteur de l'insuline sont inconnues. L'altération pourrait alors se situer au niveau post-récepteur, affectant l'un ou l'autre des relais des voies de signalisation. L'une des hypothèses actuellement à l'étude concerne la régulation négative du fonctionnement du récepteur ou des protéines IRSs par phosphorylation sur des résidus sérine, qui pourrait également expliquer l'insulino-résistance dans les syndromes des ovaires polykystiques [4]. Un défaut atteignant spécifiquement les voies de transduction conduisant aux effets métaboliques mais épargnant la signalisation de la prolifération activée par l'insuline pourrait être en cause dans l'insulino-résistance associée à la pseudo-acromégalie [5].

Le lépréchaunisme est une pathologie congénitale très rare, à transmission autosomique récessive, caractérisée par un retard de croissance intra-utérin et un faciès dysmorphique rappelant les gnomes du folklore irlandais (leprechauns en anglais). Il existe également une atrophie du tissu adipeux sous-cutané et une hypotrophie musculaire. Les signes de virilisation sont en général marqués chez les filles. Chez certains patients, des études ont mis en évidence, en plus de l'insulino-résistance, une altération dans les voies de signalisation de l'IGF1, de l'EGF (epidermal growth factor) et du PDGF (platelet-derived growth factor) [6]. Les défauts fonctionnels des récepteurs de l'insuline sont très hétérogènes mais une mutation dans chacun des allèles du gène est nécessaire pour conduire au phénotype. L'espérance de vie de ces enfants ne dépasse pas quelques mois.

Le syndrome de Rabson-Mendenhall est également lié à une altération des deux allèles du gène du récepteur de l'insuline. De révélation précoce, il associe aux signes d'insulino-résistance, comme le lépréchaunisme, un retard de croissance intra-utérin et post-natal, mais aussi une dysplasie dentaire, des anomalies des phanères et un faciès acromégaloïde. Une hypertrophie de la glande pinéale a également été décrite dans quelques observations. La survie peut atteindre quelques années. Dans le lépréchaunisme et le syndrome de Rabson-Mendenhall, on peut observer une hypoglycémie de jeûne et une hyperglycémie post-prandiale. Ces anomalies évoluent

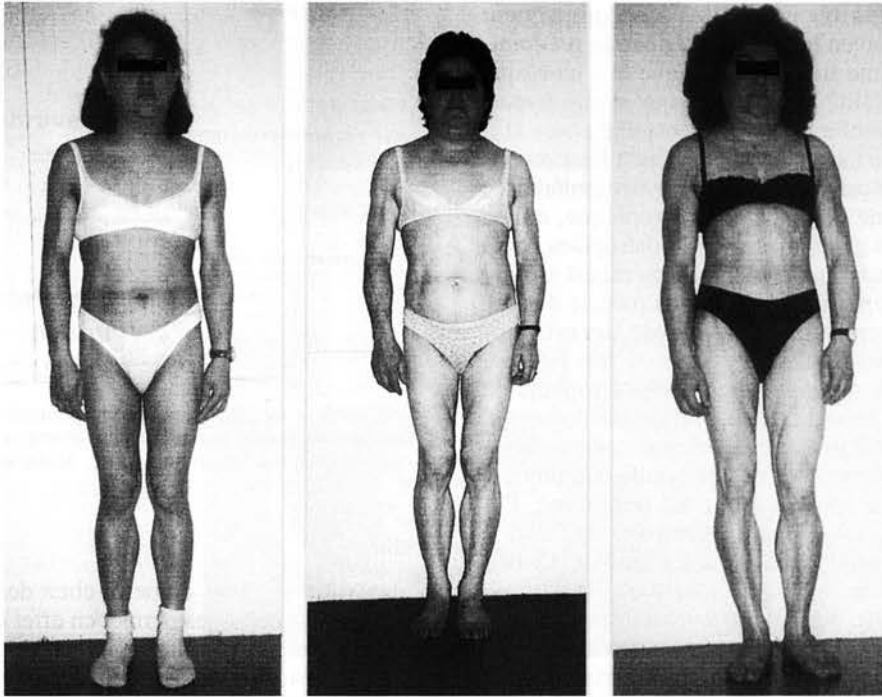


FIG. 3. – Patientes atteintes d'une lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan, porteuses de la mutation hétérozygote R482W du gène de la lamine A/C.

De gauche à droite : cas-index (24 ans), sa mère (42 ans), sa tante maternelle (39 ans).

vers l'acidocétose diabétique récurrente dans le syndrome de Rabson-Mendenhall. Les causes de l'hypoglycémie de jeûne, paradoxale dans ces syndromes où la résistance à l'insuline est majeure, ne sont pas claires. En effet, les animaux dont le gène du récepteur de l'insuline a été invalidé meurent très vite d'acidocétose diabétique mais ne présentent pas d'hypoglycémie [7, 8].

Des auto-anticorps dirigés contre le récepteur de l'insuline peuvent également altérer son activité. Il s'agit alors d'un syndrome d'insulino-résistance de Type B, qui apparaît généralement dans un contexte dysimmunitaire, soit définissant une maladie auto-immune bien caractérisée (comme un lupus érythémateux disséminé), soit suggérant une maladie immunologique (comme une augmentation de la vitesse de sédimentation, une protéinurie, des taux élevés d'anticorps anti-nucléaires ou une diminution de certains facteurs du complément). Les femmes sont plus fréquemment atteintes, et la maladie se manifeste en général par l'apparition rapidement progressive d'un diabète très insulino-résistant accompagné d'*acanthosis nigricans* et d'hirsutisme. Des hypoglycémies paradoxales, parfois gravissimes, peuvent être observées. On retrouve dans le sérum des patients des anticorps bloquant la liaison de l'insuline à son récepteur. Nous avons récemment montré que ces anticorps pouvaient aussi, probablement du fait de la modification conformationnelle du récepteur de l'insuline sur lequel ils se lient, être responsables d'une association stabilisée du récepteur avec les IRSs 1 et 2. Cette séquestration des substrats du récepteur est responsable d'une inhibition de la transduction à la fois par l'insuline et par l'IGF1 [9].

Le traitement est difficile, utilisant les traitements immunosuppresseurs non spécifiques conjointement à une insulinothérapie à très fortes doses.

Altération génétique de PPAR γ

Récemment, deux mutations différentes affectant le facteur de transcription adipocytaire PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) ont été rapportées chez des patients très insulino-résistants [10]. PPAR γ est un facteur transcriptionnel impliqué dans la différenciation du tissu adipeux. Par ailleurs, les médicaments de la classe des thiazolidinediones, qui permettent l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, agissent *via* leur liaison à PPAR γ . Les mutations décrites affectent le domaine de liaison du ligand de PPAR γ et réduisent fortement son activité transcriptionnelle. Elles ont un effet dominant négatif, et sont responsables à l'état hétérozygote d'un syndrome d'insulino-résistance majeure avec hypertension artérielle précoce. Le rôle de PPAR γ dans l'action de l'insuline n'est néanmoins pas très clair puisque les souris invalidées de façon hétérozygote pour ce gène ont une sensibilité à l'insuline améliorée [11].

Syndromes d'insulino-résistance extrême avec lipodystrophie

Certains syndromes de résistance majeure à l'insuline s'accompagnent d'anomalies de la répartition corporelle ou du développement du tissu adipeux. Ces lipodystrophies regroupent des pathologies hétérogènes, généti-

quement déterminées ou non. Elles s'accompagnent d'une dyslipidémie avec hypertriglycéridémie prédominante conduisant à une stéatose hépatique et à un risque important de pancréatite aiguë, ainsi que d'une hypertrophie musculaire conférant aux patients une allure athlétique. L'absence de tissu adipeux, réalisant l'aspect clinique lipoatrophique caractéristique, peut être généralisée ou partielle. Le terme de diabète lipoatrophique, qui se rapporte aux formes généralisées de lipoatrophies, où à la fois le tissu adipeux sous-cutané et viscéral est absent, définit deux phénotypes distincts. D'une part, le diabète lipoatrophique congénital ou syndrome de Berardinelli-Seip réalise une lipoatrophie néonatale ou très précoce dans l'enfance; d'autre part le diabète lipoatrophique à début retardé ou syndrome de Lawrence est défini par une lipoatrophie généralisée se développant secondairement, dans l'adolescence ou à l'âge adulte. La physiopathologie du diabète lipoatrophique est hétérogène. Les formes congénitales, autosomales récessives, sont liées à des régions génétiques différentes selon les familles [12-14]; récemment, l'un de ces loci a été identifié: il s'agit du gène *BSCL2* qui code pour la seipine, une protéine de fonction inconnue principalement exprimée dans le cerveau [31]. Les formes secondaires, dont certaines sont associées à des pathologies auto-immunes, ont une origine encore inconnue. De même, dans certains cas de lipodystrophies partielles acquises, on note la présence, néanmoins non constante, d'une atteinte rénale spécifique (glomérulonéphrite membrano-proliférative) et de signes de dysimmunité (baisse du facteur C3, maladies auto-immunes associées, sensibilité accrue aux infections et présence de facteur néphritique, un autoanticorps de type immunoglobuline G qui active la voie alterne du complément en stabilisant la C3 convertase) [15]. Cet anticorps entraînerait une lyse cellulaire dépendante du système du complément *in vitro* dans un modèle adipocytaire de rat [16]. Chez la souris, deux modèles de lipoatrophie généralisée ont été récemment développés. La modification génétique de ces animaux transgéniques conduit dans l'un et l'autre cas à l'altération de l'activité de certains facteurs de transcription impliqués dans le processus de différenciation adipocytaire, et le tableau clinique est très proche de celui du diabète lipoatrophique chez l'homme [17, 18]. Il a été suggéré que le déficit en leptine, consécutif à l'absence de tissu adipeux, serait à l'origine des troubles du métabolisme glucidique. En effet, le traitement par la leptine normalise la glycémie chez ces souris. L'hyperinsulinémie chronique serait secondaire au défaut de leptine et expliquerait à la fois la résistance à l'insuline portant sur le métabolisme glucidique (par inhibition de l'expression d'IRS2) et la conservation de la sensibilité à l'insuline du métabolisme lipidique (lipogenèse hépatique), par sur-expression du facteur de transcription SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein) [19] (Fig. 4). D'autres auteurs suggèrent qu'en l'absence de tissu adipeux, l'accumulation ectopique de triglycérides dans le muscle et le foie est à l'origine d'une altération de la signalisation par l'insuline, en particulier d'une diminution de l'activité PI3K induite par l'hormone. La trans-

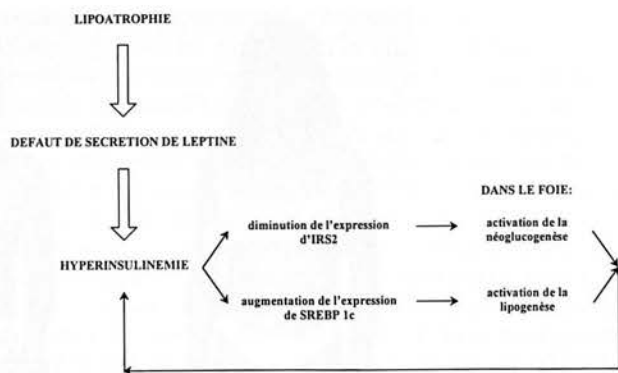


FIG. 4. – Le déficit en leptine pourrait être à l'origine d'une insulino-résistance portant sélectivement sur le métabolisme glucidique (d'après Shimomura *et al.*, *Molecular Cell*, 2000).

plantation de tissu adipeux chez des souris génétiquement lipoatrophiques permet en effet de réverser ces phénomènes et de rétablir une tolérance au glucose normale [20]. Ainsi, ces modèles murins sont en faveur d'une anomalie primitive du développement du tissu adipeux, responsable secondairement des troubles métaboliques.

La seule forme de lipodystrophie génétique partielle dont on connaisse le défaut moléculaire primitif est la lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan. Cette pathologie est caractérisée par une lipoatrophie siégeant au niveau de la partie inférieure du corps (membres inférieurs, fesses, tronc) et un excès de tissu adipeux dans la région cervico-faciale, réalisant un aspect pseudo-cushingoïde dans les formes les plus sévères. Cette répartition androïde caricaturale des graisses est associée à une insulino-résistance et une hypertriglycéridémie souvent majeures. Le risque de pancréatite aiguë peut mettre en jeu le pronostic vital. Très récemment, des mutations dans le gène de la lamine A/C, codant pour une protéine ubiquitaire tapissant la face interne de la membrane nucléaire, ont été montrées comme étant à l'origine de la maladie [21, 22]. Les lamines A et C, produites par épissage alternatif du même gène, appartiennent à la famille des filaments intermédiaires; elles s'homo- et s'hétéropolymérisent avec les lamines du type B pour former la lamina nucléaire à la face nucléoplasmique de l'enveloppe nucléaire (Fig. 5). Les altérations du métabolisme cellulaire engendrées par les mutations de cette protéine sont encore totalement inconnues. De plus, des mutations du gène de la lamine A/C, affectant des sites différents de ceux touchés dans la lipodystrophie familiale partielle, ont été montrées être responsables de la myopathie d'Emery-Dreifuss [23] (Fig. 6). Le fait que des mutations de la même protéine, à distribution ubiquitaire, entraînent soit une altération musculaire, soit une atteinte du tissu adipeux et du métabolisme glucido-lipidique, sans que ces phénotypes ne semblent pouvoir s'associer chez l'homme, reste inexplicé. Un autre exemple de l'association de troubles de la sensibilité à l'insuline et de la répartition du tissu adipeux, récemment

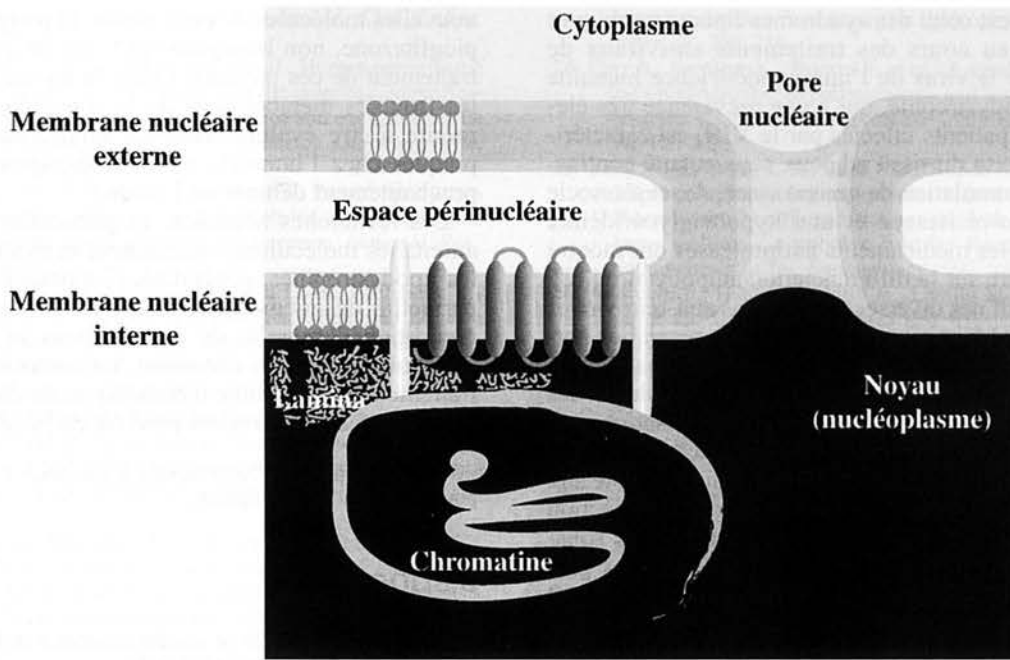


FIG. 5. – Structure de l'enveloppe nucléaire (d'après Hegele, *Nature Medicine*, 2000).

Les lamines A/C et B, qui appartiennent à la famille des filaments intermédiaires, s'homopolymérisent et s'hétéro-polymérisent pour former un réseau, la lamina, à la face nucléoplasmique de l'enveloppe nucléaire. La lamina participe au maintien de l'intégrité structurale du noyau et à l'organisation de la division cellulaire. Elle interagit avec des protéines intégrales de la membrane nucléaire et peut également s'associer avec la chromatine.

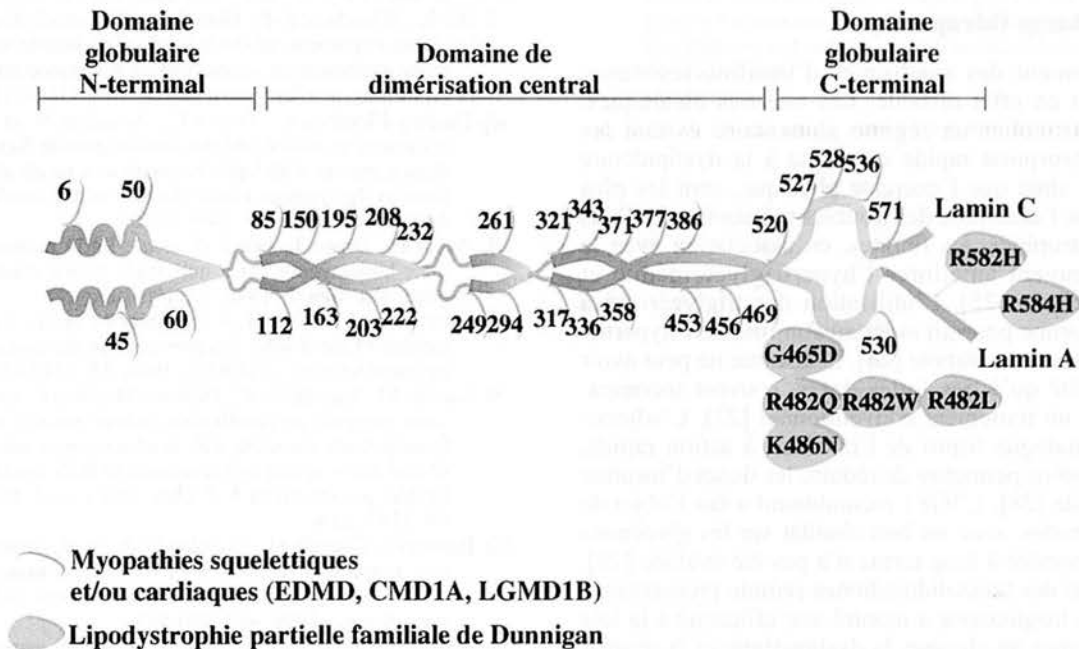


FIG. 6. – Mutations répertoriées dans les lamines A et C.

Elles sont associées soit à une myopathie squelettique et/ou cardiaque (positions des altérations moléculaires indiquées en jaune), soit à une lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan (mutations représentées en vert).

EDMD : Emery-Dreifuss muscular dystrophy.

CMD1A : dilated cardiomyopathy and conduction system disease.

LGMD1B : limb girdle muscular dystrophy with atrioventricular conduction disturbances.

individualisé, est celui des syndromes lipodystrophiques apparaissant au cours des traitements antiviraux de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). La lipodystrophie, qui a une prévalence très élevée parmi les patients infectés par le VIH, est caractérisée par une perte du tissu adipeux sous-cutané contrastant avec l'accumulation de graisse viscérale, et s'associe à une insulino-résistance et une hypertriglycéridémie [24]. *In vitro*, les médicaments antiprotéases ont montré un effet délétère sur la différenciation adipocytaire [32]. Le rôle respectif des diverses médications anti-rétrovirales et du contexte immunitaire est à l'étude. La répartition particulière du tissu adipeux est également probablement d'une importance majeure pour la physiopathologie des troubles. En effet, l'adipocyte, selon sa localisation anatomique, n'a pas les mêmes propriétés biologiques. En particulier, le tissu adipeux viscéral est plus sensible aux stimuli lipolytiques (catécholamines) et moins à l'action anti-lipolytique de l'insuline que le tissu adipeux sous-cutané. Ainsi, il libère plus facilement des acides gras libres, qui, empruntant le système porte, vont directement au foie où ils stimulent la néoglucogénèse et la synthèse des VLDL. De plus, les acides gras libres, en s'opposant à la captation du glucose, engendrent aussi une insulino-résistance périphérique. L'exercice physique, qui permet une distribution favorable des graisses corporelles, et peut-être certains médicaments prometteurs, sont donc particulièrement intéressants dans les lipodystrophies partielles où la localisation viscérale du tissu adipeux est prépondérante.

Prise en charge thérapeutique

Le traitement des syndromes d'insulino-résistance extrême est en effet difficile. Les mesures diététiques, avec en particulier un régime alimentaire évitant les sucres d'absorption rapide et adapté à la dyslipidémie éventuelle, ainsi que l'exercice physique, sont les plus efficaces sur l'ensemble des troubles métaboliques. Dans les lipodystrophies, les fibrates, en association avec le régime, peuvent améliorer l'hypertriglycéridémie et l'hyperglycémie [25]. L'utilisation des triglycérides à chaîne moyenne pourrait aider au contrôle de l'hypertriglycéridémie et du diabète [26]. L'insuline ne peut avoir une efficacité qu'à très fortes doses, souvent incompatibles avec un traitement conventionnel [27]. L'adjonction de l'analogie lispro de l'insuline, à action rapide, peut néanmoins permettre de réduire les doses d'insuline traditionnelle [28]. L'IGF1 recombinant a fait l'objet de quelques études, avec un bon résultat sur les glycémies mais son innocuité à long terme n'a pas été évaluée [29]. L'utilisation des thiazolidinediones semble prometteuse. En effet, la troglitazone a montré une efficacité à la fois sur la tolérance au glucose, la dyslipidémie et la répartition du tissu adipeux, permettant une augmentation de la quantité de graisse sous-cutanée chez des patients atteints de lipodystrophie généralisée ou partielle avec insulino-résistance [30]. Ce médicament, qui a été utilisé surtout aux États-Unis, est néanmoins très hépatotoxique et vient d'être retiré du commerce. La commercialisation de deux

nouvelles molécules de cette classe, la rosiglitazone et la pioglitazone, non hépatotoxiques, est un espoir pour le traitement de ces patients. Enfin, la leptine, efficace sur les troubles métaboliques de la souris lipoatrophique, mérite d'être évaluée dans les syndromes lipodystrophiques chez l'homme; un essai thérapeutique devrait prochainement débiter en France.

Les recherches actuelles, en particulier à partir des anomalies moléculaires récemment individualisées dans les lipodystrophies, généralisées ou partielles, devraient permettre de mieux appréhender les mécanismes de la répartition corporelle du tissu adipeux et des troubles métaboliques qui en découlent. La compréhension et le traitement du syndrome métabolique, du diabète de type 2 et de l'obésité devraient pouvoir en bénéficier.

Remerciements. – Nous tenons à remercier Laurence Grivot pour la réalisation des figures.

BIBLIOGRAPHIE

1. Reaven G.-M., Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988, 37, 1595-1607.
2. Taylor S.-I., Lilly lecture : molecular mechanisms of insulin resistance. Lessons from patients with mutations in the insulin receptor gene. *Diabetes*, 1992, 41, 1473-1490.
3. Kahn C.-R., Flier J.-S., Bar R.-S. *et al.*, The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. *N. Engl. J. Med.*, 1976, 294, 739-745.
4. Dunaif A., Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome : mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr. Rev.*, 1997, 18, 774-800.
5. Dib K., Whitehead J.-P., Humphreys P.-J. *et al.*, Impaired activation of phosphoinositide 3-kinase by insulin in fibroblasts from patients with severe insulin resistance and pseudoacromegaly. *J. Clin. Invest.*, 1998, 101, 1111-1120.
6. Desbois-Mouthon C., Danan C., Amselem S. *et al.*, Severe resistance to insulin and insulin-like growth factor-I in cells from a patient with leprechaunism as a result of two mutations in the tyrosine kinase domain of the insulin receptor. *Metabolism*, 1996, 45, 1493-1500.
7. Accili D., Drago J., Lee E.-J. *et al.*, Early neonatal death in mice homozygous for a null allele of the insulin receptor gene. *Nat. Genet.*, 1996, 12, 106-109.
8. Joshi R.-L., Lamothe B., Cordonnier N. *et al.*, Targeted disruption of the insulin receptor gene in the mouse results in neonatal lethality. *EMBO J.*, 1996, 15, 1542-1547.
9. Auclair M., Vigouroux C., Desbois-Mouthon C. *et al.*, Anti-insulin receptor autoantibodies induce insulin receptors to constitutively associate with insulin receptor substrate-1 and -2 and cause severe cell resistance to both insulin and insulin-like growth factor I. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84, 3197-3206.
10. Barroso I., Gurnell M., Crowley V.-E. *et al.*, Dominant negative mutations in human PPARgamma associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature*, 1999, 402, 880-883.
11. Kubota N., Terauchi Y., Miki H. *et al.*, PPAR gamma mediates high-fat diet-induced adipocyte hypertrophy and insulin resistance. *Mol. Cell.*, 1999, 4, 597-609.
12. Garg A., Wilson R., Barnes R. *et al.*, A gene for congenital generalized lipodystrophy maps to human chromosome 9q34. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84, 3390-3394.
13. Vigouroux C., Khalouf E., Bourut C. *et al.*, Genetic exclusion of 14 candidate genes in lipoatrophic diabetes using linkage

- analysis in 10 consanguineous families. *J. Clin. Endoc. Metab.*, 1997, 82, 3438-3441.
14. Vigouroux C., Fajas L., Khallouf E. *et al.*, Human peroxisome proliferator-activated receptor. Genetic mapping, identification of a variant in the coding sequence and exclusion as the gene responsible for lipotrophic diabetes. *Diabetes*, 1998, 47, 490-492.
 15. Levy Y., George J., Yona E., Shoenfeld Y., Partial lipodystrophy, mesangiocapillary glomerulonephritis, and complement dysregulation. An autoimmune phenomenon. *Immunol. Res.*, 1998, 18, 55-60.
 16. Mathieson P.-W., Wurzner R., Oliveria D.-B., Lachmann P.-J., Peters D.-K., Complement-mediated adipocyte lysis by nephritic factor sera. *J. Exp. Med.*, 1993, 177, 1827-1831.
 17. Moitra J., Mason M.-M., Olive M. *et al.*, Life without fat : a transgenic mouse. *Genes Dev.*, 1998, 12, 3168-3181.
 18. Shimomura I., Hammer R.-E., Richardson J.-A. *et al.*, Insulin resistance and diabetes mellitus in transgenic mice expressing nuclear SREBP-1c in adipose tissue : model for congenital generalized lipodystrophy. *Genes Dev.*, 1998, 12, 3182-3194.
 19. Shimomura I., Matsuda M., Hammer R.-E., Bashmakov Y., Brown M.-S., Goldstein J.-L., Decreased IRS-2 and increased SREBP-1c leads to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice. *Molecular Cell*, 2000, 6, 1-20.
 20. Kim J.K., Gavrilova O., Chen Y., Reitman M.-L., Shulman G.-I., Mechanism of insulin resistance in A-ZIP/F-1 fatless mice. *J. Biol. Chem.*, 2000, 275, 8456-8460.
 21. Shackleton S., Lloyd D.-J., Jackson S.-N.-J. *et al.* LMNA, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy. *Nature Genet.*, 2000, 24, 153-156.
 22. Vigouroux C., Magré J., Vantyghem M.-C. *et al.*, Lamin A/C gene : sex-determined expression of mutations in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy and absence of coding mutations in congenital and acquired generalized lipotrophy. *Diabetes*, 2000, 49, 1958-1962.
 23. Bonne G., Raffaele Di Barletta M.-R., Varnous S. *et al.*, Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery-Dreyfuss muscular dystrophy. *Nature Genet.*, 1999, 21, 285-288.
 24. Carr A., Samaras K., Burton S. *et al.*, A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS*, 1998, 12, F51-F58.
 25. Panz V.-R., Wing J.-R., Raal F.-J., Kedda M.-A., Joffe B.-I., Improved glucose tolerance after effective lipid-lowering therapy with bezafibrate in a patient with lipotrophic diabetes mellitus : a putative role for Randle's cycle in its pathogenesis? *Clin. Endocrinol.*, 1997, 46, 365-368.
 26. Andreelli F., Hanaire-BROUTIN H., Laville M., Riou J.-P., Thivolet C., Effets spécifiques des triglycérides à chaîne moyenne (TCM) chez les patients diabétiques lipotrophiques. *Diabetes Metab.*, 2000, 26, O44.
 27. Meyer L., Hadjadj S., Guerci B., Delbachian I., Ziegler O., Drouin P., Lipotrophic diabetes mellitus treated by continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Metab.*, 1998, 23, 544-546.
 28. Vantyghem M.-C., Vigouroux C., Magré J. *et al.*, Late-onset lipotrophic diabetes : phenotypic and genotypic familial studies and effect of treatment with metformin and lispro insulin analog. *Diabetes Care*, 1999, 22, 1374-1376.
 29. Vestergaard H., Rossen M., Urhammer S.-A., Muller J., Pedersen O., Short- and long-term metabolic effects of recombinant human IGF-I treatment in patients with severe insulin resistance and diabetes mellitus. *Eur. J. Endocrinol.*, 1997, 136, 475-482.
 30. Arioglu E., Duncan-Morin J., Sebring N. *et al.*, Efficacy and safety of troglitazone in the treatment of lipodystrophy syndromes. *Ann. Intern. Med.*, 2000, 133, 263-274.
 31. Magré J., Delépine M., Khallouf E. *et al.*, Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nature Genetics*, 2001, 28, 365-370.
 32. Caron M., Auclair M., Vigouroux C. *et al.*, The HIV-protease inhibitor indinavir impairs sterol regulatory element-binding protein 1 intranuclear localization, inhibits preadipocyte differentiation, and induces insulin resistance. *Diabetes*, 2001, 50, 1378-1388.

