HAL
open science

Les lipodystrophies : à propos d'un cas de syndrome de Berardinelli-Seip

Magali Greco

To cite this version:

Magali Greco. Les lipodystrophies : à propos d'un cas de syndrome de Berardinelli-Seip. Sciences du Vivant [q-bio]. 2005. hal-01734244

HAL Id: hal-01734244

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734244v1

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

T/NC4/2005/GRECO
DOUBLE (double)
180496
2

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1
NANCY
2005

FACULTE MEDECINE DE

N° 14

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

ROUILLON épouse GRECO MAGALI

le 16 mars 2005

LES LIPODYSTROPHIES : A PROPOS D'UN CAS DE SYNDROME DE BERARDINELLI-SEIP

Examinateurs de la thèse :

M. B. LEHEUP	Professeur	Président
M. P. MONIN	Professeur }	
M. B. GUERCI	Professeur }	Juges
M. E. EICHER	Docteur en Médecine }	

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1
D 007 251069 9

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1 FACULTE MEDECINE DE NANCY
2005

N°

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

ROUILLON épouse GRECO MAGALI

le 16 mars 2005

LES LIPODYSTROPHIES : A PROPOS D'UN CAS DE SYNDROME DE BERARDINELLI-SEIP

Examinateurs de la thèse :

M. B. LEHEUP	Professeur	Président
M. P. MONIN	Professeur }	
M. B. GUERCI	Professeur }	Juges
M. E. EICHER	Docteur en Médecine }	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs	
du 1er Cycle :	**Mme le Docteur Chantal KOHLER**
du 2ème Cycle :	**Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
du 3ème Cycle :	**Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI**
de la Vie Facultaire :	**Mr le Professeur Bruno LEHEUP**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT
Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU - Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT
Michel WEBER – Gérard FIEVE – Daniel SCHMITT

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT - Professeur Michel CLAUDON
Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER
Professeur René ANXIONNAT

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : ***(Biologie cellulaire)***

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

2ème sous-section : ***(Parasitologie et mycologie)***

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2ème sous-section : ***(Médecine et santé au travail)***

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)***

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2ème sous-section : ***(Réanimation médicale)***

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : ***(Thérapeutique)***

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes)***

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie)***

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)***

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie)***

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL – Professeur Christian de CHILLOU

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie)***

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : ***(Chirurgie digestive)***

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne)***

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Abdelouahab BELLOU

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : ***(Endocrinologie et maladies métaboliques)***

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)***

Professeur Hubert GERARD

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET
Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Docteur Béatrice MARIE
Docteur Laurent ANTUNES

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT
Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT
Docteur Bruno CHENUEL

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Docteur Didier QUILLIOT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2ème sous-section : ***(Parasitologie et mycologie)***

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteur François ALLA
4ère sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication***
Docteur Pierre GILLOIS

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Docteur François SCHOONEMAN
3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Docteur Marie-Nathalie SARDA
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1ère sous-section : ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)***
Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT
Docteur Damien LOEUILLE

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION
5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***
Docteur Jean PAYSANT

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)***
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

05ème section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE
Monsieur Vincent LHUILLIER

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE
Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-François COLLIN

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

61ème section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN

========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF
Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT
Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU
Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Daniel SCHMITT – Mme le Professeur Colette VIDAILHET

=========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

A notre Maître et Président de Thèse,
Monsieur le Professeur B. LEHEUP
Professeur d'Histologie, Embryologie, Cytogénétique (option clinique)

Vous nous avez fait l'honneur de bien vouloir présider notre Jury.

Nous vous exprimons notre profonde gratitude pour la bienveillance que vous nous avez témoigné et la disponibilité dont vous avez fait preuve tout au long de ce travail.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre plus profond respect et de toute notre reconnaissance.

A notre Maître et Juge ,
Monsieur le Professeur P. MONIN
Professeur de Pédiatrie

Vous nous faites l'honneur de faire partie de ce jury. Nous vous remercions de votre disponibilité et soumettons à votre bienveillance ce travail.

Nous avons apprécié tout au long de nos études la qualité de votre enseignement.

Nous vous prions de trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude et notre plus profond respect.

A notre Maître et Juge ,
Monsieur le Professeur B. GUERCI
Professeur d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques

Vous nous faites l'honneur de faire partie de ce jury. Nous soumettons à votre bienveillance ce travail.

Nous vous remercions de votre accueil et de votre disponibilité.

Nous vous prions de recevoir l'expression de notre gratitude et notre profond respect.

A notre Juge,
Monsieur le Docteur E. EICHER
Chef de Service de Pédiatrie au CHG Maillot de Briey

Vous nous faites l'honneur de faire partie de ce jury. Nous soumettons à votre bienveillance ce travail.

Nous avons l'honneur et le plaisir de travailler au quotidien dans votre service. Vous nous transmettez votre amour du travail, votre savoir et votre élan sans pareil pour les enfants. Vous êtes la source de ce travail et vous nous avez toujours encouragé et soutenu dans sa réalisation.

Nous vous témoignons ici de notre profonde gratitude et de notre profond respect.

L'enfant trouve en vous son plus fidèle serviteur et il vous en sera toujours reconnaissant.

A Pierre, mon mari, que j'aime tant et sans qui ce travail n'aurait pu aboutir,

A Axelle et Carla, mes enfants, que j'aime plus que tout,

A mon père, qui a réussi à nous transmettre l'amour du travail et la rigueur, disparu aujourd'hui, il restera à jamais dans nos pensées,

A ma mère, pour tout ce qu'elle nous a apporté et pour tout ce qu'elle continue à nous apporter au quotidien,

A mes grand-parents,

A tous les autres membres de ma famille, qui ont tous toujours cru en moi,

A Mademoiselle le Docteur Laruelle, pour m'avoir encouragé et soutenu tout au long de ce travail et pour tout ce qu'elle nous apporte au quotidien auprès des enfants,

A toutes les personnes du service de pédiatrie.

SERMENT

" Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier soucis sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contres les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas leur pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me le demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieure des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque."

SCD-UHP - NANCY 1 BIBLIOTHÈQUE MÉDECINE

SOMMAIRE

I- INTRODUCTION page 15

II- TISSU ADIPEUX-METABOLISME LIPIDIQUE page 17

A- Introduction
B- Origine et maturation de l'adipocyte
C- Volume et nombre d'adipocytes
D- Structure de l'adipocyte
E- Métabolisme du tissu adipeux
F- Métabolisme des triglycérides
G- Régulation du métabolisme lipidique
H- Rôle endocrine du tissu adipeux
I- Relation leptine-insuline
J- Action des différentes hormones sur le tissu adipeux

III- OBSERVATION MEDICALE page 49

A- Introduction
B- Le cas clinique : M. B., suivi en période néonatale et au cours de la première année de vie
C- L'enquête familiale
D- Le suivi clinique de M. après le diagnostic
E- Le métabolisme glucidique et lipidique chez M.
F- Conclusion
G- Les photos de M. à 3 ans

IV- LES LIPODYSTROPHIES page 71

A- Introduction
B- Les lipodystrophies génétiques
C- Les lipodystrophies secondaires, non génétiques

D- Les autres tableaux avec anomalies du tissu adipeux

V- APPROCHES THERAPEUTIQUES DES LIPODYSTROPHIES page 131

A- Introduction
B- Moyens divers
C- Présentation des derniers essais utilisant la leptine
D- Discussion
E- Spécificité de la prise en charge selon les différents types de lipodystrophies
F- Perspectives

VI- CONCLUSION page 147

VII- TABLE DES MATIERES page 149

VIII- BIBLIOGRAPHIE page 158

SCD-UHP - NANCY
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

INTRODUCTION

SCD-UHP-NANCY 1 BIBLIOTHÈQUE MÉDECINE

Les lipodystrophies généralisées restent à l'heure actuelle des maladies extrêmement rares dont le mécanisme est encore obscur malgré les différents protocoles de recherche mis en route actuellement en France et dans le monde.

Toutes les lipodystrophies représentent une entité rarissime et énigmatique. LAWRENCE parlait d'ailleurs de « syndrome obscur, rare et fascinant » (49).

Pour le syndrome de BERARDINELLI-SEIP, lipodystrophie généralisée congénitale, une dizaine de cas ont été répertoriés en France.

Dans le cadre de ce travail, nous aborderons de façon générale, la physiologie du tissu adipeux et l'ensemble des lipodystrophies, après la présentation spécifique d'un cas observé à l'hôpital Maillot de Briey en 2001. Il concerne un enfant âgé actuellement de trois ans et demi et pour lequel le diagnostic de lipodystrophie généralisée congénitale a été porté à l'âge de six mois. Cet enfant a ensuite été régulièrement suivi dans le service de pédiatrie à l'hôpital Maillot de Briey et par l'équipe de pédiatrie du CHU de Nancy.

TISSU ADIPEUX - METABOLISME LIPIDIQUE

A- INTRODUCTION

Le **tissu adipeux** est un tissu longtemps considéré comme inerte alors qu'il est, à l'heure actuelle, reconnu comme "métaboliquement" très actif en jouant un rôle fondamental dans le **métabolisme des triglycérides** et en constituant le réservoir énergétique le plus important. Il assure également un rôle de protection thermique et mécanique (tissu adipeux sous cutané, graisse péri-rénale, graisse péritonéale). Son importance et sa répartition vont dépendre du sexe du sujet et de son état nutritionnel.

B- ORIGINE ET MATURATION DE L'ADIPOCYTE (34)

Le tissu adipeux apparaît entre la 26e et la 30e semaine de vie intra utérine.

L'adipocyte se développe à partir de lobules mésenchymateux.

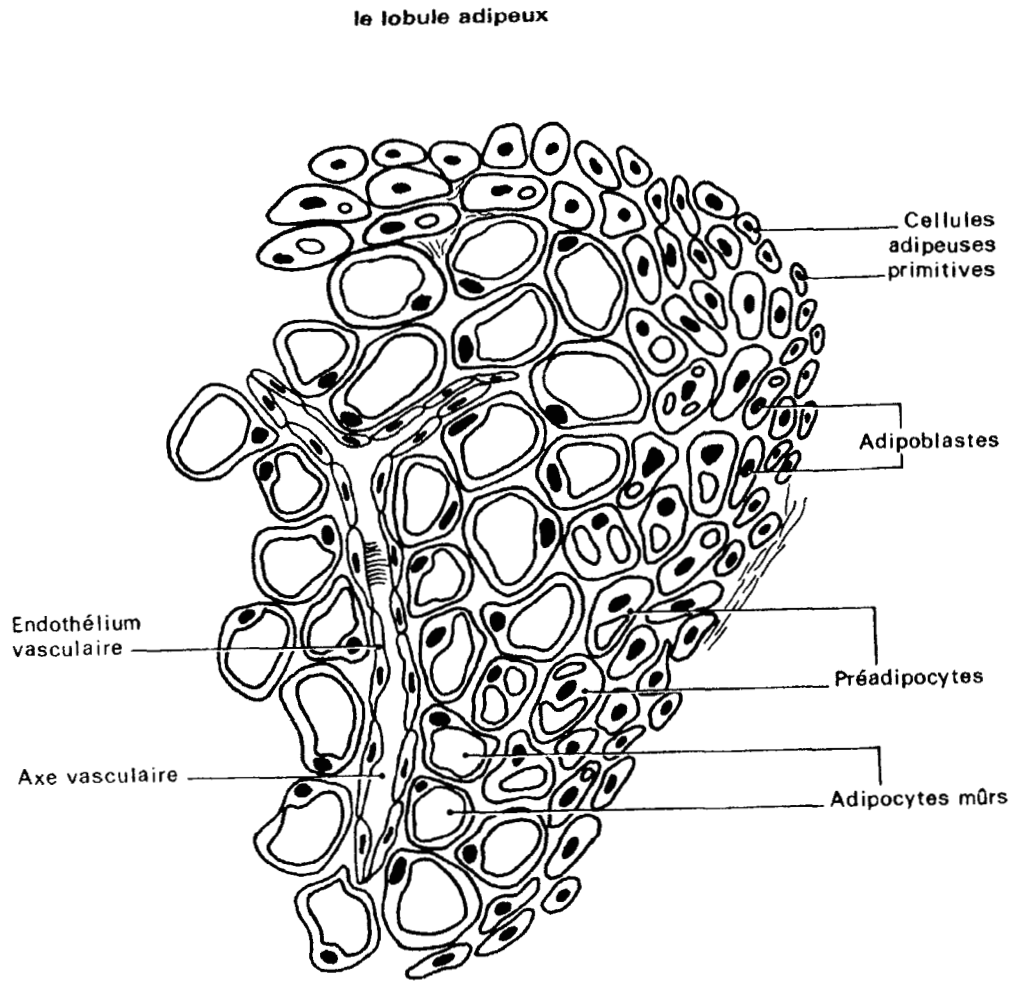
L'adipogénèse débute au moment de la vascularisation de ces lobules, ces derniers sont pénétrés par un capillaire unique qui se ramifie secondairement : l'adipogénèse est donc directement liée au développement de ce réseau capillaire. C'est à ce niveau que les cellules adipeuses primitives apparaissent, elles ne se différencient pas à partir des fibroblastes pré-existants mais à partir des cellules réticulaires pré-capillaires, faisant du tissu adipeux une formation d'origine et de caractère bien spécifique.

On retrouve donc dans ces lobules des cellules adipeuses à tous les stades de leur développement :

- cellules adipeuses primitives,
- adipoblastes,
- pré-adipocytes,
- adipocytes,

Les cellules les plus jeunes sont localisées à la périphérie du lobule.

Schéma d'un lobule adipeux (34)



Il existe deux types de tissu adipeux : le tissu adipeux blanc et le tissu adipeux brun. Ces deux tissus semblent avoir la même origine chez l'homme mais le tissu adipeux brun n'est abondant que lors de la période néonatale. Il disparaît progressivement au cours des premières années de vie. Il n'en persiste que très peu au moment de la puberté.

Le **tissu adipeux blanc** est composé d'adipocytes matures, ce sont des cellules volumineuses réduisant considérablement l'espace intra capillaire, excluant donc en partie les éléments figurés du sang. L'aspect blanc serait dû à l'importance des inclusions lipidiques des adipocytes et à la diminution du flux des éléments figurés du sang.

Le **tissu adipeux brun** est lui composé d'un grand nombre de cellules ayant des vacuoles lipidiques peu abondantes et fragmentées.

C- VOLUME ET NOMBRE D'ADIPOCYTES (34)

La topographie et la masse du tissu adipeux varient en fonction du **sexe** et de **l'âge.**

Cette masse adipeuse est constituée à l'âge adulte par environ $3x10^{10}$ cellules.

Chaque adipocyte mature contient en moyenne, approximativement 0,6 µg de triglycérides.

Le nombre d'adipocytes augmente avec l'âge pour se stabiliser vers 15 ans.

Schéma de l'évolution de la masse de tissu adipeux en fonction de l'âge, exprimée en pourcentage du poids de l'individu (34)

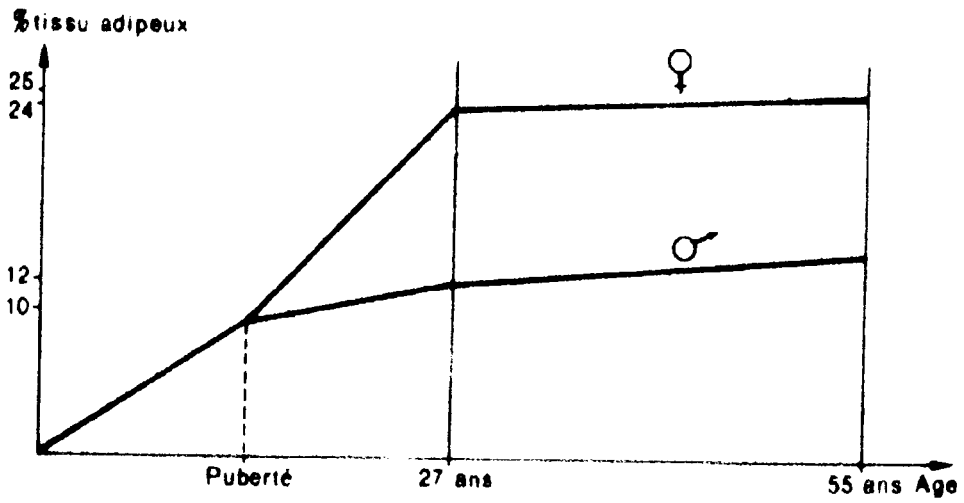
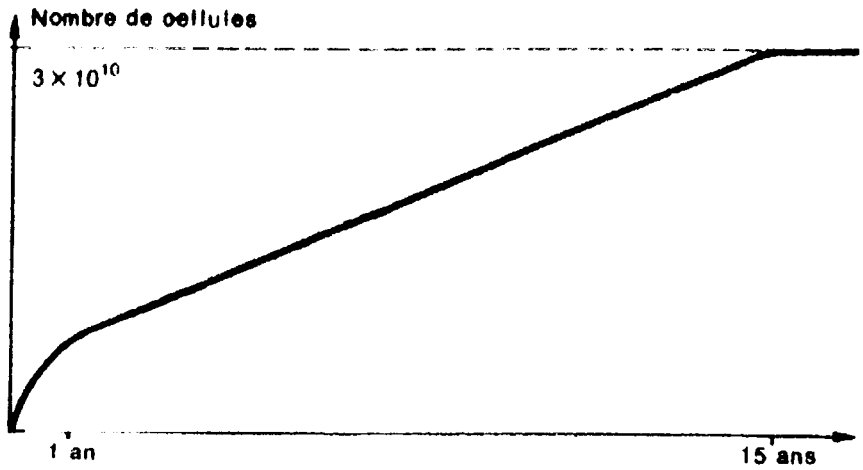


Schéma de l'évolution du nombre d'adipocytes en fonction de l'âge (34)



D- STRUCTURE DE L'ADIPOCYTE

L'adipocyte est de forme sphérique, son diamètre est de 70 à 120 µn.

A l'état mature, il renferme une très large et unique **inclusion lipidique centrale**, l'espace intracellulaire étant très faible.

Le cytoplasme et le noyau sont refoulés à la périphérie de la cellule. L'enveloppe cytoplasmique est très fine. Le cytoplasme, plus abondant autour du noyau, contient à cet endroit là le plus grand nombre d'organites cellulaires tels que les mitochondries, l'appareil de Golgi, les lysosomes, le réticulum endoplasmique et les liposomes.

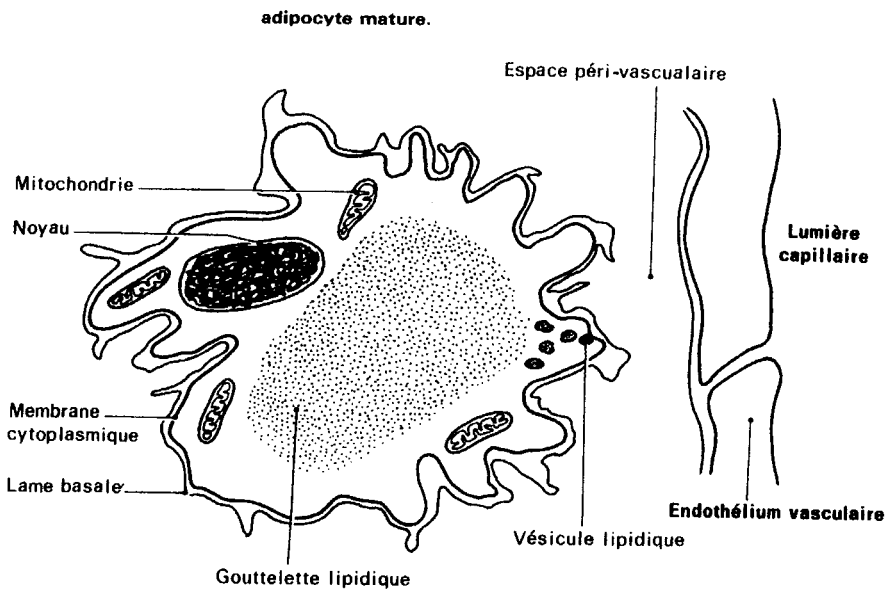
En microscopie, les tissus adipeux brun et blanc diffèrent légèrement :

- *l'adipocyte brun* se présente avec un contenu lipidique réduit et fragmenté, le cytoplasme est plus abondant et renferme des mitochondries et des inclusions de glycogène plus nombreuses que dans *l'adipocyte blanc*,

- les adipocytes sont entourés par une *membrane lipoprotéique tri lamellaire,* de 10 nm,

- une trame de *fibres collagènes* et *élastiques* forme l'espace inter cellulaire, cet espace contient également des éléments du système vasculaire, des cellules mésenchymateuses et des fibres nerveuses arrivant au contact des adipocytes.

Schéma de l'adipocyte (34)



E- LE METABOLISME DU TISSU ADIPEUX

Le tissu adipeux possède **trois grandes fonctions** :

- le stockage des acides gras,
- la redistribution des acides gras aux tissus,
- la thermogenèse.

Les acides gras représentent le substrat énergétique de prédilection du coeur et des muscles. Le rôle du tissu adipeux dans la thermogénèse est en partie lié à l'hydrolyse des triglycérides.

1- Le stockage des acides gras

Les acides gras libres sont issus de l'action de la lipoprotéine lipase sur les triglycérides des chylomicrons et des V.L.D.L.

Ils sont ensuite *stockés* sous forme de gouttelettes de triglycérides *dans les adipocytes*.

L'organisme dispose de :
- 300 g de glycogène,
- 6 kg de protéines musculaires utilisables.

Il peut stocker normalement jusqu'à 8 kg de triglycérides se répartissant en 1 kg de glycérol et 7 kg d'acides gras.

L'oxydation complète des protéines, du glycérol et des glucides libère 16,744 kilojoules par gramme alors que l'oxydation des acides gras libère 37,674 kilojoules par gramme.

Le stockage des triglycérides a pour seules limites le nombre des adipocytes et leur capacité à augmenter de volume. De plus, le caractère hydrophobe des triglycérides conduit à un stockage plutôt compact.

Contrairement à l'adipocyte, l'hépatocyte et les cellules de la muqueuse intestinale ne constituent pas des sites physiologiques de stockage des triglycérides même si leur synthèse y est importante.

Les triglycérides synthétisés au niveau de ces sites sont rejetés dans la circulation sous forme de combinaisons lipoprotéiniques (chylomicrons d'origine intestinale, V.L.D.L. d'origine hépatique).

Les surcharges graisseuses du foie (stéatose) ou de la muqueuse intestinale (rarissimes cas d'a-bêta-lipoprotéinémie) sont des processus pathologiques.

2- La redistribution des acides gras aux tissus

La lipolyse adipocytaire, adaptée aux besoins énergétiques, assure la redistribution des acides gras aux différents tissus.

Les acides gras non consommés par les tissus périphériques sont repris par le foie qui les recycle avec du cholestérol et des phospholipides sous forme de lipoprotéines (V.L.D.L.) pour les renvoyer vers le tissu adipeux où ils seront à nouveau stockés.

a- Hydrolyse des triglycérides intra adipocytaires

Elle est liée à l'action d'une triglycéride lipase puis d'une diglycéride lipase et enfin d'une monoglycéride lipase :

Triglycérides

=========> action d'une triglycéride lipase

Diglycérides + Acide gras libre

=========> action d'une diglycéride lipase

Monoglycérides + Acide gras libre

=========> action d'une monoglycéride lipase

Glycérol + acide gras libre

Le rôle de stockage de l'énergie sous forme de triglycérides confère au tissu adipeux le rôle de principal fournisseur en énergie sous forme d'acides gras non estérifiés. C'est donc le tissu adipeux qui contrôle le pool circulant d'acides gras non estérifiés par l'intermédiaire de la régulation du métabolisme des triglycérides : cette régulation est extrêmement rapide et efficace.

Cette hydrolyse se fait sous l'action de différentes enzymes partiellement hormono-sensibles localisées dans le cytosol et dans les microsomes.

b- Schéma de la mise en circulation des acides gras dans l'adipocyte (34)

Ce sont des études en microscopie électronique qui ont conduit Williamsonn en 1964 à proposer ce schéma.

Les triglycérides, diglycérides et monoglycérides lipases situées à la surface de la grosse inclusion lipidique centrale et dans les microsomes hydrolysent les triglycérides. Le glycérol libre diffuse en dehors de la cellule et les acides gras libérés à l'interface orientent leur partie polaire vers la phase aqueuse. Des protéines cytoplasmiques s'associent aux carboxyles des acides gras formant des fragments de membranes qui finissent par se refermer en vésicules remplies d'acides gras.

Ces vésicules migrent vers la membrane cytoplasmique avec laquelle elles fusionnent.

La fusion de plusieurs vésicules entre elles donne le phénomène de rosettes. Lors de la fusion avec la membrane plasmique, les acides gras libres se retrouvent dans l'espace péri-cellulaire où, probablement liés à l'albumine, ils parviennent à l'endothélium vasculaire puis déversés dans la circulation et véhiculés aux différents organes par l'intermédiaire de l'albumine.

3- La thermogenèse

Le tissu adipeux présente avant tout un rôle purement mécanique *d'isolant thermique.*

Il est parallèlement impliqué dans la thermogenèse par l'énergie libérée sous forme de chaleur lors de l'hydrolyse des triglycérides.

4- Relations entre les fonctions du tissu adipeux et ses caractéristiques métaboliques

FONCTIONS	**VOIE PREPONDERANTE**
Stockage des acides gras	captation des acides gras et biosynthèse des triglycérides
Redistribution des acides gras	hydrolyse des triglycérides et mise en circulation des acides gras et du glycérol
Thermogénèse	cycle d'hydrolyse des triglycérides et réestérification des acides gras

F- METABOLISME DES TRIGLYCERIDES

Le métabolisme des triglycérides dans l'adipocyte est un phénomène complexe comportant simultanément la synthèse et l'hydrolyse de triglycérides.

1- Biosynthèse des triglycérides

Elle se fait dans l'adipocyte par deux voies :

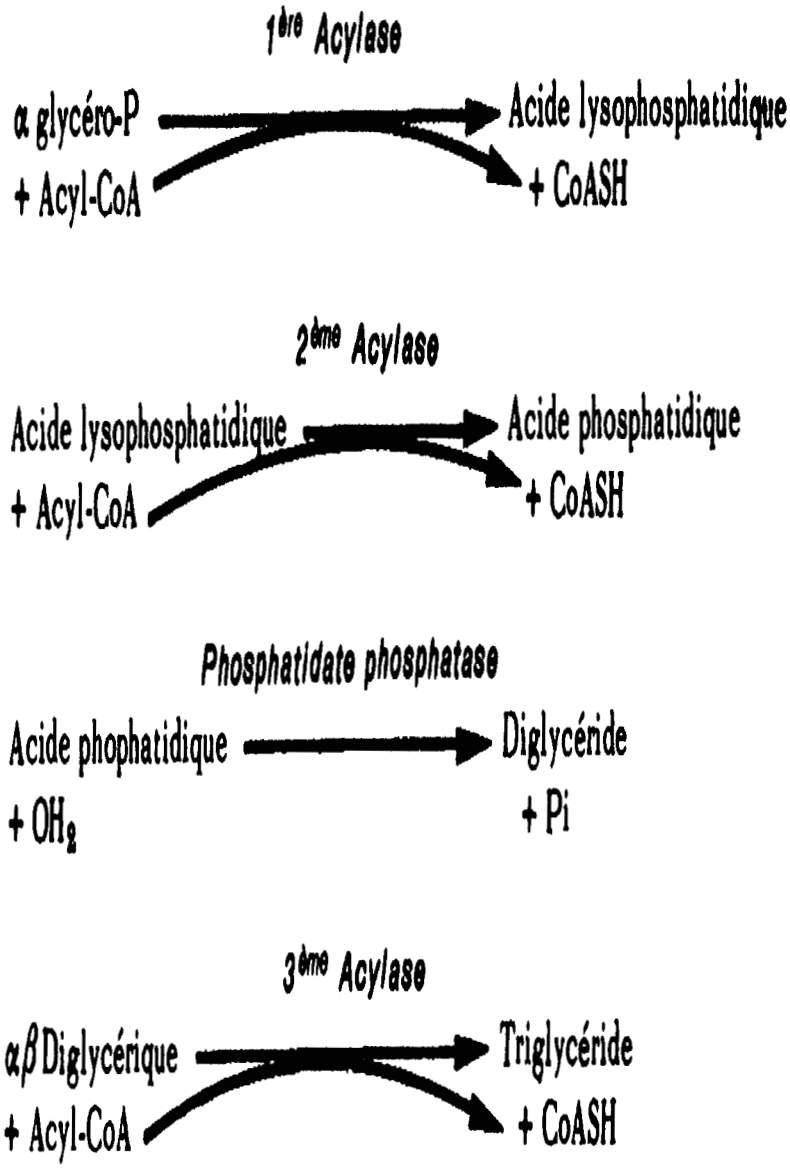
- la synthèse complète à partir d'Acyl CoA et d'alpha-glycérophosphate,

- la réacylation de monoglycérides et de diglycérides issus de triglycérides partiellement hydrolysés.

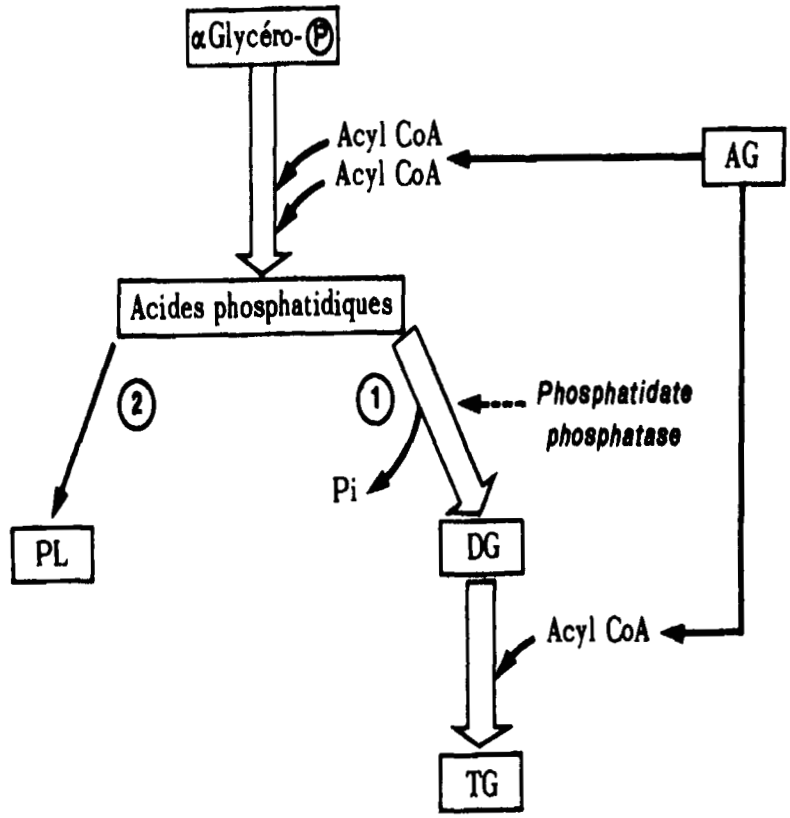
C'est essentiellement au niveau de la face externe des mitochondries que se trouvent localisés les sites d'activation et d'estérification des acides gras.

a- Biosynthèse des triglycérides à partir d'alpha-glycérophosphate et d'acylCoA

La biosynthèse des triglycérides se fait selon le schéma suivant (34)

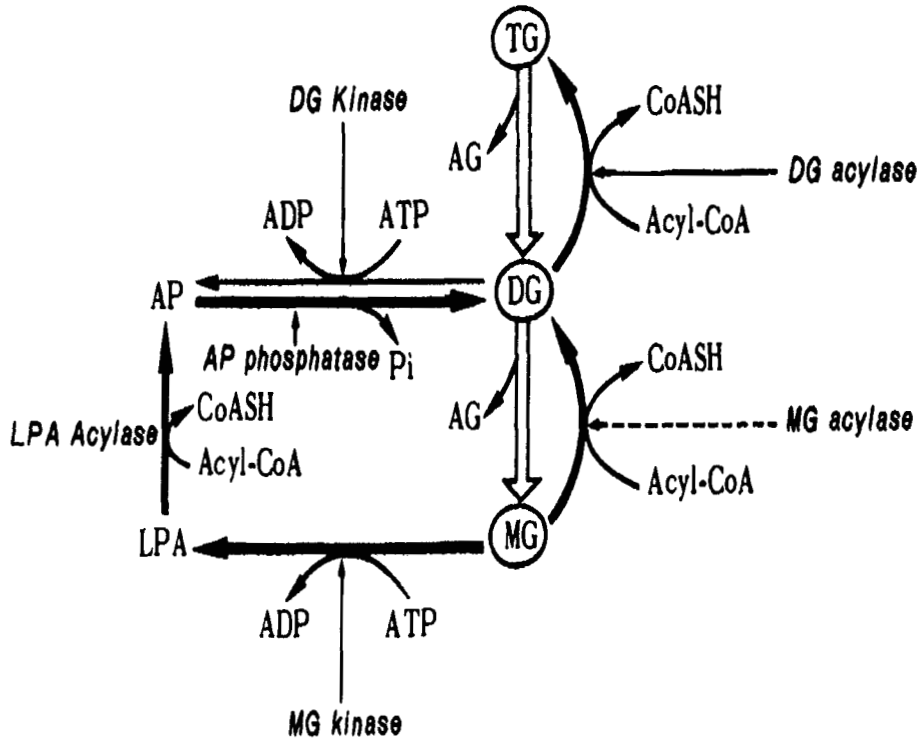


Carrefour de la biosynthèse des triglycérides (1) et des phospholipides (34)



b- Ré-estérification des glycérides partiellement hydrolysés

Résumé des voies possibles de la re-synthèse des triglycérides partiellement hydrolysés (34)



L.P.A. : acide lisophosphatidique

A.P. : acide phosphatidique

M.G. kinase : monoglycéride kinase,

D.G. kinase : diglycéride kinase,

M.G. acylase : monoglycéride acylase,

D.G. acylase : diglycéride acylase,

L.P.A. acylase : acide lisophosphatidique acylase.

2- Dégradation des triglycérides

Le schéma de dégradation des triglycérides a déjà été présenté page 24 ; elle est sous la dépendance de l'action successive de 3 enzymes : la triglycéride lipase, la

diglycéride lipase et la monoglycéride lipase.

G- REGULATION DU METABOLISME LIPIDIQUE

1- Introduction

L'équilibre du métabolisme énergétique implique l'existence de réserves nécessaires au contrôle et à l'ajustement de l'approvisionnement en différents substrats. Le type de substrats va dépendre du tissu et des variations physiologiques d'environnement et d'apport alimentaire.

Ces différents types d'énergie sont : le glucose, les acides gras, les lactates et les corps cétoniques.

Certains tissus comme les globules rouges et le cerveau n'ont comme carburant essentiel que le glucose. Les réserves en glycogène hépatique étant très faibles, il paraît donc essentiel que l'organisme puisse maintenir un apport minimum en glucose, quelles que soient les conditions nutritionnelles.

Cet apport minimum de glucose est maintenu par le cycle « glucose-acides gras » : notion introduite par RANDLE (5, 14) qui désigne l'alternance entre l'utilisation et le stockage de ces deux éléments énergétiques :

- la baisse de l'apport en glucose aux différents tissus va se traduire au niveau de l'adipocyte par un déficit en alpha-glycérophosphate, les acides gras intra-adipocytaires ne peuvent donc plus être estérifiés et vont alors sortir vers le plasma. Ces acides gras circulants vont pénétrer dans diverses cellules et notamment dans les cellules musculaires et cardiaques. L'augmentation intra-cellulaire des acides gras entraîne un effet d'épargne du glucose alors disponible pour les tissus dits gluco-dépendants,

- inversement, l'augmentation de l'apport en glucose aux différents tissus se traduira au niveau de l'adipocyte par un stockage accru des acides gras sous forme de triglycérides grâce à l'augmentation du pool d'alpha-glycérophosphate.

2- Principe de la régulation hormonale

Au niveau du tissu adipeux coexistent deux voies : **la lipogénèse** et **la lipolyse.**

La résultante de ces deux voies, c'est à dire le flux net d'acides gras va dépendre des régulations hormonales lipogénique, lipolytique, anti-lipogénique, anti-lipolytique, par des stimulations, des inhibitions et des potentialisations.

La prédominance d'une des deux voies dépend :

- de l'état nutritionnel,
- des différentes stimulations hormonales, elles même néanmoins liées à l'état nutritionnel.

En effet, les taux du glucose et les taux d'acides gras non estérifiés circulants sont directement responsables des stimulations hormonales qui réguleront ainsi l'équilibre entre les voies lipogénique et lipolytique dans l'adopicyte.

De plus, un contrôle central intègre les différences et les variations des conditions métaboliques et environnementales telles que le jeûn, l'effort physique, le froid et modifie donc l'équilibre existant par l'intermédiaire d'une voie hormonale et d'une voie neurogène.

Schématiquement :

- la *lipolyse* est sous la dépendance de la triglycéride lipase. Cette enzyme est activée par l'AMPcyclique (AMPc) via le système des protéines kinases, elle est inhibée par les acides gras non estérifiés et par l'insuline,

- la *lipogénèse* ne semble soumise à aucune régulation connue, elle semble se faire essentiellement par l'apport en substrats : alpha-glycérophosphate et acides gras.

L'insuline joue un rôle essentiel en activant la pénétration du glucose qui

fournira l'alpha glycérophosphate et d'autre part en stimulant la lipoprotéine lipase qui fournira les acides gras à partir des triglycérides des lipoprotéines légères circulantes.

3- La lipolyse : régulation hormonale

a- AMPc intra-adipocytaire

La lipolyse est en majeure partie régulée par le taux d'AMPc intra-adipocytaire c'est à dire par l'activité de l'adényl-cyclase et de la phospho-diestérase.

L'ensemble de cette régulation reste cependant modulée par les variations de concentrations des deux principaux carburants : le glucose et les acides gras non estérifiés.

b- Adrénaline et noradrénaline

Elles stimulent la lipolyse en activant l'adényl-cyclase.

Il s'agit d'une action intense et rapide, se faisant par l'intermédiaire de récepteurs bêta-adrénergiques.

Les catécholamines donnent donc à l'adipocyte un potentiel lipolytique élevé.

Outre cet effet, ces catécholamines activent la thermogénèse.

c- Les hormones thyroïdiennes

Elles jouent un rôle essentiel dans la régulation de la lipolyse.

Physiologiquement, elles contrôlent l'intensité de la réponse du tissu adipeux aux agents lipolytiques en maintenant la biosynthèse de l'adényl-cyclase.

Chez un sujet sain, l'administration d'hormones thyroïdiennes augmente l'action lipolytique des catécholamines en augmentant le taux de synthèse de l'adényl-cyclase.

d- Les glucocorticoïdes

Ils stimulent la lipolyse et inhibent la pénétration du glucose dans l'adipocyte.

L'activation de la lipolyse fait suite à un mécanisme nécessitant une synthèse d'A.R.N. puis de protéines. Les facteurs protéiques ainsi obtenus agissent au niveau de la protéine kinase ou de la triglycéride lipase.

L'inhibition de la pénétration du glucose dans la cellule adipeuse nécessite elle aussi la synthèse d'A.R.N. puis de protéines. Ces facteurs protéiques obtenus inhibent le transport trans-membranaire du glucose ce qui entraîne un ralentissement de la lipogénèse par déficit en alpha-glycéro-phosphate et en A.T.P.. (adénosine tri-phosphate)

Cet effet inhibiteur des glucocorticoïdes sur le métabolisme du glucose se traduit par une augmentation du relarguage des acides gras non estérifiés par inhibition de leur réestérification.

Cette action est inhibée de manière compétitive par l'insuline.

e- Le glucagon

Il active la lipolyse par l'intermédiaire de l'adényl-cyclase. Il activerait aussi la pénétration et l'oxydation du glucose dans l'adipocyte.

Cependant, chez l'homme l'activation de la lipolyse est très fugace : le glucagon est un puissant hyperglycémiant mais l'insuline rapidement secrétée inhibe en grande partie son action sur le tissu adipeux.

L'action lipolytique du glucagon est surtout marquée chez le diabétique : il déclenche en synergie avec l'adrénaline une libération importante d'acides gras.

f- L'hormone de croissance

Cette hormone stimule également la lipolyse grâce à une augmentation du taux intra-adipocytaire d'AMPc. Elle fait suite à un mécanisme nécessitant la synthèse d'A.R.N. puis de protéines. Ces facteurs sensibilisent l'adényl-cyclase à l'action des catécholamines : l'hormone de croissance abaisse le seuil d'action des catécholamines et majore ainsi leur pouvoir lipolytique.

4- La lipogénèse : régulation hormonale

La régulation hormonale de la lipogénèse est dominée par l'action de l'insuline.

Par ses effets lipogéniques et anti-lipolytiques, elle est la seule véritable hormone de stockage des triglycérides.

a- Action des prostaglandines

Les prostaglandines intra-adipocytaires du type E (surtout PGE1) ont un effet anti-lipolytique puissant. Cette action se produit dans l'adipocyte par l'inhibition de l'adényl-cyclase bloquant ainsi toute stimulation lipolytique.

Parrallèlement, PGE1 active, mais de façon modérée, la captation et l'oxydation du glucose ce qui lui donne donc une légère action lipogénique.

PGE1 est synthétisé dans l'adipocyte à partir d'acide linoléique par un système polyenzymatique : la synthétase microsomale.

Au final, les prostaglandines ont sur le tissu adipeux un effet proche de celui de l'insuline avec une action anti-lipolytique plus marquée et une action lipogénique plus faible.

Il semblerait qu'elle ait une action à la fois de "régulateur local" au niveau cellulaire et une action dans le contrôle parasympathique du métabolisme du tissu adipeux.

b- Action de l'insuline

L'insuline est l'hormone qui permettra le stockage des triglycérides dans le tissu adipeux.

α- Effet anti-lipolytique

Cette action est :

- indépendante de l'action lipogénique, elle peut se produire en l'absence de glucose,
- la plus sensible des actions de l'insuline, apparaissant pour des concentrations

10 à 100 fois inférieures à celles qui stimulent la pénétration du glucose,

- indépendante de toute synthèse protéique.

En inhibant l'adényl-cyclase, l'insuline abaisse le taux d'AMPc et diminue ainsi l'état d'activation de la triglycéride lipase.

Pour un grand nombre d'auteurs, il s'agit d'une "inhibition compétitive", levée par des quantités appropriées de catécholamines.

β- Effet lipogénique

Cette action semble se faire essentiellement par la stimulation en substrats.

L'insuline active la captation des acides gras. L'approvisionnement de l'adipocyte en acides gras dépend de la lipoprotéine lipase qui hydrolyse les triglycérides des lipoprotéines légères (V.L.D.L. et chylomicrons) et permet donc la captation des acides gras par le tissu adipeux. L'insuline semble jouer un rôle essentiel dans le maintien de l'activité normale de la lipoprotéine lipase du tissu adipeux en stimulant la synthèse de novo de l'enzyme.

En plus de l'activation de la captation des acides gras, l'insuline joue un rôle dans l'activation de la synthèse de novo des acides gras à partir du glucose, du lactate et du pyruvate.

L'insuline active l'apport en alpha-glycéro-phosphate. Dans l'adipocyte, environ 99 % de l'alpha-glycéro-phosphate utilisés pour la lipogénèse sont issus du glucose. L'insuline joue là un rôle essentiel par son action sur le métabolisme du glucose : elle active la captation du glucose et de ce fait la glycolyse et permet ainsi l'approvisionnment de l'adipocyte en alpha-glycéro-phosphate et en adénosine tri-phosphate (A.T.P.).

AU TOTAL

ROLE DE L'INSULINE :

Hormone de stockage des triglycérides :

- *effet anti-lipolytique* : inhibition de l'adényl-cyclase de façon compétitive,
- *effet lipogénique*, double effet : activation de la captation du glucose et de la glycolyse permettant l'approvisionnement de l'adipocyte en alpha-glycéro-phosphate et en adénosine tri-phosphate ; activation de la captation des acides gras en maintenant la synthèse de la lipoprotéine lipase.

c- Mode d'action de l'insuline (38)

Au niveau de la cellule, l'action de l'insuline débute grâce à une liaison spécifique avec un récepteur localisé à la surface membranaire de la cellule cible.

α- Le récepteur de l'insuline : sa structure

C'est une glycoprotéine constituée de deux sous unités alpha de 130 kilodaltons chacune et de deux sous unités bêta de 95 kilodaltons chacune. Ces sous unités sont reliées entre elles par des ponts disulfures.

Ces sous unités alpha et bêta sont codées par un gêne situé sur le bras court du chromosome 19.

La sous unité alpha est entièrement extra-cellulaire et contient l'essentiel du domaine de liaison du récepteur avec l'insuline.

La sous unité bêta comprend un domaine extra-cellulaire, un domaine trans-membranaire et un domaine intra-cellulaire. C'est en 1982 que fut découvert par Kasuga le rôle du domaine intra-cellulaire de cette sous unité bêta : celle ci correspond à une **protéine kinase** capable de se phosphoryler et de phosphoryler d'autres substrats en résidus tyrosiniques.

Cette protéine kinase présente de grandes similitudes structurales avec d'autres tyrosine kinases appartenant à des récepteurs de facteurs de croissance tels que

« l'épidermal growth factor » ou le récepteur de « l'insulin-like growth factor ».

β- La cascade d'évènements

Schématiquement il existe trois grands évènements :

- la liaison de l'insuline à son récepteur spécifique,
- la stimulation de la protéine kinase,
- toutes les étapes suivantes de la transmission du signal hormonal.

Liaison insuline-récepteur spécifique

Il s'agit d'une liaison saturable et spécifique, qui va dépendre du pH et de la température du milieu dans lequel elle se produit.

Il existe quelques particularités propres à cette liaison :

- le nombre de récepteurs membranaires spécifiques de l'insuline augmente ou diminue en sens inverse de l'insulinémie : ce mécanisme est réversible et intervient en deux ou trois heures, il porte le nom de « régulation inverse » ou « down régulation » pour les auteurs anglais,

- indépendamment du nombre de récepteurs, l'affinité de la liaison diminue au fur et à mesure que l'hormone occupe les sites de liaison du récepteur : il s'agit là de ce que l'on appelle la coopérativité négative,

- l'effet biologique maximal est obtenu alors que seule une partie des sites de liaison est occupée, les sites restants appelés « récepteurs de réserve » jouent un rôle dans la cinétique des actions de l'insuline,

La stimulation de la protéine kinase

La protéine kinase est portée par la sous unité bêta, la liaison de l'insuline à la sous unité alpha du récepteur va permettre son activation.

Cette activation va entraîner la phosphorylation de la sous unité bêta au niveau des régions tyrosiniques.

L'adénosine tri-phosphate ou A.T.P. joue un rôle à ce moment là en intervenant comme « donneur » d'ions phosphates.

Les étapes suivantes de la transmission du signal hormonal

Plusieurs modèles ont été proposés afin d'expliquer la transmission du signal hormonal après l'activation de la protéine kinase.

Un premier modèle de phosphorylation-déphosphorylation en cascade, aboutissant à la phosphorylation de substrats cellulaires, enzymes ou inhibiteurs enzymatiques, dont l'activité est ainsi modifiée.

Cependant, l'ensemble des actions de l'insuline ne peut pas être uniquement expliqué par des évènements de phosphorylation-déphosphorylation en chaîne.

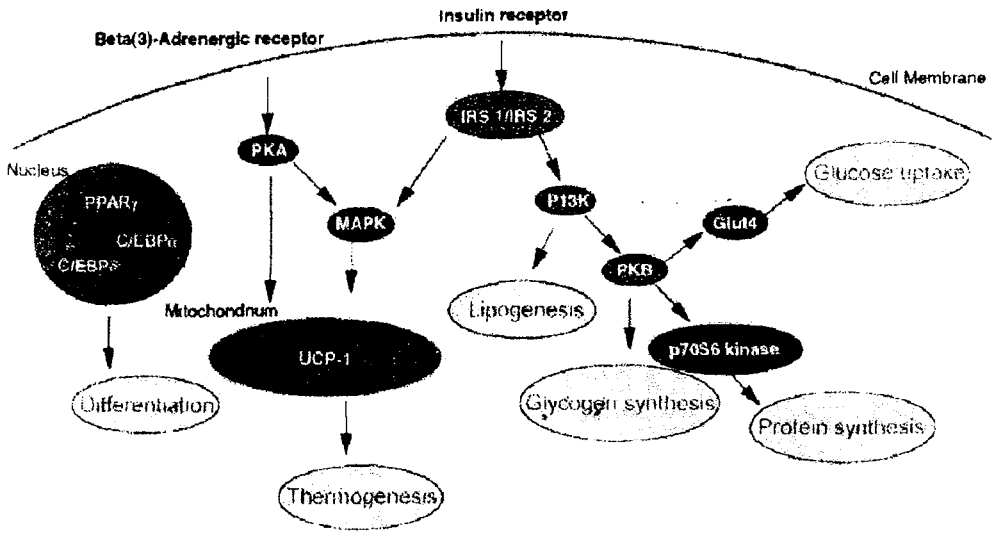
C'est pourquoi un second modèle a été proposé, il s'agit de l'autophosphorylation du récepteur de l'insuline entraînant une modification de la conformation de la sous unité bêta. Cette modification de structure va permettre son interaction avec d'autres « acteurs » comme les phospholipides.

Quelle que soit l'erreur, tout défaut survenant au niveau d'une de ces étapes entraîne un état d'**insulinorésistance**.

Représentation schématique des réponses fonctionnelles dans l'adipocyte, nouvelle approche :

- IRS : insulin receptor substrate
- PI3K : phosphatidylinositol-3-kinase
- MAPK : mitogen-activated kinase
- PKB : protein kinase B
- PKA : protein kinase A
- C/EBP, CCAAT/ enhancer-binding protein

- PPARγ : peroxisome proliferator-activated receptor gamma



d- Les mécanismes de l'insulinorésistance

Un des critères biologiques essentiels au diagnostic de syndrome lipodystrophique est la découverte d'une hyperinsulinémie, résultat d'une insulinorésistance.

Cette insulinorésistance se définit comme **un état réfractaire à l'action de l'insuline quelle soit endogène ou exogène.**

Cet état d'**insulinorésistance** regroupe toutes les situations où il existe une inefficacité de l'action de l'insuline néanmoins sécrétée normalement.

Celle-ci semble donc liée à une anomalie située à un niveau de l'ensemble des étapes précédemment citées.

α- Anomalie de la synthèse ou/et de la sécrétion d'insuline

La littérature fait part de cas où il existe une production d'insuline anormale (38).

β- Mise en évidence d'antagonistes de l'insuline dans le sérum

Ces antagonistes peuvent être :

- des anticorps anti-insuline ou,
- des hormones antagonistes de l'insuline comme le cortisol, le glucagon, les catécholamines ou l'hormone de croissance.

γ- Anomalie située au niveau cellulaire

Plusieurs mécanismes peuvent être rencontrés :

- l'altération des récepteurs à insuline : il peut s'agir d'un déficit quantitatif ou/et qualitatif (diminution du nombre de récepteurs ou/et diminution de l'affinité des récepteurs pour l'insuline),

- l'existence d'anticorps dirigés contre les récepteurs à insuline,

- des anomalies localisées au niveau des étapes intra-cellulaires c'est à dire survenant après la liaison de l'hormone à son récepteur.

δ- Les différents modèles cellulaires utilisés pour étudier cette insulinorésistance

- Les *monocytes* : ils possèdent le nombre le plus élevé de récepteurs à insuline,

- Les *érythrocytes* : ils présentent un nombre relativement faible de récepteurs, de 20 à 380 par cellule,

- Les *lymphocytes* : ils ne possèdent pas de récepteurs à insuline mais leur transformation lymphoblastique (par exemple par le virus d'Epstein-Barr) fait apparaître ces récepteurs, ces cellules transformées sont donc de bon modèle d'étude,

- Les *adipocytes* : ces cellules représentent un bon moyen d'étude mais leur culture reste complexe,

- Les *fibroblastes* : ces cellules sont obtenues à partir de biopsies de peau, mises en culture.

5- Conclusion

Le tissu adipeux n'est donc pas une masse de réserve inerte. Il est au contraire le siège d'une activité métabolique très intense : au moins 70 % des besoins énergétiques de notre organisme sont couverts par d'incessants prélèvements sur les réserves adipeuses.

La régulation de ce métabolisme complexe est la résultante d'un grand nombre de facteurs que l'on peut regrouper à 3 niveaux:

- équilibre des substrats énergétiques, glucose et acides gras, maintenu par le cortisol et l'insuline,

- modification rapide de l'équilibre en fonction des besoins (froid, effort physique), grâce aux catécholamines et aux fibres nerveuses ortho et para-sympathiques,

- ajustement de cet équilibre sur le long terme en fonction des conditions d'alimentation et de température grâce à d'autres hormones comme la thyroxine et l'hormone de croissance.

La grande stabilité de la masse adipeuse a conduit à s'interroger sur l'existence d'une **régulation centrale**. Certains auteurs ont parlé d'un centre hypothalamo-hypophysaire de la masse grasse appelé : **l'adipostat**.

Il parait évident que l'état des réserves énergétiques dépend de la quantité et de la qualité des aliments ingérés et de l'énergie dépensée.

Le problème alors posé est le suivant : comment se régule l'ingestion alimentaire autrement dit l'appétit, en fonction des dépenses énergétiques, sachant que

l'organisme peut stocker une partie de l'énergie ingérée ou inversement remplacer l'ingestion d'aliments par l'utilisation de ses réserves ?

Pour de nombreux auteurs, il existe :

- une régulation centrale de l'appétit, médiée par certaines aires hypothalamiques,

- une auto régulation par les adipocytes dont la réponse à une stimulation lipolytique est proportionnelle à l'importance de leur charge en triglycérides. Comme précédemment cité, le nombre de cellules grasses chez l'adulte est constant et tout excès de réserve énergétique va se traduire par une surcharge adipocytaire en triglycérides,

- une protéine récemment découverte qui joue un rôle dans la régulation de la masse grasse : il s'agit de la **leptine**, utilisée ces derniers mois comme outil thérapeutique dans le traitement des syndromes lipodystrophiques.

H- RÔLE ENDOCRINE DU TISSU ADIPEUX

Le tissu adipeux a non seulement un rôle métabolique en fournissant à la majorité des tissus de l'organisme des molécules énergétiques sous forme d'acides gras, mais il possède parallèlement une fonction endocrine.

En effet, les adipocytes sont capables de synthétiser et de sécréter de nombreuses molécules impliquées dans la coagulation, dans le système du complément et surtout dans la régulation du métabolisme énergétique.

C'est la **leptine** qui, en 1994, a inauguré ces nouvelles fonctions. Elle est synthétisée en priorité par le tissu adipeux et agit par voie endocrine afin de réguler le métabolisme énergétique au niveau hypothalamique en modifiant la prise alimentaire et la dépense énergétique.

1- Modèles animaux d'obésité

Le tissu adipeux, outre son rôle de stockage de l'énergie ingérée, joue un rôle

dans la régulation de la prise de nourriture, il est désormais reconnu comme un organe endocrine à part entière.

C'est la théorie du lipostat ou adipostat émise par G.C. Kennedy au début des années cinquante (5) : l'adipocyte est une cellule capable de secréter de très nombreuses molécules possédant des rôles physiologiques très diversifiés. Les plus connues, pour le moment, étant : l'adipsine, le TNFα (tumor necrosis factor α), l'angiotensinogène, l'UCP (uncoupling protéine), l'adiponectine et la résistine.

La cellule adipeuse est donc capable de communiquer avec d'autres systèmes tels que le système nerveux central et l'hypothalamus qui sont reconnus comme étant des centres de régulation du comportement alimentaire. Elle peut ainsi signaler la nécessité d'apports énergétiques et la nécessité d'un déclenchement de la prise alimentaire ou à l'inverse l'état suffisant des réserves énergétiques ne nécessitant pas la prise de nourriture ou induisant l'arrêt de celle-ci. Quand l'un ou l'autre des systèmes n'est plus correctement régulé, les troubles du comportement alimentaire apparaissent.

Cette théorie du tissu adipeux producteur de messagers hormonaux a été argumentée il y a plus de 20 ans par Davis, en utilisant des transfusions sanguines et par Coleman en utilisant des animaux parabiotiques (ce sont des animaux qui vivent associés après anastomose vasculaire) (5).

Ces expériences en parabiose ont été réalisées grâce à des souris de souche *ob/ob* et *db/db* obèses :

- une souris normale couplée à une souris *db/db* s'arrête de manger et meurt apparemment de faim ; la souris *db/db* semble donc sécréter une substance anorexigène à laquelle elle est, elle même, résistante mais qui est active chez la souris normale,

- le même phénomène est observé lorsqu'une souris *ob/ob* est couplée à une souris *db/db* ; la substance est donc active chez la souris *ob/ob* qui ne la synthétise pas elle même,

- lors du couplage d'une souris *ob/ob* avec une souris normale ; la souris *ob/ob* mange moins, perd du poids mais ne meurt pas. La souris normale semble donc sécréter un facteur anorexigène mais en quantité moindre que la souris *db/db*,

- les deux modèles d'obésité, souris *ob/ob* et *db/db* seraient donc caractérisés par l'absence de sécrétion du ou des facteurs de satiété et par une insensibilité ou une absence de réponse à ce facteur,

- d'autres modèles animaux ont été utilisés pour ces études notamment le rat Zucker *fa/fa*, équivalent de la souris *db/db*.

2- Les messagers hormonaux du tissu adipeux

Différentes hormones ont été découvertes, synthétisées et sécrétées par le tissu adipeux dans le cadre de sa fonction endocrine.

Il s'agit de :

- **la leptine**, synthétisée en priorité par le tissu adipeux, surtout sous-cutané. Des récepteurs à la leptine sont présents au niveau de tissus cibles du métabolisme énergétique (foie, muscles, tissu adipeux). Le dialogue entre la leptine et l'insuline est complexe ; leurs effets s'opposent en partie puisque la leptine fait "maigrir" les adipocytes à l'inverse de l'insuline,

- **l'adiponectine** ou **adipoQ** ou **Acrp30 :** elle augmente la sensibilité de l'insuline au niveau hépatique et musculaire. En secrétant cette protéine, le tissu adipeux intervient dans le contrôle de la sensibilité à l'insuline de l'organisme. Sa secrétion est d'autant plus importante que la masse adipeuse est faible.

- **le TNFα** et **l'interleukine 6** : physiologiquement, leur taux de sécrétion semble très bas mais il devient élevé dans les états de lipodystrophie avec insulinorésistance,

- **la résistine** ou **ADSF** semble être impliquée dans les mécanismes de résistance à l'insuline, son rôle reste cependant encore très hypothétique chez l'homme.

Ces protéines que ce soit la leptine, l'interleukine 6, le TNFα, l'adiponectine ou

la résistine sont capables d'interférer avec la sensibilité à l'insuline.

3- Leptine comme messager hormonal du tissu adipeux

En 1994, une protéine, nouveau messager, a été découverte. Elle est le produit du gène *ob* localisé sur le bras long du chromosome 7 chez l'homme et est appelée **leptine**, du grec "leptos" voulant dire mince (5).

Cette protéine a un poids moléculaire de 16 kilodaltons et est constituée de 146 acides aminés. Il semblerait qu'elle ne soit synthétisée que par le tissu adipeux blanc et brun, à des intensités variant avec l'importance du dépôt adipeux.

Des augmentations importantes de l'expression du gène *ob* ont été rapportées chez l'homme obèse et dans les modèles animaux d'obésité (5).

Parallèlement, des taux circulants de leptine ont été retrouvés élevés chez l'homme obèse et des taux bas chez les sujets anorexiques mentaux (5). Des taux élevés de leptine ont été détectés chez la souris *ob/ob*, mais il s'agit d'une protéine mutée non active biologiquement. Ce n'est pas le cas chez l'homme dont le tissu adipeux sécrète une leptine normale (5) : ces taux plasmatiques de leptine sont donc directement liés à l'importance du tissu adipeux (5).

4- Action de la leptine

Lorsque l'on injecte de la leptine, de façon chronique et par voie intra péritonéale à la souris *ob/ob*, elle induit :

- une diminution de la prise alimentaire,
- une perte de poids (5).

Ces effets sont identiques lorsque la leptine est directement injectée dans les ventricules cérébraux, même à des doses beaucoup plus faibles.

Elle est, de plus, naturellement présente dans le liquide céphalo-rachidien.

La leptine sécrétée par le tissu adipeux au niveau périphérique, passe dans le système nerveux central pour moduler la prise alimentaire. Ce passage de la barrière hémato-encéphalique semble se faire par un système de transport. La protéine est retrouvée au niveau des plexus choroïdes, du noyau arqué et de l'éminence médiane. D'autres sites de fixation ont été retrouvés sur des membranes hypothalamiques

isolées ou sur coupes dans les plexus choroïdes et les noyaux arqués et para ventriculaires hypothalamiques.

Un récepteur a déjà été mis en évidence : il s'agit du récepteur, baptisé ob-R, appartenant à la famille des récepteurs à cytokines.

Ce récepteur présente six formes dont :

- les variantes ob-Ra, ob-Rc, ob-Rd et ob-Re disposant d'un domaine intra cellulaire court et semblant servir de transport à travers la barrière hémato-encéphalique,

- la forme ob-Rb disposant d'un domaine intra cellulaire long et semblant jouer un rôle dans la signalisation intra-cellulaire. Cette forme est présente dans les noyaux arqués, para-ventriculaires et ventro-médians (5).

D'autres récepteurs on été mis en évidence au niveau des tissus cibles, le foie, les muscles et le tissu adipeux.

AU TOTAL :

C'est donc **l'hormone de régulation du poids corporel**.

La leptine possède des **effets anorexigènes** et **inducteurs de perte de poids.**

Par contre, ce n'est pas l'hormone qui rend "mince" puisque son rôle physiologique principal est d'indiquer au cerveau un apport calorique insuffisant par le biais d'une baisse de ses concentrations circulantes.

I- Relation leptine-insuline

Le tissu adipeux semble être "cible et acteur" de la résistance à l'insuline.

L'insuline joue un rôle majeur dans la différenciation adipocytaire et dans le métabolisme adipocytaire (78) :

- elle participe à sa différenciation en induisant le facteur de transcription SREBP-1 en l'activant, induisant ainsi le facteur de transcription central de la différenciation adipocytaire, PPARγ,

- elle a parallèlement une action anti-lipolytique et lipogénique.

Lors d'une situation d'insulinorésistance :

- la lipolyse est mal inhibée conduisant à une augmentation de la libération d'acides gras,

- les acides gras libérés deviennent un "carburant" de choix pour le muscle qui va les utiliser préférentiellement au glucose,

- au niveau du foie, l'oxydation de ces acides gras, aboutissant à la production mitochondriale d'acétylCoA, favorise la néoglucogénèse et donc la production de glucose,

- ces acides gras vont aussi participer à la synthèse de triglycérides exportés du foie sous forme de V.L.D.L.

La diminution de l'utilisation du glucose au niveau du muscle et l'augmentation de sa production hépatique stimulent la sécrétion d'insuline et entraîne une hyperinsulinémie, le témoin d'un état de résistance à l'hormone.

D'après les travaux de Unger (77) la leptine agirait au niveau du foie, des muscles et des cellules bêta des îlots de Langerhans en favorisant l'oxydation des acides gras empêchant ainsi leurs dépôts sous forme de triglycérides dans ces tissus.

J- ACTION DES DIFFERENTES HORMONES SUR LE TISSU ADIPEUX

	ACTION LIPOLYTIQUE	ACTION ANTI-LIPOLYTIQUE	ACTION ANTI LIPOGENIQUE	ACTION LIPOGENIQUE
AMP cyclique	+	-	-	-
Adrénaline	+	-	-	-
Noradrénaline	+	-	-	-
Hormones thyroidiennes	+	-	-	-
Glucocorticoides	+	-	+	-
Glucagon	+	-	-	-
Hormone de croissance	+	-	-	-
Prostaglandines	-	-	-	+
Insuline	-	+	-	+

OBSERVATION MEDICALE

A- INTRODUCTION

M. B. est né en juillet 2001 au service maternité de l'hôpital MAILLOT de Briey à la suite d'une cinquième grossesse, gémellaire, spontanée.

Il est hospitalisé à plusieurs reprises dans le service de pédiatrie, hospitalisations au cours desquelles l'aspect physique particulier de cet enfant attire de plus en plus l'attention des équipes médicale et paramédicale.

Le diagnostic de lipodystrophie congénitale généralisée n'est établi qu'aux alentours du sixième mois de vie.

La famille B. se compose de F.B., la mère, R.B., le père, tous deux cousins germains et de cinq enfants vivants, le premier étant décédé à l'âge de 8 mois:

1ère grossesse en 1995 : 1° enfant décédé en Algérie,
2ème grossesse : I. né en 1996,
3ème grossesse : A. né en 1997,
4ème grossesse : H. née en 1999,
5ème grossesse, gémellaire : R. et M., jumeaux, nés en 2001.

B- LE CAS CLINIQUE : M. B., suivi en période néonatale et au cours de la première année de vie

1- Hospitalisation néonatale

M. est né par césarienne en juillet 2001 à l'issue d'une grossesse gémellaire bichoriale, biamniotique.

L'adaptation néonatale de l'enfant est correcte avec un score d'APGAR côté à 7/9 à respectivement 1 et 5 minutes.

Cependant dans les heures qui suivent la naissance, l'enfant présente une détresse respiratoire avec pâleur nécessitant une oxygénothérapie, ce qui conduit à son transfert au service de pédiatrie.

L'évolution de ce retard de résorption du liquide ammiotique, grâce à une prise

en charge adaptée, est rapidement favorable, permettant d'ailleurs de débuter l'alimentation (allaitement maternel et complément de type hypoallergénique) dès le lendemain.

Les différents examens cliniques successifs vont permettre de mettre en évidence un souffle systolique d'intensité 2/6, localisé au deuxième et troisième espace intercostal droit sans irradiation. Le reste de l'examen clinique reste sans particularité.

Le bilan réalisé en période néonatale comprend dans un premier temps un électrocardiogramme, qui se révèle normal.

Une échographie cardiaque et un examen doppler sont réalisés ensuite : ils retrouvent un petit gradient fonctionnel de 20 à 25 mmHg à la bifurcation pulmonaire, l'arbre artériel pulmonaire est de taille correcte et harmonieuse. Les cavités droites et gauches sont de taille et de contractions normales, avec un ventricule gauche mesuré à 19 mm en télé diastole. Il n'y a pas de flux doppler intracardiaque ou intravasculaire anormal, notamment de communication interventriculaire. Il n'existe pas de signe indirect d'hypertension artérielle pulmonaire. Le foramen ovale est pratiquement fermé. Le canal artériel est fermé et la crosse aortique est belle.

Au total, il existe simplement un petit gradient fonctionnel à la bifurcation pulmonaire qui devrait régresser avec la croissance de l'arbre artériel pulmonaire.

L'évolution de la détresse respiratoire étant tout à fait favorable, M. quitte le service après 9 jours d'hospitalisation, son poids est de 2350 grammes. Il bénéficie d'un allaitement maternel à la demande.

M. revient en consultation à J27 dans le cadre du suivi de la prématurité et de la gémellité. Le poids est à 2840 grammes. L'enregistrement cardiorespiratoire ou ECR retrouve une maturité correcte pour l'âge gestationnel. Il quitte le service sans traitement particulier, en poursuivant l'allaitement maternel à la demande.

Il revient de façon régulière ensuite dans le cadre de la prématurité et de la gémellité. A chaque consultation, l'examen clinique est sans particularité hormis la persistance du souffle systolique 2/6 à l'auscultation cardiaque.

La croissance est correcte (cf. courbe staturo-pondérale). Il bénéficie d'un allaitement maternel associé à 2 ou 3 compléments de lait hypoallergénique et d'un traitement comprenant de l'acide folique, 5 milligrammes, deux fois par semaine ; du fer, 5 mg/kg/jour, deux fois par jour et de la vitamine D, 1200 unités par jour, associée à du fluor, 0,25 mg/jour.

2- Hospitalisations durant la première année de vie

M. est hospitalisé en septembre 2001 à l'âge de deux mois et demi, amené directement par ses parents dans le cadre d'une infection à Adénovirus à manifestations respiratoire haute et digestive compliquée d'une surinfection bactérienne pulmonaire à Haemophilius influenzae. L'évolution est tout à fait favorable en 8 jours grâce à un traitement symptomatique et antibiotique adapté.

Dès cette première hospitalisation, l'aspect morphologique particulier de cet enfant frappe l'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale : en effet, il présente un pannicule adipeux extrêmement réduit, une trop belle visibilité de l'ensemble du réseau veineux surtout aux membres supérieurs et inférieurs, des muscles saillants, une hypertrichose et un abdomen distendu. Par ailleurs, la croissance staturo-pondérale reste strictement normale (cf. courbe staturo-pondérale).

Entre octobre et décembre 2001, M. revient en hospitalisation à deux reprises dans le cadre d'épisodes de broncho-pneumopathies aiguës dyspnéisantes surinfectées nécessitant à chaque reprise une antibiothérapie orale et un traitement inhalé.

Lors de ces hospitalisations successives, cet aspect dysmorphique particulier devient de plus en plus évident.

M. bénéficie à cette période d'un allaitement artificiel par un lait premier âge (MODILAC^{R} premier âge) à raison de cinq biberons de 150 millilitres par 24 heures et d'un traitement oral par vitamine D et fluor.

En plus des particularités morphologiques, il faut souligner une hypotonie, des phases de pleurs incessants et un regard non fixé.

De fait, ces particularités neurologiques et morphologiques conduisent l'équipe médicale à pratiquer différents examens paracliniques, en accord avec la famille de M. :

- une première échographie abdominale : elle est réalisée durant l'été 2001 et revient strictement normale,

- un test à la sueur, normal,

- différents enregistrements cardiorespiratoires (ECR) sans grande particularité,

- un dosage de la TSH, normal à 1,456 mUI/l (valeurs normales de 0,380 à 4,700 mUI/l).

En définitive, aucune de ces explorations ne permet d'orienter ou de donner un diagnostic étiologique. C'est pourquoi, en accord avec les parents et le médecin traitant de la famille, M. est de nouveau hospitalisé en décembre 2001 à l'âge de 5 mois et demi, ceci d'autant plus que l'enfant présente un nouvel épisode de rhinobronchite fébrile.

C'est lors de cette hospitalisation (du 12 au 21 décembre 2001) que de nouveaux éléments viennent s'associer aux particularités physiques de M.

L'ensemble des données suivantes, tant physiques que biologiques, ont permis d'évoquer pour la première fois le diagnostic de syndrome lipodystrophique.

a- L'examen clinique à son arrivée

1) Faciès d'allure grossier, tronc anormalement large, peau épaisse, sèche. Les yeux paraissent enfoncés.

2) Cou large et puissant.

3) Conduits auditifs externes et tympans normaux. Oreilles normalement

ourlées, oropharynx normal.

4) Cri strident.

5) Membres supérieurs : développement musculaire important, mains épaisses et larges en battoir, veines apparentes et saillantes.

6) Membres inférieurs : développés, musculature importante, pieds larges en battoir, veines saillantes.

7) Posture d'allure simiesque, avec le bassin en arrière, les bras ballants, les épaules avancées et le dos rond.

8) Tronc très développé, pileux avec une musculature imposante, les veines sont là aussi saillantes.

9) Abdomen distendu, reins non palpés, hépatomégalie retrouvée à la palpation avec doute sur une splénomégalie.

10) Pelvis et organes génitaux externes : macropénis, région anale normale.

11) Examen neurologique, comportement et développement psychomoteur : réflexes ostéo-tendineux normaux, pas de trouble de la sensibilité, pleurs incessants, contact difficile.

Au total :

Absence de tissu adipeux : disparition quasi généralisée du tissu adipeux sous cutané.

Hypertrophie des masses musculaires (membres supérieurs, inférieurs, fessiers).

Macropénis.

Acromégalie.

b- Le bilan biologique réalisé dès son arrivée

Ce bilan d'entrée comporte une numération formule sanguine, un ionogramme sanguin et une bandelette urinaire. Il permet ainsi de mettre en évidence une ***hyperglycémie*** à 2,40 g/l, se normalisant très rapidement, responsable d'une glycosurie à 13,03 g/l la nuit suivant le pic glycémique.

Devant l'absence de tissu graisseux contrastant avec une glycémie élevée, le bilan complémentaire a été étendu, notamment à l'exploration du métabolisme lipidique. Il montre :

- une ***hypertriglycéridémie*** nette à 3,40 g/l allant jusqu'à 7,31 g/l les jours suivants,

- un ***cholestérol sanguin total*** dans les limites de la normale à 1,48 g/l dont 0,28g/l de cholestérol HDL et 0,26 g/l de cholestérol LDL (selon la formule de FRIEDEWALD),

- ***une absence de corps cétoniques*** malgré l'hyperglycémie,

- une ***hyper insulinémie*** à 162 pmol/l. (valeurs normales : 14 à 117 pmol/l),

- une ***augmentation des enzymes hépatiques*** : TGO à 63 UI/l et TGP à 122 UI/l pour des valeurs normales comprises entre 10 et 42 UI/l pour les TGO, 10 et 60 UI/l pour les TGP,

- le dosage des **amylases** a été rendu impossible du fait d'une réaction instable (sérum lactescent).

c- Le bilan échographique et radiologique

- Une seconde échographie abdominale, réalisée devant la découverte du taux très élevé de triglycérides sanguins, retrouve désormais un aspect de foie de surcharge évocateur de stéatose hépatique, contrastant avec l'aspect normal retrouvé durant l'été 2001.

- Un fond d'œil, lui aussi réalisé du fait de cette hypertriglycéridémie, ne retrouve pas de dépôt lipidique et pas de signe de rétinopathie.

- Un bilan pédiatrique des selles ou fécalogramme, sans particularité.

- Une radiographie pulmonaire normale.

- Un âge osseux (radiographie du poignet et de la main), à 3 mois selon l'atlas de GREULICH et PYLE pour un âge civil à 5 mois.

Devant l'ensemble de ces éléments à la fois clinique, biologique et échographique, le diagnostic de syndrome de BERARDINELLI-SEIP est évoqué pour la première fois suite à un entretien avec Monsieur Le Professeur LEHEUP du CHU de Nancy.

C- L'enquête familiale

1- Les autres grossesses

F.B., la mère, est née en mai 1972 en Algérie. Elle ne présente aucun antécédent médical et chirurgical particulier. Elle est mariée avec R.B., né en juillet 1967 en Algérie, également sans antécédent particulier.

Sur le plan gynéco-obstétrical, madame B. présente ses premières règles à l'âge

de 12 ans. Les cycles sont réguliers et la première grossesse survient sans difficulté en 1995 à l'âge de 23 ans. L'évolution de cette grossesse est tout à fait normale, donnant naissance à terme, en Algérie, à un garçon de 4.000 grammes qui devait cependant décéder à l'âge de huit mois. Nous n'avons aucune précision sur les causes du décès, l'enfant avait été hospitalisé plusieurs jours en Algérie avant de mourir.

Madame B. présente ensuite une deuxième grossesse en 1996 en Algérie. Son déroulement est tout fait satisfaisant, donnant naissance à terme, en septembre 1996, à un garçon de plus de 4.000 grammes : I.

La maman, son époux R. et leur premier fils arrivent en France en novembre 1997. Elle est alors enceinte de 35 semaines d'aménorrhée gravidique. Elle a bénéficié jusque là d'une seule consultation auprès d'un médecin généraliste en Algérie. Elle consulte pour la première fois au service maternité de l'hôpital MAILLOT fin novembre 1997. A. naît en décembre 1997, à terme, sur rupture spontanée des membranes et liquide teinté. Le poids de naissance est de 4.000 grammes, la taille de 51 centimètres et le périmètre crânien à 35 centimètres. L'adaptation cardio-respiratoire immédiate est bonne, le score d'APGAR est coté à 7/9 à la première et à la cinquième minute. Les suites de couches ont été sans particularité.

Madame B. est de nouveau suivi pour une quatrième grossesse en 1998. Cette grossesse se déroule sans problème jusqu'en janvier 1999. A cette date sont découvert des chiffres élevés de glycémie.

L'échographie obstétricale du 15 février 1999 retrouve une macrosomie.

L'enquête alimentaire retrouve un compte calorique à 2500 comprenant 34% de lipides, 51% de glucides dont 40% de glucides simples et 15% de protides.

Du fait de la découverte tardive de ce diabète gestationnel la patiente va bénéficier d'une prise en charge de type diététique associé à la surveillance à domicile des glycémies capillaires. Ces glycémies seront régulièrement faites, elles restent normales le matin à jeun, un peu plus élevées en période pré et post prandiale oscillant entre 1,20 et 1,60 g/l.

Devant ce diabète gestationnel mal équilibré et une macrosomie fœtale, l'équipe obstétricale programme un déclenchement à 39 semaines d'aménorrhées soit en mars 1999. La future maman ne s'y soumet pas et est amenée en urgence par le SMUR de Briey. La sage femme réduit dans l'ambulance un arrêt aux épaules.

Cet accouchement « en boulet de canon » donne naissance à une petite fille : le poids est à 4.560 grammes, la taille à 50 cm, le périmètre crânien à 36,5 cm et le périmètre thoracique à 37,5. L'Apgar est côté à 2, 7, 10 à respectivement 1, 5 et 10 minutes. Les suites sont simples pour la mère et l'enfant, aujourd'hui âgée de 5 ans et demi, allant parfaitement bien.

L'étude anatomo-pathologie du placenta retrouve un placenta de 488 grammes dont l'aspect est normal excepté la présence de méconiophages dans le chorion amniotique témoignant d'une souffrance fœtale chronique.

Son histoire obstétricale se poursuit puisqu'elle présente en 2000 une cinquième grossesse. La date du début de grossesse est fixée au 16 novembre 2000, le terme étant donc prévu pour le 16 août 2001.

Cette grossesse, comme toutes les autres, débute sans problème particulier mais la maman présente dès le quatrième mois, comme lors de la grossesse précédente, un diabète gestationnel.

Un suivi à la fois obstétrical et diabétologique est mis en place.

De fin mars jusque fin avril, le traitement se résume à une prise en charge diététique même si les habitudes alimentaires de cette maman sont difficiles à changer. A partir du mois d'avril une insulinothérapie vespérale est instaurée : une INSULINE NPH au coucher associée à une surveillance glycémique.

D'autre part, la surveillance échographique de la grossesse s'est faite très régulièrement :

- <u>une première échographie obstétricale</u> est réalisée à treize semaines d'aménorrhée gravidique permettant de mettre en évidence une grossesse gémellaire bichoriale et biamniotique.

- une deuxième échographie est effectuée à vingt et une semaines d'aménorrhée gravidique plus six jours : le fœtus A, en bas à droite, et le fœtus B, en haut à gauche. Un seul placenta est identifié, corporéal, antérieur, d'insertion normale ; une membrane sépare les deux fœtus. La biométrie fœtale est normale pour les deux fœtus. L'étude morphologique ne retrouve pas d'anomalie patente, il n'y pas d'anomalie doppler.

- une troisième échographie est faite à vingt-cinq semaines d'aménorrhée gravidique plus six jours : fœtus A à droite, tête en haut, fœtus B, à gauche, présentation transverse. Bonne vitalité fœtale, biométrie fœtale satisfaisante, très bonne croissance fœtale. Placenta apparemment unique, d'implantation corporéale antérieure, cordons vus de chaque côté.

- une quatrième échographie est effectuée à trente et une semaines d'aménorrhée gravidique plus deux jours : fœtus A en présentation transverse, tête à droite ; fœtus B en présentation transverse à gauche. Biométrie fœtale normale pour les deux fœtus avec un poids estimé à 1.800/1.900 grammes pour le fœtus A et un poids approximatif de 2.000 grammes pour le fœtus B.

L'ensemble de l'équipe médicale (obstétriciens, diabétologues, pédiatres) décide de programmer l'accouchement par césarienne début août 2001.

Cependant, madame B. se présente spontanément le 4 juillet 2001 après rupture des membranes à trente-quatre semaines d'aménorrhée gravidique plus six jours. Elle bénéficie d'une césarienne prophylactique en urgence donnant naissance à deux garçons :

□ Le premier fœtus à 18h06, se prénommant M., d'un poids de 2.460 grammes. La taille est à 47 cm, le périmètre crânien à 31 cm et le périmètre thoracique à 29,5 cm. Le score d'APGAR est coté à 7/9 à respectivement 1 et 5 minutes. L'adaptation cardiorespiratoire immédiate est excellente.

Le second fœtus à 18h08, se prénommant R., d'un poids de 2.740 grammes. La taille est à 45 cm, le périmètre crânien à 32 cm et le périmètre thoracique à 31 cm.

Le score d'APGAR est coté à 7/9 à respectivement 1 et 5 minutes. L'adaptation cardiorespiratoire immédiate est excellente.

L'étude anatomo-pathologique du placenta permet de constater un placenta de grossesse gémellaire pesant 780 grammes. A la coupe, il apparaît modifié par des dépôts de nécrose ischémique villositaire. Il est diffusément congestif. Sur le plan microscopique, il est normalement sénescent. L'analyse anatomo-pathologique confirme le caractère bichoriale et biamniotique de la gémellité.

L'étude des groupes sanguins des enfants confirme qu'il s'agit de faux jumeaux.

2- L'enquête génétique

Les point-clés qui ont confortés l'idée qu'il s'agissait bien d'un syndrome de Berardinelli-Seip sont les suivants :

- enfant de sexe masculin,

- enfant d'origine maghrébine,

- consanguinité de l'union: ils sont cousins germains, leurs mamans respectives sont soeurs,

- jumeau dizygote indemne de toute pathologie,

- décès du premier garçon de la fratrie à l'âge de huit mois : aucun détail n'est disponible sur les circonstances de décès de cet enfant, pourrait-il s'agir d'une complication grave et précoce d'un syndrome lipodystrophique tel que le syndrome de Berardinelli-Seip ?
Les complications de ce syndrome sont connues, il s'agit essentiellement d'insuffisances hépato-cellulaires, d'hémorragies digestives ou plus rarement de pancréatites aigues.

- diabète gestationnel de la mère au cours des deux dernières grossesses, devenu insulino-nécessitant au cours de la dernière grossesse,

- notion de diabète insulino-dépendant chez un oncle,

- notion de diabète (dont le type reste méconnu) chez le grand-père paternel avec décès en 1998 d'un cancer hépato-cellulaire,

- données biologiques recueillies chez les deux parents à la suite du diagnostic : ils présentent tous les deux une insulinémie anormalement élevée, discordante puisque les valeurs de glycémies restent normales,

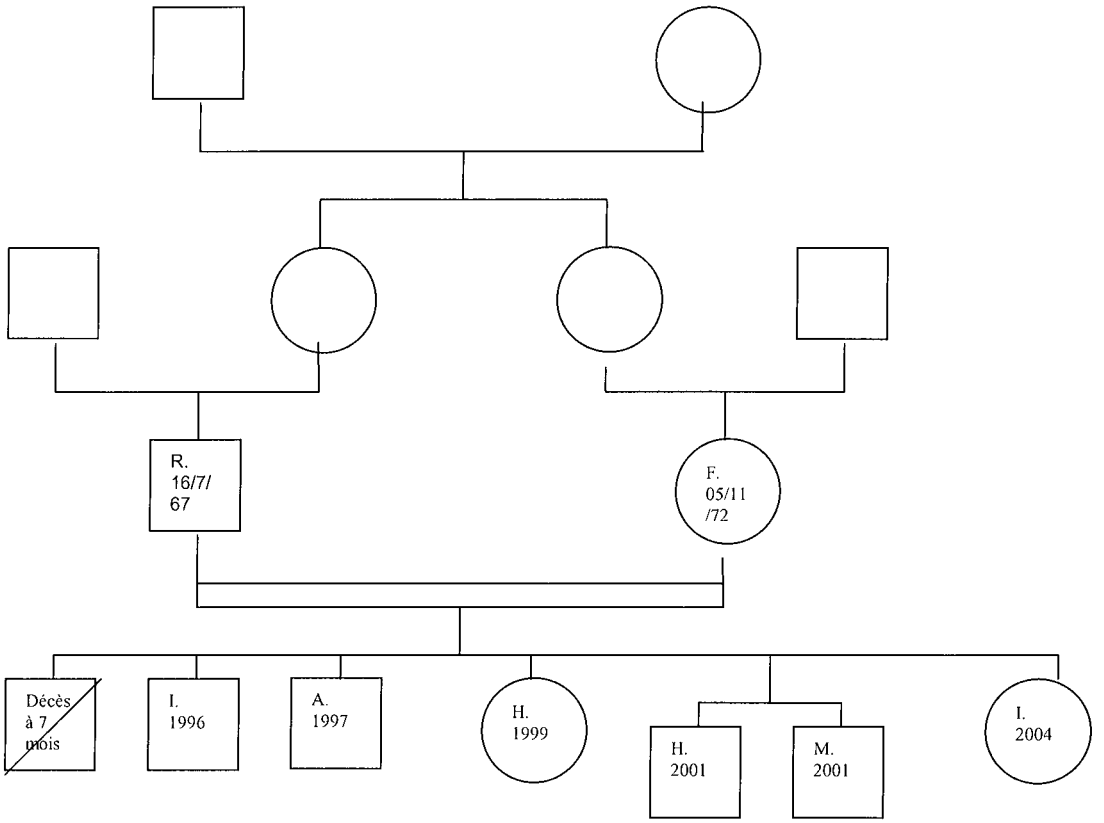
- tableau clinique très évocateur depuis quasiment la naissance avec notamment plusieurs signes bien parlants : la lipoatrophie généralisée, l'hypertrophie des masses musculaires et l'aspect acromégaloïde des extrémités,

- tableau biologique typique associant troubles du métabolisme glucidique (hyperglycémie et hyperinsulinémie) et troubles du métabolisme lipidique (hypertriglycéridémie),

- l'enquête génétique (faite à l'INSERM, unité 402, dirigée par madame J. Capeau à la faculté de médecine Saint-Antoine à Paris) réalisée chez M. confirme le syndrome de Berardinelli-Seip avec mise en évidence d'une mutation du gène AGPAT2 codant l'enzyme 1-acyl-glycérol-3-phosphate acyltransférase-β impliquée dans la synthèse des triglycérides. Il s'agit d'une mutation non-sens présente à l'état homozygote. Cette enzyme catalyse la conversion de l'acide lysophosphatidique (1 acylglycérol 3 phosphate, LPA) en acide phosphatidique (1,2 diacylglycérol 3 phosphate, PA). L'altération de AGPAT2 induirait la lipoatrophie en déplétant l'adipocyte en triglycérides.

- l'enquête génétique réalisée chez les parents de M. confirme la présence de la même mutation à l'état hétérozygote chez chacun des deux parents, mutation portée par le même allèle.

M. et sa famille : l'arbre généalogique



D- Le suivi clinique de M. après le diagnostic

M. est revu en consultation 15 jours après la découverte du diagnostic et la mise en route du traitement, soit le 02 janvier 2002. Ce traitement est pour le moment purement diététique à savoir : cinq biberons de 150 ml de lait deuxième âge épaissi par jour afin de limiter les apports caloriques globaux, alimentation enrichie par 2 ml de LIPROCIL^{R} (triglycérides à chaînes moyennes) par biberon.

Alors que le poids stagnait ces dernières semaines, une nette reprise pondérale avec plus de 750 grammes en deux semaines est constatée, parallèlement à une amélioration comportementale avec disparition des phénomènes de pleurs incessants.

Une évaluation biologique et échographique est réalisée permettant de constater une franche amélioration grâce au traitement :

- l'échographie abdominale retrouve une nette diminution de l'hyperéchogénicité avec diminution de la taille de la flèche hépatique : l'hépatomégalie est estimée à 101 mm (flèche hépatique), sans dilatation des voies biliaires.

La vésicule reste strictement normale.

Les veines sus hépatiques sont perméables.

La rate est restée de taille normale, les deux reins sont normaux.

Il n'y a pas d'ascite.

- la glycémie revient dans des valeurs limites de la normale, à 0,92g/l,

- l'insulinémie est, elle aussi, comprise dans les limites de la normale à 85 pmol/l,

- la triglycéridémie est nettement diminuée à 1,57g/l,

- les enzymes hépatiques sont dosées à 62 UI/l pour les TGO et 73 UI/l pour les TGP.

A partir de mi-janvier 2002, M. est hospitalisé à plusieurs reprises dans le cadre de pathologies infectieuses respiratoires et digestives (bronchiolite à VRS, pathologies à pneumocoque, gastro-entérite aiguë à rotavirus...), pathologies récidivantes permettant de suivre l'enfant de façon très régulière.

Il est parallèlement suivi par l'équipe de pédiatrie de l'hôpital d'enfants du CHU de Nancy afin d'adapter au mieux la prise en charge thérapeutique notamment diétético-calorique.

E- Le métabolisme glucidique et lipidique

1- Deux paramètres glucidiques

- Le dosage de la glycémie,
- Le dosage de l'insulinémie. (INSU)

2- Deux paramètres lipidiques

- Le dosage des triglycérides sanguins, (TRIGLY.)
- Le dosage des enzymes hépatiques (TGO et TGP).

DATES	GLYCEMIE en g/l	INSU. en pmol/l	TRIGLY. en g/l	TGO ou ASAT en UI/l	TGP ou ALAT en UI/l	AGE CORRESPONDANT
12/07/2001	0,95					8 jours
27/09/2001	0,98			56	70	2 mois et 3 semaines
26/10/2001	0,98			63	122	3 mois et 3 semaines
20/11/2001	0,81			62	73	4 mois et demi
12/12/2001	**2,32**	**162**	**7,31**	**63**	**122**	**5 mois et 1 semaine (1)**
02/01/2002	0,92	85	1,57	62	73	6 mois
23/02/2002	0,94		2,78	49	93	7 mois et 3 semaines
14/04/2002	0,91		1,51	65	71	9 mois et demi
03/01/2003	0,95		5,71			18 mois
09/04/2003	0,82	105	5,3	32	26	21 mois
26/07/2003	0,85		0,92	28	19	2 ans
28/07/2004	0,72	13	1,51			3 ans

Valeurs normales de glycémie : 0,70 à 1,10 g/l
Valeurs normales d'insulinémie : 14 à 117 pmol/l
Valeurs normales de triglycéridémie : 0,40 à 1,60 g/l
Valeurs normales de TGO ou ASAT : 10 à 42 UI/L
Valeurs normales de TGP ou ALAT : 10 à 60 UI/L
(1)"Mise en route du traitement dès le 15 décembre 2001

3- Autres paramètres du suivi

Différents dosages ont été réalisés permettant à la fois le suivi de la prématurité et le suivi de l'enfant dans le cadre du syndrome lipoatrophique.

Il s'agit essentiellement de la numération formule sanguine, du dosage du fer sérique et des ferritines, du dosage du cholestérol, du dosage des protides sériques, du peptide C, de la fructosamine et de l'hémoglobine glyquée.

Sur la plan clinique, le poids et l'indice de masse corporelle ont également permis de suivre l'enfant, même si l'hypertrophie musculaire invalide partiellement cet indice.

DATES	POIDS en kg	TAILLE en cm	IMC
4 juillet 2001	2,460	47	11,1
7 août 2001	3,040	50	12
26 septembre 2001	4,650	56	14,8
26 octobre 2001	5,250		
20 novembre 2001	5,720	62	14,8
12 décembre 2001	6,010	63	15,1
2 janvier 2002	6,770	65	16
22 février 2002	7,850	69	16,5
26 mars 2002	8,410	71	16,7
12 avril 2002	8,520	75	15,1
3 janvier 2003	12,400	84,5	17,3
14 mai 2003	13,600	87	18
26 juillet 2003	14	89,5	17,5
28 juillet 2004	16,200	100	16,2

IMC (indice de masse corporelle) = poids en kg / taille^2 en cm

Poids actuel : + 1DS et taille actuelle : + 1,5 DS (juillet 2004).

F- Conclusion

Actuellement M. est âgé de 3 ans et demi, il va apparemment plutôt bien, pris en charge par sa famille.

La surveillance clinique de cet enfant reste cependant problématique du fait de l'absence d'implication de la famille. Plusieurs consultations ont été annulées à la dernière minute notamment celle précédant l'intégration de M. dans le protocole « leptine ».

La dernière consultation de suivi date de juillet 2004. M. est en bonne santé apparente sans souci somatique depuis le dernier rendez-vous soit un an plus tôt. Ce jour là, l'examen somatique n'est pas modifié, en particulier il n'existe pas de lésion d'acanthosis nigricans. L 'enfant a acquis la propreté diurne et s'exprime mieux que son frère jumeau d'après la maman.

Le poids est à 16,200 kg, son frère jumeau pèse 13 kg.

La taille est à 1 mètre.

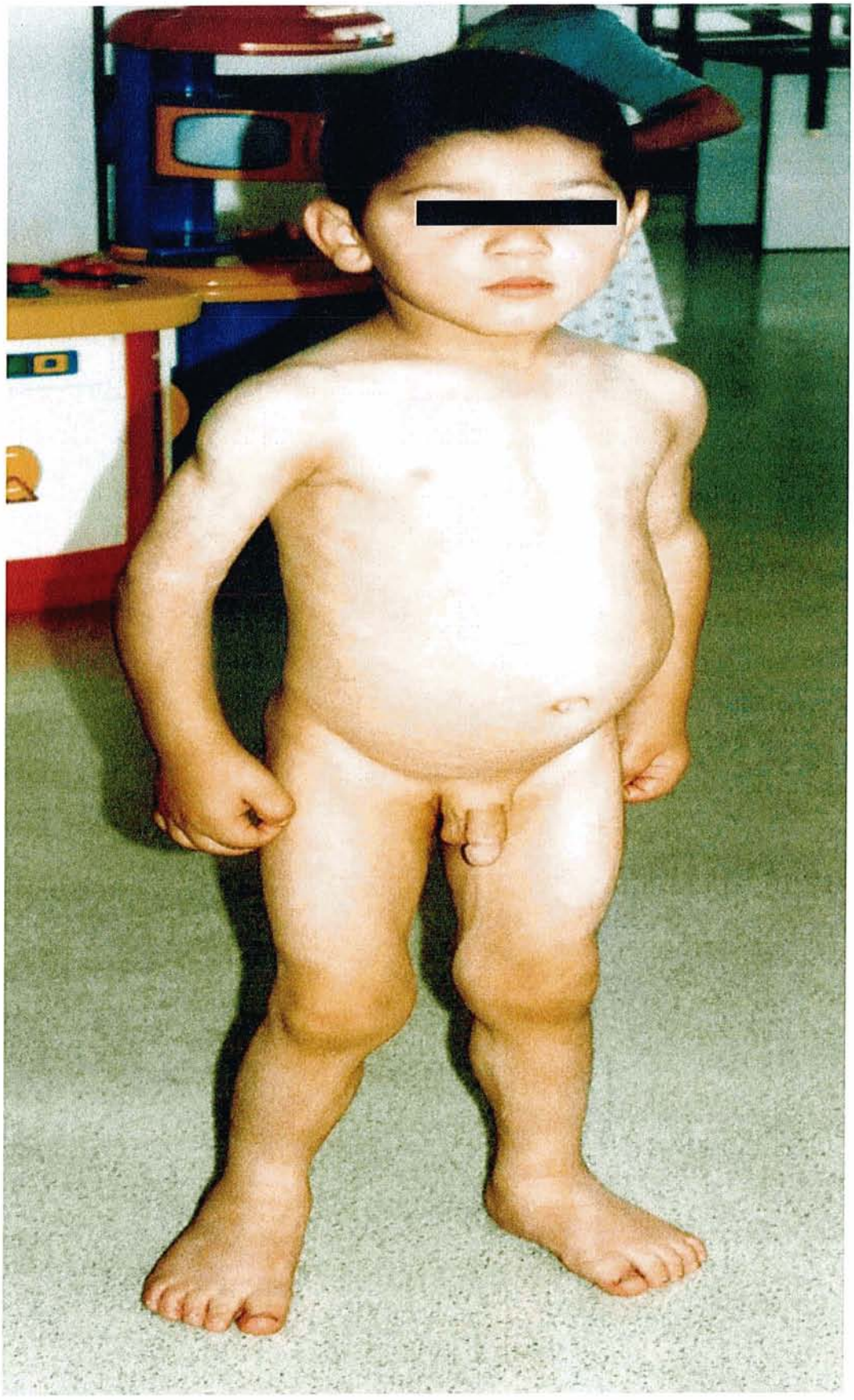
Le périmètre crânien est à 51 centimètres.

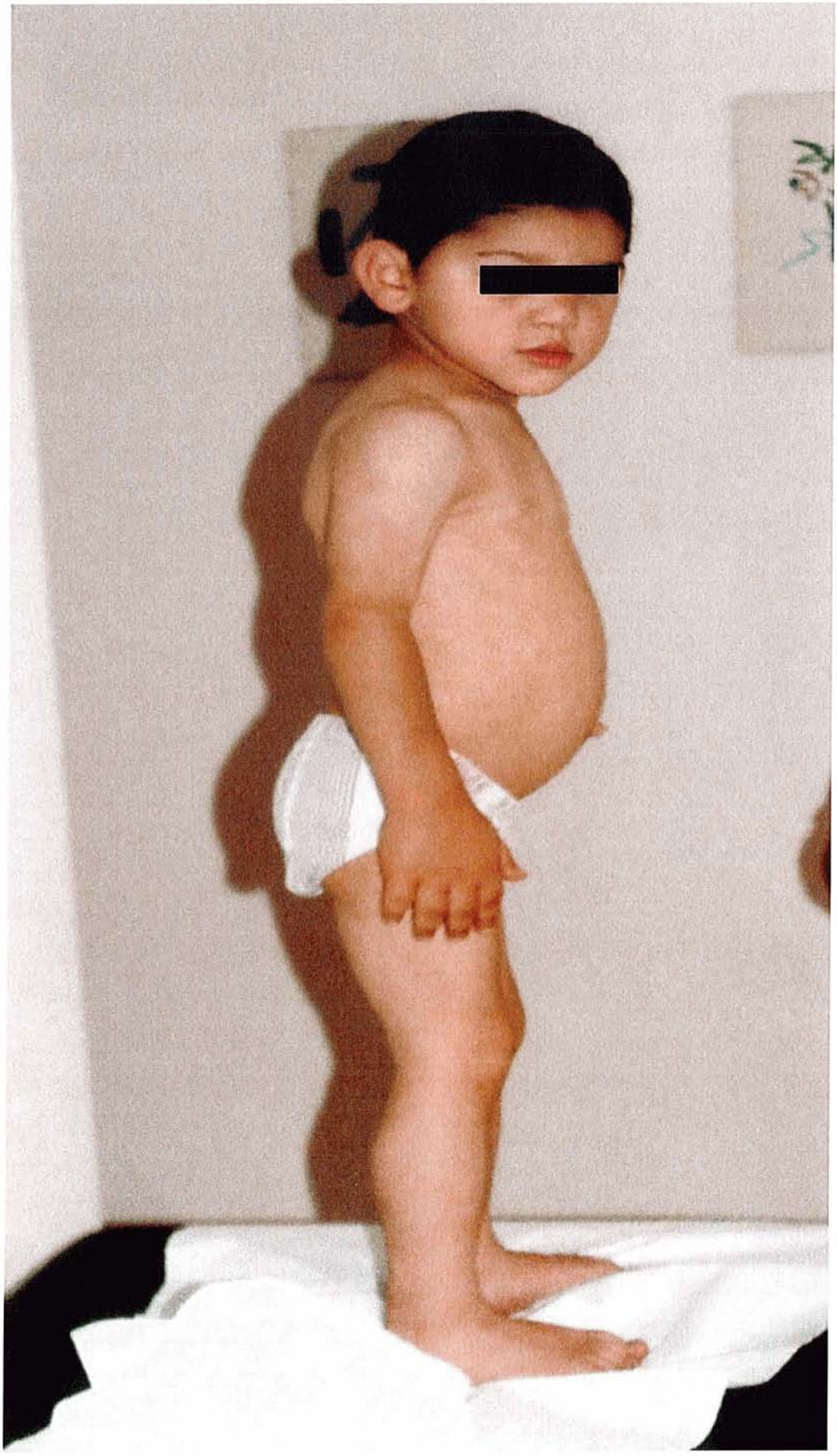
L'indice de masse corporelle est calculé à 16,2.

M. chausse du 27 alors que R. chausse du 25, le pied mesurant 17x 7 centimètres.

L'âge osseux est à 3 ans et demi pour un âge civil à 3 ans.

G- Les photos de M. à 3 ans





G2

Hôpital: .....

Service: ..... Médecin: .....

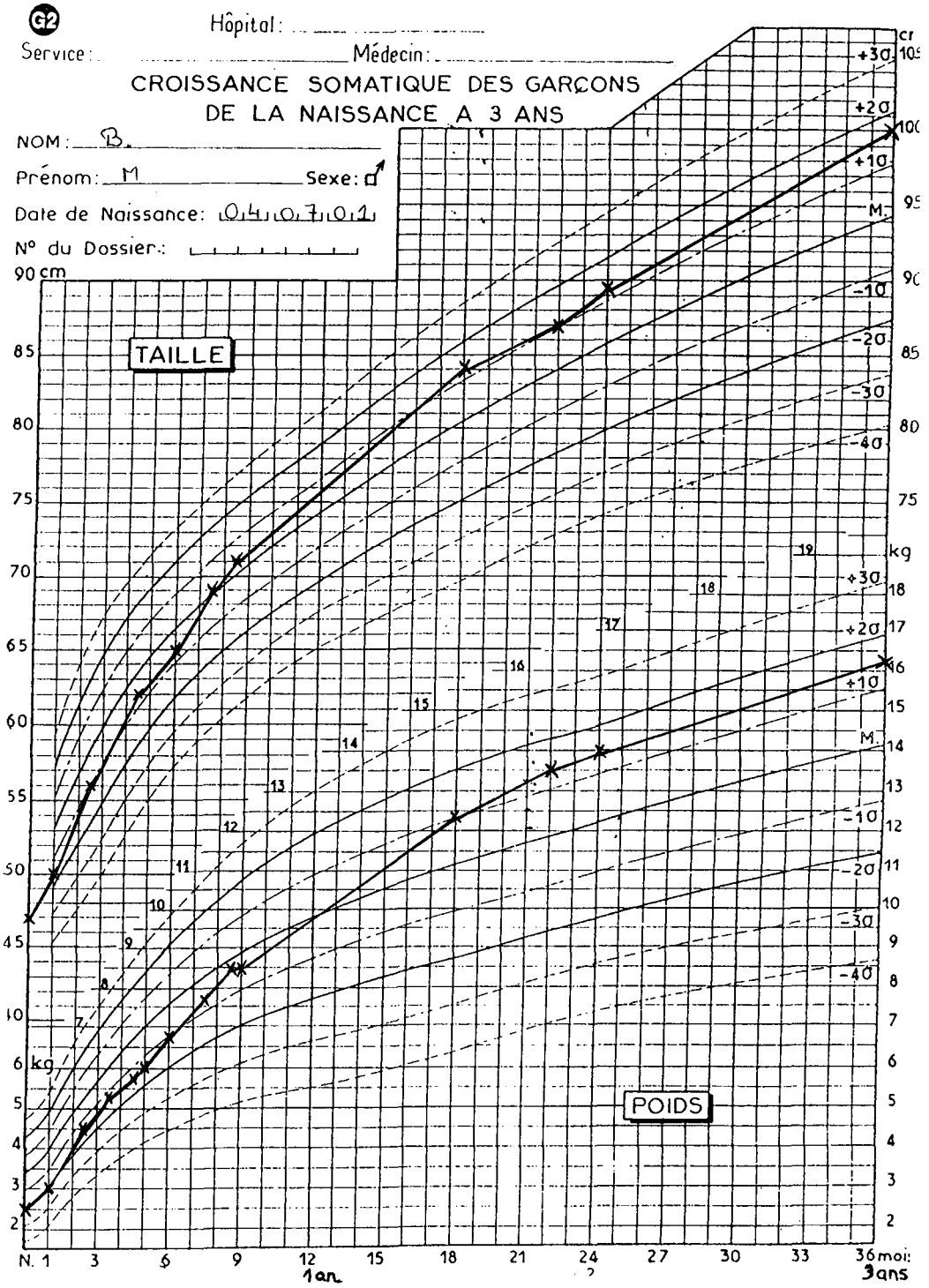
CROISSANCE SOMATIQUE DES GARÇONS
DE LA NAISSANCE A 3 ANS

NOM: B.

Prénom: M Sexe: ♂

Date de Naissance: 04.07.01

N° du Dossier: ____



LES LIPODYSTROPHIES

A- INTRODUCTION

Les lipodystrophies sont des pathologies extrêmement rares caractérisées principalement par une pauvreté ou une absence totale de tissu adipeux sous cutané et péri viscéral.

L'ensemble des complications métaboliques qui en résultent ainsi que leur sévérité va directement dépendre de l'importance de la déplétion adipocytaire, ces complications étant essentiellement la survenue d'un diabète, d'une insulinorésistance extrême ou d'une hypertriglycéridémie.

Les lipodystrophies peuvent être divisées en formes généralisées et localisées.

Deux formes de lipodystrophies généralisées sont discutées selon l'âge de survenue :

- la forme généralisée **congénitale** ou syndrome de Berardinelli-Seip,
- la forme généralisée **acquise** ou syndrome de Lawrence.

Pour Jacqueline Capeau, « une classification claire de ces différentes formes nosologiques ne sera peut être possible que lorsque les anomalies génétiques auront été élucidées » (12).

Le diagnostic des formes généralisées paraît relativement simple, celui des formes localisées ou partielles pose plus de problème de diagnostic différentiel, la lipoatrophie pouvant épargner la face, le cou, le tronc ou les membres inférieurs.

Les lipodystrophies peuvent aussi être réparties en deux grands groupes selon leur étiopathogénie, génétique ou non :

- les **lipodystrophies génétiques** dont l'exemple type est le syndrome de Berardinelli-Seip : il s'agit d'une lipoatrophie généralisée congénitale de transmission autosomique récessive, caractérisée par une absence complète de tissu adipeux sous cutané depuis la naissance. Toutes les autres lipoatrophies de nature génétique sont dites partielles puisqu'elles n'atteignent que certaines régions du corps, le syndrome de Dunnigan, pathologie autosomique dominante, en fait partie. Elle se caractérise par une extrême pauvreté du tissu adipeux sous cutané au niveau des extrémités apparaissant après la puberté associée à une quantité normale ou excessive de graisse au niveau du cou et du visage. Le

syndrome de Kobberling et la dysplasie acromandibulaire viennent compléter ces lipoatrophies génétiques partielles.

- les **lipodystrophies secondaires, probablement non génétiques** : le syndrome de Lawrence est la forme généralisée avec disparition complète du tissu adipeux sous cutané. Ici l'âge de survenue est le critère principal de diagnostic puisque cette maladie débute au moment de l'adolescence avec un tableau clinique similaire à celui du syndrome de Berardinelli-Seip. D'autres formes viennent s'y associer, ce sont des formes partielles caractérisées par une absence de graisse sous-cutanée au niveau de la face, du tronc et des membres supérieurs dont l'origine étiopathogénique reste encore pour le moment méconnue ; ces pathologies pourraient être de nature auto-immune ou post-infectieuse. Un autre exemple de lipodystrophie secondaire partielle est celle survenant chez les patients infectés par le virus du sida et traités par une classe thérapeutique particulière : les antiprotéases.

B- LES LIPODYSTROPHIES GENETIQUES

Elles représentent 60% de l'ensemble des syndromes lipodystrophiques.

1- Le syndrome de BERARDINELLI-SEIP ou lipoatrophie généralisée congénitale

Il s'agit d'une maladie rare de transmission autosomique récessive caractérisée par une absence complète de tissu adipeux sous cutané.

a- Historique

Cette pathologie est connue depuis les observations de Berardinelli en 1954 et de Seip en 1959.

La première description est faite en 1954 par Berardinelli.

Son observation concerne initialement deux enfants de sexe masculin âgés respectivement de deux et six ans, appartenant à deux familles différentes et présentant un aspect très évocateur, l'examen clinique révélant :

- une absence de tissu adipeux de façon généralisée,
- une hypertrophie des masses musculaires,
- un aspect acromégaloïde,
- une hépatomégalie avec infiltration graisseuse du foie et cirrhose.

Au bilan biologique, Berardinelli note une hyperlipidémie, un sérum lactescent, des troubles du métabolisme glucidique et une élévation des protéines sériques.

En 1959, Seip différencie clairement les formes congénitales des formes acquises. Il décrit le cas de trois patients dont deux sont frère et sœur présentant des anomalies très caractéristiques depuis la naissance : avance staturo-pondérale, hypertrophie des masses musculaires, hypertrichose, hyperpigmentation cutanée, hépatomégalie, hypertension artérielle, opacités cornéennes. Aucun diabète n'est retrouvé chez ces enfants.

En 1963, Seip recrute deux patients supplémentaires présentant les mêmes caractéristiques cliniques et biologiques.

En 1971 et en 1973, il en répertorie un sixième et un septième.

Ces sept malades sont tous d'origine norvégienne, il remarque que parmi eux, six proviennent d'une même région, le sud ouest norvégien.

En 1971, quarante deux cas sont décrits dans la littérature dont les sept patients suivis par Seip. Depuis, plus de cent cas ont été rapportés, permettant tous de compléter le cadre nosologique de la maladie et ainsi de bien différencier les formes génétiques des formes dites secondaires ou acquises.

b- Epidémiologie

- Il s'agit d'une pathologie extrêmement rare, l'incidence est de 2 à 3 cas pour 1.000.000. (12),

- il semble que les garçons soient plus fréquemment touchés que les filles,

- les garçons présentent vraisemblablement des formes moins sévères que les filles,

- il s'agit d'une pathologie plus fréquente dans les zones à forte consanguinité

(Portugal, Liban, Norvège) (12), même si toutes les ethnies dans toutes les parties du monde peuvent être touchées. D'ailleurs Gedde-Dahl et al. en 1996 affirment que cinq des six familles étudiées par Seip et Trygstad provenaient toutes de villages adjacents du sud ouest norvégien; la sixième famille est cliniquement différente et vient d'un canton rural de l'est norvégien,

- il existe un risque de récurrence au sein d'une fratrie, ce risque pour un couple qui a déjà un enfant atteint est de 25%,

- les jumeaux monozygotes sont tous les deux atteints.

c- Caractéristiques cliniques

- Le principal symptôme est la **lipoatrophie** : il s'agit d'une disparition complète ou quasi complète du tissu adipeux sous cutané, elle apparaît très précocement et est décelable quasiment dès la naissance. Elle est généralisée à tout le corps donnant un aspect très caractéristique notamment au niveau du visage avec disparition des boules graisseuses de Bichat surtout à la naissance ; elles peuvent cependant disparaître au cours des premiers mois de vie . Elle épargne simplement la graisse mammaire et la graisse péri hépatique.

- L'hypertrophie des masses musculaires et la phlébomégalie : c'est le résultat de l'absence de tissu adipeux, donnant une apparence très athlétique dès les premiers mois de vie.

- L'avance staturo-pondérale rencontrée très précocement, dès les premiers mois de vie ; elle est cependant transitoire, notable entre 1 et 4 ans ; la taille adulte semblant toujours normale. A noter que pendant la petite enfance cette avance staturo-pondérale s'associe le plus souvent à un appétit « gargantuesque ». D'autre part, on retrouve une avance de maturation osseuse, l'âge osseux étant très en avance sur l'âge civil, accélération qui se normalise à l'approche de la puberté.

- L'aspect acromégaloïde avec prognathisme, grandes mains et grands pieds dits

« en battoirs », les arcades sourcilières sont souvent bombantes, les lèvres sont très charnues, les oreilles très ourlées, on observe parfois un élargissement de la racine du nez.

- Les signes cutanés sont variables, on retrouve surtout *l'acanthosis nigricans* : il s'agit de plages d'hyperpigmentation noirâtre due à une surcharge en mélanine avec hyperkératose, localisées au niveau des plis de flexion articulaire (notamment le coude et le genou), du creux axillaire (siège le plus fréquent), du cou, de l'aine, autour de l'ombilic, et sur le dos des mains et des pieds. Cette particularité clinique apparaît chez le plus grand enfant, en règle générale vers 8-10 ans. Ailleurs la peau est épaisse, sèche, hyperkératosique donnant un aspect de « peau carton ».

- Il existe une hypertrichose, la chevelure est épaisse, la pilosité mentonnière et labiale supérieure est exagérée, celle du tronc également, l'implantation de la chevelure est basse au niveau de la nuque et du front.

- La palpation abdominale retrouve une splénomégalie, sa présence n'est pas systématique, son importance est variable.

- Il existe également une hépatomégalie : elle est ferme et non douloureuse, elle peut être palpée jusqu'à 6 centimètres sous le rebord costal et donc être à l'origine parfois d'une hernie ombilicale, on la retrouve quasi systématiquement et de façon relativement précoce. Elle est secondaire à une stéatose hépatique et évolue vers la cirrhose et l'insuffisance hépato-cellulaire.

- Les organes génitaux externes : le garçon présente quasi systématiquement un macropénis et la petite fille une hypertrophie du clitoris. Aménorrhée et ovaires polykystiques sont fréquemment observés chez la jeune fille, les grossesses conduites avec succès restent rares.

- Une hypertension artérielle peut s'observer le plus souvent associée à une cardiomyopathie hypertrophique. La dyslipidémie accélère l'apparition de lésions d'athérosclérose.

- Une atteinte rénale avec hypertrophie rénale bilatérale.

- Des complications du diabète à type de néphropathie et rétinopathie diabétique, l'hyperglycémie mal contrôlée peut plus ou moins rapidement être responsable de l'apparition des altérations de la microangiopathie diabétique (rétinopathie, néphropathie et neuropathie).

- Des manifestations oculaires peuvent être rencontrées comme notamment les cataractes, les kératites liées à l'évolution de l'hyperlipidémie et les rétinites, d'origine diabétique, hyperlipidémique ou hypertensive.

- Des anomalies psychiques et des atteintes neurologiques peuvent s'observer : le retard mental s'observe dans 50% des cas, l'épilepsie s'observe parfois, des états psychotiques avec suicide ont déjà été décrits. Le retard du développement psychomoteur et le retard mental atteignent majoritairement les patients présentant l'une des deux mutations mises en évidence (voir plus loin).

- D'autres manifestations diverses comme des kystes osseux surtout localisés sur les régions épiphysaires et métaphysaires des os longs, qui s'observent essentiellement chez l'adolescent après 10 ans.

AU TOTAL :

Présentation clinique chez le nouveau né :

Des formes particulièrement sévères peuvent déjà s'exprimer en période néonatale par un retard de croissance intra utérin. Lorsque le diagnostic est posé à la naissance, il repose sur un argument clinique majeur : la lipoatrophie généralisée. Cependant ce diagnostic est beaucoup plus fréquemment posé dans les premiers mois de vie reposant, là sur un faisceau d'arguments cliniques : la lipoatrophie généralisée, le retard de croissance ou au contraire le gigantisme, l'hépatomégalie, la dysmorphie faciale et le retard du développement psychomoteur.

Présentation clinique chez l'enfant plus grand et l'adolescent :

L'avance de croissance staturopondérale, la lipoatrophie et le retard mental sont

les critères les plus fréquents du diagnostic dans la petite enfance. Chez l'adolescent, le diabète sans cétose et l'asthénie s'ajoutent aux arguments cliniques notamment entre 10 et 20 ans.

Présentation clinique chez l'adulte (diagnostic très exceptionellement posé à ce moment là) :

Les motifs de consultation, à ce moment là, sont le plus fréquemment la lipoatrophie notamment lorsqu'elle atteint la face ainsi que toute la symptomatologie fonctionnelle cardiaque et digestive. Le diabète est rarement inaugural.

d- Caractéristiques biologiques

- l'hypertriglycéridémie est constante dès le plus jeune âge, elle est présente lors du diagnostic et peut atteindre des valeurs très élevées jusqu'à 80 g/l,

- la cholestérolémie peut également atteindre des valeurs très élevées ou être simplement sub-normale,

- l'hyperchylomicronémie et l'augmentation des V.L.D.L. (Very Low Density Lipoproteine) cholestérol est quasi systématique : leur taux peut atteindre des valeurs de 80 à 100 mmol/l,

- la faible concentration en cholestérol H.D.L. (high density lipoproteine) est commune,

- la diminution de l'activité lipoprotéine lipase et triglycéride lipase hépatique est systématique,

- le dosage des acides gras libres plasmatiques est le plus souvent normal,

- le dosage de la leptine plasmatique est bas, ce qui semble logique du fait de l'absence totale de tissu adipeux,

- l'hyperinsulinémie est constante à l'état basal ou lors d'une épreuve

d'hyperglycémie provoquée par voie orale, son taux est très élevé et toujours beaucoup plus élevé que ne le voudrait la glycémie en rapport (témoin de l'insulinorésistance),

- l'augmentation du peptide C est fréquente,

- ces deux dernières perturbations biologiques sont isolées pendant les premières années de vie et se compliquent à partir de l'adolescence d'une insulinorésistance,

- l'hyperglycémie s'associe en règle générale à l'hyperlipidémie et permet le diagnostic de syndrome de Berardinelli-Seip. L'apparition d'une glycosurie fait suite aux pics de glycémie et son importance va directement dépendre de l'importance de l'hyperglycémie. Elle peut cependant faire longtemps défaut chez l'enfant et apparaître au moment de la puberté. Le diabète est par contre toujours présent chez l'adulte, son mode d'expression est variable, deux éléments le caractérisent tout particulièrement : l'absence d'acidocétose et l'insulinorésistance,

- l'élévation du métabolisme de base est quasi constante,

- le dosage des hormones thyroïdiennes est dans les limites de la normale,

- le dosage de l'hormone de croissance est en règle générale normal, il peut parfois être plutôt bas,

- le dosage du glucagon sérique est normal,

- la protidémie est élevée, en partie liée à l'augmentation des lipoprotéïnes.

e- Caractéristiques échographiques et radiologiques

L'ensemble des examens radiographiques et échographiques : radiographie pulmonaire, échographie cardiaque, échographie abdomino-pelvienne, radiographies

osseuses diverses, vont pouvoir retrouver des anomalies déjà citées au décours du tableau clinique comme l'hypertrophie cardiaque, l'hépatomégalie, les ovaires polykystiques, mais également des zones lacunaires dans les épiphyses des os longs.

f- Caractéristiques nécropsiques

Les autopsies réalisées chez certains patients atteints de lipoatrophie généralisée congénitale ont permis de compléter les données cliniques.

Le tissu adipeux sous cutané est complètement absent ainsi que le tissu adipeux intra abdominal, intra thoracique, localisé au niveau de la moelle osseuse et des glandes parathyroïdes.

Au contraire, il apparaît que les quantités de graisse sont normales au niveau des orbites, de la crista galli, de la région buccale, de la langue, de la paume des mains et de la plante des pieds, du cuir chevelu, du périnée, de la vulve, des régions péri articulaires, de la région épidurale et des régions péricalicielles des reins.

Ces constatations post mortem ont d'ailleurs permis d'établir une nouvelle différenciation du tissu adipeux chez l'homme : il existerait une graisse dite « métaboliquement active » complètement absente chez les patients atteints de lipoatrophie congénitale généralisée et une graisse dite « mécanique » qui serait complètement préservée chez ces mêmes patients (28).

g- Méthodes diagnostiques

Le diagnostic repose sur les constatations cliniques précédemment citées donc sur un examen clinique détaillé comprenant notamment un examen neurologique précis avec évaluation du stade pubertaire (stade de Tanner), sur l'évaluation de la tolérance glucidique, sur le dosage de l'insuline sérique, sur le dosage des triglycérides sériques et sur les résultats de l'enquête et de l'étude génétique. Cette enquête doit permettre de déterminer les origines géographiques, les origines familiales et de rechercher une possible consanguinité.

h- Pronostic

Les patients atteints de lipoatrophie congénitale généralisée décèdent

relativement jeunes avant l'âge de trente ans, le plus souvent d'une **complication de la cirrhose hépatique** (encéphalopathie hépatique, hémorragies digestives), ou de **complications cardio-vasculaires** (du type insuffisance cardiaque ou accident vasculaire cérébral).

Les décès par complication pancréatique (de type pancréatite aiguë) due à l'hypertriglycéridémie majeure, sont très rarement observés.

Un diabète apparaît en règle générale à la fin de l'enfance ou un peu plus tard chez l'adulte jeune : il s'agit d'un diabète très difficile à équilibrer du fait de l'insulinorésistance majeure et se compliquant donc très rapidement (rétinopathie, néphropathie et neuropathie diabétique).

i- Etiopathogénie

Le syndrome de BERARDINELLI-SEIP est une pathologie dont le mécanisme physiopathologique exact est pour le moment toujours inconnu mais qui présente vraisemblablement, d'après les dernières études, un déterminisme génétique.

La transmission de la maladie se fait selon un mode **autosomique récessif.**

Plusieurs éléments permettent d'invoquer un facteur génétique dans la pathogénie de cette maladie : l'existence d'une consanguinité des parents est ici un élément clé, parallèlement à la survenue possible de deux cas et plus dans une même fratrie.

Les études génétiques suggèrent une hétérogénéité génétique selon les familles.

Deux locus ont récemment été impliqués dans cette maladie, situés l'un sur le chromosome 9 (**BSCL1**) et l'autre sur le chromosome 11 (**BSCL2**) : des études réalisées sur une cohorte de patient par le Docteur Capeau (INSERM, U457, Paris) retrouvent des mutations dans l'un ou l'autre de ces gènes chez 98% des patients. Ces gènes sont donc les gènes majeurs de cette pathologie mais laissant la place à d'autre gène, en particulier dans des formes atypiques.

Dans la majorité des cas, les mutations sur ces deux gènes sont des mutations nulles donnant naissance à des protéines tronquées, très vraissemblablement inactives.

α- BSCL1

□ BSCL 1 ou Berardinelli-Seip Congénital Lipodystrophy Locus 1.

En 2002, l'équipe de Garg a localisée une région d'intérêt située sur le chromosome 9q34.

Le gène muté, AGPAT2, code pour une enzyme : la 1-acylglycérol-3-phosphate-acyltransférase-β qui joue un rôle direct dans le métabolisme des triglycérides.

Ces altérations semblent exister principalement dans les familles africaines et américaines.

□ La protéine AGPAT et ses caractéristiques

- Elle est formée de 278 acides aminés.

- Elle appartient à la famille des acyltransférases.

- Elle joue un rôle essentiel dans la biosynthèse des glycérophospholipides et des triglycérides : elle est normalement impliquée dans la synthèse des triglycérides en transformant le 1-acyl-glycérol-3-phosphate (acide lysophosphatidique) en 1,2 diacylglycérol-3-phosphate (acide phosphatidique).

- La lipoatrophie généralisée congénitale est la première pathologie identifiée, causée par une perturbation de cette enzyme.

□ Les différents isoformes d'AGPAT

Il existe cinq isoformes différents d'AGPAT, parmi ces cinq isoformes :

- AGPAT1 est omniprésent dans le tissu humain notamment au niveau du muscle squelettique,

- l'expression d'AGPAT2 semble plus réduite, surtout au niveau du foie et du muscle cardiaque et pratiquement indétectable au niveau du cerveau,

- au niveau du tissu adipeux, AGPAT2 s'exprime deux fois plus que AGPAT1 ; AGPAT3, AGPAT4, AGPAT5 sont à peine détectables,

- AGPAT2 présente 48% de similitudes avec AGPAT1 et beaucoup moins d'homologie avec les trois autres isoformes, AGPAT3, AGPAT4, AGPAT5,

- toutes les formes d'AGPAT proviennent de deux motifs : NHX4D présentant un rôle dans la fonction enzymatique elle même et EGTR impliqué dans la reconnaissance et le transport du substrat.

- les mutations Arg68X, correspondant à celle décelée chez M., Leu126fsX146 et Gly106fsX188 atteignent l'un ou l'autre des motifs.

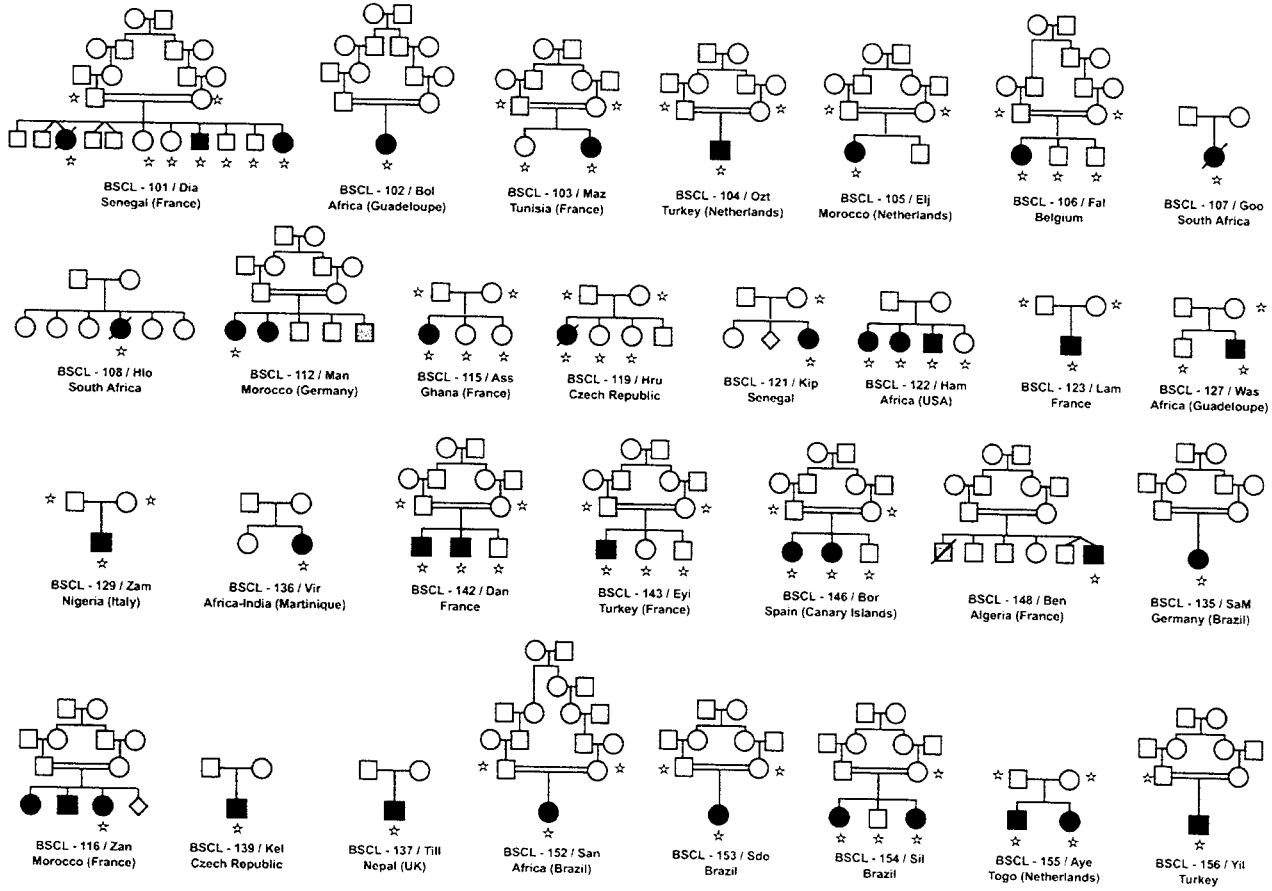
Une très récente étude réalisée par J. Magre et al., dont les résultats ont été publiés dans la revue « diabetes » en juin 2003, a permis d'apporter des éléments plus précis sur les origines étiologiques du syndrome de Berardinelli-Seip.

Cette étude a mis en évidence des mutations du gène codant pour la 1-acylglycérol-3-phosphate-acyltransférase-2 chez des patients présentant une lipoatrophie congénitale généralisée ainsi que chez des patients atteints par un autre type de lipodystrophie.

Des mutations ont été retrouvées chez tous les patients présentant un syndrome de Berardinelli-Seip c'est à dire 38 patients appartenant à 30 familles différentes ; seuls deux patients ne présentaient pas de mutations au niveau de ce gène.

Onze altérations moléculaires différentes ont été isolées essentiellement localisées sur les exons 2 à 6.

Cette étude a référencé notre patient, M., sous le numéro 148.


BSCL - 101 / Dia
Senegal (France)
BSCL - 102 / Bol
Africa (Guadeloupe)
BSCL - 103 / Maz
Tunisia (France)
BSCL - 104 / Ozt
Turkey (Netherlands)
BSCL - 105 / Elj
Morocco (Netherlands)
BSCL - 106 / Fal
Belgium
BSCL - 107 / Goo
South Africa
BSCL - 108 / Hlo
South Africa
BSCL - 112 / Man
Morocco (Germany)
BSCL - 115 / Ass
Ghana (France)
BSCL - 119 / Hru
Czech Republic
BSCL - 121 / Kip
Senegal
BSCL - 122 / Ham
Africa (USA)
BSCL - 123 / Lam
France
BSCL - 127 / Was
Africa (Guadeloupe)
BSCL - 129 / Zam
Nigeria (Italy)
BSCL - 136 / Vir
Africa-India (Martinique)
BSCL - 142 / Dan
France
BSCL - 143 / Eyi
Turkey (France)
BSCL - 146 / Bor
Spain (Canary Islands)
BSCL - 148 / Ben
Algeria (France)
BSCL - 135 / SaM
Germany (Brazil)
BSCL - 116 / Zan
Morocco (France)
BSCL - 139 / Kel
Czech Republic
BSCL - 137 / Till
Nepal (UK)
BSCL - 152 / San
Africa (Brazil)
BSCL - 153 / Sdo
Brazil
BSCL - 154 / Sil
Brazil
BSCL - 155 / Aye
Togo (Netherlands)
BSCL - 156 / Yil
Turkey

Les différentes mutations du gène codant pour AGPAT2

Table 1 : Mutations found in AGPAT2

Gene Position	Nucleotide[a] Alteration	Predicted Amino Acid Change	Patients / Families #	Initials	Birth/death	Sex	Age at onset	Status	Imbreding	Origin (living country)
Intron 1	IVS1 -2A → G	F60fsX102	136	Vir V	1975	f	< 21 m	het	-	Africa-India (Martinique)
Exon 2	$G_{194} \rightarrow A$	Trp65X	116	Zan A	1976	f	birth	hom	+	Morocco (France)
	$C_{202} \rightarrow T$	Arg68X	105	Elj L	1991	f	birth	hom	+	Morocco (Netherlands)
			106	Fal V	1974	f	birth	hom	+	Belgium
			112	Man H	1978	f	birth	hom	+	Morocco (Germany)
			123	Lam J	1997	m	birth	hom	-	France
			143	Eyi F	1996	m	3 m	hom	+	Turkey (France)
			148	Ben M	2001	m	3 m	hom	+	Algeria (France)
Intron 3	IVS3 -1G → C	delLeu165-Gln196	135	SaM G	1994	f	birth	hom	+	Germany (Brazil)
Exons 3-4	del 317-588	Gly106fsX188	146.1	Bor H	1986	f	early childhood	hom	+	Spain (Canary Islands)
			146.2	Bor V	1988	f	early childhood	hom	+	Spain (Canary Islands)
			153	Sdo G	2000	f	4 m	hom	+	Brazil
			154.1	Sil GN	1994	f	< 3 m	hom	+	Brazil
			154.2	Sil BN	1999	f	1m	hom	+	Brazil
Exon 4	$G_{514} \rightarrow A$	Glu172Lys	104	Ost U	1990	m	birth	hom	+	Turkey (Netherlands)
			139	Kel J	1997	m	birth	hom	-	Czech Republic
Intron 4	IVS4 -2 A → G	F109fsX452	101.1	Dia H	1972-99	f	birth	hom	+	Senegal (France)
			101.2	Dia I	1984	m	birth	hom	+	Senegal (France)
			101.3	Dia N	1987	f	birth	hom	+	Senegal (France)
			103	Maz N	1990	f	birth	hom	+	Tunisia (France)
			115	Ass L	1983	f	birth	hom	-	Ghana (France)
			121	Kip PM	1996	f	birth	hom	-	Senegal
			122.1	Ham L	1962	f	birth	hom	-	Africa (USA)
			122.2	Ham HD	1965	f	birth	hom	-	Africa (USA)
			122.3	Ham RD	1967	m	birth	hom	-	Africa (USA)
			127	Was X	1977	m	birth	hom	-	Africa (Guadeloupe)
			129	Zam J	1993	m	birth	het	-	Nigeria (Italy)
			136	Vir V	1975	f	< 21 m	het	-	Africa-India (Martinique)
			102	Bol J	1975	f	birth	hom	+	Africa (Guadeloupe)
			107	Goo N	1974-92	f	early childhood	hom	-	South Africa
			108	Hlo I	1943-92	f	early childhood	hom	-	South Africa
			152	San T	1989	f	3 m	hom	+	Africa (Brazil)
			155.1	Aye I	1993	f	early childhood	hom	-	Togo (Netherlands)
			155.2	Aye S	2000	m	birth	hom	-	Togo (Netherlands)
Exon 5	$A_{545} \rightarrow T$	Lys216X	156	Yil M	1999	m	birth	hom	+	Turkey
Intron 5	IVS5 +2 T → G	F109fsX452	142.1	Dan L	1989	m	birth	hom	+	France
			142.2	Dan M	1997	m	birth	hom	+	France
Exon 6	$C_{676} \rightarrow T$	Gln226X	137	Til A	2000	m	< 6 w	hom	-	Nepal (UK)
	$C_{712} \rightarrow G$	Ala238Gly	119	Hru P	1980	f	< 2 y	het	-	Czech Republic

[a]Nucleotide designation commencing 1 at position 67 (translation start) of Genbank entry NM_00642 (AGPAT2)
Het: heterozygote, hom: homozygote for the mutation

AGPAT2	160	MVRENLKVW IYP**EG**TRNDNGDLLPFKKG 187
AGPAT1	166	LLTQDVRVW VFP**EG**TRNHNGSMLPFKRG 193
AGPAT3	164	DYPEYMWFL LYC**EG**TRFTETKHRVSMEV 191
AGPAT4	164	DYPEKYFFL IHC**EG**TRFTEKKHEISMQV 191
AGPAT5	161	DAGTPMYLV IFP**EG**TRYNPEQTKVLSAS 188
G3PAT	303	LLRQQQFLE IFL**EG**TRSRSGKTSCARAG 330
DHAPAT	231	LRNGYAPVE FFL**EG**TRSRSAKTLTPKFG 258
TAZ	168	KLNHGDWVH IFP**EG**KVNMSSEFLRFWGI 196

Diabetes, 2003, 52 : 1573-78

□ Commentaires

Dans cette étude, M., référencé sous le numéro 148, présente une mutation non-sens à l'état homozygote dans l'exon 2 (cDNA : C202 -> T) qui substitue l'Arginine en position 68 par un codon stop donnant donc naissance à une protéine tronquée dès l'acide aminé 68. Cette mutation est d'ailleurs présente à l'état hétérozygote chez chacun des deux parents. C'est une mutation assez fréquente puisque retrouvée dans deux familles lors de l'étude américaine réalisée par Agarwal et al. et retrouvée dans six familles au cours de cette étude. Ces familles sont toutes originaires de Belgique, de France, du Maroc et de Turquie. D'après les données haplotypiques, ces six familles pourraient être liées puisque la même mutation est portée par le même allèle dans ces six familles (allèle I).

Cette étude a permis de découvrir d'autres altérations :

- La délétion localisée sur les exons 3 et 4 est décrite dans des familles européennes aux origines portugaises. Cette délétion a été retrouvée dans trois familles vivant dans les îles Canaries et au Brésil, familles qui d'après les données haplotypiques pourraient être liées (allèle II). Il s'agit de la délétion

317-588 : Gly106fsX188.

- Une autre mutation, localisée sur l'intron 4, IVS4-2A -> G, a été précédemment observée dans cinq familles par l'équipe américaine et est cette fois observée dans treize familles, toutes d'origine africaine dont deux proviennent de l'Afrique sub-saharienne. D'après les données haplotypiques, trois allèles différents ont été isolés indiquant une possible récurrence d'évènements mutationnels indépendants. Dans l'étude américaine, les patients, tous d'origine africaine, vivent aux Caraïbes ou aux USA. Il semblerait que la plupart d'entre eux descendent d'esclaves d'Afrique.

- Trois nouvelles mutations non-sens ont été parallèlement identifiées. La première est localisée dans l'exon 2, cDNA : G194->A, qui substitue le tryptophane en position 65 par un codon stop (Trp65X) entraînant donc la production d'une protéine tronquée dès la position 65.
La seconde est localisée dans l'exon 5, cDNA : A645->T, qui substitue la lysine en position 216 par un codon stop (Lys216X) entraînant la production d'une protéine tronquée dès la position 216.
La dernière est localisée dans l'exon 6, cDNA : C676->T, qui substitue la glutamine en position 226 par un codon stop (Gln226X) entraînant la production d'une protéine tronquée à partir de la position 226.

- Seules, deux mutations « mis sense » ont été détectées :
La substitution de la glutamine en position 172 par de la lysine (Glu172Lys) a été isolée chez des patients venant de République Tchèque et de Turquie. Cette substitution est localisée dans l'exon 4. Il s'agit d'une même mutation portée par le même allèle dans les deux familles isolées (allèle III).
La seconde mutation de ce type est une mutation qui substitue l'alanine en position 238 par de le glycine localisée dans l'exon 6 (cDNA : C712->G), Ala238Gly, rencontrée chez une seule famille vivant en République Tchèque. Une autre mutation affectant l'alanine en position 239, substituée par de la valine a été isolée par l'équipe américaine : Ala239Val.
Ceci suggère que ces deux « adjacent alanine residue » sont des sites importants dans la régulation ou la fonction spécifique de l'enzyme.

Par conséquent, la plupart des mutations détectées chez les patients présentant un syndrome de Berardinelli-Seip, sont des mutations qui induisent la synthèse de protéines aberrantes ou trop courtes, donc non fonctionnelles.

Même si à l'heure actuelle le mécanisme physiopathologique de la maladie n'est pas encore parfaitement compris, l'hypothèse la plus simple serait que l'altération d'AGPAT2 induit la lipoatrophie en déplétant l'adipocyte en triglycérides.

Ce qui pourrait contrarier cette hypothèse serait l'existence d'une possible compensation par les isoformes d'AGPAT2 et notamment AGPAT1, dont l'expression se fait de façon ubiquiste mais qui semble moins présente dans l'adipocyte que AGPAT2.

L'ensemble de ces données conduit vers une évidence : les différentes mutations du gène codant pour l'enzyme 1-acylglycérol-3-phosphate acyltransférase sont responsables de la maladie de Berardinelli-Seip dans cet échantillon de patients.

D'autres altérations ont été détectées au niveau du gène codant pour AGPAT2, polymorphiques, restant souvent silencieuses et retrouvées chez 96 sujets :

- au niveau de l'exon 1 : insertion (TGC)38->40, insertion de la leucine en position 14,
- au niveau de l'exon 2: (C189->T), Ile63 et (C229->T), Arg77Cys,
- au niveau de l'exon 4 : (C561->T), Gly187,
- au niveau de l'exon 6 : (C702->T), Ser234,
- d'autres altérations localisées au niveau de « promoter région » : G-29->C et la délétion (AGCGGG)-55->-50,
- au niveau de l'intron 1 : IVS+6 G->A et IVS1-60 G->C,
- au niveau de la région 3'UTR : 837/+10 C->T et 837/+48 T->C.

Cette étude a également permis de rechercher des altérations moléculaires au niveau de l'AGPAT1, ce gène codant pour une enzyme isoforme α.

Ces enzymes, qu'elles soient α ou β semblent jouer la même fonction à l'état physiologique.

Le séquençage des sept exons de AGPAT1 n'a pas révélé de mutations chez les patients affectés par la maladie de Berardinelli-Seip.

EN CONCLUSION :

L'enzyme AGPAT2 est donc une enzyme dont l'altération est impliquée dans une forme de lipoatrophie congénitale généralisée en provoquant une anomalie sur la cascade de réactions qui permet normalement la synthèse des triglycérides. Cette perturbation entraîne une déplétion de l'adipocyte en triglycérides.

Une altération de l'AGPAT2 entraîne :

- Une augmentation des taux tissulaires d'acide lysophosphatidique. Cette molécule présente plusieurs fonctions : c'est un ligand qui permet à la protéine G de se fixer à son récepteur, elle semble jouer un rôle dans la prolifération pré-adipocytaire et dans l'adipogenèse.

- Une réduction de la biodisponibilité de l'acide phosphatidique et des phosphoglycérides : le phosphatidylinositol, la phosphatidylcholine, la phosphatidyléthanolamine, tous trois jouant un rôle important dans la transmission du signal intra-cellulaire.

β- BSCL2

□ BSCL 2 ou Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy Locus 2.

Très récemment, l'équipe de Magre (54) a identifié un deuxième locus pour la maladie situé en position 11q13. Cette découverte a pu être faite grâce à une collaboration internationale et avec le Centre National de Génotypage.

Le gène trouvé, inconnu chez l'homme, BSCL2, code pour une protéine potentiellement trans-membranaire et sans aucune homologie avec une protéine connue : **la seipine**.

L'analyse de BSCL2 chez un échantillon de 71 patients atteints de lipodystrophie généralisée congénitale a révélé des mutations chez 44 patients. Dans

cet échantillon de malades, 13 mutations différentes ont été identifiées : ce sont dans la plus grande majorité des mutations "nulles" puisqu'elles entrainent la production d'une protéine tronquée, très certainement inactive.

Les mutations du gène localisé sur ce chromosome semblent plutôt se rencontrer dans des familles originaires du Liban, Norvège, Portugal et chez certains patients caucasiens (environ 50 % des patients).

□ La protéine "seipine"

Cette protéine a été appelé "la seipine" en l'honneur de Martin Seip qui a participé à la description de la maladie et dont tous les patients sont mutés.

Elle est constituée de 398 acides aminés avec au moins deux domaines transmembranaires potentiels.

Il s'agit d'une protéine qui ne ressemble à aucune autre, son rôle physiologique reste à déterminer complètement.

Le gène de la seipine est exprimé de façon ubiquiste dans de très nombreux tissus mais avec une prédominance au niveau du cerveau, dans toutes les régions neuronales et au niveau du testicule.

Du fait de son expression cérébrale, elle interviendrait au niveau central dans la régulation du métabolisme énergétique et la différenciation adipocytaire. La maladie pourrait être induite par un signal déclenché dans le cerveau. Le syndrome de Berardinelli-Seip pourrait être lié aussi à un défaut primaire de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Pour Jocelyne Magre, (INSERM, U402, Faculté de Médecine St Antoine, Paris) (54) ce défaut sur l'axe hypothalamo-hypophysaire pourrait être en rapport avec la découverte de facteurs de libération hypothalamiques dans le plasma de certains patients, présence anormale décrite en 1973 par Mabry et al.

La découverte de la seipine est une première étape dans la compréhension du mécanisme de cette pathologie, il reste à découvrir sa fonction physiologique précise dans l'organisme humain.

Des travaux sont en cours afin d'identifier la fonction de la seipine, sa localisation cellulaire et tissulaire et afin d'apporter des renseignements supplémentaires sur les mécanismes de régulation des comportements alimentaires et

sur le métabolisme énergétique.

Cette nouvelle protéine participe probablement à une nouvelle fonction neuronale (54).

γ- Autres locus

Dans quelques rares familles, la transmission est indépendante des locus BSCL1 et BSCL2, suggérant l'implication de plus de deux gènes dans l'étiologie de cette maladie.

δ- Relation données génétiques-données cliniques

Les sujets présentant un syndrome de Berardinelli-Seip de type BSCL2 sont atteints d'une forme plus sévère que ceux atteints d'un type BSCL1, avec notamment une plus forte incidence des décès prématurés et une plus grande fréquence des déficits intellectuels.

Les deux formes présentent cependant un tableau clinique et biologique très semblable.

Ces caractéristiques particulières au type BSCL2 induisent l'importance de l'étude en biologie moléculaire pour chaque enfant atteint et l'importance du conseil génétique pour chaque grossesse.

2- Les lipoatrophies partielles

a- La lipoatrophie congénitale partielle ou syndrome de DUNNIGAN

En 1973, Ozer et al. décrivent une lipoatrophie d'un autre genre, différente de celle connue jusque là. C'est Dunnigan qui complète la description de cette atrophie partielle du tissu adipeux ; pathologie qui portera alors son nom.

La description concerne initialement deux familles, vient ensuite se surajouter une centaine de patients, tous de race blanche.

α- Epidémiologie

La prévalence est de moins d'un cas pour 15 millions.

Il s'agit d'une pathologie **d'origine génétique** de transmission **autosomique dominante** qui touche plus fréquemment les femmes.

Les formes observées chez les femmes semblent être plus sévères que celles observées chez les hommes avec notamment moins de complications de type métaboliques chez ces derniers.

β- Caractéristiques cliniques et répartition du tissu adipeux dans les deux sexes

La quantité et la répartition du tissu adipeux sous cutané sont normales durant toute l'enfance. C'est au moment de la puberté que le tissu graisseux sous cutané disparaît au niveau des extrémités puis de façon non systématique au niveau du tronc, responsable de ce fait d'un aspect particulier avec hypertrophie des masses musculaires. Il apparaît dans un deuxième temps et de façon progressive un double menton et une accumulation de graisse au niveau du cou et du visage.

L'acanthosis nigricans ne s'observe que très rarement dans l'évolution de cette pathologie.

γ- Caractéristiques biologiques

Comme dans les formes généralisées, les patients présentent :

- un taux très élevé de triglycérides plasmatiques,
- une hyper insulinémie,
- une hyperchylomicronémie,
- une concentration plutôt basse de cholestérol H.D.L.,
- une concentration élevée d'acides gras libres sériques.

Au début, les patients présentent une tolérance variable au glucose, le diabète n'apparait qu'après l'âge de 20 ans en règle générale.

δ- Caractéristiques nécropsiques

Les différentes études faites sur la distribution du tissu adipeux grâce à l'imagerie par résonance magnétique permettent de confirmer l'égale répartition de la graisse dans les deux sexes, caractérisée par une extrême pauvreté du tissu adipeux au niveau des quatre membres et confirme l'excès de graisse au niveau des régions sus claviculaires (soit le cou, le menton et la face). La quantité de graisse intra thoracique, intra abdominale et au niveau de la moelle osseuse semble normale.

La quantité de tissu adipeux dont la fonction est dite « mécanique » est normale.

ε- Etiologie (93)

Il s'agit d'une pathologie d'origine génétique de transmission **autosomique dominante**. Des études réalisées sur cinq familles ont permis d'isoler le gêne responsable : celui-ci est localisé sur le **chromosome 1q21-22** (28). L'origine génétique de cette pathologie a été trouvée en 2000 (93).

Le syndrome de Dunnigan fait partie des "laminopathies" puisque le gène muté code pour une protéine qui appartient aux protéines de structure de la matrice nucléaire : la lamine A/C (9). Ces lamines, dites de type A, sont exprimées de façon ubiquiste dans la majorité des cellules différenciées. Elles sont maturées à partir d'un précursseur, la prolamine, et sont transportées dans le noyau. Elles y co-polymérisent avec les lamines de type B pour former la lamina nucléaire, un réseau de filaments qui tapisse la face interne de la membrane nucléaire.

Ces mutations peuvent conduire à plusieurs phénotypes distincts. A ce jour, huit pathologies sont liées à de telles mutations :

- la lipodystrophie de Dunnigan,

- la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss (EDMD) dans sa forme autosomale dominante, caractérisée par des contractures musculaires et tendineuses précoces, une atrophie musculaire progressive et des troubles conductifs cardiaques,

- la dystrophie musculaire des ceintures de type 1B (LGMD1B), autosomale dominante, dont l'atteinte musculaire prédomine à la partie proximale des membres,

- la cardiopathie dilatée avec troubles conductifs (DCM-CD), épargnant les muscles squelettiques,

- la maladie de Charcot-Marie-Tooth de type 2 (CMT2B1), neuropathie axonale de transmission autosomale récessive.

- La dysplasie acro-mandibulaire (MAD), autosomale récessive, décrite ci-dessous,

- La progéria ou maladie de Hutchinson-Gilford dont l'étiologie génétique a été découverte en 2002, décrite ci-après,

- Un syndrome de lipoatrophie généralisée avec atteinte multiviscérale, décrit très récemment en 2003 par Lascols et al.

Les mutations observées chez les patients atteints par un syndrome de Dunnigan touchent, dans la grande majorité des cas, l'exon 8 du gène de la lamine A/C et plus de 90% portent sur l'acide aminé 482, où une arginine est remplacée par un acide aminé neutre, rendant la protéine plus acide.

La physiopathologie de ce syndrome reste inconnue. L'hypothèse retenue aujourd'hui est la suivante : les cellules des patients atteints présentent des anomalies de la matrice nucléaire qui pourrait empêcher l'accès au noyau de protéines jouant un rôle dans la différenciation ou dans les fonctions adipocytaires.

b- La dysplasie acro-mandibulaire

α- Caractéristiques cliniques

Il s'agit d'une pathologie caractérisée par :

- une petite taille,
- une voie aiguë dite « haut perchée »
- une hypoplasie de la mandibule et de la clavicule,
- des anomalies dentaires,
- une ostéolyse des extrémités,
- une raideur articulaire,
- des anomalies ectodermiques de type atrophie cutanée, alopécie ou dysplasie des ongles.

Selon Garg (28) parmi trente cas recensés, on retient seulement :

- trois patients présentant une pauvreté du tissu adipeux au niveau des extrémités des membres inférieurs et supérieurs,

- un seul cas d'insulinorésistance et de diabète sans cétose.

Une forme familiale avec une dysplasie acro-mandibulaire associée à une lipoatrophie localisée au niveau des membres est rapportée (28).

β- Etiologie

Ce syndrome est d'origine génétique de transmission **autosomique récessive.** Il appartient aux "laminopathies" au même titre que le syndrome de Dunnigan puisqu'il est dû à des mutations de la lamine A/C.

Il s'agit donc d'une pathologie, là encore, extrêmement rare, dont les critères de diagnostic paraclinique précis et le mécanisme étiopathogénique exact restent

totalement méconnus à l'heure actuelle.

c- La lipoatrophie congénitale partielle de type KÖBBERLING ou syndrome de KÖBBERLING

Il s'agit d'un tableau de lipodystrophie partielle de nature génétique.

α- Epidémiologie

Presque tous les cas rapportés concernent des femmes, cependant on ne peut pas affirmer que cette variété épargne totalement les hommes.

De nombreuses informations restent encore inconnues, notamment :

l'âge de début,

le mode de transmission,

la répartition exacte du tissu adipeux.

β- Caractéristiques cliniques

Ce sont des patients présentant une pauvreté du tissu adipeux au niveau des extrémités seulement, la quantité de graisse au niveau du visage est normale ; elle peut parfois être augmentée au niveau du tronc.

γ- Caractéristiques biologiques

La plupart des sujets atteints ont des caractéristiques biologiques communes aux lipodystrophies d'origine génétique, à savoir une hypertriglycéridémie, une hyper insulinémie et un diabète.

δ- Etiologie

L'étiopathogénie de cette maladie reste complètement inconnue pour le moment.

Il est difficile d'affirmer que le syndrome de Köbberling est une entité à part entière, pour l'ensemble des auteurs. Certains avancent même l'hypothèse qu'il

s'agirait plutôt d'une variante du syndrome de Dunnigan.

d- Lipodystrophie avec mutation du récépteur nucléaire PPARγ (90)

En 1999, l'équipe de O'Rahilly a identifié trois patients issus de deux familles différentes présentant une insulinorésistance et une hypertension artérielle.

Il s'agit d'un syndrome de transmission autosomique dominante où des mutations de PPARγ (Peroxisome proliferator-activated receptor-γ) ont été trouvées.

PPARγ est un facteur jouant un rôle très important dans la différenciation adipocytaire.

Les mutations identifiées sont au nombre de quatre : P467L, V290M, R425C et F388L.

Les patients atteints présentent une lipodystrophie discrète avec lipoatrophie périphérique.

3- Les lipodystrophies comme caractéristique clinique d'un autre syndrome génétique : les lipodystrophies syndromiques

Dans ces pathologies, la lipoatrophie n'est qu'une caractéristique clinique réalisant un autre syndrome, lui aussi de nature génétique.

Quatre pathologies particulières sont retenues, chacune pouvant parallèlement être citée comme diagnostic différentiel de la lipoatrophie dans sa forme généralisée.

a- Le syndrome de WERNER

Ce syndrome constitue une pathologie rare, très exceptionnellement observé chez l'enfant de moins de 13 ans. Il survient au plus tôt dans la seconde enfance et habituellement chez l'adolescent ou le jeune adulte.

Il représente un excellent modèle naturel du processus de vieillissement, il est également appelé « **progéria de l'adulte** ».

α- Historique

La première description est faite en 1904 par Otto Werner chez quatre frères et sœurs âgés de 31 à 40 ans présentant un aspect de vieillard avec petite taille, grisonnement des cheveux, cataracte et anomalies pseudo-sclérodermiques.

Cette description est complétée trente ans plus tard, en 1934, par Oppenheimer et Kugel, qui eux ajoutent à ce tableau une hyperglycémie, un hypogonadisme et une ostéoporose (64).

Jusqu'en 1966, de nombreux auteurs viennent compléter la liste des symptômes précédemment cités en y associant une voix haute, des calcifications localisées au niveau des tissus mous et une tendance au diabète.

C'est en 1945 que Thannhauser isole une douzaine de signes majeurs considérés comme caractéristiques de l'affection.

β- Epidémiologie

L'incidence est estimée entre 1 et 22 cas par million par Epstein et al. et entre 3 et 45 cas par million par Goto et al.

Cinq cent observations publiées dans la littérature sont dénombrées en 1997.

γ- Transmission

La **consanguinité** est un élément clé du mode de transmission de cette maladie **autosomique récessive**. C'est en 1982 que Cérimèle et al. évaluent l'incidence à 10 pour 1 million dans deux districts de Sardaigne avec une moyenne de 5 par million pour l'ensemble de l'île.(67)

Epstein et al. notent une consanguinité allant de 19 à 36% chez les caucasiens, et Goto et al. l'évaluent jusqu'à 70% dans certains isolats du nord du Japon.

δ- Caractéristiques cliniques

Il n'existe aucun symptôme à la naissance et la première enfance se déroule très normalement.

L'existence d'une petite taille, d'extrémités fines, d'anomalies cutanées, ou d'autres signes tels qu'une anomalie de la voix ou un grisonnement précoce des cheveux peuvent amener l'adolescent ou l'adulte jeune à consulter. Il n'est pas rare que le diagnostic soit posé après l'âge de 20 ans voire après 38 ans dans certains cas, même si ce diagnostic pourrait être évoqué entre 10 et 18 ans.

Le tableau clinique associe de manière plus ou moins rapide (68):

- une petite taille,

- un aspect bien caractéristique dû à une **répartition dysharmonieuse du tissu graisseux** : membres minces surtout les jambes, pieds plats, tronc assez trapu, faciès d'oiseau un peu arrondi, nez aminci parfois aquilin, narines déformées et allongées, lèvres minces, menton pointu, oreilles atrophiées,

- des modifications de la peau et des phanères : grisonnement prématuré, calvitie précoce, cils rares, sourcils peu fournis, anomalies cutanées apparaissant entre 20 et 30 ans, la peau présente un aspect tendu et atrophique lié à des pertes localisées de la graisse sous cutanée ; cet aspect pseudo-sclérodermique se retrouve surtout au niveau des chevilles et des pieds, les ongles sont déformés et il existe, par endroits, des zones d'hyper kératose ou de télangiectasies associées à une pigmentation irrégulière,

- les dents sont irrégulièrement implantées et cariées,

- une voix qui se modifie au moment de l'adolescence en devenant haut perchée, bitonale dans 50% des cas,

- une cataracte apparaît généralement vers l'âge de 20-30 ans sous la forme d'une cataracte postérieure sous-capsulaire progressant vers l'avant, révélant souvent le syndrome de Werner et pouvant évoluer vers la cécité,

- des calcifications des tissus mous et des régions péri articulaires : coudes, genoux, tendons d'Achille,

- des ulcérations apparaissant vers l'âge de 35 ans et siégeant plus volontiers au niveau des jambes et des chevilles,

- une ostéoporose diffuse est mise en évidence à la radiographie, l'atteinte est ici plus distale que vertébrale donc contrastant avec le vieillissement normal,

- un hypogonadisme : atrophie testiculaire, hypo puis aménorrhée,

- une hyper réflectivité, des troubles modérés du comportement dans 14% des cas, des anomalies éléctro-encéphalographiques chez 28% des sujets, la démence est rare,

- des troubles de la repolarisation à l'éléctrocardiogramme : sous décalage de ST, inversion de l'onde T, manifestations précoces de l'athérome, calcifications des valvules aortiques ou de la média des gros vaisseaux notamment de l'aorte.

ε- Caractéristiques biologiques

Le signe biologique le plus évocateur est **l'excrétion urinaire importante d'acide hyaluronique** témoignant des anomalies du métabolisme des protéoglycanes. Viennent s'y associer :

- des perturbations de l'immunité : abaissement du CH50, diminution de la réponse aux agents mitogènes, diminution des cellules T et des anticorps anti-lymphocytes T,

- les transaminases parfois augmentées,

- un bilan phosphocalcique normal,

- une tendance au diabète : **hyperglycémie** à jeun est retrouvée dans environ 30% des cas, diminution de la tolérance au glucose provoquant une hyperglycémie mais **sans cétose**,

- une diminution des taux de testostérone, parfois une augmentation des taux de LH, anomalies expliquant l'hypogonadisme ; cependant l'axe gonadotrope est affecté de manière très variable, les taux de FSH peuvent être normaux mais la réponse à la LHRH est souvent augmentée,

- les autres fonctions endocriniennes notamment thyroïdiennes et surrénaliennes sont normales ou très peu perturbées.

ξ- Evolution

Elle se fait vers un vieillissement prématuré aboutissant en quelques années à la mort, qui survient entre 31 et 63 ans, en moyenne vers 47 ans. Le décès est dû aux complications liées à l'athérome (fréquence de l'infarctus du myocarde) et chez 10 à 20% des patients par l'apparition de cancers touchant le sein, les ovaires, la thyroïde, la prostate, la peau, les os ou le tissu nerveux ; on note une fréquence des mélanomes malins et 50% environ de tumeurs d'origine mésenchymateuse telles que les méningiomes, les léiomyomes utérins, les fibro-adénomes mammaires, les myofibroxanthomes, les sarcomes osseux et les fibrosarcomes.

η- Etiopathogénie

La pathogénie du syndrome de WERNER reste encore obscure, plusieurs hypothèses sont rapportées :

1. **Les constituants du tissu conjonctif sont modifiés** d'où l'augmentation de l'acide hyaluronique urinaire d'après Tokunaga. Fleischmajer et al. montrent qu'il y a une augmentation des glucosaminoglycanes sulfatés dans le derme et dans les cultures de fibroblastes de Werner. Ces éléments s'accumuleraient à la surface des cellules, les modifications membranaires entraîneraient donc une diminution des capacités de prolifération cellulaire et pourraient expliquer l'expression diminuée des antigènes-HLA, la diminution des récepteurs à l'insuline et la résistance à l'insuline.

La synthèse du collagène des cultures de fibroblastes de Werner est augmentée :

Arakawa et al. ont montré qu'il y avait doublement du taux d'ARN messager du collagène par rapport au témoin, ils suggèrent donc l'existence d'anomalies de la transcription du contrôle de la synthèse du collagène par les fibroblastes.

Ces anomalies sont cliniquement responsables de l'atteinte cutanée, de l'ostéoporose, des calcifications des tissus mous et des tumeurs mésenchymateuses. L'aspect pseudo-sclérodermique de la peau reflète probablement l'augmentation globale du tissu conjonctif normal qui remplace la graisse sous-cutanée.

2. **Le potentiel de croissance des fibroblastes en culture est diminué** : Salk et al. ont mis en évidence un taux de multiplication des cultures des fibroblastes de Werner à 55% de la normale, une espérance de vie des lignées fibrinoblastiques diminuée à 27% et une incorporation de la thymidine tritiée réduite. D'autre part, Bauer et al. montrent une réponse diminuée au facteur de croissance des fibroblastes en culture, la culture de ces fibroblastes avec des fibroblastes de sujets normaux n'augmente pas leur potentiel de croissance.

Cette réduction du potentiel de croissance des cellules est en relation avec un processus de vieillissement accéléré.

3. **Un locus a été localisé en 1992 en position 8p12** (35) à la fois par les équipes de Goto et Schellenberg. Depuis cette date, le gène, appelé **gène WRN**, a été séquencé par l'équipe de Georges Martin : il comporte 35 exons et il code pour une protéine de 1432 acides aminés d'un poids moléculaire de 162,5 kilodaltons.

A l'intérieur de cette protéine plusieurs domaines ont été individualisés, le principal étant une séquence consensus DEAH hélicase qui occupe la partie centrale du gène et dont la protéine possède une activité 3'5' hélicase semblable à celle de la famille des Rec Q hélicases très largement répandue dans le génome.

Un second domaine, situé en amont près de l'extrémité N-terminale, code pour une 3'5' exonucléase.

Ces deux domaines sont séparés par une séquence répétée agissant comme un activateur de transcription. L'association d'une hélicase et d'une exonucléase est une constatation nouvelle au niveau d'un même gène jusqu'ici non observée et qui pourrait constituer une des clés de la pathogénie de ce type de vieillissement.

Du côté C-terminal, il existe deux autres domaines : HDRC ou hélicase RNase C-terminal, domaine présentant une homologie avec le domaine 3'5' exonucléase.

Seulement 10% des patients ne présentent pas de mutation au niveau du gène WRN, suggérant donc l'implication d'un autre gène situé à un locus différent.

Dans tous les autres cas, il existe des mutations dont au moins 27 ont déjà été identifiées. Quatre semblent prépondérantes chez les sujets d'origine japonaise. Globalement, ces mutations sont très variées surtout chez les sujets européens et elles répondent à trois mécanismes différents :

- le premier correspond à l'absence du signal C-terminal de localisation nucléaire NLS, la protéine tronquée ne pouvant être dirigée vers le noyau.

-le second correspond à une altération d'un ou plusieurs domaines fonctionnels du gène dont l'expression donne naissance à une protéine WRS incorrectement repliée.

- le dernier pourrait intervenir au niveau de la stabilité du transcrit de la protéine.

Quel que soit le type de mutation, il s'agit toujours de mutation non sens tronquant la protéine WRN et la rendant inactive.

Le syndrome de Werner est donc lié à une perte totale de fonction de la protéine. La grande fréquence des cancers s'expliquerait par l'instabilité génomique associée. L'ensemble des troubles tels que la cataracte, l'ostéoporose, le diabète, l'athérosclérose peuvent s'expliquer par les nombreuses implications des enzymes codées par le gène WRN et notamment l'hélicase, dans la réplication de l'ADN, sa réparation, la ségrégation des chromosomes et leur combinaison.

b- La progéria ou syndrome de HUTCHINSON-GILFORD

La progéria est une pathologie extrêmement rare décrite en 1886 par Hutchinson puis en 1897 par Gilford qui lui ont donné son nom usuel. Elle touche 1 naissance sur 4 à 8 millions et atteint les deux sexes indifféremment.

Depuis la première description, seulement 100 cas ont été identifiés dans le monde, sur tous les continents dont 5 observés en France.

α- Caractéristiques cliniques

L'âge de survenue se situe dans la deuxième année de vie, l'aspect du nouveau né à la naissance est normal.

Cette pathologie se caractérise par un *vieillissement prématuré* et *accéléré* (*gerôn* en grec signifie vieillard).

Cette pathologie se caractérise au début par *une absence de tissu adipeux de façon incomplète*, certaines régions étant respectées notamment la région pubienne, et par une dysmorphie donnant au petit enfant l'aspect d'un vieillard. Le tableau clinique associe donc : un nanisme, une calvitie, une dysmorphie faciale dite en "tête d'oiseau", une cyphoscoliose, une atrophie des organes génitaux, une athérosclérose et des problèmes cardio-vasculaires.

β- Caractéristiques biologiques

Parfois il s'associe au tableau clinique des désordres biologiques à type de dyslipidémie et d'insulinorésistance.

γ- Evolution

Une artériosclérose sévère est souvent responsable de la mort, par atteinte des artères coronaires ou cérébrales.

L'espérance de vie n'excède pas généralement 13 à 15 ans.

δ- Etiologie

Alors que cette pathologie est restée très mystérieuse jusqu'en 2003, des chercheurs français, en particulier N. Lévy (INSERM, Unité 491, Marseille) (18) et américains, notamment F. Collins ont démontré son origine génétique avec la mise en évidence d'une mutation dans le gène LMNA situé sur le bras long du chromosome 1. Les chercheurs ont travaillé sur un échantillon d'ADN d'un enfant atteint de progéria et décédé. La découverte d'un nouveau patient atteint par la maladie a permis de confirmer la mutation de l'exon 11 du gène de la lamine.

C'est l'identification en 2002, par une équipe franco-italienne de la dysplasie acro-mandibulaire comme une "laminopathie", qui a amené les chercheurs français à faire le lien avec la progéria.

Comme il a déjà été décrit dans le syndrome de Dunnigan, ce gène produit la lamine A, protéine bien connue pour son rôle dans le maintien structural de l'enveloppe entourant le noyau des cellules. Les anomalies des lamines perturbent le fonctionnement normal des cellules et leur division : la réparation et le renouvellement des tissus seraient alors altérés, responsable d'un vieillissement pathologique.

De nouvelles études sont en cours afin de savoir si d'autres mutations de la lamine ou si d'autres gènes sont impliqués dans la progéria.

Le rôle des lamines A/C demeure encore obscur. Il reste à comprendre comment les mutations des lamines peuvent aboutir à des phénotypes aussi variés, que ceux cités lors de la description du syndrome de Dunnigan, représentant pas moins de 8 pathologies différentes, regroupées sous le nom déjà cité de "laminopathies" ou de "pathologies nucléaires".

c- Le SHORT syndrome

Il a été décrit par Gorlin en 1975.

α- Caractéristiques cliniques

SHORT est un acronyme, le syndrome SHORT associe les signes suivants :

- une petite taille (Short),

- une hyperlaxité des articulations (Hyperextensibility),

- ou une dépression oculaire par fonte du tissu cellulaire orbitaire (Ocular depression),

- ou des anomalies de Rieger avec retard d'éruption dentaire (Teething delay).

La lipoatrophie atteint essentiellement la face et le tronc, elle n'évolue jamais secondairement, donnant un aspect triangulaire et vielli au visage, la peau de l'abdomen prend un aspect fripé.

Le retard de croissance intra-utérin peut faire évoquer le diagnostic en période néonatale.

β- Evolution

L'évolution est souvent marquée par des complications oculaires, notamment le glaucome.

γ- Etiologie

Ce tableau clinique a longtemps été considéré comme ayant une transmission autosomique récessive.

Cependant une observation clinique faite par Koenig, en 2003, démontre une forme atteignant une mère et son fils. Dans la littérature, on retrouve cinq cas de transmission entre parents et enfants, notamment une observation de transmission père/fils : un mode de transmission autosomique dominant est retenu aujourd'hui.

Aucune donnée en génétique moléculaire ou chromosomique n'est disponible pour le moment.

d- Le syndrome de WIEDEMANN-RAUTENSTRAUCH (82)

Ce sont des sujets qui présentent une absence totale de tissu adipeux sous cutané très tôt, dès la naissance.

Cette pathologie entre dans le cadre des diverses variétés de progéria de l'enfance, c'est un tableau de progéria néonatale : on parle d'ailleurs de "WIEDEMANN-RAUTENSTRAUCH neonatal progeroid syndrome".

C- LES LIPODYSTROPHIES SECONDAIRES, NON GENETIQUES

Elles représentent 40 % de l'ensemble des syndromes lipodystrophiques.

1- Le syndrome de LAWRENCE ou lipoatrophie généralisée acquise

a- Historique

La première observation de lipodystrophie généralisée acquise est rapportée par Ziegler en 1928 : elle concerne une femme de 27 ans qui consulte pour la première fois le 12 février 1925 dans le cadre de placards érythémateux disséminés.

A l'occasion d'un épisode d'épigastralgies, l'examen clinique révèle une splénomégalie et une hépatomégalie. En même temps une polydipsie avec polyurie et une glycosurie apparaissent. Le médecin est alors frappé par l'absence totale de graisse, la fermeté de l'ensemble de la musculature, les extrémités d'allure androïde, les tâches brunâtres sur le tronc, les aisselles et les cuisses. Le rein gauche semble trop gros.

La deuxième observation est faite par Hansen et Mac Quarrie en 1940 : elle concerne un petit garçon âgé de quatre ans et demi qui présente dans les suites immédiates d'une pathologie infectieuse qui ressemblait aux oreillons, une lipoatrophie généralisée et une accélération de la vitesse de croissance.

Il décède à neuf ans et demi d'une hémorragie digestive cataclysmique.

L'autopsie permet de constater l'absence de pannicule adipeux et l'absence de graisse abdominale autour des viscères. La rate pèse 530 grammes et le foie 950 grammes. Il s'agit d'un foie de cirrhose. Il existe également une fibrose pancréatique avec de rares îlots de Langerhans au niveau du pancréas.

La troisième observation date de 1942 par Duncan à propos d'un enfant de quatre ans.

Une observation supplémentaire est réalisée par Lawrence en 1946, qui rapprocha son observation des cas précédents notamment de Ziegler et de Hansen, donnant alors son nom à la maladie. Depuis cette date, plusieurs autres cas ont été rapportés dans la littérature.

Il est fort possible que cette pathologie soit connue depuis bien plus longtemps : l'examen de momies a rapporté qu'Aménophis IV (1372-1355 avant J.C.) présentait un visage maigre, un cou long et mince et un abdomen anormalement saillant.

b- Epidémiologie

- on dénombre environ 50 cas de lipoatrophie généralisée acquise (28),
- cette pathologie semble être trois fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme.

c- Caractéristiques cliniques

Dans la plus grande majorité des cas, la disparition du tissu adipeux sous cutané commence dans l'enfance ou à l'adolescence et s'étend sur plusieurs mois ou années.

Il a été rapporté, chez quelques patients, une fonte graisseuse en quelques semaines et dans de rares cas, une fonte en deux temps. Dans un premier temps, la disparition du tissu adipeux ne concerne qu'une partie du corps puis elle s'étend secondairement à l'ensemble de l'organisme. C'est ainsi que de rares cas de syndrome de Lawrence ont été confondus, dans un premier temps, avec des lipoatrophies partielles.

La fonte graisseuse concerne le visage, le cou, le tronc et les membres. Elle s'associe à une hypertrophie des masses musculaires et à une trop belle visibilité du réseau veineux.

D'autres signes cliniques viennent compléter le tableau :

- des signes cutanés : les lésions d'acanthosis nigricans concernent un tiers des patients,
- une hépatomégalie,
- une splénomégalie,
- un hirsutisme avec hypertrophie des organes génitaux externes,
- l'apparition de la lipoatrophie peut être précédée de nodules sous-cutanés.

d- Caractéristiques biologiques

Le tableau biologique associe des troubles du métabolisme lipidique et glucidique, il s'agit :

- d'une insulinorésistance sévère,
- d'une hyper insulinémie,
- d'une hypertriglycéridémie,
- de concentrations basses en H.D.L. cholestérol,
- de concentrations plasmatiques élevées en acides gras libres.

L'évolution de la maladie se fait vers **un diabète** jamais accompagné de cétose.

e- Caractéristiques nécropsiques

Aucune étude n'a pour le moment permis de donner une répartition précise du tissu adipeux dans ce syndrome, les différents auteurs notent simplement qu'il existe une absence de graisse au niveau de l'ensemble du tissu sous cutané ainsi qu'au niveau de la paume des mains et de la plante des pieds.

f- Etiopathogénie

Plusieurs étiologies ont été avancées jusque maintenant : à l'heure actuelle, l'origine infectieuse ou/et auto immune semble retenue.

L'idée que le syndrome de Lawrence serait secondaire à une pathologie infectieuse repose sur le fait que de nombreux patients ont présenté un tableau d'infection virale ou bactérienne, juste avant le début de la lipoatrophie.

Les pathologies infectieuses les plus fréquemment rencontrées comme « facteur déclenchant » sont : la varicelle, la rougeole, la coqueluche, la diphtérie, toutes les pneumonies, les ostéomyélites, les parotidites, la mononucléose infectieuse et toutes les hépatites.

Cependant, rien ne prouve encore que toutes ces pathologies soient directement responsables du syndrome de Lawrence.

D'autre part, certains patients présentant une lipoatrophie généralisée aquise,

sont parallèlement atteints par une maladie auto immune telle que : la thyroïdite d'Hashimoto, l'arthrite chronique juvénile, le vitiligo, les anémies hémolytiques ou les hépatites chroniques actives auto-immunes.

C'est en 1998, que Hüber a isolé des auto-anticorps dirigés contre la membrane des adipocytes (41) : il est donc tout à fait possible d'envisager que cette pathologie soit une pathologie auto-immune à part entière.

Origine infectieuse, origine auto-immune, le doute persiste : l'origine exacte du syndrome de Lawrence n'étant toujours pas clairement établie.

Dans l'étude réalisée par Capeau et al. (55), 19 patients présentant un syndrome de Lawrence ont été étudiés : 3 d'entre eux présentaient des anticorps dirigés contre leurs propres adipocytes.

Le mécanisme physiopathologique expliquant ce syndrome reste méconnu mais il semble évident qu'une composante auto-immune en soit à l'origine.

Certains auteurs continuent cependant à considérer la lipatrophie généralisée acquise comme une pathologie potentiellement de nature génétique ; cependant, le ou les gènes responsables ne semblent pas être ceux identifiés dans le syndrome de Berardinelli-Seip.

Aucune mutation du gène codant pour AGPAT2 n'a été détectée. D'autre part, aucune altération au niveau du gène codant pour la protéine "seipine" n'a été isolée chez les sujets atteints par cette pathologie.

Enfin, aucune altération moléculaire n'a été isolée au niveau du gène codant pour le récepteur à l'insuline, au niveau de l'insuline receptor substrate-1, au niveau du récepteur nucléaire PPARγ (ou peroxisome prolifération activated receptor-γ), au niveau du gène de la lamine A/C, ni au niveau de l'isoforme AGPAT1.

D'autres études en biologie moléculaire sont donc prévues afin de rechercher d'autres altérations génétiques pouvant expliquer le syndrome de Lawrence.

2- Le syndrome de BARRAQUER-SIMONS ou lipoatrophie céphalo-thoracique

a- Historique

Il s'agit d'une pathologie initialement décrite par Mitchell en 1885 puis plus tard par Barraquer en 1907 et Simons en 1911. Depuis cette description, environ 200 cas ont été retrouvés dans la littérature anglosaxone.

b- Epidémiologie

Les femmes sont trois fois plus touchées que les hommes.

Dans la majorité des cas, le début des troubles se situe avant l'âge de seize ans avec une médiane vers l'âge de huit ans.

c- Caractéristiques cliniques

Il s'agit d'une pathologie caractérisée par une perte symétrique et progressive de la graisse sous cutanée localisée au niveau de la partie supérieure du corps : elle atteint toujours le visage en premier puis s'étend au cou, aux épaules, aux extrémités supérieures et au thorax. C'est pourquoi, elle porte également le nom de lipoatrophie céphalo-thoracique.

Elle n'atteint la région inguinale et les hanches que très exceptionnellement ; dans la plus grande majorité des cas, les hanches et les membres inférieurs ne sont pas touchés.

Cette lipoatrophie partielle de la partie supérieure du corps s'accompagne d'une hypertrophie relative de la masse grasse au niveau des membres inférieurs responsable d'une apparence physique très particulière. Cet aspect se rencontre plus fréquemment chez la femme principalement après la puberté.

La disparition du tissu adipeux s'étend en règle générale sur dix huit mois mais peut parfois prendre plusieurs années.

Sur le plan clinique, cette lipoatrophie existe souvent de façon isolée mais peut parfois s'accompagner d'autres signes, comme :

- l'ensemble des signes cliniques observés dans la lipoatrophie généralisée acquise de type Lawrence,

- un tiers des patients décrits dans la littérature, ont développés des néphropathies de type glomérulonéphrites mésangiocapillaires, habituellement moins de dix ans après le début de la lipoatrophie,

- des cas de lupus érythémateux disséminé ont été rapportés concernant six patients (53,69), le diagnostic de lupus étant posé entre deux et vingt huit ans après le début de la lipoatrophie,

- d'autres pathologies auto-immunes ont été rapportées en cours d'évolution du syndrome de Barraquer-Simons, en particulier les dermatomyosites, les hypothyroïdies, les anémies pernicieuses hémolytiques, les maladies cœliaques, les rhumatismes articulaires, les artérites temporales et les vascularites leucocytoclastiques,

- des atteintes variées du système nerveux central ont été rencontrées,

- en règle générale, l'évolution n'est pas marquée par l'apparition de lésions d'acanthosis nigricans, l'examen clinique ne retrouve jamais d'hypertrophie hépatique, d'hypertrophie des organes génitaux externes ou d'hirsutisme. La femme ne présente pas non plus d'anomalie du cycle menstruel ni de stérilité.

d- Caractéristiques biologiques

Les patients atteints de lipoatrophie céphalo-thoracique développent beaucoup plus rarement une insulinorésistance et un diabète.

S'ils développent ce type de complications, elles seront moins sévères qu'au cours des autres syndromes d'insulinorésistance majeure.

e- Caractéristiques radiographiques

En 1988, un homme de 46 ans présentant une lipoatrophie partielle a bénéficié

d'une IRM (imagerie par résonance magnétique, corps entier) permettant de constater l'absence de tissu adipeux au niveau de la tête, du cou, des bras, de la poitrine et de l'abdomen, descendant jusqu' au niveau de la crête iliaque postérieure. (96)

La graisse comprise au niveau de la moelle osseuse, de la région glutéale, au niveau de la cavité orbitaire et de la cavité médiastinale est en quantité normale.

Par contre, la quantité de graisse localisée dans les régions intermusculaires, intra péritonéale, et au niveau du périnée semble plus importante.

f- Etiopathogénie

A l'heure actuelle, l'étiologie retenue serait plutôt de nature **auto-immune** avec **intervention de protéines du complément**.

En effet, plus de 90% des patients atteints par ce type de lipoatrophie présentent dans leur sang des immunoglobulines G appelées **« C3 nephritic factor ».** Les concentrations sériques en C 3 sont généralement basses alors que les concentrations en C1q, C4, C5, C6 et facteurs B et P (properdine) sont normales. Ceci conduit à penser que la voie activée dans cette pathologie est la voie alterne. La disparition de la graisse chez ces sujets pourrait être liée à l'expression de plusieurs protéines du complément comme le facteur D ou adipsine, le facteur B, la properdine, le facteur H ou encore une protéine appelée « acylation-stimulating protéin » directement dans les adipocytes.

Garg (28) dit « qu'une étude réalisée in vitro suggérait que le facteur appelé C3 nephritic factor causait la destruction des adipocytes responsables de l'expression du facteur D ». La disparition du tissu adipeux à la partie supérieure du corps s'explique par la localisation anatomique des cellules grasses exprimant le facteur D et sa grande hétérogénéité.

La lipoatrophie céphalo-thoracique n'est donc pas une pathologie d'origine génétique, cependant quelques cas familiaux ont été recensés.

Y a t-il parallèlement un mode de transmission autosomique, des groupages HLA particulièrement à risque ?

Au total, il s'agit vraissemblablement d'une lipodystrophie secondaire d'origine auto-immune.

3- Lipodystrophies et infection par le V.I.H. (virus de l'immunodéficience humaine)

L'utilisation d'antirétroviraux puissants dans le traitement des patients infectés par le VIH s'est accompagnée de l'apparition d'anomalies morphologiques et métaboliques portant le nom de **syndrome lipodystrophique**. Ce syndrome est surtout directement lié à l'utilisation d'une classe médicamenteuse particulière : **les anti-protéases**.

Il se caractérise par la disparition du tissu adipeux au niveau du visage et des membres inférieurs contrastant avec des dépôts lipidiques au niveau abdominal, au niveau de la région péri-mammaire et au niveau de la base de la nuque.

Ce syndrome atteint plus de 60% des patients traités par antiprotéases, il survient entre 2 et 18 mois après le début de traitement avec une médiane à 10 mois dans une étude réalisée par Carr. (13)

a- Description clinique du syndrome lipodystrophique

La présentation clinique de ce syndrome est variable. Plusieurs études successives ont révélé le lien entre la prise d'antiprotéases et ce syndrome :

- Une première publication en 1998 rapporte 8 cas chez des patients traités par indinavir (94) : deux d'entre eux présentent une lipoatrophie des membres inférieurs associée à une augmentation de la graisse viscérale, les autres patients présentent plutôt un aspect cachectique avec perte du tissu adipeux au niveau de la face.

- Une seconde étude (52) rapporte une accumulation de graisse au niveau de la nuque liée cette fois à la prise d'indinavir et de nelfinavir, ceci chez huit patients.

- Une troisième étude rapportée en 1998 concerne trois groupes de 10 patients, deux groupes prennent de l'indinavir, le troisième (groupe témoin) n'a jamais bénéficié d'antiprotéases. Une tomodensitométrie abdominale réalisée chez tous ces patients a permis de constater une augmentation de la graisse intra

abdominale (omentale, mésentérique, rétro péritonéale), cette augmentation est associée à une perte du tissu adipeux sous cutané chez les patients traités par indinavir.

- Une quatrième étude (13), étude transversale regroupant 116 patients, tous traités par antiprotéases. Cette étude a permis de retrouver un syndrome lipodystrophique chez 74 patients soit 64% après quatorze mois de traitement. Tous les patients lipodystrophiques présentaient une hypertriglycéridémie, une hyper insulinémie et une augmentation des taux sériques en peptide C alors que la glycémie était normale sauf chez trois d'entre eux, diabétiques.

b- Etiopathogénie

Certains facteurs semblent prédisposer à la survenue de ce syndrome :

- l'ancienneté de l'infection par le VIH,

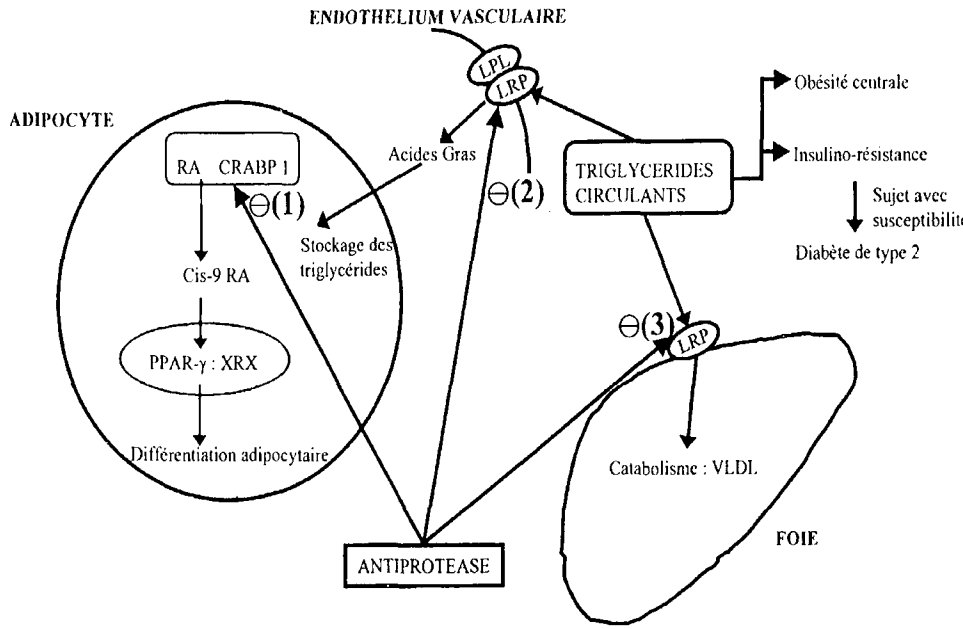
- la durée du traitement par antiprotéases : plus elle est longue, plus le sujet semble exposé,

- toutes les antiprotéases sont concernées mais les traitements par ritonavir et/ou saquinavir semblent plus concernés.

Le mécanisme exact de ce syndrome n'est encore pas connu.

Plusieurs hypothèses ont été avancées : certains auteurs retiennent l'implication directe des antiprotéases et d'autres y voient le rôle joué par l'infection VIH elle-même, puisque de tels syndromes ont été décrits chez des sujets séropositifs pour le VIH et n'ayant jamais été traités par antiprotéases.

Une hypothèse étiologique est particulièrement retenue, celle de Carr en 1998 (13) :



Les antiprotéases ont comme objectif principal de se fixer sur leur récepteur au niveau des protéases virales.

Cependant, l'auteur rapporte qu'il existerait une analogie de structure entre le récepteur des antiprotéases sur les protéines virales et la région C-terminale du récepteur cytoplasmique de l'acide rétinoïque appelé cytoplasmic retinoïd-acid binding protéine type 1ou CRABP-1. Ce récepteur ou CRABP-1 se lie à l'acide rétinoïque et le transforme en forme 9-Cis donnant naissance à une molécule appelée Cis-9 retinoïc acid. Cette forme se fixe normalement à son récepteur, le RXR ou retinoïd X receptor. L'association de ce RXR avec une autre molécule appelée PPAR-γ (peroxysome prolifération actived receptor type γ) dans l'adipocyte, permet sa différenciation et sa multiplication.

Les antiprotéases, en se liant à la protéine CRABP -1, la bloquent, empêchant ainsi la cascade des évènements permettant normalement la différenciation et la multiplication adipocytaire. Ceci serait donc responsable de l'apoptose des adipocytes concernés.

D'autre part, l'auteur décrit une seconde analogie de structure avec le récepteur des protéines de transport des lipides, notamment les LDL ou low density lipoprotéine. Ces récepteurs sont habituellement présents à deux endroits différents, un au niveau de l'endothélium des vaisseaux et un second au niveau du foie. Les

antiprotéases en reconnaissant ce récepteur, s'y lient et favorisent ainsi l'hypertriglycéridémie par diminution du captage des lipoprotéines riches en triglycérides.

Il existe une analogie de 58% avec la région C-terminale du récepteur cytoplasmique de l'acide rétinoïque et une analogie de 63% avec le récepteur des lipoprotéines type LDL.

Ces homologies expliqueraient la disparition du tissu adipeux sous cutané, l'hypertriglycéridémie et donc l'insulinorésistance secondaire.

Il existe vraisemblablement d'autres mécanismes pouvant expliquer ce syndrome, notamment :

- un rôle direct des antiprotéases qui pourraient diminuer la clairance à l'insuline donc de ce fait être responsable d'un hyperinsulinisme et d'une insulinorésistance,

- un rôle direct de l'infection par le VIH : certaines molécules comme le TNF-γ sont connues pour leur action anti-adipogénique. Cette molécule est normalement élevée dans les processus infectieux et de ce fait lors des infections par le VIH puisqu'il s'agit d'une cytosine de l'inflammation. Ce TNF-γ est responsable d'une dédifférenciation des adipocytes matures.

Au total, les syndromes lipodystrophiques touchent 30 à 50% des patients traités par antiprotéases.

L'origine de ce syndrome semble être **multifactorielle** : responsabilité retenue du virus VIH lui même, du terrain génétique, de la réponse immunitaire et des molécules thérapeutiques antirétrovirales et notamment des antiprotéases puisqu'elles ont un effet inhibiteur direct sur la différenciation adipocytaire ; un des facteurs principaux restant tout de même selon les différentes études, la durée d'exposition totale aux thérapies antirétrovirales.

4- Les lipoatrophies localisées (28)

a- Les lipoatrophies partielles induites par les thérapeutiques injectables.

Ces phénomènes très particuliers semblent pouvoir s'observer avec toutes les thérapies s'administrant par injection.

Ces effets secondaires se rencontrent fréquemment lors des insulinothérapies notamment avant l'utilisation des insulines purifiées et des insulines humaines. Outre les impuretés des anciennes insulines, d'autres mécanismes peuvent être invoqués expliquant ces effets iatrogènes comme la présence de lipases, les micro traumatismes répétés liés aux injections ou encore une potentielle origine auto immune. La présence à taux élevés d'anticorps anti-insuline, les dépôts d'immunoglobulines A et C 3 au niveau des zones de lipodystrophies et l'efficacité de la corticothérapie locale sont des éléments évocateurs d'une origine auto immune à ce désordre.

Dans quelques cas, une production locale très élevée de TNFα (tumoral necrosis factor α) pourrait expliquer une dédifférenciation adipocytaire.

Outre les insulines, d'autres médications peuvent être la cause de syndromes lipodystrophiques : notamment les stéroïdes, les antibiotiques ainsi que les traitement antirétroviraux par antiprotéases lors d'infections à VIH.

b- Les lipodystrophies partielles induites par la pression

Des pressions répétées produites contre certaines régions de l'organisme peuvent être à l'origine de zones de lipodystrophie : ceci peut être le résultat de microtraumatismes répétés ou de zones à perfusion réduite.

Par exemple, une hyperpression répétée au niveau de la cuisse par un "washbowl" (planche à laver) entraine des lésions de lipodystrophie semi-circulaire localisées au niveau des zones d'appui (39) ; lorsque l'hyperpression est évitée, la lipodystrophie s'améliore et disparait.

c- Les panniculites focales (84)

Certains cas de panniculite focale ont été observés dans des zones de lipodystrophie localisée. Pour le moment, aucun des cas décrits n'a évolué vers une lipoatrophie généralisée.

Certains patients atteints de panniculite focale présentent dans leur sérum des anticorps anti-nucléaires et des anticorps anti-ADN double brin, et sont parfois porteurs de pathologies de nature auto-immune telle que le lupus érythémateux disséminé par exemple.

Ce type de désordre reste cependant mal connu puisque certaines zones d'ombre subsistent, notamment le fait que ces lésions répondent plutôt favorablement à une corticothérapie locale ou générale.

d- Les lipodystrophies centrifuges

α- Epidémiologie

Depuis la description faite par Imamura et al. en 1971 (42), environ 100 cas ont été rapportés de lipodystrophies dites centrifuges, ces patients sont pratiquement tous originaires du Japon, de Corée et de Singapour.

L'âge de début se situe habituellement avant trois ans.

β- Caractéristiques cliniques

Cette pathologie se caractérise par une perte centrifuge de la graisse sous cutanée au niveau de l'abdomen et des régions adjacentes associée à un léger érythème à la périphérie.

En plus de cette lipoatrophie partielle, la moitié des patients, environ, présentent des adénopathies régionales.

γ- Caractéristiques anatomo-pathologiques

Les différentes études anatomo-pathologiques révèlent l'existence d'une réelle

atrophie du tissu adipeux bien localisée, associée à une accumulation de lymphocytes et d'histiocytes dans les régions adjacentes voisines.

δ- Evolution

De façon très spécifique à cette lipodystrophie, la progression de la maladie semble s'arrêter entre 3 et 8 ans dans approximativement la moitié des cas. D'autre part, plus de la moitié des patients retrouvent leur aspect antérieur spontanément.

ε- Etiologie

Aucune étiologie n'a été mise en évidence : il n'y a pas dans le sérum de ces malades d'auto-anticorps comme il est parfois retrouvé dans le sérum des malades porteurs de panniculites focales. De plus, dans ces cas de lipodystrophie dite centrifuge, la corticothérapie semble inefficace.

e- Les lipodystrophies idiopathiques

Quelques cas rencontrés de lipodystrophie partielle ne peuvent pas être considérés comme génétique ou secondaire et sont de ce fait classés et répertoriés en lipodystrophie partielle idiopathique (67).

D- AUTRES TABLEAUX AVEC ANOMALIES DU TISSU ADIPEUX

1- Le syndrome de DONOHUE et USHIDA ou le lepréchaunisme

a- Historique

En 1948, une observation d'un nouveau-né de sexe féminin est rapportée par Donohue : cet enfant présentait l'apparence d'un elfe associant plusieurs anomalies des glandes endocrines. L'appellation de « dysendocrinisme » est alors retenu.

En 1954, une deuxième observation est présentée par Donohue et Ushida concernant un second enfant appartenant à la même famille. Il s'agit d'une petite fille

dont l'aspect physique était proche du premier enfant.

Le terme de lepréchaunisme est alors proposé du fait de l'aspect particulier de ces jeunes enfants : faciès vieillot et "grotesque" associé à un nanisme, à un hirsutisme et à une émaciation extrême.

Le **lepréchaune** est en fait un gnome issu de folklore irlandais décrit comme un nain chevelu avec de grandes oreilles, malicieux, hantant les chaumières à la recherche de trésors égarés.

b- Fréquence et transmission

Le mode de transmission est **autosomique** et **récessif**.

Les filles semblent cependant plus souvent atteintes que les garçons.

Dans la plus grande majorité des cas, la grossesse est menée sans anomalie, mais Donohue, notamment, note un arrêt du développement intra-utérin au septième mois de grossesse, le retard de croissance intra-utérin et la prématurité se rencontrent très fréquemment.

Les parents sont normaux mais la **consanguinité** est un élément fréquemment rencontré.

c- Caractéristiques cliniques

- un faciès très particulier de "gnome", signe clinique le plus caractéristique de la pathologie : le visage est triangulaire, ridé, vieillot ; la chevelure est abondante, son implantation est basse sur le front, la nuque et les tempes ; les yeux sont proéminents et présentent un hypertélorisme le plus souvent ; le nez est large et les oreilles sont grandes, basses implantées ; les lèvres sont épaisses, quelques observations font état d'une micrognathie ou d'une protrusion du maxillaire supérieur avec hypertrophie gingivale. Quelques auteurs rapportent une protrusion de la langue avec hypersialorrhée (38).

- un retard du développement staturopondéral, parfois très important, donnant un aspect cachectique : le nanisme est important, *la disparition de la graisse sous cutanée est complète* et l'atrophie musculaire est majeure,

- des difficultés alimentaires avec anorexie et vomissements,

- une distension abdominale sans hépatomégalie, sans splénomégalie ; une hernie ombilicale fréquente, une hernie inguinale notée dans quelques cas,

- une hypertrophie des organes génitaux externes, il s'agit là du deuxième signe clinique le plus évocateur du diagnostic, cette hypertrophie survient dans les deux sexes sous forme d'un macropénis chez le petit garçon et d'une hypertrophie clitoridienne et des petites lèvres chez la petite fille ; il est également retrouvé une hypertrophie mammaire apparaissant sous la forme d'une saillie des mamelons ; d'autre part les testicules semblent de taille normale mais les ovaires sont le plus souvent polykystiques,

- un hirsutisme, encore un symptôme clé du diagnostic : il existe dans les deux sexes dès la naissance, d'ailleurs le nouveau-né est recouvert de lanugo,

- des anomalies de nature dermatologique : l'absence complète de tissu adipeux sous cutané confère à la peau un aspect ridé, plissé, une peau dite "trop ample" ; des zones d'acanthosis nigricans peuvent être retrouvées ; d'autres caractéristiques dermatologiques sont décrites comme une rugosité péri-orificielle, des anomalies ungéales avec hypoplasie ou dysplasie, une sécheresse cutanée, un prurit, une distension du réseau veineux superficiel au niveau des membres et du crâne, l'existence d'angiomes plans et enfin une odeur très particulière proche de celle du "moisi",

- un retard du développement psychomoteur et un retard mental viennent compléter le tableau clinique dans la plus grande majorité des cas,

- d'autres signes cliniques peuvent s'associer mais de façon inconstante : un souffle systolique à l'auscultation cardiaque, des accès de cyanose, de tachycardie et de dyspnée vraisemblablement corrélés à l'existence d'une cardiopathie ; des extrémités larges en battoirs ou à l'inverse un raccourcissement des phalanges, une brachydactylie, parfois des pieds et des mains bots ; le crâne est parfois le siège de fontanelles larges ; enfin quelques

cas sont retrouvés d'ictère, de prolapsus rectal, de sténose du pylore ou de sujets présentant un cou court et large.

d- Caractéristiques biologiques

Le diagnostic repose essentiellement sur des perturbations du métabolisme glucidique.

L'anomalie biologique essentielle est l'hyperinsulinémie avec résistance à l'insuline : elle caractérise ce syndrome et est en règle générale considérable.

D'autres perturbations viennent s'ajouter à celle-ci comme :

- une hypokaliémie,
- une hypercalciurie,
- une protéinurie de type tubulaire,
- des phases de glycosurie normoglycémique,
- une hypercholestérolémie, parfois une hypocholestérolémie,
- parfois une élévation de la testostérone et des oestrogènes,
- une augmentation du peptide C,
- une anémie,
- des perturbations des fonctions hépatiques : les transaminases, la bilirubine et les phosphatases alcalines peuvent être élevées,
- une augmentation de l'urée et de la créatinine plasmatique peut être également constatée.

e- Caractéristiques anatomo-pathologiques

- Une hyperplasie importante des îlots de Langerhans du pancréas avec hyperplasie des cellules β.
- De très gros ovaires kystiques.
- Au niveau des reins, les tubes sont dilatés et contiennent des calcifications.
- Une atrophie du tissu lymphoïde, notamment du thymus le plus souvent décrit comme ayant un aspect d'involution.
- Le tissu hépatique peut être le siège d'anomalies de type surcharge en fer et/ou en glycogène.

f- Evolution

Le pronostic de cette maladie est mauvais puisque l'évolution est le plus souvent mortelle dans environ 66% des cas. Le décès survient dans les six premiers mois de vie dans la plus grande majorité des observations.

Le décès est souvent brutal ou lié à un tableau d'infection grave notamment broncho-pulmonaire.

Lorsque l'enfant survit, il conserve un retard de croissance staturo-pondérale et un retard du développement psycho-moteur important.

Aucun traitement n'a pour le moment fait la preuve de son efficacité ; c'est notamment le cas des thérapeutiques servant à lutter contre la dénutrition.

g- Etiopathogénie

Il s'agit d'une pathologie due à des *mutations dans le gène du récépteur de l'insuline* transmis sur un mode récessif : mutation 19p13.2. La présence de cette mutation est actuellement nécessaire au diagnostic.

2- Le syndrome de RABSON-MENDENHALL

Il s'agit d'un syndrome très rare, entrant dans le cadre des syndromes d'insulinorésistance sévère.

a- Transmission

Il se transmet selon un mode **autosomique récessif** et atteint les enfants nés d'unions **consanguines**. Il se révèle au cours des premiers mois de vie.

b- Caractéristiques cliniques

Les enfants atteints par ce syndrome, présentent :

- un retard de croissance intra-utérin, très fréquent et un retard de croissance staturo-pondérale ensuite,

- une *atrophie du tissu graisseux sous cutané*,
- une hypotrophie des masses musculaires,
- une hypertrophie des organes génitaux externes : macropénis et hypertrophie clitoridienne,
- un hirsutisme,
- un faciès acromégaloïde,
- une peau sèche, épaisse et hyperpigmentée ; des ongles épais,
- une atteinte dentaire se caractérisant par l'apparition très précoce des dents, parfois au cours de la vie intra-utérine ou par des malformations touchant l'émail notamment,
- une atteinte cutanée avec mise en évidence de lésions d'acanthosis nigricans siègeant essentiellement au niveau des plis du coude et des plis axillaires et inguinaux,
- l'examen clinique retrouve très fréquemment une hépatomégalie.

c- Caractéristiques biologiques

Ce syndrome se caractérise par un hyperinsulinisme évoluant vers un diabète. Il n'existe pas de trouble du métabolisme lipidique.

d- Caractéristiques radiographiques

Il existe une hypertrophie de l'hypophyse et du cortex surrénal retrouvée au scanner.

e- Etiopathogénie

Il s'agit d'une pathologie d'origine génétique, avec *mutation du gène du récépteur de l'insuline.* (92)

f- Evolution

Elle est péjorative durant l'enfance puisqu'il s'agit d'une insulinorésistance extrême évoluant vers un diabète difficile à maîtriser.

Certaines unités de diabétologie pédiatrique ont essayé de traiter cette maladie en utilisant des doses très importantes d'insuline et/ou des injections d'IGF1 (insulin-like growth factor) recombinant.

L'espérance de vie peut atteindre quelques années.

3- Les syndromes d'insulinorésistance extrême avec acanthosis nigricans et hyperandrogénisme de type A, B et C de KAHN

Cette maladie touche les femmes, souvent jeunes.

a- Caractéristiques cliniques

Le tableau clinique associe :

- des signes d'hyperandrogénisme,
- des signes cutanés de type acanthosis nigricans, celui-ci étant localisé essentiellement au niveau du creux axillaire, de la nuque et de l'aine,
- une aménorrhée primaire,
- parfois une obésité.

b- Caractéristiques biologiques

Les perturbations biologiques concernent le métabolisme des glucides : hyperinsulinémie et insulinorésistance.

c- Caractéristiques échographiques

L'échographie abdomino-pelvienne retrouve deux ovaires volumineux, polykystiques.

d- Classification : types A, B et C de KAHN

Les divers travaux de Kahn en 1976 et de Bar en 1978 permettent de différencier plusieurs types :

- *Le type A* : souvent familial, dans 5 à 10 % des cas, il est dû à des mutations du gène du récépteur à l'insuline.

- *Le type B* : acquis, l'insulinorésistance est due à une diminution de la réceptivité des récepteurs à insuline, elle même liée à la présence d'autoanticorps anti-récépteurs à l'insuline. Ce type est d'ailleurs le plus souvent associé à d'autres anomalies auto-immunes.

- *Le type C* : l'insulinorésistance est corrélée à une perturbation du fonctionnement cellulaire localisé au niveau "post-récepteur", ces récepteurs étant normaux en quantité et en qualité.

4- Le syndrome d'émaciation diencéphalique ou cachexie diencéphalique de RUSSEL

Il s'agit d'une pathologie décrite la première fois en 1951 par Russel.

a- Caractéristiques cliniques

Le tableau clinique associe :

- un amaigrissement rapide en quelques mois conduisant à la cachexie d'où son nom, avec néanmoins conservation de l'appétit,

- cet aspect amaigri est lié à *la disparition totale du tissu adipeux sous cutané*, seules les boules de Bichat persistent,

- cette fonte graisseuse est responsable secondairement d'un aspect d'hypertrophie des masses musculaires,

- ce tableau s'associe parfois à une accélération du développement staturo-pondéral donnant un aspect acromégaloïde avec notamment des mains en battoirs,

- d'autres signes cliniques peuvent venir compléter ce tableau : une hyperactivité psychomotrice, une pâleur, une hypotension et une hypothermie,

- il n'existe pas d'hépatomégalie.

b- Caractéristiques biologiques

Il n'y a pas de trouble franc du métabolisme lipido-glucidique.

c- Caractéristiques radiographiques

Le diagnostic de syndrome de Russel repose sur l'imagerie diagnostique avec la découverte à la tomodensitométrie cérébrale d'une tumeur du tronc cérébral (essentiellement de type astrocytome) d'évolution plus ou moins rapide.

5- Les situations de grande pauvreté affective

Ces situations bien particulières peuvent être responsables d'un tableau clinique proche des syndromes lipodystrophiques.

Hopwood (40) rapporte une observation d'un nourrisson de 17 mois présentant une hypotonie généralisée, une *disparition complète du tissu adipeux sous cutané*, un hirsutisme, un retard psycho-moteur et une saillie des mamelons.

L'hospitalisation de cet enfant a conduit à une disparition rapide de cet aspect, avec même accélération de la vitesse de croissance.

6- Certaines maladies du tissu conjonctif

a- Le syndrome d'élastolyse généralisée

Il est décrit par Goltz en 1965 et se caractérise par une peau trop abondante, anélastique, des oreilles pendantes, des hernies ombilicales et inguinales, des veines saillantes et une *quasi disparition du tissu adipeux sous cutané.*

L'examen histologique retrouve une absence de fibres élastiques fines, une réduction et un raccourcissement des fibres élastiques du chorion et une augmentation

du matériel mucopolysaccharidique. La microscopie électronique confirme la dégénérescence granulaire des fibres élastiques alors que les fibres collagènes et les éléments cellulaires sont préservés.

b- Le syndrome de DALLAIRE (17)

Ce syndrome est décrit par Dallaire en 1976.

Il se rapproche du syndrome de Berardinelli-Seip du fait de l' existence de perturbations du métabolisme glucidique.

Sur le plan clinique, les traits sont plutôt lepréchaunoïdes puisque l'on y retrouve ce faciès caractéristique, le retard staturo-pondéral et le retard psychomoteur. L'auscultation cardiaque met en évidence un souffle systolique en rapport avec une hypoplasie des artères pulmonaires périphériques, une sténose pulmonaire et une insuffisance tricuspidienne.

Ce syndrome se caractérise, à l'examen histologique par une nette diminution des fibres élastiques du chorion, le tissu élastique restant, est quant à lui constitué de bandes plus épaisses et plus courtes que la normale.

c- Diagnostic différentiel avec le syndrome de Berardinelli-Seip

Certains critères essentiels au diagnostic de lipoatrophie congénitale généralisée comme l'apparence physique très spécifique, l'hypertrophie des organes génitaux externes, l'acanthosis nigricans et l'hyperinsulinisme n'existent pas au cours de ces maladies du tissu conjonctif rendant ainsi le diagnostic différentiel plus aisé.

7- Les retards de croissance intra-utérins graves

Ils sont responsables d'un amaigrissement global avec aspect de lipoatrophie généralisée.

8- Toutes les autres situations entraînant une fonte de la graisse sous cutanée

La disparition du tissu adipeux sous cutané est le plus souvent associée à une fonte de la masse musculaire.

Dans ces cas là, il n'existe pas d'intolérance au glucose, pas d'insulinorésistance et pas d'hypertriglycéridémie : ce sont donc toutes les situations de **dénutrition chronique** :

- les malnutritions,
- les famines,
- les anorexies mentales,
- les syndromes de malabsorption,
- les thyrotoxicoses,
- les diabètes sucrés sévères non équilibrés,
- les insuffisances surrénaliennes,
- les cachexies cancéreuses,
- le syndrome d'immunodéficience acquise et toutes les infections sévères chroniques associées.

APPROCHES THERAPEUTIQUES DES LIPODYSTROPHIES

A- Introduction

L'ensemble de ces syndromes lipodystrophiques, tous extrêmement rares et pour lesquels aucune étiologie précise n'est encore retenue, conduit sur le plan pratique à des difficultés dans la prise en charge thérapeutique.

Il existe plusieurs volets dans la prise en charge thérapeutique des patients atteints de syndrome lipodystrophique : outre l'aspect dysmorphique, la gravité de ces pathologies tient aux anomalies métaboliques qui les accompagnent, notamment :

- l'insulinorésistance majeure conduisant progressivement à un diabète, toujours très difficile à équilibrer,

- les complications diabétiques : oculaires, neurologiques et rénales,

- l'hypertriglycéridémie sévère avec un risque important de pancréatite aiguë,

- la stéatose hépatique se compliquant de cirrhose.

Toutes ces anomalies sont de prise en charge très difficile car aucun traitement bien spécifique n'est encore disponible, le pronostic reste donc toujours réservé.

B- Moyens divers

1- La chirurgie esthétique

Un traitement utilisant la chirurgie esthétique a été tenté chez des patients présentant une lipodystrophie. La transposition de muscles faciaux, la pose de prothèses siliconées ou d'autres implants dans les joues ont déjà été proposées (28).

Quelques patients atteints de lipoatrophie partielle secondaire ont bénéficiés de la transplantation de tissu adipeux provenant de l'abdomen ou des hanches et implanté au niveau de la face : cette intervention n'a malheureusement pas eu de succès.

Garg et son équipe (28) ont réalisé des liposuccions ou lipectomies chez des sujets présentant un tableau de lipoatrophie partielle secondaire afin d'éliminer

l'excès de graisse localisé notamment au niveau du visage et du cou.

En ce qui concerne les lésions d'acanthosis nigricans, surtout lorsqu'elles atteignent les femmes, aucun traitement spécifique n'est encore disponible à l'heure actuelle. Un régime diététique enrichi en huile de poisson a permis d'améliorer certains acanthosis nigricans chez des patients atteints de lipoatrophie généralisée (76). Des améliorations ont également été rencontré lors du traitement de ces lésions par des dérivés de la vitamine A comme l'*etretinate* ou *TIGASON*^{R} (63).

2- Les règles hygiéno-diététiques

Il parait évident qu'une *prise en charge diététique* spécifique est à instaurer chez tous les patients atteints de lipodystophie avec insulinorésistance. Cependant le régime « idéal » n'est encore pas clairement établi.

Globalement, un régime pauvre en graisse est plutôt recommandé chez les sujets présentant une hypertriglycéridémie extrême.

Le traitement consiste à substituer le plus possible les acides gras à longue chaîne par des triglycérides à chaînes moyennes ou par des acides gras polyinsaturés (81), sans que le résultat et le bénéfice ne soient assurés. De toute évidence, le fait de diminuer les taux sériques de triglycérides et de sucres ne peut que réduire les risques déjà encourus par un diabète mal équilibré ou/et par une dyslipidémie.

Certains patients atteints de lipoatrophie généralisée secondaire ont bénéficiés d'un traitement diététique basé sur la diminution des apports globaux (71) : ceci a entraîné une normalisation du métabolisme de base (toujours élevé au cours des syndromes lipodystrophiques). Cependant, le bénéfice de cette prise en charge à long terme n'est pas assuré, ce d'autant plus que les enfants atteints de lipoatrophies généralisées doivent pouvoir consommer assez de calories pour pouvoir « grandir » dans de bonnes conditions.

Concernant notre patient, la réduction des apports caloriques globaux associée à une supplémentation de l'alimentation en triglycérides à chaînes moyennes (LIPROCIL^R dans chaque biberon) a permis une nette amélioration biologique avec disparition de l'hyperglycémie et normalisation de la triglycéridémie.

L'activité physique a une place prépondérante. En effet, en activant dans le muscle l'AMP kinase, l'exercice physique favorise la translocation des transporteurs du glucose (GLUT4) et l'entrée suivie de la dégradation mitochondriale des acides gras.

Aucune étude spécifique de l'effet de l'exercice physique n'a été menée dans les lipodystrophies génétiques. Par contre, l'effet favorable de l'exercice physique (marche, vélo, natation) a été prouvé dans les lipodystrophies liées aux VIH avec une amélioration de la sensibilité à l'insuline et une amélioration du bilan lipidique.

Enfin, devant l'insulinorésistance et la dyslipidémie qui sont des facteurs de risque cardio-vasculaire, il convient de *lutter contre le tabagisme* et *l'hypertension artérielle.*

3- Les hypoglycémiants

Aucune étude n'a encore testé l'efficacité réelle des traitements par hypoglycémiants notamment l'insuline, les biguanides, les sulfamides et les thiazolidinediones, même si ces médicaments sont classiquement utilisés pour contrôler les hyperglycémies et les diabètes des patients atteints de syndromes lipodystrophiques.

Quelques cas ont été décrits de patients bénéficiant de doses très élevées d'insuline, plus de 2,000 unités par jour, pour pouvoir contrôler leur hyperglycémie (28).

Un équilibre de la glycémie est important pour prévenir les complications du diabète à long terme telles que les néphropathies, les rétinopathies, les neuropathies, afin d'atténuer la dyslipidémie et les complications possibles de l'athérosclérose.

Il convient de proposer la metformine en première intention pour lutter contre l'insulinorésistance des lipodystrophies.

4- Les hypolipémiants

Les hypertriglycéridémies sévères semblent pouvoir être traitées par des

molécules comme les *fibrates*. Ils activent le facteur transcriptionnel PPARα, stimulent la lipoprotéine lipase, diminuent le taux de VLDL et augmentent le transport inverse du cholésterol des tissus périphériques vers le foie.

Les *statines*, qui ont une moindre efficacité par rapport aux fibrates, sont néanmoins indiquées en cas d'élévation du LDL-cholésterol. La seule statine utilisable chez les patients traités par antiprotéases est la pravastatine.

De façon occasionnelle, certains sujets peuvent avoir besoin d'une association *fibrates/statines*.

Il est possible d'avoir recours également aux acides gras polyinsaturés (81).

La *niacine* ou *vitamine B3* a également été utilisé (28).

Il s'agit d'un facteur important de nutrition cellulaire, impliqué dans de nombreuses fonctions métaboliques, notamment celles des glucides mais aussi celles des graisses. Cette vitamine permet de libérer de l'énergie à partir de ces nutriments, favorise la circulation sanguine, réduit le taux de cholésterol et de triglycérides et est essentielle à la synthèse d'hormones telles que l'insuline, la progestérone, la testostérone ou les oestrogènes.

Cependant, elle peut majorer l'hyperglycémie et induire de ce fait une insulinorésistance : il est donc désormais recommandé de ne pas utiliser cette molécule.

Il faut noter que les traitements contraceptifs oraux et les traitements substitutifs de la ménopause à base d'œstrogènes sont contre indiqués chez les femmes atteintes de syndromes lipodystrophiques, ces thérapeutiques pouvant aggraver l'hypertriglycéridémie.

5- Problème de la stéatose hépatique

Elle est présente dans tous les syndromes lipodystrophiques. Elle peut se compliquer de cirrhose, d'hypertension portale, d'insuffisance hépatique.

Ces anomalies hépatiques doivent être prises en charge en milieu spécialisé : les traitements par thiazolidinediones ou leptine apporteront peut être une réponse.

6- Le syndrome des ovaires polykystiques

Le traitement par metformine et/ou thiazolidinediones pourrait être utile pour améliorer la fonction ovarienne. D'autres études seront nécessaires pour évaluer ces traitements.

7- Utilisation de la leptine à visée thérapeutique

Dans un premier temps, la leptine a été utilisée comme traitement chez les sujets présentant un déficit en leptine. L'efficacité d'un traitement par l'hormone recombinante chez une jeune patiente présentant un déficit en leptine a été rapportée en 1999. (23)

En effet, l'injection par voie sous cutanée et journalière d'une dose calculée afin d'obtenir un pic de concentration équivalente au 1/10 de la concentration normale pour l'âge et la composition corporelle a permis de normaliser très rapidement la prise alimentaire d'un petite fille de 9 ans et d'aboutir ainsi à un perte de poids de 94 à 78 kg en un an.

Cette observation a de ce fait permis de démontrer l'efficacité thérapeutique de la leptine chez des patients présentant un déficit en leptine. Cinq cas d'un tel déficit étaient référencés en 1998.

C'est ainsi qu'est née l'idée que cette hormone pourrait avoir une efficacité chez des sujets obèses. Les résultats des différents essais ont été cependant, beaucoup plus décevants puisque seules de très fortes doses, augmentant de 20 à 30 les concentrations sanguines, ont entraîné une baisse du poids corporel.

Des modèles murins de lipoatrophie ont pu être obtenus : ils présentent des taux de leptine circulante extrêmement bas du fait de l'absence totale de tissu adipeux.

Lorsque les concentrations de leptine circulante sont ramenées à des valeurs normales après administration de cette hormone, on observe une normalisation de la glycémie, de l'insulinémie et une réduction de la stéatose hépatique.

L'amélioration de l'état métabolique n'a pas lieu chez des animaux soumis à des restrictions alimentaires démontrant un effet de la leptine complètement indépendant de son action satiétogène.

Ces résultats sont en tous points comparables à ceux obtenus chez la souris

ob/ob, dépourvue de leptine fonctionnelle, à ceci près que la réduction du poids corporel chez ces dernières s'accompagne d'une fonte spectaculaire du tissu adipeux, qui n'a pas lieu chez les animaux lipodystrophiques.

Les syndromes lipodystrophiques sont donc des situations caricaturales de carence en leptine. L'absence de tissu adipeux est responsable de taux de leptine circulante extrêmement bas. (43 ; 66)

Les lipides alimentaires ne peuvent pas être stockés dans le tissu adipeux absent, ils se retrouvent donc dans la circulation (augmentation des triglycérides sanguins, des acides gras libres, des chylomicrons et des V.L.D.L.) et vont s'accumuler dans les autres tissus.

La leptine, normalement inhibe ce processus mais est ici déficitaire. Il se produit donc une stéatose hépatique majeure associée à un dépôt de lipides intra-myocytaire aggravant la résistance à l'insuline.

Enfin ces dernières années, la leptine a fait l'objet d'évaluations thérapeutiques dans le cadre des syndromes lipodystrophiques et notamment du syndrome de Berardinelli-Seip.

Le traitement par la leptine a été essayé afin d'améliorer l'utilisation par l'organisme des graisses alimentaires, de diminuer les taux circulants de lipides, donc d'améliorer la stéatose hépatique et d'améliorer la sensibilité à l'insuline.

C- Présentation des (derniers) essais thérapeutiques utilisant la leptine

1- Essai chez l'adulte lipodystrophique

a- Présentation de l'étude

Un essai thérapeutique de traitement par la leptine a été réalisé aux USA chez des sujets adultes lipoatrophiques, ayant permis de faire régresser les troubles métaboliques et la stéatose hépatique des patients testés.

En effet, les premiers résultats publiés concernent neuf patients adultes : ils semblent tous présenter les mêmes effets bénéfiques (une nette amélioration des anomalies métaboliques avec une réduction notable du volume du foie).

Cet essai a été pratiqué sur neuf adultes de sexe féminin âgés de 17 à 42 ans :

- cinq de ces neuf patientes présentaient une lipoatrophie congénitale généralisée de type Berardinelli-Seip,

- trois présentaient une lipoatrophie généralisée acquise parmi lesquelles une présentaient une dermatomyosite juvénile,

- une était atteinte de lipoatrophie partielle de type Dunnigan.

Patient	**Age/sexe Maladie**	**Traitement**	**Insulinémie µU/ml**	**Taux de leptine sérique Ng/ml**	**Métabolisme de base Kcal/jour**	**Tissu adipeux en %**
NIH-1	17/F/LGA	Fenofibrate /atorvastatin/Orlistat/ Weekly/Plasmaphérèse	31,2	Moins de 0,5	2010	7
NIH-2	17/F/LGC	rien	334	1	2030	17
NIH-3	27/F/LGA	rien	19	0,7	1570	18
NIH-4	17/F/LGC	rien	211	1,1	2480	17
NIH-5	15/F/LGC	rien	115	0,8	2670	15
NIH-6	37/F/LGC	rien	25	0,6	1370	15
NIH-7	42/F/LPD	gemfibrozil	40,3	3,6	1980	26
UTSW-1	31/F/LGC	fenofibrate	61,5	0,7	1702	8
UTSW-2	33/F/LGA	gemfibrozil	12,3	2,4	1497	14

LGC : lipoatrophie généralisée congénitale

LGA : lipoatrophie généralisée acquise

LPD : lipoatrophie partielle de type Dunnigan

UTSW-2 : patient non diabétique

Cet essai a utilisé de la leptine recombinante humaine, produit du laboratoire Amgen. Les différents dosages ont été réalisés avant l'administration de leptine et après un, deux et quatre mois de traitement.

Les différents paramètres du suivi sont : la glycémie, le taux sérique de triglycérides, l'hémoglobine A1c, le taux d'acides gras sanguins, l'insulinémie et le taux de leptine sérique.

b- Résultats

On observe :

- une quasi normalisation des taux de leptine sérique après quatre mois de traitement,

- une nette diminution de l'hémoglobine glyquée chez les huit patients diabétiques,

- une diminution de 60% des taux de triglycérides sanguins chez tous les patients,

- une régression du volume du foie de 28%,

- une diminution significative de leur compte calorique journalier,

- ces constatations sont faites alors que les patients ont considérablement réduit leur thérapie anti-diabétique orale ou que celle ci a été prise de façon discontinue,

- une excellente tolérance au traitement : aucune réaction au point d'injection n'a été observé, aucun effet secondaire biologique et hématologique. Des nausées et vomissements ont été rapporté chez le patient NIH-1, une poussée hypertensive chez le patient NIH-6, une infection à streptocoque chez le patient NIH-7.

Les bénéfices des traitements par leptine recombinante humaine semblent nets et ont donc conduit le Docteur Claire Lévy-Marchal (INSERM, Unité de recherche U457, Hôpital Robert Debré, Paris) a proposer un essai d'utilisation de cette molécule chez l'enfant.

2- Essai chez l'enfant lipodystrophique

C'est grâce à l'ensemble des connaissances sur la leptine et ses effets que M. aurait dû participer en 2003 à un essai thérapeutique, conduit par le Docteur Claire Lévy-Marchal. (50)

Cette étude a démarré début 2003 et a permis d'étudier les effets de la leptine recombinante chez des enfants atteints de lipoatrophie, déficients en leptine, avant le début de la puberté et avant l'apparition d'un diabète, chez des enfants ne bénéficiant donc pas de traitements anti-diabétiques.

Malheureusement, M. a du être sorti de l'étude puisque ces parents ont refusé l'idée d'un séjour à Paris.

a- Présentation de l'étude

L'accord écrit du Docteur Claire Lévy-Marchal nous a permis d'utiliser l'ensemble des documents "essai de la leptine recombinante humaine" dans ce travail.

Type d'essai : essai de phase II, ouvert et non randomisé, consistant à administrer par voie sous cutanée, quotidiennement, de la leptine recombinante humaine (laboratoire Amgen) à dose substitutive pendant quatre mois.

Critères d'inclusion :

- enfant atteint de diabète lipoatrophique,
- âgé de 18 mois à 15 ans,
- leptine sérique à jeun < 3 ng/ml avant inclusion,
- tolérance au glucose normale,
- présence d'au moins un de ces troubles métaboliques : hypertriglycéridémie (>2 mmol/l) ou hyper insulinémie (> 10 Mu/l) ; vérification récente,
- régime habituel à suivre au moins 15 jours avant l'étude,
- sans traitement hypolipémiant ou antidiabétique pour la même durée.

Critères majeurs d'exclusion :

- réaction anaphylactique dans les antécédents ou hypersensibilité aux protéines dérivées de E.coli,

- atteinte hépatique infectieuse.

Critères de jugement :

Pour chaque patient, le succès du traitement hormonal substitutif est défini par une amélioration de 30 % de la sensibilité à l'insuline et/ou une diminution de 40 % de l'hypertriglycéridémie et/ou une diminution de 30 % du volume du foie sur les bases des résultats de l'évaluation après quatre mois de traitement en comparaison aux valeurs de base.

Le nombre de sujets inclus : de 6 à 10.

Protocole de traitement :

La leptine est administrée en une injection sous cutanée quotidienne, à heure régulière et à domicile (injection réalisée par les parents ou par une infirmière).

La dose substitutive est de 0,03 mg/kg de poids, dose à atteindre progressivement en deux mois, par paliers successifs de un mois.

La durée totale du traitement est de quatre mois.

Évaluation de l'efficacité du traitement :

Deux hospitalisations de 48 heures à l'hôpital Robert Debré sont nécessaires : une hospitalisation au début et une à la fin du traitement par la leptine.

L'enfant est porteur de deux cathlons, un dans chaque bras situé au pli du coude afin de pratiquer différents dosages.

A chaque fois, l'enfant va bénéficier :

- d'un examen clinique complet appareil par appareil,

- d'examens radiologiques : une imagerie par résonance magnétique nucléaire de l'abdomen et de la cuisse afin de visualiser le tissu adipeux au niveau de ces organes et une absorptiométrie biphotonique permettant de mesurer la masse grasse,

- d'une HGPO ou hyperglycémie provoquée par voie orale,

- pour les enfants âgés de plus de 6 ans, cette mesure de la sensibilité à l'insuline est mesurée à jeun par un « clamp euglycémique » : l'enfant est allongé ou en position semi assise pendant 4 heures et reçoit simultanément par voie intra-veineuse de l'insuline et du glucose,

- du glucose marqué au deuterium sera parallèlement perfusé au cours du test : il s'agit d'un composé non radioactif présent dans l'organisme, totalement inoffensif et servant à comprendre la manière dont le foie utilise le glucose avant et pendant la perfusion d'insuline.

Ce type d'épreuve est habituellement bien tolérée, l'hypoglycémie est le seul risque potentiel encouru ; risque prévenu par certaines mesures simples.

En plus de ces deux hospitalisations situées au début et à la fin du traitement par la leptine, quatre visites médicales sont nécessaires afin d'effectuer un examen clinique, un dosage de la glycémie, des triglycérides sanguins et du cholestérol plasmatique, de l'insuline sanguine et de la leptine mais également afin de réajuster la posologie journalière de leptine recombinante par rapport au poids.

Au terme de l'étude, l'enfant devra poursuivre un suivi rapproché auprès de son médecin traitant pendant au moins un an et ceci pour apprécier le développement psychomoteur et pubertaire et pour continuer à évaluer les métabolismes lipidique et glucidique.

<u>AU TOTAL</u>, les différents points de l'évaluation sont :

- mesure de la sensibilité à l'insuline par un clamp euglycémique hyper insulinémique après l'âge de six ans ou excursion insulinémique sous HGPO avant cet âge,

- mesure de la taille du foie par scanner,

- mesure de la masse grasse par absorptiométrie bi photonique,

- bilan lipidique à jeun,

- surveillance de la toxicité grâce à des consultations ambulatoires.

b- Contre-indications au traitement par leptine :

Existence d'antécédents allergiques : ce traitement ne doit pas être administré en cas de graves antécédents allergiques (choc anaphylactique) et chez les sujets présentant une allergie connue aux protéines dérivées d'Escherichia coli.

Grossesse, allaitement et contraception : aucune étude utilisant de la leptine recombinante ou un analogue de la leptine n'a encore été menée chez les femmes enceintes, c'est pourquoi il est recommandé de ne pas utiliser ces traitements en cas de grossesse. La leptine passe dans le lait maternel, il est donc préférable de ne pas mener ce traitement en cas d'allaitement maternel.

Les femmes et les hommes soumis à ce traitement hormonal doivent donc utiliser des moyens de contraception appropriés.

Il n'y a pas d'association médicamenteuse contre indiquée connue avec ce genre de traitement.

c- Effets secondaires des traitements par leptine recombinante humaine

Le traitement des patients atteints de déficit génétique en leptine ainsi que les essais réalisés chez les sujets obèses ont permis de constater une très bonne tolérance de la leptine.

Les effets secondaires connus et rapportés par l'utilisation de ce traitement sont habituellement rares et surtout bénins.

Plus de 1100 patients ont été traités grâce à cette hormone. Dans toutes les études où la leptine était administrée par voie sous cutanée, les effets secondaires les plus fréquents étaient locaux **au niveau du site d'injection** représentés essentiellement par un érythème, une inflammation locale, une induration, l'apparition de nodules sous cutanés, un prurit local, une éruption de type urticaire ou un œdème.

Ces effets indésirables locaux dépendent de la dose administrée : ils sont d'autant moins fréquents et moins sévères que la dose injectée est faible.

D'autre part, des **effets de type respiratoire** peuvent être observés, leur fréquence se situe juste derrière les réactions locales.

Ces effets iatrogènes peuvent être considérés comme des réactions allergiques puisque certains patients ont développés des anticorps après l'administration de leptine.

Globalement les différents effets secondaires rencontrés sont :

- *l'érythème diffus*,
- *les asthénies*,
- *les céphalées*,
- *les nausées*,
- *les différentes réactions au point d'injection* de type rougeur, induration, œdème,
- *le risque théorique de pancréatite aiguë* du fait des modifications des taux sériques de triglycérides, effet connu mais jamais observé chez les enfants recevant des injections de leptine.

Il n'y a aucun décès attribué à l'utilisation de la leptine recombinante.

D- Discussion

Cette discussion se base essentiellement sur les résultats déjà publiés de l'étude réalisée aux USA chez des adultes.

Il paraît clair que le traitement substitutif par la leptine entraîne de réels bénéfices chez les sujets atteints de syndromes lipodystrophiques et déficients en leptine.

Ce traitement a permis la diminution du taux d'hémoglobine A1c de 1,9 %, ce qui diminuerait le risque relatif de développer des complications diabétiques de 48 % pour les rétinopathies et de 22 % pour les néphropathies dans la population diabétique.

La réduction du taux de triglycérides de 60 % permettrait de diminuer le risque relatif de complications cardio-vasculaires de 35 à 65 % dans la population générale.

Le traitement par la leptine semble pouvoir prévenir les complications liées au déséquilibre du diabète, à l'hypertriglycéridémie et aux anomalies hépatiques (stéatose, cirrhose).

La leptine est une hormone qui joue un rôle fondamental dans la régulation des métabolismes lipidique et glucidique, notamment dans la « sensibilité » de l'organisme à l'insuline (autrement dit l'efficacité de l'insuline). Ce rôle vient s'ajouter au rôle déjà bien connu de régulateur de l'homéostasie énergétique par l'intermédiaire de la prise alimentaire et du poids.

Il apparaît clairement, à l'heure actuelle, que l'absence de tissu adipeux va être doublement délétère du fait de l'absence de possibilité de stocker les triglycérides dans les adipocytes et du fait du déficit en hormones sécrétées par l'adipocyte ; il semble d'ailleurs que ce dernier aspect de la lipodystrophie est le plus péjoratif pour le patient.

L'utilisation de la leptine à visée thérapeutique a déjà montré la possibilité d'une nette amélioration des troubles métaboliques avec régression de la résistance à l'insuline. Cependant la leptine n'est pas commercialisée pour le moment. D'autres études semblent nécessaires, notamment en ce qui concerne les lipodystrophies et la maldie VIH (aucune donnée n'est encore disponible sur les effets de la leptine dans ce cas là).

E- Spécificités de la prise en charge selon les différents types de lipodystrophies

1- Lipodystrophies généralisées d'origine génétique

- Prise en charge des troubles métaboliques.
- Surveillance cardiaque car l'hypertrophie musculaire atteint également les fibres myocardiques pouvant conduire à une cardiomégalie et à une fibrose.

2- Lipodystrophie de Dunnigan

Devant un tel syndrome, la recherche et la prise en charge des éventuels phénotypes associés est nécessaire. Il faut donc rechercher une cardiomyopathie et des troubles du rythme cardiaque en réalisant une échocardiographie et un holter cardiaque. Les troubles conductifs nécessitent un dépistage précoce et une prise en charge spécialisée afin de diminuer le risque de mort subite.

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

3- Lipodystrophie liée au VIH

a- Interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux

La seule statine utilisable est la pravastatine.

La prescription de metformine doit être prudente.

Du fait du rôle important des antiprotéases dans le syndrome lipodystrophique des patients infectés par le VIH, le choix des molécules pour l'instauration d'un traitement antirétroviral doit tenir compte des antécédents personnels et familiaux de troubles métaboliques.

b- Autres traitements proposés

L'utilisation de l'hormone de croissance et des stéroïdes dans ces syndromes a entraîné une aggravation de la résistance à l'insuline.

F- Perspectives

Le traitement des troubles métaboliques associés aux lipodystrophies reste difficile.

Les connaissances très incomplètes dans la physiopathologie de l'ensemble de ces pathologies n'aident pas le clinicien dans le choix des thérapeutiques les plus appropriées.

La prise en charge globale du risque cardio-vasculaire, l'amélioration du régime alimentaire et l'augmentation de l'activité physique restent essentielles.

Enfin, la correction du déficit en leptine représente un espoir chez ces patients en améliorant la sensibilité à l'insuline, en contrôlant la glycémie, la dyslipidémie et la stéatose hépatique.

CONCLUSION

SCD-UHP - NANCY 1 BIBLIOTHÈQUE MÉDECINE

Le syndrome de Berardinelli-Seip, pathologie dont souffre M., reste malgré les dernières avancées, une pathologie pour laquelle aucune thérapeutique spécifique n'est encore clairement établie.

Les diverses données concernant l'étiologie probable de la maladie sont très récentes : il s'agit effectivement d'une pathologie familiale de transmission autosomique récessive liée à des mutations ; deux types sont aujourd'hui clairement définis : un est localisé sur le chromosome 9q34, le second localisé sur le chromosome 11q13.

Ces mutations observées sont responsables d'anomalies sur la chaîne de synthèse des triglycérides expliquant de ce fait le tableau clinique très caractéristique.

De nombreux éléments restent encore à découvrir, tant dans le domaine étiologique, que dans la prise en charge thérapeutique.

L'utilisation de la leptine à visée thérapeutique semble être une bonne alternative, bien sûr encore en essai, mais permettant certainement, face aux résultats des dernières études, d'améliorer le pronostic vital en diminuant les risques de complications liées au diabète et à l'hypertriglycéridémie.

Même si la découverte et l'étude de la leptine a considérablement fait progresser l'ensemble des connaissances sur l'origine des désordres métaboliques observés chez les sujets lipodystrophiques, déficients en leptine ou obèses, il ne faut pas oublier que le tissu adipeux ne secrète pas que cette hormone et que d'autres molécules peuvent interférer dans les mécanismes physiopathologiques de ces pathologies.

De nombreuses questions restent encore sans réponse à propos de ces maladies et notamment du syndrome de Berardinelli-Seip.

C'est dans ce cadre que s'est donc créé un groupe international d'étude de cette maladie animé entre autre par le Docteur J. Magré et le Professeur J. Capeau de l'INSERM, unité 402 à Paris.

Ce groupe essaie de rassembler au niveau mondial de nouvelles familles atteintes par la maladie afin de :

- compléter le cadre nosologique,
- définir des sous groupes de malades,
- poursuivre l'étude génétique,
- améliorer la prise en charge et le traitement de ces patients grâce à des études tant cliniques que métaboliques.

TABLE DES MATIERES

SCD-UHP - NANCY
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

I-SOMMAIRE page 13

II- INTRODUCTION page 15

III- TISSU ADIPEUX - METABOLISME LIPIDIQUE page 17

A- Introduction page 18

B- Origine et maturation de l'adipocyte page 18

C- Volume et nombre d'adipocytes page 20

D- Structure de l'adipocyte page 21

E- Métabolisme du tissu adipeux page 22

1- Le stockage des acides gras page 23

2- La redistribution des acides gras aux tissus page 24

a- Hydrolyse des triglycérides intra-adipocytaires

b- Schéma de la mise en circulation des acides gras dans l'adipocyte

3- La thermogenèse page 25

4- La relation entre les fonctions du tissu adipeux et ses caractéristiques métaboliques page 26

F- Métabolisme des triglycérides page 26

1- Biosynthèse des triglycérides page 26

a- Biosynthèse des triglycérides à partir

d'alpha-glycéro-phosphate et d'acyl CoA
b- Ré-estérification des glycérides partiellement hydrolysés

2- Dégradation des triglycérides page 29

G- Régulation du métabolisme lipidique page 30

1- Introduction page 30

2- Principes de la régulation hormonale page 31

3- La lipolyse page 32
a- AMP cyclique intra-adipocytaire
b- Adrénaline et noradrénaline
c- Hormones thyroïdiennes
d- Glucocorticoïdes
e- Glucagon
f- Hormone de croissance

4- La lipogénèse page 34
a- Action des prostaglandines
b- Action de l'insuline
α- effet anti-lipolytique
β- effet lipogénique
c- Mode d'action de l'insuline
α- le récepteur de l'insuline, sa structure
β- les cascades d'évènements
d- Mécanismes de l'insulinorésistance
α- anomalie de la synthèse et/ou de la sécrétion d'insuline
β- mise en évidence d'antagonistes de l'insuline
γ- anomalie située au niveau cellulaire
δ- différents modèles cellulaires utilisés pour

étudier l'insulinorésistance
5- Conclusion page 40

H- Rôle endocrine du tissu adipeux page 42

1- Modèles animaux d'obésité page 42

2- Les messagers hormonaux du tissu adipeux page 43

3- Leptine comme messager hormonal du tissu adipeux page 44

4- Action de la leptine page 45

I- Relation leptine-insuline page 46

J- Action des différentes hormones sur le tissu adipeux page 48

IV- OBSERVATION MEDICALE page 49

A- Introduction page 50

B- Le cas clinique : M. B., suivi en période néonatale et au cours de la première année de vie page 50

1- Hospitalisation néonatale page 50

2- Hospitalisation au cours de la première année de vie page 52
a- L'examen clinique
b- Le bilan biologique réalisé dès son arrivée
c- Le bilan échographique et radiologique

C- L'enquête familiale page 56

1- Les autres grossesses page 56

2- L'enquête génétique page 60

D- Le suivi clinique de M. après le diagnostic page 62

E- Le métabolisme glucidique et lipidique chez M. page 63

1- Deux paramètres glucidiques page 63

2- Deux paramètres lipidiques page 64

3- Autres paramètres du suivi page 65

F- Conclusion page 66

G- Les photos de M. à 3 ans page 67

V- LES LIPODYSTROPHIES page 71

A- Introduction page 72

B- Les lipodystrophies génétiques page 73

1- Le syndrome de BERARDINELLI-SEIP ou lipoatrophie généralisée congénitale page 73

2- Les lipodystrophies partielles page 91

a- Le syndrome de DUNNIGAN

b- la dysplasie acromandibulaire

c- Le syndrome de KOBBERLING

d- Les lipodystrophies avec mutations du récépteur nucléaire PPARγ

3- La lipodystrophie comme caractéristique
clinique d'un autre syndrome génétique :
les lipodystrophies syndromiques page 97

a-Le syndrome de WERNER

b- La progéria ou syndrome de Hutchinson-Gilford

c-Le SHORT syndrome

d- Le syndrome de WIEDEMANN-RAUTENSTRAUCH

C- Les lipodystrophies secondaires, non génétiques page 107

1- Le syndrome de LAWRENCE ou lipoatrophie généralisée acquise page 107

2- Le syndrome de BARRAQUER-SIMONS page 111

3- Lipodystrophies et infection par le VIH page 114

4- Les lipodystrophies localisées page 118

a- Lipodystrophies induites par les thérapies injectables

b- Lipodystrophies induites par la pression

c- Les panniculites focales

d- Les lipodystrophies centrifuges

e- Les lipodystrophies idiopathiques

D- Les autres tableaux avec anomalies du tissu adipeux page 120

1- Le lepréchaunisme ou syndrome de DONOHUE et USHIDA

a- Historique

b- Fréquence et transmission

c- Caractéristiques cliniques

d- Caractéristiques biologiques

e- Caractéristiques anatomo-pathologiques

f- Evolution

g- Etiopathogénie

2- Le syndrome de RABSON-MENDENHALL page 124

a- Transmission

b- Caractéristiques cliniques

c- Caractéristiques biologiques

d- Caractéristiques radiographiques

e- Etiopathogénie

f- Evolution

3- Les syndromes d'insulinorésistance extrême avec acanthosis nigricans et hyperandrogénisme de type A, B et C de KAHN page 126

a- Caractéristiques cliniques

b- Caractéristiques biologiques

c- Caractéristiques échographiques

d- Classification : types A, B et C de Kahn

4-Le syndrome d'émaciation diencéphalique ou cachexie diencéphalique de RUSSEL page 127

a- Caractéristiques cliniques

b- Caractéristiques biologiques

c- Caractéristiques radiographiques

5- Les situations de grande pauvreté affective page 128

6- Certaines maladies du tissu conjonctif page 128

a- Le syndrome d'élastolyse généralisée

b- Le syndrome de Dallaire

c- Diagnostic différentiel

7- Les retards de croissance intra-utérins graves page 129

8- Toutes les situations de dénutrition chronique page 129

VI- APPROCHES THERAPEUTIQUES DES LIPODYSTROPHIES p.131

A- Introduction page 132

B- Moyens divers page 132

1- La chirurgie esthétique page 132

2- Les règles hygiéno-diététiques page 133

3- Les hypoglycémiants page 134

4- Les hypolipémiants page 134

5- Problème de la stéatose hépatique page 135

6- Le syndrome des ovaires polykystiques page 136

7- Utilisation de la leptine à visée thérapeutique page 136

C- Présentation des derniers essais utilisant la leptine page 137

1- Essai chez l'adulte lipodystrophique page 137

a- présentation de l'étude

b- résultats

2- Essai chez l'enfant lipodystrophique page 140

a- présentation de l'étude

b- contre-indications au traitement par leptine

c- effets secondaires des traitements par leptine

D- Discussion page 144

E- Spécificités de la prise en charge selon les différents types de lipodystrophies page 145

1- Lipodystrophies généralisées d'origine génétique page 145

2- Lipodystrophie de Dunnigan page 145

3- Lipodystrophie liée au VIH page 146

a- Interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux

b- Autres traitements proposés

F- Perspectives page 146

VII- CONCLUSION page 147

VIII- TABLE DES MATIERES page 149

IX- BIBLIOGRAPHIE page 158

SCD-UHP - NANCY 1 BIBLIOTHÈQUE MÉDECINE

BIBLIOGRAPHIE

SCD-UHP - NANCY 1 BIBLIOTHÈQUE MÉDECINE

1 AGARWAL A.K., ARIOGLU E., DE ALMEIDA S., et al. :
AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34.
Nat Genet. 2002 ; 31 : 21-3.

2 ANDREELLI F., HANAIRE-BROUTIN H., LAVILLE M. et al.:
Normal reproductive function in leptin-deficient patients with lipoatrophic diabetes.
J Clin Endocrinol Metab. 2000 ; 85 : 715-9.

3 ARAKAWA M., HATAMOCHI A., TAKEDA K. et al. :
Increased collagen synthesis accompagning elevated m-RNA levels in cultured Werner's syndrome fibroblasts.
J Invest Dermatol. 1990 ; 94 : 187-90.

4 AYRAUD N., ROVINSKI J., LAMBERT J.C. et al. :
[Interstitial deletion of the long arm of chromosome 7 in a female child with lepréchaunism].
Ann Genet. 1976 ; 19 : 265-8.

5 BECK B. :
Messagers hormonaux du tissu adipeux et systèmes de régulation du comportement alimentaire.
Concours Med. 1997 ; 119 : 2154-8.

6 BERG A.H., COMBS T.P., DU X. et al. :
The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action.
Nat Med. 2001 ; 7 : 947-53.

7 BERARDINELLI W. :
An undiagnosed endocrinometabolic syndrome : report of two cases.
J Clin Endocrinol Metab. 1954 ; 14 : 193-204.

8 BEYLOT M., SAUTOT G., LAVILLE M. et al. :
Metabolic studies in lipoatrophic diabetes : mechanism of hyperglycemia and evidence of resistance to insulin of lipid metabolism.
Diabete Metab. 1988 ; 14 : 20-4.

9 BHAYANA S., HEGELE R.A. :
The molecular basis of genetic lipodystrophies.
Clin Biochem. 2002 ; 35 : 171-7.

10 BHAYANA S., SIU V.M., JOUBERT G.I. et al. :
Cardiomyopathy in congenital complete lipodystrophy.
Clin Genet. 2002 ; 61 : 283-7.

11 BJORNSTAD P.G., FOERSTER A., IHLEN H. :
Cardiac findings in generalized lipodystrophy.
Acta Paediatr Suppl. 1996 ; 413 : 39-43.

12 CAPEAU J. :
Syndrome de Berardinelli-Seip.
http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-berardin.pdf

13 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 : F51-8.

14 CAUVIN J. :
Lepréchaunisme. 94p.
Th : Méd : CAEN : 1974 ; 136.

15 CEDDIA R.B., KOISTINEN H.A., ZIERATH J.R. et al. :
Analysis of paradoxical observations on the association between leptin and insulin resistance.
FASEB J. 2002 ; 16 : 1163-76.

16 DAHL P.R., ZALLA M.J., WINKELMANN R.K. :
Localized involutional lipodystrophy : a clinicopathologic study of 16 patients.
J Am Acad Dermatol. 1996 ; 35 : 523-8.

17 DALLAIRE L., CANTIN M., MELANCON S.B. et al. :
A syndrome of generalized elastic fiber deficiency with leprechaunoid features : a distinct genetic disease with an autosomal recessive mode of inheritance.
Clin Genet. 1976 ; 10 : 1-11.

18 DE SANDRE-GIOVANNOLI A., CHAOUCH M., KOZLOV S. et al. :
Homozygous defects in LMNA, encoding lamin A/C nuclear-envelope proteins cause autosomal recessive axonal neuropathy in human (Charcot-Marie-Tooth disorder type 2) and mouse.
Am J Hum Genet. 2002 ; 70 : 726-736.

19 DESBOIS-MOUTHON C., MAGRE J., AMSELEM S. et al. :
Lipoatrophic diabetes : genetic exclusion of the insulin receptor gene.
J Clin Endocrinol Metab. 1995 ; 80 : 314-9.

20 DOMINGUEZ S., BRICAIRE F. :
[Antiretroviral therapies].
Presse Med. 2000 ; 29 : 2065-8.

21 EBERHARDT C., GRAY P.W., TJOELKER L.W. :
Human lysophosphatidic acid acyltransferase. c-DNA cloning, expression, and localization to chromosome 9q34.3.
J Biol Chem. 1997 ; 272 : 20299-305.

22 EBIHARA K., OGAWA Y., MASUZAKI H. et al. :
Transgenic overexpression of leptin rescues insulin resistance and diabetes in a mouse model of lipoatrophic diabetes.
Diabetes. 2001 ; 50 : 1440-8.

23 FAROOQI I.S., JEBB S.A., LANGMACK G. et al. :
Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency.
N Engl J Med. 1999 ; 341 : 879-84.

24 FERGUSON-SMITH M.A., HAMILTON W., FERGUSON I.C. et al. :
An abnormal metacentric chromosome in an infant with leprechaunism.
Ann Genet. 1968 ; 11 : 195-200.

25 FONTAN A., VERGER P., COUTEAU D. et al. :
[Generalized muscular hypertrophy with early onset, with facial lipodystrophy, hepatomegaly and clitoris hypertrophy in an 11-year-old girl].
Arch Fr Pediatr. 1956 ; 13 : 276-85.

26 FRAYN K.N. :
Adipose tissue as a buffer for daily lipid flux.
Diabetologia. 2002 ; 45 : 1201-10.

27 GAMSTORP I. :
Donohue's syndrom--leprechaunism--Cockayne's syndrom. A report of two patients and discussion of the relation between Donohue's syndrom and Cockayne's syndrom.
Eur Neurol. 1972 ; 7 : 26-33.

28 GARG A. :
Lipodystrophies.
Am J Med. 2000 ; 108 : 143-52.

29 GARG A., FLECKENSTEIN J.L., PESHOCK R.M. et al. :
Peculiar distribution of adipose tissue in patients with congenital generalized lipodystrophy.
J Clin Endocrinol Metab. 1992 ; 75 : 358-61.

30 GARG A., PESHOCK R.M., FLECKENSTEIN J.L. :
Adipose tissue distribution pattern in patients with familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety).
J Clin Endocrinol Metab. 1999 ; 84 : 170-4.

31 GARG A., WILSON R., BARNES R. et al. :
A gene for congenital lipodystrophy maps to human chromosome 9q34.
J Clin Endocrinol Metab. 1999 ; 84 : 3390-4.

32 GAVRILOVA O., MARCUS-SAMUELS B., GRAHAM D. et al. :
Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipoatrophic mice.
J Clin Invest. 2000 ; 105 : 271-8.

33 GEDDE-DAHL T Jr, TRYGSTAD O., VAN MALDERGEM L., et al. :
Genetics of the Berardinelli-Seip syndrome (congenital generalized lipodystrophy) in Norway : epidemiology and gene mapping. Berardinelli-Seip Study Group.
Acta Paediatr Suppl. 1996 ; 413 : 52-8.

34 GIRAUDET P., PRE J., BOUIGE D., COUDON B. :
Biochimie tissulaire humaine : le tissu adipeux, l'intestin.
Paris : Maloine, 1977 : 11-50.

35 GOTO M., RUBENSTEIN M., WEBER J. et al. :
Genetic linkage of Werner's syndrome to five markers on chromosome 8.
Nature. 1992 ; 355 : 735-8.

36 GUERRE-MILLO M. :
Leptine : du gène à l'application thérapeutique.
Med Sci (Paris). 1999 ; 15 : 1276.

37 GUIHARD J., TESSIER R., LANIECE M., et al. :
[Lipoatrophic diabetes (Lawrence's syndrome) : a new case].
Ann Pediatr (Paris). 1971 ; 18 : 633-43.

38 HANS F. :
Le lepréchaunisme - Données actuelles à propos de deux observations. 173p.
Th : Méd : NANCY : 1990 ; 121.

39 HODAK E., DAVID M., SANDBANK M. :
Semicircular lipoatrophy--a pressure induced lipoatrophy ?
Clin Exp Dermatol. 1990 ; 15 : 464-5.

40 HOPWOOD N.J., POWEL G.F. :
Emotional deprivation. Report of a case with features of leprechaunism.
Am J Dis Child. 1974 ; 127 : 892-4.

41 HÜBLER A., ABENDROTH K., KEINER T. et al. :
Dysregulation of insulin-like growth factors in a case of generalized acquired lipoatrophic diabetes mellitus (Lawrence syndrom) connected with autoantibodies against adipocyte membranes.
Exp Clin Endocrinol Diabetes. 1998 ; 106 : 79-84.

42 IMAMURA S., YAMADA M., IKEDA T. :
Lipodystrophia centrifugalis abdominalis infantilis.
Arch Dermatol. 1971 ; 104 : 291-8.

43 JAQUET D., KHALLOUF E., LEVY-MARCHAL C. et al. :
Extremely low values of serum leptin in children with congenital generalized lipoatrophy.
Eur J Endocrinol. 1999 ; 140 : 107-9.

44 KAHN C.R., FLIER J.S., BAR R.S. et al. :
The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. Insulin-receptor disorders in man.
N Engl J Med. 1976 ; 294 : 739-45.

45 KAISAKI P.J., SEBAG-MONTEFIORE L.M., BROWN J.H. et al. :
Localization, cDNA sequence and genomic organization of the rat seipin gene (Bscl2) and sequence analysis in inbred rat models of Type 2 diabetes mellitus.
Cytogenet Genome Res. 2002 ; 98 : 71-4.

46 KLEIN S., JAHOOR F, WOLFE R.R., et al. :
Generalized lipodystrophy : in vivo evidence of hypermetabolism and insulin-resistant lipid, glucose and amino acid kinetics.
Metabolism. 1992 ; 41 : 893-6.

47 KOZAK L.P., ROSSMEISL M. :
Adiposity and the development of diabetes in mouse genetic models.
Ann N Y Acad Sci. 2002 ; 967 : 80-7.

48 LALLEMAND F. :
Toxicité des antirétroviraux.
Presse Med. 1999 ; 28 : 35-6.

49 LAWRENCE R.D. :
Lipodystrophy and hepatomegaly with diabetes, lipemia and other metabolic disturbances.
Lancet. 1946 ; 1 : 724-41.

50 LEVY-MARCHAL C. :
Trial of therapy with recombinant human Leptin (r-metHuLeptin) treatment in children with congenital lipodystrophy.
http://www.inserm.fr

51 LEWIN T.W., WANG P, COLEMAN R.A. :
Analysis of amino acid motifs diagnostic for the sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase reaction.
Biochemistry. 1992 ; 38 : 5764-71.

52 LO J., MULLIGAN K., TAI V., et al. :
"Buffalo hump" in men with HIV-1 infection.
Lancet. 1998 ; 351 : 867-70.

53 McLEAN R.H., HOEFNAGEL D.H. :
Partial lipodystrophy and familial C3 deficiency.
Hum Hered. 1980 ; 30 : 149-54.

54 MAGRE J., DELEPINE M., KHALLOUF E. et al. :
Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13.
Nat Genet. 2001 ; 28 : 365-70.

55 MAGRE J., DELEPINE M., VAN MALDERGEM L. et al. :
Prevalence of mutations in AGPAT2 among human lipodystrophies.
Diabetes. 2003 ; 52 : 1573-8.

56 MAGRE J., GRIGORESCU F., REYNET C. et al. :
Tyrosine kinase defect of the insulin receptor in cultured fibroblasts from patients with lipoartophic diabetes.
J Clin Endocrinol Metab. 1989 ; 69 : 142-50.

57 MAGRE J., REYNET C., CAPEAU J., et al. :
In vitro studies of insulin resistance in patients with lipoatrophic diabetes. Evidence for heterogeneous postbinding defects.
Diabetes. 1988 ; 37 : 421-8.

58 MANTZOROS C.S., FLIER J.S. :
Leptin as a therapeutic agent--trials and tribulations.
J Clin Endocrinol Metab. 2000 ; 85 : 4000-2.

59 MILLER K., JONES E., YANOVSKI J., et al. :
Visceral abdominal-fat accumulation associated with use of indinavir.
Lancet. 1998 ; 351 : 871-5.

60 MISRA A., GARG A. :
Clinical features and metabolic derangements in acquired generalized lipodystrophy : case reports and review of the literature.
Medicine (Baltimore). 2003 ; 82 : 129-46.

61 MODIANO P., MARTIN S., DORN E., et al. :
Syndrome de Werner : à propos d'un cas.
Ann Med Lorraine. 1997 ; 36 : 135-7.

62 MOSNIER-PUDAR H. :
Problèmes métaboliques observés sous traitement par antiprotéases.
Ann Med Interne (Paris). 2000 ; 151 : 278-82.

63 MORK N., RAJKA G., HALSE J. :
Treatment of acanthosis nigricans with etretinate (Tigason) in a patient with Lawrence-Seip syndrome (generalized lipodystrophy).
Acta Derm Venereol. 1986 ; 66 : 173-4.

64 OPPENHEIMER B.S., KUGEL V.H. :
Werner's syndrome : heredofamilial disorders with scleroderma, bilateral juvenile cataract, precocious graying of the hair and endocrine stigmatization.
Trans. Assoc. Am. Physic. 1934 ; 49 : 358-70.

65 OKAZAWA H., MORI H., TAMORI Y. et al. :
No coding mutations are detected in the peroxisome proliferator-activated-receptor-gamma gene in Japanese patients with lipoatrophic diabetes.
Diabetes. 1997 ; 46 : 1904-6.

66 PARDINI V.C., VICTORIA I.M., ROCHA S.M. et al. :
Leptin levels, beta-cell function, and insulin sensitivity in families with congenital and aquired generalized lipoatrophic diabetes.
J Clin Endocrinol Metab. 1998 ; 83 : 503-8.

67 PIRAS D., COTTONI F., CERIMELE D. et al. :
Prevalence of Werner 's syndrome in Northern Sardinia : a new case.
J Eur Acad Dermatol Venereol. 2003 ; 17 : 248-9.

68 PIUSSAN C. :
Le syndrome de Werner.
Arch Fr Pediatr. 1992 ; 49 : 647-55.

69 POLEY (J.R.), STICKLER G.B. :
Progressive lipodystrophy : a clinical study of 50 patients.
Am J Dis Child. 1963 ; 106 : 356-63.

70 RAJAB A., HEATHCOTE K., JOSHI S. et al. :
Heterogeneity for congenital generalized lipodystrophy in seventeen patients from Oman.
Am J Med Genet. 2002 ; 110 : 219-25.

71 ROBBINS D.C., DANFORTH E.Jr, HORTON E.S. et al. :
The effect of diet on thermogenesis in acquired lipodystrophy.
Metabolism. 1979 ; 28 : 908-16.

72 RUAN H., POWNALL H.J. :
Overexpression of 1-acyl-glycerol-3-phosphate acyltransferase-alpha enhances lipid storage in cellular models of adipose tissue and skeletal muscle.
Diabetes. 2001 ; 50 : 233-40.

73 SALK D. :
Werner's syndrome : a review of recent research with an analysis of connective tissue metabolism, growth control of cultured cells, and chromosomal aberrations.
Hum Genet. 1982 ; 62 : 1-5.

74 SEIP M. :
Lipodystrophy and gigantism with associated endocrine manifestations. A new diencephalic syndrome ?
Acta Paediatr. 1959 ; 48 : 555-74.

75 SEIP M., TRYGSTAD O. :
Generalized lipodystrophy, congenital and acquired (lipoatrophy).
Acta Paediatr Suppl. 1996 ; 413 : 2-28.

76 SHERERTZ E.F. :
Improved acanthosis nigricans with lipodystrophic diabetes during dietary fish oil supplementation.
Arch Dermatol. 1988 ; 124 : 1094-6.

77 SHIMABUKURO M., KOYAMA K., CHEN G. et al. :
Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues.
Proc Natl Acad Sci USA. 1997 ; 94 : 4637-41.

78 SHIMOMURA I., HAMMER RE., RICHARDSON JA. 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 : 3182-94.

79 SPIEGELMAN B.M., FLIER J.S. :
Obesity and the regualtion of energy balance.
Cell. 2001 ; 104 : 531-43.

80 SPRANGER S., SPRANGER M., TASMAN A.J. et al. :
Barraquer-Simons syndrome (with sensorineural deafness) : a contribution to the differential diagnosis of lipodystrophy syndromes.
Am J Med Genet. 1997 ; 71 : 397-400.

81 STACPOOLE P.W., ALIG J., KILGORE L.L. et al. :
Lipodystrophic diabetes mellitus. Investigations of lipoprotein metabolism and the effects of omega-3 fatty acid administration in two patients.
Metabolism. 1988 ; 37 : 944-51.

82 STOLL C., LABAY F., GEISERT J. et al. :
Wiedemann-Rautenstrauch syndrome. A case report and review of the literature.
Genet Couns. 1998 ; 9 : 119-24.

83 TOKUNAGA M., FUTAMI T., WAKAMATSU E. et al. :
Werner's syndrome as "hyaluronuria".
Clin Chim Acta. 1975 ; 62 : 89-96.

84 TSUJI T., KOSAKA K., TERAO J. :
Localized lipodystrophy with panniculitis : light and electron microscopic studies.
J Cutan Pathol. 1989 ; 16 : 359-64.

85 UNGER R.H., ORCI L. :
Lipoapoptosis : its mechanism ans its diseases.
Biochim Biophys Acta. 2002 ; 1585 : 202-12.

86 VAN DER VORM E.R., KUIPERS A., BONENKAMP J.W. :
Patients with lipodystrophic diabetes mellitus of the Seip-Berardinelli type, express normal insulin receptors.
Diabetologia. 1993 ; 36 : 172-4.

87 VAN MALDERGEM L. :
Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy.
http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-berard.pdf

88 VAN MALDERGEM L., MAGRE J., KHALLOUF E. et al. :
Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy.
J Med Genet. 2002 ; 39 : 722-33. Erratum in : J Med Genet. 2003 ; 40 : 150.

89 VENTRUTO V., SEBASTIO L., SEBASTIO G. et al. :
Leprechaunism with mosaicism 46, XX/47, XX extra ring chromosome.
J Med Genet. 1977 ; 14 : 383-6.

90 VIGOUROUX C., FAJAS L., KHALLOUF E. et al. :
Human peroxisome proliferator activated receptor gamma 2 : genetic mapping, identification of a variant in the coding sequence, and exclusion as the gene responsible for lipoatrophic diabetes.
Diabetes. 1998 ; 47 : 490-2.

91 VIGOUROUX C., KHALLOUF E., BOURUT C. et al. :
Genetic exclusion of 14 candidate genes in lipoatrophic diabetes using linkage analysis in 10 consanguineous families.
J Clin Endocrinol Metabol. 1997 ; 82 : 3438-44.

92 VIGOUROUX C., MAGRE J., DESBOIS-MOUTHON C. et al. :
[Major insulin resistance syndromes : clinical and physiological aspects].
J Soc Biol. 2001 ; 195 : 249-57.

93 VIGOUROUX C., MAGRE 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 lipoatrophy.
Diabetes. 2000 ; 49 : 1958-62.

94 VIRABEN R., AQUILINA C. :
Indinavir-associated lipodystrophy.
AIDS. 1998 ; 12 : F37-9.

95 WAJCHENBERG B.L. :
Subcutaneous and visceral adipose tissue : their relation to the metabolic syndrome.
Endocr Rev. 2000 ; 21 : 697-738.

96 YUH W.T.C., COLLISON J.S., SICKELS W.J., et al. :
Partial lipodystrophy. Magnetic resonance findings in one case.
J Comput Tomogr. 1988 ; 12 : 287-91.

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

VU

NANCY, le **07 février 2005**
Le Président de Thèse

Professeur **B. LEHEUP**

NANCY, le **21 février 2005**
Le Doyen de la Faculté de Médecine
Par délégation

Professeur **H. COUDANE**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **1er mars 2005**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **J.P. FINANCE**

RESUME DE LA THESE

Une observation concernant un enfant atteint de lipoatrophie congénitale généralisée ou syndrome de Berardinelli-Seip est rapportée ici, permettant de développer les différents diagnostics à évoquer devant de tel tableau clinique au cours desquels la lipodystrophie peut être soit globale, soit partielle. La description de ces pathologies a parallèlement permis de revenir sur la physiologie du tissu adipeux et ces différents rôles : le stockage des acides gras, la redistribution des acides gras aux tissus, la thermogénèse et une nouvelle fonction, endocrine, reconnue depuis la découverte de la leptine en 1994. Les anomalies de répartition du tissu adipeux peuvent être génétiquement déterminée, c'est le cas du syndrome de Berardinelli-Seip, ou secondaire à une autre étiologie et ainsi non génétiquement déterminée. Pour chacun des syndromes décrits ici, une approche étiologique est réalisée mentionnant notamment les dernières découvertes en génétique et biologie moléculaire. L'approche thérapeutique des lipodystrophies et en particulier du syndrome de Berardinelli-Seip reste aujourd'hui complexe. Ce travail reprend les différents axes thérapeutiques proposés et en particulier l'intérêt potentiel de la leptine chez des sujets lipodystrophiques, déficients en leptine. Aucune de ces thérapeutiques n'a, pour le moment, prouvée une réelle efficacité

LIPODYSTROPHIES : THE BERARDINELLI-SEIP SYNDROME

THESE : MEDECINE GENERALE - ANNEE 2005

MOTS CLEFS : LIPODYSTROPHIES - TISSU ADIPEUX - INSULINORESISTANCE - ETIOLOGIES

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex