

Leptine, adiponectine, syndromes lipodystrophiques et d'insulino-résistance sévère

Leptin, adiponectin, lipodystrophic and severe insulin resistance syndromes

Camille Vatié^{1,2}
Isabelle Jéru^{1,3}
Soraya Fellahi^{1,4}
Jacqueline Capeau¹
Jean-Philippe Bastard^{1,4,5}
Corinne Vigouroux^{1,2,3}
Pour le groupe de travail
RIHN Adipokines^a

¹ Sorbonne Université, Inserm UMR_S 938, Centre de recherche Saint-Antoine, Institut hospitalo-universitaire de cardio-métabolisme et nutrition (ICAN), Paris, France

² Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Antoine, Centre national de référence des pathologies rares de l'insulino-sécrétion et de l'insulino-sensibilité (PRISIS), Service d'endocrinologie, diabétologie et endocrinologie de la reproduction, Paris, France

³ Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Antoine, Laboratoire commun de biologie et génétique moléculaires, Paris, France

⁴ Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Tenon, Service de biochimie et hormonologie, UF Bio-marqueurs inflammatoires et métaboliques, Paris, France

⁵ Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpitaux universitaires Henri Mondor, Département de biochimie-pharmacologie-biologie moléculaire-génétique médicale, Créteil, France

^a **Membres du groupe de travail RIHN Adipokines** : Jean-Philippe Bastard, Jacqueline Capeau, Rim Charchour, Christine Collet, Charlotte Cuerq, Diane Dufour-Rainfray, Soraya Fellahi, Annelise Genoux, Jean Guibourdenche, Isabelle Jéru, Jean-Marc Lacorte, Gilles Morineau, Camille Vatié, Corinne Vigouroux

Article reçu le 03 avril 2020,
accepté le 06 avril 2020

Correspondance : C. Vatié
<camille.vatier@aphp.fr>

Résumé. La leptine et l'adiponectine sont deux adipokines actuellement utilisées comme biomarqueurs d'orientation diagnostique et de phénotypage dans les syndromes lipodystrophiques et les syndromes d'insulino-résistance sévère. Les valeurs de ces biomarqueurs ont également un impact sur la prise en charge thérapeutique des patients. Ces aspects, ainsi que notre expérience comme centre référent national, sont décrits dans cette brève mise au point.

Mots clés : adiponectine, leptine, lipodystrophies, insulino-résistance, metreleptine

Abstract. Leptin and adiponectin are two adipokines currently used as biomarkers for diagnostic orientation and phenotyping in syndromes of lipodystrophy and severe insulin resistance. The level of these biomarkers also has an impact on the therapeutic management of the patients. These aspects, as well as our experience as a reference center, are described in this brief overview.

Key words: adiponectin, leptin, lipodystrophies, insulin resistance, metreleptine

Les syndromes lipodystrophiques sont des maladies rares et hétérogènes associant une perte totale ou partielle de la masse grasse corporelle et des altérations métaboliques dont l'insulino-résistance, l'hypertriglycéridémie et la stéatose hépatique. Ces pathologies résultent le plus souvent soit d'une anomalie génétique affectant une protéine impliquée dans la différenciation, la structure et/ou les fonctions des adipocytes, soit de pathologies inflammatoires, dysimmunitaires et/ou iatrogéniques avec retentissement adipocytaire [1]. Certains syndromes lipodystrophiques s'intègrent dans des maladies complexes multi-systémiques. Les syndromes d'insulino-résistance majeure, sans modification marquée de la quantité ou répartition du tissu adipeux, résultent le plus souvent d'une anomalie génétique, en particulier une mutation du récepteur de l'insuline, ou acquise, comme des auto-anticorps contre ce récepteur.

Leptine

La détermination des concentrations sériques de leptine chez les patients atteints de syndromes lipodystrophiques, comparée à celle des patients atteints d'obésité ou de syndrome métabolique, a contribué à améliorer la compréhension de la biologie adipocytaire. Elle a également aidé à décrypter les mécanismes physiopathologiques de ces maladies, qui, malgré des présentations cliniques différentes, partagent souvent les mêmes complications métaboliques [2]. De façon importante, la leptinémie reste corrélée à la proportion de masse grasse corporelle chez les patients lipodystrophiques [3]. Ainsi, alors que des concentrations élevées de leptine sérique s'associent à une résistance à la leptine dans la grande majorité des phénotypes d'obésité, le déficit en leptine a un impact clinique et biologique majeur dans les lipodystrophies. Les patients lipodystrophiques, déficitaires en leptine, présentent en effet une hyperphagie majeure qui aggrave les complications métaboliques de la maladie [4].

Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été décrits dans les syndromes lipodystrophiques. Quels qu'ils soient, ils convergent tous vers un défaut primaire de l'adipocyte, conduisant secondairement aux altérations métaboliques. Il existe de nombreuses formes monogéniques de syndromes lipodystrophiques. En effet, à ce jour, des variants pathogènes de plus de 25 gènes différents sont impliqués dans ces syndromes [1]. Nous ne décrivons pas ici en détail les voies par lesquelles chaque variant pathogène affecte les adipocytes. Néanmoins, certains mécanismes physiopathologiques généraux émergent clairement des études fonctionnelles des variants. Ainsi, les mutations de plusieurs gènes (incluant *AGPAT2*, *BSCL2*, *CAVI*, *CAVIN1*, *LMNA*, *PPARG*, *PLIN1*, *CIDEA*, *LIPE*) peuvent perturber la régulation transcriptionnelle de l'adipogenèse, la

synthèse des triglycérides adipocytaires, la structure de la gouttelette lipidique des adipocytes et/ou la voie métabolique de la lipolyse. D'autres anomalies génétiques conduisent à une sénescence prématurée des adipocytes, par anomalie de la réparation de l'ADN, du cycle cellulaire et/ou du recrutement des cellules souches. Des altérations génétiques de l'immunoprotéasome ou d'autres régulateurs des voies de l'inflammation ou de l'immunité, ou encore de protéines mitochondriales, peuvent également avoir des conséquences sur les fonctions adipocytaires, et ont été récemment impliquées dans différentes formes de syndromes lipodystrophiques. Parmi les formes de syndromes lipodystrophiques dites « acquises », ont été identifiées des maladies autoimmunes, des anomalies de la voie du complément, mais aussi des antécédents d'irradiation corporelle totale, et les effets iatrogéniques de différents traitements (corticoïdes et molécules antirétrovirales du VIH en premier lieu) qui peuvent conduire à des dysfonctions des adipocytes [1].

L'accumulation ectopique de lipides, liée à la diminution des capacités de stockage du tissu adipeux, est l'un des facteurs majeurs à l'origine des complications métaboliques des syndromes lipodystrophiques [2]. Elle conduit en effet à un état de « lipotoxicité cellulaire », bien caractérisé dans le foie, le muscle, le cœur et le pancréas endocrine, état dans lequel les espèces lipidiques en excès, dont les céramides et les diacylglycérols, perturbent les voies de signalisation insulinaire. De plus, le stress métabolique du tissu adipeux active les voies de l'inflammation, ce qui contribue à diminuer l'entrée du glucose dans le muscle, inhiber la synthèse de glycogène et activer la lipogenèse dans le foie, tandis que l'insulino-sécrétion est progressivement altérée. L'ensemble de ces anomalies conduit à l'hypertriglycéridémie, la stéatose hépatique et les anomalies de la tolérance au glucose, puis au diabète [5].

Le déficit en leptine secondaire aux dysfonctions adipocytaires contribue de façon importante à l'accumulation cellulaire ectopique des lipides. Tout d'abord, il entraîne une augmentation des apports énergétiques de par son effet central sur les mécanismes de la satiété, ce qui se traduit cliniquement par une hyperphagie majeure. De plus, le déficit en leptine perturbe probablement de façon indépendante les effets anti-stéatosiques de l'hormone sur les tissus périphériques [6].

La mesure des concentrations sériques de leptine fait aujourd'hui partie des investigations biologiques usuelles chez les patients atteints de lipodystrophies, à la fois pour le diagnostic et pour la prise en charge de la maladie. En effet, de par leur présentation clinique hétérogène, le diagnostic des syndromes lipodystrophiques peut être difficile. C'est le cas en particulier chez les hommes, dont la masse grasse corporelle est physiologiquement environ deux fois moins importante que celle des femmes. Or, éva-

luer la quantité et la distribution corporelle de la masse grasse est un point important dans la démarche diagnostique devant une suspicion de lipodystrophie. En complément de l'examen clinique et des examens d'imagerie (en particulier l'absorptiométrie biphotonique et/ou le scanner ou l'IRM), la mesure de la leptinémie permet d'évaluer la quantité de tissu adipeux fonctionnel résiduel.

La leptinémie est en général effondrée dans les formes généralisées de lipodystrophie. Elle est très variable dans les formes partielles, qui peuvent s'associer à des zones d'accumulation de tissu adipeux dans certaines parties du corps [4]. De façon intéressante, notre équipe et d'autres auteurs avons décrit une forme particulière de lipodystrophie, caractérisée par une lipoatrophie des membres associée à des zones d'accumulation pseudo-lipomateuses de masse grasse, parfois majeures, à la partie supérieure du corps, dans laquelle la leptinémie est étonnamment basse, voire effondrée. Cette forme de lipomatose de Launois-Bensaude est due à un variant pathogène spécifique du gène *MFN2* codant la mitofusine-2, une protéine impliquée dans la dynamique mitochondriale. La leptinémie basse pourrait être l'un des marqueurs diagnostiques de cette maladie [7], devant un tableau clinique évocateur.

La mesure de la leptinémie peut également avoir d'importantes conséquences thérapeutiques pour les patients atteints de lipodystrophies. En effet la leptinémie est l'un des facteurs permettant d'évaluer l'indication thérapeutique de la metreleptine.

La metreleptine, un analogue de la leptine, est un médicament orphelin utilisé comme traitement des complications métaboliques associées au déficit en leptine chez les patients atteints de syndromes lipodystrophiques [8]. La metreleptine est disponible aux Etats-Unis, au Japon et dans plusieurs pays européens dont la France. Le traitement par la metreleptine, bien qu'il ne permette pas de régénérer le tissu adipeux, limite le stockage ectopique des lipides principalement, mais pas uniquement, en réduisant l'hyperphagie des patients atteints de lipodystrophie, déficients en leptine endogène [9]. Il a été montré, principalement grâce à des études non randomisées du fait de la rareté de ces maladies, que la metreleptine augmente l'insulino-sensibilité et l'insulino-sécrétion, réduit l'hypertriglycéridémie, l'hyperglycémie et la stéatose du foie, et améliore la qualité de vie des patients atteints de syndromes lipodystrophiques [8, 10, 11]. Néanmoins, l'efficacité de la metreleptine sur les complications métaboliques est meilleure dans les formes généralisées que dans les formes partielles de lipodystrophies [12]. De ce fait, la plupart des experts, dont le Centre de référence maladies rares PRISIS, dédié à ces maladies en France, recommandent de ne discuter l'indication d'un traitement par metreleptine que chez les patients lipodystrophiques présentant des troubles métaboliques sévères ($HbA1c >$

8 %, et/ou hypertriglycéridémie > 5 g/L) associés à une leptinémie basse ($< 4-6$ ng/mL) [4, 12]. Le traitement par metreleptine (une injection sous-cutanée par jour) est bien toléré chez la majorité des patients. Néanmoins, bien qu'ils ne soient qu'exceptionnellement neutralisants, des auto-anticorps anti-leptine circulants se développent très fréquemment sous traitement [13]. Ces anticorps interfèrent avec les méthodes immuno-enzymatiques de dosage sérique de la leptine, ce qui complique l'interprétation de la leptinémie chez les patients traités. La mesure de la leptinémie ne constitue donc pas un examen de surveillance des patients sous traitement par metreleptine.

Adiponectine

Adiponectine et syndromes lipodystrophiques

Les concentrations circulantes d'adiponectine sont globalement diminuées de façon proportionnelle à la perte de masse grasse et au degré d'insulino-résistance chez les patients lipodystrophiques insulino-résistants [3]. Néanmoins, chez les patients présentant une lipoatrophie congénitale généralisée (CGL ou syndrome de Berardinelli-Seip), ces concentrations varient selon le gène impliqué dans la maladie [14]. En effet, l'adiponectine est très basse, voire indétectable, chez les patients présentant un variant pathogène du gène *AGPAT2* codant l'enzyme 1-acylglycérol-3-phosphate-O-acyltransferase 2 impliquée dans la synthèse des phospholipides et des triglycérides. En revanche, l'adiponectinémie est moins abaissée, de l'ordre de 3 mg/L en moyenne, chez les patients présentant un variant pathogène de *BSCL2* codant la seipine, une protéine qui intervient dans la formation de la gouttelette lipidique adipocytaire à partir du réticulum endoplasmique [15]. Ceci survient alors que les patients atteints de CGL liée à *BSCL2* ont une insulino-résistance et une lipoatrophie encore plus marquées que les patients atteints de CGL liée à *AGPAT2*.

Adiponectine et syndromes d'insulino-résistance sévère

La mesure de l'adiponectine sérique permet d'aider au diagnostic différentiel entre les syndromes d'insulino-résistance sévère et les syndromes lipodystrophiques. En effet, ces syndromes d'insulino-résistance rares, dus à des variants pathogènes du gène *INSR*, codant le récepteur de l'insuline, ou à des auto-anticorps dirigés contre ce récepteur, peuvent parfois avoir une présentation clinique proche. Un acanthosis nigricans cutané étendu, révélateur de l'insulino-résistance sévère, une hypertrophie musculaire marquée, ainsi que des signes d'hyperandrogénie majeure chez la femme peuvent en effet être au premier plan de la symptomatologie à la fois dans les syndromes lipody-

strophiques et les maladies dues aux dysfonctions primaires du récepteur de l'insuline [16]. Dans ce contexte, la mesure de l'adiponectine sérique peut permettre d'orienter le diagnostic, puisqu'une adiponectinémie paradoxalement élevée caractérise ces « réceptoropathies » [14, 17-19]. Bien que les mécanismes impliqués ne soient pas identifiés, la mesure de l'adiponectine permet donc, devant un syndrome d'insulino-résistance majeure, d'orienter le diagnostic génétique.

Adiponectine et lipodystrophies acquises dues au traitement anti-rétroviral de l'infection VIH

De faibles concentrations circulantes d'adiponectine ont été rapportées chez ces patients, plus basses qu'attendu du fait de leur masse grasse résiduelle. Elles sont associées à la résistance à l'insuline, à l'hypertriglycéridémie et à la redistribution du tissu adipeux chez les patients présentant une lipodystrophie. Elles restent basses même avec les traitements actuels qui préservent des lipodystrophies [20]. Récemment, l'utilisation d'une nouvelle classe très efficace d'antirétroviraux, les inhibiteurs d'intégrase, a été associée à une prise de poids globale avec une baisse de l'adiponectine sans doute du fait d'une insulino-résistance spécifique du tissu adipeux [21].

Leptine et adiponectine sont donc des marqueurs biologiques majeurs dans les syndromes lipodystrophiques, orientant vers le diagnostic positif et le type de lipodystrophie, et ayant un enjeu sur la prise en charge thérapeutique.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

Références

1. Sollier C, Vatieer C, Capel E, Lascols O, Auclair M, Janmaat S, *et al.* Lipodystrophic syndromes: from diagnosis to treatment. *Ann Endocrinol (Paris)* 2020 ; 81 : 51-60.
2. Mann JP, Savage DB. What lipodystrophies teach us about the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2019 ; 130 : 4009-21.
3. Haque WA, Shimomura I, Matsuzawa Y, Garg A. Serum adiponectin and leptin levels in patients with lipodystrophies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87 : 2395.
4. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M, *et al.* The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016 ; 101 : 4500-11.
5. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest* 2016 ; 126 : 12-22.
6. Unger RH. The hyperleptinemia of obesity-regulator of caloric surpluses. *Cell* 2004 ; 117 : 145-6.
7. Capel E, Vatieer C, Cervera P, Stojkovic T, Disse E, Cottureau AS, *et al.* MFN2-associated lipomatosis: clinical spectrum and impact on adipose tissue. *J Clin Lipidol* 2018 ; 12 : 1420-35.
8. Akinci B, Meral R, Oral EA. Update on therapeutic options in lipodystrophy. *Curr Diab Rep* 2018 ; 18 : 139.
9. Brown RJ, Valencia A, Startzell M, Cochran E, Walter PJ, Garraffo HM, *et al.* Metreleptin-mediated improvements in insulin sensitivity are independent of food intake in humans with lipodystrophy. *J Clin Invest* 2018 ; 128 : 3504-16.
10. Püschel J, Miehle K, Müller K, Villringer A, Stumvoll M, Fasshauer M, *et al.* Beneficial effects of leptin substitution on impaired eating behavior in lipodystrophy are sustained beyond 150 weeks of treatment. *Cytokine* 2019 ; 113 : 400-4.
11. Vatieer C, Kalbasi D, Vantighem MC, Lascols O, Jéru I, Dagueneil A, *et al.* Adherence with metreleptin therapy and health self-perception in patients with lipodystrophic syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2019 ; 14 : 177.
12. Diker-Cohen T, Cochran E, Gorden P, Brown RJ. Partial and generalized lipodystrophy: comparison of baseline characteristics and response to metreleptin. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 ; 100 : 1802-10.
13. Chan JL, Koda J, Heilig JS, Cochran EK, Gorden P, Oral EA, *et al.* Immunogenicity associated with metreleptin treatment in patients with obesity or lipodystrophy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016 ; 85 : 137-49.
14. Antuna-Puente B, Boutet E, Vigouroux C, Lascols O, Slama L, Caron-Debarle M, *et al.* Higher adiponectin levels in patients with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy due to seipin as compared with 1-acylglycerol-3-phosphate-o-acyltransferase-2 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95 : 1463-8.
15. Salo VT, Belevich I, Li S, Karhinen L, Vihinen H, Vigouroux C, *et al.* Seipin regulates ER-lipid droplet contacts and cargo delivery. *EMBO J* 2016 ; 35 : 2699-716.
16. Young J, Morbois-Trabut L, Couzinet B, Lascols O, Dion E, Béréziat V, *et al.* Type A insulin resistance syndrome revealing a novel lamin A mutation. *Diabetes* 2005 ; 54 : 1873-8.
17. Cook JR, Semple RK. Hypoadiponectinemia-cause or consequence of human "insulin resistance"? *J Clin Endocrinol Metab* 2010 ; 95 : 1544-54.
18. Semple RK, Soos MA, Luan J, Mitchell CS, Wilson JC, Gurnell M, *et al.* Elevated plasma adiponectin in humans with genetically defective insulin receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91 : 3219-23.
19. Semple RK, Cochran EK, Soos MA, Burling KA, Savage DB, Gorden P, *et al.* Plasma adiponectin as a marker of insulin receptor dysfunction: clinical utility in severe insulin resistance. *Diabetes Care* 2008 ; 31 : 977-9.
20. Tong Q, Sankalé JL, Hadigan CM, Tan G, Rosenberg ES, Kanki PJ, *et al.* Regulation of adiponectin in human immunodeficiency virus-infected patients: relationship to body composition and metabolic indices. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 1559-64.
21. Gorwood J, Bourgeois C, Pourcher V, Pourcher G, Charlotte F, Mantecón M, *et al.* The integrase inhibitors dolutegravir and raltegravir exert pro-adipogenic and profibrotic effects and induce insulin resistance in human/simian adipose tissue and human adipocytes. *Clin Infect Dis* 2020 ; Sous presse.