

## Protocole National de Diagnostic et de Soins

Syndrome lipodystrophique de Dunnigan février 2021\*

Lipodystrophies généralisées congénitales novembre 2022\*\*

Dans le cadre du plan maladie rare, PRISIS a répondu à un appel d'offre pour rédiger les protocoles nationaux de diagnostic et de soins sur les syndromes lipodystrophiques d'origine génétique les plus fréquents : les lipodystrophies partielles de Dunnigan et les lipodystrophies généralisées congénitales. Ces PNDS sont le fruit d'une collaboration de tous les centres PRISIS et des centres de génétique associés, et des associations de patients, la coordination de la rédaction ayant été assurée par Corinne VIGOUROUX et Marie-Christine VANTYGHM (centre PRISIS de Lille) pour le PNDS syndrome de Dunnigan et par Camille VATIER (St Antoine) et Elise BISMUTH (centre PRISIS APHP Robert Debré) pour le PNDS CGL. Ils ont été publiés respectivement en février 2021 et en novembre 2022, ils sont disponibles en accès libres sur le site de la Haute Autorité de Santé.

Voici les principaux points de ces 2 documents.



Dr Camille VATIER  
CHU Saint Antoine



Pr Corinne VIGOUROUX  
CHU Saint Antoine



Sonja JANMAAT  
Chargée de mission PRISIS

**Le syndrome de Dunnigan**, ou FPLD2 pour Familial Partial Lipodystrophy type 2, est une maladie génétique autosomale dominante rare, appartenant au groupe des laminopathies, maladies liées aux variants pathogènes du gène LMNA codant les lamines A/C, des protéines de l'enveloppe du noyau de la cellule. Le variant génétique le plus souvent responsable des FPLD2 entraîne une substitution de l'acide aminé Arg en position 482. D'autres variants pathogènes de LMNA sont responsables de cardiopathies, myopathies et /ou de syndromes de vieillissement prématuré. Un chevauchement entre ces formes cliniques est possible. Le syndrome de Dunnigan est caractérisé par une atrophie partielle du tissu adipeux sous-cutané et par un syndrome d'insulino-résistance. Cette maladie peut être grave de par ses complications métaboliques, cardio-vasculaires et musculaires. Sa prévalence, probablement très sous-estimée, est évaluée à 1 cas/100 000 habitants en Europe.

**Les lipodystrophies généralisées congénitales** (syndrome de Berardinelli-Seip, ou CGL pour Congenital Generalized Lipodystrophy), sont des maladies génétiques rares caractérisées par l'absence quasi-complète du tissu adipeux et par des troubles métaboliques avec résistance à l'insuline, hypertriglycéridémie et stéatose hépatique. Les formes principales de CGL, qui sont l'objet de ce PNDS, sont des maladies monogéniques, le plus souvent de transmission autosomique récessive, c'est-à-dire dues aux variants pathogènes des deux allèles d'un gène donné. Les deux principaux gènes en cause, AGPAT2 et BSCL2, codent des protéines impliquées dans la différenciation et/ou la capacité de stockage lipidique des adipocytes. Les CGL peuvent être graves, de par leurs complications métaboliques et cardio-vasculaires d'une part et les co-morbidités spécifiques à chaque forme étiologique (en particulier cardiaques, musculaires, neurologiques, digestives) d'autre part. Leur prévalence est évaluée entre 1 et 5 cas/millions d'habitants en Europe.

\*[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/syndrome\\_lipodystrophique\\_de\\_dunnigan\\_-\\_pn\\_ds.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/syndrome_lipodystrophique_de_dunnigan_-_pn_ds.pdf)

\*\* [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-11/1-pnds\\_cgl\\_15112022\\_final\\_prisis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-11/1-pnds_cgl_15112022_final_prisis.pdf)

## Diagnostic

**Clinique** : L'examen clinique, et notamment l'inspection en sous-vêtements, est la clef du diagnostic.

- Concernant les CGL,
  - En période néonatale : L'hépatomégalie, motif important de consultation à cet âge, ainsi que l'hypertrophie musculaire, quasi constantes, attirent souvent l'attention, alors que la lipotrophie généralisée nécessite un examen clinique soigneux pour être dépistée. La présence d'une distension abdominale, d'une hernie ombilicale, d'un aspect acromégaloïde du visage et/ou des extrémités, d'un acanthosis nigricans des plis, d'une visibilité exacerbée des veines et des masses musculaires doivent faire évoquer le diagnostic. Une mauvaise prise pondérale, des troubles digestifs, et/ou une hyperphagie sont fréquents.
  - En période pubertaire et chez l'adulte : La lipotrophie généralisée est évoquée devant une absence de boules de Bichat donnant un aspect émacié et/ou acromégaloïde au visage, des reliefs musculaires marqués, une augmentation de la visibilité des veines au niveau des membres, et des plis cutanés amincis à tous les sites, contrastant avec un appétit conservé ou augmenté. Les signes cliniques d'insulino-résistance associent l'acanthosis nigricans des plis, l'hépatomégalie stéatosique, et l'irrégularité des cycles et l'hirsutisme chez la femme. L'hypertension artérielle est fréquente. Dans certaines formes étiologiques, on peut observer un retard cognitif modéré, des signes myopathiques, des contractures articulaires, une dysphagie liée à une achalasie de l'œsophage, et/ou une arythmie cardiaque.
  - La notion de consanguinité parentale, ou d'endogamie, qui oriente fortement le diagnostic, doit être systématiquement recherchée.
- Concernant les FPLD2, son évocation revient au médecin généraliste. Les anomalies de répartition du tissu adipeux apparaissent en général à la puberté, et sont plus marquées chez les femmes que chez les hommes. Cette dysmorphie associe une atrophie du tissu sous-cutané des adipeux membres et du tronc (lipotrophie) et une accumulation de tissu adipeux au niveau du visage et du cou ainsi qu'au niveau des régions axillaires et pubiennes.

Cette présentation clinique peut évoquer un syndrome de Cushing. La lipotrophie en réduisant le tissu adipeux sous-cutané augmente la visibilité des veines et accentue les reliefs musculaires (mollets hypertrophiques). Le morphotype général est pseudo-athlétique avec des épaules larges. L'IMC est en général normal. Un acanthosis nigricans est fréquent. La notion du caractère familial de cette dysmorphie contribue au diagnostic ainsi que la fréquence des complications cardiaques (mort subite, pace-maker-défibrillateur) et métaboliques précoces (diabète, hypertriglycéridémie) dans la famille.

### **Biologie** :

Concernant les CGL, l'hypertriglycéridémie et l'hyperinsulinémie sont présents dès la période néonatale. Concernant CGL et FPLD2, la biologie montre fréquemment une hypertriglycéridémie, un HDL-cholestérol bas, une hyperinsulinémie, une intolérance au glucose à l'adolescence ou un diabète (d'autant plus précoce que la lipotrophie est importante), une augmentation des transaminases (stéatose hépatique), des CPK parfois élevées (atteinte musculaire), une leptinémie (hormone du tissu adipeux) basse. Chez les femmes, une hyperandrogénie est fréquente.

**Imagerie** : L'échographie abdomino-pelvienne recherche des signes de stéatose ou de fibrose hépatique, et la présence d'ovaires polykystiques chez la femme.

Dans le contexte de CGL, une cardiomyopathie hypertrophique doit être recherchée à l'échographie cardiaque. Les radiographies des os longs peuvent retrouver, à partir de l'adolescence, des lésions sclérotiques diffuses et/ou des kystes ostéolytiques prédominant aux épiphyses.

**Génétique** : Le diagnostic de lipodystrophie évoqué, le patient doit être orienté vers une consultation spécialisée pour évaluation des diagnostics différentiels et séquençage des gènes impliqués. Le diagnostic génétique joue un rôle majeur car il permet, selon l'étiologie identifiée, d'orienter les explorations, le suivi et le traitement, d'organiser le dépistage familial et le conseil génétique et de mettre en place un éventuel diagnostic prénatal

## Complications

**Métaboliques** : dans ces syndromes lipodystrophiques, une hypertriglycémie peut apparaître précocement (dès la puberté) et peut évoluer par poussées responsables de pancréatites favorisées par les écarts diététiques, les œstrogènes d'une pilule contraceptive ou la grossesse. Les troubles de la tolérance au glucose associés à l'insulino-résistance évoluent fréquemment vers un diabète, à l'âge pubertaire ou chez l'adulte.

**Cardiovasculaires** : Les complications cardio-vasculaires peuvent être majeures et doivent conduire à la réalisation d'un ECG et d'une échocardiographie dès le diagnostic.

- Dans les FPLD2 : deux types de complications sont fréquentes :
  - Une athérosclérose précoce qui doit faire envisager chez ces patients à partir de l'âge de 30 ans et en fonction du variant et de l'histoire familiale, un bilan artériel complet notamment une recherche non invasive d'ischémie myocardique.
  - Une cardiomyopathie dilatée avec troubles de conduction, troubles du rythme et/ou insuffisance cardiaque.La collaboration avec un collègue cardiologue averti des complications cardiaques de la maladie est donc essentielle.

- Dans les CGL : Une cardiomyopathie hypertrophique sera recherchée par ECG et échocardiographie dès le diagnostic, à répéter au cours du suivi.  
En cas de diagnostic de CGL lié à un autre gène que AGPAT2 ou BSCL2, des investigations spécifiques seront pratiquées, en particulier à la recherche de troubles du rythme cardiaque.

Dans ces lipodystrophies, le risque d'événement cardiovasculaire justifie la maîtrise des facteurs de risque cardiovasculaire et la recherche non invasive d'ischémie myocardique et de sténose artérielle au moindre doute, et de façon systématique à partir de l'âge de 40 ans, en lien avec un cardiologue averti.

**Hépatiques** : Une stéatose est fréquente dans ces syndromes lipodystrophiques et nécessite un dépistage pour éviter les complications à type de fibrose puis de cirrhose. Le bilan hépatique biologique et morphologique sera réalisé au diagnostic, puis annuellement en fonction des situations.

**Gynéco-obstétricales** : CGL et FPLD2 s'associent à un syndrome des ovaires polykystiques compliquant la résistance à l'insuline est fréquent, avec une spanioménorrhée, un hirsutisme, des troubles possibles de la fertilité et des grossesses à risque métabolique. Une évaluation gynécologique régulière est nécessaire. La contraception exclut les oestro-progestatifs qui majorent le risque d'hypertriglycémie et doit être orientée vers des progestatifs ou un dispositif intra-utérin.

**Neuro-musculaires et rhumatologiques** : Une dystrophie musculaire, des rétractions tendineuses, une amyotrophie, une faiblesse musculaire, des douleurs articulaires ou musculaires sont présentes dans certaines formes de FPLD2. En cas de CGL, devant tout signe d'appel rhumatologique à partir de l'adolescence, la recherche de lésions osseuses en imagerie et l'évaluation du risque de fracture sera effectuée en lien avec un rhumatologue ou orthopédiste spécialisé.

## Traitement

Le diagnostic de syndrome de Dunnigan de même que celui des lipodystrophies généralisées congénitales est couvert par l'ALD31. Toutes les complications doivent être traitées spécifiquement. La nécessité d'un accompagnement psychologique doit être évaluée précocement. Sur le plan métabolique, le traitement repose d'abord et avant tout sur les mesures diététiques et le renforcement de l'activité physique. Les traitements peuvent associer :

1. hypolipémiants (statines, fibrates) avec les objectifs d'un patient à haut risque cardiovasculaire ;
2. metformine dès le stade d'intolérance au glucose ;
3. autres traitements du diabète au cas par cas ;
4. insuline en multi-injections ou par pompe sous-cutanée avec parfois des débits élevés et des difficultés au point d'injection du fait du déficit en tissu adipeux sous-cutané.
5. Dans certains cas, la métréleptine, analogue de la leptine, peut être utilisée après avis spécialisé en RCP, en une injection sous-cutanée quotidienne.
6. La chirurgie reconstructrice sera proposée dans les cas les plus invalidants au titre de l'ALD31.



Les patients seront informés de l'existence d'une association de patients lipodystrophiques (« AFLIP » et « Vaincre Dunnigan »). Idéalement, ils participeront aux programmes d'éducation thérapeutique des centres PRISIS. Ils relèvent parfois d'une reconnaissance MDPH.

”

**La prise en charge des patients atteints nécessite la collaboration de tous les acteurs de santé. Le médecin traitant, outre son rôle de dépistage et d'explication, s'assurera que le patient est pris en charge de manière optimale (ALD 31 ; MDPH) en lien avec le réseau de soins PRISIS.**



**Former, informer et soutenir**