

Les syndromes lipodystrophiques

Kristell Le Mapihan, Claire Douillard, Marie-Christine Vantghem

Mots clés : Lipodystrophie, lipoatrophie, insuline-résistance, lipomatose

Le spectre des pathologies du tissu adipeux est modulé par des aspects quantitatifs (obésités vs lipoatrophie complète), topographiques (répartition viscérale, sous-cutanée, ectopique) et qualitatifs (inflammation, fibrose, stress oxydant et hypoxie). Les désordres du tissu adipeux blanc favorisent l'insulino-résistance, la survenue d'un diabète de type 2, d'une dyslipidémie et de complications cardiovasculaires.

Les lipodystrophies constituent un groupe de maladies rares congénitales ou acquises caractérisées par une absence généralisée ou partielle du tissu adipeux, plus ou moins associée à une hypertrophie de ce tissu adipeux dans d'autres sites.

Ces anomalies de répartition sont à l'origine d'un syndrome métabolique avec insulino-résistance, (hyperinsulinémie supérieure à 20 mU/l à jeun, *acanthosis nigricans*, hyperandrogénie). Le rapport taille/hanche est ici pris en défaut puisqu'un certain nombre de syndromes lipodystrophiques s'accompagnent de l'absence d'accumulation de graisse abdominale (Figure 1).

Les lipodystrophies sont classées en formes familiales ou acquises, généralisées ou partielles (Figure 2), mais cette classification peut être prise en défaut. En effet certaines formes génétiquement déterminées peuvent n'apparaître qu'à la puberté (Dunnigan), ou au décours d'épisodes inflammatoires. De plus, certaines causes (auto-immunes, laminopathiques) peuvent induire des lipodystrophies aussi bien partielles que généralisées.

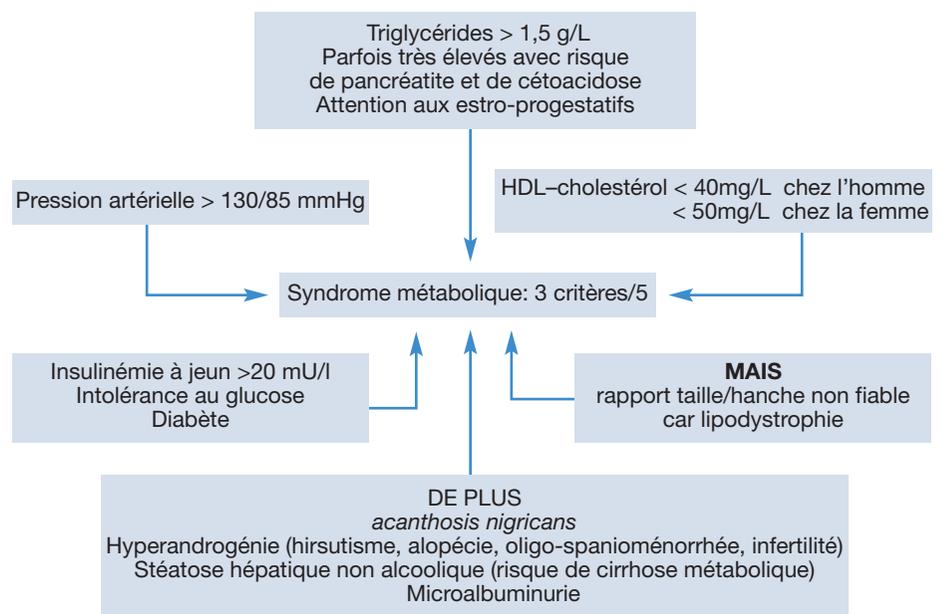


Figure 1. Particularités du syndrome métabolique des lipodystrophies

L'objectif de cette mise au point est d'aider le clinicien à identifier les syndromes lipodystrophiques au sein de la population de patients diabétiques de type 2 et obèses.

Diagnostic clinique des lipodystrophies

La forme la plus fréquente des lipodystrophies est représentée par le syndrome lipodystrophique partiel familial de Dunnigan (FPL2 ; Omim 151660), caractérisé par une disparition du tissu adipeux des membres

et du tronc à partir de la puberté avec accumulation de graisse au niveau du visage et du cou (Figure 2 gauche).

Motif de consultation

Les signes fonctionnels sont assez rares. Des crampes ou des douleurs généralisées peuvent exister mais les plus fréquemment signalées sont des algies au niveau des mains avec parfois aspect infiltré des doigts. Un hirsutisme, une spanioménorrhée mais surtout un diabète sont les motifs de consultation les plus fréquents. Ces syn-

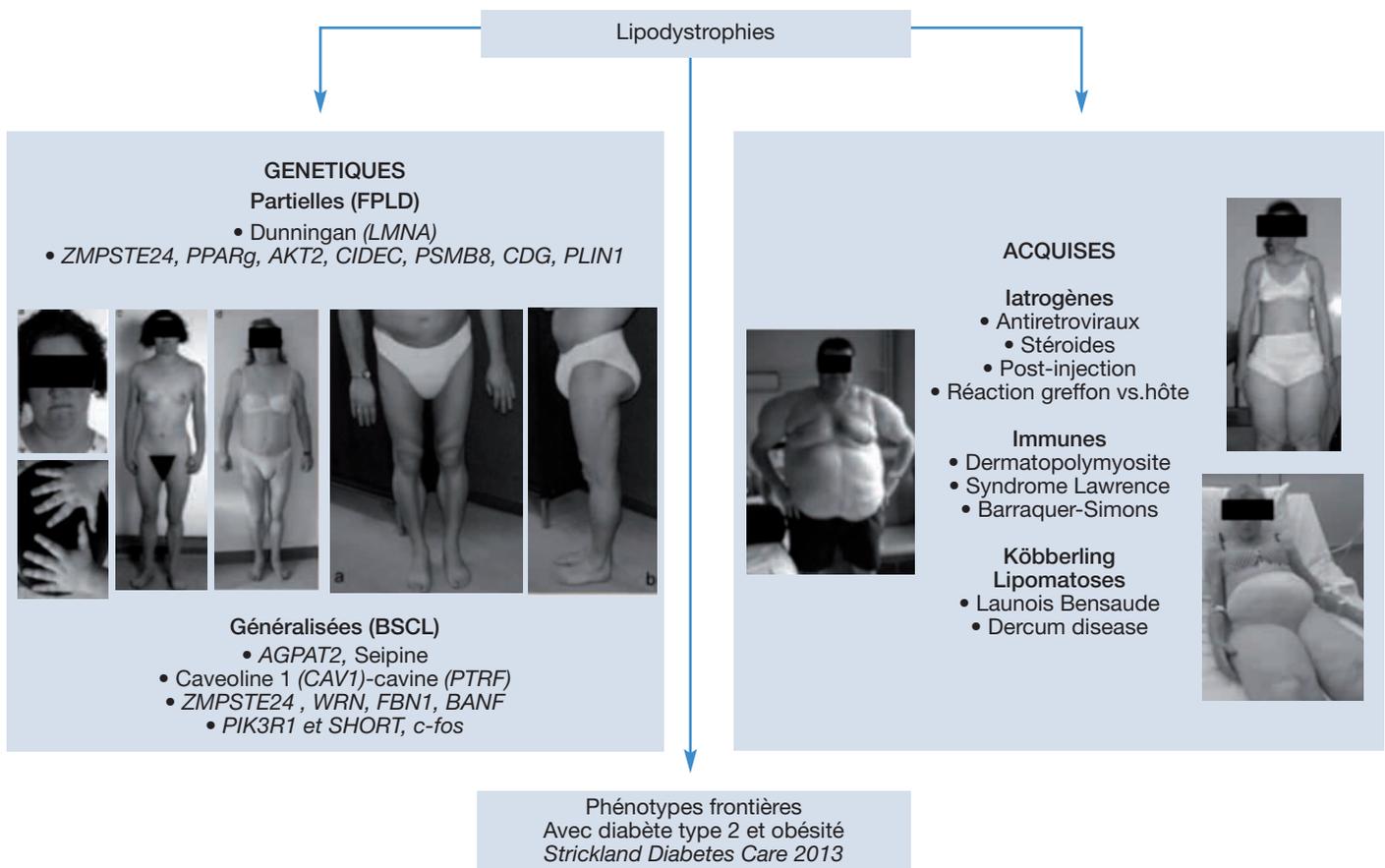


Figure 2. Classification des syndromes lipodystrophiques

dromes étant peu connus du grand public, l'anomalie de répartition du tissu adipeux est rarement la cause du recours médical.

Interrogatoire

Il faut rechercher des antécédents personnels ou familiaux de myopathie, mort subite, pace-maker, cardiomyopathie, qui orientent vers une laminopathie. La notion d'un phénotype familial lipodystrophique est importante.

Signes généraux

L'indice de masse corporelle (IMC) est $< 25 \text{ kg/m}^2$. En dépit de la lipodystrophie, les patients sont capables de prendre du poids avec l'âge, ce qui va aggraver l'insulino-résistance.

L'hyperphagie, parfois renforcée par un diabète déséquilibré, est plus marquée dans les formes généralisées que partielles.

Signes physiques

L'inspection est l'étape la plus importante du diagnostic. Elle doit être effectuée en sous-vêtements de face et de profil, bras le long du corps, ainsi que de face bras écartés à l'horizontale, et en mouvement. Des photos peuvent être utiles pour suivre l'évolution de la lipodystrophie. Des mesures du tour de taille, de hanche, de la circonférence des membres et de l'épaisseur des plis cutanés permettent de quantifier de manière peu coûteuse la masse grasse.

La lipodystrophie

La lipodystrophie est parfois évidente lorsque l'accumulation de graisse au niveau du visage et du cou donne un aspect pseudo-cushingoïde d'autant qu'une érythrose faciale est souvent associée. A l'inverse un visage émacié avec atrophie des boules de Bichat peut évoquer une lipoa-

trophie généralisée ou un syndrome de Barraquer-Simons.

Le tissu adipeux est réparti de façon dysharmonieuse, singulièrement faciotronculaire (et parfois dorsal) dans la lipodystrophie de Dunningan, avec une lipoatrophie abdominale et des membres inférieurs. Les patientes ainsi atteintes se présentent avec une carrure élargie.

Dans les syndromes lipodystrophiques familiaux liés à une laminopathie, on distingue des formes très nettement lipodystrophiques avec un phénotype clinique de type « batracien » du fait de l'accumulation de graisse dans le cou, tandis que d'autres orientent davantage vers un vieillissement prématuré, voire une pseudo-acromégalie.

La disparition du tissu adipeux rend les muscles et les veines saillantes au niveau des membres. Mais la lipoatrophie peut s'associer à une authentique hypertrophie musculaire, peut-être liée au degré d'insulino-résistance encore que ce mécanisme

soit hypothétique. La pseudo-hypertrophie des mollets est un signe quasi-constant de lipodystrophie partielle de Dunnigan présent dès l'enfance. Le signe du « coup de hache » signe une lipoatrophie péri-humérale.

L'hypomastie est toujours très nette dans le syndrome de Dunnigan et permet de différencier les lipodystrophies partielles des obésités androïdes classiques. Certains syndromes de Dunnigan s'accompagnent d'un dépôt pubien et vulvaire de tissu adipeux pouvant entretenir des infections gynécologiques et rendre le port de pantalons difficile.

Le diagnostic est plus facile à porter chez les femmes que chez les hommes dont l'aspect athlétique surprend moins, et à l'âge adulte que dans l'enfance compte tenu de l'apparition péri-pubertaire (estrogéno-dépendante?) de la lipodystrophie. Chez les hommes, la discordance entre un faible niveau d'activité physique et une présentation athlétique peut orienter vers une laminopathie.

Le spectre du diabète s'étend de l'hyperinsulinisme, exceptionnellement absent, souvent marqué, à la cétoacidose diabétique sur pancréatite aiguë en passant par le trouble de tolérance glucidique.

Particularités anthropométriques

Le diamètre bi-acromial est supérieur au diamètre bi-tronchantérien chez la femme et les membres inférieurs sont relativement courts avec un rapport taille/ hauteur des membres inférieurs mesurée en position debout entre l'épine iliaque et le talon, supérieur à 2. Les mains sont petites et larges avec des doigts en fuseau.

Il est indispensable de rechercher des anomalies de la statique rachidienne, cyphose, scoliose, ptose des épaules, rectitude du rachis, hypoplasie mandibulaire, décollement des omoplates.

Signes musculaires: le déficit des ceintures

Il faut examiner la personne en mouvement, la faire marcher, accroupir et se relever. à la recherche de petits signes d'atteinte musculo-tendineuse

Outre la pseudo-hypertrophie des mollets, on peut constater un enraidissement des tendons d'Achille ou des coudes favo-

risant une difficulté à se tenir sur les talons, une tendance à marcher sur la pointe des pieds. Un déficit des ceintures scapulaires doit être suspecté si, lorsque la personne se déshabille, elle ne lève pas les bras pour retirer son pull-over. Un signe de Trendelenburg (bascule du bassin à la marche) et des difficultés à se relever de la position accroupie témoignent d'un déficit proximal des ceintures.

Signes cutanés

Les signes cutanés ne sont pas exceptionnels. Indépendamment de tout hirsutisme, la peau est souvent épaisse, parfois séborrhéique ou acnéique.

L'appréciation de la qualité du tissu adipeux (souple, fibreux, induré) par la palpation, la recherche de petits lipomes sous-cutanés en particulier abdominaux, est importante.

Un acanthosis nigricans axillaire ou plus généralisé en particulier au niveau de la ceinture et du cou, peut être présent.

Une leuco-mélanodermie (coloration cutanée finement pommelée) a été rapportée.

Les syndromes sclérodermiformes avec télangiectasies, limitation de l'ouverture de la bouche et de l'amplitude des articulations, rétractions tendineuses sont surtout constatés dans les mutations N-terminales du gène de la lamine A/C avec lipoatrophie généralisée et parfois rétrognathisme.

Le syndrome des ovaires polykystiques (OPK)

Le diagnostic de SOPK n'a pas de spécificité. Une infertilité peut nécessiter une prise en charge particulière, en général après conseil génétique compte tenu de la transmission autosomique dominante des laminopathies. Le risque de diabète gestationnel est élevé de même que les complications à type d'avortements spontanés précoces et de pré-éclampsie par rapport aux témoins apparentés non mutés.

Signes cardio-vasculaires

Il faut rechercher les complications du syndrome d'insulino-résistance telles qu'une hypertension, un souffle carotidien ou fémoral, une absence des pouls liée à une artérite, une ischémie myocardique silencieuse précoce compte-tenu du caractère

congénital du syndrome d'insulino-résistance.

La fréquence des troubles du rythme ou de conduction dans les mutations du gène de la lamine A/C classiquement responsables des syndromes lipodystrophiques semble relativement faible. Néanmoins l'existence d'antécédents familiaux ou personnels dès l'enfance incite à une grande prudence, surtout lorsque le syndrome lipodystrophique s'associe à des mutations « non classiques » ou décrites dans les cardio ou les myopathies.

Signes endocriniens autres que les OPK

Une fréquence accrue de goitres est suspectée sans que l'on sache si ceux-ci sont favorisés par l'hyperinsulinisme ou la laminopathie elle-même. Le diagnostic clinique de goitre est rendu difficile par la présence d'un pannicule adipeux cervical souvent marqué. Celui-ci est toutefois fixe à la déglutition.

Signes gastro-entérologiques

Une hépatomégalie stéatosique est fréquente. Celle-ci peut évoluer vers une cirrhose. Des pancréatites aiguës très sévères peuvent compliquer le syndrome d'insulino-résistance. Les prolapsus rectaux ne sont pas exceptionnels, peut-être favorisés par la lipoamyotrophie.

Signes neurologiques

La recherche d'une neuropathie diabétique ou quelquefois liée à la laminopathie elle-même est indispensable. Le syndrome d'insulino-résistance peut se compliquer d'accidents vasculaires cérébraux. L'intellect est habituellement normal dans les lipodystrophies familiales partielles. Il peut être altéré dans certaines formes de lipoatrophies généralisées, en général non liées à une laminopathie, sans que les mécanismes en cause soient bien identifiés.

Diagnostic différentiel clinique

Les syndromes lipodystrophiques partiels de Dunnigan doivent faire écarter un syndrome de Cushing, une acromégalie, un émolisme, certaines formes d'obésité androïdes et le syndrome de Launois-Ben-

Les **lipoatrophies généralisées** doivent faire écarter une maigreur constitutionnelle ou un amaigrissement.

L'**appétit vorace** peut conduire à tort au diagnostic de troubles du comportement alimentaire en particulier lorsque le syndrome lipoatrophique se démasque à la puberté avec une aménorrhée.

Les **lipodystrophies de Barraquer et Simons** sont assez spécifiques et ont peu de diagnostics différentiels. Il faut penser à évoquer ce diagnostic devant une glomérulonéphrite.

Les **douleurs** font parfois évoquer une fibromyalgie.

Diagnostic paraclinique des lipodystrophies

Diagnostic biologique

Une **hyperglycémie à jeun, une intolérance aux hydrates de carbone, un diabète** doivent être recherchés systématiquement par HPO si nécessaire. Un **hyperinsulinisme** ≥ 20 mU/l ou au moins 15 mU/l est fréquent avec des valeurs dépassant souvent 200 mU/l au cours de l'HPO.

Le **bilan lipidique** met fréquemment en évidence une hypertriglycéridémie avec HDL bas. L'hypertriglycéridémie peut être majeure conduisant à des pancréatites aiguës en particulier sous estro-progestatifs, dont l'instauration doit être soigneusement surveillée.

Les **transaminases** sont fréquemment élevées avec une prédominance sur les TGP, reflet de la stéatose hépatique.

Le dosage des **CPK** est également fréquemment élevé, mais à des valeurs dépassant rarement 500 U/l.

Une **hyperandrogénie** biologique est fréquente.

La **leptine** est < 10 ng/ml avec une sensibilité de 69 % et une spécificité de 78 % dans notre expérience. Cependant des valeurs nettement plus élevées sont constatées en fonction de l'IMC des patients.

Le phénotype clinique et le caractère familial peuvent orienter vers une **anomalie**

génétique. Un prélèvement sanguin de 10 ml de sang sur EDTA sera alors réalisé après information du patient et signature d'un consentement pour étude des gènes dans un laboratoire agréé. Les anomalies génétiques rapportées sont autosomiques dominantes sauf les mutations de CIDEA dans les lipodystrophies partielles familiales ainsi que certaines mutations de la lamine et de ZEMPSTE 24 dans les lipodystrophies associées à une dysplasie acromandibulaire.

Diagnostic paraclinique

La **quantification de la masse grasse totale** par impédancemétrie ou absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DEXA) est de l'ordre de 23% du poids corporel dans les syndromes de Dunnigan.

L'**IRM métabolique** avec mesure de la graisse intra-péritonéale et abdominale sera associée à la quantification d'une stéatose hépatique. La valeur de graisse abdominale totale en IRM est en général de l'ordre de 200 cm³ versus 100 cm³ pour la graisse intra-péritonéale avec un rapport graisse abdominale totale/IMC inférieur à 10 et un rapport graisse abdominale totale/graisse intra-péritonéale inférieur à 2 dans les syndromes de Dunnigan. Le pourcentage de graisse totale/IMC est inférieur à 1.

Les **complications d'un diabète** doivent être recherchées en particulier 1) la micro-albuminurie, 2) les complications hypertensives (mesure de la pression artérielle ambulatoire, échocardiographie), 3) l'athéromatose (échodoppler des membres inférieurs et des vaisseaux du cou), 4) l'ischémie myocardique silencieuse (épreuve d'effort, scintigraphie myocardique, ...).

Une **échographie ovarienne** permettra de rechercher un syndrome des ovaires polykystiques.

Dans les laminopathies, il faut réaliser de façon systématique outre un ECG :

- une **échocardiographie** à la recherche qu'une hypertrophie septale cardiaque dans les laminopathies lipodystrophiques, plutôt

qu'une cardiopathie dilatée dans les laminopathies cardiaques.

- un **holter électrocardiographique** à la recherche d'une arythmie complète par fibrillation auriculaire, de dysrythmies ventriculaires ou de troubles de conduction, au moins à la découverte puis avec une fréquence qui dépend du type de mutation et des symptômes. Une **exploration du faisceau de His** sera réalisée tout particulièrement s'il existe des antécédents de troubles du rythme familial, et sur le plan personnel s'il existe des épisodes de tachycardie ventriculaire en salves sur le holter ou de fraction d'éjection inférieure à 45 %.

- Enfin l'**IRM cardiaque** avec analyse du profil lipidique permet d'affiner l'étude du myocarde.

L'**IRM musculaire** (mollets, quadriceps, ceinture scapulaire), peut montrer une amyotrophie ou une dégénérescence adipeuse modérée de certains faisceaux musculaires en particulier au niveau des cuisses tandis que les muscles des mollets sont hypertrophiés avec une disparition pratiquement totale du tissu adipeux sous-cutané.

L'**électromyogramme** montre des perturbations myogéniques dans les lipodystrophies compliquées de myopathie sévère ou des signes de neuropathie le plus souvent chez les patients diabétiques.

Les **biopsies musculaires** qui ont pu être réalisées dans les formes à composante lipomyopathique des laminopathies montrent des signes de dystrophie, un excès de gouttelettes lipidiques avec expression normale de l'émérine et de la lamine A/C nucléaire.

Diagnostic étiologique des lipodystrophies

Le diagnostic étiologique repose sur l'analyse clinique de la répartition du tissu adipeux et la notion de maladie familiale ou acquise, en sachant que certaines formes génétiquement déterminées peuvent apparaître tardivement (syndrome de Dunnigan à la puberté). Les patients savent souvent très bien s'il existe d'autres cas dans la famille.

Syndromes lipodystrophiques génétiquement déterminés

Lipodystrophies partielles à prédominance faciotronculaire

- Laminopathies (autosomiques dominantes)

Les syndromes lipodystrophiques partiels à prédominance facio-tronculaire ou syndrome de Dunningan, correspondent le plus souvent à des mutations du gène de la lamine A/C (FPLD2).

Ce sont de loin les plus fréquents des syndromes lipodystrophiques génétiquement déterminés. Les laminopathies, aussi dénommées nucléopathies sont des pathologies liées à une dysfonction de la lamina, réseau de filaments intermédiaires tapissant la face interne de la membrane nucléaire, et assurant l'organisation structurale de la chromatine. Les lamines A, C, B1 et B2 sont les principaux constituants de la lamina. Les altérations des lamines A entraînent une instabilité génomique et des pathologies dégénératives (mutations de la lamine) ou tumorales (défauts d'expression de la lamine).

Les laminopathies ont un spectre phénotypique très vaste qui leur donne une place à part au sein des syndromes lipodystrophiques (Tableau 1).

On peut rapprocher des laminopathies les mutations du gène ZEMPSTE 24 qui correspond à une enzyme intervenant dans la maturation de la pré-prolamine à l'origine du syndrome de vieillissement prématuré de type Hutchinson Gilford

- Autres Mutations : beaucoup plus rares (Figure 2)
- Gènes interférant avec la différenciation adipocytaire

Les mutations pertes de fonction de PPAR γ (peroxisome-proliferator-activated receptor gamma) (autosomiques dominantes) (FPLD3) s'accompagnent d'une lipoatrophie moins sévère avec syndrome métabolique précoce et présentation pseudo-acromégalique (sudations profuses).

Les mutations Akt2 sont autosomiques dominantes.

- Gènes impliquées dans la gouttelette lipidiques

Tableau 1. Spectre phénotypique des laminopathies

- Dystrophie musculaire autosomique dominante d'Emery-Dreifuss et myopathies apparentées
- Cardiomyopathies dilatées
- Lipodystrophie familiale partielle de Dunnigan ou complète
- Neuropathie de Charcot-Marie-Tooth type 2B1
- Progeria, dysplasie acromandibulaire, dermopathie restrictive

Les mutations du gène *CIDEA* (*cell death-inducing Dffa-like effector* (E186X)) sont autosomiques récessives et celles du gène de la périlipine (*PLIN1*) autosomiques dominantes

- les lipodystrophies partielles associées à une dysplasie acromandibulaire sont autosomiques récessives. La lipoatrophie sous-cutanée touche surtout les extrémités, préservant le cou et le tronc dans le type A lié à des mutations homozygotes du gène *LMNA*, ou à l'inverse l'atteignant dans le type B lié à des mutations hétérozygotes composites du gène *ZEMPSTE 24*. Des anomalies musculo-squelettiques à type de rétrognathie et d'épaules tombantes, des signes de vieillissement prématuré sont présents.

Lipoatrophies généralisées (Syndrome de Berardinelli-Seip) autosomiques récessives

Les lipoatrophies généralisées sont liées à une disparition quasi complète du tissu adipeux dès la naissance en dehors du tissu adipeux de soutien au niveau des paumes et des plantes. Le visage apparaît souvent émacié en raison de l'atrophie des boules graisseuses de Bichat. La croissance staturale est accélérée avec une avance de l'âge osseux. Le syndrome métabolique est précoce et sévère avec possible retard mental. Ces lipoatrophies généralisées sont liées à des mutations de la seipine (lipodystrophie généralisée congénitale de type 2 /*BSCL2*), de *BSCL1* ou *AGPAT2* (codant pour une 1-acyl-sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase beta) entraînant une pseudo-acromégalie, de la cavéoline et de ses protéines associées (*PTRF* ou *cavine*) et également de *PPAR gamma*.

Syndromes auto-inflammatoires associés au protéasome (lipodystrophies autosomiques récessives)

Les mutations d'une sous-unité β du protéasome de type 8 (PSMB8) sont responsables des syndromes de Nakajo-Nishimura, du syndrome japonais auto-inflammatoire avec lipodystrophies, du syndrome de Candle (pics fébriles, panniculite, dermatose neutrophile chronique atypique avec lipoamyotrophie secondaire partielle) et du syndrome d'enraidissement des articulations avec lipodystrophie-post-panniculite et amyotrophie. Le protéasome est l'une des 2 voies de dégradation des protéines avec le lysosome. Ces lipodystrophies apparemment acquises sont en fait génétiquement déterminées et résultent d'une anomalie de régulation de l'immunité innée induisant des désordres auto-inflammatoires.

Troubles de la glycosylation (autosomique récessif) et notamment les déficit en phosphomannomutase de type 2 (PMM2-CDG), les mutations de *FBN 1* et d'autres gènes impliqués dans le vieillissement prématuré ou la signalisation de l'insuline sont également responsables de syndromes lipodystrophiques (*WRN*, *PI3R1*, *SHORT*, *c.fos...*)

Lipodystrophies acquises

Lipodystrophies partielles faciotronculaires iatrogènes

Les lipodystrophies associées au HIV désignent un ensemble d'anomalies de répartition du tissu adipeux (lipoatrophie et lipo-hypertrophie) et d'altérations métaboliques (dyslipidémie et insulino-résistance) associées à l'utilisation des traitements antirétroviraux (analogues des thymidines et inhibiteurs des protéases), mais également au déficit immunitaire (lymphocytes T CD4+ < 500 mm³).

• Des syndromes lipodystrophiques partiels faciotronculaires apparaissent sous glucocorticoïdes d'autant plus fréquemment que la leptinémie est > 5,9 ng/ml avant traitement.

• Les lipodystrophies localisées sont en général iatrogènes et secondaires à des injections de médicaments (analogues de

Tableau 2. Pistes thérapeutiques des syndromes lipodystrophiques**1. Syndrome d'insulino-résistance et diabète**

- Diététique équilibrée parfois entravée par l'hyperphagie des lipoatrophies généralisées
- Exercice physique
- Biguanides, traitement de première intention
- Agonistes des PPAR (*peroxisomal proliferator agonist receptor*) (non disponibles en France)
 - amélioration de l'insulino-sensibilité
 - augmentation de l'adipogenèse plutôt dans les zones déjà lipodystrophiques
 - amélioration souvent nette de la stéatose hépatique
 - effets hématologiques et vésicaux à surveiller.
- Agonistes des récepteurs du GLP1 : peuvent aider à limiter la tendance à la prise pondérale observée dans un certain nombre de syndromes de Dunnigan
- Gliptines non spécifiquement étudiées ; contrôler la fraction d'éjection avant prescription si atteinte cardiaque dans les laminopathies
- Glinides, sulfamides, SGLT2 non spécifiquement étudiés
- Insulinothérapie
 - parfois l'insulino-résistance est telle qu'il faut administrer l'insuline en pompe à des débits de plusieurs dizaines d'unités par heure par voie sous-cutanée.
 - recours à la voie intra-veineuse ou intrapéritonéale au moins transitoire parfois nécessaire.

2. Lipodystrophies**Résistantes à une chirurgie bariatrique**

- Peuvent relever d'une **chirurgie plastique**
 - par liposuction si le tissu adipeux n'est pas trop fibreux ou lipectomie
 - ou autogreffe de tissu adipeux
- Risque d'hématome non négligeable
- Equilibre métabolique à optimiser avant prise en charge
- Récidive assez fréquente

Métreleptine (commercialisation aux USA en Octobre 2014: affinement modéré du visage)

3. Spécificités de prise en charge des lipodystrophies associées au HIV

- Modifications du traitement anti-rétroviral
- Tésamoréline, un analogue du GHRH (*growth hormone releasing factor*) validé par la FDA (*Food and Drug Administration*) en Novembre 2010
- Diminution de la graisse viscérale dans 2 essais cliniques de phase 3 prolongés 1 an
- Pas effet délétère sur le métabolisme glucido-lipidique.

4. Spécificités de prise en charge des laminopathies**Métreleptine ou leptine recombinante**

- Efficace si leptine < 6 ng/ml)
 - surtout sur dyslipidémie et stéatose hépatique
 - avec réduction considérable des besoins en insuline
 - et amélioration de la lipodystrophie
- Risque de survenue d'anticorps avec perte d'efficacité
- Risque d'hémopathies

Rapamycine

- Antibiotique de la classe des macrolides
 - commercialisé comme immunosuppresseur et anti-tumoral
 - accroît la longévité de certaines races de souris
- En cours d'évaluation dans les laminopathies progéroïdes
 - éliminerait la progérine
 - éviterait la farnesylation et l'accumulation de la prélamine A
 - restaurerait la dynamique de la chromatine

la somatostatine, pegvisomant, insuline), des vaccins ou des pressions répétées. Elles peuvent également correspondre à une réaction greffon-contre-hôte en particulier après transplantation de moelle osseuse, des panniculites. Certaines restent de cause indéterminée.

Lipodystrophies évoluant dans un contexte dysimmunitaire

Les lipodystrophies généralisées, partielles ou focales constituent des séquelles fréquentes des dermatomyosites juvéniles, favorisant les complications métaboliques. Leur délai d'apparition est de 5 à 15 ans. Leur fréquence est corrélée à la sévérité du tableau clinique initial.

- *Les lipodystrophies acquises partielles ou syndrome de Barraquer-Simons* sont caractérisées par une perte sélective du tissu adipeux de la moitié supérieure du corps et une activation de la voie alternative du complément par le facteur néphritique C3 (une immunoglobuline G qui stabilise la C₃ convertase), avec un taux de C3 bas, et fréquemment une glomérulonéphrite mésangiocapillaire. Il n'y en général aucune histoire familiale. Certaines formes seraient liées à des mutations hétérozygotes du gène *LMNB2*.

- *Les lipodystrophies acquises généralisées (syndrome de Laurence) d'origine auto-immune*, plus fréquentes chez les femmes, se développent dans un contexte de panniculite, de maladies auto-immunes (hépatites auto-immunes, possiblement diabète de type 1) ou demeurent idiopathiques. Certaines formes auto-immunes s'associent à une diminution marquée du C4 liée à l'activation de la voie classique du complément.

Lipodystrophie partielle à prédominance tronculaire ou syndrome de Köbberling (FPLD 1)

Le syndrome de Köbberling est une forme de lipodystrophie à prédominance tronculaire dont la cause reste inconnue, bien qu'il soit fréquemment classé dans les formes familiales. La lipoatrophie des membres semble peu marquée et en l'absence de gènes connus, il est difficile d'affirmer le diagnostic clinique et de le différencier de certaines formes d'obésité plus communes

De nombreux syndromes lipodystrophiques restent d'origine indéterminée.

Lipomatoses

Les lipomatoses ne sont pas sensibles à la réduction calorique, à l'exercice physique ni à la chirurgie bariatrique.

Lipomatose multiple symétrique bénigne (syndrome de Madelung ou de Launois-bensaude)

Le syndrome de Madelung est une maladie rare caractérisée par des dépôts multiples de tissu adipeux non encapsulé (à la différence des lipomes) distribué de façon symétrique au niveau du visage, du cou, de la nuque, parfois de la partie supérieure du tronc du médiastin, des épaules et des bras (type 1 avec un aspect pseudo-athlétique), plus rarement des membres inférieurs, (type 2 avec un aspect d'obésité généralisée). Il touche les hommes d'âge moyen présentant une intoxication alcoolique chronique

Par ailleurs des désordres métaboliques sont fréquemment associés (diabète, dyslipidémies, stéatose hépatique), ainsi que des neuropathies sensitivo-motrices

Les diagnostics différentiels spécifiques correspondent à l'obésité tronculaire simple, les angioliomes, les neurofibromes, les lipomes encapsulés, les hibernomes qui ont la particularité de capter en PET scanFDG, les liposarcomes, et les anomalies des glandes salivaires et aux lipodystrophies partielles acquises ou congénitales facio-tronculaires

L'évolution est caractérisée par une période initiale de croissance rapide suivie par une progression plus lente sur des années, sans régression spontanée après arrêt de l'alcool.

Les transformations malignes sont extrêmement rares (un seul cas rapporté dans la littérature).

Le traitement est chirurgical par lipectomie ou liposuction lorsqu'il existe des conséquences cliniques à type de compression, psychologiques ou esthétiques. Le risque d'hématome n'est pas négligeable.

Maladie de Dercum ou adiposis dolorosa

Adiposis dolorosa est un syndrome rencontré chez les individus obèses aussi bien que non-obèses caractérisé par une lipomatose non encapsulée douloureuse dans le tissu sous-cutané.

Traitement

Les possibilités thérapeutiques sont détaillées dans le tableau 2.

Conclusion

Les syndromes lipodystrophiques ont été identifiés il y a plus d'un siècle, et les premières causes génétiques en 2000. Considérés comme rares, les syndromes lipodystrophiques semblent finalement aussi méconnus. Leur diagnostic reste d'abord un diagnostic d'inspection. Des traitements spécifiques dont la métreleptine émergent progressivement.

Kristell Le Mapihan, Claire Douillard, Marie-Christine Vantyghem

Service d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Hôpital Huriez/INSERMU859

Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille
1 rue Polonovski – 59 000 LILLE

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt

Correspondance :

Marie-Christine Vantyghem

Service d'Endocrinologie et Maladies

Métaboliques Hôpital Huriez

Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille

1 rue Polonovski – 59 000 LILLE

tel : 03 20 44 45 17 - fax : 03 20 44 69 85

mc-vantyghem@chru-lille.fr

Références

Handelsman Y et al, Endocr Pract. 2013 ; 19:107.

Vantyghem MC et al, Ann Endocrinol (Paris) 2012 ; 73:170.

Garg A, J Clin Endocrinol Metab 2011 ; 96:3313

Prieur X et al, Curr Atheroscler Rep 2014 ; 16:437.

Guénantin AC et al, Semin Cell Dev Biol 2014 ; 29:148