

Sciences médicales / Medical sciences

## Les syndromes lipodystrophiques : des adipopathies congénitales ou acquises

Jacqueline Capeau<sup>a,b,\*</sup>, Corinne Vigouroux<sup>a,b</sup>, Jocelyne Magré<sup>a</sup>, Olivier Lascols<sup>a</sup>,  
Martine Caron<sup>a</sup>, Jean-Philippe Bastard<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Inserm, U680, université Pierre-et-Marie-Curie, site Saint-Antoine, faculté de médecine, 27, rue Chaligny, 75571 Paris cedex 12, France

<sup>b</sup> Service de biochimie, hôpital Tenon, AP-HP, 4, rue de la Chine, 75970 Paris cedex 20, France

Reçu le 25 octobre 2005 ; accepté après révision le 8 novembre 2005

Disponible sur Internet le 27 avril 2006

Présenté par Daniel Ricquier

### Résumé

Les syndromes lipodystrophiques forment un groupe hétérogène de pathologies congénitales ou acquises. La lipodystrophie, altération de la quantité et/ou de la répartition de tissu adipeux, va entraîner des anomalies glucido-lipidiques centrées sur une résistance à l'insuline. Les formes génétiques, rares, sont généralisées et récessives dans le cadre des mutations de la seipine ou d'AGPAT2. Des formes partielles dominantes sont observées chez des patients porteurs de mutations sur les gènes codant PPAR- $\gamma$  ou la lamine A/C, les mutations lamine pouvant donner également des syndromes progéroïdes. Les formes acquises, très fréquentes, concernent le syndrome métabolique, les hypercorticismes, ainsi que les complications lipodystrophiques des traitements anti-rétroviraux de l'infection VIH. *Pour citer cet article : J. Capeau et al., C. R. Biologies 329 (2006).*

© 2006 Académie des sciences. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

### Abstract

**Lipodystrophic syndromes: congenital or acquired diseases of adipose tissue.** Lipodystrophic syndromes regroup a heterogeneous group of genetic or acquired diseases. Lipodystrophy, an altered development and/or repartition of body fat, is associated with alterations of lipid and glucose metabolism with insulin resistance. Genetic forms, rare, can be generalized and recessive resulting from mutations in the seipin or AGPAT2 gene. Partial lipodystrophies are dominant and observed in patients mutated in the gene encoding PPAR- $\gamma$  or lamin A/C, a gene seen also mutated in patients with syndromes of premature aging. Acquired forms are common and regroup the highly prevalent Metabolic Syndrome, hypercorticism together with lipodystrophy related to antiretroviral treatment of HIV-infected patients. *To cite this article: J. Capeau et al., C. R. Biologies 329 (2006).*

© 2006 Académie des sciences. Publié par Elsevier SAS. Tous droits réservés.

**Mots-clés :** Lipodystrophie ; Pathologies congénitales ou acquises ; Anomalies glucido-lipidiques ; Résistance à l'insuline ; Syndrome métabolique ; Hypercorticismes ; Traitements antirétroviraux de l'infection VIH

**Keywords :** Lipodystrophy ; Genetic or acquired diseases ; Alterations of lipid and glucose metabolism ; Insulin resistance ; Metabolic syndrome ; Hypercorticism ; HIV antiretroviral treatment

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [capeau@st-antoine.inserm.fr](mailto:capeau@st-antoine.inserm.fr) (J. Capeau).

## Abridged English version

Adipose tissue now appears as an important tissue, not only for its metabolic, but also for its endocrine functions. Under physiological conditions, adipose tissue, through the secretion of a complex panel of proteins called adipokines, controls energy metabolism. When lipodystrophic, adipose tissue presents an inflammatory profile leading to altered secretion of adipokines and to adipocyte insulin resistance. Therefore, adipose tissue negatively impacts on liver and muscles and plays a major role in insulin resistance at that level.

The different lipodystrophic human syndromes associate decreased fat at some places and/or altered fat repartition: typically, peripheral subcutaneous fat is lipoatrophic, while central fat is increased. The metabolic alterations are partly derived from insulin resistance, with dyslipidaemia and altered glucose tolerance or diabetes. The major complications are similar whatever the origin of lipodystrophy, with a high prevalence of cardio-vascular diseases, pancreatitis due to elevated triglycerides, diabetic complications and liver steatosis leading to cirrhosis.

Genetic forms of lipodystrophy are rare, but probably underestimated. Congenital generalized lipodystrophy, a recessive disease, results mainly from mutations in two genes encoding either seipin, of unknown function, or AGPAT2 involved in the pathway of triglyceride synthesis. Seipin-linked forms present a complete lipoatrophy and a more severe phenotype than AGPAT2-linked ones.

Familial partial lipodystrophies mainly regroup forms linked to mutations in the gene encoding PPAR- $\gamma$  and lamin A/C. Patients bearing heterozygous mutations on PPAR- $\gamma$  have a phenotype highly similar to that of the metabolic syndrome with limbs and buttocks lipoatrophy, but preserved fat at the abdominal level. The metabolic alterations are severe. Patients linked to mutations in lamin A/C, the Dunnigan syndrome, present a phenotype of limb lipoatrophy together with increased fat content in the face and neck. Lamin A/C is a nuclear protein forming, together with lamin B, a nuclear meshwork beneath the nuclear membrane interacting with chromatin and transcription factors. Since 1999, nine different diseases have been shown to be linked to mutations in the gene encoding lamin A/C collectively called the laminopathies. Among these diseases, different forms of premature aging, such as Hutchinson–Gilford progeria, have been recently identified and different intermediary forms between Dunnigan and progeria have been observed. In addition, some patients with insulin-resistant diabetes but no obvious

lipodystrophy were found to present mutations in the lamin A/C gene.

Acquired lipodystrophy are mainly represented by the highly prevalent metabolic syndrome, the new definition of which privileges visceral obesity. In addition, in about half of the HIV-infected patients under antiretroviral therapy, a lipodystrophy syndrome has been described, often associating peripheral lipoatrophy, central hypertrophy and metabolic alterations. Two classes of antiretrovirals have been implicated. Protease inhibitors are probably mainly involved in metabolic alterations and in central fat hypertrophy, but also, acting in synergy with nucleosides analogues, in peripheral lipoatrophy. Protease inhibitors have been shown, *in vitro*, to alter adipocyte differentiation and adipokine production. Nucleoside analogues, inhibitors of the viral transcriptase, act through mitochondrial dysfunction, alter adipokine production and induce fat loss.

Diseases or treatments associated with increased cortisol levels are also responsible for lipodystrophy.

The lipodystrophy syndromes illustrate the important role played by adipose tissue, its absence resulting in severe metabolic alterations. The discovery of the mutations in lamin A/C led to important information on the role of this protein in aging processes.

The deleterious effect of some antiretroviral drugs on adipocyte functions led to the search for new molecules less aggressive on adipose tissue. The severity of human lipodystrophy results from the high cardio-vascular and hepatic risks generated by altered adipose tissue, leading to altered metabolic parameters. Insulino-sensitizing molecules are an important therapeutic option for these patients. Treatment with leptin led to major improvement of metabolic disorders in patients with very low leptin levels. However, new drugs are required to fight the adverse effects of lipodystrophy.

## 1. Introduction

Les syndromes lipodystrophiques (Tableau 1) forment un groupe hétérogène de pathologies congénitales ou acquises, dont l'étiologie n'est pas toujours connue, mais de toute évidence non univoque [1]. Cependant, la lipodystrophie, qui se définit comme une altération de la quantité et/ou de la répartition de tissu adipeux, va entraîner un ensemble de troubles métaboliques centrés sur une résistance à l'insuline, dont les manifestations cliniques et biologiques sont relativement semblables. Ces syndromes illustrent le rôle primordial du tissu adipeux dans le contrôle, non seulement du métabolisme glucido-lipidique, mais également de nombreux autres processus physiologiques. Les

Tableau 1  
Les principales formes de lipodystrophies génétiques

Nom du syndrome	Transmission	Protéine codée par le gène et mutation	Clinique	Biologie
Lipodystrophie congénitale de Berardinelli–Seip type 1	Autosomique récessive	Acyl transférase codée par AGPAT2 Mutation nulle ou faux-sens	Lipoatrophie généralisée néonatale, hypertrophie musculaire	Dyslipidémie sévère Diabète insulino-résistant
Lipodystrophie congénitale de Berardinelli–Seip type 2	Autosomique récessive	Seipine Mutation nulle le plus souvent	Lipoatrophie généralisée néonatale totale, hypertrophie musculaire, retard mental	Dyslipidémie sévère Diabète insulino-résistant
Lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan FPLD2	Autosomique dominante	Lamine A/C mutation faux sens Le plus souvent Arg482	Lipoatrophie des membres et accumulation de graisse au niveau du cou et du visage après la puberté	Pas de signes chez l'enfant Dyslipidémie sévère Diabète insulino-résistant après la puberté
Syndromes progéroïdes : progeria de Hutchinson–Gilford	De novo	Lamine A/C Le plus souvent Gly608Gly aboutissant à une prélamine délétée de 50 aa	Début vers un an, dysmorphie faciale, signes osseux, cutanés cardiaques, lipoatrophie décès vers 13 ans	Diabète parfois
Syndrome progéroïde avec lipoatrophie	De novo	Mutation hétérozygote Lamine A/C R133L	Après la puberté Lipoatrophie généralisée ou partielle, Signes de vieillissement cutanés et cardiaques	Dyslipidémie Diabète insulino-résistant
Syndrome progéroïde avec lipoatrophie : dysplasie acromandibulaire	Autosomique récessif	Lamine A/C mutation homozygote R527H ou A529V ou double mutation Zmpste24	Retard de croissance, Anomalies osseuses, cutanées, dysmorphie faciale, lipoatrophie partielle ou généralisée	Insulino-résistance
Syndrome progéroïde : dermopathie restrictive	Autosomique récessif ou de novo	Lamine A/C mutation donnant une prélamine délétée ou mutations nulles de Zmpste24	Retard de croissance Dysmorphie faciale Anomalies cutanées et osseuses hypoplasie pulmonaire, décès néonatal	
Lipodystrophie partielle familiale liée à PPAR- $\gamma$ FPLD3	Autosomique dominant	Mutations hétérozygotes de PPAR- $\gamma$ V290M, F388L, R425C, P467L	Lipoatrophie des membres et des fesses, HTA Syndrome métabolique sévère	Dyslipidémie Diabète insulino-résistant
Lipodystrophie partielle familiale liée à Akt/PKB	Autosomique dominant	Mutation hétérozygote de Akt/PKB dans la voie de signalisation de l'insuline	Lipodystrophie	Diabète

formes acquises sont fréquentes, surtout si on reconnaît comme tel le très prévalent syndrome métabolique. Les formes liées à des altérations génétiques semblent rares, mais certaines d'entre elles, apparaissant de façon retardée, sont probablement méconnues, car cliniquement proches d'un syndrome métabolique ou d'un diabète insulino-résistant « banal ».

La connaissance de maladies affectant la quantité et la répartition du tissu adipeux a conduit à suspec-

ter le rôle important joué par ce tissu dans le contrôle du métabolisme glucido-lipidique. De façon semblant paradoxale, des patients sans tissu adipeux, lipoatrophiques, présentaient des troubles du métabolisme glucido-lipidique similaires à ceux présentés par des patients obèses, en large excès de tissu adipeux. Ce tissu a longtemps été considéré comme un simple site de stockage de l'énergie sous forme compacte, utilisable dans les périodes de manque (voir l'article de

D. Langin). Dans notre société, qui permet un accès facile aux nutriments énergétiques pouvant entraîner une augmentation non souhaitée de l'adiposité, la demande quasi-universelle est de se débarrasser de son excès. La reconnaissance récente de son statut de tissu endocrine et d'organe sécrétoire (voir l'article de G. Ailhaud) a fait reconsidérer son rôle en physiologie. Encore plus récemment, les possibilités qu'il ouvre à la thérapie cellulaire en offrant des cellules souches faciles d'accès [2] n'ont pas été encore bien appréhendées. Surtout, le tissu adipeux apparaît aujourd'hui comme jouant un rôle central en pathologie, en particulier par sa capacité à modifier son profil sécrétoire dans certaines situations, probablement du fait de l'installation d'un état inflammatoire (voir l'article de H. Vidal), et induisant en conséquence des effets délétères sur d'autres tissus, aboutissant ainsi à des complications sévères, en particulier cardio-vasculaires et hépatiques.

## 2. Les souris lipoatrophiques

La compréhension du rôle joué en physiologie et en pathologie par le tissu adipeux est venue en grande partie de l'étude de souris génétiquement modifiées, chez lesquelles la quantité de tissu adipeux est plus facilement manipulée que chez l'homme. La création de souris lipoatrophiques, obtenue par expression de façon dominante-négative dans le tissu adipeux de facteurs de transcription adipocytaire (de la famille C/EBP ou SREBP-1) a abouti à la création de souris insulino-résistantes, dyslipidémiques et diabétiques, avec un foie stéatosique [3,4]. Le rôle néfaste de l'absence de tissu adipeux a été montré par les expériences du groupe de Reitman [5] : la transplantation de graisse à ces souris *fatless* a permis une réversion d'une grande partie de ces troubles. Dans d'autres modèles de souris lipoatrophiques, les troubles métaboliques ont été grandement améliorés par des traitements avec la leptine et/ou l'adiponectine, montrant l'importance de ces adipokines dans le contrôle du métabolisme énergétique [6].

## 3. Clinique et biologie

Il est maintenant largement admis que l'inflation du tissu adipeux viscéral joue un rôle central dans les états d'insulino-résistance chez l'homme, l'obésité androïde, le diabète de type 2, le syndrome métabolique. Ces pathologies peuvent être considérées comme des formes mineures de syndromes de lipodystrophie, puisqu'il existe une répartition anormale du tissu adipeux corporel. La lipodystrophie peut en effet résulter d'une

diminution ou d'une perte localisée ou généralisée de tissu adipeux ou lipoatrophie, d'une hypertrophie localisée de ce tissu ou de l'association des deux.

La répartition du tissu adipeux peut être évaluée de façon grossière par l'examen clinique. La quantité de tissu adipeux sous-cutané est évaluée par la mesure du pli cutané à certains sites anatomiques standardisés (bicipital, tricipital, sous-scapulaire, para-ombilical, etc.). La disparition de ce tissu au niveau du visage donne un aspect émacié caractéristique au niveau de la région jugale, du fait de la disparition des boules de Bichat, creuse les tempes et marque les sillons naso-géniens. Au niveau des membres, la lipoatrophie est facilement diagnostiquée avec amincissement du pli cutané, visibilité anormale des veines (aspect de veinomégalie) et des masses musculaires. Cependant, l'épaisseur du pli sous-cutané est variable en physiologie en fonction du site et du sexe : alors que les femmes possèdent normalement un pannicule adipeux au niveau des membres, celui-ci peut être très réduit chez certains hommes, rendant le diagnostic de lipoatrophie plus malaisé.

L'augmentation du tissu adipeux peut être là aussi assez facile à diagnostiquer en ce qui concerne le tissu adipeux sous-cutané, si elle est localisée (bosse de bison au niveau cervical par exemple).

L'évaluation du tissu adipeux viscéral est cliniquement plus difficile. Un index grossier est donné par la mesure du périmètre abdominal (tour de taille), qui ne différencie pas l'adiposité abdominale sous-cutanée et profonde. L'imagerie, rarement nécessaire en clinique, mais utile dans certaines situations pathologiques ou en recherche, permet de préciser ce paramètre. L'examen scannographique ou par IRM (coupe transversale au niveau de L4) permet de quantifier les surfaces du tissu adipeux abdominal sous-cutané et viscéral. Au niveau des membres (coupe de cuisse en particulier), l'imagerie permet, là aussi, d'évaluer la quantité de graisse sous-cutanée.

Le pourcentage de graisse peut être mesuré de façon à la fois globale et segmentaire (tronc, membres) par l'utilisation de l'absorptiométrie biphotonique (DEXA), alors que l'impédancemétrie évalue la quantité totale de graisse, sans indication de sa répartition.

La présence d'une résistance sévère à l'insuline peut se traduire par des lésions cutanées d'*acanthosis nigricans*, lésions hyperkératosiques et brunâtres des plis de flexion. Les masses musculaires peuvent être hypertrophiées. Une hépatomégalie est fréquemment palpée, voire une splénomégalie.

À côté de l'examen clinique, il est important de rechercher les anomalies métaboliques généralement associées et les complications cardio-vasculaires et hépa-

tiques fréquentes chez les patients présentant un syndrome lipodystrophique. Si le patient n'est pas diabétique, une épreuve de charge en glucose avec dosage de la glycémie et de l'insuline est souvent utile pour apprécier la tolérance au glucose et la sensibilité à l'insuline. Au minimum, la glycémie et l'insulinémie à jeun sont dosées pour dépister une insulino-résistance. Les paramètres lipidiques classiques sont évalués : cholestérol total et ses fractions HDL et LDL, triglycérides.

La recherche de lésions artérielles d'athérosclérose et de lésions hépatiques de stéatose ou stéatohépatite est justifiée. En cas de diabète, la recherche de signes de complications macro et micro angiopathiques fait partie du bilan classique.

Chez la femme, les signes d'hyperandrogénie sont fréquents et justifient la recherche d'un syndrome des ovaires polykystiques.

#### 4. Les formes génétiques

Quelques syndromes rares de transmission parfois familiale se caractérisent par une perte généralisée ou localisée de tissu adipeux, de survenue très précoce ou secondaire.

##### 4.1. La lipodystrophie généralisée de Berardinelli-Seip<sup>1</sup>

Ce syndrome rare (un cas sur un million) se transmet selon un mode autosomique récessif. Il associe une lipodystrophie généralisée néonatale ou très précoce. Dans la petite enfance, une avance staturale et une organomégalie s'associent à une augmentation du métabolisme de base, avec un appétit vorace. Une hypertrophie musculaire est évidente. Les troubles du métabolisme lipidique apparaissent généralement dans l'enfance, avec élévation des triglycérides et hypercholestérolémie d'accompagnement. Cette anomalie s'aggrave et peut conduire à un risque vital, du fait de la survenue d'épisodes de pancréatite aiguë lors des poussées sévères d'hypertriglycéridémie. La résistance à l'insuline peut se traduire cliniquement par des lésions cutanées d'*acanthosis nigricans* et par des signes d'hyperandrogénie ou de virilisation chez les sujets féminins (hypertrophie des organes génitaux externes, de la vulve, hirsutisme, acné, particulièrement visibles chez des enfants prépubères ou des sujets féminins). Les troubles lipidiques peuvent conduire à une atteinte hépatique avec hépatomégalie de

stéatose. Les troubles du métabolisme glucidique surviennent généralement plus tard, à l'adolescence, probablement par défaut relatif de la sécrétion d'insuline par le pancréas, sollicité en permanence pour contrer l'insulino-résistance. L'intolérance au glucose se complique progressivement de diabète, particulièrement difficile à soigner du fait de la résistance à l'insuline. Les taux de leptine et d'adiponectine sont effondrés comme attendu, du fait de l'absence ou de la forte réduction de tissu adipeux.

Au cours de l'évolution, un faciès acromégaloïde est fréquent, avec augmentation de la taille des mains et des pieds. Il pourrait être expliqué par l'activation à long terme des récepteurs des IGF par l'hyperinsulinisme chronique.

Dans l'évolution, les complications classiques du diabète (cardio-vasculaires, rénales, oculaires, nerveuses) surviennent précocement. L'atteinte hépatique se complique fréquemment de cirrhose. Une cardiopathie hypertrophique peut grever le pronostic vital.

L'origine génétique de ce syndrome était suspectée depuis longtemps, devant la présence fréquente d'une consanguinité dans les familles atteintes et la présence de plusieurs cas dans les fratries. Le premier gène muté chez des patients a été trouvé en 2001 sur le chromosome 11 par Jocelyne Magré, principalement dans des familles d'origine libanaise, norvégienne et portugaises, par une approche de criblage systématique du génome dans de larges fratries consanguines, collectées en particulier au Liban. Le gène identifié, localisé en 11q13, BSCL2, code une protéine de 398 acides aminés de fonction inconnue, que nous avons nommée seipine en l'honneur de Martin Seip, qui avait décrit la maladie chez des patients norvégiens que nous avons trouvés mutés sur ce gène. Les patients porteurs de mutations dans le gène codant la seipine présentent une mutation sur chaque allèle, le plus souvent identique (sujets homozygotes). Vingt mutations différentes ont été détectées parmi 95 patients, une seule étant faux-sens, A212P, toutes les autres, considérées comme des mutations nulles, conduisent, soit à la dégradation de l'ARNm, soit à la synthèse d'une protéine tronquée, probablement inactive [7]. Le gène est exprimé selon des taux variables dans de nombreux tissus, mais avec une expression importante dans les tissus neuronaux, et en particulier les différentes zones du cerveau. La seipine est localisée au niveau cellulaire dans le réticulum endoplasmique. Cependant, son rôle reste inconnu à ce jour.

Les sujets BSCL porteurs de mutations dans le gène de la seipine présentent un retard mental, suggérant une atteinte au niveau central. La lipodystrophie est com-

<sup>1</sup> Ou Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy (BSCL), ou Congenital Generalized Lipodystrophy (CGL), ou diabète lipoatrophique.

plète et touche, non seulement la graisse métabolique (sous-cutanée et centrale), mais aussi la graisse mécanique de soutien (paumes, plante des pieds, graisse rétro-orbitale).

De façon intéressante, des mutations hétérozygotes de ce même gène, localisées sur deux sites probables de glycosylation de la protéine, N88S et S90L, ont été identifiées chez des patients présentant un phénotype très différent, avec une neuropathie motrice, la neuropathie motrice distale héréditaire et le syndrome de Silver [8].

En 2002, un deuxième gène est trouvé muté dans d'autres familles BSCL par l'équipe de A. Garg [9] au niveau du locus précédemment localisé en 9q34. AGPAT2 code une enzyme du métabolisme lipidique, la 1-acyl-glycéro-phosphate-acyl transférase isoforme 2. Les sujets mutés sont le plus souvent homozygotes, et les mutations entraînent une perte de fonction de la protéine. Vingt-huit mutations différentes ont été reportées chez 88 patients [10]. Pour la plupart, ce sont des mutations nulles, avec cependant huit mutations faux-sens. Cliniquement, les sujets mutés sur ce gène ont une lipoatrophie moins sévère et ne présentent pas de retard mental en général. L'origine ethnique est souvent différente et les mutations de AGPAT2 sont trouvées chez les sujets d'origine africaine ou souvent caucasienne. L'enzyme AGPAT est présente sous différentes isoformes et impliquée dans la synthèse de l'acide phosphatidique à partir de l'acide lysophosphatidique, permettant ensuite la synthèse des triglycérides. L'isoforme 2 est majoritaire dans le tissu adipeux et l'explication la plus simple serait que son absence empêche la synthèse de triglycérides dans l'adipocyte et donc la formation de la vacuole lipidique qui le caractérise. Le défaut pourrait également résulter de l'absence de synthèse d'acide phosphatidique, qui sert de médiateur et de précurseur de plusieurs phospholipides cellulaires.

Les mutations de la seipine et d'AGPAT2 permettent d'expliquer environ 90% des cas de BSCL et ont une prévalence familiale à peu près égale. À l'inverse, ces gènes n'ont jamais été trouvés mutés dans les autres formes de lipodystrophie [10].

Le traitement va privilégier un régime très contrôlé, mais difficile à suivre pour ces patients voraces. Le remplacement des acides gras à longue chaîne par des acides gras à chaîne moyenne est généralement bénéfique sur les paramètres métaboliques [11]. Lorsque le diabète est installé, il est difficile à contrôler, du fait d'une résistance sévère à l'insuline. Plusieurs essais de traitement par la leptine ont montré une bonne efficacité sur la résistance à l'insuline, les troubles lipidiques et la stéatose hépatique [12].

#### 4.2. Les lipodystrophies partielles familiales ou FPLD (familial partial lipodystrophies)

Plusieurs syndromes relèvent de ce sigle FPLD1, FPLD2 et FPLD3 selon la classification dans OMIM.

Alors que FPLD1 (ou syndrome de Kobberling) est une entité assez mal définie (lipoatrophie des membres mais pas du visage et excès de tissu adipeux sur le tronc) et sans base génétique jusqu'à présent [1], FPLD2 représente les formes liées aux mutations sur le gène codant la lamine A/C et FPLD3 sur le gène codant PPAR- $\gamma$ , formes bien caractérisées et phénotypées. Par ailleurs, l'équipe de S. O'Rahilly a décrit une famille dans laquelle les patients associant diabète et lipodystrophie étaient porteurs d'une mutation hétérozygote du gène PKB/Akt dans la voie de signalisation de l'insuline [13].

##### 4.2.1. Lipodystrophie partielle familiale de Dunnigan ou FPLD2

Ce syndrome, transmis de façon autosomale dominante, se caractérise par une lipodystrophie associant une lipoatrophie des membres (avec visibilité anormale des veines et des masses musculaires), avec une accumulation de tissu adipeux sous-cutané au niveau du cou et du visage, donnant un aspect cushingoïde au patient. Une hypertrophie musculaire et une hyperandrogénie fréquente donnent aux femmes atteintes un aspect très androïde. Chez les hommes, cet aspect n'attire pas toujours l'attention et le diagnostic peut être difficile. La stéatose hépatique est quasi constante. La présence d'une résistance à l'insuline peut se manifester par un *acanthosis nigricans*. Les signes biologiques associent une dyslipidémie avec hypertriglycéridémie, baisse du HDL-cholestérol et des troubles de la tolérance au glucose aboutissant à un diabète. De façon mal expliquée, ces signes cliniques et biologiques apparaissent après la puberté et sont plus marqués et plus sévères chez les femmes que chez les hommes [14]. Les enfants porteurs de la mutation ne présentent pas de signes cliniques ou biologiques.

Les complications retrouvées sont liées à l'hypertriglycéridémie (avec risque de pancréatite aiguë lors des poussées), aux complications du diabète et aux complications hépatiques. Les complications vasculaires athéromateuses, particulièrement précoces, font suspecter un rôle particulier pour la lamine dans la paroi vasculaire.

La découverte du gène muté en 2001, le gène de la lamine A/C, a ouvert un champ d'investigations pour comprendre le mécanisme physiopathologique, champ dont la complexité s'est accrue au fur et à mesure de

la découverte de nouvelles pathologies résultant de mutations dans le même gène. Les lamines A et C sont des isoformes d'épissage d'un gène unique LMNA, différant au niveau de leur extrémité C-terminale. La lamine C est plus courte et, au cours de sa biosynthèse, ne subit pas de modifications post-traductionnelles. Au contraire, la lamine A possède une extrémité C-terminale plus longue, et va subir plusieurs étapes importantes dans sa maturation. La forme précurseur, la prélamine A porte un radical lipidique farnésyl, permettant son ancrage dans la membrane nucléaire. Après un premier clivage protéolytique, une cystéine terminale est carboxylée, puis les 15 aminoacides terminaux sont clivés par une protéase appelée Zmpste24 (ou FACE1) emportant la partie farnésylée et libérant dans le noyau la lamine A mature [15]. Les lamines font partie de la famille des filaments intermédiaires. Dans le noyau, les lamines A et C se polymérisent entre elles et avec les lamines de type B (codées par des gènes différents) pour former le réseau sous-membranaire de la lamina. Alors que la lamine B est présente dans le noyau de toutes les cellules, les lamines A et C sont présentes dans les cellules différenciées. La lamina interagit avec plusieurs protéines de la membrane nucléaire, dont l'émérine, mais aussi avec la chromatine. Elle contribue à l'organisation de la chromatine périphérique, en favorisant sa localisation périnucléaire condensée, dans laquelle l'expression des gènes est réprimée. La lamine A/C est également présente à l'intérieur du nucléoplasme et interagit avec des protéines nucléaires importantes, en particulier des facteurs de transcription qui contrôlent l'expression de gènes.

L'histoire des laminopathies commence en 2000, avec la mise en évidence par G. Bonne, dans le groupe de K. Schwartz, de mutations dans le gène LMNA codant la lamine A/C chez des patients présentant la forme dominante de dystrophie musculaire d'Émery–Dreyfuss (EDMD), ce qui complétait la découverte des patients présentant la forme liée à l'X porteurs de mutations de l'émérine [16]. Très rapidement, des mutations sont trouvées dans ce gène LMNA chez des patients présentant des myopathies avec des phénotypes musculaires différents de celui de l'EDMD (dystrophie musculaire des ceintures) ainsi que des cardiomyopathies dilatées familiales. Le pronostic de toutes ces maladies est dominé par le risque de mort subite par trouble du rythme ou de la conduction. Chez ces patients, il n'y a pas d'anomalie évidente de répartition du tissu adipeux ni de troubles métaboliques.

La mutation des patients FPLD est trouvée en 2001 [17,18]. Depuis, cinq nouveaux syndromes ont été démontrés comme étant associés aux mutations de ce

gène : une forme de neuropathie axonale de Charcot–Marie–Tooth de type 2B1, et surtout plusieurs syndromes de vieillissement accéléré : la progéria de Hutchinson–Gilford, le syndrome de dysplasie acromandibulaire (MAD) et la dermopathie restrictive, ainsi que plusieurs autres syndromes progéroïdes atypiques [19].

Ainsi, la progéria est un syndrome qui se révèle quelques mois après la naissance, associant une dysmorphie caractéristique, un retard de croissance et des anomalies osseuses, cutanées, cardiaques avec une lipotrophie et une résistance à l'insuline aboutissant à une atteinte cardiaque et vasculaire très sévère responsable du décès, en moyenne à 13 ans.

La dermopathie restrictive est encore plus sévère, avec des anomalies cutanées au premier plan : la peau rigide réalise une gangue, qui enserre les organes, dont les poumons, et conduit à une hypoplasie pulmonaire. Les autres signes associent un retard de croissance intra-utérin, une dysmorphie faciale, des anomalies osseuses, aboutissant au décès en période néonatale.

Dans le MAD, les patients présentent une dysmorphie et des signes osseux et cutanés caractéristiques avec une lipotrophie, une insulino-résistance et un diabète.

Enfin, d'autres syndromes, dits progéroïdes, associent de façon diverse des anomalies cutanées et osseuses, des signes de vieillissement accéléré à une lipotrophie et à un diabète insulino-résistant [20].

À côté des formes typiques de chacun de ces syndromes, certains patients présentent des formes mixtes de laminopathies, associant des signes d'atteinte de plusieurs tissus d'origine mésenchymateuse (muscle, os, derme, tissu adipeux). De plus, dans les formes avec lipodystrophie, des formes moins typiques que le syndrome de Dunnigan ont été récemment décrites et sont associées à des mutations différentes du gène LMNA. Elles évoquent plus volontiers un syndrome métabolique commun, avec une lipodystrophie moins marquée cliniquement. Enfin, certains patients présentent au premier plan un syndrome des ovaires polykystiques et une résistance à l'insuline sans lipodystrophie cliniquement décelable [21]. On considère que les laminopathies forment un continuum de pathologies.

Cependant, malgré de nombreuses études, leur physiopathologie reste mal comprise. Lorsqu'une mutation est présente dans la lamine A/C, elle induit dans les cellules du patient des anomalies nucléaires pathognomoniques des laminopathies, avec bourgeonnement du noyau, mauvaise organisation des lamines A/C et B et fragilité nucléaire [22]. Quel que soit le phénotype du patient, le phénotype nucléaire est semblable, mais le

pourcentage de ces anomalies nucléaires augmente avec la gravité de la maladie.

Pour expliquer les atteintes musculaires et cardiaques, l'hypothèse d'une fragilité nucléaire accrue aux stress mécaniques a été proposée. La contraction des fibres musculaires exerce en effet une contrainte mécanique sur le noyau. Lorsque la lamine est mutée, le noyau est fragilisé et les contractions entraînent à long terme une dysfonction des cellules, voire la mort cellulaire [23]. Dans le cas des formes avec lipodystrophie, une hypothèse d'anomalie transcriptionnelle a été avancée. Il a été montré que le domaine C-terminal de la lamine A/C a une forme globulaire et est capable d'interagir avec l'ADN, d'une part, et avec des facteurs de transcription comme le facteur adipogénique SREBP-1, d'autre part. Les mutations observées dans la lipodystrophie de Dunnigan sont le plus souvent localisées dans ce domaine et, dans plus de 80% des cas, touchent l'arginine 482. Dans tous les cas, elles changent la charge de la protéine en la rendant plus acide et, dans une reconstitution 3D, elles sont situées à l'extérieur du domaine. Les mutations observées chez les patients et reproduites *in vitro* diminuent l'interaction de ce domaine avec l'ADN et le facteur SREBP-1 [24]. L'hypothèse avancée est donc une anomalie d'activation de ce facteur, qui altérerait la différenciation adipocytaire et la sensibilité à l'insuline.

Dans les syndromes de vieillissement accéléré, progéria, Mad ou syndrome apparentés, une lipoatrophie et une résistance à l'insuline sont généralement observées, même si elles ne sont pas au premier plan. Les mutations présentes touchent le gène LMNA et sont homozygotes en 527 ou 529 pour MAD. Dans le cas de progéria ou de dermatopathie restrictive, il a souvent été observé la présence d'une mutation hétérozygote de novo. La mutation la plus caractéristique de la progéria, G608G, ne modifie pas la séquence, mais fait apparaître un site cryptique d'épissage, ce qui induit une délétion de 50 acides aminés dans la protéine appelée progérine [25]. De ce fait, la séquence dans laquelle se trouve le site de maturation protéolytique par Zmpste24 est absente, et la progérine reste incomplètement maturée et garde son extrémité farnésylée. De plus, certains des patients présentant un MAD ou une dermatopathie restrictive, ont une ou des mutations du gène Zmpste24, ce qui aboutit à une accumulation de prélamine A. Ces données ont conduit à considérer que c'était l'accumulation de prélamine A qui pourrait être le facteur délétère majeur dans ces pathologies [15]. Les souris inactivées pour Zmpste24 ont un phénotype de progéria. Dans les cellules de ces souris, le noyau présente des anomalies nucléaires, qui sont atténuées lorsque le taux de prélamine A est abaissé

[26]. L'utilisation de « morpholinos », oligonucléotides corrigeant le défaut d'épissage entraîné par la mutation G608G dans les cellules de patients atteints de progéria a permis de reverser le phénotype cellulaire. Il en est de même lorsque des inhibiteurs de farnésylation ont été ajoutés aux cultures cellulaires de patients mutés sur le gène Zmpste24 ou présentant une progéria. L'hypothèse physiopathologique privilégie un rôle délétère pour la prélamine A, qui empêcherait l'assemblage de la lamina et désorganiserait la structure nucléaire. De plus, ces lames anormales entraînent une instabilité génomique avec un défaut de recrutement des protéines de la réparation de l'ADN aux sites lésés, avec activation de la protéine p53, conduisant à la mort cellulaire [27,28]. Ce type d'hypothèse est évoqué pour comprendre le phénotype de vieillissement accéléré.

Ces données, extrêmement récentes, illustrent la complexité des pathologies liées aux mutations de la lamine et ouvrent de nouveaux champs de recherche sur des aspects essentiels de la physiologie et de la pathologie et sur les relations entre vieillissement et répartition du tissu adipeux.

#### 4.2.2. Lipodystrophies partielles familiales FPLD3 dues à des mutations du gène PPAR $\gamma$ codant le facteur de transcription PPAR- $\gamma$

PPAR- $\gamma$  joue un rôle central dans le contrôle de l'adipogenèse et de la sensibilité à l'insuline de l'adipocyte. Quelques patients ont été identifiés avec un phénotype de syndrome métabolique sévère : diabète insulino-résistant, dyslipidémie, HTA sévère. La lipodystrophie est moins marquée que dans le syndrome de Dunnigan et, pour le premier cas publié par l'équipe de S. O'Rahilly, n'a pas été diagnostiquée dans un premier temps [29]. Elle touche les membres et les fesses, mais épargne le tissu adipeux sous-cutané abdominal et ne modifie ni le visage ni le cou. Les quatre mutations identifiées (V290M, F360L, R397C, P467L selon la numérotation des codons correspondant à l'isoforme  $\gamma$ 1) touchent le domaine de liaison du ligand et exercent le plus souvent un effet dominant négatif. La mutation apparaît de novo ou la transmission est dominante dans les familles, mais les enfants affectés ne présentent qu'une insulino-résistance modérée [1].

## 5. Lipodystrophies acquises

### 5.1. Le syndrome métabolique

La lipodystrophie est un des signes cardinaux du syndrome métabolique, dont la prévalence augmente de

façon inquiétante dans les pays industrialisés et qui représente un coût majeur en santé publique. La définition internationale proposée par l'International Diabetes Foundation au printemps 2005 [30] utilise le tour de taille comme paramètre majeur, son augmentation reflétant une accumulation de tissu adipeux au niveau abdominal, sous-cutané, mais surtout en intra-viscéral.

Très souvent, dans la population âgée, de façon physiologique, le tissu adipeux des membres s'amincit. On retrouve la redistribution du tissu adipeux caractérisant la lipodystrophie.

La définition du syndrome métabolique proposée au printemps 2005 par l'IDF associe la présence d'une obésité centrale, définie par un tour de taille supérieur à 94 cm pour un homme et à 80 cm pour une femme en Europe, avec deux des quatre anomalies suivantes :

- triglycérides supérieurs à  $1,7 \text{ mmol l}^{-1}$  ou traitement spécifique ;
- HDL cholestérol inférieur à  $1,03 \text{ mmol l}^{-1}$  chez un homme et  $1,29 \text{ mmol l}^{-1}$  chez une femme ou traitement spécifique ;
- tension artérielle supérieure à 13 cm Hg en systolique et 8,5 en diastolique ou traitement antihypertenseur ;
- glycémie supérieure à  $5,6 \text{ mmol l}^{-1}$  ou diabète traité.

L'accumulation de tissu adipeux viscéral, dans un contexte de déséquilibre alimentaire et de sédentarité, entraîne un risque cardio-vasculaire majeur, qui doit être pris en charge pour les différents paramètres concernés. Le risque hépatique est important, non pas tant du fait de la présence d'une stéatose, banale, mais par le risque de survenue d'une stéatohépatite ou NASH (*non-alcoholic fatty liver disease*) et le risque d'évoluer vers la fibrose et la cirrhose. Ce syndrome nécessite une prise en charge globale et multidisciplinaire de l'ensemble des facteurs de risque cardio-vasculaires et hépatiques. La prise en charge thérapeutique de la résistance à l'insuline est importante et fait appel, en association avec les règles hygiéno-diététiques, aux deux principales classes d'insulino-sensibilisateurs, la metformine et les thiazolidinediones (TZD). L'effet des TZD, données en cas de diabète, permet d'améliorer la sensibilité à l'insuline au niveau du tissu adipeux ainsi que l'équilibre glycémique, le profil lipidique, la stéatose hépatique, au risque, dans certains cas, d'une prise de poids. Une nouvelle classe thérapeutique est en cours d'essai clinique : celle des inhibiteurs des récepteurs des cannabinoïdes CB1, avec comme première molécule sur le marché le

rimonabant, qui donne des résultats intéressants dans la prise en charge du syndrome métabolique [31].

## 5.2. Lipodystrophies chez les patients infectés par le HIV sous traitement anti-rétroviral

L'infection par le VIH constitue un problème important de santé publique : environ 100 000 patients sont infectés en France, avec chaque année 6000 nouvelles infections. La première classe thérapeutique qui a été disponible pour le traitement de ces patients est celle des analogues nucléosidiques inhibiteurs de la reverse transcriptase virale (INTI) avec l'AZT (ou ZDV, zidovudine) et le d4T (ou stavudine), deux analogues de thymidine ou des analogues d'autres bases. En 1996, la classe des inhibiteurs de la protéase virale (IP) est mise sur le marché. Les IP de première génération, associés à deux INTI dans le cadre de la « trithérapie », ont permis d'obtenir des résultats très favorables sur la charge virale et le taux de CD4 et de transformer l'infection VIH en une infection chronique. C'est dans ce contexte que sont décrites des modifications morphologiques avec lipodystrophie et troubles métaboliques avec dyslipidémie et diabète, chez des patients bien contrôlés pour leur infection virale [32].

La lipoatrophie, creusant le visage, est vécue comme un stigmate de la maladie VIH, affiché aux yeux de tous. Elle est parfois accompagnée d'une obésité viscérale créant un syndrome dysmorphique qui perturbe l'image sociale. Ce syndrome peut conduire le patient à une mauvaise observance de son traitement, augmentant le risque d'échappement thérapeutique. La responsabilité des molécules antirétrovirales est immédiatement suspectée et celle des IP en premier lieu, du fait de la survenue de ces troubles peu après leur introduction dans les schémas thérapeutiques. Les études de cohorte vont, un peu plus tard, faire porter la responsabilité en priorité aux INTI et surtout à la stavudine.

La lipoatrophie touche en priorité le tissu adipeux sous-cutané, mais peut être généralisée. Certaines régions vont être, au contraire, plutôt hypertrophiées, en particulier la poitrine, le cou (avec parfois une bosse de bison) et l'abdomen, du fait d'une augmentation du tissu adipeux viscéral. L'association des deux donne un syndrome mixte, caractéristique. Ce syndrome a une prévalence de l'ordre de 50% chez les patients infectés. Cependant, sa prévalence et sa sévérité sont plus importantes chez les patients qui ont présenté dans leurs antécédents un stade avancé de la maladie et qui ont donc été traités plus longtemps, en particulier par la stavudine. Sa prévalence est plus faible chez les patients traités plus récemment, probablement du fait de l'utili-

sation de molécules moins agressives et de la plus courte durée de traitement cumulé.

Les troubles métaboliques sont souvent présents et leur nature dépend en partie des molécules thérapeutiques utilisées [33]. Alors que la stavudine et surtout certains IP comme le ritonavir et le lopinavir donnent des dyslipidémies, l'indinavir va en priorité affecter le métabolisme glucidique et donner une résistance à l'insuline pouvant se compliquer d'un diabète. La présence même de la lipodystrophie avec lipoatrophie périphérique et surtout inflation du tissu adipeux viscéral, insulino-résistant, va également altérer secondairement les paramètres métaboliques. Le profil lipidique fréquemment trouvé chez ces patients est un profil athérogène, avec augmentation des triglycérides et du cholestérol total, baisse du HDL-C, présence de LDL petites et denses. De fait, ces patients présentent un risque cardiovasculaire élevé. Par ailleurs, le risque de stéato-hépatite associé au syndrome métabolique est accru.

La physiopathologie de ces anomalies a été étudiée, dans un premier temps, sur les modèles *in vitro*, plus simples et permettant d'étudier l'effet des molécules thérapeutiques individuelles.

Les molécules antirétrovirales vont altérer l'adipocyte par plusieurs mécanismes [34]. Les INTI sont connus pour induire une toxicité mitochondriale. Ces molécules inhibent l'ADN polymérase  $\gamma$ , seule présente dans les mitochondries, et bloquent la répllication de l'ADN mitochondrial (ADNmt). De ce fait, la synthèse des sous-unités des complexes de la chaîne respiratoire codées par cet ADN peut être diminuée, pouvant aboutir à un déficit en ATP [35]. Les études *in vitro* ont objectivé la capacité des analogues de thymidine à baisser l'ADNmt et le potentiel mitochondrial des adipocytes 3T3-F442A en culture. Ils induisent un phénomène compensatoire de prolifération mitochondriale [36]. La stavudine et la zidovudine sont capables de modifier le profil de sécrétion des cytokines avec augmentation du TNF $\alpha$  et de l'IL-6 et diminution de l'adiponectine [37]. Elles perturbent également l'expression du facteur central de l'adipogenèse, PPAR- $\gamma$  et induisent l'apoptose. Ces données pourraient rendre compte de l'effet délétère de ces molécules sur l'adipocyte.

Les études sur l'effet *in vitro* des IP montrent, de façon globale, qu'ils inhibent la différenciation adipocytaire et induisent une résistance à l'insuline, de façon variable selon la molécule. Un effet spécifique a été montré sur le facteur de transcription SREBP-1 agissant en amont de PPAR- $\gamma$ , aboutissant à une baisse de ces facteurs et donc de l'adipogenèse [38,39]. Notre équipe a montré que certains IP inhibent la maturation de la prélamine A en lamine A [40] et induisent un phéno-

mène de vieillissement cellulaire accéléré. Certains IP sont également capables de modifier la sécrétion des cytokines, de favoriser l'apoptose et d'induire une résistance à l'insuline [37].

La troisième classe thérapeutique utilisée chez ces patients est celle des analogues non nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse ou INNTI, efavirenz et névirapine. *In vitro*, l'efavirenz inhibe la différenciation adipocytaire en inhibant SREBP-1, mais pas la névirapine [41].

Les études épidémiologiques réalisées dans les cohortes de patients traités par des associations de molécules thérapeutiques ont montré, dans leur ensemble, que la survenue du syndrome de lipoatrophie périphérique était associée au traitement par INTI, stavudine en priorité, mais également zidovudine. Cependant, l'association avec certains IP est vraisemblablement responsable d'une évolution plus sévère de la lipoatrophie, suggérant que les IP aggravent l'effet des INTI. Les études cliniques sur le devenir de la lipoatrophie après modification des traitements montrent une amélioration lente, demandant plusieurs années, de la lipoatrophie lorsque la stavudine et la zidovudine sont remplacées par de l'abacavir [42].

Les études réalisées sur le tissu adipeux sous-cutané des patients traités par IP et INTI montrent une atteinte profonde de la morphologie du tissu adipeux avec fibrose, augmentation des vaisseaux [43–45]. Les images de lipogranulome avec infiltration macrophagique, proches de celles décrites dans le tissu adipeux des patients obèses, sont fortement en faveur d'un état inflammatoire à bas bruit de ce tissu (voir l'article de H. Vidal).

Les analyses moléculaires trouvent dans le tissu adipeux des patients des anomalies de différenciation des adipocytes, un état de résistance à l'insuline et une dysfonction mitochondriale [45]. L'expression des adipokines est profondément altérée : l'expression de l'adiponectine et de la leptine est diminuée, alors que celle du TNF $\alpha$  et de l'IL6 est augmentée [45,46]. Le taux de l'ADNmt est diminué. Cependant, une prolifération compensatrice des mitochondries permet de garder une fonction respiratoire normale (M. Kim et A. Lombes, soumis). Ces modifications du tissu adipeux altéreraient la sensibilité à l'insuline de l'organisme du fait de la baisse de l'adiponectine et de l'augmentation des acides gras libres libérés par les adipocytes insulino-résistants.

Aucune étude n'a apporté à ce jour de données sur le tissu adipeux viscéral hypertrophié des patients infectés par le VIH. Il a été proposé que cette inflation permettrait de compenser la perte de tissu adipeux périphérique. Une hypothèse intéressante concerne le

métabolisme du cortisol : le tissu adipeux viscéral est plus riche en récepteurs au cortisol que le sous-cutané et en 11beta-hydroxy-stéroïde-déhydrogénase, enzyme capable de convertir la cortisone inactive en cortisol et activée par le TNF- $\alpha$  [47]. Cette enzyme leur permet de synthétiser du cortisol agissant de façon autocrine. Le fait que les souris transgéniques exprimant cette enzyme dans tous les tissus adipeux ont un phénotype de syndrome métabolique avec inflation spécifique du tissu adipeux viscéral et le cortège de complications métaboliques qui lui est associé plaide en faveur d'un rôle particulier de cette enzyme et du cortisol à ce niveau. Si le tissu adipeux viscéral produit, comme le sous-cutané, un excès de TNF en réponse aux molécules antirétrovirales, on peut envisager une activation locale du système du cortisol, aboutissant à une hypertrophie importante des adipocytes viscéraux.

La prévention des lipodystrophies passe par l'utilisation d'INTI et de PI de dernière génération, présentant moins d'effets secondaires sur le tissu adipeux et le métabolisme, ou de nouvelles classes thérapeutiques élargissant l'arsenal antiviral.

Le dépistage, la prévention et le traitement du risque métabolique (poussée d'hypertriglycéridémie sévère, diabète) et du risque cardio-vasculaire font maintenant partie intégrante de la prise en charge des patients sous antirétroviraux. En dehors de l'utilisation de traitements spécifiques chez les patients infectés depuis des années et présentant une lipodystrophie marquée, le traitement de celle-ci reste décevant. Pour la lipoatrophie, en dehors de la chirurgie plastique du visage, ce sont les changements thérapeutiques (avec exclusion de la stavudine) qui pour l'instant réussissent chez certains patients à faire réapparaître un peu de graisse sur les membres. L'utilisation des TZD a donné des résultats décevants pour la rosiglitazone. Ceux avec la pioglitazone sont prometteurs.

### 5.3. Les lipodystrophies des hypercorticisemes

Les hypercorticisemes, qu'ils soient liés à une maladie ou un syndrome du Cushing ou iatrogènes en réponse aux traitements à long terme par les corticoïdes, sont caractérisés par une redistribution facio-tronculaire du tissu adipeux, avec accumulation au niveau du visage donnant un aspect lunaire, du cou, des creux sus-claviculaires, de la région dorsale avec un aspect en bosse de bison ainsi qu'à une accumulation intra-abdominale des graisses. Cette lipodystrophie est associée à de nombreux autres signes. En dehors de la fragilité osseuse et des atteintes cutanées induites par l'hypercorticisme, l'hypertension artérielle, la résistance

à l'insuline et l'hyperandrogénie complètent le tableau et induisent un risque cardio-vasculaire élevé.

La physiopathologie évoquée prend en compte l'effet du cortisol sur le tissu adipeux, capable d'induire l'hypertrophie de ces cellules, mais inhibant leur prolifération. Les adipocytes viscéraux possèdent plus de récepteurs au cortisol que les adipocytes périphériques, expliquant l'effet particulier du cortisol sur le tissu adipeux viscéral (voir ci-dessus).

### 5.4. Les lipodystrophies généralisées acquises

Les lipoatrophies généralisées d'apparition secondaire (ou *Acquired Generalized Lipodystrophies*, AGL) sont souvent dénommées syndrome de Lawrence et sont très semblables cliniquement aux lipodystrophies généralisées congénitales (BSCL). Leur étiologie n'est pas connue et est peu vraisemblablement génétique. Certains patients ont été trouvés mutés sur le gène de la lamine A/C (en particulier dans le cadre de certains syndromes progéroïdes, voir ci-dessus). Une atteinte auto-immune a été évoquée dans certains cas (avec mise en évidence d'auto-anticorps anti-adipocyte), ainsi qu'une atteinte rénale [1]. Des épisodes de panniculite inflammatoire peuvent marquer l'entrée dans la maladie avec disparition progressive du tissu adipeux. Une atteinte auto-immune du tissu adipeux est probable dans ce cas. Par ailleurs, un tableau d'auto-immunité avec atteinte d'autres organes (peau, rein en particulier) est possible. La survenue de la lipoatrophie après un épisode infectieux en particulier viral a été rapportée plusieurs fois. Dans d'autres cas, aucun épisode prédisposant n'est identifié. L'étiologie reste donc le plus souvent inconnue.

Une fois le tissu adipeux atrophié, le tableau clinique et biologique est semblable à celui des formes congénitales et les mêmes complications sont à craindre.

### 5.5. Le syndrome de Barraquer-Simons

Ce syndrome de lipodystrophie partielle, plus fréquent chez les femmes, se caractérise par une lipoatrophie de la partie supérieure du corps (face, bras, thorax), alors que le tissu adipeux est hypertrophié dans la partie inférieure (en particulier hanches, fesses et cuisses chez les femmes atteintes).

Les troubles métaboliques et la résistance à l'insuline ne sont pas fréquents. Dans quelques cas, des pathologies auto-immunes sont associées. L'étiologie est inconnue [1].

### 5.6. Un diagnostic différentiel : les lipomatoses

Les lipomatoses sont des tumeurs localisées contenant du tissu adipeux et se distinguent donc des lipodystrophies. Dans la lipomatose multiple familiale, de transmission autosomique dominante, des lipomes apparaissent vers l'âge de 30 ans, atteignent les membres et le tronc et sont bien limités. Des mutations de l'ADN mitochondrial ont été trouvées chez certains patients.

La lipomatose de Launois–Bensaude associe des lipomes moins bien limités, parfois infiltrants et de grande taille. Elle est volontiers associée à une neuropathie périphérique dans un contexte d'alcoolisme. Des troubles métaboliques sont parfois présents.

## 6. Conclusion : ce que nous apprennent les lipodystrophies

L'atteinte du tissu adipeux se traduit par un syndrome dysmétabolique sévère, avec un risque cardio-vasculaire accru ainsi que, au niveau hépatique, une évolution possible vers une stéato-hépatite, voire une cirrhose.

La mise en évidence des gènes mutés à l'origine de ces syndromes lipodystrophiques a ouvert un champ d'interrogations et de recherche considérable. Pour certains gènes, comme AGPAT2, leur implication probable dans la synthèse des triglycérides et phospholipides adipocytaires donne un clef facile pour comprendre la physiopathologie, mais cette hypothèse occulte la présence des isoformes de l'enzyme et le fait qu'elle participe à la génération de molécules intermédiaires lipidiques ayant un rôle de signalisation, voire d'activation de facteurs transcriptionnels. La découverte de la seipine, il y a quatre ans, n'a pour l'instant abouti à aucune découverte sur son rôle, en particulier au niveau central, du fait de son expression privilégiée dans les régions neuronales. Le mystère reste entier.

Le monde des lamines et surtout de la lamine A, réservé à une petite communauté de biologistes intéressés par les aspects fondamentaux du fonctionnement nucléaire, a bénéficié de la découverte des laminopathies et de leurs conséquences cliniques. Actuellement, cette protéine s'enrichit de rôles essentiels, comme le contrôle de l'expression de certains gènes, de la stabilité et des phénomènes de réparation de l'ADN, conduisant au contrôle de la durée de vie de la cellule et de l'organisme. Même si la physiopathologie des lipodystrophies reste mal comprise, cette explosion de recherche est prometteuse. Les mutations de PPAR- $\gamma$ , qui pourraient assez facilement expliquer la présence d'une lipodystrophie, montrent, du fait de la sévérité des atteintes dysmétaboliques et artérielles de ces malades, l'importance

jouée par ce facteur de transcription dans d'autres tissus [48].

La toxicité de certaines molécules thérapeutiques antirétrovirales soulève le problème de la stratégie de prise en charge de ces patients avec des recommandations de traitement à un stade plus avancé de la maladie. Surtout, elle a conduit les firmes pharmaceutiques à développer des molécules efficaces, mais moins agressives sur le tissu adipeux.

L'effet des molécules antirétrovirales sur la mitochondrie pourrait impliquer la génération de dérivés réactifs de l'oxygène, qui eux-mêmes seraient en jeu dans la libération des cytokines pro-inflammatoires et la baisse de l'adiponectine. Le rôle central des mitochondries dans la résistance à l'insuline du muscle a été bien analysé chez les patients diabétiques et leurs ascendants non diabétiques [49]. Les résultats chez les patients lipodystrophiques conduisent à proposer la présence d'une dysfonction mitochondriale du tissu adipeux, à l'origine de certaines des anomalies métaboliques observées.

De même, la découverte du rôle des lamines dans les phénomènes de vieillissement accéléré conduit à généraliser ce processus à l'ensemble des tissus mésenchymateux.

Le rôle essentiel du tissu adipeux dans le contrôle du métabolisme est clairement illustré par les anomalies sévères des patients lipoatrophiques, quelle que soit son étiologie.

L'étude de ces patients nous apportera sans doute encore beaucoup de données essentielles pour mieux appréhender les fonctions des adipocytes et des autres cellules du tissu adipeux en physiologie et en pathologie. Il faut également espérer que ces études nous conduiront à découvrir de nouvelles cibles et molécules thérapeutiques pour améliorer la prise en charge de ces patients.

## Références

- [1] A. Garg, Acquired and inherited lipodystrophies, *N. Engl. J. Med.* 18 (2004) 1220–1234.
- [2] A.M. Rodriguez, C. Elabd, E.Z. Amri, G. Ailhaud, C. Dani, The human adipose tissue is a source of multipotent stem cells, *Biochimie* 87 (2005) 125–128.
- [3] I. Shimomura, R.E. Hammer, J.A. Richardson, S. Ikemoto, Y. Bashmakov, J.L. Goldstein, M.S. Brown, Insulin resistance and diabetes mellitus in transgenic mice expressing nuclear SREBP-1c in adipose tissue: model for congenital generalized lipodystrophy, *Genes Dev.* 15 (1998) 3182–3194.
- [4] J.K. Kim, O. Gavrilova, Y. Chen, M.L. Reitman, G.I. Shulman, Mechanism of insulin resistance in A-ZIP/F-1 fatless mice, *J. Biol. Chem.* 275 (2000) 8456–8460.
- [5] O. Gavrilova, B. Marcus-Samuels, D. Graham, J.K. Kim, G.I. Shulman, A.L. Castle, C. Vinson, M. Eckhaus, M.L. Reitman,

- Surgical implantation of adipose tissue reverses diabetes in lipoatrophic mice, *J. Clin. Invest.* 105 (2000) 271–278.
- [6] T. Yamauchi, J. Kamon, Y. Minokoshi, Y. Ito, H. Waki, S. Uchida, S. Yamashita, M. Noda, S. Kita, K. Ueki, K. Eto, Y. Akanuma, P. Froguel, F. Foufelle, P. Ferre, D. Carling, S. Kimura, R. Nagai, B.B. Kahn, T. Kadowaki, Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase, *Nat. Med.* 8 (2002) 1288–1295.
- [7] J. Magre, M. Delepine, E. Khallouf, T. Gedde-Dahl Jr., L. Van Maldergem, E. Sobel, J. Papp, M. Meier, A. Megarbane, A. Bachy, A. Verloes, F.H. d'Abronzio, E. Seemanova, R. Assan, N. Baudic, C. Bourut, P. Czernichow, F. Huet, F. Grigorescu, M. de Kerdanet, D. Lacombe, P. Labrune, M. Lanza, H. Loret, F. Matsuda, J. Navarro, A. Nivelon-Chevalier, M. Polak, J.-J. Robert, P. Tric, N. Tubiana-Rufi, C. Vigouroux, J. Weissenbach, S. Savasta, J.A. Maassen, O. Trygstad, P. Bogalho, P. Freitas, J.L. Medina, F. Bonnicci, B.I. Joffe, G. Loyson, V.R. Panz, F.J. Raal, S. O'Rahilly, T. Stephenson, C.R. Kahn, M. Lathrop, J. Capeau, BSCL Working Group, Identification of the gene altered in Berardinelli–Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13, *Nat. Genet.* 28 (2001) 365–370.
- [8] C. Windpassinger, M. Auer-Grumbach, J. Irobi, H. Patel, E. Petek, G. Horl, R. Malli, J.A. Reed, I. Dierick, N. Verpoorten, T.T. Warner, C. Proukakis, P. Van den Bergh, C. Verellen, L. Van Maldergem, L. Merlini, P. De Jonghe, V. Timmerman, A.H. Crosby, K. Wagner, Heterozygous missense mutations in BSCL2 are associated with distal hereditary motor neuropathy and Silver syndrome, *Nat. Genet.* 36 (2004) 271–276.
- [9] A.K. Agarwal, E. Arioglu, S. De Almeida, N. Akkoc, S.I. Taylor, A.M. Bowcock, R.I. Barnes, A. Garg, AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34, *Nat. Genet.* 31 (2002) 21–23.
- [10] J. Magre, M. Delepine, L. Van Maldergem, J.-J. Robert, J.A. Maassen, M. Meier, V.R. Panz, C.A. Kim, N. Tubiana-Rufi, P. Czernichow, E. Seemanova, C.R. Buchanan, D. Lacombe, C. Vigouroux, O. Lascols, C.R. Kahn, J. Capeau, M. Lathrop, Prevalence of mutations in AGPAT2 among human lipodystrophies, *Diabetes* 52 (2003) 1573–1578.
- [11] F. Andreelli, H. Hanaire-Broutin, M. Laville, J.-P. Tauber, J.-P. Riou, C. Thivolet, Normal reproductive function in leptin-deficient patients with lipoatrophic diabetes, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85 (2000) 715–719.
- [12] E.A. Oral, V. Simha, E. Ruiz, A. Andrewelt, A. Premkumar, P. Snell, A.J. Wagner, A.M. DePaoli, M.L. Reitman, S.I. Taylor, P. Gorden, A. Garg, Leptin-replacement therapy for lipodystrophy, *N. Engl. J. Med.* 346 (2002) 570–578.
- [13] S. George, J.J. Rochford, C. Wolfrum, S.L. Gray, S. Schinner, J.C. Wilson, M.A. Soos, P.R. Murgatroyd, R.M. Williams, C.L. Acerini, D.B. Dunger, D. Barford, A.M. Umpleby, N.J. Wareham, H.A. Davies, A.J. Schafer, M. Stoffel, S. O'Rahilly, I. Barroso, A family with severe insulin resistance and diabetes due to a mutation in AKT2, *Science* 28 (2004) 1325–1328.
- [14] C. Vigouroux, J. Magre, M.C. Vantyghem, C. Bourut, O. Lascols, S. Shackleton, D.J. Lloyd, B. Guerci, G. Padova, P. Valensi, A. Grimaldi, R. Piquemal, P. Touraine, R.C. Trembath, J. Capeau, 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 lipodystrophy, *Diabetes* 49 (2000) 1958–1962.
- [15] T. Misteli, P. Scaffidi, Genome instability in progeria: when repair gets old, *Nat. Med.* 11 (2005) 718–719.
- [16] G. Bonne, M.R. Di Barletta, S. Varnous, H.M. Becane, E.H. Hammouda, L. Merlini, F. Muntoni, C.R. Greenberg, F. Gary, J.A. Urtizberea, D. Duboc, M. Fardeau, D. Toniolo, K. Schwartz, Mutations in the gene encoding lamin A/C cause autosomal dominant Emery–Dreyfuss muscular dystrophy, *Nat. Genet.* 21 (1999) 285–288.
- [17] H. Cao, R.A. Hegele, Nuclear lamin A/C R482Q mutation in Canadian kindreds with Dunnigan-type familial partial lipodystrophy, *Hum. Mol. Genet.* 9 (2000) 109–112.
- [18] S. Shackleton, D.J. Lloyd, S.N. Jackson, R. Evans, M.F. Niermeijer, B.M. Singh, H. Schmidt, G. Brabant, S. Kumar, P.N. Durrington, S. Gregory, S. O'Rahilly, R.C. Trembath, LMNA, encoding lamin A/C, is mutated in partial lipodystrophy, *Nat. Genet.* 24 (2000) 153–156.
- [19] C. Vigouroux, Laminopathies: lipodystrophies, insulin resistance, syndromes of accelerated ageing... and others, *Ann. Endocrinol.* 66 (2005) 270–278.
- [20] F. Caux, E. Dubosclard, O. Lascols, B. Buendia, O. Chazouilleres, A. Cohen, J.-C. Courvalin, L. Laroche, J. Capeau, C. Vigouroux, S. Christin-Maitre, A new clinical condition linked to a novel mutation in lamins A and C with generalized lipoatrophy, insulin-resistant diabetes, disseminated leukomelanodermic papules, liver steatosis, and cardiomyopathy, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88 (2003) 1006–1013.
- [21] J. Young, L. Morbois-Trabut, B. Couzinet, O. Lascols, E. Dion, V. Bereziat, B. Feve, I. Richard, J. Capeau, P. Chanson, C. Vigouroux, Type-A insulin resistance syndrome revealing a novel lamin A mutation, *Diabetes* 54 (2005) 1873–1878.
- [22] C. Vigouroux, M. Auclair, E. Dubosclard, M. Pouchelet, J. Capeau, J.C. Courvalin, B. Buendia, Nuclear envelope disorganization in fibroblasts from lipodystrophic patients with heterozygous R482Q/W mutations in the lamin A/C gene, *J. Cell Sci.* 114 (2001) 4459–4468.
- [23] J. Lammerding, P.C. Schulze, T. Takahashi, S. Kozlov, T. Sullivan, R.D. Kamm, C.L. Stewart, R.T. Lee, Lamin A/C deficiency causes defective nuclear mechanics and mechanotransduction, *J. Clin. Invest.* 113 (3) (2004) 370–378.
- [24] D.J. Lloyd, R.C. Trembath, S. Shackleton, A novel interaction between lamin A and SREBP1: implications for partial lipodystrophy and other laminopathies, *Hum. Mol. Genet.* 11 (2002) 769–777.
- [25] A. De Sandre-Giovannoli, R. Bernard, P. Cau, C. Navarro, J. Amiel, I. Boccaccio, S. Lyonnet, C.L. Stewart, A. Munnich, M. Le Merrer, N. Levy, Lamin-A truncation in Hutchinson–Gilford progeria, *Science* 300 (2003) 2055.
- [26] L.G. Fong, J.K. Ng, M. Meta, N. Cote, S.H. Yang, C.L. Stewart, T. Sullivan, A. Burghardt, S. Majumdar, K. Reue, M.O. Bergo, S.G. Young, Heterozygosity for Lmna deficiency eliminates the progeria-like phenotypes in Zmpste24-deficient mice, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101 (2004) 18111–18116.
- [27] B. Liu, J. Wang, K.M. Chan, W.M. Tjia, W. Deng, X. Guan, J.D. Huang, K.M. Li, P.Y. Chau, D.J. Chen, D. Pei, A.M. Pendas, J. Cadinanos, C. Lopez-Otin, H.F. Tse, C. Hutchison, J. Chen, Y. Cao, K.S. Cheah, K. Tryggvason, Z. Zhou, Genomic instability in laminopathy-based premature aging, *Nat. Med.* 11 (2005) 780–785.
- [28] I. Varela, J. Cadinanos, A.M. Pendas, A. Gutierrez-Fernandez, A.R. Folgueras, L.M. Sanchez, Z. Zhou, F.J. Rodriguez, C.L. Stewart, J.A. Vega, K. Tryggvason, J.M. Freije, C. Lopez-Otin, Accelerated ageing in mice deficient in Zmpste24 protease is linked to p53 signalling activation, *Nature* 437 (2005) 564–568.

- [29] I. Barroso, M. Gurnell, V.E. Crowley, M. Agostini, J.W. Schwabe, M.A. Soos, G.L. Maslen, T.D. Williams, H. Lewis, A.J. Schafer, V.K. Chatterjee, S. O'Rahilly, Dominant negative mutations in human PPAR $\gamma$  associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension, *Nature* 402 (1999) 880–883.
- [30] K.G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group, The metabolic syndrome – A new worldwide definition, *Lancet* 366 (2005) 1059–1062.
- [31] L.F. Van Gaal, A.M. Rissanen, A.J. Scheen, O. Ziegler, S. Rossner, RIO-Europe Study Group, Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study, *Lancet* 365 (2005) 1389–1397.
- [32] S. Grinspoon, A. Carr, Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults, *N. Engl. J. Med.* 352 (2005) 48–62.
- [33] R.G. Jain, E.S. Furfine, L. Pedneault, A.J. White, J.M. Lenhard, Metabolic complications associated with antiretroviral therapy, *Antiviral Res.* 51 (2001) 151–177.
- [34] M.L. Gougeon, L. Penicaud, B. Fromenty, P. Leclercq, J.-P. Viard, J. Capeau, Adipocytes targets and actors in the pathogenesis of HIV-associated lipodystrophy and metabolic alterations, *Antivir. Ther.* 9 (2004) 161–177.
- [35] D. Nolan, S. Mallal, Complications associated with NRTI therapy: update on clinical features and possible pathogenic mechanisms, *Antivir. Ther.* 9 (2004) 849–863.
- [36] M. Caron, M. Auclair, C. Lagathu, A. Lombes, U.A. Walker, M. Kornprobst, J. Capeau, HIV-1 nucleoside reverse transcriptase inhibitors stavudine and zidovudine alter adipocyte functions in vitro, *AIDS* 18 (2004) 2127–2136.
- [37] C. Lagathu, J.-P. Bastard, M. Auclair, M. Maachi, M. Kornprobst, J. Capeau, M. Caron, Antiretroviral drugs with adverse effects on adipocyte lipid metabolism and survival alter the expression and secretion of proinflammatory cytokines and adiponectin in vitro, *Antivir. Ther.* 9 (2004) 911–920.
- [38] P. Dowell, C. Flexner, P.O. Kwitovich, M.D. Lane, Suppression of preadipocyte differentiation and promotion of adipocyte death by HIV protease inhibitors, *J. Biol. Chem.* 275 (2000) 41325–41332.
- [39] M. Caron, M. Auclair, C. Vigouroux, M. Glorian, C. Forest, J. Capeau, The HIV protease inhibitor indinavir impairs sterol regulatory element-binding protein-1 intranuclear localization, inhibits preadipocyte differentiation, and induces insulin resistance, *Diabetes* 50 (2001) 1378–1388.
- [40] M. Caron, M. Auclair, H. Sterlingot, M. Kornprobst, J. Capeau, Some HIV protease inhibitors alter lamin A/C maturation and stability, SREBP-1 nuclear localization and adipocyte differentiation, *AIDS* 17 (2003) 2437–2444.
- [41] K.E. Hadri, M. Glorian, C. Monsempes, M.N. Dieudonne, R. Pecquery, Y. Giudicelli, M. Andreani, I. Dugail, B. Feve, In vitro suppression of the lipogenic pathway by the nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz in 3T3 and human preadipocytes or adipocytes, *J. Biol. Chem.* 279 (2004) 15130–15141.
- [42] A. Martin, D.E. Smith, A. Carr, C. Ringland, J. Amin, S. Émery, J. Hoy, C. Workman, N. Doong, J. Freund, D.A. Cooper, Mitochondrial Toxicity Study Group, Reversibility of lipotrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study, *AIDS* 18 (2004) 1029–1036.
- [43] P. Domingo, X. Matias-Guiu, R.M. Pujol, E. Francia, E. Lagarda, M.A. Sambeat, G. Vazquez, Subcutaneous adipocyte apoptosis in HIV-1 protease inhibitor-associated lipodystrophy, *AIDS* 13 (1999) 2261–2267.
- [44] D. Nolan, E. Hammond, A. Martin, L. Taylor, S. Herrmann, E. McKinnon, C. Metcalf, B. Latham, S. Mallal, Mitochondrial DNA depletion and morphologic changes in adipocytes associated with nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy, *AIDS* 17 (2003) 1329–1338.
- [45] V. Jan, P. Cervera, M. Maachi, M. Baudrimont, M. Kim, H. Vidal, P.M. Girard, P. Levan, W. Rozenbaum, A. Lombes, J. Capeau, J.-P. Bastard, Altered fat differentiation and adipocytokine expression are inter-related and linked to morphological changes and insulin resistance in HIV-1-infected lipodystrophic patients, *Antivir. Ther.* 9 (2004) 555–564.
- [46] J.-P. Bastard, M. Caron, H. Vidal, V. Jan, M. Auclair, C. Vigouroux, J. Luboinski, M. Laville, M. Maachi, P.M. Girard, W. Rozenbaum, P. Levan, J. Capeau, Association between altered expression of adipogenic factor SREBP1 in lipotrophic adipose tissue from HIV-1-infected patients and abnormal adipocyte differentiation and insulin resistance, *Lancet* 359 (2002) 1026–1031.
- [47] T.M. Stulnig, W. Waldhausl, 11 $\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase Type 1 in obesity and Type 2 diabetes, *Diabetologia* 47 (2004) 1–11.
- [48] R.A. Hegele, Premature atherosclerosis associated with monogenic insulin resistance, *Circulation* 103 (2001) 2225–2229.
- [49] K.F. Petersen, S. Dufour, D. Befroy, R. Garcia, G.I. Shulman, Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes, *N. Engl. J. Med.* 350 (2004) 664–671.