

## Syndrome d'insulino-résistance de type B : A propos d'un cas

**G. Petit Aubert<sup>\*a</sup> (Dr), C. Collet-Gaudillat<sup>a</sup> (Dr), V. Desforges-Bullet<sup>a</sup> (Dr), F. Beziaud<sup>a</sup> (Dr), C. Vigouroux<sup>b</sup> (Pr),  
O. Lascols<sup>c</sup> (Dr), JP. Beressi<sup>a</sup> (Dr)**

<sup>a</sup> Hôpital André Mignot, Le Chesnay, FRANCE ; <sup>b</sup> INSERM UMRS 938 Saint Antoine, Paris 12<sup>ème</sup>, FRANCE ; <sup>c</sup> Hôpital Saint Antoine, Paris 12<sup>ème</sup>, FRANCE

\* gpetitaubert@ch-versailles.fr

**Introduction :** Le syndrome d'insulino-résistance extrême de type B est une forme de syndrome d'insulino-résistance extrême d'origine auto-immune, lié à la présence d'anticorps dirigés contre le récepteur à l'insuline. Il est très rare et affecte les individus d'âge moyen avec une prédominance féminine et plus fréquemment chez les individus de peau noire. Le syndrome apparaît généralement dans un contexte dysimmunitaire. La maladie se manifeste généralement par l'apparition d'un diabète très insulino-résistant, non cétosique accompagné de signes cliniques évocateurs d'insulino-résistance comme l'acanthosis nigricans et l'hirsutisme. Nous rapportons le cas d'un diagnostic de syndrome d'insulinorésistance extrême de type B.

**Observation :** Il s'agit d'une patiente, d'origine africaine, âgée de 30 ans, obèse IMC 30, adressée aux urgences pour découverte, devant un syndrome cardinal, d'un diabète avec glycémie à jeun à 2.66g/l et HbA1c à 8%, associé à une hyperthyroïdie biologique avec TSH 0.01mUI/ml, T4I à 21.6 pmol/l (N7.9-14.4), T3I à 6.3 pmol/l (N3.8-6) peu symptomatique et une neutropénie à 610/mm<sup>3</sup>.

Concernant l'hyperthyroïdie peu symptomatique (diarrhée, tachycardie), la positivité des anticorps anti récepteur de la TSH à 10.6 UI/l confirme une maladie de Basedow mise sous antithyroïdiens de synthèse. Devant la neutropénie persistante sans autres symptômes associés, d'autres pathologies autoimmunes sont recherchées. La positivité des anticorps antinucléaires, SM, antigènes nucléaires solubles fait suspecter un lupus associé, traité par Plaquenil.

Enfin devant les glycémies élevées, la patiente est mise sous insuline et l'association de plusieurs maladies autoimmunes font suspecter un diabète de type 1. Cependant les anticorps anti GAD et anti IA2 reviennent négatifs, remettant en cause le diagnostic de diabète de type 1.



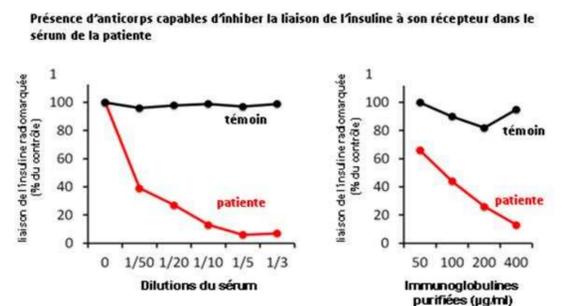
Fig1 : Acanthosis Nigricans axillaire

**Diagnostic étiologique du diabète :** La nécessité de fortes doses d'insuline pour obtenir un équilibre glycémique correct mais non satisfaisant (dose totale > 3.5 UI/kg/j), la présence d'un acanthosis nigricans (fig1) suggèrent une insulino-résistance majeure. Devant cette insulino-résistance les stigmates dysimmunitaires et les anticorps anti GAD, anti IA2 négatifs, nous avons recherché la présence d'anticorps anti récepteur de l'insuline ainsi qu'une mutation du gène du récepteur à l'insuline. Les résultats retrouvent la présence d'anticorps anti-récepteur de l'insuline capables d'inhiber significativement la liaison à l'insuline confirmant le syndrome d'insulino-résistance de type B (fig 2). La recherche de mutation du récepteur de l'insuline retrouve une mutation à l'état hétérozygote sur l'exon 16 d'un résidu leucine en isoleucine en position 991 touchant le domaine Tyrosine Kinase du récepteur (fig 3).

L'évolutivité est marquée par un diabète mal équilibré malgré de fortes doses d'insuline 5ui/kg/j avec HbA1c à 12,4%.

**Discussion :** Chez notre patiente jeune, l'association d'un diabète avec d'autres maladies autoimmunes comme la maladie de Basedow et le Lupus, fait rechercher dans un premier lieu un diabète de type 1. Cependant la présentation clinique n'était pas très évocatrice : absence de cétose ou d'acido-cétose, présence d'un acanthosis nigricans (fig1), nécessité de fortes doses d'insuline suggérant une insulino-résistance majeure, associée à une négativité des anticorps anti GAD, anti IA2.

Devant ce tableau, il est important d'évoquer les syndromes d'insulino-résistance extrême comme le syndrome de type B autoimmun, associé à d'autres maladies autoimmunes ; le syndrome de type A, le léprechaunisme, le syndrome de Rabson-Mendenhall liés à des mutations du récepteur de l'insuline, ou encore les diabètes lipoatrophiques. Cette observation fait suspecter en premier lieu, le diagnostic de syndrome de type B confirmé par la présence d'anticorps anti récepteur de l'insuline. Le pronostic est bien sûr lié à la difficulté d'équilibrer ces diabètes nécessitant de forte doses d'insuline mais aussi par la présence parfois d'hypoglycémies très sévères paradoxales. Des traitements par des immunosuppresseurs comme le cyclophosphamide, le rituximab et les corticoïdes ont été entrepris dans certains cas avec succès. Chez notre patiente, une mutation du récepteur à l'insuline a été retrouvée à l'état hétérozygote. Ce variant situé sur le domaine Tyrosine Kinase du récepteur, est faiblement conservé dans les espèces. Sa pathogénicité n'a pas été décrite mais il pourrait présenter un caractère délétère. La présence d'anticorps anti récepteur à l'insuline associée à une mutation du gène du récepteur à l'insuline n'a pas été décrite.



Evaluation de la liaison de l'insuline radioiodée sur des cellules CHO-IR surexprimant de façon stable le récepteur de l'insuline, en présence de sérum (à gauche) ou des immunoglobulines purifiées à partir du sérum (à droite), chez la patiente et un témoin

Fig2 : résultats de la recherche d'anticorps anti récepteur de l'insuline

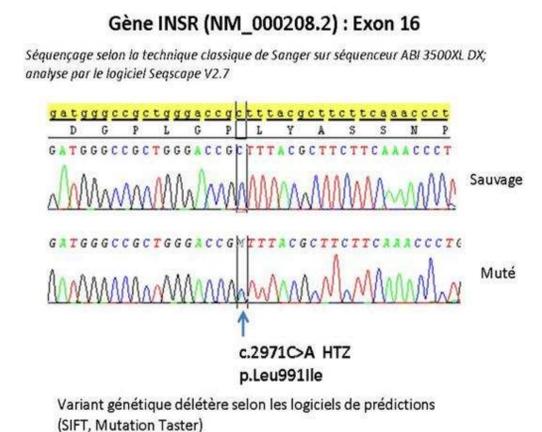


Fig3 : Résultats de l'étude génétique du récepteur de l'insuline