



HAL
open science

Une panniculite pédiatrique atypique : peut-il s'agir d'une lipoatrophie annulaire des chevilles ?

Quentin Joliot

► **To cite this version:**

Quentin Joliot. Une panniculite pédiatrique atypique : peut-il s'agir d'une lipoatrophie annulaire des chevilles ?. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02944901

HAL Id: dumas-02944901

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02944901>

Submitted on 21 Sep 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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine
Pharmacie de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2020

UNE PANNICULITE PÉDIATRIQUE ATYPIQUE :
PEUT-IL S'AGIR D'UNE LIPOATROPHIE ANNULAIRE DES CHEVILLES ?

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

Quentin JOLIOT

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le : 14/09/2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Pr Thierry DEBILLON

Membres :

Dr Guillaume MORTAMET, Directeur de Thèse

Pr Dominique PLANTAZ

Dr Mathilde TARDIEU

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2019-2020

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Arhan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Cancérologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH	LEROY Vincent	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Hygiène hospitalière
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
MCF Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury,

À Monsieur le Professeur Thierry Debillon, de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. M'ayant encadré tout au long de mes études et de mes gardes, vous avez également accepté de m'accompagner dans mon travail de mémoire. Entre deux conversations, j'ai pu bénéficier et m'inspirer de votre expérience des effets de la Lune sur les enfants et m'enrichir de nos débats sur le fondement de la parentalité à deux heures du matin. Vous avez fait preuve de calme et de patience face à toutes mes pensées parfois pléthoriques, m'aidant à les simplifier dans mon travail, et je vous en remercie.

À Monsieur le Docteur Guillaume Mortamet, d'avoir accepté d'encadrer cette thèse. Pour la bonne humeur que tu as su apporter chaque jour en réanimation pédiatrique et tout au long de ce travail de thèse. Ton enseignement est compendieux et efficace, c'est un réel plaisir d'avoir pu le partager au cours de mon internat. Je te souhaite d'être aux petits oiseaux en France ou ailleurs avec ta femme et ta fille.

À Monsieur le Professeur Dominique Plantaz, pour votre écoute calme et réfléchie tout au long de mon internat. Malgré mes questions parfois hors de votre domaine, vous avez toujours été débonnaire dans votre enseignement. Les samedis matin passés en IHO avec vous ont toujours été riches et bénéfiques à ma formation. Merci pour votre accompagnement au cours de ces quelques années.

À Madame le Docteur Mathilde Tardieu, de m'avoir donné la chance de travailler sur ce sujet inextinguible qui a été pour moi une source d'inspiration et d'apprentissage regroupant tous les domaines de la pédiatrie. Merci pour ton aide dans ce travail et pour lui donner une chance d'être publié.

À ma famille,

À Cassandra, pour ces années passées à tes côtés qui m'apportent toujours de plus en plus de joie et d'amour, et ce jusqu'à ex aequo. Pour ton soutien lorsqu'il ne s'agit pas de chiffres, dans les merveilleux moments depuis Thonon, le monte-charge de Chambéry, mais aussi ceux plus atrabilaires, je te remercie d'être comme tu es. À nos voyages, nos plongées, et notre vie ensemble.

À Maman, je te garde à mes côtés chaque jour depuis ton absence, vivant et exerçant avec les valeurs avec lesquelles tu nous as élevés. J'aurais aimé partager ce moment à tes côtés.

À Papa, pour ton soutien qui reste omniprésent malgré la distance, pour la curiosité que tu m'as transmise et le goût pour ce métier acroamatique et parfois cabalistique (tu remarqueras que-je mets plein de mots multi lettres dans tous les paragraphes pour que tu puisses gagner au scrabble la prochaine fois !), et ce depuis les dessins que nous te faisons avec Thibault dans ton cabinet. Je t'aime très fort.

À Mano, pour avoir si bien réussi au-delà de la difficulté à prendre ta place dans notre famille et partager autant d'amour que tu le fais. Tu nous as adoptés, partagé ton cœur, et je te remercie de t'occuper de mon papa avec encore plus d'amour que celui que tu portes à chacun de tes chats !

À Thibault, Anne et Augustin, parce que tu es mon grand frère qui a toujours été à mes côtés, à s'occuper de moi petit et encore maintenant avec ton bon fromage. Je suis heureux d'avoir Anne comme belle-sœur et vous m'avez donné un très beau neveu dont je suis très fier ! Je vous embrasse très fort.

À Mamie de Doubs dont j'espère pouvoir profiter encore pendant de nombreuses années, Papi de Doubs, Mamie et Papi de Chasnans avec qui j'ai pu partager des moments inoubliables pendant toute mon enfance. Je vous remercie de vous être tant occupé de nous et nous avoir tant appris.

À mes tantes, oncles, parrain et marraine, cousines et cousins et leurs enfants, pour tous ces moments de partage et de bonne humeur autour des nombreux grands repas, soirées et évènements, des sandwiches à la saucisse de Morteau avant les desserts, et tout votre soutien et amour toutes ces années !

À ma belle-famille de Grenoble, Marie-Hélène, François et Clémence, de m'avoir accepté parmi vous avant même que je connaisse les noms des différentes chaînes de montagnes. À tous ces moments partagés.

À mes amis,

À Loic et Imane, Vincent et Lucie, Thibaut et tous les amis du rugby qui sont comme une seconde famille. À toutes les fêtes, voyages, vacances, trajets en bus, et nuits blanches à feeder. À ces moments irréalisables qui ont vu le jour à vos côtés. Aux pena baiona, chaaaaaaaaaaaaagé, sanglier, sans déchagé, aux cariocas ; et parce qu'on ne sait toujours pas si scribe est une bonne situation. Et parce que promis s'échapper n'est pas un loisir mais un métier en goudron.

À tous mes amis de l'externat de Besançon : Jeannot et mon p'tit Clem sans qui mes études auraient été bien tristes (jnldpaamvemcp), Sarouhnet ma confidente de toujours, Lucie au grand cœur, Laura la buse, Keck et Cécile les inséparables, mais encore Noé, Nico, Juliette et Tiphaine. Adrien, Zaki, Nico, Ninon, Julien et Louis-Marie je ne vous oublie pas promis ! Malgré la distance vous restez toujours à mes côtés, vous me soutenez dans les grands moments et répondez toujours présents. Merci d'être ce groupe d'amis que vous êtes !

À mes amis de Thonon, parce que le premier stage d'internat est celui qui nous marque tant ! À Flo et Zoé, mes 2 co-internes pour la vie Mimi et Vivi, à Aude qui nous fait tant rire, et tous les autres auxquels je pense parfois. Je suis heureux d'avoir débuté ma vie d'interne à vos côtés, et je compte poursuivre mon exercice en nous voyant et déconnant toujours autant !

À mes amis découverts au cours des différents stages, Gregounet tu resteras toujours mon coloc dans mon cœur, Hugues pour ces moments si uniques que tu arrives à nous faire vivre, Séverine ma co-interne inséparable, je continuerai de couvrir tes retards, mais aussi Emilien, promis un jour tu verras mon appart. À Kash, Anna, Laure, les Justines, Ellen, Sophie, Camille, Claire, Nathan, Maitena, Myriam et tant d'autres avec qui j'ai pu rire, chanter, me déguiser.

À mes co-internes au gré des différents stages avec qui j'ai pu passer de super moments pendant et en dehors des stages. Notamment aux internes et à toute l'équipe de rhumatologie de Sud qui se sont organisés pour me libérer du temps pour finir et profiter de ce travail, et ce toujours dans la bonne humeur : vraiment merci.

À toutes les autres personnes avec qui j'ai pu partager un moment de bonheur dans ma vie, même éphémère.

TABLE DES MATIERES

RÉSUMÉ	10
ABSTRACT	11
INTRODUCTION	12
Avant-Propos	12
La lipoatrophie annulaire des chevilles	14
Rappel sur le tissu adipeux	16
Revue de la littérature	19
MATÉRIEL ET MÉTHODE	22
ARTICLE	24
CONCLUSION	31
Comment développer ce travail à l'avenir ?	31
Conclusion	35
BIBLIOGRAPHIE	36

RÉSUMÉ

UNE PANNICULITE PÉDIATRIQUE ATYPIQUE : PEUT-IL S'AGIR D'UNE LIPOATROPHIE ANNULAIRE DES CHEVILLES ?

Objectif : Déterminer à l'aide d'une revue de la littérature, l'évolution à moyen et long terme de la lipoatrophie annulaire des chevilles (LAC). De proposer de nouvelles explorations dans cette pathologie pour mieux comprendre sa physiopathologie à partir de l'étude d'un cas.

Type d'étude : *Case report* et revue de la littérature

Cas présenté : Un garçon de 10 ans a présenté suite à une infection virale ORL une panniculite bilatérale des chevilles devenant rapidement atrophiante. Les explorations étiologiques étaient négatives, les différents traitements n'ont pas empêché une évolution vers la LAC. Une myosite et une hépatite auto-immune étaient associées. Un retard de développement psycho moteur a fait rechercher une cause génétique commune à ces différentes atteintes.

Résultats : La revue de la littérature et la discussion avec certains auteurs n'ont pas permis de répondre au premier objectif. La relecture du *Whole Exome Sequencing* a montré un variant sur le codon d'initiation du gène codant la molécule PTPRC (ou CD45). Le rôle de cette molécule au niveau immunitaire, neurologique et sur les adipocytes répond au tableau du cas présenté. Un travail international est mis en place pour rechercher l'implication de mutation génétique liée à cette molécule dans d'autres cas de LAC.

Conclusion : La LAC peut être évoquée devant toute panniculite atrophiante. Il n'existe aucun consensus médical sur sa prise en charge. Une meilleure compréhension de sa physiopathologie pourrait aider à trouver une approche thérapeutique précise. La molécule CD45 évoquée dans notre étude pourrait être une piste à explorer.

ABSTRACT

AN ATYPICAL FORM OF PEDIATRIC PANNICULITIS: CAN IT BE AN ANNULAR LIPOATROPHY OF THE ANKLES?

Objective: To determine with a literature review the medium- and long-term evolution of the annular lipomatrophy of the ankles (ALA). To propose new hypothesis to explore in this pathology to understand its physiopathology with the study of a case report.

Design: A case report and literature review

Case report: A 10-year-old boy presented with panniculitis of both ankles rapidly atrophic after an Ear, Nose and Throat (ENT) infection. Etiologies studies were negative, no treatment could prevent the evolution to ALA. It was associated with auto-immune myositis and hepatitis diseases. A neurodevelopmental delay evoked a commune genetic cause.

Results: Literature review and discussion with different authors couldn't answer the first objective. Whole Exome Sequencing found a match for the PTPRC (or CD45) gene in which we have identified a variant on the initiation codon. Functions of this molecule in immunity, neurology and adipocytes coincide with symptoms of the reported case. An international study is underway to find the implication of variant in PTPRC in other ALA cases.

Conclusion: ALA should be evoked in case of atrophy panniculitis despite there is no consensus for medical treatment. A better understanding of its physiopathology could help to find a specific therapy. The hypothesis of CD45 involvement presented in our study should be considered.

INTRODUCTION

a) AVANT-PROPOS

La lipoatrophie annulaire des chevilles (LAC), entité dermatologique rare, a été décrite pour la première fois en 1970 par le Dr Shelley (1). Il s'agissait d'un cas chez une petite fille de 6 ans. Elle présentait une atrophie annulaire symétrique du tissu graisseux des deux chevilles, associée à un hirsutisme localisé et sans atteinte neuromusculaire. Le bilan radiologique chez cette jeune patiente était normal, et il n'y avait pas d'atteinte auto-immune associée. En revanche, il existait une consanguinité parentale. Les atrophies du tissu adipeux, autres que la LAC, étaient observées en association à des atteintes hépatique, pancréatique, rénale, thyroïdienne et neurologique selon les formes. Suite à cette première description, l'atteinte d'un de ces organes était à rechercher dans les cas de LAC.

La lésion initiale est une panniculite, soit une inflammation du tissu graisseux sous-cutané, localisée de manière différée ou simultanée aux deux chevilles. Des travaux sur les différentes étiologies et explorations des panniculites ont été effectués par des spécialistes et sont régulièrement actualisés (2,3). L'infection, les maladies auto-immunes (le lupus par exemple), ou un déficit immunitaire, le lymphome T sous-cutané et la iatrogénie (antiviraux notamment) doivent être évoqués. La biopsie cutanée n'est pas systématiquement pratiquée, mais seulement en cas de doute diagnostique comme dans les cas de LAC. Pour cette dernière, la description histologique de chacun des cas publiés a été consignée dans l'article du Dr Levy (4).

En 50 ans, moins d'une trentaine de cas a été publiée. La LAC était présentée comme une lipoatrophie localisée faisant suite à une panniculite, mais dont la physiopathologie n'est à ce jour toujours pas expliquée. L'hypothèse évoquée la plus fréquente a été celle d'une atteinte auto-immune malgré qu'aucun anticorps spécifique n'ait été identifié. Un cas de LAC associée à une

atteinte génétique supposait une dérégulation dans la chaîne des protéines de l'inflammation, mais aucune exploration dans ce sens n'a été réalisée (5). La littérature a décrit principalement des cas pédiatriques et 5 cas adultes de moins de 50 ans, avec une évolution à long terme souvent inconnue.

Le cas présenté dans ce travail est l'observation d'un jeune garçon de 10 ans présentant une LAC dans un contexte de retard de développement. Il avait eu, au cours de son évolution, une atteinte secondaire auto-immune du foie et des muscles encore jamais décrite à notre connaissance dans les cas de LAC. Un travail autour des cas présentés dans la littérature a été effectué pour rechercher l'évolution et proposer un pronostic vital et fonctionnel à moyen, puis à long terme pour cette pathologie rare. L'association des différentes atteintes d'organes a fait évoquer, pour le cas de LAC présenté dans ce travail, une origine génétique et permis de proposer de nouvelles explorations pour mieux en comprendre sa physiopathologie.

b) LA LIPOATROPHIE ANNULAIRE DES CHEVILLES

La lipoatrophie annulaire des chevilles (LAC) est une forme de panniculite rare, dont la prévalence reste à ce jour inconnue. Sa nomenclature est intégrée au groupe des « lipodystrophies localisées induites par une panniculite » (CIM-10 : E88.1) et certains auteurs décrivent encore des formes de panniculites lipoatrophiantes localisées aux chevilles sans utiliser précisément le nom de LAC (4–9).

Cette pathologie est à évoquer devant une panniculite atrophiante, après avoir éliminé les autres causes de panniculites (10). Une présentation clinique à un âge précoce, rapidement extensive doit faire évoquer des étiologies métaboliques comme les syndromes d'insulino-résistance extrême (11), alors que les formes localisées doivent avant tout faire évoquer une étiologie infectieuse, plus fréquente, ou néoplasique comme le lymphome T sous-cutané à type de panniculite, même si très rare chez l'enfant (12).

À l'examen clinique, l'atteinte exclusivement hypodermique et/ou des tissus plus profonds permet de plisser la peau, le derme n'étant pas touché. L'histologie sur une biopsie profonde permet de confirmer le diagnostic en montrant une hypodermite lobulaire lympho-histiocytaire avec lypophagie sans vascularite. En revanche, une atteinte périvasculaire peut parfois être observée si la biopsie est très précoce. La lésion initiale est localisée aux deux chevilles de manière simultanée ou différée, souvent nodulaire et délimitée par une bordure inflammatoire indurée. Un seul cas est décrit avec une atteinte unilatérale (13). L'inflammation cutanée augmente en taille avec une atteinte secondairement annulaire, encerclant les chevilles, puis le tissu graisseux s'atrophie progressivement dans les zones atteintes. La lésion est ensuite ascendante, dans la majorité des cas jusqu'aux genoux. Sept cas, uniquement pédiatriques avant l'âge de 10 ans, ont décrit une extension de la lésion inflammatoire aux cuisses, parfois les fesses et rarement le tronc et les membres

supérieurs (4,5,9,14,15). De plus, la LAC peut être associée à des atteintes auto-immunes, en particulier la thyroïde (maladie de Basedow ou Hashimoto) (16).

Les stratégies thérapeutiques de la LAC ne sont pas consensuelles. La plupart des options thérapeutiques (abstention thérapeutique, méthotrexate, corticoïdes, associés ou non à l'hydroxychloroquine) ne semblent que suspensives sur l'inflammation locale et ne permettent pas de guérir la maladie. Elles ne contrôlent pas l'atrophie ou l'apparition secondaire de pathologies auto-immunes. Ces dernières déterminent le pronostic de la maladie, la lipoatrophie étant le plus souvent qu'inesthétique à long terme. L'autogreffe de tissu adipeux peut être proposée à visée reconstructrice et esthétique. La présence ou non de récurrence locale reste cependant à confirmer par un suivi prospectif du patient.

La physiopathologie reste inconnue, mais l'atteinte du tissu graisseux sous-cutané est la lésion constante dans cette pathologie. L'atteinte annulaire symétrique limitée aux chevilles dans la majorité des cas peut faire évoquer une fonction ou une structure particulière du tissu adipeux dans cette région.

c) RAPPEL SUR LE TISSU ADIPEUX

Les adipocytes, de répartition systémique excluant les gonades, sont maintenant connus pour avoir plusieurs fonctions qui ne se limitent pas à la thermorégulation comme supposée au cours de l'histoire.

- Organe de stockage énergétique et métabolique, le tissu adipeux se répartit en deux groupes, le tissu blanc et le brun. Ce dernier, très présent à la naissance, laisse progressivement sa place au tissu blanc sans complètement disparaître. La lipogenèse, qui permet de stocker le glucose sous forme de triglycérides dans les tissus blancs, est stimulée de manière hormonale par l'insuline. Ce sucre, source énergétique, est internalisé dans les cellules graisseuses par diffusion via les protéines trans-membranaires « *Glucose Transporter* » GLUT1 et 4 qui serviront de transporteurs. La lipolyse, mécanisme inverse, est stimulée par d'autres hormones que sont les catécholamines (adrénaline et noradrénaline). L'accumulation de tissu adipeux au niveau viscéral, notamment par la proximité des vaisseaux portes, constitue un des facteurs de risque de pathologies hépatique, métabolique et cardiovasculaire. L'atteinte des chevilles dans la LAC est très localisée et semble épargner les adipocytes du reste du corps. A part un cas de diabète préexistant chez l'adulte (17), il n'est pas observé de syndrome métabolique, de dyslipidémie et/ou d'insulino-résistance au long cours. La fonction métabolique ne semble pas expliquer la physiopathologie de la LAC.
- Organe de thermorégulation, le tissu brun a, ici, un rôle majeur. Riche en mitochondries contenant des protéines *UnCoupling Protein1* (UCP1), il permet l'oxydation des acides gras, source de chaleur pour le corps. La transcription d'UCP1 dans ces cellules brunes ne peut se faire qu'en présence d'une hormone thyroïdienne, la triiodothyronine (T3). En 2013, il a été montré que le tissu adipeux blanc sous-cutané pouvait s'adapter aux thermo-stimulations extérieures, se différencier en tissu brun-beige, et inversement, pour réagir au chaud ou au froid (18). Le mécanisme moléculaire à l'origine de ce phénomène n'est pas encore compris.

Ainsi, la structure et l'environnement des adipocytes varient en fonction de leur localisation et leurs stimuli. La première hypothèse tentant d'expliquer l'atteinte exclusive des chevilles serait l'existence d'un tissu adipeux anormal congénital ou acquis, localisé aux chevilles, plus susceptible à une inflammation au décours d'un *Trigger* (1). Aucune biopsie n'a permis de conclure à cette hypothèse, le tissu grasseux initialement atteint est déjà au stade atrophie au moment de la biopsie et ne peut pas être reconstruit pour étudier sa structure d'origine.

- Organe endocrinien, la première cytokine issue des adipocytes avec un rôle hormonal, la leptine, a été découverte en 1990. Ces adipocytokines ont une action centrale et périphérique. Elles régulent la satiété, mais aussi le niveau d'insulino-résistance dans le corps et ont aussi un rôle dans le système immunitaire inné et adaptatif. Selon les tissus récepteurs, leur rôle est anti- inflammatoire (Adiponectine dans les monocytes circulants...) ou pro-inflammatoire (Leptine, Visfatine, Adiponectine dans le tissu articulaire...). Certaines de ces hormones ont aussi un rôle dans la plasticité neuronale et dans les organes reproducteurs (19). Ces différentes adipocytokines ont des cibles tissulaires très variées dont certaines sont communes avec les atteintes auto-immunes observées dans la LAC (dysthyroïdie, hépatite), mais aussi neuronales. Un dosage et un suivi de ces cytokines dans l'évolution des LAC à la phase inflammatoire pourraient être intéressants pour déterminer leur rôle dans cette maladie.

Dans des cas pathologiques comme l'obésité, on constate une hypertrophie du tissu adipeux, soit une augmentation de taille des cellules, ce qui a une action pro-inflammatoire. A l'inverse, une hyperplasie qui est une augmentation de nombre des cellules, observée chez des patients en obésité sans insulino-résistance, est plutôt anti-inflammatoire (20). L'inflammation locale du tissu adipeux entraîne initialement une apoptose de certains adipocytes. Les macrophages entourent alors les gouttes grasses libérées par les cellules détruites, donnant des structures en couronne (21). En stimulant l'angiogenèse et les polynucléaires neutrophiles, ce système crée un environnement

favorable à une réponse inflammatoire durable. Les cellules lymphocytes *T Natural Killer* invariants (iNKT) régulées en partie par CD45, et d'autres acteurs, servent de tampons anti-inflammatoires par leur liaison à la molécule CD1d présente sur les cellules adipeuses (22). La persistance de l'obésité épuise les réponses anti-inflammatoires entraînant une inflammation chronique et les comorbidités connues. Il est montré qu'une perte importante de tissu adipeux peut inverser au moins en partie cet état. Par exemple, le niveau inflammatoire systémique et local diminue chez les sujets ayant effectué une chirurgie bariatrique (23).

Dans la LAC, s'agissant d'une atrophie du tissu adipeux, on pourrait supposer une prédominance d'un environnement anti inflammatoire local à l'inverse du tissu hypertrophique. Les triglycérides libérés par le tissu détruit se répartissent alors de différentes manières :

- Dans la circulation sanguine où ils sont secondairement recaptés par les cellules du foie et des muscles avec une action inflammatoire locale (24). Cette répartition avec un défaut de rétrocontrôle de l'inflammation, comme supposé dans le cas présenté ci-après, pourrait expliquer l'atteinte de type hépatite et myosite.
- Dans le tissu au pourtour de la lipoatrophie où ils peuvent entraîner une hypertrophie de ces adipocytes. Ces derniers peuvent alors participer à augmenter l'inflammation locale causant une atteinte de cellule en cellule avec l'atteinte ascendante annulaire décrite dans la LAC. Cette répartition devient plus diffuse dans le tissu graisseux plus épais au-dessus des jambes, diminuant ainsi l'hypertrophie adipocytaire et donc l'inflammation. Cette hypothèse pourrait expliquer le peu d'atteinte au-delà des genoux dans la LAC. La relecture des lames histologiques dans le cas présent a permis d'observer des structures adipeuses en couronne sur le pourtour de la lipoatrophie, mais également de manière hétérotopique proche des glandes folliculaires par exemple.

La cause initiale de la LAC n'est pas connue et les liens décrits entre les fonctions du tissu adipeux et les lésions de la LAC ne sont que des hypothèses qui restent à valider. Cependant, l'observation des différents cas dans une revue de la littérature, leur évolution, mais aussi l'effet de certains traitements, permettent de mieux comprendre cette pathologie rare.

d) REVUE DE LA LITTERATURE

L'analyse des 26 cas publiés depuis 1970, en plus du cas présenté, a permis d'observer l'évolution des différentes LAC décrites mais aussi les différents traitements utilisés et leurs effets. A ce jour, il n'a pas été observé plus d'un cas dans une même famille. L'âge médian d'apparition des lésions est de neuf ans et 22 cas ont été décrits chez des enfants. Les âges extrêmes à la phase initiale de la LAC sont de trois ans à 49 ans, avec un sexe ratio homme/femme de 1/4. La durée d'évolution de la lésion initiale, de la phase inflammatoire jusqu'au moment de l'atrophie, est très variable selon les cas, de quelques semaines à plusieurs années. Une maladie auto-immune est associée dans sept cas et un seul autre cas a été exploré au niveau génétique dans le cadre d'un retard neurodéveloppemental.

L'ensemble de ces cas est décrit dans le Tableau 1. Pour chacun des cas, sont décrites les atteintes auto-immunes et les extensions de la lipoatrophie ; la chronologie d'apparition des différentes lésions a également été analysée. Les traitements, lorsqu'ils sont utilisés, sont détaillés avec leurs effets. La moitié d'entre eux n'avait reçu aucun traitement avec une évolution similaire à l'autre moitié. Les molécules utilisées, locales ou systémiques, ne semblaient pas avoir d'effet sur l'évolution atrophiante des lésions.

Tableau 1. Cas de lipoatrophie annulaire des chevilles publiés et traitements utilisés.

<i>Article</i>	<i>Evolution - Comorbidités</i>	<i>Traitement(s) – Effet(s)</i>
Formes Adultes		
Jablonska (13) (2 ^{ème} cas) 1975	<u>F 35A</u> : Hernie discale → LAC sans extension évolution sur 5 ans. Pas de I initiale	Pas de traitement mentionné - stable à 5 ans.
Nelson (25) 1988	<u>F 36A</u> : I par poussées, 8 mois → LAC sans extension évolution sur 2 ans.	Aucun – stable à 2 ans.
Lamam Bennani (17) 2010	<u>F 22A</u> : Diabète type 1 à 1 an → Basedow à 6 ans → I sur une semaine → LAC évolutive 3 ans	Aucun – arrêt extension à 3 ans.
Frioui (26) 2015	<u>F 54A</u> : Hyperthyroïdie → I à 49 ans → LAC sans extension sur plusieurs mois.	Aucun – stable à 5 ans.
Cornille (16) 2018	<u>F 37A</u> : Maladie de Basedow à 32 ans → I à 36 ans → LAC sans extension.	<p>Multiples antibiotiques – Molécules et effets non connus.</p> <p>Hydroxychloroquine – Arrêt inflammation.</p> <p>Greffe autologue – Bonne efficacité esthétique, récurrence locale à l'arrêt CTC.</p>
Formes Pédiatriques		
Shelley (1) 1970	<u>F 6A</u> : I sur 2 à 4 semaines → LAC sans extension avec hirsutisme local.	CTC locaux – pas d'effet
Jablonska (13) (1 ^{er} cas) 1975	<u>F 15A</u> : I quelques mois avec fièvre → LAC sans extension	Aucun
Jablonska (13) (3 ^{ème} cas) 1975	<u>F 19A</u> : LAC unilatérale à 7 ans sans extension	Aucun – stable à 12 ans
Winkelmann(9) (2 ^{ème} cas) 1989	<u>H 8A</u> : Virose ORL → I diffuses sur 1 mois → LAC extension diffuse	Aucun – stable à 4 ans ; atteinte 4 membres, visage, dos
Winkelmann(9) (3 ^{ème} cas) 1989	<u>F 6A</u> : I sur 3 mois avec fièvre → LAC et extension poignet, tronc sur 1 an	<p>Erythromycine – disparition I sans atrophie, récurrence à J3 de l'arrêt.</p> <p>Plaquenil – pas d'effet, non toléré</p> <p>CTC systémique – pas d'effet</p>
Roth (27) 1989	<u>F 4A</u> : I sur moins de 5 mois → LAC, extension non décrite.	<p>CTC systémique – pas d'effet, lésions extensives</p> <p>CTC + Dapsone – Arrêt extension, disparition des I sans atrophie</p>

Tableau 1. (suite)

Martinez (5) 2000	<u>F 3A</u> : Retard développement global → Virose ORL → I → LAC sur 8 mois avec extension	Aucun – extension atrophie cuisse et tronc
Madasseri (28) 2005	<u>F 4A</u> : I sur 4 mois → LAC sans extension	Aucun
Mirza (7) 2006	<u>F 9A</u> : I sur 6 mois → LAC et asthénie sur 4 mois → vitiligo, thyroïdite Hashimoto à 18 mois	CTC systémique - pas d'effet Hydroxychloroquine – stable à 2 ans
Dimson (29) 2006	<u>F 6A</u> : I sur 4 mois → LAC sans extension	Aucun – stable à 2 ans
Shen (14) 2010	<u>H 8A</u> : I sur 6 mois → LAC avec extension à 9 mois cuisse, fesse, poignet	CTC systémique et hydroxychloroquine – amélioration, récurrence à l'arrêt Ajout MTX – arrêt extension.
Kerns (15) 2011	<u>F 6A</u> : I sur 3 mois et thyroïdite infraclinique → LAC avec extension cheville, cuisse, fesses en 2 mois	Pénicilline - pas d'effet CTC locaux - pas d'effet CTC systémique – extension I lente sans atrophie.
Corredera (30) 2011	<u>F 13A</u> : ATCD de maladie cœliaque et hypothyroïdie → I sur quelques semaines avec fièvre → LAC sans extension	Aucun - Stable à 6 mois
Santonja (8) 2012	<u>H 12A</u> : I sur 4 mois et fièvre → LAC sans extension	CTC systémique – amélioration puis récurrence à la décroissance Hydroxychloroquine, MTX et Azathioprine – arrêt inflammation, vers atrophie
Fernandez-Flores (6) 2013	<u>F 6A</u> : I sur 1 mois, pas de fièvre → LAC sans extension	Aucun – lésion stable
Nguyen-Khac (31) 2015	<u>F 10A</u> : Virose ORL → I sur 2 mois → LAC sans extension	Erythromycine – pas d'extension Greffe autologue tissu adipeux – bonne tolérance, stable à 18 mois
Levy (4) 2017	<u>H 7A</u> : I sur 3 mois avec fièvre → LAC avec extension tronc	Aucun
Touhouche (32) 2018	<u>4 cas</u> : 2F et 2H entre 5 et 9 A : I sur 3 à 8 mois → atrophie sans extension	3 cas pas de traitement – lésions stables 1 cas : MTX et CTC systémique – arrêt de l'extension et myalgies

ATCD : antécédents ; CTC : Corticoïdes ; F : Femme ; H : Homme ; I : lésion(s) inflammatoire(s) ;
LAC : Lipoatrophie annulaire des chevilles ; MTX: Méthotrexate ; → : évolution vers

MATÉRIEL ET MÉTHODE

Pour mieux comprendre le pronostic de cette pathologie peu décrite dans la littérature, le premier temps de ce travail a été de contacter un à un chacun des 20 auteurs répertoriés (Tableau 1). Malheureusement, aucune information n'a pu être obtenue sur le suivi des patients décrits dans les publications avant 2015. Soit l'enfant avait quitté le suivi pédiatrique et était perdu de vue, soit les médecins référents avaient changé de centre hospitalier et n'avaient plus accès au dossier. Les rares réponses positives avaient pour la plupart confirmé une stabilité des lésions cutanées à deux ou cinq ans d'évolution pour les différents cas.

De manière non exhaustive, les Sociétés de Dermatologie Française (SFD), Canadienne (Association Canadienne de Dermatologie), Britannique (*British Association of Dermatologists*), Européenne Adulte (*European Academy of Dermatology and Venereology*) et Pédiatrique (*European Society for Pediatric Dermatology* -ESPD) ont été contactées. Chacune avait la même réponse : les cas non publiés n'étaient pas répertoriés, la prévalence et le pronostic de la pathologie n'étaient pas connus ; aucune étude sur la physiopathologie de cette maladie n'était en cours.

Suite à ces échanges, j'ai été mis en relation avec le Dr Torreló, membre exécutif de l'ESPD et président de la Société Internationale de Dermatologie Pédiatrique (ISPD). Son suivi de cinq cas pédiatriques se rapprochant de la LAC avait permis de confronter nos différentes hypothèses physiopathologiques. Nous avons pu alors faire relire les biopsies cutanées en anatomopathologie, ainsi que le *Whole Exome Sequencing* (WES) en génétique pour confirmer éventuellement nos idées. La relecture des biopsies sur notre cas avait bien permis d'observer les modifications locales du tissu adipeux. Mais les études immunohistochimiques proposées par le Dr Torreló n'étaient pas réalisées en pratique courante et de peu d'intérêt pour le cas présenté devant l'asynchronisme de certains bilans. Par exemple, l'analyse histochemique STAT1/STAT2 sur les biopsies, reflet de l'activité interféron au niveau local, avant les immunosuppresseurs, n'aurait pas pu être comparée à la signature interféron, reflet de l'activité systémique, réalisée sous traitement et qui était négative.

Au niveau génétique pour le cas présenté, l'hypothèse d'une dérégulation du système immunitaire sur la cascade d'activation de l'interleukine-2 (IL2) avait permis de sélectionner 326 variants d'intérêts chez ce jeune garçon. Les fonctions des gènes liés à ces variants ont alors été vérifiées une à une et comparées au tableau clinique de l'enfant. Ainsi, deux gènes avaient pu être identifiés : « *Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Type C* » - PTPRC (ou CD45) et le Cluster de différenciation CD4. Avec l'aide du Dr Thevenon, généticien, le variant sur CD4 avait pu être exclu, celui-ci se retrouvant trop fréquemment dans les bases de données génétiques de la population générale sans être pathogène.

Une recherche des variants pathogènes ou possiblement pathogènes concernant PTPRC a été effectuée sur ClinVar, ne prenant en compte que les variants touchant un unique nucléotide. Ainsi, cinq cas étaient répertoriés dans la base de données avec ces critères. Tous présentaient une mutation homozygote entraînant un déficit immunitaire combiné sévère ; trois d'entre eux étaient décédés dans la première année de vie sur une infection ou sur une complication de l'allo-greffe.

L'analyse de ces cas m'avait permis d'échanger avec deux immunologistes britanniques, le Pr Beverley, *Imperial College London*, et le Pr Tchilian, Université d'Oxford. Un certain nombre de leurs travaux portaient sur la molécule PTPRC, notamment sur le phénotype que pouvait entraîner ses différents variants (33,34). Un phénotypage des sous-populations lymphocytaires pourrait décrire de manière quantitative l'activité de CD45. L'étude génétique chez les parents permettra de déterminer si cette mutation de PTPRC était de novo ce qui sera en faveur d'un lien entre ce variant et le tableau clinique de l'enfant. Une exploration plus précise qualitative de CD45 pourrait alors être proposée.

L'article en anglais qui suit représente le travail de synthèse du sujet détaillé dans cette thèse. Il est sujet à soumission dans l'idée de le partager et d'en faire bénéficier la communauté médicale. Les règles d'écritures répondent aux recommandations du journal *Pediatric Dermatology*.

Annular lipoatrophy of the ankles associated with global developmental delay: is a common genetic cause possible?

Authors: Q. Joliot ^a, C. Kevorkian-Verguet ^a, H Gil ^b, N Sturm ^b, J. Thevenon ^c, G. Mortamet ^a, M. Tardieu ^d

a Clinique Universitaire de Pédiatrie, CHU de Grenoble-Alpes, Avenue Maquis du Grésivaudan, 38700 La Tronche

b Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHU de Grenoble-Alpes, Avenue Maquis du Grésivaudan, 38700 La Tronche

c Service de Génétique Clinique, CHU de Grenoble-Alpes, Avenue Maquis du Grésivaudan, 38700 La Tronche

d Service de Dermatologie, CHU de Grenoble-Alpes, Avenue Maquis du Grésivaudan, 38700 La Tronche

Corresponding author :

Dr Tardieu Mathilde

Service de Dermatologie, CHU de Grenoble-Alpes, La Tronche, France

Email : mtardieu@chu-grenoble.fr

Institution

The work was performed at CHU de Grenoble-Alpes, La Tronche, France

Competing Interest:

Authors has no conflict of interest to declare.

Funding:

None

Authors' contribution:

Q. Joliot wrote the manuscript, which was reviewed, edited, and approved by M. Tardieu.

Word count of the manuscript: 1136 words

Abstract

Annular lipoatrophy of the ankles (ALA) is a rare cause of panniculitis most often described in children, often associated with other auto-immune diseases. A 10-year-old patient with a history of global developmental delay presented with severe ALA associated with cortico-resistant autoimmune hepatitis and myositis. The severity of the auto immune presentation and association with developmental delay raised the question of a common genetic underlying cause. Whole exome sequencing found a match for Met1 variant on the initiation codon of the PTPRC (or CD45) gene. As PTPRC is involved in the physiopathology of certain auto-immune diseases as well as developmental disorders, this anomaly may be a clue towards explaining this child's presentation.

Keywords

Annular lipoatrophy of the ankles; Autoimmune diseases; Myositis; Hepatitis; PTPRC; CD45

Background

Annular lipoatrophy of the ankles (ALA) is a type of panniculitis, *ie.* inflammation of sub cutaneous adipose tissue, characterized by annular centrifugal lesions of the ankles, evolving towards central lipoatrophy. It is mostly described in children and often associated with auto-immune disease. We report a case of severe ALA associated with auto-immune hepatitis and myositis in a 10-year-old boy with a history of developmental delay, which raised the question of a common genetic underlying cause.

Case report

A 10-year-old boy presented with erythematous painful lesions of the ankles 3 weeks after a viral ENT infection. His history was significant for global developmental delay. Genetic studies (karyotype, Fragile X syndrome, array CGH) were unremarkable. His father and paternal aunt had a history of rheumatoid arthritis. Clinical examination showed painful erythematous subcutaneous lesion of the feet and ankles, which evolved into centrifugal annular lesions with central lipodystrophy (Figure 1) of legs, thighs, buttocks and upper arms. No fever or asthenia was noted. Myalgia was suspected albeit difficult to ascertain given the child's deficiency. A 7-day course of Amoxicillin brought no modification.

Blood cell count was normal, C-reactive Protein (CRP) was 36 mg/l. Panniculitis screening showed normal or negative ANA, ASLO/ASDO, QuantiFERON, alpha-1 antitrypsin and lipase. Deep skin biopsy (Figure 2) showed lobular lymphohistiocytic hypodermatitis and lipophagic infiltrates with foamy histiocytes without vasculitis. Skin bacterial, mycological and mycobacterial cultures were negative. TCR gene rearrangement was polyclonal. These findings led to the diagnosis of ALA. Persistent hepatic cytolysis led to the diagnosis of auto-immune hepatitis (positive smooth-muscle antibodies, total non-annular fibrosis of the portal system with bridging necrosis and inflammatory activity on hepatic biopsy). Full body MRI showed disappearance of sub cutaneous fat of the legs, subcutaneous inflammatory nodules at the back of the buttocks and thighs, and localized myositis at the distal insertion of vastus lateralis and inflammation of the fat between the muscular fascia on both knees. Auto immune screening was significant for positive anti TIF1 gamma antibodies. Muscular testing and CPK levels remained normal. This myositis didn't meet dermatomyositis classification criteria (ENMC 2018 Dermatomyositis Classification Criteria).

Treatment with oral corticosteroids, azathioprin and prophylactic ursodeoxycholic acid was started. As cytolysis persisted, azathioprin was switched to Tacrolimus, which allowed very progressive weaning of corticosteroids over 12 months. Skin inflammation resolved without recurrence, lipoatrophic sequelae remained stable. Interferon signature, performed after start of

immunosuppressive treatment was unremarkable. Whole exome sequencing (WES) found a match for Met1 variant on the initiation codon of the PTPRC (or CD45) gene.

Discussion

Panniculitis is the inflammation of subcutaneous adipose tissue. Causes include infections, auto-immune disease mainly lupus, alpha-1-antitrypsin, immunodeficiency, pancreatic disease, lymphoma, drugs; some cases remain idiopathic¹. Some authors include ALA among connective tissue panniculitis, also labelled Weber Christian's disease. It presents as centrifugal annular panniculitis lesions of the ankles leading to central lipoatrophy. Deep skin biopsy confirms diagnosis, showing lobular lymphohistiocytic hypodermatitis with lipohagic infiltrates and without vasculitis. Clinical and biological screening for auto-immune disease is warranted as ALA is often associated with immune dysfunction, mainly thyroiditis².

ALA being rare, treatment is non-consensual but mostly relies on immunosuppressive drugs whose objective is to suspend local inflammation and prevent further atrophy, but cannot restore atrophic adipose tissue. Autologous fat grafting can be performed for esthetic reconstruction, only after inflammation is under control². Treatment of associated auto-immune disease is paramount, and as in this case, may guide the therapeutic strategy.

We reviewed the literature and found 26 other cases of ALA published since the first description in 1970³. The male to female ratio was 1/4. Twenty-two cases were described in children. Median age was 9 (SD \pm 12.7 years). Auto immune disease was associated in 7 cases, more than one pathology in 4 cases. Auto immune disease preexisted in 4 cases (3 adults, 1 child) and was revealed by ALA in 3 pediatric cases only. Lesions extended outside the ankles in 8 cases, only in pediatric cases aged under 10-year-old. Developmental delay was associated in another genetic case⁴. No familial case was reported.

In our patient, ALA was severe (total lipoatrophy of legs, involvement of four limbs), and associated with multiple and severe auto-immune pathologies. This severity associated with an unidentified cause of developmental delay suggested a genetic origin involving an immune system pathway. Torrelo and al.⁵ hypothesized a proteasome dysfunction with the local role of Interferon-gamma (IFN γ) but WES in his patients was inconclusive. Dr Martinez presented in 2000 an ALA with uncommon generalized extension, to 4 limbs and face, and neurodevelopmental delay (cerebral atrophy)⁴. This case was associated with a partial trisomy for the distal part of 10p. The part 10p15

is the locus of the IL2R receptor gene, the common receptor for Interleukine-2 and 15. This is the only genetic cause of ALA reported to date.

In our patient, WES found a match for Met1 variant on the initiation codon of the PTPRC (or CD45) gene. CD45 is a transmembrane protein on the surface of all nucleated cells of hematopoietic origin. It regulates activity of T like Natural Killer lymphocytes (NKT) or B lymphocytes. Low or absent lymphocyte surface expression of CD45 in homozygous children or knockout mice causes severe combined immunodeficiency⁶. In adults, CD45 activates the myelination of oligodendrocyte precursor cells and prevents demyelination. A deregulation in these functions could cause neurodevelopmental delay in children or decline in cognitive function in adults⁷. Some studies suggest its role in development of autism spectrum disorders (ASD). Inflammatory reactions are amplified in the brain of these patients with ASD and could be associated with disease severity. Pro-inflammatory factors produced by CD45+ cells (Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: GM-CSF, IFN γ , IL6, IL9 and IL22) are imbalanced with altered expression of their transcription factors⁸.

Polymorphisms in CD45 also seem to increase predisposition to auto-immune diseases (hepatitis, thyroiditis, scleroderma, multiple sclerosis)⁶. Alterations in the splicing pattern of CD45 isoforms may be an explanation for these associations^{9,10}. CD45 regulates iNKT, which in turn regulate auto-immune inflammation. We hypothesize that a CD45 dysfunction could explain an imbalance in this regulation, explaining the possible co-existence of multiple auto-immune diseases in one patient.

A PTPRC anomaly may therefore potentially explain the association of multiple severe auto-immune diseases with developmental delay. Sequencing of the gene in the child's parents is in progress. Confirmation of a *de novo* variant would support the hypothesis of its implication in pathology. Confirming the implication of CD45 in our case may help shed light on the pathophysiology of ALA.

Conclusion

ALA is a rare cause of panniculitis which should lead to screening for associated auto-immune disease. A severe course or the association of multiple auto-immune diseases should lead to search for a genetic cause. In our case, the association with developmental delay pointed to the possible role of a variant in the PTPRC gene, which is involved in auto-immune disease as well as autism spectrum disorders.

Acknowledgements

None

List of abbreviations

ANCA: Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies

ANA: AntiNuclear Antibodies

array CGH: array Comparative Genomic Hybridization

CD45: Clusters of Differentiation 45

CPK: Creatine PhosphoKinase

ENMC 2018: European NeuroMuscular Centre

ENT: Ear, Nose and Throat

IL: InterLeukin

Met1: Methyltransferase 1

MRI: Magnetic Resonance Imaging

PTPRC: Protein Tyrosine Phosphatase Receptor Type C

SD: Standard Deviation

SPIR: Spectral Presaturation with Inversion Recovery sequence

TCR: T Cell Receptor

TIF1: Transcription Intermediary Factor 1

Iconography

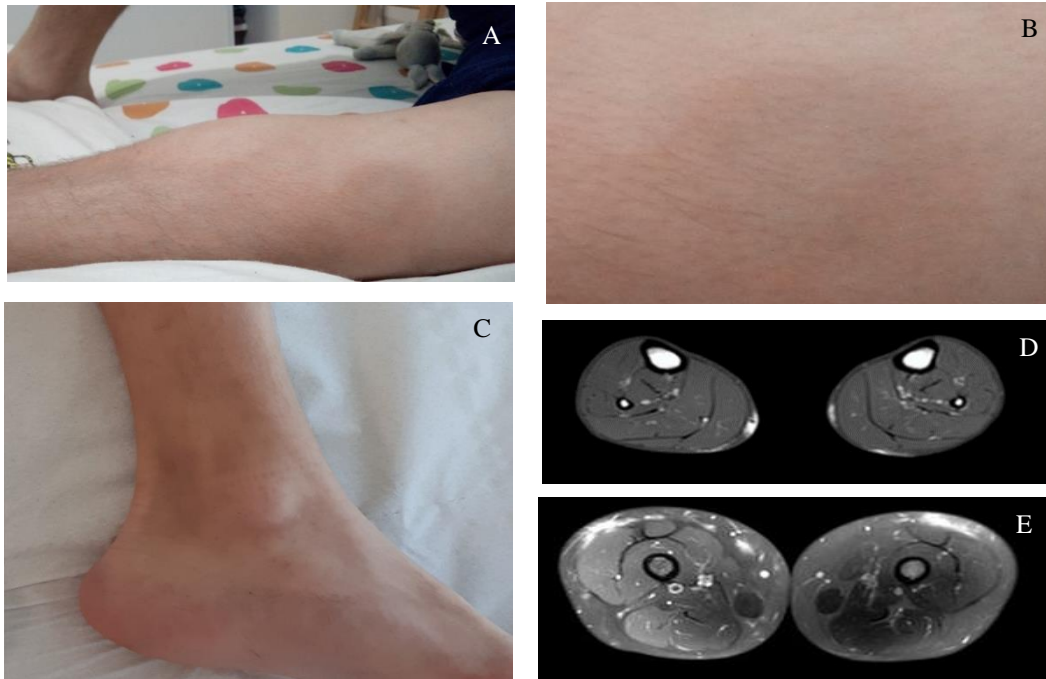


Figure 1. Skin lesions of annular lipatrophy of the ankles and radiological myositis: initial inflammatory lesions with atrophy center and indurate erythematous borders of thigh (A,B) and left ankle (C). Inflammatory lesions on transverse section, MRI images, T1 sequence of the ankles (D) and T1 SPIR of the thighs after gadolinium injection (E).

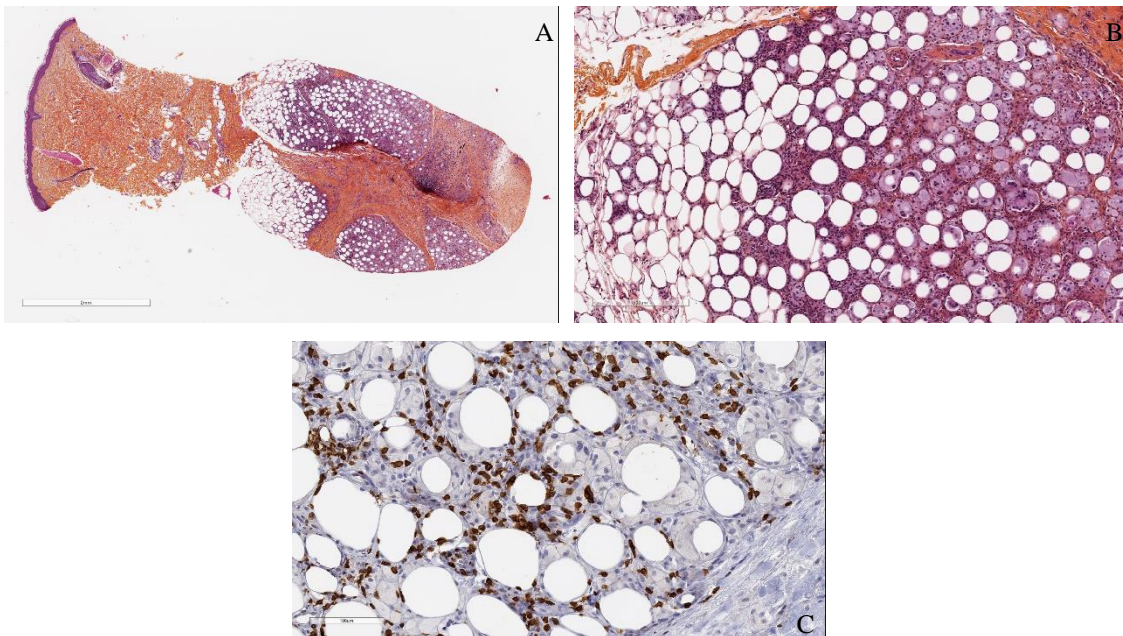


Figure 2. Histology of skin biopsy from inflammatory lesion of the ankle: Lobular hypodermatitis with lympho-histiocytis infiltrates, local lipophagy, numerous foamy histiocytes and without vasculitis (A) x25 and (B) x120. CD3+ cells which with TCR gene rearrangement permit to eliminate subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma (C) x300.

References

- (1) Velter, C.; Lipsker, D. Panniculites Cutanées. *La Revue de Médecine Interne* 2016, **37** (11), 743–750.
- (2) Cornille, H.; Adelman, L.; and al. Idiopathic lipoatrophic panniculitis in an adult treated with hydroxychloroquine and adipocyte grafting. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2018, **145** (11), 694–701.
- (3) Shelley WB, Izumi AK. Annular atrophy of the ankles. A case of partial lipodystrophy. *Archives of Dermatology*. 1970, **102**(3):326-329.
- (4) Martinez A, Malone M, and al. Lipoatrophic panniculitis and chromosome 10 abnormality. *British Journal of Dermatology*. 2000, **142**(5):1034-1039.
- (5) Torrelo, A.; Noguera-Morel, L.; and al. Recurrent Lipoatrophic Panniculitis of Children. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2017, **31** (3), 536–543.
- (6) Tchilian, E. Z.; Beverley, P. C. L. Altered CD45 Expression and Disease. *Trends in Immunology* 2006, **27** (3), 146–153.
- (7) Nakahara, J.; Seiwa, C.; and al. Involvement of CD45 in Central Nervous System Myelination. *Neuroscience Letters* 2005, **379** (2), 116–121.
- (8) Ahmad, S. F.; Ansari, M. A.; and al. Involvement of CD45 Cells in the Development of Autism Spectrum Disorder through Dysregulation of Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor, Key Inflammatory Cytokines, and Transcription Factors. *International Immunopharmacology* 2020, **83**, 106466.
- (9) Ballerini, C.; Rosati, E.; and al. Protein Tyrosine Phosphatase Receptor-Type C Exon 4 Gene Mutation Distribution in an Italian Multiple Sclerosis Population. *Neuroscience Letters* 2002, **328** (3), 325–327.
- (10) Tackenberg B, Nitschke M, Willcox N, et al. CD45 isoform expression in autoimmune myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2003, **36**(2):117-121.

CONCLUSION

COMMENT DEVELOPPER CE TRAVAIL A L'AVENIR ?

Le travail effectué autour de la lipoatrophie annulaire des chevilles dont est atteint ce jeune garçon de 10 ans permet de proposer de nouvelles hypothèses sur la physiopathologie et sur d'éventuelles explorations dans cette pathologie rare. L'identification d'une mutation potentiellement causale de ce phénotype dans le gène codant la molécule CD45 est pour la première fois évoquée dans cette maladie.

Une étude plus complète de CD45 et de son potentiel rôle en cas de déficit partiel est d'intérêt international, avec une réelle volonté de l'équipe britannique d'être informée des résultats de ce travail, qu'ils soient positifs ou non. L'enfant concerné ne présente pas le tableau de déficit immunitaire combiné sévère observé dans les déficits homozygotes en CD45. Une étude des sous-populations lymphocytaires avec une quantification de CD45 est à prévoir, mais sera très probablement normale. Une étude qualitative de cette molécule reste à mettre en œuvre, bien que peu pratiquée couramment, et relèverait du domaine de la recherche. L'équipe britannique du Dr Tchilian qui étudie PTPRC depuis de nombreuses années propose son aide dans le but de cibler les tests les plus appropriés à réaliser.

Le nombre connu de ligands spécifiques à CD45 est très faible, ces cibles moléculaires ne se mettant en place que dans certains cas particuliers. « *Human placental protein-14* » (PP14) est un de ces ligands mais la lésion avec CD45 n'est observée que pendant les deux premiers trimestres de la grossesse ; elle participe à l'immunotolérance maternelle pour son fœtus (40). PTPRC peut également se lier à la molécule « *Human Cytomegalovirus UL11 Protein* » (pUL11) présente à la surface du cytomégalovirus et permettre la réponse immunitaire contre ce virus. Les adénovirus peuvent ainsi fabriquer des molécules *pUL11-like* entraînant une diminution de la fonction de CD45 (41). Ces infections, fréquentes chez l'enfant, ont de ce fait un rôle sur la diminution des fonctions

de PTPRC. En supposant une atteinte structurale partielle dans le cas d'une mutation de son gène codant, la molécule CD45 pourrait donner une réponse inflammatoire inappropriée. Cette dernière n'aurait lieu qu'en réponse à un *Trigger* spécifique et entraînerait, dans la LAC, des lésions du tissu adipeux en réponse à un stimulus encore inconnu. Les infections Oto-Rhino-Laryngologiques (ORL) sont très couramment observées dans les semaines précédant différentes atteintes auto-immunes. Le rôle de CD45 dans cette dérégulation immunitaire pourrait alors intéresser d'autres pathologies que la LAC.

Par ailleurs, les différents échanges avec le Dr Torrelo à Madrid permettent de mettre en place une véritable relation de recherche. Les études génétiques, demandées pour les cas de LAC qu'il a pu suivre, sont réalisées par des équipes américaines. Les différentes mutations sont rarement recherchées au cas par cas mais sont comparées à des bases de données existantes. Les résultats des différents WES sont difficilement accessibles ce qui complique la recherche d'un variant unique potentiellement causal comme il a été fait au cours de ce travail. La technique utilisée pour identifier le variant dans le gène codant CD45 est par ailleurs trop chronophage et non rentable pour une utilisation courante. Actuellement nous travaillons pour faire acheminer les résultats WES, voire les échantillons sanguins, des 5 cas de LAC suivis par le Dr Torrelo à Grenoble. Le secteur de recherche en génétique de Grenoble est en effet le centre de référence pour la moitié Sud de la France et regroupe un grand nombre d'échantillons. L'ensemble de ces WES permettra de comparer nos hypothèses et notamment l'implication éventuelle de CD45 au niveau génétique dans d'autres cas. L'observation des différents variants entre eux pourra peut-être mettre en évidence un gène commun en cause chez tous ces sujets, si PTPRC n'est pas retenu. Les échanges génétiques internationaux prennent du temps et ces résultats ne seront pas interprétables avant de nombreux mois.

Une autre partie de ce travail est de proposer de nouvelles hypothèses sur l'origine et le mode d'évolution de la LAC. La réalisation de différents examens à la phase initiale de la maladie, dès

son évocation, peut permettre une meilleure compréhension de la physiopathologie. Les adipocytokines sont des hormones d'actions locale et systémique. Leur dosage à la phase inflammatoire de la LAC puis de manière régulière au cours du suivi permettrait d'explorer leurs rôles dans la lésion initiale et son extension. Leur concentration sanguine pourrait être corrélée à la sévérité de l'extension des lésions, voire à l'association de certaines pathologies auto-immunes. Une meilleure compréhension des rôles des systèmes immunitaire et adipeux dans cette lipoatrophie permettrait de proposer une nouvelle démarche thérapeutique spécifique. Un traitement plus précoce ciblant la cascade inflammatoire concernée dans la LAC pourrait prévenir les séquelles esthétiques voire les comorbidités auto-immunes probablement secondaires à l'inflammation.

La lipoatrophie annulaire des chevilles reste une pathologie rare avec une majorité de cas pédiatriques. La charnière avec l'âge adulte et les changements de médecins référents rendent le suivi de ces différents enfants compliqué et un grand nombre de perdus de vue est constaté. Les différents auteurs ayant participé au recueil de données de ce travail n'avaient plus d'informations cliniques au-delà de cinq ans de suivi. Ce travail ne permet donc pas de connaître le pronostic à long terme de la pathologie cutanée ni des comorbidités associées. Les pathologies auto-immunes des cas adultes sont constatées quatre à vingt ans avant l'inflammation cutanée. Aucun de ces cas ne présente de décompensation de la pathologie initiale ou ne développe une nouvelle atteinte auto-immune dans les suites. Les lésions sont limitées aux chevilles, sans extension. L'observation des cas pédiatriques montre un risque d'extension pouvant atteindre les quatre membres et ceci uniquement chez les enfants de moins de 10 ans. En cas d'atteinte auto-immune associée, comme la thyroïdite, celle-ci se met en place de manière précoce jusqu'à 18 mois après le début de l'atteinte, pendant la phase inflammatoire. Aucun cas de pathologie auto-immune n'est décrit une fois l'atteinte atrophique stabilisée et aucune nouvelle lésion cutanée n'est constatée au-delà de deux ans d'évolution de la maladie. Aucune mortalité précoce n'est observée dans les cas de LAC ; l'atteinte cutanée isolée est uniquement inesthétique et aucun autre symptôme n'est décrit.

L'autogreffe de tissu adipeux a été réalisée sur deux cas de LAC avec de bons résultats jusqu'à 18 mois d'observation. L'équipe ayant traité l'un des deux cas a signalé, lors d'un échange, une récurrence locale de LAC au cours de la décroissance des corticoïdes. L'inflammation a été contrôlée par l'Hydroxychloroquine, poursuivie secondairement au long cours ; aucune atteinte auto-immune n'a été observée au cours de cette récurrence. Des études prospectives à plus long terme sur le devenir de ces patients et sur ce type de traitement, notamment en cas de récurrence, permettraient de mieux comprendre cette pathologie.

THÈSE SOUTENUE PAR : Quentin JOLIOT

TITRE : UNE PANNICULITE PÉDIATRIQUE ATYPIQUE :
PEUT-IL S'AGIR D'UNE LIPOATROPHIE ANNULAIRE DES CHEVILLES ?

CONCLUSION :

La lipoatrophie annulaire peut être évoquée devant toute panniculite atrophiante. Les pathologies auto-immunes associées sont à rechercher dès le début de la pathologie et tout le long de son suivi. Il n'y a pas encore de traitement réellement efficace et il n'existe aucun consensus médical sur sa prise en charge. Une meilleure compréhension de sa physiopathologie pourrait aider à trouver une approche thérapeutique précise.

L'ensemble des hypothèses évoquées autour de ce cas clinique a permis de trouver des pistes génétiques et physiopathologiques d'intérêts. Les fonctions de la molécule CD45 sont encore méconnues. PTPRC pourrait avoir un rôle dans la lipoatrophie annulaire des chevilles mais aussi dans de nombreuses autres pathologies et constituer un jour une cible diagnostique, voire thérapeutique.

Ce travail regroupe l'ensemble de nos hypothèses et discussions locales et internationales. Il constitue une base pour d'autres travaux de recherches plus précis qui pourraient voir le jour dans les mois ou années à venir.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 29/01/20

LE DOYEN



Pr. Patrice MORAND

Pour le Président
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



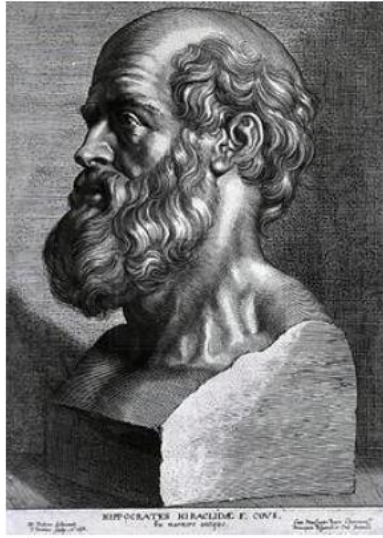
Pr. Thierry DEBILLON

BIBLIOGRAPHIE

1. Shelley WB, Izumi AK. Annular atrophy of the ankles. A case of partial lipodystrophy. *Archives of Dermatology*. 1970, **102**(3):326-329.
2. Nolis T. Exploring the pathophysiology behind the more common genetic and acquired lipodystrophies. *Journal of Human Genetics*. 2014, **59**(1):16-23.
3. Wick MR. Panniculitis: A summary. *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2017, **34**(3):261-272.
4. Levy J, Burnett ME, Magro CM. Lipophagic Panniculitis of Childhood: A Case Report and Comprehensive Review of the Literature. *The American Journal of Dermatopathology*. 2017, **39**(3):217-224.
5. Martinez A, Malone M, and al. Lipoatrophic panniculitis and chromosome 10 abnormality. *British Journal of Dermatology*. 2000, **142**(5):1034-1039.
6. Fernandez-Flores A, Barja-Lopez J-M. Immunohistochemical Study of Another Case of Lipoatrophic Panniculitis of the Ankles in Childhood. *The American Journal of Dermatopathology*. 2013, **35**(4):524-6.
7. Mirza B, Muir J, Peake J. Connective tissue panniculitis in a child with vitiligo and Hashimoto's thyroiditis. *Australasian Journal of Dermatology*. 2006, **47**(1):49-52.
8. Santonja C, Gonzalo I, and al. Lipoatrophic Panniculitis of the Ankles in Childhood: Differential Diagnosis With Subcutaneous Panniculitis-Like T-Cell Lymphoma. *The American Journal of Dermatopathology*. 2012, **34**(3):295-300.
9. Winkelmann RK, McEvoy MT, Peters MS. Lipophagic panniculitis of childhood. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1989, **21**(5, Part 1):971-8.
10. Velter C, Lipsker D. Panniculites cutanées. *La Revue de Médecine Interne*. 2016, **37**(11):743-50.
11. Hussain I, Garg A. Lipodystrophy Syndromes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2016, **45**(4):783-97.
12. Huppmann AR, Xi L, and al. Subcutaneous Panniculitis-Like T-Cell Lymphoma in the Pediatric Age Group: A Lymphoma of Low Malignant Potential. *Pediatric Blood and Cancer*. 2013, **60**(7):1165-70.
13. Jablonska S, Szczepanski A, Gorkiewicz A. Lipo-atrophy of the ankles and its relation to other lipodystrophies. *Acta Dermato-Venereologica*. 1975, **55**(2):135-140.
14. Shen LY, Edmonson MB, and al. Lipoatrophic Panniculitis: Case Report and Review of the Literature. *Archives of Dermatology*. 2010, **146**(8):877-81.
15. Kerns MJ, Stinehelfer S, and al. Annular Lipoatrophy of the Ankles: Case Report and Review of the Literature: Annular Lipoatrophy of the Ankles. *Pediatric Dermatology*. 2011, **28**(2):142-5.
16. Cornille H, Adelman L, and al. Idiopathic lipoatrophic panniculitis in an adult treated with hydroxychloroquine and adipocyte grafting. *Annales de Dermatologie et de Venereologie*. 2018, **145**(11):694-701.
17. Lamam Bennani Z, Bennani ZL, and al. Lipoatrophie annulaire des chevilles. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2011, **138**(6-7):512-5.

18. Rosenwald M, Perdikari A, and al. Bi-directional interconversion of brite and white adipocytes. *Nature Cell Biology*. 2013, **15**(6):659-667.
19. Lee TH, Cheng KK, and al. The Novel Perspectives of Adipokines on Brain Health. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019, **20**(22).
20. Klötting N, Fasshauer M, and al. Insulin-sensitive obesity. *The American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2010, **299**(3):E506-E515.
21. Cinti S, Mitchell G, and al. Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *Journal of Lipid Research* 2005, **46**(11):2347-2355.
22. Huh JY, Kim JI, and al. A novel function of adipocytes in lipid antigen presentation to iNKT cells. *Molecular and Cellular Biology*. 2013, **33**(2):328-339.
23. Trachta P, Dostálová I, and al. Laparoscopic sleeve gastrectomy ameliorates mRNA expression of inflammation-related genes in subcutaneous adipose tissue but not in peripheral monocytes of obese patients. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2014, **383**(1-2):96-102.
24. Capeau J, Magré J, and al. Les lipodystrophies primitives [Primary lipodystrophies]. *Annales d'Endocrinologie - Paris*. 2007, **68**(1):10-20.
25. Nelson HM. Atrophic annular panniculitis of the ankles. *Clinical and Experimental Dermatology*. 1988, **13**(2):111-3.
26. Frioui S, Khachnaoui F. La lipoatrophie annulaire des chevilles de découverte fortuite [Annular lipoatrophy of the ankle of fortuitous discovery]. *The Pan African Medical Journal*. 2015, **21**:255.
27. Roth DE, Schikler KN, Callen JP. Annular atrophic connective tissue panniculitis of the ankles. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1989, **21**(5, Part 2):1152-6.
28. Madasseri A, McDermott MB, Irvine AD. Lipoatrophic panniculitis of the ankles. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2006, **31**(2):303-305.
29. Dimson OG, Esterly NB. Annular lipoatrophy of the ankles. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006, **54**(2):S40-2.
30. Corredera C, Iglesias M, and al. Annular Lipoatrophic Panniculitis of the Ankles. *Pediatric Dermatology*. 2011, **28**(2):146-8.
31. Nguyen-Khac B, Leca JB, and al. Lipoatrophie annulaire des chevilles traitée par autogreffe de tissu graisseux : à propos d'un cas et revue de la littérature. *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique*. 2016, **61**(2):162-7.
32. Touhouche A-T, Hardy J, and al. Lipoatrophie annulaire des chevilles : une série de 4 cas pédiatriques. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2018, **145**(12, Supplement):S203.
33. Tchilian EZ, Wallace DL, and al. A deletion in the gene encoding the CD45 antigen in a patient with SCID. *The Journal of Immunology*. 2001, **166**(2):1308-1313.
34. Tchilian EZ, Beverley PC. Altered CD45 expression and disease. *Trends in Immunology*. 2006, **27**(3):146-153.
35. Torrelo A, Noguera-Morel L, and al. Recurrent lipoatrophic panniculitis of children. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017, **31**(3):536-43.
36. Nakahara J, Seiwa C, and al. Involvement of CD45 in central nervous system myelination. *Neuroscience Letters*. 2005, **379**(2):116-21.

37. Ahmad SF, Ansari MA, and al. Involvement of CD45 cells in the development of autism spectrum disorder through dysregulation of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, key inflammatory cytokines, and transcription factors. *International Immunopharmacology*. 2020, **83**:106466.
38. Ballerini C, Rosati E, and al. Protein tyrosine phosphatase receptor-type C exon 4 gene mutation distribution in an Italian multiple sclerosis population. *Neuroscience Letters*. 2002, **328**(3):325-7.
39. Tackenberg B, Nitschke M, and al. CD45 isoform expression in autoimmune myasthenia gravis. *Autoimmunity*. 2003, **36**(2):117-121.
40. Rheinländer A, Schraven B, Bommhardt U. CD45 in human physiology and clinical medicine. *Immunology Letters*. 2018, **196**:22-32.
41. Thiel N, Zischke J, and al. Viral Interference with Functions of the Cellular Receptor Tyrosine Phosphatase CD45. *Viruses*. 2015, **7**(3):1540-57.



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y 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.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant 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 d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.