

Évaluation *in vivo* de la sensibilité à l'insuline et applications cliniques

E. Raynaud^{1,2}J.-F. Brun³A. Pérez-Martin¹C. Féodou¹J. Mercier¹

Résumé. Durant la dernière décennie, les effets de l'insulinorésistance ont été décrits dans des pathologies variées, allant du domaine de l'endocrinologie à celui de la cardiologie. Au centre de cet intérêt croissant se trouve l'hypothèse de Reaven selon laquelle l'insulinorésistance est l'élément clé d'un concept unificateur reliant diverses anomalies métaboliques à la notion de risque cardiovasculaire. Cette revue décrit de façon critique les différentes approches permettant l'évaluation de la sensibilité à l'insuline *in vivo*. Les avantages et les limites de plusieurs techniques sont envisagés : indices anthropométriques, index biologiques à l'état basal, tests de suppression insulinique, tests de tolérance à l'insuline. Les deux méthodes les plus utilisées pour la quantification de la sensibilité à l'insuline sont le clamp euglycémique hyperinsulinémique et l'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse couplée à l'analyse par le *minimal model*. Les domaines d'application clinique sont ensuite envisagés. Les syndromes génétiques de résistance à l'insuline sont peu fréquents. L'insulinorésistance est couramment associée à l'obésité, au diabète de type 2 et à l'hypertension artérielle, notamment essentielle. Le syndrome d'insulinorésistance, appelé syndrome X, comprend des troubles de la tolérance au glucose, une hyperinsulinémie, une hypertension, des troubles du métabolisme lipidique et des anomalies de l'hémostase. À l'inverse, on peut aussi observer des valeurs hautes d'insulinosensibilité, dont la signification clinique est abordée dans une dernière partie.

Mots clés : Sensibilité à l'insuline – Glucose clamp – Minimal model – Insulinorésistance – Syndrome X.

Summary. During the past decade, the potential implications of insulin resistance were recognised by clinicians ranging from endocrinologists to cardiologists. Central to this expanding interest is Reaven's hypothesis that tissue resistance to the effects of insulin is a factor linking various metabolic disorders and coronary heart disease. This review critically describes the different approaches for the evaluation of insulin sensitivity *in vivo*. Qualities and limitations of several investigative techniques are discussed, such as anthropometric indexes, basal biological indexes, insulin suppression tests and insulin tolerance tests. The two most widely used methods for quantifying insulin sensitivity are the euglycaemic hyperinsulinaemic clamp and the intravenous glucose tolerance test with minimal model analysis. Insulin resistance occurs in many aetiologically diverse human disorders. Genetic syndromes with extreme insulin resistance are very uncommon. Insulin resistance is frequently associated with obesity, type 2 diabetes and essential hypertension. The insulin resistance syndrome called syndrome X includes impaired insulin-mediated glucose uptake, impaired glucose tolerance, hyperinsulinaemia, hypertension, dyslipidaemia and haemostatic disorders. Finally, the clinical significance of high values of insulin sensitivity is discussed.

Key words: Insulin sensitivity – Glucose clamp – Minimal model – Insulin resistance – syndrome X.

¹ Gérardini, Centre d'exploration et de réadaptation des anomalies métaboliques musculaires, Centre hospitalier universitaire, Hôpital Laheyronne, 34295 Montpellier cedex 5

² Laboratoire de biochimie, Faculté de Pharmacie, 15, avenue Charles Flahault, 34060 Montpellier cedex 2

Tirés à part : E. Raynaud

Article reçu le 22 décembre 1997,
accepté le 16 février 1998.

Durant la dernière décennie, le concept d'insulinorésistance a été largement étudié ; il est apparu comme un état particulièrement délétère, dépassant le contexte des maladies métaboliques, et qu'il convient de caractériser [1]. Initialement décrite dans le diabète de type 2, dit « non insulinodépendant » [2], l'insulinorésistance est aussi impliquée dans l'obésité à distribution androïde [3] et l'hypertension artérielle, y compris chez des sujets de poids normal [4]. On la retrouve également dans des pathologies diverses, comme la dystrophie ovarienne polykystique, où elle est souvent associée à un acanthosis nigricans. Il est clairement établi qu'elle joue un rôle clé dans le syndrome plurimétabolique ou syndrome X. La forte prévalence de ce syndrome dans la population des pays industrialisés et ses effets néfastes sur la fonction vasculaire en font un important facteur de risque cardiovasculaire [5, 6]. L'évaluation de la sensibilité à l'insuline suscite donc un grand intérêt dans la pratique médicale, même si sa quantification reste encore le plus souvent réservée à des centres spécialisés.

Après avoir décrit les principales méthodes disponibles, nous reviendrons sur les différents contextes cliniques dans lesquels cette caractérisation apporte des éléments diagnostiques. À côté des états d'insulinorésistance, nous aborderons aussi le problème moins connu des sensibilités élevées à l'insuline.

Méthodes d'évaluation *in vivo* de la sensibilité à l'insuline

Il n'existe pas actuellement de méthode d'exploration répondant au double souci de précision et de simplicité. On peut distinguer plusieurs approches, qui correspondent à des niveaux de difficulté croissants, à la fois sur le plan conceptuel et technique : évaluations anthropométriques, évaluation biologique à l'état basal, évaluation biologique après administration d'insuline exogène ou après stimulation de la sécrétion insulinaire endogène. Dans ce domaine, plus l'approche est simple, plus elle risque d'être simpliste et par conséquent d'intérêt limité.

Evaluations anthropométriques

En clinique, il est relativement fréquent de recourir à des mesures anthropométriques pour obtenir une évaluation indirecte de la sensibilité à l'insuline : la liaison entre la distribution androïde du tissu adipeux et l'existence de facteurs de risque métaboliques est connue depuis plus de 40 ans [7]. La technique la

plus usuelle consiste à déterminer le rapport tour de taille/tour de hanches, en position debout. Le tour de taille est mesuré à mi-distance entre la dernière côte et l'épine iliaque antérosupérieure, le tour de hanches au niveau des saillies trochantériennes. Le caractère androïde est défini par un rapport supérieur à 0,85 chez la femme et 0,95 chez l'homme [8]. Cette approche repose sur le postulat d'une relation stricte entre la distribution androïde de l'adiposité et le degré d'insulinorésistance. En fait, le rapport tour de taille/tour de hanches ne permet pas de faire la distinction entre la masse grasse périviscérale, délétère sur le plan métabolique, et la masse grasse sous-cutanée, moins néfaste. De plus, cette mesure, très simple en apparence, n'est pas toujours reproductible, notamment lorsque la surcharge pondérale est importante. Il s'agit donc d'un marqueur très grossier de sensibilité à l'insuline. D'autres indices anthropométriques, comme le périmètre abdominal, mesuré en position debout, ou le diamètre sagittal abdominal, mesuré en position couchée, sont manifestement mieux corrélés à la masse grasse viscérale, dont on a une évaluation directe par les techniques d'imagerie médicale (tomodensitométrie, résonance magnétique nucléaire) [9].

Évaluation biologique à l'état basal

• Rapport insulinémie/glycémie

Une diminution de la sensibilité à l'insuline entraîne un hyperinsulinisme compensatoire, afin que l'homéostasie glucidique soit maintenue. La mesure de l'insulinémie à jeun, comparativement à la glycémie correspondante, apparaît donc comme un index simple de la sensibilité à l'insuline. Il ne s'agit toutefois que d'une approximation, dont il convient de fixer les limites. La corrélation négative entre l'insulinémie basale et la sensibilité à l'insuline est satisfaisante chez les sujets dont la tolérance au glucose est normale. En cas d'hyperglycémie basale, même modérée, il existe toujours un déficit, au moins relatif, de la réponse insulino-sécrétive, qui conduit à sous-estimer le degré d'insulinorésistance. Il est important de souligner cette limitation, alors que le seuil glycémique de définition du diabète est en passe d'être abaissé de 7,8 à 7 mmol/l, sur les recommandations de l'ADA (American Diabetes Association) [10]. Enfin, le choix de la méthode de dosage de l'insuline est un facteur à prendre en compte : il doit être guidé par l'analyse critique des caractères analytiques des réactifs, en termes de reproductibilité, sensibilité et réactions croisées avec la pro-insuline et ses fragments. Il n'est pas inutile, lorsque

cela est possible, que chaque laboratoire d'immunoanalyse vérifie lui-même ces données. Cette notion s'applique plus généralement à tous les index ou explorations biologiques développés dans cette revue. Une étude récente a montré qu'une insulinémie basale supérieure à 18 mU/l permettait d'orienter le diagnostic vers un état d'insulinorésistance marqué, dans la mesure, rappelons-le, où la tolérance au glucose est normale [11].

• Index obtenus à partir des mesures d'insulinémie et de glycémie à jeun

Lorsque l'on suspecte un déficit de la fonction insulinothérapeutique, il est possible d'utiliser des index normalisés, calculés à partir des concentrations plasmatiques basales d'insuline et de glucose.

La méthode la plus ancienne est appelée « Homa », pour *homeostasis model assessment* [12] : elle correspond à la construction par modélisation mathématique d'un abaque montrant la correspondance entre insulinémie et glycémie de base, pour différents degrés d'insulinorésistance et de déficience β -pancréatique. L'index qui en découle, le Homa-R, est généralement exprimé par la formule $[\text{insuline}/(22,5 \text{ e}^{-\ln \text{glucose}})]$, qui se simplifie au produit de l'insuline par le glucose, divisé par 22,5. Cette approche reste peu utilisée, sans doute en raison de la complexité de la formulation initiale.

Plus récemment, un nouvel index a été proposé, le Firi ou *fasting insulin resistance index* [13]. Il est défini par le produit de l'insulinémie et de la glycémie basales, divisé par 25 : le facteur 25 au dénominateur correspond à une normalisation de 5 mmol/l pour la glycémie et 5 mU/l pour l'insulinémie. Le Firi a été validé dans une population de sujets présentant une tolérance au glucose normale, ainsi que chez des diabétiques de type 2. Son utilisation a suscité quelques controverses d'ordre méthodologique [14], mais il semble aujourd'hui acquis qu'il s'agit d'un bon index de dépistage, qui trouverait sa meilleure indication dans les grandes études épidémiologiques. Toutefois, on remarquera que le Firi est à peu près équivalent au Homa-R ($\text{Firi} = 0,9 \times \text{Homa-R}$). Il n'est de ce fait pas plus informatif. Enfin, la notion de valeur seuil n'est pas clairement définie par les auteurs et serait à étudier sur une large population.

Evaluation biologique après administration d'insuline exogène

Historiquement, la première exploration dynamique de la sensibilité à l'insuline a été décrite en 1936 par Himsworth [15] : elle consistait en deux épreuves suc-

cessives de charge orale en glucose, l'une avec et l'autre sans injection concomitante d'insuline. L'index de sensibilité résultait de la comparaison des cinétiques de la glycémie : il était défini par le rapport des aires sous la courbe. À partir de cette approche, Himsworth avait proposé la subdivision du diabète en deux types, insulinosensible et non insulinosensible. Ce protocole a été abandonné, du fait des risques d'hypoglycémie et de l'interférence des hormones de contre-régulation. Ces deux inconvénients sont également retrouvés dans le *test de tolérance intraveineuse à l'insuline* (0,1 unité par kg de poids corporel), qui permet de calculer un index correspondant à la vitesse de diminution de la glycémie au cours des trente minutes qui suivent l'injection. Pour s'affranchir des difficultés liées au risque d'hypoglycémie, plusieurs aménagements ont été proposés, définissant ainsi un *test de tolérance à l'insuline modifié* ou *test court à l'insuline*. L'interprétation ne porte que sur les quinze premières minutes du test, avec la détermination du rapport [(glycémie basale G0 - glycémie à 15 minutes G15)/G0], normalement inférieur à 0,5 [16, 17]. Les auteurs justifient cette simplification par l'absence de contre-régulation hormonale pendant les quinze minutes qui suivent l'injection, avec la possibilité d'effectuer un resucrage à partir de la quinzième minute. Dans ses nouvelles modalités, cette méthode simple et peu coûteuse est globalement bien tolérée ; sa reproductibilité est satisfaisante, avec des coefficients de variation allant de 7 à 14 %, les pourcentages les plus élevés étant observés chez les sujets diabétiques [17]. En revanche, il s'agit encore d'une évaluation globale, qui ne précise pas les déterminants de l'insulinorésistance et ne tient pas compte de la production hépatique de glucose.

La technique du SSPG ou *steady state plasma glucose*, encore appelée *test de suppression insulinaire*, consiste en une perfusion simultanée insuline-glucose-adréhaline-propranolol [18] ou insuline-glucose-somatostatine [19] à débits constants. L'utilisation d'agents pharmacologiques permet de bloquer l'insulinosécrétion endogène. La perfusion d'insuline fixe l'insulinémie à un plateau, le SSPI ou *steady state plasma insulin*. On perfuse ensuite du glucose : la glycémie s'élève et atteint un plateau, le SSPG, d'autant plus élevé que le sujet est insulinorésistant. La clairance métabolique du glucose correspond au rapport débit de perfusion de glucose/SSPG, l'index de sensibilité à l'insuline est défini par le rapport clairance métabolique du glucose/SSPI. L'utilisation d'agents pharmacologiques introduit en fait de nouvelles sources de variations : l'adrénaline, par exemple, modifie la clairance méta-

bolique du glucose. Certaines équipes perfusent uniquement l'insuline et le glucose, en adaptant les débits (25 à 150 mU/kg/h pour l'insuline et 4 à 8 mg/kg/min pour le glucose) de sorte que la sécrétion d'insuline endogène soit inhibée. La durée totale de l'épreuve est de 150 minutes [20, 21]. La sensibilité à l'insuline est évaluée de la même façon que dans le protocole initial. Cette approche reste limitée à quelques équipes, bien qu'elle soit relativement simple. Elle manque sans doute encore de standardisation : on remarque en particulier l'absence de consensus sur le choix des débits d'insuline et de glucose.

Actuellement, la technique du *clamp euglycémique hyperinsulinémique*, développée par De Fronzo *et al.* [22], est considérée comme faisant référence. Une perfusion intraveineuse d'insuline à débit constant permet d'obtenir un plateau d'insulinémie, tandis qu'une perfusion simultanée de glucose à débit variable maintient la glycémie à son niveau basal. Le débit de perfusion de glucose est adapté en fonction de contrôles extemporanés de glycémie. Le protocole le plus classique fait appel à un débit d'insuline de 1 mU/kg/min pendant 120 minutes, de sorte que l'insulinémie s'élève à un plateau voisin de 100 mU/l. La production hépatique de glucose est alors inhibée, le débit de glucose nécessaire pour maintenir la glycémie constante correspond à la quantité de glucose utilisée par les tissus périphériques, principalement les muscles squelettiques. La sensibilité à l'insuline est donc appréciée par le débit de perfusion de glucose à l'équilibre « M », exprimé en mg/kg/min, que l'on peut rapporter au niveau d'insulinémie atteint (figure 1).

La technique du clamp peut être couplée à celles de dilution isotopique (application à l'étude de la production hépatique résiduelle de glucose, pour des plateaux d'insulinémie inférieurs à 80-100 mU/l), ainsi qu'aux dispositifs de calorimétrie indirecte (application à l'étude de l'utilisation des substrats énergétiques : oxydation lipidique, oxydation du glucose, stockage du glucose).

L'utilisation de plusieurs paliers d'insulinémie croissante permet d'établir des courbes doses-réponses et d'apprécier l'interaction insuline-récepteur. On peut ainsi réaliser une analyse plus fine des états d'insulino-résistance, en orientant le diagnostic vers une anomalie des récepteurs (effet maximal observé pour des niveaux d'insulinémie plus élevés), un défaut post-récepteur (effet maximal diminué, quel que soit le niveau d'insulinémie) ou une combinaison des deux (figure 2) [23].

Le clamp euglycémique hyperinsulinémique est une méthode fiable, sensible et reproductible. On peut lui

reprocher d'être très peu physiologique, coûteux, techniquement lourd et difficile à mettre en œuvre en dehors d'un milieu spécialisé. De plus, il fait abstraction de la fonction insulinosécrétoire, qui ne peut être évaluée au cours de la même épreuve. Pour pallier ce dernier inconvénient, il est possible de pratiquer un clamp hyperglycémique, permettant l'évaluation

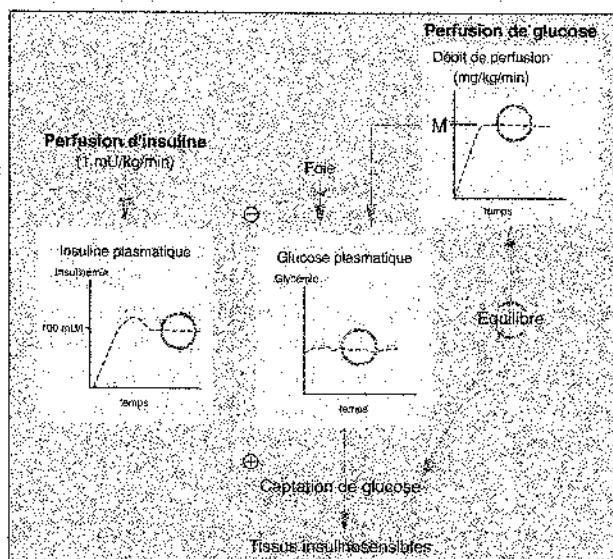


Figure 1. Principe général du clamp euglycémique hyperinsulinémique ; à l'équilibre, le débit de perfusion de glucose correspond à la captation de glucose par les tissus insulinodépendants, et fournit ainsi une estimation directe de la sensibilité à l'insuline.

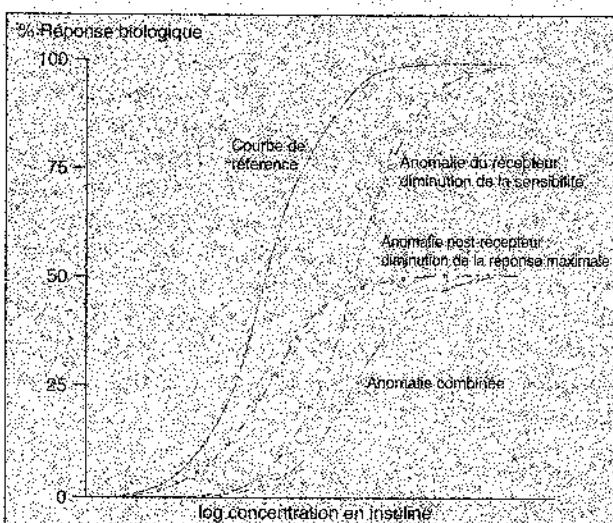


Figure 2. Aspects théoriques des courbes doses-réponses obtenues par la technique du clamp euglycémique hyperinsulinémique.

simultanée de la sensibilité à l'insuline et de la fonction β -langerhansienne [24], mais cette approche reste plus marginale.

Évaluation biologique après stimulation de la sécrétion insulinique endogène

• Hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse modélisée selon la méthode du *minimal model*

Le *minimal model*, développé par Bergman *et al.* [25], correspond à une modélisation mathématique relativement simple de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse. Sur le plan pratique, une injection intraveineuse de glucose (solution à 30 %, 0,3 ou 0,5 g/kg) est effectuée afin de stimuler la sécrétion insulinique endogène. L'injection doit être régulière et ne pas excéder 3 minutes : la standardisation du temps d'injection conditionne en grande partie la validité de l'étude du pic d'insuline [26]. La réponse insulinique est biphasique : une phase précoce, limitée aux 10 minutes après la fin de l'injection, est suivie d'une phase tardive, plus prolongée et de moindre amplitude. Le protocole initial décrit par Bergman comportait une série de 28 prélèvements sanguins destinés aux dosages de l'insuline et du glucose, sur 180 minutes [27]. Nous avons validé un protocole réduit à 15 prélevements, plus accessible et moins coûteux [28, 29]. Pour augmenter la précision de la méthode, un bolus d'insuline (0,03 U/kg) est injecté par voie intraveineuse, à la vingtième minute.

Au-delà des traditionnels coefficients de décroissance exponentielle du glucose, comme le KG de Conard [30], on déduit de cette épreuve trois composantes majeures du métabolisme glucidique :

- la réponse précoce d'insuline au glucose, mesurée par la somme des valeurs d'insulinémie aux première et troisième minutes ($I_1 + I_3$),
- la sensibilité à l'insuline (SI),
- l'assimilation glucidique indépendante de toute variation de l'insulinémie (SG).

Les équations différentielles suivantes correspondent à la conception simplifiée la plus juste de l'assimilation glucidique, selon les travaux de Bergman, en supposant une distribution monocompartmentale du glucose :

$$\frac{dG(t)}{dt} = -p_1 [G(t) - G_b] - X(t)G(t)$$

$$\frac{dX(t)}{dt} = -p_2 X(t) + p_3 [I(t) - I_b]$$

où $G(t)$ et $I(t)$ sont les concentrations de glucose et d'insuline ; $X(t)$ est un paramètre théorique décrivant de façon globale l'action de l'insuline après sa sortie du compartiment vasculaire ; p_1 , p_2 et p_3 sont les paramètres

décrivant la cinétique de ces variables. G_b et I_b sont les valeurs plasmatiques basales de glucose et d'insuline. Le paramètre p_1 représente l'assimilation glucidique SG, soit la décroissance glycémique indépendante de toute élévation de l'insulinémie, p_3 et p_2 déterminent la cinétique de l'insuline, respectivement entrant et sortant dans le compartiment $X(t)$ où elle agit. La sensibilité à l'insuline SI mesure l'effet de l'insuline sur l'assimilation glucidique et correspond donc à la décroissance glycémique rapportée aux valeurs d'insulinémie : elle est égale à p_3/p_2 et s'exprime en $[min^{-1}/(\mu U/ml)] \times 10^{-4}$. Le paramètre SG (assimilation glucidique) peut être divisé en deux composantes : l'action basale de l'insuline (BIE : basal insulin effect, c'est-à-dire le produit $SI \times I_b$) et l'avidité tissulaire pour le glucose en l'absence d'insuline (Gezi : glucose effectiveness at zero insulin, c'est-à-dire la différence $SG - BIE$). Un programme informatique spécifique permet de traiter les données expérimentales selon le modèle compartmental utilisé (figure 3).

La reproductibilité du *minimal model* est tout à fait satisfaisante et comparable à celle du clamp euglycémique hyperinsulinémique [31]. Ces deux méthodes d'évaluation de la sensibilité à l'insuline dominent toutes les autres : elles ont chacune leurs défenseurs et leurs détracteurs. On peut formuler essentiellement trois reproches à l'encontre du *minimal model*.

Tout d'abord, l'indice de sensibilité à l'insuline SI ne permet pas de distinguer les effets de l'insuline sur le foie de ceux exercés sur les tissus périphériques, en particulier les muscles squelettiques. On sait cependant que l'insulino-sensibilité musculaire représente environ 85 % de la sensibilité globale. De plus, il est possible de coupler la technique à l'utilisation de traceurs [32] ce qui, en contre

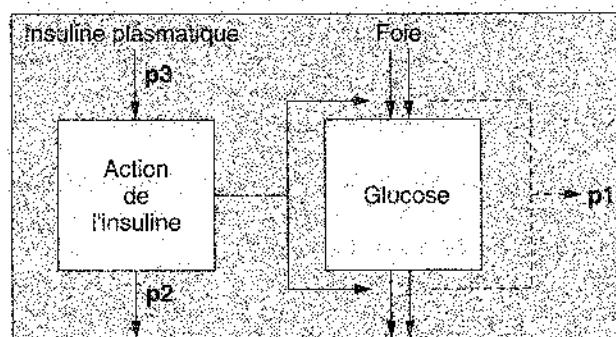


Figure 3. Hypothèse de distribution monocompartmentale du glucose, présidant au concept du *minimal model* proposé par Bergman. L'efficience glucidique, c'est-à-dire l'assimilation de glucose indépendante de toute variation de l'insulinémie, correspond à p_1 ; la sensibilité à l'insuline correspond au rapport p_3/p_2 .

partie, complique un peu le protocole. On retiendra en fait que l'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse analysée par le *minimal model* explore avant tout la glycolyse musculaire : des travaux récents suggèrent que les variations d'insuline induites sont trop rapides pour mettre en jeu le processus de la glycogénogenèse [33]. C'est une différence majeure par rapport au clamp. Ensuite, certains auteurs pensent que le *minimal model* conduit à une surestimation du paramètre d'assimilation glucidique SG [34]. Enfin, plusieurs études font état d'indices de sensibilité à l'insuline SI trouvés proches de zéro, chez le diabétique de type 2 ou même le non-diabétique : la réalité physiologique de ces résultats a été mise en doute [35, 36]. L'équipe de Bergman a apporté récemment des éléments de réponse aux deux dernières objections, en étudiant une modélisation bicompartimentale plus élaborée, comparativement à l'approche initiale. Il semble bien que les problèmes relatifs à la surévaluation du paramètre d'assimilation glucidique SG et aux valeurs très faibles de sensibilité à l'insuline SI soient en partie liés à la simplification monocompartmentale : l'analyse « coût-bénéfice » montre cependant que celle-ci reste tout à fait robuste et valide pour la pratique courante [37].

Le *minimal model* apparaît donc comme une méthode très séduisante, plus simple et moins coûteuse que le clamp. Il permet la détermination simultanée de la sensibilité à l'insuline (SI) et de la capacité du glucose à promouvoir sa propre utilisation (SG) : deux clamps distincts seraient nécessaires pour obtenir les mêmes données. Enfin, il est possible de convertir les paramètres déduits du *minimal model* en débits d'assimilation glucidique (IMGU : *insulin-mediated glucose uptake*, NIMGU : *non-insulin-mediated glucose uptake*, TGU : *total glucose uptake*), tels que les détermineraient de complexes protocoles de clamps à plusieurs paliers d'insulinémie, couplés à l'utilisation d'isotopes stables [38]. Le *minimal model* fournit donc un panel d'index permettant une approche globale de l'assimilation glucidique, dans des conditions techniques facilement accessibles (figure 4).

• Perfusion continue de glucose avec modélisation mathématique Cigma (*continuous infusion of glucose with model assessment*)

Une perfusion continue de glucose par voie intraveineuse (5 mg/kg de poids idéal/min pendant 60 minutes) provoque une hyperglycémie et une réponse insulinoréactive jusqu'à obtention d'un état d'équilibre, avec un plateau d'hyperglycémie et un plateau d'hypérisulinémie. Après transformation mathématique, les valeurs au plateau fournissent une évaluation des degrés de déficit

Action suprabasale de l'insuline (insulinosensibilité SI x insulinémie)		Utilisation du glucose médiée par l'insuline	
Efficience glucidique SG	Action basale de l'insuline BIE = (SI x insulinémie de base)	IMGU	Utilisation totale du glucose TGU
	Efficience glucidique à insulinémie zéro GEZI = SG - BIE	Utilisation du glucose non médiée par l'insuline NIMGU	

Figure 4. Les différents paramètres de l'assimilation glucidique, décrits selon le concept du *minimal model*.

de la sensibilité à l'insuline et de l'insulinoréaction [39]. Cette méthode très simple est à l'exploration dynamique ce que le Homa [12] est à l'état basal : elle a d'ailleurs été développée par la même équipe. On peut regretter qu'elle ne connaisse pas une diffusion plus large : elle pourrait représenter un moyen terme entre les techniques de basc et les méthodes plus élaborées, de type clamp ou *minimal model*.

Le tableau I présente une synthèse des différentes méthodes abordées.

Applications cliniques

L'indication principale des méthodes d'évaluation de la sensibilité à l'insuline est bien sûr le dépistage et la caractérisation des états d'insulinorésistance, que l'on retrouve transitoirement dans certaines circonstances physiologiques, mais surtout dans des situations pathologiques diverses. En marge de ce sujet largement débattu, il convient aussi de s'interroger sur la signification clinique des valeurs hautes d'insulinosensibilité, qu'il n'est pas rare de rencontrer dans la pratique quotidienne de l'exploration fonctionnelle métabolique.

Tableau 1. Synthèse des principales méthodes d'évaluation de la sensibilité à l'insuline (TT = tour de taille, TH = tour de hanches, $I =$ insulinnérerie, $G =$ glycémie, $Homa =$ homeostasis model assessment, $FIRI =$ fasting insulin resistance index, $TRT =$ test de tolérance à l'insuline, $TSI =$ test de suppression insulinaire, $Clamp =$ clamp euglycémique hyperinsulinémique; $HGPIV-MM =$ hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse avec *minimal model*, $Cigma =$ continuous infusion of glucose with model assessment). Pour l'appréciation de chaque méthode, le caractère péjoratif s'accroît avec l'intensité de la couleur

Évaluation	Clinique	Biologique			
		État basal		Situation d'hyperinsulinémie	
				Insuline exogène	Insuline endogène
Tests	TT/TH	IG	Homa	FIRI	TTI
Pratique					
Reproductibilité					
Valeur interprétative					
Cout					

Les états d'insulinorésistance

L'insulinorésistance se définit simplement comme une diminution de l'action de l'insuline au niveau des tissus cibles. Si cette définition est aujourd'hui admise par tous, il n'existe pas encore de véritable consensus quant à la classification des états d'insulinorésistance. Les conséquences physiopathologiques d'une diminution de sensibilité à l'insuline sont bien connues, mais les causes et mécanismes demeurent souvent hypothétiques. Les anomalies responsables se localisent potentiellement à trois niveaux : en amont, en aval ou au niveau même du récepteur de l'insuline. En amont, c'est-à-dire à l'étape prérécepteur, un défaut d'efficacité du signal de l'insuline peut être lié à une insulinopénie, à la dégradation de l'insuline ou à la présence d'anticorps anti-insuline. Ce sont surtout les étapes suivantes qui retiennent l'attention. Beaucoup plus que les anomalies moléculaires du récepteur, qui n'expliquent qu'un faible nombre de cas, les modifications des protéines impliquées dans la transduction du signal joueraient un rôle déterminant [40]. Il y a vraisemblablement à l'origine une interaction de facteurs innés et acquis, avec une incidence notable du mode de vie et de l'environnement.

Le tableau 2 résume les principales situations physiologiques et pathologiques dans lesquelles on retrouve une insulinorésistance. Les syndromes génétiques de résistance à l'insuline sont exceptionnels. L'insulinorésistance de type A associe une hyperinsulinémie majeure, pouvant atteindre 200 à 400 mU/l, un acanthosis nigricans et, chez la femme après la puberté, une hyperandrogénie d'origine

Tableau 2. Principales situations physiologiques ou pathologiques dans lesquelles on retrouve une insulinorésistance

Etats physiologiques

Puberté
Grossesse

Syndromes associés à une insulinorésistance extrême

- Syndromes génétiques
 - Syndrome de type A
 - Diabète lipo-atrophique
 - Léprechaunisme
 - Syndrome de Rabson-Mendenhall
- Syndromes, associés à des auto-anticorps antirécepteurs de l'insuline
 - Syndrome de type B (généralement associé à une pathologie autoimmune systémique)

Etats pathologiques divers

Stress
Acidocétose
Obésité
Diabète de type 2
Syndrome X métabolique
Hyperthyroïdie
Syndrome des ovaires polykystiques
Acromégalie
Phéochromocytome
Glucagonomie
Syndrome de Cushing
Cirrhose hépatique
Insuffisance rénale

Causes iatrogènes (liste non exhaustive)

Corticostéroïdes
Céstroprogesteratifs
β-bloquants
Cyclosporine

revue générale

ovarienne. Le diabète lipo-atrophique est caractérisé par une atrophie considérable du tissu adipeux sous-cutané, une hépato-splénomégalie, une cardiomyopathie et une hypertriglycéridémie. Le léprechaunisme, dont l'appellation dérive du terme « leprechaun », désignant un gnome dans la tradition populaire irlandaise, est un syndrome malformatif rare associant retard de croissance intra-utérin, facies dysmorphique, acanthosis nigricans et hirsutisme ; la résistance à l'insuline détermine une insulinémie très élevée. Enfin, le syndrome de Rabson-Mendenhall est un autre syndrome malformatif, qui s'accompagne de dystrophies des phanères et d'hyperplasies surrénales et pineale. Si la description exhaustive des états d'insulinorésistance dépasse le cadre de cette revue, nous voudrions mettre un accent particulier sur le syndrome plurimétabolique associé à l'insulinorésistance, encore appelé syndrome X métabolique. Cette entité est en fait connue depuis longtemps. Il revient au Français Jean Vague d'avoir le premier relié la distribution morphologique du tissu adipeux à la morbidité cardiovasculaire, la prédisposition au diabète et l'hyperuricémie [7]. Bien plus tard, Reaven a proposé un concept unificateur permettant une approche physiopathologique cohérente des perturbations métaboliques gravitant autour de l'insulinorésistance : le syndrome X métabolique était né. Cette terminologie n'est pas sans créer une certaine ambiguïté, puisque les cardiologues possèdent aussi leur syndrome X, qui correspond à une cardiopathie ischémique vraisemblablement liée à un dysfonctionnement endothéial [41]. Curieusement, il est possible que le syndrome X cardiaque et son homonyme métabolique soient liés : le X métabolique pourrait prédisposer au X cardiaque, l'insulinorésistance et l'hyperinsulinémie qui en découle représentant des facteurs de risque de dysfonction endothéial. Toutefois, la nature de cette relation n'est pas encore clairement établie [42]. La description du syndrome X métabolique vient d'être complétée : le tableau 3 illustre cette évolution. De nombreuses études épidémiologiques ont confirmé la liaison entre les composantes du syndrome X métabolique et le risque cardiovasculaire [revue dans 44]. Des enquêtes de prévalence montrent qu'environ 25 % de la population des pays industrialisés serait concernée, à des degrés divers : nous sommes donc en face d'un réel problème de santé publique, avec des enjeux à relever en matière de dépistage et de thérapeutique.

Les sensibilités élevées à l'insuline

Les diverses méthodes présentées dans la première partie mettent aussi en évidence des valeurs de sensibilité supé-

Tableau 3. Actualisation de la définition du syndrome plurimétabolique associé à l'insulinorésistance, ou syndrome X

Syndrome X	
Description initiale Reaven, 1988 [1]	Description actualisée Reaven, 1997 [43]
Excès pondéral	Obésité viscéro-abdominale
	Augmentation de la pro-insulinémie
	Hyperinsulinémie
	Diminution de la tolérance au glucose ou diabète de type 2
	Hypertriglycéridémie
	Diminution du cholestérol HDL
	Augmentation % LDL petites et denses
	Hyperlipémie postprandiale
	Hypertension artérielle
	Augmentation du PAI-1
	Augmentation du fibrinogène

rieures aux valeurs extrêmes de sujets témoins. Ces valeurs ont été observées chez des patients présentant des hypoglycémies réactionnelles [45, 46], chez des sportifs entraînés [47] et chez des femmes en surpoids avec morphotype gynoïde [48]. Les quelques études portant sur cette question émettent l'hypothèse que des valeurs élevées de sensibilité à l'insuline, en relation avec des particularités de composition corporelle, s'accompagnent d'une exacerbation de l'assimilation glucidique qui peut favoriser la survenue d'épisodes hypoglycémiques.

Conclusion

Dans les années qui viennent, l'étude de la sensibilité à l'insuline devrait occuper une place de plus en plus importante en pratique clinique, du fait de la prévalence des états d'insulinorésistance et du développement de nouvelles molécules capables d'exercer une action correctrice spécifique, comme les thiazolidinediones. Les deux méthodes d'évaluation les plus utilisées sont le clamp euglycémique hyperinsulinémique et l'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse, analysée par le *minimal model*. Même si elles restent encore l'apanage d'équipes spécialisées, il est essentiel que leurs principes respectifs soient connus et assimilés, puisqu'elles servent aussi de référence pour la validation d'épreuves plus simples et accessibles.

Références

1. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988 ; 37 : 1595-607.
2. Scheen AJ, Lefebvre PJ. Assessment of insulin sensitivity *in vivo*. Application to the study of type 2 diabetes. *Horm Res* 1992 ; 38 : 19-27.
3. Scheen AJ, Paquot N, Letexhe M, Paolisso G, Castillo MJ, Lefebvre PJ. Glucose metabolism in obese subjects: lessons from OGTT, IVGTT and clamp studies. *Int J Obesity* 1995 ; 19 (suppl. 3) : S14-20.
4. Baron AD, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Henry DP, Steinberg HO. Interactions between insulin and norepinephrine on blood pressure and insulin sensitivity. Studies on lean and obese men. *J Clin Invest* 1994 ; 93 : 2453-62.
5. Fontbonne A. Why can high insulin levels indicate a risk for coronary heart disease? *Diabetologia* 1994 ; 37 : 953-5.
6. Després JP, Lamarche B, Mauriege P, et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 952-7.
7. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956 ; 4 : 20-8.
8. Van der Kooy K, Seidell JC. Techniques for the measurement of visceral fat: a practical guide. *Int J Obesity* 1993 ; 17 : 187-96.
9. Pouliot MC, Després JP, Lemieux S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994 ; 73 : 460-8.
10. The Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 1183-96.
11. Laakso M. How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol* 1993 ; 137 : 959-65.
12. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985 ; 28 : 412-9.
13. Duncan MH, Singh BM, Wise PH, Carter G, Allagband-Zadeh J. A simple measure of insulin resistance. *Lancet* 1995 ; 346 : 120-1.
14. Bastard JP, Grimaldi A, Jardel C, Poitou D, Bruckert E, Hainque B. A simple index of insulin resistance. *Diabetes Metab* 1997 ; 23 : 87-8.
15. Himsworth HP. Diabetes mellitus. Its differentiation into insulin sensitive and insulin unsensitive types. *Lancet* 1936 ; 1(part 1) : 127.
16. Bonora E, Moghetti P, Zancanaro C, et al. Estimates of *in vivo* insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperinsulinemic glucose clamps. *J Clin Endocrinol Metab* 1989 ; 68 : 374-8.
17. Grulet H, Leutenegger M. Tests de tolérance à l'insuline. *Presse Méd* 1994 ; 23 : 943-7.
18. Shen SW, Reaven GM, Farquhar JW. Comparison of impedance to insulin mediated glucose uptake in normal subjects and in subjects with latent diabetes. *J Clin Invest* 1970 ; 49 : 2151-62.
19. Harano Y, Ohgaku S, Kostogi K, et al. Clinical significance of altered insulin sensitivity in diabetes mellitus assessed by glucosé, insulin and somatostatin infusion. *J Clin Endocrinol Metab* 1981 ; 52 : 982-7.
20. Heine RJ, Home PD, Ponchon M, et al. A comparison of 3 methods for assessing insulin sensitivity in subjects with normal and abnormal glucose tolerance. *Diabetes Res* 1985 ; 2 : 113-20.
21. Piatti PM, Monti LD, Caumo A, et al. The continuous low dose insulin and glucose infusion test: a simplified and accurate method for the evaluation of insulin sensitivity and insulin secretion in population studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1995 ; 80 : 34-40.
22. De Fronzo RA, Tobin J, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979 ; 237 : E214-23.
23. Olefski JM. Insulin resistance and insulin action. An *in vitro* and *in vivo* perspective. *Diabetes* 1981 ; 30 : 148-62.
24. Mitraou A, Vuorinen-Markkola H, Raptis G, et al. Simultaneous assessment of insulin secretion and insulin sensitivity using a hyperglycemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab* 1992 ; 75 : 379-82.
25. Bergman RN, Finegood DT, Ader M. Assessment of insulin sensitivity *in vivo*. *Endocr Rev* 1985 ; 6 : 45-86.
26. Bouix O, Brun JF, Orsetti A. The magnitude, the kinetics and the metabolic efficiency of first-phase insulin response to intravenous glucose are related. *Horm Metab Res* 1993 ; 25 : 312-6.
27. Bergman RN. Toward physiological understanding of glucose tolerance: Minimal model approach. *Diabetes* 1986 ; 38 : 1512-27.
28. Brun JF, Pédou C, Monnier JF, Jourdan N, Orsetti A. Relationships between insulin resistance measured with the minimal model and microalbuminuria in type 2 (non-insulin-dependent) diabetics. *Endocrinology and Metabolism* 1995 ; 2 : 203-13.
29. Féodou C, Brun JF, Raynaud E, et al. Insulin sensitivity and glucose effectiveness measured with the minimal model in adults with GH deficiency. *Endocrinology and Metabolism* 1996 ; 3 : 99-104.
30. Conard V. Mesure de l'assimilation du glucose. Bases théoriques et applications cliniques. *Acta Gastroenterol Belg* 1955 ; 18 : 727-71 and 803-45.
31. Scheen AJ, Paquot N, Castillo MJ, Lefebvre PJ. How to measure insulin action *in vivo*. *Diabetes Metab Rev* 1994 ; 10 : 151-88.
32. Caumo A, Giacca A, Morgese M, Pozza G, Micossi P, Cobelli C. Minimal model of glucose disappearance: lessons from the labelled IVGTT. *Diabetic Med* 1991 ; 8 : 822-32.
33. Henriksen JE, Alford F, Handberg A, Vaag A, Beck-Nielsen H. Glucose processing during the intravenous glucose tolerance test. *Metabolism* 1996 ; 45 : 598-605.
34. Quön MJ, Cochran C, Taylor SI, Eastman RC. Non-insulin-mediated glucose disappearance in subjects with IHD: discordance between experimental results and minimal model analysis. *Diabetes* 1994 ; 43 : 890-6.
35. Howard G, O'Leary DH, Zaccaro D, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 1996 ; 93 : 1809-17.
36. Saad MF, Anderson RL, Laws A, et al. A comparison between the minimal model and the glucose clamp in the assessment of insulin sensitivity across the spectrum of glucose tolerance: Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes* 1994 ; 43 : 1114-21.
37. Ni TC, Ader M, Bergman RN. Reassessment of glucose effectiveness and insulin sensitivity from minimal model analysis: a theoretical evaluation of the single-compartment glucose distribution assumption. *Diabetes* 1997 ; 46 : 1813-21.
38. Welch S, Gebhart SSP, Bergman RN, Phillips LS. Minimal model analysis of intravenous glucose tolerance test-derived insulin sensitivity in diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 ; 71 : 1508-18.
39. Levy JC, Rudenski AS, Burnett M, Knight R, Matthews DR, Turner RC. Simple empirical assessment of β -cell function by a constant infusion of glucose test in normal and type 2 (non-insulin-dependent) diabetic subjects. *Diabetologia* 1991 ; 34 : 488-99.
40. Taylor SI. Molecular mechanisms of insulin resistance: lessons from patients with mutations in the insulin receptor gene. *Diabetes* 1992 ; 41 : 1473-90.
41. Cannon RO, Camici PG, Epstein SE. Pathophysiological dilemma of syndrome X. *Circulation* 1992 ; 85 : 883-92.
42. Langes K, Nienaber CA, Volk C, et al. Insulin resistance and hyperlipoproteinemia in microvascular angina: risk factors or pathogenic link? *Coronary Artery Dis* 1995 ; 6 : 797-804.

43. Reaven GM: Role of insulin resistance in human disease : syndrome X. 4^e International symposium on multiple risk factors in cardiovascular diseases. Washington, 23-25 avril 1997.
44. Schleifer AJ: Le syndrome plurimétabolique associé à l'insulinorésistance ou syndrome X : actualisation après 10 ans. *Diabetologie et Facteurs de Risque* 1997 ; 3 : 254-8.
45. Tamburro G, Leonetti F, Sbraccia P, Giaccari A, Locuratolo N, Lala A: Increased insulin sensitivity in patients with idiopathic reactive hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1989 ; 69 : 885-90.
46. Brun JF, Boutix O, Monnier JF, et al: Increased insulin sensitivity and basal insulin effectiveness in postprandial reactive hypoglycaemia. *Acta Diabetol* 1996 ; 33 : 1-6.
47. Manetta J, Brun JF, Micallef JP, Orsetti A: Étude longitudinale de l'effet de l'entraînement sur l'assimilation glucidique mesurée par le *minimal model* chez des cyclistes. *Science & Sports* 1997 ; 12 : 80-3.
48. Orsetti A, Brun JF, de Boisvilliers F, Pédou C: Les surpoids gynoides s'accompagnent de valeurs hautes d'insulinosensibilité. *Diabète Métab* 1995 ; 21 : XL.