HAL
open science

Lipomatose de Launois-Bensaude : rapport d'un cas associé à une mutation originale homozygote du gène codant pour la lipase hormono-sensible

Caroline Laporte Aguilhon

▶ **To cite this version:**

Caroline Laporte Aguilhon. Lipomatose de Launois-Bensaude : rapport d'un cas associé à une mutation originale homozygote du gène codant pour la lipase hormono-sensible. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02861163

HAL Id: dumas-02861163

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02861163v1

Submitted on 8 Jun 2020

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.

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Par
Caroline LAPORTE AGUILHON

le 16 avril 2019

TITRE

LIPOMATOSE DE LAUNOIS-BENSAUDE : RAPPORT D'UN CAS ASSOCIE A UNE MUTATION ORIGINALE HOMOZYGOTE DU GENE CODANT POUR LA LIPASE HORMONO-SENSIBLE

Directeur de thèse : **Professeur Eric RENARD**

JURY

Professeur Eric RENARD	Président
Professeur Christian HERLIN	Assesseur
Professeur Françoise PARIS	Assesseur
Professeur Didier BESSIS	Assesseur
Professeur Corinne VIGOUROUX	Membre invité

UNIVERSITE DE MONTPELLIER
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

THESE

Pour obtenir le titre de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Par
Caroline LAPORTE AGUILHON

le 16 avril 2019

TITRE

LIPOMATOSE DE LAUNOIS-BENSAUDE : RAPPORT D'UN CAS ASSOCIE A UNE MUTATION ORIGINALE HOMOZYGOTE DU GENE CODANT POUR LA LIPASE HORMONO-SENSIBLE

Directeur de thèse : **Professeur Eric RENARD**

JURY

Professeur Eric RENARD	Président
Professeur Christian HERLIN	Assesseur
Professeur Françoise PARIS	Assesseur
Professeur Didier BESSIS	Assesseur
Professeur Corinne VIGOUROUX	Membre invité

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs Honoraires

ALLIEU Yves
ALRIC Robert
ARNAUD Bernard
ASTRUC Jacques
AUSSILLOUX Charles
AVEROUS Michel
AYRAL Guy
BAILLAT Xavier
BALDET Pierre
BALDY-MOULINIER Michel
BALMES Jean-Louis
BALMES Pierre
BANSARD Nicole
BAYLET René
BILLIARD Michel
BLARD Jean-Marie
BLAYAC Jean Pierre
BLOTMAN Francis
BONNEL François
BOUDET Charles
BOURGEOIS Jean-Marie
BRUEL Jean Michel
BUREAU Jean-Paul
BRUNEL Michel
CALLIS Albert
CANAUD Bernard
CASTELNAU Didier
CHAPTAL Paul-André
CIURANA Albert-Jean
CLOT Jacques
D'ATHIS Françoise
DEMAILLE Jacques
DESCOMPS Bernard
DIMEGLIO Alain
DUBOIS Jean Bernard
DUMAS Robert
DUMAZER Romain
ECHENNE Bernard
FABRE Serge
FREREBEAU Philippe
GALIFER René Benoît
GODLEWSKI Guilhem
GRASSET Daniel
GROLLEAU-RAOUX Robert
GUILHOU Jean-Jacques
HERTAULT Jean
HUMEAU Claude
JAFFIOL Claude
JANBON Charles
JANBON François
JARRY Daniel
JOYEUX Henri
LAFFARGUE François
LALLEMANT Jean Gabriel
LAMARQUE Jean-Louis
LAPEYRIE Henri
LESBROS Daniel
LOPEZ François Michel
LORIOT Jean
LOUBATIERES Marie Madeleine
MAGNAN DE BORNIER Bernard
MARY Henri
MATHIEU-DAUDE Pierre
MEYNADIER Jean
MICHEL François-Bernard
MICHEL Henri
MION Charles
MION Henri
MIRO Luis
NAVARRO Maurice
NAVRATIL Henri
OTHONIEL Jacques
PAGES Michel
PEGURET Claude
PELISSIER Jacques
POUGET Régis
PUECH Paul
PUJOL Henri
PUJOL Rémy
RABISCHONG Pierre
RAMUZ Michel
RIEU Daniel
RIOUX Jean-Antoine
ROCHEFORT Henri
ROSSI Michel
ROUANET DE VIGNE
LAVIT Jean Pierre
SAINT AUBERT Bernard
SANCHO-GARNIER Hélène
SANY Jacques
SEGNARBIEUX François
SENAC Jean-Paul
SERRE Arlette
SIMON Lucien
SOLASSOL Claude
THEVENET André
VIDAL Jacques
VISIER Jean Pierre

Professeurs Émérites

ARTUS Jean-Claude
BLANC François
BOULENGER Jean-Philippe
BOURREL Gérard
BRINGER Jacques
CLAUSTRES Mireille
DAURES Jean-Pierre
DAUZAT Michel
DEDET Jean-Pierre
ELEDJAM Jean-Jacques
GUERRIER Bernard
JOURDAN Jacques
MARES Pierre
MAURY Michèle
MILLAT Bertrand
MAUDELONDE Thierry
MONNIER Louis
PREFAUT Christian
PUJOL Rémy
SULTAN Charles
TOUCHON Jacques
VOISIN Michel
ZANCA Michel

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

PU-PH de classe exceptionnelle
ALBAT Bernard - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre - Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric - Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick - Parasitologie et mycologie
BONAFE Alain - Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier - Anesthésiologie-réanimation
COLSON Pascal – Anesthésie-réanimation
COMBE Bernard - Rhumatologie
COSTA Pierre - Urologie
COTTALORDA Jérôme - Chirurgie infantile
COUBES Philippe – Neurochirurgie
COURTET Philippe – Psychiatrie d'adultes, adictologie
CRAMPETTE Louis - Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul - Biochimie et biologie moléculaire
DAVY Jean Marc - Cardiologie
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel - Anesthésiologie-réanimation
DELAPORTE Eric - Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal – Pneumologie, addictologie
DE WAZIERES Benoît - Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DOMERGUE Jacques - Chirurgie générale
DUFFAU Hugues - Neurochirurgie
DUJOLS Pierre - Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
ELIAOU Jean François - Immunologie
FABRE Jean Michel - Chirurgie générale
FRAPIER Jean-Marc – Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
GUILLOT Bernard - Dermato-vénéréologie
HAMAMAH Samir-Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
HEDON Bernard-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian-Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir-Anesthésiologie-réanimation
JEANDEL Claude-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier-Réanimation ; médecine d'urgence
JORGENSEN Christian-Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier-Biophysique et médecine nucléaire
LANDAIS Paul-Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention
LARREY Dominique-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves-Anesthésiologie-réanimation
LE QUELLEC Alain-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
MARTY-ANE Charles - Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques - Physiologie
MESSNER Patrick – Cardiologie
MONDAIN Michel – Oto-rhino-laryngologie
PELISSIER Jacques-Médecine physique et de réadaptation
RENARD Eric-Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques-Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIBSTEIN Jean-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
RIPART Jacques-Anesthésiologie-réanimation
ROUANET Philippe-Cancérologie ; radiothérapie
SCHVED Jean François-Hématologie; Transfusion
TAOUREL Patrice-Radiologie et imagerie médicale
UZIEL Alain -Oto-rhino-laryngologie
VANDE PERRE Philippe-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc-Cancérologie ; radiothérapie

PU-PH de 1re classe
AGUILAR MARTINEZ Patricia-Hématologie ; transfusion
AVIGNON Antoine-Nutrition
AZRIA David -Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria-Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul-Radiologie et imagerie médicale
BLAIN Hubert-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BLANC Pierre-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric-Chirurgie digestive
BOULOT Pierre-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles -Pédiatrie
CAMU William-Neurologie
CANOVAS François-Anatomie
CARTRON Guillaume-Hématologie ; transfusion
CHAMMAS Michel-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CHANQUES Gérald – Anesthésie-réanimation
CORBEAU Pierre-Immunologie
COSTES Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
CYTEVAL Catherine-Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe-Anesthésiologie-réanimation
DAUVILLIERS Yves-Physiologie
DE TAYRAC Renaud-Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DEMARIA Roland-Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
DEREURE Olivier-Dermatologie – vénéréologie
DE VOS John – Cytologie et histologie
DROUPY Stéphane -Urologie
DUCROS Anne-Neurologie
GARREL Renaud – Oto-rhino-laryngologie
HAYOT Maurice - Physiologie
KLOUCHE Kada-Réanimation ; médecine d'urgence
KOENIG Michel-Génétique moléculaire
LABAUGE Pierre- Neurologie
LAFFONT Isabelle-Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry-Cytologie et histologie
LAVIGNE Jean-Philippe – Bactériologie – virologie, hygiène hospitalière
LECLERCQ Florence-Cardiologie
LEHMANN Sylvain-Biochimie et biologie moléculaire
LE MOING Vincent – Maladies infectieuses, maladies tropicales
LUMBROSO Serge-Biochimie et Biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis-Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan -Physiologie
MEUNIER Laurent-Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques - Rhumatologie
MORIN Denis-Pédiatrie
NAVARRO Francis-Chirurgie générale
PETIT Pierre-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel - Anatomie
PUJOL Jean Louis-Pneumologie ; addictologie
PUJOL Pascal-Biologie cellulaire
PURPER-OUAKIL Diane-Pédopsychiatrie ; addictologie
QUERE Isabelle-Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
SOTTO Albert-Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TOUITOU Isabelle-Génétique
TRAN Tu-Anh-Pédiatrie
VERNHET Hélène-Radiologie et imagerie médicale

PU-PH de 2ème classe
ASSENAT Éric-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BERTHET Jean-Philippe-Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

BOURDIN Arnaud-Pneumologie ; addictologie
CANAUD Ludovic-Chirurgie vasculaire ; Médecine Vasculaire
CAPDEVIELLE Delphine-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CAPTIER Guillaume-Anatomie
CAYLA Guillaume-Cardiologie
COLOMBO Pierre-Emmanuel-Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent-Radiologie et imagerie médicale
COULET Bertrand-Chirurgie orthopédique et traumatologique
CUVILLON Philippe-Anesthésiologie-réanimation
DAIEN Vincent-Ophtalmologie
DORANDEU Anne-Médecine légale -
DUPEYRON Arnaud-Médecine physique et de réadaptation
FAILLIE Jean-Luc – Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
FESLER Pierre-Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GAUJOUX Viala Cécile-Rhumatologie
GENEVIEVE David-Génétique
GODREUIL Sylvain-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILLAUME Sébastien-Urgences et Post urgences psychiatriques -
GUILPAIN Philippe-Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
GUIU Boris-Radiologie et imagerie médicale
HERLIN Christian – Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
HOUEDE Nadine-Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William-Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris-Réanimation ; médecine d'urgence
KALFA Nicolas-Chirurgie infantile
KOUYOUMDJIAN Pascal-Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence-Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin-Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC Moglie - Néphrologie
LETOUZEY Vincent-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
LONJON Nicolas - Neurologie
LOPEZ CASTROMAN Jorge-Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric-Rhumatologie
MAURY Philippe-Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid-Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olvier-Néphrologie
NAGOT Nicolas-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NOCCA David-Chirurgie digestive
PANARO Fabrizio-Chirurgie générale
PARIS Françoise-Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc-Cardiologie
PEREZ MARTIN Antonia-Physiologie
POUDEROUX Philippe-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie-Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François-Pédiatrie
ROGER Pascal-Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François-Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François-Cardiologie
SEBBANE Mustapha-Anesthésiologie-réanimation
SIRVENT Nicolas-Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme-Biologie cellulaire
STOEBNER Pierre – Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane-Nutrition
THOUVENOT Éric-Neurologie
THURET Rodolphe-Urologie
VENAIL Frédéric-Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max-Ophtalmologie
VINCENT Denis -Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry-Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne-Endocrinologie-diabétologie-nutrition

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

1re classe :
COLINGE Jacques - Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes

2ème classe :
LAOUDJ CHENIVESSE Dalila - Biochimie et biologie moléculaire
VISIER Laurent - Sociologie, démographie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

1re classe :
LAMBERT Philippe

2ème classe :
AMOUYAL Michel

PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale

CLARY Bernard
DAVID Michel

PROFESSEUR ASSOCIE – Médecine

BESSIS Didier - Dermato-vénéréologie
MEUNIER Isabelle – Ophtalmologie
MULLER Laurent – Anesthésiologie-réanimation
PERRIGAULT Pierre-François - Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
ROUBERTIE Agathe – Pédiatrie

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

MCU-PH Hors classe
BOULLE Nathalie – Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère-Génétique
CARRIERE Christian-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HILLAIRE-BUYS Dominique-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
GIANSILY-BLAIZOT Muriel – Hématologie, transfusion
PELLESTOR Franck-Cytologie et histologie
PUJOL Joseph-Anatomie
RICHARD Bruno-Thérapeutique ; addictologie
RISPAIL Philippe-Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

MCU-PH de 1re classe
BADIOU Stéphanie-Biochimie et biologie moléculaire
BOUDOUSQ Vincent-Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline-Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline-Hématologie biologique
COSSEE Mireille-Génétique Moléculaire
GABELLE DELOUSTAL Audrey-Neurologie
GIRARDET-BESSIS Anne-Biochimie et biologie moléculaire

LAVIGNE Géraldine-Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier – Médecine et santé au travail
MATHIEU Olivier-Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas-Neuroradiologie
MOUZAT Kévin-Biochimie et biologie moléculaire
PANABIERES Catherine-Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal-Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RAVEL Christophe - Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris-Physiologie
STERKERS Yvon-Parasitologie et mycologie
TUAILLON Edouard-Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YACHOUH Jacques-Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MCU-PH de 2éme classe
BERTRAND Martin-Anatomie
DE JONG Audrey – Anesthésie-réanimation
DU THANH Aurélie-Dermato-vénéréologie
GALANAUD Jean Philippe-Médecine Vasculaire
GOUZI Farès-Physiologie
HERRERO Astrid – Chirurgie générale
JEZIORSKI Éric-Pédiatrie
KUSTER Nils-Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain-Maladies infectieuses, Maladies tropicales
MURA Thibault-Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
OLIE Emilie-Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANTEL Alix – Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie – Thérapeutique, addictologie
SABLEWSKI Vanessa – Anatomie et cytologie pathologiques
THEVENIN-RENE Céline-Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - Médecine Générale

Maîtres de conférence de 1ère classe
COSTA David

Maîtres de conférence de 2ème classe
FOLCO-LOGNOS Béatrice
OUDE-ENGBERINK Agnès

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES - Médecine Générale

GARCIA Marc
MILLION Elodie
PAVAGEAU Sylvain
REBOUL Marie-Catherine
SERAYET Philippe

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Maîtres de Conférences hors classe
BADIA Eric - Sciences biologiques fondamentales et cliniques

Maîtres de Conférences de classe normale
BECAMEL Carine - Neurosciences
BERNEX Florence - Physiologie
CHAUMONT-DUBEL Séverine - Sciences du médicament et des autres produits de santé
CHAZAL Nathalie - Biologie cellulaire
DELABY Constance - Biochimie et biologie moléculaire
GUGLIELMI Laurence - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
HENRY Laurent - Sciences biologiques fondamentales et cliniques
LADRET Véronique - Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LAINE Sébastien - Sciences du Médicament et autres produits de santé
LE GALLIC Lionel - Sciences du médicament et autres produits de santé
LOZZA Catherine - Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
MAIMOUN Laurent - Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
MOREAUX Jérôme - Science biologiques, fondamentales et cliniques
MORITZ-GASSER Sylvie - Neurosciences
MOUTOT Gilles - Philosophie
PASSERIEUX Emilie - Physiologie
RAMIREZ Jean-Marie - Histologie
TAULAN Magali - Biologie Cellulaire

PRATICIENS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

CLAIRE DAIEN-Rhumatologie
BASTIDE Sophie-Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GATINOIS Vincent-Histologie, embryologie et cytogénétique
PINETON DE CHAMBRUN Guillaume-Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
SOUCHE François-Régis – Chirurgie générale
TORRE Antoine-Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury,

Au Professeur Éric Renard,
Merci de me faire l'honneur de diriger cette thèse et de présider ce jury. Merci pour la formation au cours de mon internat. Je suis honorée de pouvoir continuer à travailler à vos côtés et j'espère être à la hauteur de la confiance que vous m'accordez.

Au Professeur Christian Herlin,
Merci d'avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse et de m'avoir gentiment accueilli au bloc opératoire. Je vous prie de croire en ma sincère gratitude.

Au Professeur Françoise Paris,
Merci pour ces 6 mois à tes côtés en hormono, et pour tout ce que tu m'as appris dans ce nouveau monde de l'endocrino-pédiatrie. Cela a été un vrai plaisir de travailler à tes cotés et j'espère que nous pourrons continuer. Merci pour ta présence dans mon jury de thèse.

Au Professeur Didier Bessis,
Merci de votre présence dans mon jury de thèse, et de l'expertise que vous apporterez à ce travail. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

Au Professeur Corinne Vigouroux,
Merci de me faire l'honneur de siéger dans ce jury de thèse et d'avoir fait le déplacement pour apporter votre expertise à ce travail. C'est une chance immense de vous compter parmi les membres de ce jury. Je vous prie de croire en mon profond respect et ma sincère reconnaissance.

A mes proches

A mon mari, Sylvain, merci tout simplement de me rendre si heureuse. Merci d'être à mes côtés depuis ces 10 dernières années qui n'ont pas toujours été faciles. Merci de toujours savoir me faire rire même si tu ne le fais pas toujours exprès.

A notre Charlotte, ma fille adorée, qui en un clin d'œil me permet de tout oublier.

A Maman, merci car comme tu aimes à me le rappeler sans toi je ne serais pas là.

A mon frère, Marc, merci d'avoir écouté (presque) toujours sans broncher mes éternelles histoires d'hôpital.

A mon papa, qui me manque.

A ma belle-famille, merci de m'avoir accueilli si chaleureusement, merci pour tous ces bons moments, ces bons repas et pour la découverte du terroir du pic saint loup.

A mes amis,

A Julie L, merci d'être toujours présente après toutes ces années et d'être toujours à mes côtés lors des moments importants, merci pour tous les bons moments et nos bêtises depuis le lycée.

A Laura, merci pour ton amitié durant cette longue traversée depuis la P2, pour toutes les journées, soirées, sorties et ton soutien dans les bons et moins bons moments. Merci pour ta bonne humeur et tes petites (més)aventures toujours si divertissantes ! Et à Arthur, un vrai gavatx, parce qu'à deux vous êtes encore plus drôles.

A Charlotte G, pour ces 10 ans d'amitiés, tant d'évènements passés, ma sous-colleuse de D4, mamans presque en même temps, et maintenant presque voisines, je suis ravie que nous soyons amies. Et à Thibaut l'homme qui a su te rendre heureuse, qui est aussi mon urologue préféré.

Chloé et Arthur, merci pour ces 10 ans d'amitiés, votre humour pince sans rire, et tous ces très bons moments passés ensemble.

Stéphanie, merci pour ton amitié et un grand merci pour ce jour où toi et Chloé êtes venues m'extirper de chez moi pour m'accompagner à l'hôpital.

Thomas et Antoine, merci pour l'intégration et le parrainage en P2, pour votre humour et votre amitié depuis 10 ans.

A Maud, même si tu es maintenant une vraie bourguignonne merci pour ton humour et ta délicatesse qui m'a sauté aux yeux dès notre rencontre en cours de dissection !

A Benjamin, mon partenaire de P1, merci de m'avoir bien fait rire en amphi Giraud, je suis ravie qu'on soit encore ami et il me tarde que ce soit ton tour dans un mois !

Et tous les autres,

Rémi, Anne Sophie, Iléana, Caroline, Elsa, Claire, Céline, sans qui ces années n'auraient pas eu la même saveur. Merci pour les soirées, les moments partagés en stages, en cours ou en révisions.

<u>A mes co-internes</u>

A Fanchon, je ne sais pas si c'est la proximité de nos dates de naissance qui nous a donné tant de points communs mais j'ai vraiment apprécié partager ces moments au cours de notre internat. Pouvoir discuter de tout et surtout râler sans retenu c'était super. J'espère que l'on restera proche malgré ta traversée du Vidourle et même peut être que tu nous reviendras.

A Dorothée, Marlène, mes premières co-internes d'endocrino que j'ai dû bien fatiguer avec mes questions.

A Orianne, pour ta bonne humeur, ton implication et ton optimisme à toute épreuve.
A Charlotte C, pour les bons moments partagés et nos discussions. Je suis ravie de t'avoir comme chef avec moi dans le service.

A Charlotte A, pour ton sérieux et ton humour pince sans rire.

A Sarah, Anne Claire et Camille mes bébés co-internes qui ont maintenant bien grandi.

A Alexia, pour ta décontraction et nos repas partagés ces 6 derniers mois.

A J-B, qui ne me lâche pas d'une semelle depuis plus de 10 ans.

Et à tous les autres : Géraldine, Elodie, Justine, Mathilde, Lucie, Pauline, Cécile, Valentine, Fanny, Jeanne, Manon, Thierry, Alexandra, Justine, Carole- Anne, merci pour ces 4 années.

A tous mes autres co-internes durant ces 4 années, Nadège, Sophie, Aude, Jean Eude, Lloris, Aurore, Emilie, Meryl, Julie, Guillaume, Marion, Karine, Manon, François, Emmanuelle, Kmar, Etienne, Jérome, Estelle, Sophie, Marine, merci à tous de m'avoir accompagnée au cours de mes différents stages.

A mes pharmaciennes préférés, Edwige, Marie pour votre aide souvent précieuse et pour votre vigilance à toute épreuve.

A mes chefs,

Aux CCA d'endocrino,

A Emmanuelle, pour tout ce que tu m'as appris en tant qu'externe puis interne, et pour être la première personne à m'avoir fait réaliser que je soupire en permanence…

A Bérengère, la chef qui sème ses affaires partout, pour ta douceur et ta disponibilité.

A Emilie, (Et coucou !), pour ta gentillesse, pour ton incapacité totale à tenir ta langue et pour tous les bons moments partagés.

A Laura B., ma première CCA pour ta patience et pour être une des rares personnes qui parle plus vite que moi, je me sens moins seule.

A Laetitia, la maman de la médecine interne puis de l'endocrino, merci d'être toujours si disponible, je suis ravie que nous continuions à travailler ensemble encore un peu et qui sait peut-être apprendrons nous ensemble à dire « non ».

A Perrine, pour ton sens aigu de l'organisation, et tous les GIFs envoyés en staff…

Au Professeur Anne Wojtusciszyn, pour tout ce que tu m'as appris sur le diabète, merci d'avoir accepté de diriger mon travail de mémoire.

Aux professeurs Ariane Sultan et Antoine Avignon, merci pour les 6 mois dans votre service, merci de m'avoir fait découvrir la nutrition et de tous ce que vous avez pu m'enseigner sur le pied diabétique.

Au Docteur Isabelle Raingeard, ta passion pour l'endocrinologie que tu sais si bien nous transmettre depuis l'externat, ainsi que pour ta disponibilité sans faille pour réponde à mes questions.

A tous les services qui m'ont accueillie

A la MME à Nîmes, merci pour ce premier semestre qui m'a permis de faire mes premiers pas en endocrino-diabéto où j'ai beaucoup appris.

A la médecine interne et maladies vasculaires, qui a été ma 2nde maison après l'endocrino, merci de m'avoir accueilli à 2 reprises. Merci à Elodie, Pauline, Monira et Sandrine, ces supers chefs qui m'ont tant appris et m'ont bien aidé.

Au service de diabétologie de Narbonne, merci pour ces 6 mois, merci pour votre accueil, votre enseignement et votre confiance.

Au service de médecine interne et HTA, merci pour ces 6 mois à la fois si intéressant et fatigants où j'ai enfin compris l'utilité de la fraction d'excrétion du phosphore.

A l'équipe de l'AMTIM que je connais depuis peu mais qui m'a accueilli très gentiment pour m'initier au monde de la pompe implantée.

A toutes les équipes paramédicales, et tout particulièrement à celle d'endocrino,

Merci aux infirmières, aux cadres, aux aides-soignantes, aux secrétaires, aux psychologues et aux diététiciennes, merci pour votre aide, votre collaboration, sans vous ces années d'internat n'auraient pas été pareilles.

SOMMAIRE

- Introduction
- État des connaissances
  - Lipomatose de Launois Bensaude
  - Lipase hormono-sensible
  - Gène LIPE

- Présentation du cas
- Figures
- Discussion
- Conclusion
- Bibliographie

ABREVIATIONS

-AMPc : Adénosine Monophosphate Cyclique

-CPK : Creatine Phospho Kinase

-DEXA: Dual Energy X-ray Absorptiometry

- FSH : Hormone Folliculo-Stimulante

-HGPO : Hyperglycémie Provoquée Orale

-HSL : Hormono-Sensitive Lipase

- LH : Hormono Lutéinisante

-MFN2 : Mitofusine 2

INTRODUCTION

La lipomatose de Launois-Bensaude est une pathologie peu fréquente conférant dans ses formes sévères une altération invalidante de l'aspect corporel et un handicap fonctionnel principalement lié au volume des lipomes. Son déterminisme et les altérations fonctionnelles du tissu adipeux impliquées dans son développement restent mal élucidés. Les progrès de l'exploration histologique, biochimique et moléculaire ont permis d'identifier des altérations mitochondriales du tissu adipeux et une association avec des mutations homozygotes de plusieurs gènes codant pour des enzymes impliquées dans le métabolisme et la régulation du tissu adipeux.

Nous rapportons un cas de lipomatose de Launois-Bensaude pour lequel l'exploration génétique a permis d'identifier une mutation homozygote du gène LIPE codant pour la lipase hormono-sensible, jamais décrite.

ETAT DES CONNAISSANCES

- La lipomatose de Launois Bensaude

La lipomatose de Launois Bensaude ou maladie de Madelung ou encore Lipomatose symétrique multiple est une maladie rare bénigne. Son incidence est de 1/25000 hommes, elle est plus fréquente en Europe, notamment sur le pourtour méditerranéen, qu'aux États-Unis (1). Elle est caractérisée par des dépôts de tissu adipeux non encapsulés de disposition symétrique, à prédominance cervico-facio-tronculaire : au niveau du cou, de la nuque, du médiastin supérieur, des épaules et des bras donnant un aspect pseudo athlétique. Plus rarement les lipomes sont

situés au niveau lombaire. L'évolution de la maladie est marquée par une période initiale de croissance rapide des masses lipomateuses puis une évolution plus lente au cours des années sans qu'il n'y ait de régression spontanée (2). Les masses lipomateuses sont indolores sauf en cas de compression nerveuse. Du fait de leur caractère infiltrant, elles peuvent, rarement, se compliquer de syndrome cave supérieur par compressions nerveuses et vasculaires médiastinales. La transformation maligne sarcomateuse est extrêmement rare (1 seul cas décrit) (2). La première description de ce syndrome a été faite en 1846 par Sir Benjamin Brodie au Royaume Uni (3). Par la suite, deux séries de patients de respectivement 35 et 65 personnes ont été décrites par Otto Wilhelm Madelung en 1888 en Allemagne (4) et Pierre Emile Launois et Raoul Bensaude en 1898 en France (5) qui donnèrent la description princeps de « l'adénolipomatose symétrique ».

Cette pathologie affecte principalement les hommes d'âges moyens entre 30 et 60 ans rarement plus jeune, le ratio homme/femme va de 4/1 à 15/1 selon les séries. Elle est souvent associée à une intoxication alcoolique chronique mais aussi à des troubles métaboliques comme l'hyper uricémie, l'hépatite métabolique, le diabète de type 2 ou l'intolérance au glucose, les dyslipidémies, l'hypertension artérielle ou des polyneuropathies caractérisées par une atrophie axonale progressive, et non par une démyélinisation, ou une dégénérescence axonale dues à l'intoxication alcoolique. Une seule série de 10 cas en 1987 a décrit autant de cas de femmes que d'hommes. Le volume des lipomes n'est pas influencé par une éventuelle perte de poids et l'arrêt de l'alcool. Même s'ils permettent l'amélioration des paramètres métaboliques, ils n'influencent ni le volume ni la répartition des lipomes (6). C'est une maladie lourde de conséquences psychologiques du fait de son caractère défigurant.

Sur le plan anatomopathologique : le tissu présente les mêmes caractéristiques que le tissu adipeux normal, toutefois les cloisons fibreuses sont plus épaisses et les adipocytes plus petits et parfois multi-vacuolaires par rapport au tissu adipeux sain (1) . Les analyses tissulaires in vitro

ont montré une insensibilité spécifique du tissu lipomateux à l'effet lipolytique de la noradrénaline et de l'isoprénaline alors que l'analyse du tissu adipeux sain issu des mêmes sujets montrait une réponse normale. Les hypothèses physiopathologiques évoquées sont un blocage de la lipolyse stimulée par les catécholamines dans le tissu lipomateux et/ou la dénervation fonctionnelle des adipocytes du tissu lipomateux (7).

La lipomatose de Launois Bensaude se distingue des autres lipomatoses par son origine étio-pathogénique non encore clairement élucidée. Diverses hypothèses physiopathologiques ont été évoquées comme l'hypertrophie ou le dysfonctionnement du tissu adipeux brun, la dysfonction mitochondriale par mutation de l'ADN mitochondrial dans certaines formes familiales, le rôle de l'alcool comme cofacteur (dans 60 à 90% des cas) qui induit une augmentation de la lipogenèse, réduit la lipolyse et altère la fonction mitochondriale (2).

Il existe des prédispositions génétiques avec la survenue de multiples cas apparentés. La mutation du gène MFN2 qui encode pour une GTPase de la membrane mitochondriale et qui est indispensable au métabolisme mitochondrial est la plus couramment retrouvée (8).

- La lipase hormono-sensible (HSL)

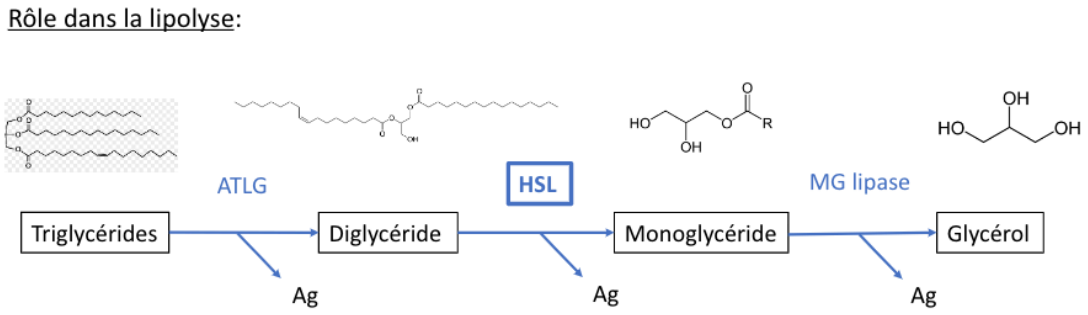
La lipase hormono-sensible est une enzyme de type lipase intra cellulaire multifonctionnelle avec des rôles extrêmement variés. Elle est présente dans le tissu adipeux et, est capable d'hydrolyser une grande diversité d'esters et notamment les triglycérides de réserve et libère dans le sang des acides gras libres transportés au niveau sérique par l'albumine et utilisés dans les cellules pour la lipolyse.

Elle catalyse les réactions suivantes :

. Triglycéride + H2O >> diglycéride + acide gras

. Diglyceride + H2O >> monoglycéride + acide gras

. Monoglyceride + H2O >> glycerol + acide gras (9)



Large et al. Metabolism of lipids in human white adipocyte, diabetes metab 2004

Elle est activée par phosphorylation grâce à une protéine kinase A, elle-même activée par l'AMP-cyclique. Le taux d'AMPc dans les cellules du tissu adipeux est augmenté par les récepteurs des hormones dites « adipocinétiques » (adrénaline, ACTH...) qui activent donc cette lipase. Au contraire le récepteur de l'insuline diminue le taux d'AMPc et inhibe HSL (10,11).

Les hormones adipocinétiques sont produites au cours du stress, de l'effort physique ou du jeûne afin de permettre l'utilisation des triglycérides par lipolyse. L'insuline libérée après le repas, inhibe la libération des acides gras et favorise leur stockage.

HSL possède une forme longue et une forme courte. La forme longue est exprimée dans les tissus stéroïdogènes tels que les testicules, les ovaires ou les surrénales où elle agit sur les esters de cholestérol afin de produire des hormones stéroïdiennes. La forme courte est exprimée dans le tissu adipeux où elle hydrolyse préférentiellement les acides gras sur les atomes de carbone n°1 et n°3 du résidu de glycérol. Au niveau testiculaire, HSL est exprimée à la fois par les spermatides et spermatozoïdes suggérant un rôle à la fois dans la fabrication et la fonction du sperme. Les analyses in vitro réalisées sur des souris mâles avec mutation homozygote inactivatrice d'HSL

trouvent des souris stériles par oligospermie mais avec des taux de testostérone et de gonadotrophines (FSH, LH) normaux ce qui confirme le rôle de cette enzyme dans la spermatogénèse. Ces souris ont également une augmentation de 1,7 fois la masse du tissu adipeux brun mais ne présente pas d'anomalie métabolique. Elles ont même une diminution de la quantité de graisse au niveau hépatique et une diminution des triglycérides circulants (11). Chez l'Humain l'étude du polymorphisme d'HSL chez des hommes fertiles et infertiles d'origine iranienne a mis en évidence une différence significative avec un risque d'infertilité 2,4 fois plus important chez les patients porteurs d'un polymorphisme HSL par rapport aux non porteurs, affirmant encore l'importance d'HSL dans la spermatogénèse (12).

- Le gène LIPE

Le gène humain de la lipase hormono-sensible est le gène LIPE situé sur le chromosome 19q13.3 et décrit comme contenant 9 exons (10). Une mutation hétérozygote ou homozygote de ce gène peut aboutir à l'inactivation partielle ou totale de ce gène, ceci entrainant une dyslipidémie, une stéatose hépatique ou un diabète de type 2. La mutation du gène LIPE codant pour HSL n'est pas responsable d'une pathologique unique mais de désordres métaboliques divers. Des mutations du gène LIPE ont été décrites dans des cas apparentés dans 3 familles différentes depuis 2014 (13–16).

PRESENTATION DU CAS

Nous rapportons le cas d'une patiente de 53 ans. Ses principaux antécédents sont une dyslipidémie de type 4 sous traitement médical et régime et un goitre homogène. Il n'y a pas d'intoxication alcoolique chronique.

Elle consulte en l'an 2000 dans le service d'endocrinologie pour des malaises d'allure hypoglycémiques accompagnés de signes adrénergiques sans signe neuro-glucopénique. L'HGPO met en évidence un hyperinsulinisme réactionnel modéré sans hyperglycémie. En 2005, à l'âge de 40 ans, elle présente pour la première fois une infiltration graisseuse isolée au niveau de la nuque. En 2009 le diagnostic de lipomatose de Launois Bensaude est évoqué devant une lipomatose cervico-tronculaire symétrique et un morphotype androïde avec diminution de la répartition des graisses au niveau des membres inférieurs. Il n'y a pas de signe d'hypercortisolisme et les bilans hormonaux sont normaux (Cortisol libre urinaire 45 μg/24h). Une prise en charge chirurgicale d'exérèse d'un lipome au niveau de la nuque est réalisée en 2010, puis en en 2011 par lipoaspiration au niveau du dos. En 2014 une nouvelle chirurgie est réalisée pour exérèse chirurgicale d'un lipome axillaire droit invalidant associée à un curage ganglionnaire. Cette chirurgie se complique d'un hématome qui nécessite plusieurs ponctions. Ces prises en charge chirurgicales sont marquées par des récidives précoces des lipomes.

La patiente consulte à nouveau en 2018 pour une progression des lipomes avec un caractère invalidant notamment pour les lipomes axillaires entravant la mobilisation de ses bras. Son poids est de 60 kg pour une taille de 155 cm soit un indice de masse corporelle à 25 kg/m2. Les lipomes sont localisés au niveau de la nuque, des trapèzes, du dos et au niveau axillaire. Il y a également un volumineux lipome au niveau du pubis (Figures 1 et 2). Elle a également développé une hypertension artérielle qui est équilibrée sous traitement par inhibiteur calcique et inhibiteur de

l'enzyme de conversion, une stéatose hépatique débutante ainsi que des douleurs neuropathiques des membres inférieurs nécessitant un traitement antalgique par antiépileptique (Pregabaline).

Le bilan lipidique est marqué par une hypertriglycéridémie à 3,71g/l malgré un régime bien suivi et la prise d'Inegy® (Ezetimibe + Simvastatine), le cholestérol total est à 1,54g/l, le HDLc à 0,41g/l, et le LDLc à 0,82 g/l. La glycémie à jeun est à 1,17g/l. Une HGPO ne met pas en évidence de diabète mais un hyperinsulinisme dès T60 à 80,2 μU/l s'élevant jusqu'à 133μU/l. Un traitement par Metformine a été introduit pour cet hyperinsulinisme sans diabète. La leptinémie est élevée à 19.6ng/ml et l'adiponectine à 1,04 ng/ml.

La patiente décrit une augmentation de volume des lipomes lors de l'ingestion de sucre. Le TEP scan-18 FDG ne met pas en évidence d'avidité des lipomes au glucose.

Une IRM des membres inférieurs met en évidence une trophicité musculaire normale et ne retient pas d'asymétrie de volume des membres inférieurs. L'ostéodensitométrie montre une densité minérale osseuse normale, et l'analyse de la composition corporelle par DEXA : 28,9 % de masse grasse sur la totalité du corps. Au niveau des bras la masse grasse est de 41,4 % à gauche et 41,5 % à droite, elle est évaluée à 29,2 % sur le tronc. Sur les membres inférieurs la masse grasse est de 21,9 % à gauche et 20,5 % à droite (T-score : -2,4 et -2,6 DS respectivement à gauche et à droite). L'électro-neuro-myogramme est normal éliminant une neuropathie associée.

L'analyse génétique par séquençage d'ADN sur produits PCR par la technique de Sanger, a été effectuée par l'équipe de l'Hôpital Saint Antoine à Paris et a mis en évidence une nouvelle mutation du gène LIPE codant pour la lipase hormono-sensible (HSL). Il s'agit d'une mutation homozygote c.2828delA p.Glu943Glyfs*22 (Figure 3).

Une nouvelle prise en charge chirurgicale est organisée en deux temps avec en premier lieu la résection des lipomes axillaires qui sont les plus invalidants. L'exérèse des lipomes des trapèzes

est faite dans le même temps chirurgical. Dans un deuxième temps est effectuée l'exérèse du lipome pubien. L'analyse histologique montre une hyperplasie du tissu adipeux compatible avec la lipomatose connue avec une prolifération d'adipocytes matures et quelques travées conjonctives fibreuses ainsi que de minimes remaniements inflammatoires non spécifiques. Les adipocytes sont bien différenciés sans anisocytose significative (Figures 4). L'étude du tissu adipeux en microscopie électronique a montré une faible présence de mitochondries au sein des tissus analysés avec des mitochondries de petite taille.

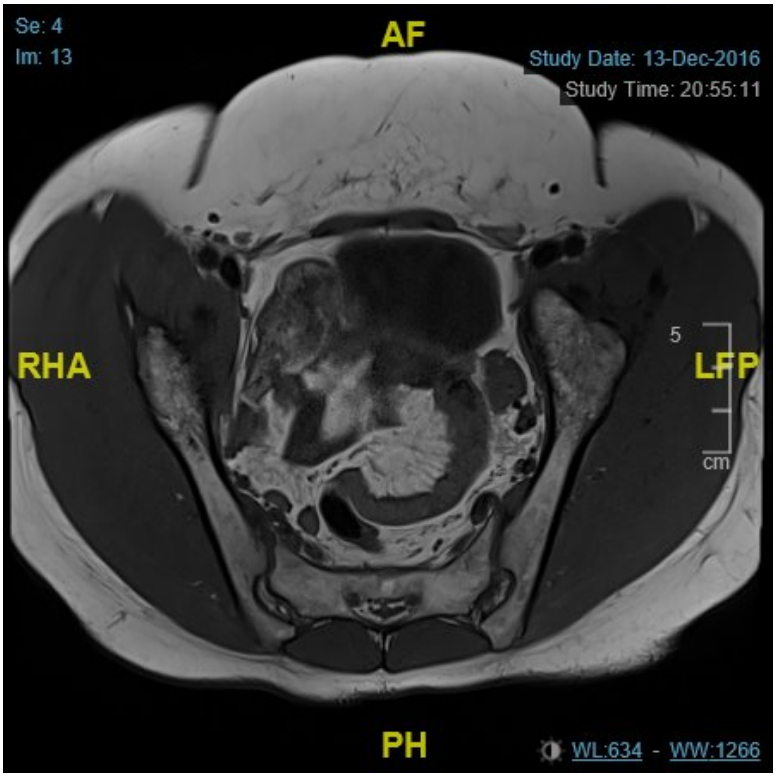
L'analyse génétique réalisée chez la mère de la patiente, a confirmé qu'elle était porteuse hétérozygote de cette mutation. L'analyse n'a pas pu être faite chez son père, décédé.

Il n'y a pas d'antécédents familiaux de lipomatose. La patiente est issue d'une union consanguine, ses deux parents étant cousins germains. Il existe des antécédents familiaux de diabète de type 2, dyslipidémie, et artériopathie chez plusieurs de ses oncles et tantes.

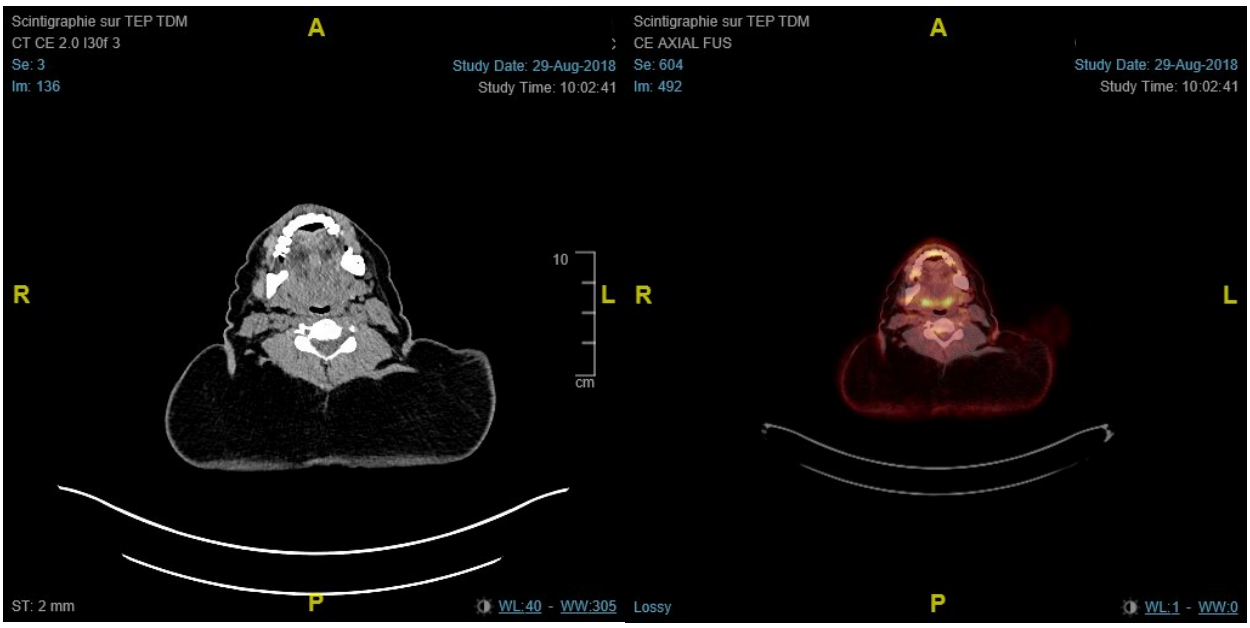
La patiente a une fille qui est exempte d'atteinte métabolique et de lipomatose. (Figure 5).

FIGURES

FIGURE 1. Manifestations phénotypiques de la lipomatose avec lipomes au niveau de la nuque, du dos, des trapèzes, axillaires bilatéraux et du pubis.



A

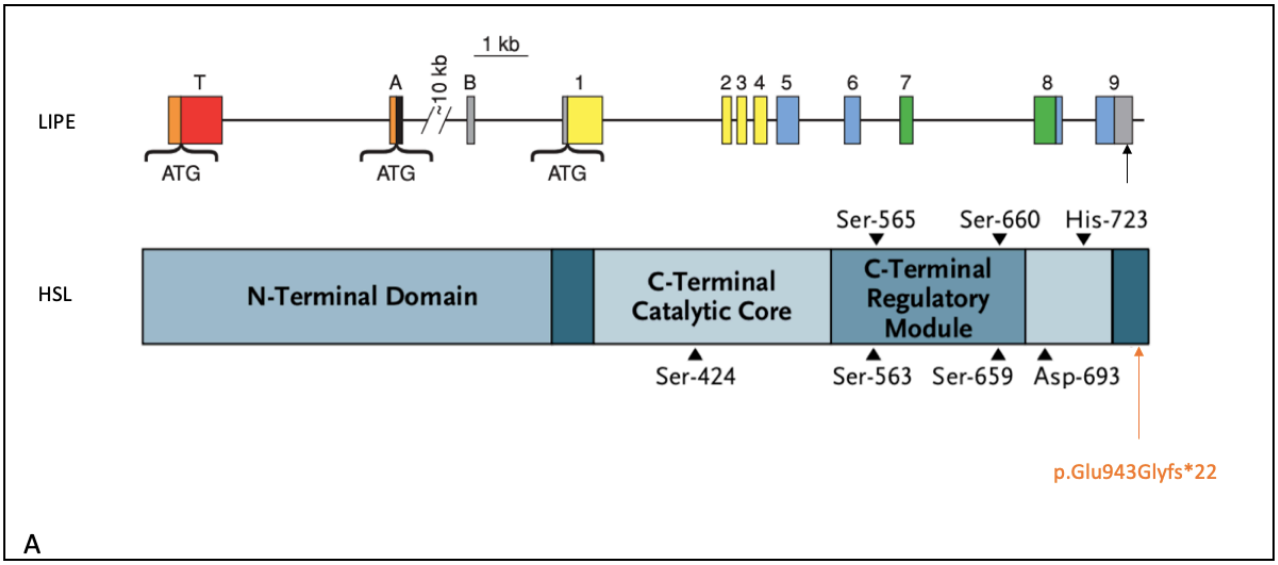


B

FIGURE 2. Lipomes vus en imageries

A. IRM pelvienne avec mise en évidence lipome pubien

B. TEP TDM 18FDG, lipomes cervicaux



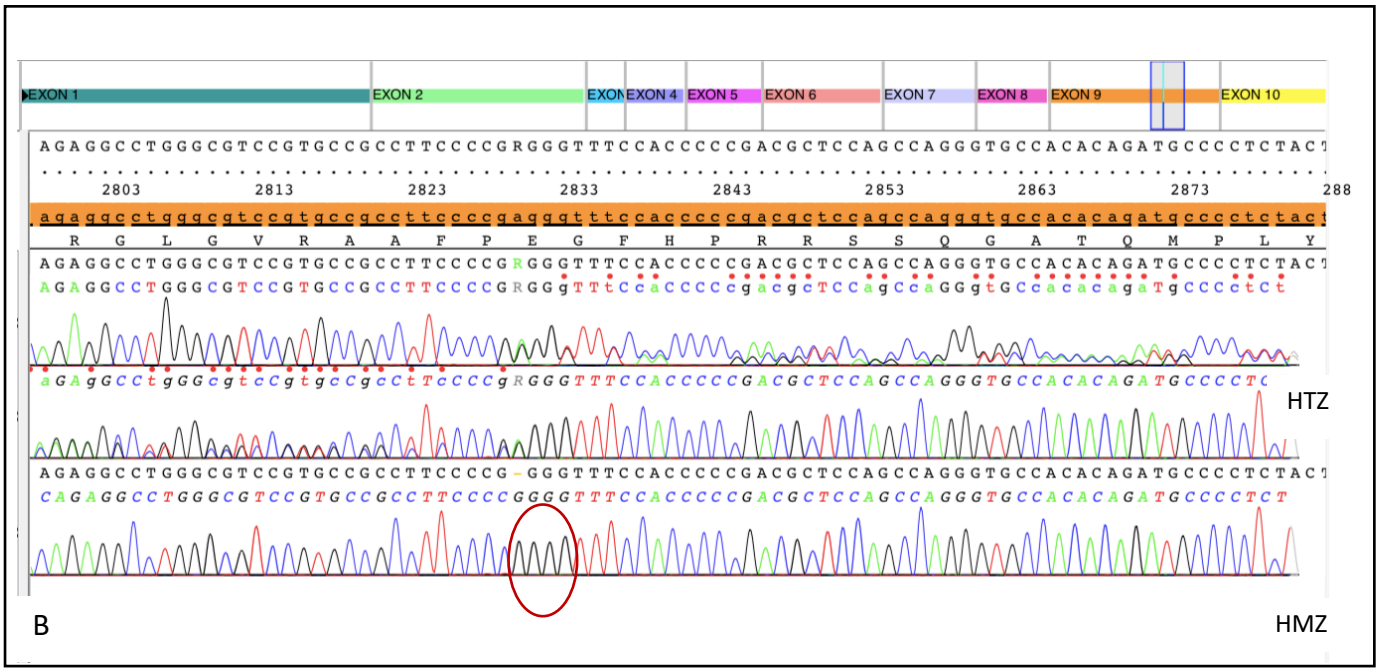


FIGURE 3.

A. *Mutation p.Glu943Glyfs*22 localisé sur exon 9 du gène LIPE*

B. *Eléctrophorégrammes* délétion d'un *nucléotide (A) dans l'exon 9 en position 2828,*

- *À l'état hétérozygote chez la mère sur les deux électrophorégrammes du haut (séquençage sens et en anti-sens) faisant apparaître des superpositions de séquences lorsque les deux allèles diffèrent*
- *À l'état homozygote en bas (séquence GGGG au lieu de GAGGG) chez la patiente*

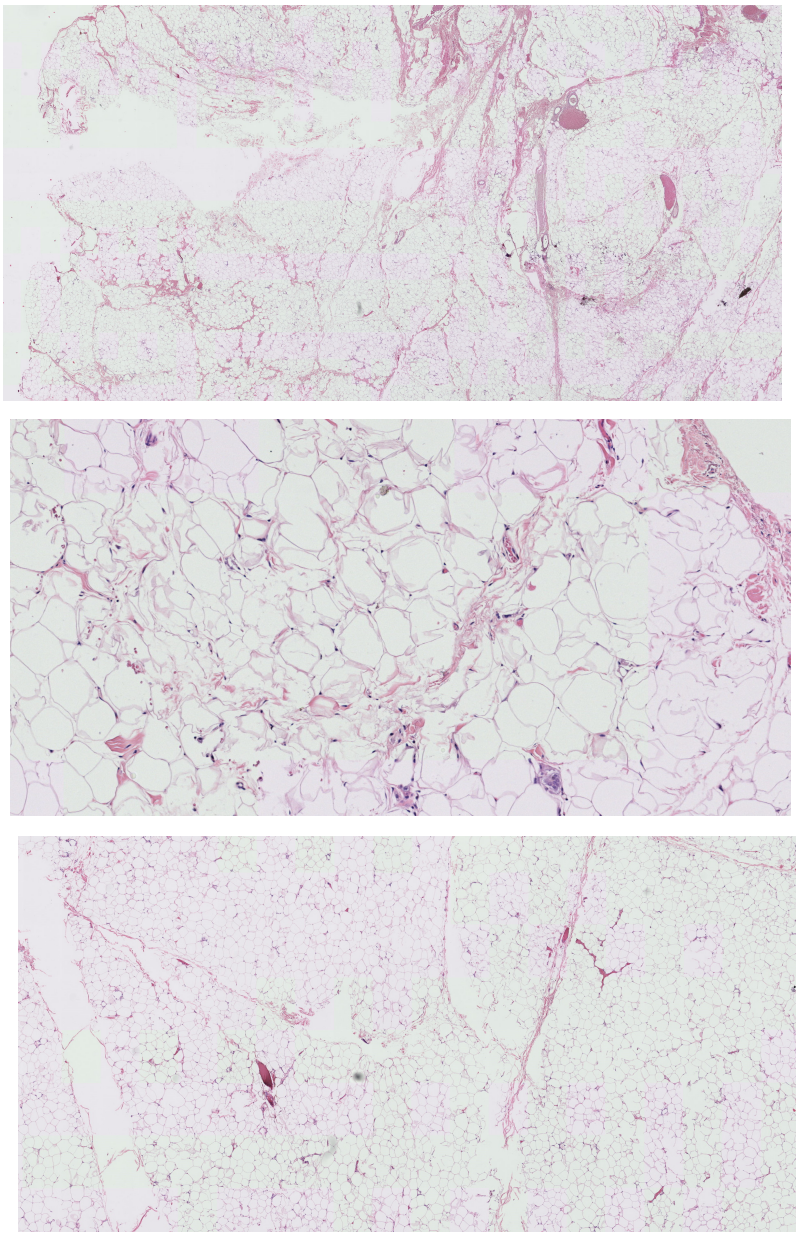


FIGURE 4. Analyse histologique d'une pièce de résection de lipome retrouvant une hyperplasie du tissu adipeux avec une prolifération d'adipocytes matures et quelques travées conjonctives fibreuses ainsi que de minimes remaniements inflammatoires non spécifiques.

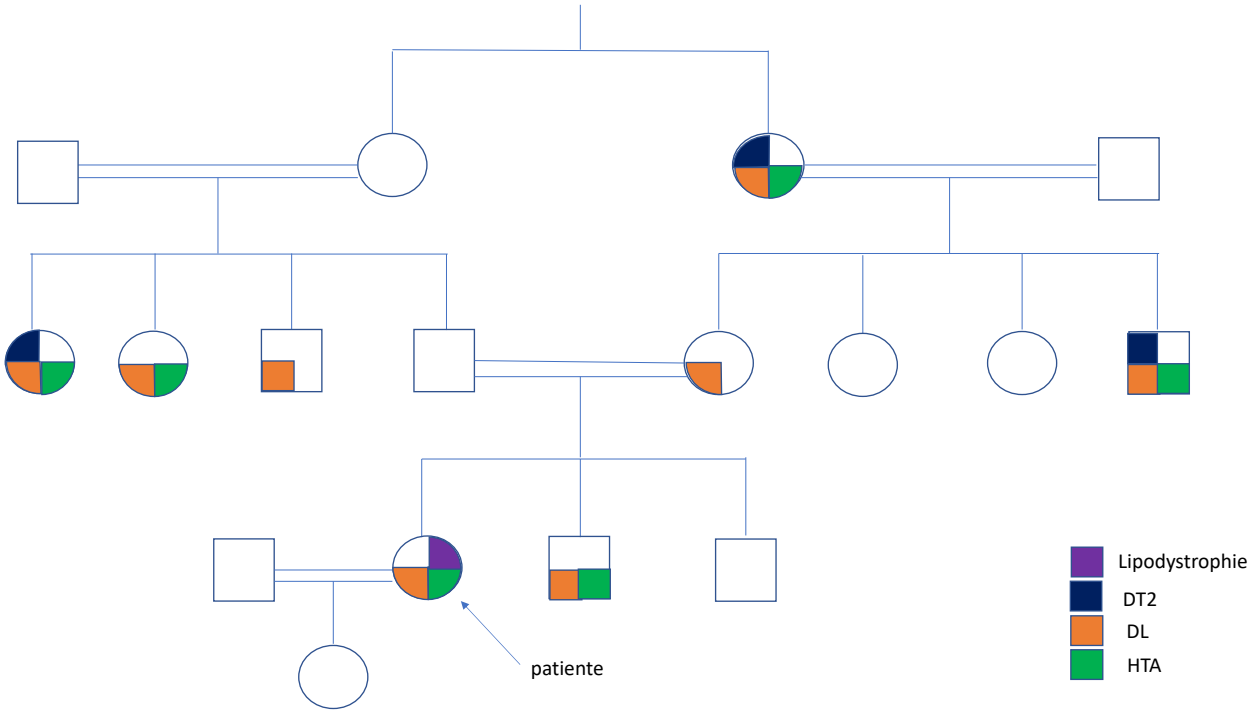


FIGURE 5. Arbre généalogique

DISCUSSION

La patiente rapportée dans ce cas de lipomatose de Launois Bensaude est porteuse d'une mutation homozygote du gène LIPE à savoir c.2828delA p.Glu943Glyfs*22, non décrite jusque-là.

Depuis les années 1990, la description de cas familiaux de maladie de Launois Bensaude et le développement de la génétique et des avancées techniques en biologie moléculaire ont permis de développer des hypothèses étiologiques concernant la lipomatose de Launois Bensaude.

Dysfonction mitochondriale

L'hypothèse d'une dysfonction mitochondriale est évoquée depuis le début des années 90.

Une revue de la littérature a révélé la présence d'une dysfonction mitochondriale dans 28 % des cas de maladie de Launois Bensaude, dont 16 % avec une mutation de MERRF (Myoclonus Epilepsy and Ragged Red Fibbers) dont le rôle causal dans la maladie de Launois Bensaude est débattu. La dysfonction mitochondriale apparait comme la principale anomalie cytologique dans cette maladie avec dans les cas apparentés une transmission des défauts de l'ADN mitochondrial compatible avec une transmission maternelle évoquant une pathologie mitochondriale (18). Par la suite l'étude de 18 patients porteurs d'une maladie de Launois Bensaude a montré des signes de polyneuropathies cliniques ou électromyographiques chez 12 d'entre eux. Les enzymes de la chaine respiratoire mitochondriale montraient un niveau significativement plus bas de cytochrome C-oxydase, Succinate Deshydrogenase (SDH) et de l'activité citrate synthétase. Cette dysfonction mitochondriale dans la maladie de Launois Bensaude par diminution de l'activité enzymatique et diminution du nombre de mitochondries pourrait représenter la base pathogénique de la formation des lipomes et d'autres manifestations cliniques (19).

MFN2

La mutation du gène MFN2 est la première mutation d'un gène codant pour une protéine mitochondriale associée à un syndrome lipodystrophique. MFN2 code pour la protéine Mitofusine 2 qui est une protéine membranaire externe mitochondriale appartenant à la famille des GTPase. Elle joue un rôle dans la fusion mitochondriale et dans les interactions du réticulum endoplasmique et de la mitochondrie. Elle pourrait réguler de nombreuses fonctions incluant le métabolisme énergétique du corps entier et le vieillissement cellulaire. Des variants de MFN2 sont connus pour être impliqués dans la maladie de Charcot Marie Tooth, une neuropathie axonale autosomique dominante. La plus grande série de patients porteurs d'une maladie de Launois Bensaude avec une mutation de MFN2 a été publié en 2018 (20). Il s'agit de 6 patients issus de 5 familles différentes avec une mutation p.Arg707Trp homozygote. Ces patients présentaient une hétérogénéité clinique et de localisation et de taille des lipomes. Tous avaient une polyneuropathie axonale sensitivo-motrice. L'analyse tissulaire anatomopathologique faite chez 2 des patients a montré des masses lipomateuses non circonscrites non encapsulées avec une histologie proche du tissu adipeux blanc et des adipocytes de taille normale uniloculaires, mais aussi quelques adipocytes multi-loculés (1/20 à 1/50 cellules analysées). Il y avait également une augmentation du nombre de mitochondries dans les zones lipomateuses avec des mitochondries plus grosses et de morphologie désorganisée. La réalisation d'un TEP TDM 18-FDG a identifié une avidité augmentée des zones lipomateuses pour le glucose qui n'avait jamais été décrite.

Autres cas mutations LIPE

Depuis 2014, plusieurs cas de mutations du gène LIPE ont été décrites comme chez le cas rapporté.

1) Mutation Homozygote c. 2300_2318del Val 767Glyfs*102. (13)

Dans l'étude menée en 2014 par Albert et al., les gènes impliqués dans la lipolyse du tissu adipeux blanc ont été séquencés chez 2738 patients Amish issus de l'étude ACDRP (Amish Complex Disease Research Program). Parmi les 2738 patients, 140 étaient porteurs hétérozygotes de la mutation du gène LIPE, c. 2300_2318del Val 767Glyfs*102 et 1 patient était porteur homozygote. L'étude génétique des apparentés du patient porteur homozygote a trouvé chez 4 personnes sur 10 une mutation à l'état homozygote. L'analyse histologique du tissu adipeux réalisé chez les patients porteurs homozygotes a mis en évidence une diminution d'environ 50% de la réponse cellulaire à l'insuline et un taux plus bas de récepteurs de l'insuline dans les adipocytes. On trouvait également une absence d'expression d'HSL dans le tissu adipeux blanc qui s'associait à une augmentation du nombre d'infiltrats macrophagiques marqueurs de l'inflammation. Il n'y avait pas de différence significative de l'ARN mitochondrial entre les groupes de génotypes différents (pas de mutation, hétérozygote et homozygote).

Cette étude a identifié une perte de fonction de la lipase hormono-sensible dont résulte une haplo-insuffisance de cette protéine chez les patients hétérozygotes et une absence d'expression de la protéine chez les patients homozygotes.

Ces résultats indiquent que HSL est un médiateur prédominant voire exclusif de l'hydrolyse des diglycérides, esters de cholestérols et rétinyl esters du tissu adipeux blanc humain. Sur le plan clinique cette mutation est associée à une augmentation du risque de diabète de type 2 chez les porteurs hétérozygotes (1,8 fois supérieur aux patients non porteurs) et avec un diabète précoce chez les porteurs homozygotes. S'y associent également une dyslipidémie, une stéatose hépatique et une importante insulino-résistance. L'absence d'HSL provoque des altérations du tissu adipeux avec des adipocytes petits, inflammés, et résistants à l'insuline prouvant l'altération

de l'adipogénèse et/ou de la fonction adipocytaire par diminution de la régulation des gènes PPARγ-dépendants.

2) Mutation Homozygote c.ins1519CG p.Ser508Profs*56. (14,15)

Les cas de 2 personnes apparentés (frère et sœur) d'origine italienne présentant une distribution anormale des graisses, une dystrophie musculaire et des troubles métaboliques ont été rapportés par Carboni et al en 2014. L'analyse génétique a permis l'exclusion des gènes connus pour être responsable de lipodystrophies.

La patiente n°1 était une femme de 50 ans, 3ème enfant issu d'une union consanguine (cousins germains). Elle avait développée à l'âge de 33 ans des lipomes sous cutanés au niveau du cou, de l'abdomen et des creux axillaires, avec parallèlement une réduction progressive de la graisse sous cutanée au niveau des jambes et de la force musculaire. Elle était diabétique depuis l'âge de 43 ans. Les prélèvements sanguins ont mis en évidence des CPK élevées, une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie. Le patient n°2 son frère âgé de 49 ans présentait une distribution anormale des graisses avec augmentation du tissu sous cutané au niveau abdominal et axillaire et diminution de la force musculaire des membres inférieurs. L'analyse sanguine trouvait également une augmentation des CPK. La biopsie musculaire réalisée chez la patiente n°1 montrait des dystrophies sans anomalie des protéines connues pour les principales dystrophies musculaires. Pas de mise en évidence de pathologie mitochondriale. L'IRM a révélée chez la patiente n° 1, une accumulation du tissu adipeux dans les régions cervicales, dorsales et abdominales, une stéatose hépatique et un hypersignal T2 au niveau des muscles ischio-jambiers, tibiaux antérieurs et postérieurs, des longs extenseurs des doigts et des muscles soléaires. Chez le patient n°2, l'IRM trouvait une graisse sous cutanée non homogène avec

prédominance au niveau abdominal antérieur et un hypersignal T2 au niveau des muscles ischio-jambiers et soléaires. Le caryotype de la patiente n°1 était normal ; les délétions ou duplications de LMNA (gène impliqué dans la lipodystrophie familiale partielle, et certaines dystrophies musculaires) ont été exclues ainsi que toutes les mutations connues responsables de myopathies. L'analyse de l'ADN mitochondrial était normale. L'hypothèse d'une probable transmission autosomique récessive a été évoquée avec un probable nouveau phénotype d'une mutation connue ou une mutation d'un nouveau gène. Par la suite Farhan et al. ont séquencé l'exome entier de l'ADN de ces 2 patients apparentés. Il a été identifié une mutation homozygote du gène LIPE c.ins1519CG p.Ser508Profs*56 responsable d'un codon stop en position 563 et d'une réduction d'environ 50% de l'expression du gène LIPE. L'analyse des apparentés a montré qu'ils étaient seuls porteurs. Cette mutation est la 2ème mutation de LIPE décrite après Albert et al. Les autres gènes connus impliqués dans la lipodystrophie ont été exclus afin de pouvoir émettre l'hypothèse que le phénotype décrit est en lien avec cette nouvelle mutation.

3) Mutation Homozygote c.3103 G>T p.Glu1035*. (16)

L'étude de Zolotov en 2016 a porté sur 3 patients apparentés issus d'une famille consanguine. La patiente n°1, une femme de 41 ans a présenté en premier lieu des douleurs et une faiblesse au niveau des mains puis une faiblesse des membres inférieurs évoluant des pieds vers la taille. Une augmentation des CPK au niveau sanguin était également trouvée. Ainsi qu'une hypertension artérielle. Elle avait une accumulation de graisse au niveau du visage, du cou, des creux axillaires et à l'aine, ainsi qu'une diminution de la graisse sous-cutanée et une atrophie musculaire aux extrémités. Une biopsie musculaire a révélé une atrophie musculaire. L'IRM a montré une accumulation de tissu adipeux symétrique cervicale postérieure et au niveau du dos. La

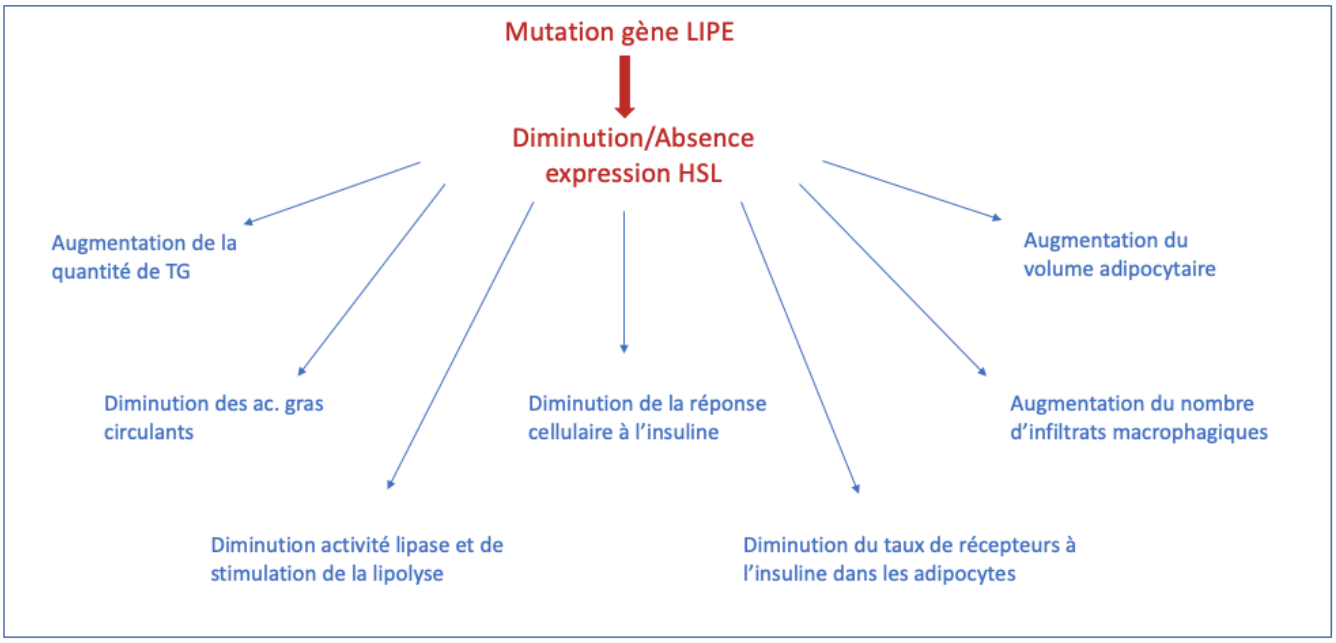
composition corporelle DEXA a montré une augmentation de la masse grasse au niveau du tronc et des ceintures mais une diminution aux extrémités.

Le patient n°2, son frère de 36 ans, était obèse depuis l'âge de 15 ans. L'obésité était compliquée d'hypertension artérielle et de dyslipidémie. Il présentait également une accumulation de tissu adipeux au niveau du tronc avec des lipomes symétriques aux creux axillaires et au pubis avec une diminution marquée de la graisse sous-cutanée, une faiblesse et une atrophie musculaire au niveau des jambes et tout particulièrement des mollets. Malgré des résections répétées des lipomes axillaires et pubiens, ils récidivaient. En histologie le tissu adipeux était normal. L'échocardiographie avait montré une fuite mitrale et une dysfonction diastolique, l'échographie abdominale a révélé une stéatose hépatique sans hépatomégalie et l'électromyogramme une neuropathie distale des membres inférieurs. La composition corporelle DEXA montrait les mêmes résultats que pour la patiente n°1.

Le patient n°3, le frère âgé de 23 ans, décrivait de façon récente une altération de la force musculaire des extrémités et une difficulté à monter les escaliers. La répartition du tissu adipeux semblait normale à l'examen clinique. Les prélèvements sanguins ont trouvé une hypertriglycéridémie modérée, et une élévation des CPK.

L'analyse génétique a mis en évidence chez ces 3 patients une mutation homozygote du gène LIPE : c.3103G>T p.Glu1035* marquant la 3ème mutation du gène LIPE trouvée dans les lipodystrophies.

Une mutation de LIPE a également été mise en évidence par Patni et Garg en 2015 dans la lipodystrophie familiale partielle (21).



Conséquences d'un défaut d'HSL au niveau du tissu adipeux.

CONCLUSION

L'analyse génétique réalisée chez notre patiente atteinte d'une lipomatose de Launois Bensaude a permis de mettre en évidence une nouvelle mutation du gène LIPE codant pour la lipase hormono-sensible impliquée dans le métabolisme lipidique. Il s'agit du 4ème cas de mutation différente du gène LIPE renforçant l'affirmation d'une implication génétique dans cette maladie rare. Il existe une importante disparité clinique entre les patients porteurs des différentes mutations. Cela peut être expliquée par les variations alléliques qui conduisent à différents phénotypes cliniques et aux conséquences fonctionnelles des mutations.

Notre observation justifie la poursuite de l'exploration des défauts moléculaires associés à la lipomatose de Launois-Bensaude ainsi que les confrontations génotype-phénotype pour en démembrer les différentes présentations cliniques. L'identification des conséquences fonctionnelles des mutations doit permettre d'élucider leur rôle dans l'expression clinique des défauts moléculaires.

BIBLIOGRAPHIE

1. Pauchot J, Golay A, Gumener R, Montandon D, Pittet B. La maladie de Launois-Bensaude : description, prise en charge. À propos de dix patients opérés. Httpwwwem-Premiumcomwwwezpbiu-Montpellierfrdatarevues02941260v54i2S0294126008000940 [Internet]. 2009 Aug 4 [cited 2018 Sep 5]; Available from: http://www.em-premium.com.www.ezp.biu-montpellier.fr/article/208523/resultatrecherche/3

2. Vantyghem M-C, Balavoine A-S, Douillard C, Defrance F, Dieudonne L, Mouton F, et al. How to diagnose a lipodystrophy syndrome. Ann Endocrinol. 2012 Jun;73(3):170–89.

3. Brodie B. Lectures illustrative of various subjects in pathology and surgery, London: Longham 1846. p 275-276 [Internet]. Wellcome Library. 1846 [cited 2018 Oct 24]. Available from: http://wellcomelibrary.org/item/b2128894x

4. Madelung O.W. Ueber den fetthals (diffuse lipom des Halses) Arch Klin Chir 1888. 37 p.106-130.

5. P.E Launois, R. Bensaude. De l'adéno-lipomatose symétrique. in Bulletin Mémoires Société Médicale Hôpitaux Paris. 1898.

6. Ruzicka T, Vieluf D, Landthaler M, Braun-Falco O. Benign symmetric lipomatosis Launois-Bensaude. J Am Acad Dermatol. 1987 Oct;17(4):663–74.

7. Enzi G, Inelmen EM, Baritussio A, Dorigo P, Prosdocimi M, Mazzoleni F. Multiple symmetric lipomatosis: a defect in adrenergic-stimulated lipolysis. J Clin Invest. 1977 Dec;60(6):1221–9.

8. Ghazal PA, Grönemeyer L-L, Schön MP. Lipomatoses. JDDG J Dtsch Dermatol Ges. 2018 Mar 1;16(3):313–27.

9. Large V, Peroni O, Letexier D, Ray H, Beylot M. Metabolism of lipids in human white adipocyte. Diabetes Metab. 2004 Sep;30(4):294–309.

10. Kraemer FB, Shen W-J. Hormone-sensitive lipase control of intracellular tri-(di-)acylglycerol and cholesteryl ester hydrolysis. J Lipid Res. 2002 Oct 1;43(10):1585–94.

11. Osuga J, Ishibashi S, Oka T, Yagyu H, Tozawa R, Fujimoto A, et al. Targeted disruption of hormone-sensitive lipase results in male sterility and adipocyte hypertrophy, but not in obesity. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Jan 18;97(2):787–92.

12. Vatannejad A, Khodadadi I, Amiri I, Vaisi-Raygani A, Ghorbani M, Tavilani H. Genetic variation of hormone sensitive lipase and male infertility. Syst Biol Reprod Med. 2011 Dec;57(6):288–91.

13. Albert JS, Yerges-Armstrong LM, Horenstein RB, Pollin TI, Sreenivasan UT, Chai S, et al. Null Mutation in Hormone-Sensitive Lipase Gene and Risk of Type 2 Diabetes [Internet]. http://dx.doi.org.gate2.inist.fr/10.1056/NEJMoa1315496. 2014 [cited 2018 Aug 23]. Available from: https://www-nejm-

org.gate2.inist.fr/doi/10.1056/NEJMoa1315496?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov

14. Carboni N, Brancati F, Cocco E, Solla E, D'Apice MR, Mateddu A, et al. Partial lipodystrophy associated with muscular dystrophy of unknown genetic origin. Muscle Nerve. 2014 Jun 1;49(6):928–30.

15. Farhan SMK, Robinson JF, McIntyre AD, Marrosu MG, Ticca AF, Loddo S, et al. A Novel LIPE Nonsense Mutation Found Using Exome Sequencing in Siblings With Late-Onset Familial Partial Lipodystrophy. Can J Cardiol. 2014 Dec 1;30(12):1649–54.

16. Zolotov S, Xing C, Mahamid R, Shalata A, Sheikh-Ahmad M, Garg A. Homozygous LIPE Mutation in Siblings with Multiple Symmetric Lipomatosis, Partial Lipodystrophy, and Myopathy. Am J Med Genet A. 2017 Jan;173(1):190–4.

17. Chong PS. Multiple Symmetric Lipomatosis (Madelung's Disease) Caused by the MERRF (A8344G) Mutation: A Report of Two Cases and Review of the Literature [Internet]. [cited 2018 Oct 24]. Available from: https://insights-ovid-com.gate2.inist.fr/pubmed?pmid=19078716

18. Berkovic SF, Andermann F, Shoubridge EA, Carpenter S, Robitaille Y, Andermann E, et al. Mitochondrial dysfunction in multiple symmetrical lipomatosis. Ann Neurol. 1991 May 1;29(5):566–9.

19. Coin A, Enzi G, Bussolotto M, Ceschin E, Difito M, Angelini C. Multiple symmetric lipomatosis: evidence for mitochondrial dysfunction. J Clin Neuromuscul Dis. 2000 Mar;1(3):124–30.

20. Capel E, Vatier C, Cervera P, Stojkovic T, Disse E, Cottereau A-S, et al. MFN2-associated lipomatosis: Clinical spectrum and impact on adipose tissue. J Clin Lipidol [Internet]. 2018 Jul 25 [cited 2018 Oct 23]; Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1933287418303106

21. Patni N, Garg A. Congenital generalized lipodystrophies—new insights into metabolic dysfunction. Nat Rev Endocrinol. 2015 Sep;11(9):522–34.

SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*

RESUME

Introduction : La Lipomatose de Launois Bensaude (LLB) est une maladie rare caractérisée par le développement de lipomes cervico-facio-tronculaire de disposition symétrique. Des formes génétiques de la maladie sont dues à une mutation du gène MFN2 codant pour la Mitofusine 2. Plus récemment 3 cas de mutation du gène LIPE, codant pour la lipase hormono-sensible (HSL) ont été décrits. HSL est une lipase intracellulaire présente dans le tissu adipeux responsable entre autres de l'hydrolyse des esters de cholestérol.

Présentation du cas : Nous rapportons le cas d'une patiente de 53 ans, porteuse d'une LLB ayant débuté à l'âge de 40 ans. Les lipomes sont localisés sur la nuque, les trapèzes, le dos, les creux axillaires et le pubis. Elle présente une hypertriglycéridémie et un hyperinsulinisme à l'HGPO. Le TEP-TDM ne montre pas d'avidité des lipomes au glucose, la composition corporelle (DEXA) confirme l'augmentation de masse grasse aux membres supérieurs et une lipoatrophie aux membres inférieurs. L'analyse génétique a trouvé une nouvelle mutation du gène LIPE : c.2828delA p.Glu943Glyfs*22 à l'état homozygote chez notre patiente qui est issue d'une union consanguine. Une nouvelle prise en charge chirurgicale a été réalisée. L'analyse histologique retrouve une hyperplasie du tissu adipeux, une prolifération d'adipocytes matures et de minimes remaniements inflammatoires.

Discussion : Il s'agit du 4e cas de mutation du gène LIPE renforçant l'affirmation d'une implication génétique dans la LLB. La disparité clinique entre les différents patients est importante ceci pouvant être expliquée par les variations alléliques conduisant à différents phénotypes cliniques. La poursuite de l'exploration des défauts moléculaires associés à ces mutations pourra permettre d'élucider leurs rôles dans l'expression clinique.

Mots clés : lipomatose de Launois Bensaude, maladie rare, lipomes, mutation génétique, gène LIPE, lipase hormono-sensible, troubles métaboliques.