

Diagnostic et physiopathologie des lipodystrophies

Lipodystrophies généralisées

Jocelyne Magré, Emilie Boutet, Corinne Vigouroux et Jacqueline Capeau

Jocelyne Magré, Emilie Boutet,
Corinne Vigouroux et
Jacqueline Capeau
INSERM U.402, Faculté de Médecine
Saint-Antoine, Université Pierre et
Marie Curie,
27 rue Chaligny, 75571 Paris Cedex 12

Corinne Vigouroux et
Jacqueline Capeau
Service de Biochimie et Hormonologie,
Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine,
75970 Paris Cedex 20

Correspondance :
Jocelyne Magré,
INSERM U.402,
Faculté de Médecine Saint-Antoine,
Université Pierre et Marie Curie,
27 rue Chaligny, 75571 Paris Cedex 12
Tel : 01 40 01 13 54,
Fax : 01 40 01 13 52,
E-mail : magre@st-antoine.inserm.fr

Les lipodystrophies généralisées (LG) appartiennent au groupe hétérogène des syndromes caractérisés par une altération de la répartition du tissu adipeux (TA) et une insulino-résistance. Ces syndromes lipodystrophiques incluent d'autres signes cliniques comme un *acanthosis nigricans*, une hypertrophie musculaire, une hyperandrogénie, et une hépatomégalie et, au niveau biologique, une intolérance au glucose ou un diabète et une hypertriglycéridémie [1, 2]. Les lipodystrophies sont classées en fonction de la localisation et de l'étendue de la perte de TA, partielle ou généralisée. Dans les LG, le TA sous-cutané et viscéral est quasi-absent. Deux phénotypes sont distingués selon l'âge d'apparition de la lipoatrophie: la forme congénitale, lipodystrophie congénitale de Berardinelli-Seip (BSCL), où l'absence de tissu adipeux est notée dès la naissance ou au cours des premiers mois de la vie (OMIM #26970) et la forme retardée, dite « acquise », lipodystrophie généralisée acquise (AGL) où la lipoatrophie survient plus tard dans l'enfance voire à l'âge adulte [1, 2]. Les manifestations cliniques et biologiques des LG, qu'elles soient congénitales ou acquises, sont très proches mais leur étiologie est différente. BSCL est une maladie génétique transmise selon un mode autosomique récessif impliquant deux gènes majeurs, le gène de la seipine de fonction inconnue [3] et *AGPAT2* codant l'enzyme 1-acyl-glycérol-3-phosphate acyltransférase- β qui catalyse la synthèse de l'acide phosphatidique, précurseur des triglycérides et des glycérophospholipides [4]. Par contre, l'origine génétique de l'AGL est discutée et pourrait être auto-immune. Dans cette revue, nous faisons le point sur les signes cliniques, les don-

nées génétiques et les mécanismes physiopathologiques des LG.

Nous utilisons l'appellation LG pour désigner ce que l'on nommait auparavant « Diabète Lipoatrophique » ; ce terme pouvant aussi inclure les formes partielles de lipodystrophies. La diversité des lipodystrophies étant progressivement révélée par les études génétiques, il est probable que de nouvelles dénominations apparaîtront au cours des prochaines années. BSCL qui a été décrite en 1954 par Berardinelli puis, avec plus de détails, en 1959 par Seip est aussi souvent nommée « lipodystrophie congénitale généralisée » (CGL) [2]. Le comité international de nomenclature a décidé de l'appellation « BSCL », les loci et les gènes de la maladie étant désignés *BSCL1*, *BSCL2* ... au fur et à mesure de leur localisation génomique. Enfin, l'AGL, a été décrite dès 1928 par Ziegler puis avec plus de précisions cliniques ainsi que des critères diagnostiques en 1946 par Lawrence [1], ce phénotype étant souvent appelé « Syndrome de Lawrence ».

Phénotype des lipodystrophies généralisées

Les principaux signes cliniques et biologiques sont présentés dans le Tableau 1.

Atrophie du tissu adipeux

L'absence quasi-totale du TA est la caractéristique majeure des LG ; elle révèle souvent une pseudophlébomégalie surtout apparente au niveau des membres [2, 5] (figure 1). La lipoatrophie s'étend généralement au niveau

Tableau 1. Caractéristiques majeures des lipodystrophies généralisées

BSCL (lipodystrophie congénitale de Berardinelli-Seip)

1. Absence de tissu adipeux sous-cutané et viscéral dès la naissance.
2. Insulino-résistance sévère évoluant vers un diabète, hypertriglycéridémie, hypoleptinémie/hypoadiponectinémie.
3. Hépatomégalie.
4. Hypermétabolisme et hyperphagie.
5. Syndrome anabolique avec augmentation de la croissance et avance de l'âge osseux, hypertrophie musculaire, acromégalie, organomégalie.
6. Hyperandrogénie avec augmentation de la taille des organes génitaux externes, syndrome des ovaires polykystiques, hirsutisme.
7. Acanthosis nigricans.
8. Retard intellectuel.
9. Cardiomyopathie hypertrophique.
10. Kystes osseux.

AGL (lipodystrophie généralisée acquise)

1. Perte de tissu adipeux survenant dans l'enfance ou l'adolescence et affectant la majeure partie du corps (sous-cutané et probablement viscéral).
2. Insulino-résistance sévère évoluant vers un diabète, hypertriglycéridémie, hypo-leptinémie/hypoadiponectinémie.
3. Hépatomégalie.
4. Hypermétabolisme et hyperphagie.
5. Syndrome anabolique variable ; présent chez les sujets à début précoce avec hypertrophie musculaire, acromégalie, organomégalie.
6. Hyperandrogénie avec syndrome des ovaires polykystiques, hirsutisme.
7. Acanthosis nigricans.
8. Contexte de pathologie auto-immune et/ou historique de maladies infectieuses précédant la perte de tissu adipeux.
9. Cardiomyopathie hypertrophique.

du visage avec un aspect émacié dû à l'absence des boules de Bichat (figure 2) bien que dans quelques cas rares de BSCL (principalement liés à AGPAT2) et d'AGL, le TA du visage soit épargné. Dans BSCL, d'après les données obtenues à l'autopsie ou à l'aide des techniques d'IRM, le TA n'est pas détecté dans les régions sous-cutanées, inter-musculaires, intra-abdominales et intra-thoraciques ainsi que dans la moelle osseuse [6]. Chez certains patients, du TA est toutefois présent au niveau des orbites, de l'épicrâne, de la paume des mains et la plante des pieds, des régions juxta-articulaires et épidermiques, des seins, de la vulve, de la langue ainsi que de la région buccale. Ce TA, dit « mécanique », est par contre quasi-absent chez les patients présentant des mutations de la seipine [7]. Les biopsies de TA sous-cutané des patients atteints de BSCL montrent que les cellules adipeuses sont présentes mais qu'elles sont réduites en nombre et en taille et qu'elles contiennent

très peu de triglycérides ; ce qui suggère que ces cellules restent à l'état de précurseurs préadipocytaires [2, 8]. Dans l'AGL la perte de TA survient généralement dans l'enfance ou l'adolescence, rarement après 30 ans [2, 5]. Elle peut commencer de façon générale ou locale avec progression plus ou moins rapide pour atteindre le corps entier (en quelques semaines, plusieurs mois voire des années). A l'autopsie, Lawrence a observé une absence complète de TA sous-cutané, intra-abdominal et péri-rénal [1]. Les études utilisant des techniques d'imagerie, scanner ou IRM, sont peu nombreuses et donnent des résultats variés. Dans l'ensemble, l'absence de TA sous-cutané est retrouvée au niveau du visage, du tronc, de l'abdomen et des membres. Par contre, le TA viscéral est rapporté absent [9] ou présent [10] révélant soit une hétérogénéité phénotypique soit une erreur de diagnostic. Dans certains cas, une partie du TA « mécanique » disparaît, en particulier, au niveau

de la paume des mains et la plante des pieds alors que la région rétro-orbitale est préservée [5]. Le TA de la moelle osseuse semble épargné dans la plupart des cas étudiés contrairement au BSCL [5, 9, 10]. L'étendue de la lipodystrophie dans l'AGL n'est donc pas encore complètement connue sur l'ensemble des patients et devra être documentée dans le futur afin de redéfinir ce syndrome. Les patients diagnostiqués comme AGL avec une perte de TA sous-cutané au niveau du visage et des membres mais non au niveau du tronc et de l'abdomen sont à écarter de ce groupe car il est probable qu'ils soient plutôt atteints d'une lipodystrophie partielle.

Croissance et maturation

La croissance est souvent accélérée au cours des premières années dans le BSCL et dans l'AGL lorsque celle-ci débute dans la petite enfance [2]. Cependant, la taille finale est généralement normale en raison d'une maturation osseuse plus rapide. Les patients peuvent avoir une apparence acromégaloïde avec un visage aux traits épais (figure 2) et des mains et des pieds larges et épais. Les oreilles tendent à être proéminentes, surtout dans l'enfance. Une hernie ombilicale est quasiment constante. Une organomégalie est souvent notée. Ces symptômes anaboliques seraient moins frappants dans l'AGL, surtout à début tardif.

Hypertrophie musculaire

L'hypertrophie musculaire est présente chez la plupart des patients atteints de LG [2, 5, 11]. Dans le BSCL, elle est présente dès la naissance (figure 1). Dans l'AGL, l'hypertrophie musculaire est moins marquée, en particulier chez les patients âgés. La force musculaire est variable bien que ceci soit rarement rapporté [2]; plusieurs de ces patients exercent une activité sportive de haut niveau (course, cyclisme) alors que d'autres ont une aptitude à l'endurance réduite. En microscopie électronique, une augmentation de la taille des fibres musculaires a été observée. Il existerait aussi une dégénérescence et une fragmentation



Figure 1. Jumeaux atteints de BSCL à 3 ans (à gauche) et à 11 ans (à droite).



Figure 2. Patients atteints de BSCL à 10 ans (à gauche) et à 30 ans (à droite).

des fibres musculaires, une accumulation de glycogène, des agrégats de mitochondries, et une dilatation du réticulum endoplasmique [2]. La spectroscopie RMN a permis de mettre en évidence un excès de lipides intramyocytaires [12].

Anomalies cutanées

L'*acanthosis nigricans* est présent chez la majorité des patients atteints de LG [2, 5, 11]. Son étendue varie selon les patients. Il est surtout visible au niveau des plis (cou, plis axillaires, aine et ceinture) et parfois sur les zones d'extension (coude et genou). Dans quelques cas, l'*acanthosis nigricans* est disséminé sur l'ensemble du corps. La peau est souvent sèche et rugueuse. Une hypertrichose atteignant le visage, le cou, le tronc et les membres est souvent notée. La chevelure est généralement épaisse et frisée, en particulier dans l'enfance. La xanthomatose éruptive signe les poussées d'hypertriglycéridémie. Dans les cas d'AGL associés à des manifestations d'auto-immunité, des signes cutanés de derma-

tomyosite ou de lupus érythémateux disséminé peuvent être observés.

Foie, pancréas et rate

L'hépatomégalie est une caractéristique quasi-constante des LG [1, 2, 5, 11]. Une stéatose hépatique est souvent diagnostiquée et peut progresser vers la cirrhose, l'hypertension portale et l'insuffisance hépato-cellulaire.

Le pancréas est souvent volumineux. L'hypersécrétion chronique d'insuline peut évoluer vers une dégradation progressive de la fonction des cellules- β . Une amylose des îlots et une atrophie des cellules- β ont été observées à l'autopsie chez un patient atteint de BSCL après plusieurs années d'insulino-résistance et de diabète [13]. Des pancréatites aiguës parfois fatales ont été rapportées suite aux poussées d'hypertriglycéridémie.

Une splénomégalie est souvent observée qui peut parfois faire partie d'une augmentation plus générale du tissu lymphoïde. Une hypertrophie des amygdales pharyngées et des végéta-

tions adénoïdes est effectivement parfois rapportée. Dans l'AGL, les ganglions lymphatiques sont souvent hypertrophiés [1, 2].

Hyperandrogénie

Une augmentation de la taille des organes génitaux externes est souvent rapportée dès la naissance chez les patients atteints de BSCL. Une avance pubertaire est parfois notée. Une aménorrhée primaire ou secondaire ou des cycles menstruels irréguliers sont fréquents. Un syndrome des ovaires polykystiques est souvent observé. La fertilité est réduite chez les femmes bien que des grossesses normales aient été menées à terme, en particulier chez les sujets atteints d'AGL [2, 5]. Les hommes auraient une fertilité normale.

Système cardio-vasculaire

Une cardiomyopathie de type hypertrophique est présente chez 30 % des patients BSCL [11], bien que ce pourcentage risque d'être sous-estimé du fait du manque de données échocardiographiques pour certains. Elle tendrait à être plus fréquente chez les patients présentant des mutations de la seipine [11, 14]. Elle peut s'accompagner de dysfonctionnement ventriculaire avec des modifications fibreuses du myocarde [15-18]. La gravité de ces lésions augmente avec l'âge et peut mettre en jeu le pronostic vital. Dans la plupart des cas, l'hypertrophie cardiaque est symétrique avec une augmentation de l'épaisseur à la fois des parois et du septum inter-ventriculaire. Dans quelques rares cas, elle est asymétrique. Des dépôts de collagène et une fibrose sous-endocardique sévère ont été observés dans quelques cas rares [17, 19]. Les myocytes sont hypertrophiés avec augmentation du diamètre des noyaux et des fibres, mais restent organisés normalement [15, 17]. Enfin, les signes non spécifiques de macroangiopathie diabétique (infarctus du myocarde, sténose des artères coronaires) ainsi qu'une hypertension sont parfois notés [15-17].

Dans l'AGL, une cardiomyopathie hypertrophique, une athérosclérose

prématurée et une atteinte coronaire sont souvent rapportées [1, 5, 17].

Système nerveux central

Le cerveau, et plus spécifiquement, l'axe diencephalique, peut être affecté dans les LG bien que cela apparaisse moins fréquent dans l'AGL [1, 2]. Un retard intellectuel léger ou modéré est souvent rapporté dans BSCL et concerne principalement les patients portant des mutations de la seipine (78 % des cas) [11]. Chez ces derniers, une pneumo-encéphalographie avait révélé des anomalies du système ventriculaire avec une dilatation ventriculaire généralisée ou une dilatation légère du troisième ventricule et des citernes basales [20]. Ces anomalies n'ont pas été retrouvées par IRM chez un autre patient dont on ne connaît cependant pas le diagnostic génétique [19]. Des études anciennes, résumées dans la revue de Seip et Trygstad [2], ont évoqué un défaut de l'axe hypothalamo-hypophysaire qui n'a jamais été précisément caractérisé. Ainsi, on a remarqué des anomalies évoquant une atteinte de plusieurs noyaux hypothalamiques ainsi que la présence anormale de facteurs de libération hypothalamiques (FSH, CRF et MRF) dans le plasma de quelques patients. Une fraction protéique isolée à partir de l'urine des patients (portant des mutations de la seipine) et injectée chez l'animal pouvait induire un syndrome anabolique associant lipoatrophie et diabète, cet effet étant absent quand soit le patient donneur soit l'animal receveur était hypophysectomisé.

Anomalies de l'os

Plusieurs anomalies du squelette ont été rapportées. L'âge osseux est avancé chez la plupart des patients atteints de BSCL, surtout au cours de la première décennie, et à un moindre degré, dans l'AGL à début précoce [2, 20]. Au cours de l'enfance, il peut exister une augmentation de la densité osseuse avec un épaississement des épiphyses. On peut observer une ostéolyse, surtout sur les os longs au niveau des épiphyses. Dans certains cas, on observe des lésions sclérotiques localisées qui peu-

vent induire la formation de kystes osseux [19, 20]. La présence de ces kystes osseux est plus fréquente chez les patients atteints de BSCL présentant des mutations de *AGPAT2* [11, 14], bien que ceci doive encore être confirmé. Ces anomalies osseuses sont toutefois suffisamment fréquentes dans le BSCL (environ 30 %) pour proposer de ne plus individualiser le Syndrome de Brunzell (OMIM # 272500) [21] qui se distinguait surtout par la présence des kystes osseux.

Auto-Immunité

Une atteinte auto-immune est fréquente dans l'AGL, mais exceptionnelle dans le BSCL. En effet, l'AGL est souvent associée à des maladies auto-immunes comme la dermatomyosite, le lupus érythémateux disséminé, l'hémolyse auto-immune ou autres signes d'auto-immunité [2, 5]. La lipoatrophie peut aussi survenir suite à une panniculite ou maladie de Weber-Christian possiblement par un mécanisme auto-immun. Quelques rares cas sont associés à un syndrome sec (syndrome de Gougerot-Sjögren). Une activation polyclonale du système lymphocytaire B avec hypergammaglobulinémie a été observée [2]. Des anticorps dirigés contre les mitochondries, le muscle lisse et les membranes adipocytaires ont été détectés dans le sérum de patients avec des présentations cliniques diverses [2, 22, 23]. Enfin, l'AGL se développe souvent après une infection virale (rougeole, varicelle, coqueluche, mononucléose infectieuse), ce qui pourrait évoquer un processus dysimmunitaire.

Perturbations métaboliques et endocriniennes

Quatre types de perturbations métaboliques majeures sont caractéristiques :
– Une insulino-résistance sévère qui se traduit par une hyperinsulinémie et qui peut induire des troubles du métabolisme glucidique, intolérance au glucose ou diabète [2]. Dans le BSCL, le diabète peut se développer précocement, parfois dès 6 ans, mais en moyenne, il débute après la puberté [11]. Dans l'AGL,

le diabète survient souvent rapidement après la fonte du TA [2, 5]. L'insulino-résistance, à la fois musculaire et hépatique [24], n'induit pas d'intolérance au glucose tant que les cellules β restent capables de compenser la diminution de la sensibilité à l'insuline par une augmentation de production d'insuline. Ensuite, la défaillance des cellules- β induit une détérioration progressive de la tolérance au glucose puis un diabète. En raison des difficultés du contrôle de la glycémie, les patients atteints de diabète développent rapidement les complications dégénératives comme la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie. L'acidocétose est exceptionnelle.

– Une hyperlipidémie surtout liée à une hypertriglycéridémie est rapportée chez la plupart des patients. Il existe cependant de grandes variations d'un patient à l'autre, au sein d'une même famille, et chez un individu au cours du temps en fonction de l'âge, de l'alimentation et, de facteurs extérieurs comme l'activité physique [2, 11]. Cette dyslipidémie résulte de l'accumulation à la fois des chylomicrons et des VLDL. Les concentrations plasmatiques de phospholipides et de cholestérol sont normales ou modérément augmentées alors que le HDL cholestérol est diminué. Les concentrations d'acides gras libres sont variables, normales ou augmentées. L'hypertriglycéridémie, quand elle est sévère, peut induire une xanthomatose éruptive ou une pancréatite aiguë.

– Un hypermétabolisme. Le métabolisme basal et la thermogénèse sont généralement élevés bien que la fonction thyroïde soit normale. Les patients présentent une sudation importante et parfois une hyperthermie modérée. Les patients sont souvent hyperphagiques.

– Une hypoleptinémie et une hypoadiponectinémie. Dans les LG, les concentrations des adipocytokines, leptine et adiponectine, sont effondrées [9, 25, 26]. Cependant, une sécrétion résiduelle de leptine a été détectée chez certains patients, surtout ceux atteints d'AGL. Dans le BSCL, la leptinémie tendrait à être plus basse chez les patients présentant des mutations de la seipine [7, 27], probablement en relation avec la sévérité accrue de la lipoatrophie.

Mortalité précoce

Les LG sont des maladies graves mettant en jeu le pronostic vital. Dans le BSCL, certains patients décèdent dès les premiers mois de la vie (4-5 mois) alors qu'un patient, le plus âgé à notre connaissance, aurait vécu jusqu'à 65 ans. La prévalence d'une mortalité précoce semble plus élevée chez les patients portant une mutation de la seipine [11]. Les causes de mortalité les plus souvent rapportées sont la cardiopathie, la cirrhose hépatique, la pancréatite aiguë ou l'insuffisance rénale. Dans l'AGL, les décès sont le plus souvent liés aux complications hépatiques ou aux pancréatites aiguës mais aussi parfois, à une insuffisance cardiaque ou rénale et aux complications des maladies auto-immunes associées [2, 5].

Génétique des lipodystrophies généralisées

Le BSCL est transmis selon un mode autosomique récessif alors que l'origine de l'AGL est encore inconnue. Le clonage positionnel a révélé que le BSCL est hétérogène sur le plan génétique avec, pour l'instant, deux gènes identifiés

BSCL lié à des mutations du gène de la seipine

Le premier gène identifié, *BSCL2*, est localisé sur le chromosome 11q13 [3]. Il est orthologue au gène murin *Gng3lg* (G protein-gamma 3 linked gene), ainsi nommé du fait de sa proximité sur le chromosome avec le gène codant la protéine G- γ 3. Pour éviter les confusions, nous l'avons appelé « le gène de la seipine » en l'honneur du Dr Martin Seip dont tous les patients décrits portent des mutations. Le gène de la seipine est composé de 11 exons couvrant au moins 17 kb [3]. A ce jour, des mutations ont été identifiées dans les exons 2, 4, 6, 7 et 8 (figure 3). Vingt mutations différentes ont été détectées parmi 95 patients [3, 18, 27, 28]. La plupart des mutations (insertions, délétions, mutations affectant les sites d'épissage) engendrent un changement du cadre de lecture ou l'in-

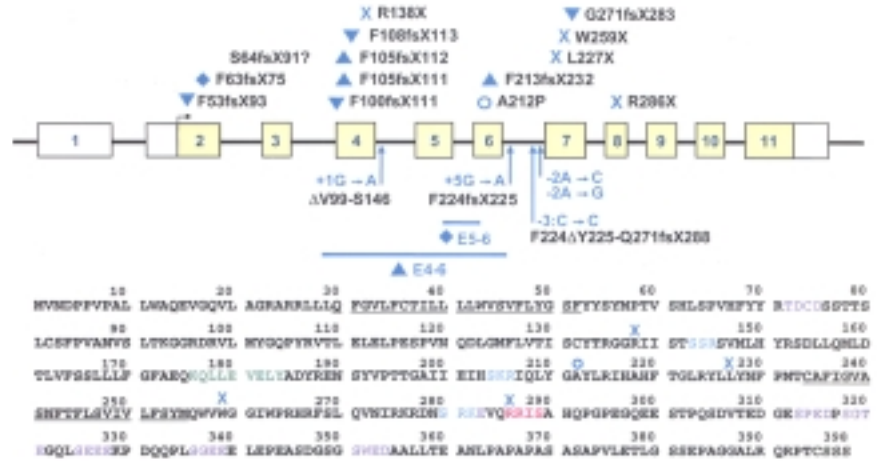


Figure 3. Distribution des mutations du gène de la seipine. Les mutations sont représentées en fonction de leur nature : grande délétion (—), mutation faux-sens (O), mutation non-sens (X), mutation au niveau d'un site d'épissage (↑), mutations changeant le cadre de lecture suite à une insertion (▼), délétion (▲) ou délétion/insertion (◆). Quand il est connu, le changement d'acide aminé est précisé en noir. En bas, distribution des mutations faux-sens (O) et non-sens (X) sur la protéine. Les acides aminés soulignés correspondent aux domaines transmembranaires potentiels. Ceux colorés correspondent aux sites potentiels de N-glycosylation (en bleu), de phosphorylation sur des résidus tyrosine (en vert), de phosphorylation de la protéine kinase C (en turquoise) ou de la caséine kinase 2 (en mauve).

troduction prématurée d'un codon de terminaison ; ce sont donc des mutations « nulles » qui induisent la production d'une protéine tronquée et probablement inactive. A ce jour, une seule mutation faux-sens a été rapportée, la substitution de l'alanine 212 par une proline (A212P) [3]. Les patients présentent généralement deux mutations à l'état homozygote ou hétérozygote composite en accord avec le mode de transmission récessif de la maladie. Les altérations du gène de la seipine concernent surtout des familles originaires d'Europe du Nord, du Portugal, du Moyen-Orient et de l'Asie [3, 18, 27, 28]. Les études génétiques ont révélé plusieurs mutations d'origine ancestrale liant des familles parfois éloignées.

Le rôle biologique de la protéine « seipine » est inconnu et sa séquence ne révèle pas de similarité avec les protéines connues ni de motif consensus permettant de prédire sa fonction. Les ARNm de la seipine sont exprimés dans la plupart des tissus mais de façon variable avec des taux élevés dans les testicules et surtout dans toutes les régions neuronales du cerveau suggérant que la seipine a une fonction générale qui doit être particulièrement importante dans le système nerveux central [3]. D'après nos prédictions, la seipine a une taille de 398 acides aminés contenant au moins deux domaines transmembranaires (figure 3). Elle contient des séquences consensus de N-glycosylation et des sites potentiels de phosphorylation qui devront être confirmés expérimentalement. Il est probable que des séquences PEST soient présentes ; elles serviraient de signal protéolytique pour la destruction rapide de la protéine, suggérant que la seipine ait un rôle métabolique transitoire.

BSCL lié à des mutations de *AGPAT2*

Le second gène responsable de BSCL, *AGPAT2*, est localisé sur le chromosome 9q34 [4]. *AGPAT2* code l'enzyme 1-acyl-glycérol-3-phosphate acyltransférase- β (plus souvent nommée « acide lysophosphatidique acyltransférase » LPAAT- β) qui catalyse l'acylation de l'acide lysophosphatidique (LPA) pour former l'acide phosphatidique (PA) intervenant dans la biosynthèse des triglycé-

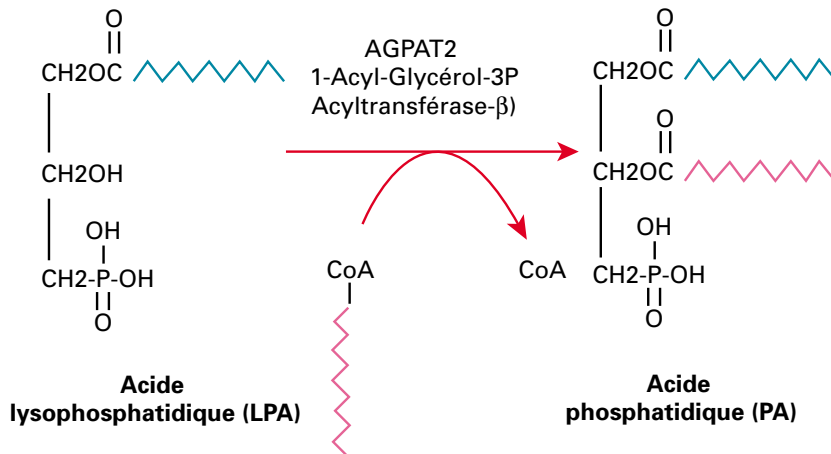


Figure 4. Action catalytique de AGPAT2 dans la formation du PA. AGPAT2 catalyse l'acylation en position sn-2 du LPA à partir d'un acylCoA donneur portant un acide gras dont la chaîne peut être variable en taille et en degré de saturation. Les acides gras sont représentés par les motifs brisés en couleur.

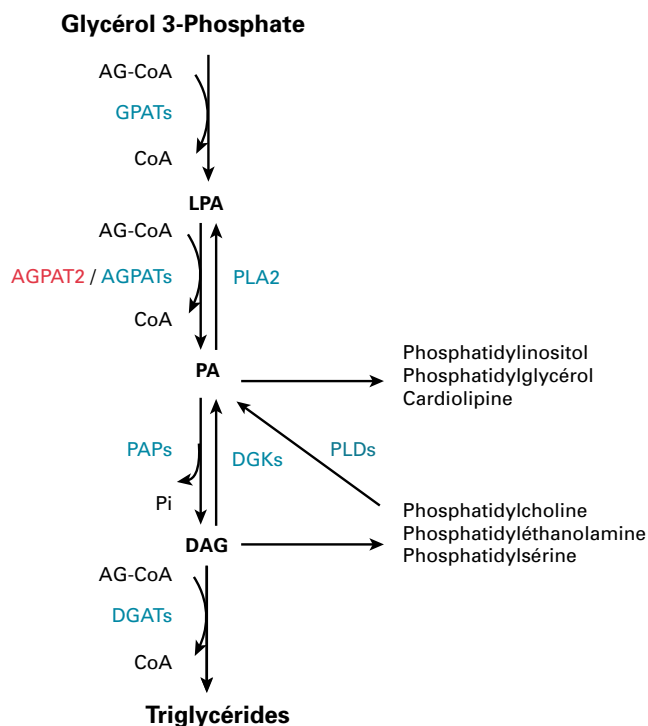


Figure 5. Voies de biosynthèse des triglycérides et des glycérophospholipides. Dans la plupart des cellules, le LPA est synthétisé par acylation en position sn-1 du glycérol 3-Phosphate et d'acyl-CoA. Le LPA est ensuite acylé en position sn-2 par les acyltransférases, AGPATs, pour former le PA. Le groupement phosphate du PA est ensuite retiré par une phosphatidate phosphorylase (PAP) pour produire le diacylglycérol (DAG). Le DAG est ensuite acylé en position sn-3 par une diacylglycérol acyltransférase (DGAT) pour produire les triglycérides. La synthèse des glycérophospholipides est réalisée à partir de PA (phosphatidylinositol, phosphatidylglycérol et cardiolipine) et de DAG (phosphatidylcholine, phosphatidyléthanoline et phosphatidylsérine). Le PA peut être aussi synthétisé par une phospholipase D (PLDs) à partir de phosphatidylcholine ou par une diacylglycérol kinase (DGK) à partir du diacylglycérol. Le LPA peut-être synthétisé par la phospholipase A2 (PLA2) à partir de LPA.

rides et des glycérophospholipides (figures 4 et 5). Le gène *AGPAT2* est composé de 6 exons couvrant au moins 14,3 Kb. Son profil d'expression est tissu spécifique avec des taux plus élevés au niveau du tissu adipeux, du foie et du pancréas, modérés dans le muscle squelettique, le cœur, les reins mais indétectables dans le cerveau [4, 29]. *AGPAT2* code une protéine de 278 acides aminés avec potentiellement trois domaines transmembranaires. Elle est localisée au niveau du réticulum endoplasmique.

A ce jour, 28 mutations différentes ont été observées parmi 88 patients [4, 14, 23, Heathcote-communication personnelle]. Les mutations sont distribuées sur l'ensemble du gène à l'exception de l'exon 1 (figure 6) ; ce sont encore pour la plupart, des mutations « nulles » qui induisent la formation d'une protéine tronquée probablement inactive. Huit altérations sont des mutations faux-sens qui affectent des acides aminés plus ou moins conservés. L'acide glutamique 172 substitué par une lysine (E172K) est situé dans le motif conservé EGTR qui serait essentiel à la liaison du LPA [23, 29]. La sérine 100 substituée par une asparagine (S100N) est située dans le motif conservé NHQSxxD qui serait impliqué dans la fonction catalytique de *AGPAT2* [14, 29]. Les autres mutations faux-sens concernent des acides aminés non conservés mais qui probablement jouent un rôle important pour la régulation ou la spécificité fonctionnelle de *AGPAT2*. La signification physiologique de ces mutations reste à déterminer expérimentalement.

Comme dans le cas de la seipine, les patients présentent généralement deux mutations à l'état homozygote ou hétérozygote composite en accord avec le mode de transmission récessif de la maladie. Les altérations de *AGPAT2* concernent surtout des familles originaires d'Afrique, d'Europe et d'Amérique. La même mutation est trouvée dans plusieurs familles qui, dans certains cas, se révèlent être liées d'après les études haplotypiques. La mutation la plus fréquente est celle affectant le site d'épissage accepteur de l'intron 4, IVS4-2A>G, qui a déjà été trouvée dans 28 familles, la plupart étant d'origine Africaine [4, 14, 23].

BSCL lié à un autre gène ?

Bien que la grande majorité des patients atteints de BSCL présentent des mutations dans le gène de la seipine ou *AGPAT2*, dans environ 12 familles (environ 5 % des cas), aucune mutation de ces gènes n'a été détectée et donc ces patients restent à diagnostiquer sur le plan génétique [11, 14, 23, 28]. Dans dix familles, les analyses de liaison génétique n'étaient pas concluantes ou n'ont pas pu être réalisées à cause du manque d'information ; aussi la possibilité de réarrangements importants ou de mutations ponctuelles affectant le promoteur ou d'autres séquences régulatrices potentielles du gène de la seipine ou de *AGPAT2* ne peut être exclue [14, 23]. Cependant, l'implication de ces gènes a été définitivement exclue dans deux familles consanguines du Sultanat d'Oman suggérant qu'un autre gène pourrait intervenir dans l'étiologie de la maladie [28]. Il est toutefois possible que certains de ces patients soient affectés par un syndrome autre que BSCL car leur phénotype clinique est

parfois différent avec peu d'anomalies endocriniennes, en particulier pas d'insulino-résistance ni d'hypertriglycéridémie et une atteinte des muscles squelettiques et non-squelettiques suggérant une myopathie [14, 28, 30].

AGL

A ce jour, aucun gène n'a été trouvé muté chez les patients atteints d'AGL. La séquence des gènes de la seipine et de *AGPAT2* est normale chez les patients que nous avons testés [23]. Ceci indique que l'AGL a une étiologie différente de BSCL. Les arguments en faveur d'une implication génétique sont assez faibles. Les cas sont souvent sporadiques et, quand des antécédents familiaux de diabète et/ou de consanguinité sont rapportés, le mode de transmission possible n'est pas clair, pouvant être récessif [31] ou dominant [26]. L'analyse de gènes candidats n'a pas révélé d'altération moléculaire : récepteur de l'insuline [32], IRS1, substrat du récepteur de l'insuline [33], PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor-γ) [34], les

lamines de type-A [35] et, *AGPAT1* [23]. D'autre part, en considérant un mode de transmission autosomique récessif, l'étude génétique dans deux familles consanguines a permis d'exclure l'implication de ces gènes ainsi que de 12 autres gènes candidats impliqués dans l'action de l'insuline et/ou le métabolisme lipidique [31]. Une mutation des lamines de type-A a été observée chez un patient atypique présentant une AGL associée à une atteinte dermatologique, une cardiomyopathie sévère et des signes de vieillissement accéléré [36]. Les six autres patients chez lesquels nous avons trouvé des mutations des lamines de type-A [35] ou de PPAR-γ se sont avérés avoir une lipodystrophie partielle bien qu'initialement diagnostiqués comme porteurs d'une AGL. Des études moléculaires complémentaires sont donc nécessaires pour rechercher si une anomalie génétique est à l'origine de l'AGL. Toutefois, il est possible que l'AGL soit une maladie acquise et que d'autres facteurs, en particulier immunitaires, soient responsables de la survenue de la lipodystrophie.

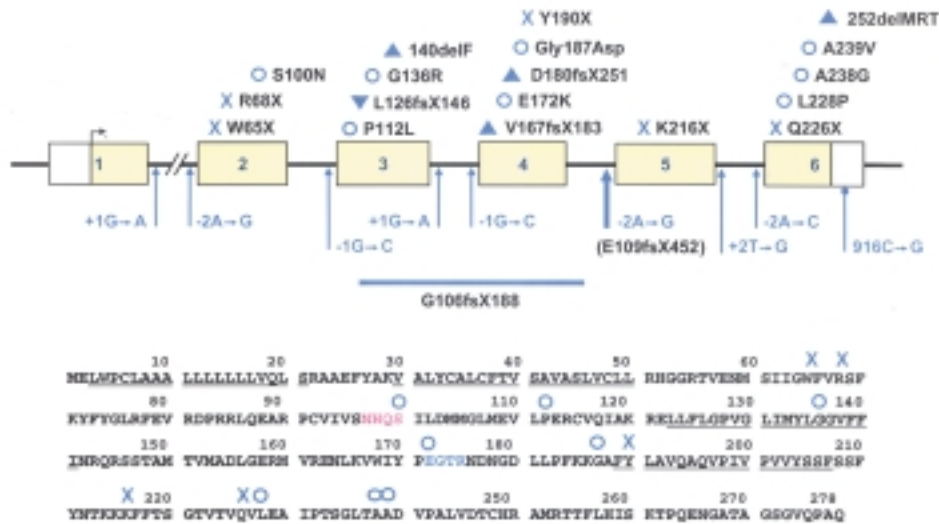


Figure 6. Distribution des mutations dans *AGPAT2*. Les mutations sont représentées en fonction de leur nature: grande délétion (—), mutation faux-sens (○), mutation non-sens (×), mutation au niveau d'un site d'épissage (↑), mutations changeant le cadre de lecture suite à une insertion (▼), délétion/insertion (◆). Quand il est connu, le changement d'acide aminé est précisé en noir. En bas, distribution des mutations faux-sens (○) et non-sens (×) sur la protéine. Les acides aminés soulignés correspondent aux domaines transmembranaires potentiels. Les acides aminés colorés correspondent aux motifs conservés impliqués dans la fonction catalytique.

Relations génotype/phénotype

Les patients atteints de BSCL portant des mutations soit de la seipine soit de *AGPAT2* présentent un phénotype similaire. Cependant, dans le BSCL lié à la seipine, le phénotype est plus sévère avec un retard intellectuel très fréquent, une lipodystrophie plus sévère étendue au TA « mécanique » et potentiellement, une fréquence plus élevée de cardiomyopathie hypertrophique et de mortalité précoce [7, 11, 14]. Les lésions osseuses tendraient à être plus fréquentes dans BSCL lié à *AGPAT2* [11, 14]. Il existe une différence de sexe entre les deux groupes avec une majorité d'individus masculins dans BSCL lié à la seipine et féminins dans BSCL lié à *AGPAT2* [11, 14], cette différence n'étant pas encore expliquée. Ainsi, maintenant que le diagnostic génétique est réalisable, quelques différences phénotypiques émergent. Les LG congénitales ou retardées ont clairement une étiologie différente, les patients atteints d'AGL ne portant pas de mutation de la seipine ni de *AGPAT2*. Ils présentent quelques différences dont l'âge de la survenue de la lipodystrophie est le critère essentiel. L'étendue de la lipoatrophie dans l'AGL doit être bien documentée à l'aide des techniques d'imagerie car les quelques rapports récents [5, 9, 10] indiquent une hétérogénéité telle qu'elle remet en cause l'existence même d'un syndrome AGL unique. Si on se base sur les critères établis pour l'AGL par Lawrence [1], la perte de TA est généralisée, atteignant le visage, le tronc, l'abdomen et les extrémités et concerne à la fois le TA sous-cutané et viscéral. Il semble que contrairement au BSCL, il y ait tout de même conservation du TA de la moelle osseuse [5, 9, 10]. Néanmoins, le diagnostic différentiel entre l'AGL et certaines formes de lipodystrophies partielles chez des sujets minces peut être difficile. De plus, l'association possible de l'AGL avec des maladies auto-immunes donnant des lésions cutanées rend le diagnostic complexe. Récemment, Misra et Garg ont proposé une nouvelle classification de l'AGL en trois catégories : la variété avec panniculite, la variété auto-immune et la variété idiopa-

thique [5]. Cependant, cette nouvelle classification ne nous paraît pas satisfaisante du fait de l'association fréquente de panniculite et d'autres maladies auto-immunes chez les mêmes patients. L'AGL reste donc un syndrome mal défini et des études complémentaires seront nécessaires pour préciser son phénotype et son étiologie.

Mécanismes physiopathologiques

Le mécanisme physiopathologique des LG est encore inconnu bien que l'absence de TA soit présumée être responsable des perturbations métaboliques associées. On ne sait pas encore si la perte de TA est due à un défaut de stockage des lipides, une lipolyse accélérée, une absence de différenciation ou une destruction des adipocytes. Du fait que l'étiologie des LG est différente, il est probable que plusieurs mécanismes sont impliqués. En ce qui concerne l'AGL dont l'origine est inconnue et le BSCL lié à l'altération de la seipine dont la fonction est inconnue, aucune hypothèse ne peut encore être émise. Par contre, dans le cas du BSCL dû à l'altération de *AGPAT2*, le mécanisme physiopathologique peut être discuté même s'il n'est pas encore élucidé.

L'hypothèse la plus directe est liée au rôle de *AGPAT2* dans la synthèse des triglycérides et à sa forte expression dans le TA (montrée seulement au niveau du TA viscéral [4]) (figure 5). L'altération de *AGPAT2* conduirait à la lipoatrophie par défaut de synthèse des triglycérides adipocytaires. Cette hypothèse implique néanmoins que les autres isoformes *AGPATs* ne sont pas capables de compenser le défaut d'activité de *AGPAT2* parce que, soit elles ne peuvent pas être sur-exprimées en conséquence, soit elles ont chacune une fonction spécifique. Cinq isoformes *AGPATs* sont connues à ce jour ; elles semblent exprimées de façon différente selon les tissus mais *AGPAT1* présenterait un profil d'expression quasi-ubiquitaire [29] ; la régulation de leur expression n'est pas connue. Au niveau physiologique, seule l'isoforme *AGPAT1* a été étudiée et sa fonction

semble identique à celle de *AGPAT2*. La spécificité de substrats des *AGPATs* n'est pas encore définie et par conséquent, on ne sait pas si l'altération de *AGPAT2* entraîne un défaut de synthèse spécifique de certain(s) type(s) de PA(s) et donc de triglycéride(s) et de phospholipide(s) [29, 37].

Intervenant aussi dans la synthèse des glycérophospholipides, le défaut d'activité de *AGPAT2* pourrait altérer le remodelage des phospholipides membranaires et la fluidité membranaire. Il pourrait aussi induire une accumulation de LPA et un défaut de PA qui eux-mêmes jouent des fonctions biologiques importantes dont la prolifération et la survie. Le LPA est, en effet, un médiateur lipidique pluripotent qui est aussi impliqué dans le contrôle de la croissance et de la différenciation, la contraction des muscles lisses et l'invasion des cellules tumorales. Il a été récemment proposé comme ligand physiologique du facteur de transcription PPAR γ qui joue un rôle important dans la différenciation adipocytaire [38]. Le PA est un cofacteur lipidique impliqué, entre autre, dans les réponses inflammatoires induites par les cytokines et la modulation de nombreuses protéines kinases intervenant dans la signalisation [37]. Ces effets biologiques multiples sont probablement dus aux espèces moléculaires différentes de LPA et de PA contenant différents acides gras. Il est possible que seulement une partie de ces effets concerne *AGPAT2*. Ainsi, il a été montré que la sur-expression spécifique de *AGPAT2* amplifie la synthèse de TNF- α , et de l'interleukine-6 en réponse à l'interleukine-1 β suggérant l'implication de cette enzyme dans le développement de certains cancers ou de maladies inflammatoires [29]. Le rôle de *AGPAT2* dans l'oncogénèse semble important : son expression et son activité sont augmentées dans certaines tumeurs humaines ; sa surexpression dans plusieurs modèles cellulaires induit la transformation ; à l'inverse, son inhibition spécifique induit le blocage des voies de signalisation cellulaires et l'apoptose [37]. Il est donc possible que l'inactivation de *AGPAT2* dans BSCL affecte une autre voie biologique que la synthèse des triglycérides : elle pourrait, par

exemple, induire une apoptose des tissus où son rôle est déterminant et donc une destruction du TA.

Dans les différentes formes de LG, l'altération majeure est l'absence de TA quelque soit son origine. Le défaut d'une part, de stockage adipocytaire des triglycérides, et d'autre part, de production des adipocytokines (en particulier, de la leptine et de l'adiponectine) joue probablement un rôle important dans les perturbations métaboliques associées. En effet, ces anomalies induisent une accumulation des acides gras, des triglycérides ou des métabolites comme l'acyl-CoA et le malonyl-CoA à l'intérieur des tissus non-adipeux et une altération de la signalisation par l'insuline, ce qu'on appelle la « lipotoxicité » [39]. Le rôle majeur de la leptine et de l'adiponectine dans la prévention de cette lipotoxicité a récemment été montré grâce aux modèles animaux dépourvus de TA [40, 41]. Ces souris lipodystrophiques, bien qu'elles ne correspondent pas aux LG humaines, présentent un phénotype similaire avec une lipodystrophie généralisée et ses perturbations métaboliques associées. Ces perturbations sont réversées, pour la plupart, par l'implantation de TA obtenu à partir de souris contrôles mais non à partir de souris déficientes en leptine. La leptine seule a aussi des effets bénéfiques et l'injection combinée de leptine et d'adiponectine restaure complètement la sensibilité à l'insuline [41]. Ces expériences ont donc révélé le rôle crucial du TA lui-même et des adipocytokines qu'il secrète. Les essais thé-

rapeutiques de leptine chez quelques patients lipodystrophiques ont confirmé ses effets favorables sur les paramètres métaboliques (contrôle glycémique, sensibilité à l'insuline et hypertriglycéridémie) avec une baisse de l'accumulation de lipides dans les muscles et une régression de la stéatose hépatique [24, 42]. L'utilisation en thérapeutique de l'adiponectine est probable à brève échéance, la firme Genset ayant décidé de la produire (sous le nom de Famoxin) en vue d'une utilisation médicale qui reste à tester. L'administration de ces adipocytokines, bien qu'extrêmement bénéfique sur les constantes métaboliques, ne réverse cependant pas la lipoatrophie. ■

Remerciements

Les auteurs remercient les patients et leurs familles ainsi que les médecins, Marc de Kerdanet et Eliane Khalouf pour les photos. Ils remercient aussi ceux qui participent au diagnostic et au suivi des patients atteints de LG qui sont extrêmement rares, aux études génétiques, en particulier Muriel Meier ainsi que Mark Lathrop et Marc Delépine du CNRG, et à la recherche du rôle de la seipine et de l'implication physiologique de ses mutations, en particulier France Bertrand. Du fait du nombre limité de références, les auteurs s'excusent de ne pas parfois citer directement certains travaux, qui cependant pourront être retrouvés à partir des revues proposées.

Références

1. Lawrence RD, Lancet 1946 ; 1:724.
2. Seip M & Trygstad O, Acta Paediatric Supplement 1996 ; 413:2.
3. Magré J et al, Nature Genetics 2001 ; 28:365.
4. Agarwal AK et al, Nat Genet 2002 ; 31:21.
5. Misra A & Garg A, Medicine (Baltimore) 2003 ; 82:129.
6. Garg A et al, J Clin Endocrinol Metab 1992 ; 75:358.
7. Simha V & Garg A, J Clin Endocrinol Metab 2003 ; 88:5433.

8. Fischer P et al, J Clin Endocrinol Metab 2002 ; 87:2384.
9. Bolan C et al, J Clin Endocrinol Metab 2002 ; 87:380.
10. Brechtel K et al, J Magn Reson Imaging 2000 ; 12:306.
11. Van Maldergem L et al, J Med Genet 2002 ; 39:722.
12. Szczepaniak LS et al, Am J Physiol 1999 ; 276:E977.
13. Garg A et al, Diabetes Care 1996 ; 19:28.
14. Agarwal AK et al, J Clin Endocrinol Metab 2003 ; 88:4840.
15. Rheuban KS et al, J Pediatr 1986 ; 109:301.
16. Viegas RF et al, Arq Bras Cardiol 2000 ; 75:243.
17. Bjornstad PG et al, Acta Paediatr Suppl 1996 ; 413:39.
18. Bhayana S et al, Clin Genet 2002 ; 61:283.
19. Chandalia M et al, J Clin Endocrinol Metab 1995 ; 80:3077.
20. Westvik J, Acta Paediatr Suppl 1996 ; 413:44.
21. Brunzell JD et al, Ann Intern Med 1968 ; 69:501.
22. Hübler A et al, Exp Clin Endocrinol Diabetes 1998 ; 106:79.
23. Magré J et al, Diabetes 2003 ; 52:1573.
24. Petersen KF et al, J Clin Invest 2002 ; 109:1345.
25. Haque WA et al, J Clin Endocrinol Metab 2002 ; 87:2395.
26. Pardini VC et al, J Clin Endocrinol Metab 1998 ; 83:503.
27. Agarwal AK & Garg A, Trends Endocrinol Metab 2003 ; 14:214.
28. Heathcote K et al, Diabetes 2002 ; 51:1291.
29. Leung DW, Front Biosci 2001 ; 6:D944.
30. Rajab A et al, Am J Med Genet 2002 ; 110:219.
31. Vigouroux C et al, J Clin Endocrinol Metab 1997 ; 82:3438.
32. Desbois-Mouthon C et al, J Clin Endocrinol Metab 1995 ; 80:314.
33. Panz VR et al, Human Genetics 1997 ; 101:118.
34. Okazawa H et al, Diabetes 1997 ; 46:1904.
35. Vigouroux C et al, Diabetes 2000 ; 49:1958.
36. Caux F et al, J Clin Endocrinol Metab 2003 ; 88:1006.
37. Bonham L et al, Expert Opin Ther Targets 2003 ; 7:643.
38. McIntyre TM et al, Proc Natl Acad Sci USA 2003 ; 100:131.
39. Unger RH et al, Proc Natl Acad Sci USA 1999 ; 96:2327.
40. Savage DB & O'Rahilly S, J Clin Invest 2002 ; 109:1285.
41. Yamauchi T et al, Nat Med 2002 ; 8:1288.
42. Oral EA et al, N Engl J Med 2002 ; 346:570.