



SYNDROMES D'INSULINO-RESISTANCE AVEC OU SANS LIPODYSTROPHIES

Référence : **ANPGM_ 109**

Page : 1/10
 Numéro de version : **1.0**

Date de Création : **Février 2011**

Date de validation en assemblée plénière: **12/03/2012**

Date de la remise à jour :

Motif :

Validation :

	Nom	Hôpital	Date
Rédacteur(s)	<i>Dr Olivier Lascols</i>	<i>Commun de Biologie et Génétique Moléculaires Hôpital Saint Antoine, APHP , Paris</i>	Février 2011
	<i>Validation : Dr Corinne Vigouroux</i>	<i>Service de Biochimie et Hormonologie, Hôpital Tenon Service d'Endocrinologie, Hôpital Saint Antoine, AP-HP, Paris</i>	
Vérificateur(s)	Sous-groupe Diabète		
Approbateur(s)	<u>Bureau ANPGM :</u>		12/03/2012
	Michel GOOSSENS	Hôpital Henri Mondor-APHP	
	Marc DELPECH	Hôpital Cochin-APHP	
	Michel VIDAUD	Hôpital Cochin-APHP	



SYNDROMES D'INSULINO-RESISTANCE AVEC OU SANS LIPODYSTROPHIES

Référence : **ANPGM_109**

Page : 2/10
Numéro de version : **1.0**

SOMMAIRE

I Rappels sur la pathologie	p. 3
II Pré requis pour l'analyse génétique	p. 5
III Arbre décisionnel pour l'analyse génétique	p. 5
A. Syndromes d'insulino-résistance sans lipodystrophie	p. 6
B. Syndromes d'insulino-résistance avec lipodystrophie	p. 7
IV Liste des laboratoires	p. 8
Annexe 1 : feuille de demande	p. 9
Annexe 2 : renseignements cliniques	p. 10

**SYNDROMES D'INSULINO-RESISTANCE AVEC OU SANS LIPODYSTROPHIES**

Référence : ANPGM_109

Page : 3/10
Numéro de version : 1.0**I Rappels sur la pathologie :**

L'insulino-résistance se définit par une diminution de l'effet biologique de l'insuline sur ses différents tissus cibles (foie, muscle, tissu adipeux). Ainsi, dans cet état, des quantités d'insuline supérieures à la normale sont nécessaires pour maintenir l'homéostasie glucidique. Si des insulino-résistances peuvent s'exprimer physiologiquement au cours de la puberté, de la grossesse ou du grand âge, diverses situations pathologiques peuvent conduire à son expression et à l'apparition des complications associées (diabète, syndrome métabolique, stéatose hépatique, syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Les formes d'insulino-résistances sévères ou majeures sont des syndromes rares, pour la plupart d'origine génétique, associés ou non à une répartition anormale, voire à une absence de tissu adipeux (lipodystrophie).

A. SYNDROMES D'INSULINO-RESISTANCE SANS LIPODYSTROPHIE

Les mutations du **gène *INSR*** (OMIM 147670) codant le récepteur à l'insuline sont responsables de certains cas de syndrome de Type A, du lépréchaunisme et du syndrome de Rabson-Mendenhall.

Le syndrome de Type A comporte dans les formes « classiques » la triade hyperinsulinisme, *acanthosis nigricans* et signes d'hyperandrogénie chez la femme, pour laquelle le diagnostic est plus facile en raison de l'hirsutisme important. Il peut parfois s'accompagner d'un faciès acromégaloïde et d'une hypertrophie musculaire. Le phénotype se constitue progressivement et un diabète se développe le plus souvent à la puberté ou chez le jeune adulte. Les mutations 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 transmission est alors autosomale dominante). Quelques cas sont associés à des mutations homozygotes, pouvant alors porter sur la sous-unité α dans le domaine de liaison de l'hormone. Cependant, 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 (75 à 90%) de telles mutations ne sont pas retrouvées. Les causes moléculaires de ces syndromes non liés au récepteur de l'insuline sont inconnues.

Le lépréchaunisme (ou syndrome de Donohue) et **le syndrome de Rabson-Mendenhall** sont des pathologies congénitales très rare, de transmission autosomique récessive, caractérisées par un retard de croissance intra-utérin et post-natal et un faciès dysmorphique. Il existe également une atrophie du tissu adipeux sous-cutané et une hypotrophie musculaire. Les signes de virilisation sont en général marqués. L'insulino-résistance est majeure. L'hyperglycémie chronique est fréquente mais des hypoglycémies paradoxales peuvent survenir. L'espérance de vie ne dépasse pas quelques mois dans le lépréchaunisme tandis que le syndrome de Rabson-Mendenhall, dans lequel on peut voir aussi une dysplasie dentaire, des anomalies des phanères et un faciès acromégaloïde, est compatible avec une survie plus prolongée dans l'enfance. Une hypertrophie de l'épiphyse a également été décrite dans quelques observations.

Dans les syndromes d'insulino-résistance liés à des altérations du récepteur de l'insuline, la concentration sérique des adipokines (hormones sécrétées par le tissu adipeux) a un profil particulier qui peut aider dans la stratégie diagnostique. En effet, la concentration de leptine, qui est proportionnelle à la quantité de masse grasse, reste normale dans le syndrome de type A, tandis que la concentration d'adiponectine est élevée. Ce dernier critère est spécifique des altérations du récepteur de l'insuline : en effet l'adiponectine est basse dans tous les autres syndromes de résistance à l'insuline.

Dans ces syndromes, la recherche d'une altération génétique chez les apparentés, en particulier les parents, se justifie d'une part par le dépistage du syndrome de type A en cas d'altération hétérozygote du gène du récepteur de l'insuline, et d'autre part pour guider le diagnostic anténatal ultérieur.



SYNDROMES D'INSULINO-RESISTANCE AVEC OU SANS LIPODYSTROPHIES

Référence : **ANPGM_109**

Page : 4/10
Numéro de version : **1.0**

B. SYNDROMES D'INSULINO-RESISTANCE AVEC LIPODYSTROPHIE

Certains syndromes de résistance sévère à l'insuline s'accompagnent d'anomalies de la répartition corporelle ou du développement du tissu adipeux. Ces lipodystrophies regroupent des pathologies hétérogènes, génétiquement déterminées ou non. Elles s'accompagnent d'une dyslipidémie avec HDL-cholestérol bas et hypertriglycéridémie prédominante conduisant à un risque important de pancréatite aiguë, d'une stéatose hépatique et d'une hypertrophie musculaire conférant aux patients une allure athlétique. Un diabète très insulino-résistant s'installe souvent secondairement. La leptine et l'adiponectine sériques sont basses. L'absence de tissu adipeux, réalisant l'aspect clinique lipoatrophique caractéristique, peut être généralisé ou partielle. Les lipodystrophies d'origine génétique peuvent être classées en 2 grands types de pathologies monogéniques :

Les lipodystrophies généralisées congénitales (CGL 1 à 4) ou syndromes de Berardinelli-Seip, sont des pathologies très rares, de transmission autosomale récessive, dans lesquelles la lipoatrophie généralisée est néonatale ou très précoce dans l'enfance. Une organomégalie, en particulier une cardiopathie hypertrophique, peut s'associer au syndrome lipodystrophique. Quatre gènes morbides ont actuellement été identifiés. Le **gène BSCL1** (OMIM 608594), code l'enzyme AGPAT2 (1-acylglycérol-3-phosphate-acyltransférase) qui participe à la synthèse des triglycérides adipocytaires. Le **gène BSCL2** (OMIM 269700) code la seipine qui pourrait contribuer à la formation de la gouttelette lipidique adipocytaire. Plus de 90% des CGL sont associées à des mutations dans l'un de ces 2 gènes. Par rapport au CGL1, le CGL2 conduit à une lipoatrophie plus sévère, souvent associée à une déficience intellectuelle, avec une concentration sérique d'adiponectine plus élevée. Quelques cas rares de CGL concernent des mutations du **gène BSCL3** ou **CAV1** (OMIM 601047) codant la cavéoline 1 et du **gène PTRF** (OMIM 603198) codant la cavine, 2 protéines associées aux caveolae membranaires impliquées dans la signalisation et l'endocytose. La lipoatrophie généralisée congénitale liée aux mutations de **PTRF** (CGL4) s'associe à des signes de dystrophie musculaire et à des troubles de la conduction cardiaque.

Les lipodystrophies partielles sont représentées tout d'abord par les formes familiales (**FPLD**), de transmission dominante et d'expression post-pubertaire, pour lesquelles des mutations hétérozygotes ont principalement été identifiées soit dans le **gène LMNA** (OMIM 150330) codant une des protéines de la lamina nucléaire la lamine A/C, soit dans le **gène PPARG** (OMIM 601487) codant le facteur de transcription adipogénique PPAR γ .

Le syndrome de Dunnigan ou FPLD2, associée à des mutations du gène **LMNA**, est caractérisé 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 donnant une répartition androïde caricaturale des graisses. Certaines formes atypiques peuvent également être associées à un syndrome métabolique avec obésité androïde ou à des signes de vieillissement précoce. Par ailleurs, des formes mutées homozygotes du gène **LMNA** ont récemment été caractérisées et se traduisent par une insulino-résistance majeure précoce.

Le phénotype FPLD3, associé à des mutations du gène **PPARG**, est caractérisé par une lipoatrophie des membres, une hypertrophie musculaire, une hypertension artérielle et une dyslipidémie marquées.

Enfin, il a été récemment décrit dans des formes de lipodystrophie partielle, la présence de mutations de gènes codant 2 protéines associées aux gouttelettes lipidiques adipocytaires. Il s'agit du **gène PLIN1** (OMIM 170290) codant la périlipine, et du **gène CIDEC** (OMIM 612120).



SYNDROMES D'INSULINO-RESISTANCE AVEC OU SANS LIPODYSTROPHIES

Référence : **ANPGM_109**

Page : 5/10
Numéro de version : **1.0**

II Pré requis pour l'analyse génétique

Deux prélèvements de 7,5 ml de sang sur EDTA pour un adulte et de 5 ml pour un enfant sont nécessaires.

La quantité de prélèvements peut être réduite à 2 ml chez les nouveau-nés, au risque de devoir les re-prélever ultérieurement.

L'analyse est également possible à partir d'un envoi d'ADN déjà extrait.

Les documents à joindre au prélèvement sont :

- Fiche de renseignements clinico-biologiques (cf annexe)
- Consentement à l'étude génétique

III Arbre décisionnel pour l'analyse génétique

Les analyses génétiques concernent les patients et leurs apparentés.

➤ *Proposant*

Du fait de l'importante hétérogénéité génétique, le patient sera inclus dans un schéma de stratégie diagnostique en fonction de son phénotype, analysé grâce aux arguments cliniques, biologiques et familiaux. Une fiche de renseignements clinico-biologiques à compléter par les cliniciens prescripteurs a été élaborée en collaboration avec les endocrinologues. Cette fiche est présentée en annexe.

Les mutations des régions codantes et péri-exoniques des gènes concernés sont recherchées par séquençage direct bi-directionnel.

➤ *Conseil génétique des apparentés d'un sujet atteint.*

Les études familiales sont justifiées en cas de bénéfices directs pour les patients et permettent de trancher entre mutation délétère et polymorphisme. Les membres atteints et non atteints, dits asymptomatiques, peuvent être prélevés au décours d'une consultation médicale spécialisée suivant le Décret n°2008-321 du 4 avril 2008 (JO 6 avril 2008).

Pour les apparentés, la recherche se limite à la mutation identifiée chez le sujet atteint. Le résultat se traduira, le cas échéant, par un suivi et un traitement adaptés et une information sur le risque de transmission.

➤ *Diagnostic prénatal*

Le diagnostic prénatal est envisagé au cas par cas pour les formes graves d'insulino-résistance majeure. Dans ce cas, la ou les mutations doit (doivent) avoir été identifiées chez les parents.

Lorsqu'il est nécessaire, ce diagnostic prénatal est réalisé en collaboration avec un centre agréé : le service de génétique moléculaire de l'Hôpital Henri Mondor.

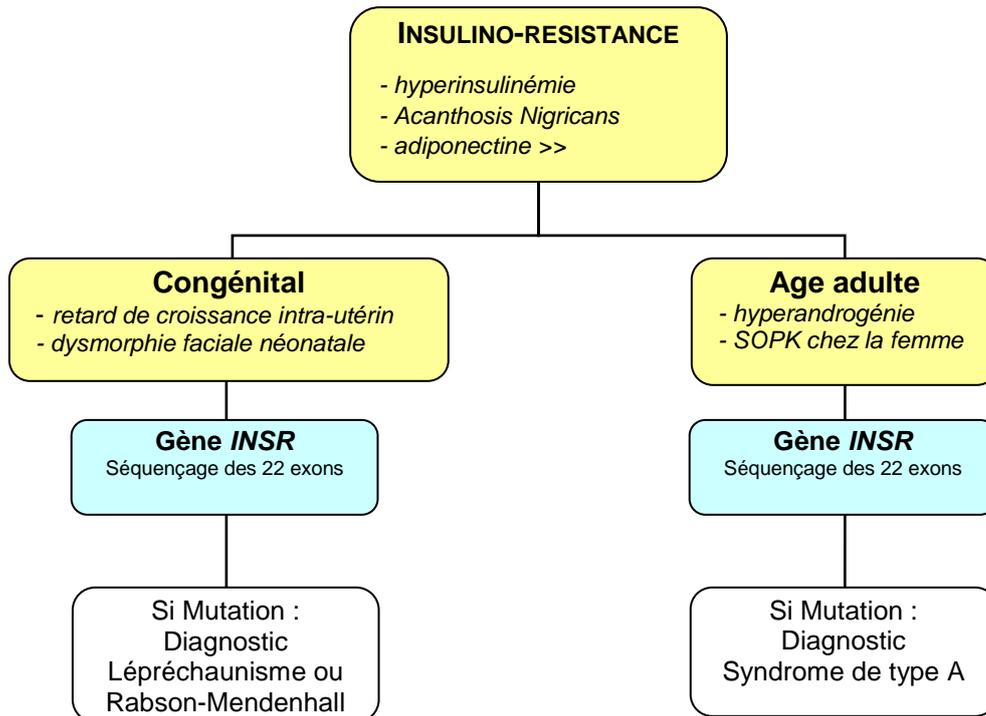


SYNDROMES D'INSULINO-RESISTANCE AVEC OU SANS LIPODYSTROPHIES

Référence : ANPGM_109

Page : 6/10
Numéro de version : 1.0

A. Arbre décisionnel des syndromes d'insulino-résistance sans lipodystrophie



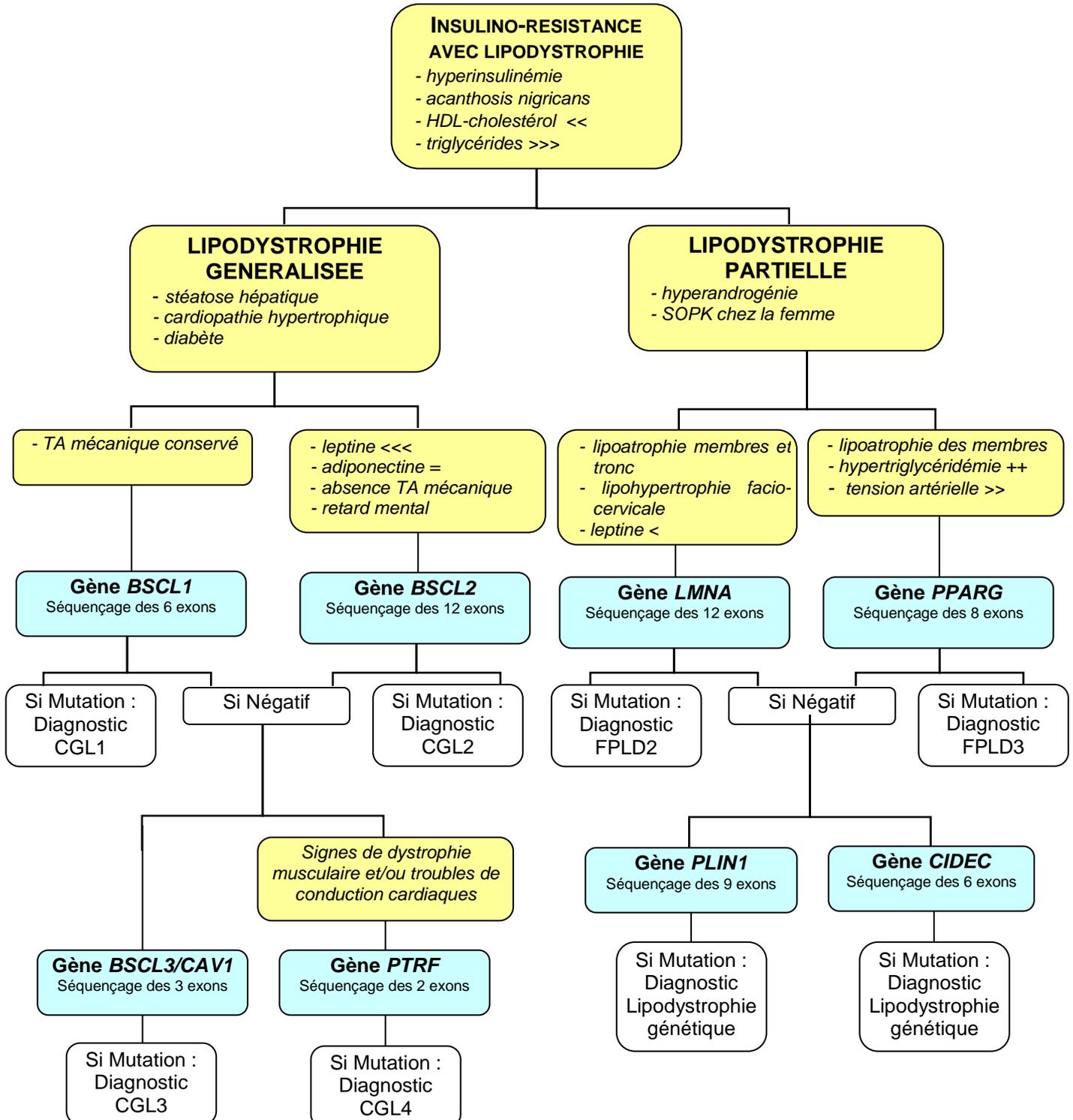


SYNDROMES D'INSULINO-RESISTANCE AVEC OU SANS LIPODYSTROPHIES

Référence : ANPGM_109

Page : 7/10
 Numéro de version : 1.0

B. Arbre décisionnel des syndromes d'insulino-résistance avec lipodystrophie





SYNDROMES D'INSULINO-RESISTANCE AVEC OU SANS LIPODYSTROPHIES

Référence : **ANPGM_109**

Page : 8/10
 Numéro de version : **1.0**

IV. Liste des laboratoires de diagnostic moléculaire pour les diabètes avec insulino-résistance sévère

		Gènes étudiés						
		BSCL1 BSCL2 BSCL3	CIDEA	INSR	LMNA	PLIN1	PPARG	PTRF
Paris, Saint Antoine	O. Lascols	x	x	x	x	x	x	x



SYNDROMES D'INSULINO-RESISTANCE AVEC OU SANS LIPODYSTROPHIES

Référence : ANPGM_109

Page : 10/10
Numéro de version : 1.0

AP-HP	HOPITAL SAINT-ANTOINE	POLE BIOLOGIE-IMAGERIE																								
Critères CLINICO-BILOGIQUES DE DIAGNOSTIC																										
Examen de Génétique Moléculaire : Syndrome d'insulino-résistance et/ou de lipodystrophie																										
<p>MORPHOTYPE</p> <ul style="list-style-type: none"> o Poids : kg Taille : m BMI : kg/m² o Si obésité : <input type="checkbox"/> androïde <input type="checkbox"/> gynéoïde <input type="checkbox"/> généralisée o Hypertrophie musculaire : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <p>Localisation :</p>	<p>DYSLIPIDEMIE</p> <ul style="list-style-type: none"> o Triglycérides : mmole/l Traitement hypolipémiant o Cholestérol total : mmole/l o LDL cholestérol : mmole/l o HDL cholestérol : mmole/l 	<p>AUTRES SIGNES</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypertension artérielle <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non valeur : Traitement : <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>▪ Ovaires polykystiques et/ou hyperandrogénie</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td style="text-align: center;">nd*</td> </tr> <tr> <td>▪ Stéatose et/ou cirrhose hépatique</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td style="text-align: center;">nd*</td> </tr> <tr> <td>▪ Cardiopathie (trouble du rythme ou de conduction)</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td style="text-align: center;">nd*</td> </tr> <tr> <td>▪ Maladies autoimmunes associées</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td style="text-align: center;">nd*</td> </tr> <tr> <td>▪ Signes cutanés</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td style="text-align: center;">nd*</td> </tr> <tr> <td>▪ Signes musculaires</td> <td style="text-align: center;">oui</td> <td style="text-align: center;">non</td> <td style="text-align: center;">nd*</td> </tr> </table> <p style="text-align: right; font-size: small;">(nd* : non déterminé)</p>	▪ Ovaires polykystiques et/ou hyperandrogénie	oui	non	nd*	▪ Stéatose et/ou cirrhose hépatique	oui	non	nd*	▪ Cardiopathie (trouble du rythme ou de conduction)	oui	non	nd*	▪ Maladies autoimmunes associées	oui	non	nd*	▪ Signes cutanés	oui	non	nd*	▪ Signes musculaires	oui	non	nd*
▪ Ovaires polykystiques et/ou hyperandrogénie	oui	non	nd*																							
▪ Stéatose et/ou cirrhose hépatique	oui	non	nd*																							
▪ Cardiopathie (trouble du rythme ou de conduction)	oui	non	nd*																							
▪ Maladies autoimmunes associées	oui	non	nd*																							
▪ Signes cutanés	oui	non	nd*																							
▪ Signes musculaires	oui	non	nd*																							
<p>LIPODYSTROPHIE : <input type="checkbox"/> aucune <input type="checkbox"/> partielle <input type="checkbox"/> généralisée</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lipoatrophie <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>membres inférieurs</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>membres supérieurs</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>tronc</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>visage</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>.....</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </table> ▪ Lipohypertrophie <ul style="list-style-type: none"> facio-cervicale (cushingoïde) <input type="checkbox"/> bosse de bison <input type="checkbox"/> abdominale <input type="checkbox"/> lipomes : <input type="checkbox"/> <p>Age d'apparition : an</p>	membres inférieurs	<input type="checkbox"/>	membres supérieurs	<input type="checkbox"/>	tronc	<input type="checkbox"/>	visage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<p>INSULINO-RESISTANCE <input type="checkbox"/> Hyperinsulinisme <input type="checkbox"/> Diabète</p> <ul style="list-style-type: none"> o Glycémie à jeun : mmole/l o Insulinémie à jeun : mU/l o HGPO <input type="checkbox"/> Glycémie T120 : mmole/l <li style="padding-left: 20px;"><input type="checkbox"/> Insulinémie T120 : mU/l <p>Traitement par insuline <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> dose journalière : U/kg/j</p> <p style="padding-left: 20px;">non</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Acanthosis nigricans <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> absence <input type="checkbox"/> peu étendu <input type="checkbox"/> étendu <input type="checkbox"/> très étendu 	<p>DIAGNOSTIC CLINIQUE SUSPECTE</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Insulino-résistance de type A <input type="checkbox"/> Léprechaunisme (syndrome de Donohue) <input type="checkbox"/> Syndrome de Rabson-Mendenhall <input type="checkbox"/> Lipodystrophie généralisée congénitale <p>DIAGNOSTIC CLINIQUE SUSPECTE</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> athérosclérose précoce (<50 ans) autres : <p>Autres signes cliniques :</p>														
membres inférieurs	<input type="checkbox"/>																									
membres supérieurs	<input type="checkbox"/>																									
tronc	<input type="checkbox"/>																									
visage	<input type="checkbox"/>																									
.....	<input type="checkbox"/>																									
<p>Antécédents familiaux : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> inconnu</p> <p style="text-align: center; font-size: small;">Si OUI, joindre un arbre généalogique en indiquant le cas index et les apparentés atteints, avec les dates de naissance et le phénotype clinique.</p> <p style="text-align: center; font-size: x-small; font-style: italic;">Vérifier la conformité de votre demande d'examen(s) en cochant les cases nécessaires au recto et au verso de ce document</p>																										