



HAL
open science

Diabètes des maladies du tissu adipeux : les syndromes lipodystrophiques

Philippine Vuillaume, Sophie Lamothe, Bruno Donadille, Inès Belalem, Sonja Janmaat, Corinne Vigouroux, Camille Vatie

► To cite this version:

Philippine Vuillaume, Sophie Lamothe, Bruno Donadille, Inès Belalem, Sonja Janmaat, et al.. Diabètes des maladies du tissu adipeux : les syndromes lipodystrophiques. Médecine des Maladies Métaboliques, 2025, <10.1016/j.mmm.2025.04.005>. <hal-05053822>

HAL Id: hal-05053822

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-05053822v1>

Submitted on 2 May 2025

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

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



Distributed under a Creative Commons CC BY 4.0 - Attribution - International License

Diabètes des maladies du tissu adipeux : les syndromes lipodystrophiques

Philippine Vuillaume, Sophie Lamothe, Bruno Donadille, Inès Belalem, Sonja Janmaat, Corinne Vigouroux, Camille Vatie

Disponible sur internet le :

AP-HP Sorbonne, hôpital Saint-Antoine, service d'endocrinologie-diabétologie-médecine de la reproduction, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France

Correspondance :

Camille Vatie, AP-HP Sorbonne, hôpital Saint-Antoine, service d'endocrinologie-diabétologie-médecine de la reproduction, 184, rue du Faubourg Saint-Antoine, 75012 Paris, France.
camille.vatie@aphp.fr

Mots clés

Lipodystrophie
Insulinorésistance
Acanthosis nigricans
Syndrome de Dunningan
Syndrome de Berardinelli-Seip

Keywords

Lipodystrophy
Insulin-resistance
Acanthosis nigricans
Dunnigan syndrome
Berardinelli-Seip syndrome

■ Résumé

Les syndromes lipodystrophiques sont des maladies rares, hétérogènes, caractérisées par un déficit à la fois anatomique et fonctionnel du tissu adipeux. Les mécanismes sous-jacents, qui impliquent la résistance à l'insuline liée à des dysfonctions adipocytaires primitives, témoignent de l'importance du tissu adipeux blanc dans l'homéostasie métabolique. L'expansion limitée du tissu adipeux entraîne un stockage ectopique des lipides (muscles, foie, pancréas), favorisant l'insulinorésistance et le diabète. Les syndromes lipodystrophiques peuvent être génétiques ou acquis, et généralisés ou partiels selon les caractéristiques cliniques de la perte du tissu adipeux. Leur diagnostic repose sur les signes cliniques distinctifs de la lipodystrophie et leurs conséquences métaboliques (hypertriglycémie, diabète, maladie stéatosique du foie, syndrome des ovaires polykystiques). Le traitement repose en premier lieu sur l'équilibre alimentaire, l'exercice physique et les traitements non spécifiques à visée métabolique. La métréleptine, un analogue de la leptine, est utilisée dans les formes sévères, en particulier les lipodystrophies généralisées. Des nouvelles approches, incluant les agonistes de GLP-1R et les inhibiteurs de SGLT2, montrent des résultats prometteurs. La prise en charge multidisciplinaire et le suivi spécialisé sont essentiels pour améliorer la qualité de vie des patients atteints de lipodystrophie.

■ Summary

Diabetes of adipose tissue diseases: Lipodystrophic syndromes

Lipodystrophic syndromes are rare, heterogeneous, diseases characterized by both anatomical and functional deficits of adipose tissue. The underlying mechanisms, which involve insulin resistance due to primary adipocyte dysfunction, highlight the importance of white adipose tissue in metabolic homeostasis. The limited expansion of adipose tissue leads to ectopic lipid storage (in muscles, liver, pancreas), promoting insulin resistance and diabetes. Lipodystrophic

syndromes can be genetic or acquired and generalized or partial, depending on the clinical characteristics of adipose tissue loss. Their diagnosis is based on the distinctive clinical signs of lipodystrophy and its metabolic consequences (hypertriglyceridemia, diabetes, fatty liver disease, polycystic ovary syndrome). Treatment primarily focuses on balanced nutrition, physical exercise and non-specific treatments aimed at improving metabolic function. Metreleptin, a leptin analogue, is used in severe forms, particularly generalized lipodystrophies. New approaches, including GLP-1R agonists and SGLT2 inhibitors, are showing promising results. Multidisciplinary management and specialized follow-up are essential to improve the quality of life for patients with lipodystrophy.

Introduction

Les diabètes sucrés forment un ensemble de pathologies rassemblées autour d'une inadéquation entre la quantité d'insuline disponible et celle nécessaire pour réguler la glycémie chez un individu donné. Les mécanismes sous-jacents sont multiples selon les différents types de diabètes et peuvent toucher toutes les étapes de l'action insulinaire et de sa sécrétion.

La résistance périphérique à l'insuline est l'une des composantes de la physiopathologie du diabète de type 2 et la limitation des

capacités d'expansion du tissu adipeux en réponse aux apports énergétiques excédentaires en est l'un des déterminants importants. Elle conduit en effet à un stockage ectopique de lipides, qui perturbe la signalisation cellulaire de l'insuline.

Les lipodystrophies sont un groupe hétérogène de maladies caractérisées par un déficit anatomique plus ou moins généralisé du tissu adipeux (TA) et des déficits fonctionnels des adipocytes, entraînant une limitation, parfois majeure, des possibilités de stockage énergétique. Ces syndromes, bien que rares, illustrent le rôle majeur des dysfonctions adipocytaires dans le développement de la résistance à l'insuline.

Les points essentiels

- Le tissu adipeux blanc contribue à l'homéostasie métabolique grâce en particulier au stockage de l'excédent énergétique et à la production d'adipokines. Les dysfonctions adipocytaires entraînent un stockage ectopique de lipides et le développement d'une insulino-résistance systémique à l'origine de nombreuses complications métaboliques.
- Les syndromes lipodystrophiques sont des pathologies caractérisées par un déficit anatomique et fonctionnel du tissu adipeux. On appelle diabètes lipoatrophiques, les formes rares de diabète résultant d'un syndrome lipodystrophique.
- Les lipodystrophies peuvent être acquises ou génétiques, généralisées ou partielles avec de nombreuses présentations cliniques en fonction des différentes formes étiologiques.
- Les principales conséquences des syndromes lipodystrophiques sont liées à l'insulino-résistance et/ou au diabète, à l'hypertriglycéridémie, à la stéatose hépatique, au syndrome des ovaires polykystiques chez les femmes et à l'atteinte cardiovasculaire.
- Leur diagnostic, qui repose sur une association d'arguments cliniques et paracliniques, doit pouvoir être évoqué chez les patients atteints de formes atypiques de diabètes.
- Leur prise en charge est multidisciplinaire avec un traitement qui repose en 1^{ère} intention sur les règles hygiéno-diététiques et les thérapeutiques habituelles des maladies métaboliques. Dans les formes sévères, la métréleptine, un analogue de la leptine, peut être utilisé.

Physiopathologie

Physiologie

Le tissu adipeux blanc est l'organe spécialisé dans le stockage de l'excédent énergétique sous forme de triglycérides. En contrôlant la synthèse et l'hydrolyse des triglycérides stockés dans sa gouttelette lipidique, l'adipocyte est au cœur de la régulation du métabolisme énergétique de l'organisme [1].

Brièvement, les acides gras (AG) qui forment les triglycérides par estérification du glycérol phosphate dans l'adipocyte sont d'origine alimentaire ou proviennent de la lipogénèse de novo, qui convertit l'excédent énergétique issu de l'oxydation du glucose en acides gras.

Les adipocytes, grâce à la lipoprotéine lipase présente dans les capillaires du tissu adipeux, importent les AG des triglycérides contenus dans les lipoprotéines circulantes. À l'inverse, la lipolyse adipocytaire, qui hydrolyse les triglycérides stockés dans la gouttelette lipidique, permet une mobilisation énergétique rapide en réponse aux besoins de l'organisme. L'ensemble de ces voies de synthèse et de dégradation des lipides adipocytaires est très finement régulé, en particulier par l'insuline.

En parallèle de cette action de stockage, le TA régule aussi activement le métabolisme de l'organisme à travers une fonction sécrétoire et endocrine importante. Il synthétise et libère en effets des cytokines, appelées adipokines, qui sont des puissants régulateurs de l'homéostasie systémique du glucose et des lipides par leur impact sur la prise alimentaire, l'action de l'insuline et la dépense énergétique.

Parmi elles, se distinguent la leptine et l'adiponectine. La leptine agit sur ses tissus cibles, notamment l'hypothalamus, afin de

diminuer la prise alimentaire et augmenter les dépenses énergétiques. Dans les tissus périphériques, la leptine a également des effets métaboliques qui tendent à améliorer l'action de l'insuline. L'adiponectine, une adipokine spécifique des adipocytes particulièrement abondante, permet aussi d'augmenter la sensibilité à l'insuline. Elle présente également des fonctions anti-inflammatoires et anti-apoptotiques.

Enfin, les cytokines sécrétées par le TA peuvent jouer un rôle dans l'angiogenèse, l'inflammation ou encore l'immunité.

Pathologie

En cas de lipotrophie, seule une quantité limitée d'AG issus de l'excédent énergétique alimentaire peut être stockée sous forme de triglycérides dans le TA. L'excès d'AG s'accumule alors au niveau du muscle, du foie, et du pancréas, contribuant à l'apparition d'une insulino-résistance [2]. Cette physiopathologie métabolique rejoint donc en partie celle des obésités, lorsque l'apport énergétique dépasse les capacités de stockage du TA (figure 1).

L'insulino-résistance liée à la lipotoxicité est aggravée et pérennisée par le défaut d'inhibition de la lipolyse adipocytaire par l'insuline, qui majore l'afflux d'AG aux tissus, dans un cercle vicieux lipotoxicité/insulino-résistance [3].

De plus, l'inhibition de la néoglucogenèse par l'insuline est défaillante et l'utilisation du glucose par les tissus cibles est réduite. L'ensemble de ces perturbations concourent

à augmenter la glycémie circulante. Si l'on observe une compensation initiale à travers un hyperinsulinisme important, la survenue progressive d'un déficit relatif de l'insulinosécrétion conduit à terme à un diabète, généralement très insulino-résistant.

Il existe aussi un déficit endocrine du TA, avec une moindre sécrétion de leptine et d'adiponectine, qui contribue par ailleurs à l'insulino-résistance et à la lipotoxicité. En particulier, ce déficit en leptine se traduit cliniquement par une diminution de la sensation de satiété, qui complique la prise en charge thérapeutique.

Il est intéressant de noter que l'incapacité de l'insuline à inhiber la néoglucogenèse contraste avec l'activation préservée de la lipogenèse hépatique de novo par le biais de la voie SREBP-1. L'altération de la signalisation insulinique secondaire à la lipotoxicité affecterait en effet certaines voies de façon sélective, comme celle de l'inhibition de la néoglucogenèse, mais en épargnerait d'autres, comme celle de la stimulation de la lipogenèse hépatique de novo [4,5]. Par ailleurs, l'augmentation de la synthèse de triglycérides par le foie provient probablement aussi d'un effet substrat, c'est-à-dire de l'augmentation du flux d'AG vers le foie, estérifiés en triglycérides de façon indépendante de l'insuline dans l'hépatocyte.

Plus la lipodystrophie est étendue, plus ces différents mécanismes se mettent en place et plus les manifestations cliniques et biologiques sont sévères.

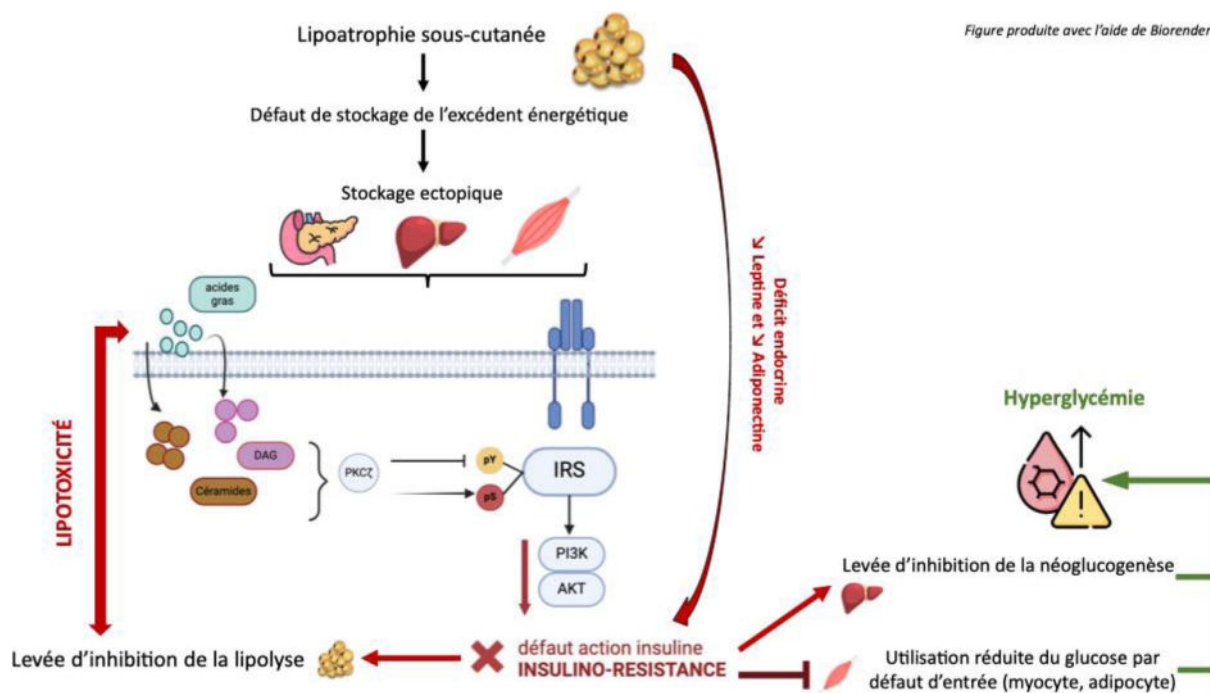


FIGURE 1
La lipotoxicité au cœur de la physiopathologie des syndromes lipodystrophiques

Diagnostic clinique et paraclinique

Signes cliniques

La présentation clinique des syndromes lipodystrophiques varie en fonction de leurs formes (génétiques ou acquises, généralisées ou partielles), avec des atteintes multisystémiques spécifiques à certaines formes étiologiques. Le syndrome métabolique, souvent sévère, caractérise la grande majorité des syndromes lipodystrophiques. Le diabète est l'un des motifs principaux de consultation et de découverte, mais la lipodystrophie reste un diagnostic essentiellement clinique (figure 2).

Signes de déficit du TA

La lipoatrophie sous-cutanée est caractérisée par une absence régionale ou généralisée du TA corporel, qui peut s'accompagner, selon les formes de lipodystrophie, de zones de lipohypertrophie. L'indice de masse corporelle (IMC) est en général normal, mais la présence d'un surpoids ou d'une obésité ne doit pas faire écarter le diagnostic.

L'inspection du patient, en sous-vêtements, est une étape importante du diagnostic. Elle retrouve une disparition partielle ou généralisée du TA sous-cutané contrastant avec l'absence d'un contexte de dénutrition et avec une hyperphagie liée à la carence en leptine, qui accompagne le déficit adipeux. Dans les formes généralisées, au niveau du visage, l'atrophie des boules de Bichat et l'exacerbation des reliefs osseux peuvent donner un aspect cachectique ou acromégaloïde. Dans les formes partielles de lipoatrophie, c'est surtout la redistribution corporelle du TA qui est au premier plan, en particulier chez les femmes. Au niveau des membres, la visibilité accrue des veines sous-cutanées et l'augmentation des reliefs musculaires

(pseudohypertrophie musculaire) sont souvent les premiers signes qui font suspecter une lipoatrophie. L'évaluation clinique du pli cutané, qui peut utiliser une pince de Harpenden (adi-pomètre), objective la perte de tissu adipeux (définie par moins de 5 mm en l'absence d'épaississement de la peau) [6-8].

Signes d'hyperinsulinisme/insulinorésistance

L'*acanthosis nigricans* est quasi-constant. Il s'agit de lésions hyperkératosiques et pigmentées de l'épiderme, donnant à la peau un aspect rugueux, épais, d'une couleur brunâtre. Les localisations les plus fréquentes sont les plis axillaires et inguinaux et la nuque, mais il peut être très étendu, en particulier dans les lipodystrophies généralisées congénitales.

L'hirsutisme et les troubles des règles sont très fréquents chez les femmes atteintes de syndromes d'insulinorésistance extrême. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) y est pratiquement constant, avec un phénotype qui associe à des degrés variables spanioménorrhée, hirsutisme, acné, alopecie androïde et parfois une pseudohypertrophie des organes génitaux externes.

Les traits acromégaloïdes (élargissement des mandibules et des extrémités) associés aux lipodystrophies peuvent être exacerbés par la liaison de l'insuline en excès sur les récepteurs de l'IGF1. C'est d'ailleurs aussi cet effet facteur de croissance de l'insuline en excès qui stimulerait les kératinocytes dans l'*acanthosis nigricans* ou bien la production accrue des androgènes par l'ovaire.

Signes métaboliques

La stéatose hépatique est fréquente et précoce au cours de l'évolution des syndromes lipodystrophiques et doit être

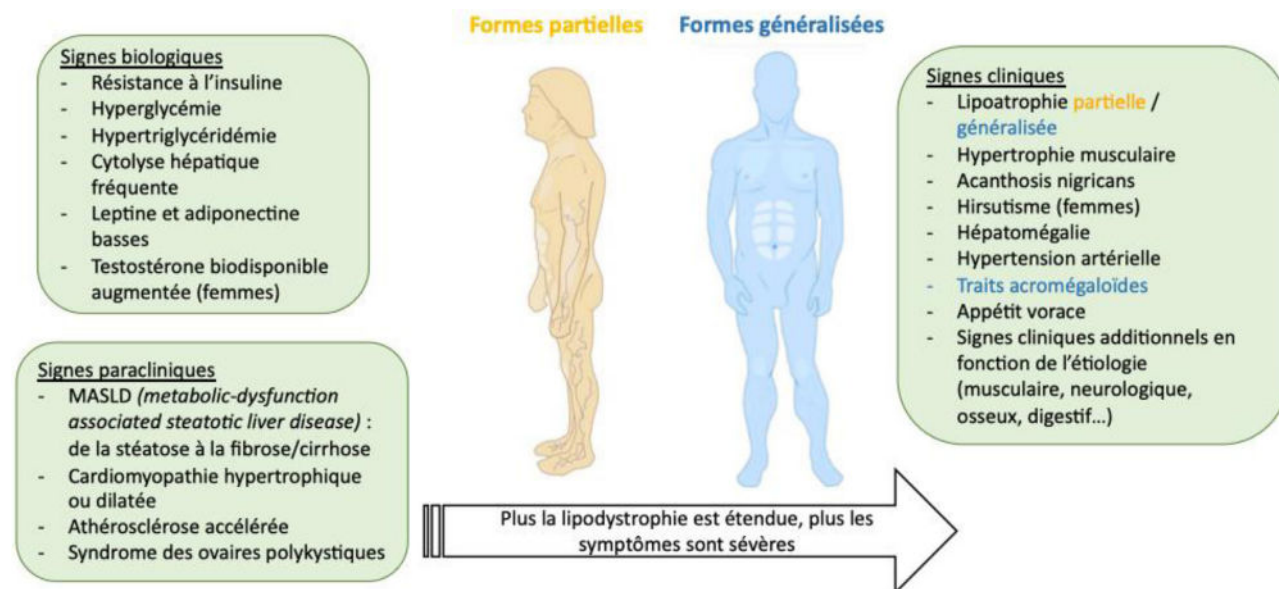


FIGURE 2
Formes et présentations des différentes étiologies de lipodystrophies

systématiquement recherchée. Elle peut évoluer vers la cirrhose et ses complications et nécessite une surveillance spécialisée. L'hypertriglycéridémie est souvent sévère dans les syndromes lipodystrophiques, parfois à l'origine d'épisodes de pancréatite aiguë, provenant probablement d'un défaut de clairance adipocytaire des triglycérides, par défaut d'entrée dans les adipocytes des AG issus des VLDL et des LDL circulantes [9].

En cas de diabète, la résistance aux traitements, y compris aux fortes doses d'insuline, est évocatrice (besoins insuliniques > 1,5 U/kg/j environ).

Signes spécifiques

Les syndromes lipodystrophiques s'accompagnent fréquemment d'atteintes cardiovasculaires multiples. L'athérosclérose, comme les troubles du rythme cardiaque, est souvent précoce, résultant des conséquences du diabète et de la dyslipidémie, mais aussi d'atteintes directes de la paroi vasculaire, en particulier dans la lipodystrophie de Dunnigan. Les tests d'ischémie cardiaque non invasifs doivent être largement et régulièrement prescrits.

D'autres symptômes sont retrouvés dans certaines formes étiologiques, tels que des particularités anthropométriques (rapport taille/hauteur des membres inférieurs supérieur à 2, aspect petit et large des mains avec des doigts en fuseau dans le syndrome de Dunnigan) ou des atteintes systémiques, principalement dermatologiques, rénales, musculotendineuses, neurologiques, parfois digestives.

Enfin, des formes très rares de lipodystrophies s'intégrant dans des syndromes de vieillissement accéléré (progeria de Hutchinson-Gilford, syndromes progéroïdes) peuvent être évoquées dès l'examen clinique, du fait de signes dysmorphiques spécifiques.

Examens complémentaires

Du fait des complications métaboliques associées aux syndromes lipodystrophiques, toute suspicion diagnostique doit faire réaliser un bilan métabolique complet, ainsi que des examens plus spécifiques en fonction de la forme de lipoatrophie évoquée.

La mesure de la glycémie et de l'insulinémie (et/ou du C peptide) à jeun suffit parfois à objectiver une insulino-résistance. Sont évocateurs, chez un patient ne présentant ni diabète ni obésité, l'hyperinsulinémie et, au stade de diabète, l'absence d'autoanticorps du diabète de type 1, l'insulinosécrétion préservée, ou de forts besoins en insuline (> 1,5 U/kg/j). L'hyperglycémie provoquée par voie orale permet parfois d'aider au diagnostic, surtout dans les phases précoces de la maladie, avec une hyperinsulinémie post-charge importante et/ou une intolérance au glucose ou un diabète.

Le bilan lipidique retrouve le plus souvent une hypertriglycéridémie, avec HDL-cholestérol bas, qui peut être sévère et conduire à des épisodes de pancréatite aiguë. Ce profil lipidique caractérise les états d'insulino-résistance dus à des anomalies de

la signalisation insulinique situées en aval du récepteur de l'insuline [4], comme c'est le cas dans les lipodystrophies. Le LDL-cholestérol est en général normal.

Sur le plan hormonal, l'insulino-résistance est responsable d'un taux diminué de *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG), protéine porteuse des stéroïdes sexuels. Lors de l'exploration hormonale du syndrome des ovaires polykystiques souvent associé, la mesure du taux de testostérone totale est dans ce cas sous-estimée et rend nécessaire le calcul de la testostérone biodisponible, qui sera souvent augmentée chez la femme (hyperandrogénie d'origine ovarienne).

La mesure des adipokines est utile pour l'orientation diagnostique : l'adiponectinémie est basse [4] et la leptinémie reste corrélée à la masse grasse totale [8], effondrée dans les lipodystrophies généralisées et basse en regard de l'indice de masse corporelle dans les formes partielles de lipodystrophies. Son dosage a un intérêt dans la pratique clinique pour guider la prise en charge thérapeutique.

Des investigations complémentaires peuvent préciser le diagnostic, comme la mesure de la quantité totale et segmentaire de la masse grasse par absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DEXA), qui renseigne à la fois sur la sévérité de la lipoatrophie et sur son caractère généralisé ou partiel. Une coupe de scanner ou d'IRM au niveau L4 permet de visualiser la lipoatrophie sous-cutanée et, dans les formes partielles, l'éventuelle accumulation de tissu adipeux intra-abdominal.

Des investigations cardiovasculaires sont souvent nécessaires, à adapter aux risques spécifiques des différentes formes, en particulier génétiques, de lipodystrophies. Une échographie cardiaque est systématiquement réalisée, qui pourra être complétée par un test d'effort et la recherche de troubles rythmiques et/ou conductifs.

De même, une échographie hépatique (\pm un FibroScan®) sera systématique à la recherche d'une stéatose et/ou de signes de fibrose.

Formes de lipodystrophies

Les syndromes lipodystrophiques sont des maladies très diverses. Leur classification est basée sur la connaissance ou non d'une cause moléculaire et sur le caractère généralisé ou partiel de la lipoatrophie clinique.

Une trentaine de gènes en cause sont actuellement connus, dont les variants peuvent être responsables d'un défaut du développement, de la différenciation et/ou des fonctions adipocytaires. D'autres contrôlent des fonctions moins spécifiquement adipocytaires, conduisant à des atteintes multisystémiques.

L'amélioration des outils d'investigation génétique, incluant le séquençage du génome entier grâce, en particulier, aux pré-indications « Maladies Rares » et au projet pilote GLUCOGEN dédié aux diabètes atypiques du Plan France Médecine Génomique 2025, devrait conduire à l'identification de nouvelles

causes moléculaires de lipodystrophies dans les prochaines années.

Lipodystrophies d'origine génétique

Les principales formes génétiques de lipodystrophies sont présentées dans le [tableau 1](#).

Formes généralisées

Les lipodystrophies généralisées congénitales (CGL ou BSCL, pour *Congenital Generalized Lipodystrophy* ou *Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy*) sont des maladies autosomiques récessives caractérisées par une absence quasi-complète de tissu adipeux dès la naissance avec un phénotype musculaire marqué, une stéatose hépatique précoce, une hypertriglycémie sévère et une résistance importante à l'insuline.

Le phénotype métabolique tend à s'améliorer dans l'enfance, pour réapparaître en période pubertaire sous la forme d'un diabète atypique ou d'épisodes de pancréatite aiguë. L'activation initiale de l'axe gonadotrope chez le nourrisson (mini-puberté), puis sa réactivation à la puberté pourraient jouer un rôle dans la décompensation métabolique. Le diagnostic peut dans certains cas se faire plus tardivement chez l'adulte, car la lipoatrophie peut être méconnue ou négligée. Chez l'adulte, un diabète atypique (âge de début jeune, sujet mince, pas d'autoanticorps du diabète type 1) associé à une lipoatrophie généralisée doivent faire suspecter le diagnostic. L'aspect de pseudohypertrophie musculaire ou encore la présence d'une faim insatiable sont des éléments évocateurs, ce d'autant plus qu'il existe un contexte de consanguinité [10]. Une cardiomyopathie doit systématiquement être recherchée.

Ces pathologies sont pour la plupart d'entre elles liées à des variants pathogènes des gènes codant l'enzyme *AGPAT2* (CGL1) ou la protéine du réticulum endoplasmique seipine (*CGL2*), toutes deux impliquées dans le métabolisme lipidique et la différenciation adipocytaire [11,12]. Il existe en outre des formes très rares de CGL (CGL3 et CGL4), liées respectivement aux gènes *CAV1* et *CAVIN1* codant la cavéoline-1 et la cavine-1, deux protéines des cavéoles de la membrane plasmique.

Formes partielles

Les lipodystrophies familiales partielles (FPLD) représentent un groupe hétérogène de syndromes lipodystrophiques avec déficit segmentaire du tissu adipeux, parfois associé à des zones de lipohypertrophie.

La forme la plus fréquente, appelée FPLD1, est le plus souvent diagnostiquée chez la femme devant un morphotype lipodystrophique partiel marqué, de type androïde et un diabète très insulino-résistant avec *acanthosis nigricans* et syndrome des ovaires polykystiques, en l'absence de surpoids majeur. Il existe un caractère familial sans qu'une anomalie monogénique ne soit retrouvée et il est maintenant admis que la lipodystrophie de type FPLD1 est une forme polygénique de syndrome lipodystrophique [13]. La cause monogénique la plus fréquente de lipodystrophie familiale partielle est le syndrome de Dunnigan

(FPLD2), de transmission autosomique dominante, liée à des variants du gène *LMNA* codant pour la lamine A/C. La FPLD2 est de pénétrance quasi-complète, mais de sévérité variable et s'exprime généralement à partir de la puberté. Elle se caractérise cliniquement par une lipoatrophie des membres avec hypertrophie musculaire, contrastant avec une adiposité facio-cervicale cushingoïde (visage rond, double menton, comblement des creux sus-claviculaires, bosse de bison). Le phénotype, aggravé par l'hyperandrogénie, est plus marqué chez les femmes, à la fois au plan morphologique et métabolique. À partir du cas index, l'enquête familiale permet de redresser le diagnostic chez les hommes, dont le diabète et/ou l'hypertriglycémie peuvent être méconnus. En fonction du type de variant retrouvé dans le gène *LMNA*, les patients peuvent présenter des atteintes musculaires, des cardiomyopathies, des troubles cardiaques conductifs et/ou rythmiques [7].

Enfin, il existe aussi des formes plus rares de lipodystrophies partielles. La FPLD3 est liée à *PPARG*, un gène majeur de la différenciation adipocytaire, également exprimé dans le placenta, expliquant un possible retentissement sur la croissance fœtale [14]. Certains variants spécifiques de *PLIN1* qui code la périlipine-1, une protéine de la paroi de la gouttelette lipidique adipocytaire, sont en cause dans la FPLD4.

Autres formes de lipodystrophies d'origine génétique

Un syndrome lipodystrophique peut révéler un syndrome de vieillissement accéléré, à l'âge pédiatrique (progeria de Hutchinson-Gilford), mais aussi chez l'adolescent ou l'adulte (laminopathies progéroïdes, syndrome de Werner, lipodystrophie liée à *POLD1*). L'insulinorésistance ne s'accompagne pas toujours de diabète dans ces maladies et l'hypertriglycémie peut être modérée. Il convient d'y penser devant un retard de croissance, des signes dysmorphiques, des anomalies ostéo-cartilagineuses, une alopecie, une atteinte neuromusculaire, une cardiomyopathie.

Enfin, d'autres formes de syndromes lipodystrophiques d'origine monogénique ne sont décrites que dans quelques familles, avec des variants pouvant par exemple perturber des voies immuno-inflammatoires (immunoprotéasome) ou s'intégrer dans les ciliopathies. L'atteinte métabolique est souvent identique à celle des autres lipodystrophies, mais la lipoatrophie est partielle ou généralisée suivant les cas [6]. Les lipodystrophies partielles liées à *LIPE*, codant la lipase hormonosensible (FPLD6) ou à *MFN2*, codant une protéine mitochondriale, sont encore plus rares, de transmission autosomale récessive et associées à une neuropathie périphérique parfois sévère.

Lipodystrophies acquises

Sous le terme générique de lipodystrophies acquises sont rassemblées des maladies différentes, sans cause génétique identifiée.

TABLEAU I
Principaux syndromes lipodystrophiques d'origine génétique

Type de lipodystrophie	Gène et principales fonctions protéiques en cause	Transmission	Particularités du syndrome lipodystrophique
Lipodystrophies congénitales généralisées (CGL) ou syndrome de Berardinelli-Seip (BSCL)			
CGL1	<i>AGPAT2</i> : enzyme de synthèse des triglycérides	AR	Lésions osseuses, cardiomyopathie
CGL2	<i>BSCL2</i> : seipine ; maturation adipocytaire	AR	Troubles cognitifs modérés, cardiomyopathie, signes neurologiques liés à certains variants
CGL3	<i>CAV1</i> : cavéoline-1 ; cavéoles, signalisation cellulaire	AR	Très rare – achalasie (méga-œsophage)
CGL4	<i>CAVIN1</i> : cavin-1 ; partenaire de cavéoline-1	AR	Très rare – dystrophie musculaire, cardiomyopathie, achalasie
Lipodystrophies partielles familiales (FPLD)			
FPLD1 – syndrome de Köbberling	Forme polygénique de lipodystrophie	Polygénique	Morphotype très androïde, lipoatrophie des membres et insulino-résistance sévère, contexte familial
FPLD2 – syndrome de Dunnigan	<i>LMNA</i> : lamine A/C ; noyau, chromatine	AD	Athérosclérose précoce, risque de cardiomyopathie
FPLD3	<i>PPARG</i> : PPAR γ ; différenciation adipocytaire	AD	Lipodystrophie parfois fruste, hypertension artérielle
FPLD4	<i>PLIN1</i> : périlipine-1 ; lipolyse adipocytaire	AD	Difficultés d'interprétation des variants
FPLD5	<i>CIDEA</i> : gouttelette lipidique adipocytaire	AR	Très rare – phénotype lipoatrophique précoce
FPLD	<i>LIPE</i> : lipase hormonosensible	AR	Très rare – pseudolipomatose, neuropathie, rétinite
FPLD liée à MFN2	<i>MFN2</i> : mitofusine 2 ; fusion mitochondriale	AR	Très rare – pseudolipomatose, neuropathie (CMT2A)
Lipodystrophies progéroïdes			
Progeria de Hutchinson-Gilford	<i>LMNA</i> : lamine A/C ; noyau, chromatine	De novo	Très rare – vieillissement accéléré multisystémique
Laminopathie progéroïde	<i>LMNA</i> ou <i>ZMPSTE24</i> (maturation prélamine A)	De novo, AD ou AR	Très rare – vieillissement accéléré multisystémique
Syndrome MDPL	<i>POLD1</i> : cycle cellulaire, réparation de l'ADN	AD	Surdité, risque de cancers précoces
Syndrome de Werner	<i>WRN</i> : enzyme hélicase (réparation de l'ADN)	AR	Très rare – association à des cancers précoces
Autres formes de lipodystrophies monogéniques			
FPLD ou CGL liée à PLAAT3	<i>PLAAT3</i> : phospholipase A1/A2 ; signalisation	AR	Très rare – neuropathie périphérique démyélinisante
Syndrome SOFT	<i>POC1A</i> : centriole, cil primaire des cellules	AR	Très rare – retard de croissance sévère et précoce
Syndrome CANDLE	<i>PSMB8</i> : immunoprotéasome	AR	Très rare – maladie auto-inflammatoire systémique

AD : autosomale dominante ; AR : autosomale récessive ; LD : lipodystrophie ; CMT2A : neuropathie périphérique de Charcot-Marie Tooth type 2A ; MDPL : Mandibular hypoplasia, Deafness, Progeroid features and Lipodystrophy syndrome ; SOFT : Short stature, Onychodysplasia, Facial dysmorphism and hypotrichosis ; CANDLE : Chronic Atypical Neutrophilic Dermatitis with Lipodystrophy and Elevated temperature.

Formes généralisées

La lipodystrophie généralisée acquise (AGL) ou syndrome de Lawrence, est fréquemment associée à une panniculite ou à d'autres maladies auto-immunes. Dans ce contexte, Misra et Garg [15] ont proposé une sous-classification de l'AGL en trois variétés : le type 1, associé à une panniculite préalable, avec les perturbations métaboliques les moins sévères ; le type 2, associé à d'autres maladies auto-immunes et avec identification d'une activation constitutive de la voie classique du complément chez quelques patients ; le type 3, une variété idiopathique qui représenterait 50 % des cas. Des autoanticorps sériques dirigés contre la périlipine-1 ont été retrouvés dans plusieurs cas, en faveur d'une auto-immunité spécifique du tissu adipeux [16].

Contrairement à la CGL, la perte généralisée du TA n'est pas présente à la naissance, mais se développe plutôt pendant l'enfance ou l'adolescence et, dans certains cas, à l'âge adulte. La perte de graisse sous-cutanée peut commencer localement, par exemple en affectant le visage, les bras ou les jambes, puis progresser vers le reste du corps avec le temps, devenant ainsi généralisée. Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, la perte quasi-complète du TA entraîne un spectre de complications métaboliques similaire à celui observé chez les patients atteints de CGL.

Formes partielles

La majorité des lipodystrophies acquises partielles (APL) sont d'origine iatrogène.

Les deux plus fréquentes sont secondaires aux thérapies anti-rétrovirales hautement actives (HAART) chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ainsi qu'aux glucocorticoïdes. Les mécanismes sont multifactoriels et restent partiellement incompris. Dans ces contextes, les syndromes de lipodystrophie sont souvent associés à une lipohypertrophie tronculaire [17] au niveau du tissu adipeux viscéral ainsi qu'à des atteintes métaboliques, insulino-résistance et diabète en priorité.

D'autres APL se développent lors des immunothérapies anticancéreuses utilisant les anticorps anti-PD1 ou PDL1 [18]. Certains cas ont été rapportés à distance d'une greffe de moelle osseuse et/ou d'une irradiation corporelle totale.

L'APL idiopathique, également connue sous le nom de syndrome de Barraquer-Simons, présente une perte de graisse séquentielle, céphalocaudale, épargnant généralement les parties inférieures du corps qui sont le siège d'une lipohypertrophie. Malgré la perte sélective du tissu adipeux de la partie supérieure du corps alors que la graisse fémoroglutéale et celle des membres inférieurs sont préservées, le suivi à long terme de ces patients a révélé que 20 % d'entre eux évoluaient vers des anomalies métaboliques sévères [8].

Il est intéressant de noter qu'à l'instar de la panniculite et des variétés auto-immunes d'AGL, le système immunitaire des

personnes touchées par le type céphalothoracique de l'APL semble également perturbé (anomalies du complément en particulier).

Diagnostiques différentiels

Formes généralisées

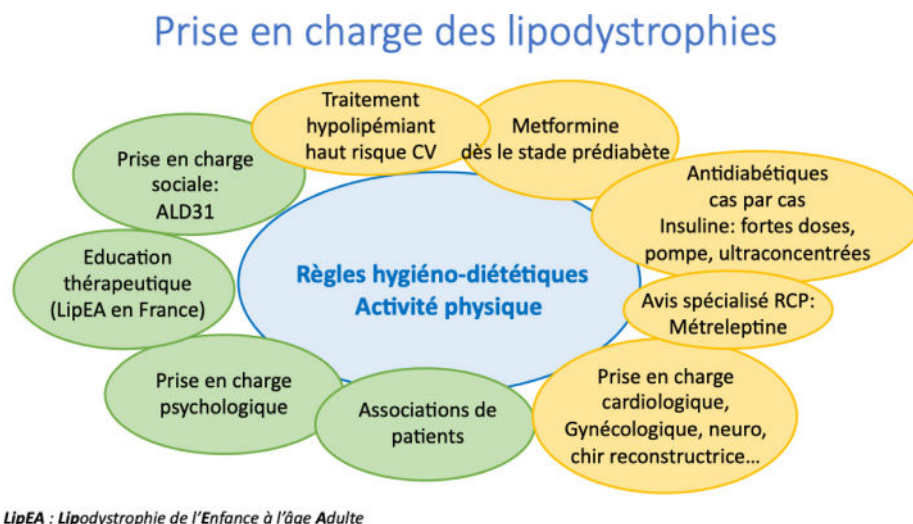
Les formes généralisées de lipodystrophies devront être distinguées des autres causes d'amaigrissement d'origine endocrinienne (diabète insulino-prive, hyperthyroïdie, phéochromocytome, insuffisance surrénalienne lente) ou digestive (pancréatite chronique calcifiante, malabsorption, dénutrition), ou encore de troubles du comportement alimentaire tels que l'anorexie mentale. À l'inverse des pathologies néoplasiques ou infectieuses chroniques entraînant une cachexie, les patients atteints de lipodystrophie ont une faim augmentée en rapport avec la diminution de production de leptine par le tissu adipeux déficient [7]. Par ailleurs, la présence de signes d'insulino-résistance cliniques (*acanthosis nigricans*) et/ou biologiques (hyperinsulinémie à jeun ou sous HGPO), ainsi que l'hypertriglycéridémie sont des éléments importants pour orienter vers le diagnostic de syndrome lipodystrophique.

Formes partielles

Le syndrome métabolique, très prévalent en population générale, représente le diagnostic différentiel le plus fréquent de la FPLD, car la lipoatrophie spécifique de la maladie est souvent méconnue ou peut être considérée cliniquement comme un morphotype androïde banal, en particulier chez l'homme. Les signes qui doivent orienter vers une FPLD sont les suivants : un âge jeune, l'absence de positivité des autoanticorps du diabète de type 1, la présence d'une insulino-résistance caractérisée par une hyperinsulinémie ou un *acanthosis nigricans* marqué, des doses d'insuline élevées (> 1,5 UI/kg/j), un indice de masse corporelle normal, ou encore des antécédents de pancréatite aiguë sur hypertriglycéridémie [10].

Le syndrome de Cushing est un autre des principaux diagnostics différentiels de la FPLD. Il est d'ailleurs responsable de formes acquises de lipodystrophies. En cas de doute diagnostique persistant, la normalité du cortisol libre urinaire des 24 heures, du freinage minute sur le cortisol ou du cortisol salivaire à minuit, permettent d'éliminer un syndrome de Cushing.

Pour finir, la FPLD peut faire évoquer le diagnostic d'acromégalie, en partie du fait de la sur-stimulation du récepteur de l'*Insuline like Growth Factor 1* (IGF1) par les concentrations circulantes élevées d'insuline. Toutefois, l'absence de gigantisme, la perte partielle ou généralisée de tissu adipeux sous-cutané, l'hypertrophie musculaire apparente et l'insulino-résistance sévère permettent d'éliminer le diagnostic d'acromégalie. En cas de doute clinique, une IGF1 sérique normale/basse ou une *Growth Hormone* (GH) sérique normalement freinée après ingestion orale de glucose, permettent d'éliminer une acromégalie.



LipEA : Lipodystrophie de l'Enfance à l'âge Adulte

FIGURE 3
Stratégie de prise en charge des syndromes lipodystrophiques

Traitement

Si l'ensemble des syndromes lipodystrophiques sont dus à une dysfonction primaire du tissu adipeux, leur grande hétérogénéité en font des maladies multi-tissulaires qui nécessitent une prise en charge multidisciplinaire. À ce jour, aucun médicament ne s'est avéré efficace pour guérir la lipodystrophie et les traitements utilisés n'en améliorent que les conséquences métaboliques. La prise en charge des lipodystrophies les plus fréquentes est décrite dans les protocoles nationaux de diagnostic et de soins disponibles sur le site de la HAS [19,20] (figure 3).

La métréleptine, médicament orphelin, est le seul traitement spécifique des complications métaboliques des syndromes lipodystrophiques. Cet analogue recombinant de la leptine, qui a obtenu l'AMM aux États-Unis en 2014 (pour les formes généralisées) et en Europe en 2018, est utilisé comme traitement hormonal de substitution chez les patients présentant un déficit en leptine et s'administre quotidiennement par injection sous-cutanée.

Bien que la métréleptine n'ait pas été étudiée dans des essais contrôlés contre placebo dans le cadre des maladies rares, elle s'est en effet montrée efficace, en complément du régime, sur les paramètres métaboliques et hépatiques, de façon concordante avec la profondeur du déficit en leptine, donc en particulier dans les syndromes de lipodystrophie généralisée. Ce traitement de substitution prévient le stockage ectopique des lipides, d'une part en diminuant la prise alimentaire grâce à des effets centraux et d'autre part en augmentant directement la sensibilité périphérique à l'insuline, ainsi que sa sécrétion. Le traitement par la métréleptine est bien toléré par la majorité des patients. Les effets indésirables fréquents comprennent principalement des réactions cutanées localisées, des douleurs aux

points d'injection et des hypoglycémies lorsque la diminution des autres traitements antidiabétiques n'est pas suffisamment anticipée [8].

Par conséquent, la métréleptine est actuellement recommandée chez des patients sélectionnés, présentant une hypoleptinémie sévère, une HbA1c > 8 % et/ou un taux de triglycérides sériques > 500 mg/dL, pour lesquels les traitements standard n'ont pas permis d'obtenir un contrôle métabolique adéquat [7]. L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) recommande de réévaluer la prescription de métréleptine lors des RCP du réseau maladies rares PRISIS et de s'assurer que les patients traités consultent au moins 1 fois par an dans un centre expert.

Les autres traitements fréquemment prescrits afin de contrôler les complications métaboliques sont la metformine pour diminuer la résistance à l'insuline, les statines pour réduire le risque cardiovasculaire et les fibrates en cas de réponse insuffisante sur les triglycérides. La supplémentation en acides gras à chaîne moyenne est utilisée pour réduire l'hypertriglycéridémie chez les enfants [7]. Concernant le traitement antidiabétique spécifique, en plus de la metformine, pour les patients atteints de diabète lipodystrophique, les données sont assez limitées. L'insulinothérapie à haute dose par multi-injections et/ou perfusion sous-cutanée continue est fréquemment utilisée mais n'est pas toujours efficace pour surmonter la résistance sévère à l'insuline, même avec de l'insuline ultra-concentrée U500.

Plus récemment, certaines études commencent à évaluer les effets potentiels des nouvelles thérapies comme les agonistes du GLP-1R (aGLP1R) ou doubles agonistes des récepteurs GLP1/GIP, par analogie avec leurs résultats probants dans le diabète de type 2. Une récente étude rétrospective, rapporte des

améliorations significatives dans le contrôle métabolique (diminution de l'HbA1c, du taux de triglycérides et des transaminases) des patients atteints de FPLD traités avec un aGLP1R dans un contexte de vie réelle [21]. En 2025, une normalisation de la glycémie avec arrêt de l'insulinothérapie a été rapportée chez deux patients atteints de CGL1 et traités par tirzepatide à forte dose [22].

Pour finir, les inhibiteurs de SGLT2 pourraient être intéressants, en permettant également de cibler les conséquences rénales et cardiaques des syndromes lipodystrophiques. Des effets bénéfiques des iSGLT2 sur les complications métaboliques ont été rapportés dans une série de 12 patients atteints de lipodystrophie partielle [23].

Les effets de ces nouvelles thérapies nécessitent néanmoins des études de plus grande ampleur, avec dans l'idéal des essais randomisés, pour être mieux établis.

Les mesures diététiques et l'activité physique restent évidemment des outils thérapeutiques très importants, et sont à encourager en première intention. En effet, éviter un bilan énergétique positif conduisant à une infiltration lipidique ectopique est un objectif majeur pour prévenir et/ou traiter les altérations métaboliques dans le contexte d'une défaillance du tissu adipeux [7].

Conclusion

Le diabète est l'une des complications majeures des syndromes lipodystrophiques. Ces maladies rares et hétérogènes, caractérisées par un déficit généralisé ou partiel du tissu adipeux, induisent en effet des troubles métaboliques avec une insulino-résistance sévère.

Leur diagnostic est avant tout clinique, reposant sur un interrogatoire et un examen clinique minutieux. Il faut savoir les dépister en présence de l'association de signes spécifiques ou devant un diabète atypique, principalement dans un contexte d'insulinorésistance sans obésité. La recherche d'une cause génétique est essentielle afin d'orienter les investigations à la recherche de comorbidités spécifiques, d'adapter la prise en charge et de mettre en place le dépistage des apparentés. La prise en charge des complications métaboliques nécessite en premier lieu de promouvoir l'exercice physique et l'équilibre alimentaire, en évitant tout apport énergétique excédentaire. Le traitement du diabète et de l'insulinorésistance suit les recommandations en population générale. La métreléptine a aujourd'hui l'AMM en France dans le traitement des formes généralisées de lipodystrophies et dans les formes partielles après échec des traitements standards. Son indication doit idéalement être discutée au cours des RCP du Centre de Référence PRISIS.

Le suivi multidisciplinaire des patients est indispensable. Le lien avec les associations de patients, telles que, en France l'Association française des lipodystrophies (AFLIP) et Vaincre Dunningan, les programmes d'éducation thérapeutique, adulte et pédiatrique, développés par les centres de référence (FIRENDO), représentent aussi des outils importants de la prise en charge [24-26].

Déclaration de liens d'intérêts : C. Vatiér et C. Vigouroux sont, ou ont été, investigatrices des essais thérapeutiques Regeneron REGN4461-PLD-20100 et Amryt APL-22. Elles ont participé en tant qu'oratrices à des conférences organisées par les laboratoires pharmaceutiques Abbott, Advanz Pharma, Amryt Pharma, AstraZeneca, Lilly, Novartis, Novo Nordisk, Sanofi (C. Vatiér), et Amryt Pharma, Sanofi, Ipsen et Lilly (C. Vigouroux).

Références

- [1] Ed R, Bm S. What we talk about when we talk about fat. *Cell* 2014;156:1-2.
- [2] Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
- [3] Carobbio S, Pellegrielli V, Vidal-Puig A. Adipose tissue function and expandability as determinants of lipotoxicity and the metabolic syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2017;960:161-96.
- [4] Semple RK, Sleight A, Murgatroyd PR, et al. Postreceptor insulin resistance contributes to human dyslipidemia and hepatic steatosis. *J Clin Invest* 2009;119:315-22.
- [5] Baykal AP, Parks EJ, Shamburek R, et al. Leptin decreases de novo lipogenesis in patients with lipodystrophy. *JCI Insight* 2020;5:e137180.
- [6] Garg A. Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:3313-25.
- [7] Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, et al. The diagnosis and management of lipodystrophy syndromes: a multi-society practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:4500-11.
- [8] Lim K, Haider A, Adams C, Sleight A, Savage DB. Lipodystrophy: a paradigm for understanding the consequences of "overloading" adipose tissue. *Physiol Rev* 2021;101:907-93.
- [9] Vergès B, Vantighem MC, Reznik Y, et al. Hypertriglyceridemia results from an impaired catabolism of triglyceride-rich lipoproteins in PLIN1-related lipodystrophy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2024;44:1873-83.
- [10] Sollier C, Vatiér C, Capel E, et al. Lipodystrophic syndromes: from diagnosis to treatment. *Ann Endocrinol* 2020;81:51-60.
- [11] Magre J, Delepine M, Khalouf E, et al. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nat Genet* 2001;28:365-70.
- [12] Agarwal AK, Arioglu E, De Almeida S, et al. AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. *Nat Genet* 2002;31:21-3.
- [13] Zammouri J, Vatiér C, Capel E, et al. Molecular and cellular bases of lipodystrophy syndromes. *Front Endocrinol* 2022;12803189.
- [14] Gossemaume C, Fournier T, Jéru I, et al. Perinatal, metabolic, and reproductive features in PPARG-related lipodystrophy. *Eur J Endocrinol* 2023;188:lvad023.
- [15] Misra A, Garg A. Clinical features and metabolic derangements in acquired generalized lipodystrophy: case reports and review of the literature. *Medicine* 2003;82:129-46.
- [16] Savage DB. Perilipin 1 antibodies in patients with acquired generalized lipodystrophy. *Diabetes* 2023;72:16-8.

- [17] Koethe JR, Lagathu C, Lake JE, et al. HIV and antiretroviral therapy-related fat alterations. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6:1-20.
- [18] Jehl A, Cugnet-Anceau C, Vigouroux C, et al. Acquired generalized lipodystrophy: a new cause of anti-PD-1 immune-related diabetes. *Diabetes Care* 2019;42:2008-10.
- [19] Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Lipodystrophies généralisées congénitales (mis en ligne 22 décembre 2022). https://www.has-sante.fr/jcms/p_3391377/fr/lipodystrophies-generalisees-congenitales.
- [20] Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS). Syndrome lipodystrophique de Dunnigan (mis en ligne 16 février 2021). https://www.has-sante.fr/jcms/p_3236803/fr/syndrome-lipodystrophique-de-dunnigan.
- [21] Lamothe S, Belalem I, Vantygghem MC, et al. Safety and effectiveness in an uncontrolled setting of glucagon-like-peptide-1 receptor agonists in patients with familial partial lipodystrophy: Real-life experience from a national reference network. *Diabetes Obes Metab* 2025;27:1815-25.
- [22] Ten S, Bhangoo A, Buettner C. Tirzepatide for congenital generalized lipodystrophy. *N Engl J Med* 2025;392:717-9.
- [23] Bansal R, Cochran E, Startzell M, Brown RJ. Clinical effects of sodium-glucose transporter type 2 inhibitors in patients with partial lipodystrophy. *Endocr Pract* 2022;28:610-4.
- [24] AFLIP, Association française des lipodystrophies, <https://www.alliance-maladies-rares.org/association/association-francaise-des-lipodystrophies/>.
- [25] Vaincre Dunnigan, <https://vaincre-dunnigan.org/>.
- [26] FIRENDO, <https://www.firendo.fr/formations/education-therapeutique-etp/lipea-patients-ayant-un-syndrome-lipodystrophique-et-leur-famille-de-lenfance-a-lage-adulte-69>.