

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

# **Syndrome lipodystrophique de Dunnigan**

**Centre de Référence des Pathologies Rares de l'Insulino-  
Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité (PRISIS)**

**Février 2021**

# Sommaire

<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT</b> .....	<b>6</b>
<b>1 INTRODUCTION</b> .....	<b>8</b>
<b>2 OBJECTIFS DU PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS</b> .....	<b>8</b>
<b>3 DIAGNOSTIC ET ÉVALUATION INITIALE</b> .....	<b>9</b>
<b>3.1 OBJECTIFS</b> .....	<b>9</b>
<b>3.2 PROFESSIONNELS IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION)</b> .....	<b>9</b>
<b>3.3 CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE/ CRITERES DU DIAGNOSTIC</b> .....	<b>9</b>
3.3.1 Critères cliniques de diagnostic et évaluation initiale .....	10
3.3.2 Eléments biologiques d'orientation .....	11
3.3.3 Imagerie .....	12
<b>3.4 CONFIRMATION GENETIQUE DU DIAGNOSTIC</b> .....	<b>12</b>
3.4.1 Mode de transmission, gène impliqué et populations à risque .....	12
3.4.2 Nature et interprétation des variants identifiés .....	13
3.4.3 Valeur diagnostique de l'analyse du gène <i>LMNA</i> .....	13
3.4.4 Modalités de réalisation de l'analyse moléculaire .....	13
<b>3.5 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL</b> .....	<b>13</b>
<b>3.6 ANNONCE DU DIAGNOSTIC ET INFORMATION DU PATIENT</b> .....	<b>14</b>
<b>3.7 CONSEIL GENETIQUE ET DEPISTAGE GENETIQUE</b> .....	<b>14</b>
3.7.1 Conseil génétique .....	14
3.7.2 Dépistage des apparentés .....	14
3.7.3 Diagnostic pré-symptomatique .....	14
3.7.4 Diagnostic prénatal .....	15
<b>3.8 EVALUATION DES COMPLICATIONS DE LA MALADIE ET DES COMORBIDITES</b> .....	<b>15</b>
3.8.1 Complications métaboliques : diabète, hypertriglycéridémie, risque de pancréatite aiguë ....	15
3.8.2 Complications hépatiques .....	16
3.8.3 Complications cardio-vasculaires .....	16
3.8.4 Complications gynécologiques, fertilité/fonction reproductive .....	17
3.8.5 Complications neuro-musculaires et rhumatologiques .....	18
3.8.6 Particularités en période péri-pubertaire .....	18
<b>4 PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE</b> .....	<b>19</b>
<b>4.1 OBJECTIFS</b> .....	<b>19</b>
<b>4.2 PROFESSIONNELS IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION)</b> .....	<b>19</b>
<b>4.3 PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE</b> .....	<b>19</b>
4.3.1 Diététique et mode de vie .....	20
4.3.2 Prise en charge psychologique .....	20
4.3.3 Prise en charge médicamenteuse de l'insulino-résistance, de l'hyperglycémie et de l'atteinte hépatique .....	21
4.3.4 Prise en charge médicamenteuse de la dyslipidémie .....	21
4.3.5 Métréleptine .....	22
4.3.6 Prise en charge cardio-vasculaire .....	23
4.3.7 Prise en charge gynécologique .....	23
4.3.8 Prise en charge neuromusculaire .....	24
4.3.9 Place de la chirurgie plastique .....	25
<b>4.4 ÉDUCATION THERAPEUTIQUE</b> .....	<b>26</b>
<b>4.5 RECOURS AUX ASSOCIATIONS DE PATIENTS</b> .....	<b>26</b>

<b>5</b>	<b>SUIVI.....</b>	<b>28</b>
5.1	OBJECTIFS.....	28
5.2	PROFESSIONNELS IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION).....	28
5.3	RYTHME ET CONTENU DES CONSULTATIONS.....	28
5.4	EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....	29
<b>6</b>	<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>30</b>
<b>7</b>	<b>ANNEXES.....</b>	<b>31</b>
ANNEXE 1.	LISTE DES PARTICIPANTS .....	31
ANNEXE 2.	COORDONNEES DU(DES) CENTRE(S) DE REFERENCE, DE COMPETENCE ET DE(S) L'ASSOCIATION(S) DE PATIENTS.....	32
ANNEXE 3.	MORPHOTYPE ASSOCIE AU SYNDROME DE DUNNIGAN .....	38
ANNEXE 4.	BILAN INITIAL AU DIAGNOSTIC DE SYNDROME DE DUNNIGAN.....	39
ANNEXE 5.	ARBRE DECISIONNEL DES INVESTIGATIONS CARDIOVASCULAIRES .....	40
ANNEXE 6.	MODALITES DU TRAITEMENT PAR METRELEPTINE .....	41

## Liste des abréviations

ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
AELIP	Association des Familles Affectées par les Lipodystrophies en Espagne, en Europe et en Amérique Latine
AFLIP	Association Française des Patients Lipodystrophiques
AJD	Aide aux Jeunes Diabétiques
ALAT	Alanine aminotransférase
ALD	Affection de Longue Durée
ALD31	Affections de Longue Durée (hors liste des 30 maladies)
AMH	Hormone Anti-Müllérienne
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
AP-HP	Assistance publique – Hôpitaux de Paris
APRI	Aspartate-amino-transferase to platelet ratio index
ASAT	Aspartate aminotransferase
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
CPK	Créatine PhosphoKinase
DAI	Défibrillateur Automatique Implantable
DEXA	Absorptiométrie biphotonique (Dual x-ray absorptiometry)
DPN	Diagnostic Prénatal
DPP4	Dipeptidyl Peptidase-4
ECG	Electrocardiogramme
FDA	Food and Drug Administration
FFD	Fédération Française des Diabétiques
Fib4	Fibrosis score 4 ( <a href="#">lien</a> )
FPLD	Familial Partial Lipodystrophy
FPLD2	Familial Partial Lipodystrophy type 2
FSH	Hormone Folliculo-Stimulante
GGT	Gamma Glutamyl-Transpeptidase
GLP-1	Glucagon-Like Peptide-1
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	Hémoglobine Glyquée
HDL	High Density Lipoprotein
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
HTA	Hypertension Artérielle
IGF1	Insulin-like Growth Factor-1
IMC	Indice de Masse Corporelle

IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LDL	Low Density Lipoprotein
LGE	Late Gadolinium Enhancement
LH	Hormone Lutéinisante
LMNA	Gène de la lamine A / C
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
NASH	Stéato-Hépatite Non Alcoolique
NFS	Numération Formule Sanguine
NT pro-BNP	N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Association
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PAL	Phosphatases Alcalines
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PNNS	Plan National Nutrition Santé
PPS	Projet Personnalisé de Scolarisation
PRISIS	Pathologies Rares de l'Insulino-Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SGLT2	Cotransporteurs Sodium-Glucose de Type 2
SHBG	Sex-Hormone Binding Globulin
SOPK	Syndrome des Ovaires Polykystiques
TDM	Tomodensitométrie
TGO	Glutamate-oxaloacetate-transaminase
TGP	Glutamate-pyruvate-transaminase

# Synthèse à destination du médecin traitant

## Introduction

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.

## Diagnostic

**Clinique** : L'examen clinique, et notamment l'inspection en sous-vêtements, est la clef du diagnostic. 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 adipeux sous-cutané des membres et du tronc (lipoatrophie) 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 lipoatrophie en réduisant le tissu adipeux sous-cutané augmente la visibilité des veines et accentue les reliefs musculaires (mollets hypertrophiques). Au niveau péri-huméral elle donne un aspect en « coup de hache » des reliefs bicipitaux lorsque les bras sont étendus en croix. 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.

**Biologique** : La biologie montre fréquemment une hypertriglycéridémie, un HDL-cholestérol bas, une hyperinsulinémie, une intolérance au glucose ou un diabète, 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.

**Génétique** : Le diagnostic de lipodystrophie étant évoqué, le patient sera orienté vers une consultation spécialisée pour séquençage du gène *LMNA* et/ou des gènes impliqués dans les autres formes de FPLD. Une fois le diagnostic génétique porté, le dépistage des apparentés peut être réalisé dès l'âge de 10 ans, en fonction de la sévérité des formes familiales.

Le patient doit bénéficier régulièrement d'un dépistage et du suivi pluridisciplinaire des différentes complications notamment métaboliques et cardiaques, parfois présentes dès le diagnostic, en lien avec un centre de référence ou de compétence PRISIS.

## Complications

**Métaboliques** : Une hypertriglycéridémie 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. 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.

**Hépatiques** : Une stéatose est fréquente 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** : 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'hypertriglycéridémie 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.

### Traitement

Le diagnostic de syndrome de Dunnigan 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). Idéalement, ils participeront aux programmes d'éducation thérapeutique des centres PRISIS. Ils relèvent parfois d'une reconnaissance MDPH.

### Conclusion

La prise en charge des patients atteints d'un syndrome de Dunnigan 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. Il pourra s'appuyer sur les différents éléments de ce PNDS.

# 1 INTRODUCTION

Le syndrome lipodystrophique de Dunnigan, ou FPLD2 pour *Familial Partial LipoDystrophy type 2*, est une maladie génétique rare caractérisée :

-par une atrophie partielle du tissu adipeux sous-cutané corporel atteignant les membres et le tronc, contrastant avec une adiposité du visage et du cou, et

-par des troubles métaboliques dominés par une résistance à l'insuline et une hypertriglycéridémie.

Le syndrome de Dunnigan appartient au groupe des *laminopathies*, maladies rares liées aux variants pathogènes du gène *LMNA* codant les lamines de type A. Ces protéines exprimées dans le noyau de toutes les cellules différenciées sont impliquées dans la régulation de l'expression des gènes et dans la différenciation cellulaire. Les phénotypes laminopathiques sont très variables selon le variant pathogène en cause : syndromes lipodystrophiques partiels, cardiopathies, myopathies, neuropathies, syndromes de vieillissement accéléré. Ce PNDS traitera du syndrome lipodystrophique partiel de Dunnigan, associé ou non à des atteintes du muscle squelettique ou cardiaque.

Le syndrome de Dunnigan est de transmission autosomale dominante. Le diagnostic moléculaire repose sur la mise en évidence d'un variant pathogène de *LMNA*, le plus souvent une substitution au niveau du codon 482 dans les formes typiques de la maladie.

La prévalence du syndrome de Dunnigan est mal connue. Elle a été estimée à environ 1 cas/100 000 habitants en Europe mais la maladie est probablement largement sous-diagnostiquée.

En dehors du morphotype lipodystrophique, le phénotype métabolique de la maladie, qui s'installe progressivement à partir de la puberté est peu spécifique (insulino-résistance, diabète, hypertriglycéridémie, stéatose hépatique, syndrome des ovaires polykystiques chez la femme), ce qui peut entraîner un retard de diagnostic et de prise en charge.

Le diagnostic de syndrome de Dunnigan nécessite une prise en charge à 100% au titre de l'ALD31, et la mise en place d'un suivi pluridisciplinaire, de façon à limiter la progression des complications et à dépister le plus précocement possible les co-morbidités associées. Il est donc important de savoir reconnaître les particularités de cette maladie multi-systémique.

## 2 OBJECTIFS DU PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'exposer aux professionnels concernés les modalités actuelles optimales de prise en charge diagnostique et thérapeutique et le parcours de soins d'un patient atteint du syndrome lipodystrophique de Dunnigan. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire.

Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'Assurance Maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas particuliers, toutes les comorbidités ou complications, toutes les spécificités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers,



etc. ni revendiquer l'exhaustivité des prises en charge, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint du syndrome lipodystrophique de Dunnigan. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de la HAS (<http://www.has-sante.fr>).

## **3 DIAGNOSTIC ET ÉVALUATION INITIALE**

### **3.1 Objectifs**

- Permettre le diagnostic du syndrome de Dunnigan le plus tôt possible
- Guider la conduite à tenir pour le dépistage des différentes atteintes d'organe
- Aider à la mise en place des différentes étapes de la prise en charge thérapeutique pour les différents aspects de la maladie
- Donner les principales compétences éducatives à acquérir
- Indiquer comment organiser le dépistage familial
- Informer sur les outils de prise en charge du retentissement psychologique, socio-professionnel et familial de la maladie
- Procurer les coordonnées des associations de patients
- Présenter les modalités de suivi de la maladie
- Compléter le formulaire de prise en charge à 100% (ALD31) dès le diagnostic

### **3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)**

Le diagnostic du syndrome de Dunnigan est le plus souvent suspecté par le médecin de famille, un endocrinologue ou un diabétologue devant un morphotype évocateur et des troubles métaboliques.

Néanmoins, selon les signes d'appel rapportés par les patients ou les familles, tous les spécialistes peuvent suspecter le diagnostic, qui devra être confirmé par l'analyse de génétique moléculaire, après obtention du consentement du patient.

L'évaluation initiale et la prise en charge puis l'accompagnement du patient et de sa famille nécessitent une coopération pluridisciplinaire qui fait intervenir différents médecins spécialistes (endocrinologue/diabétologue, cardiologue, neuro-myologue, rhumatologue, gynécologue, néphrologue, ophtalmologue, dermatologue, hépato-gastro-entérologue, pédiatre, généticien, orthopédiste, chirurgien plasticien, radiologue, biologiste, médecin du travail, autres) et d'autres professionnels du domaine paramédical et social (pharmacien(ne), infirmier(ère), psychologue, diététicien(ne), kinésithérapeute, podologue, assistant(e) social(e), autres) selon les besoins.

Ces professionnels travaillent conjointement avec le médecin généraliste pour une prise en charge globale du patient.

### **3.3 Circonstances de découverte/ critères du diagnostic**

### 3.3.1 Critères cliniques de diagnostic et évaluation initiale

Le motif de consultation est variable. Le plus souvent, la maladie est évoquée chez une femme jeune qui consulte pour des plaintes liées à son morphotype, à des troubles des règles ou un hirsutisme, parfois à un syndrome algique (myalgies, douleurs au niveau des mains en particulier). Il faut aussi penser au diagnostic et rechercher une lipodystrophie clinique chez un patient qui consulte pour des troubles de la tolérance au glucose ou un diabète atypique (sans auto-anticorps, chez un sujet jeune, sans surpoids, avec des signes cliniques et biologiques d'insulino-résistance et des antécédents familiaux). La maladie peut aussi, plus rarement et plutôt dans les formes complexes de laminopathie, se révéler par des signes cardiaques ou myopathiques. La suspicion du diagnostic est clinique. Elle repose sur un interrogatoire et un examen clinique soigneux.

#### Contexte familial

L'inspection est essentielle. L'interrogatoire doit recueillir les antécédents familiaux et personnels :

- non seulement de troubles morphologiques,
- mais aussi de troubles métaboliques (diabète, hypertriglycéridémie, pancréatite aiguë),
- d'athérosclérose précoce (cardiopathie ischémique, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, accident vasculaire cérébral ou accident ischémique transitoire),
- et de cardiomyopathie et/ou troubles rythmique et conducteur (mort subite dans la famille, insuffisance cardiaque, pose de pacemaker ou de défibrillateur, ou de maladie neuromusculaire),

La réalisation d'un arbre généalogique résumant les antécédents permet d'évoquer le caractère familial de la maladie.

#### Lipodystrophie

La lipodystrophie peut être notée à l'inspection dès la période péri-pubertaire chez les femmes ; elle est en général plus discrète chez les hommes. Elle associe une atrophie du tissu adipeux sous-cutané des membres et du tronc (lipoatrophie) et une accumulation de tissu adipeux, qui siège au niveau du visage et du cou ainsi qu'au niveau des régions axillaires et pubiennes. Le visage peut prendre un aspect cushingoïde avec double menton, comblement des creux sus-claviculaires et parfois bosse de bison. La lipoatrophie, qui peut être présente dès l'enfance, accentue les reliefs musculaires et augmente la visibilité des veines. Au niveau péri-huméral elle donne un aspect en « coup de hache » des reliefs bicipitaux lorsque les bras sont étendus en croix. Le morphotype général est pseudo-athlétique avec des mollets souvent hypertrophiés, un relief fessier très accentué, des seins peu développés, un ventre plat (**Annexe 3**). Cependant, la paroi musculaire abdominale peut être amyotrophique conduisant à une protrusion abdominale, ce d'autant qu'il existe une accumulation de graisse au niveau intra-abdominal (graisse viscérale), et fréquemment une hépatomégalie stéatosique. De petits lipomes sous-cutanés peuvent être présents au niveau de l'abdomen et/ou des membres.

L'indice de masse corporelle est en général normal. La mesure de l'épaisseur des plis sous-cutanés à l'adipomètre (pince de Harpenden) peut aider au diagnostic ; chez les femmes, des valeurs inférieures à 7 mm au niveau tricipital au membre supérieur sont évocatrices de lipoatrophie en l'absence de dénutrition.

#### Autres éléments dysmorphiques et/ou d'inspection

Les épaules sont souvent plus larges que le bassin chez les femmes, et les membres inférieurs souvent plus courts que ne le voudrait la longueur du tronc. Les extrémités et notamment les mains sont en général petites et larges avec des doigts courts et légèrement infiltrés. Un

*acanthosis nigricans* est fréquent en particulier au niveau des aisselles et des zones de frottement (ceinture, nuque), ainsi que les acrochordons (*molluscum pendulum*), notamment axillaires.

### Signes neuro-musculaires et ostéoarticulaires

L'hypertrophie musculaire est quasi-constante dans le syndrome de Dunnigan. Elle prédomine aux membres et est cliniquement majorée par la lipoatrophie, en particulier au niveau des mollets. Il peut exister des plaintes fonctionnelles, telles que des myalgies, des crampes, un déficit musculaire modéré des ceintures et des rétractions tendineuses (cf paragraphe 3.8.5).

Sur le plan des atteintes nerveuses périphériques, les syndromes de compression nerveuse sont fréquents et peuvent être multifocaux (syndrome du canal carpien au poignet, ulnaire au coude, canal tarsien, meralgie paresthétique de la cuisse). Il peut aussi exister une polyneuropathie en lien avec le diabète.

Des plaintes rhumatologiques mécaniques non spécifiques (arthralgies, arthrose, tendinopathies) peuvent être observées, sans spécificité en imagerie.

### Signes cardiaques

Les signes cardiaques associés au syndrome de Dunnigan, hétérogènes et complexes, dépendent à la fois de la sévérité des complications métaboliques et du type de variant pathogène du gène *LMNA* en cause.

Ils peuvent grever le pronostic de ces patients et nécessitent une prise en charge cardiologique précoce. Les facteurs de risque cardio-vasculaire classiques, fréquemment retrouvés, qui expliquent au moins partiellement certaines d'entre elles, doivent être maîtrisés. Ils s'ajoutent aux conséquences directes de l'expression des lamines A/C pathologiques sur les vaisseaux, les valves et le muscle cardiaque.

L'interrogatoire et l'examen clinique doivent rechercher des palpitations y compris dans l'enfance, un malaise avec ou sans perte de connaissance, un angor, une dyspnée (classification NYHA), une claudication intermittente, un souffle vasculaire, une abolition des pouls périphériques. Une mesure de la pression artérielle doit être systématiquement réalisée et peut être complétée si nécessaire, par des mesures ambulatoires. Le tabagisme doit être documenté.

Les investigations cardio-vasculaires à réaliser sont présentées dans le paragraphe 3.8.3.

### Signes gynécologiques

Un syndrome des ovaires polykystiques est fréquent avec une spanioménorrhée, voire une aménorrhée, un hirsutisme, une acné, et un degré variable d'infertilité. Les complications gynécologiques et obstétricales seront abordées au paragraphe 3.8.4.

### 3.3.2 Éléments biologiques d'orientation

Les anomalies métaboliques les plus fréquemment rencontrées dans le syndrome de Dunnigan sont :

- une hypertriglycéridémie > 1,5 g/L
- un HDL-cholesterol bas < 0,5 g/L chez la femme et < 0,4 g/L chez l'homme
- une hyperinsulinémie (en tenant compte du stade pubertaire et de l'IMC du patient), une intolérance aux hydrates de carbone ou un diabète ; ces anomalies sont parfois seulement démasquées à l'hyperglycémie provoquée par voie orale avec dosage de glycémie et

d'insulinémie sur deux heures, qui doit être réalisée dans tous les cas de suspicion de syndrome de Dunnigan sans diabète connu.

La négativité des auto-anticorps du diabète de type 1 doit être vérifiée. Le peptide C n'est en général pas effondré dans le diabète des patients FPLD2.

Une augmentation des transaminases TGP (ALAT) en général plus marquée que les TGO (ASAT) est fréquente, en association avec une stéatose hépatique. Les CPK peuvent être modérément élevées, rarement au-delà de 2 à 3 fois la valeur normale. La leptine est basse en regard de l'IMC. L'adiponectine sérique est basse. Chez les femmes, on retrouve souvent une hyperandrogénie d'origine ovarienne.

### 3.3.3 Imagerie

#### Tissu adipeux

L'absorptiométrie biphotonique permet de quantifier le pourcentage de masse grasse corporelle totale et segmentaire et peut être utile pour objectiver la distribution anormale du tissu adipeux. Chez les femmes :

-une valeur supérieure à 1,2 du rapport de la masse grasse tronculaire et de la masse grasse des membres inférieurs,

-une valeur de la masse grasse des membres inférieurs de moins de 25% de la masse grasse totale,

sont évocatrices de lipodystrophie partielle.

L'IRM couplée à la spectroscopie, si disponible, permet de montrer l'accumulation de graisse intra-abdominale qui est de l'ordre de 50% de la graisse abdominale totale alors que la normale est de l'ordre de 25%.

#### Autres organes

L'imagerie des autres organes vise à explorer les co-morbidités et les complications associées au syndrome de Dunnigan. Elle est détaillée au paragraphe 3.8.

Une imagerie pancréatique (TDM ou IRM) sera prescrite en cas de suspicion clinique (douleur épigastrique évocatrice) ou biologique (élévation de la lipasémie) de pancréatite aiguë.

Une imagerie surrénalienne (TDM ou IRM) pourra être réalisée en cas de doute diagnostique, dans le contexte d'une hyperandrogénie sévère ou rapidement évolutive.

## 3.4 Confirmation génétique du diagnostic

### 3.4.1 Mode de transmission, gène impliqué et populations à risque

La confirmation du diagnostic de syndrome de Dunnigan ou FPLD2, (référéncé dans les bases de données OMIM sous le numéro [#151660](#) et ORPHANET sous le code [ORPHA 2348](#)), repose sur les analyses de génétique moléculaire. Le syndrome de Dunnigan est une maladie de transmission autosomique dominante, due à des variants pathogènes du gène *LMNA* qui code la lamine A/C, une protéine de l'enveloppe nucléaire.

Le syndrome de Dunnigan peut toucher des individus de toute origine. Bien que la maladie affecte les hommes et les femmes, ces dernières présentent en général des formes cliniques plus sévères de la maladie, à la fois sur le plan de la lipodystrophie et des complications métaboliques. Certains individus, le plus souvent des hommes, peuvent rester longtemps asymptomatiques ou pauci-symptomatiques et ne pas ressentir le besoin de consulter. Cet élément est à prendre en considération au moment de la réalisation de l'enquête familiale.

### 3.4.2 Nature et interprétation des variants identifiés

Dans la majorité des formes de Dunnigan, le diagnostic génétique conduit à l'identification d'un variant pathogène faux-sens hétérozygote du gène *LMNA*. Plusieurs dizaines de variants pathogènes ont été décrits dans les différents exons du gène, mais dans plus de la moitié des cas, le variant responsable du syndrome de Dunnigan affecte l'Arginine 482 (p.Arg482Trp et p.Arg482Gln le plus fréquemment, moins souvent p.Arg482Leu). La pathogénicité des variants est établie selon les recommandations internationales de l'ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics). Il n'existe à ce jour aucun test fonctionnel utilisé en routine hospitalière pour démontrer *in vitro* la pathogénicité d'un variant *LMNA* donné.

Le gène *LMNA* est impliqué dans d'autres maladies monogéniques, en particulier la dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss, certaines cardiomyopathies dilatées, la neuropathie de Charcot-Marie-Tooth de type 2B1, la dysplasie acro-mandibulaire de type A, la dermopathie restrictive, la progéria de Hutchison-Gilford, ainsi que dans de nombreux phénotypes chevauchants entre ces différentes entités. En fonction de la nature et de la localisation de l'anomalie moléculaire de *LMNA*, le patient peut présenter certaines manifestations caractéristiques de ces différents syndromes. Une base de données appelée UMD-*LMNA*, disponible *via* un site internet dédié au gène *LMNA* (<http://www.umd.be/LMNA/>), répertorie les variants identifiés chez les patients, leurs phénotypes, et les références bibliographiques associées.

Dans de rares situations (<5% des cas selon UMD-*LMNA*), le plus souvent dues à des unions consanguines, des variants pathogènes touchant les deux allèles du gène *LMNA* ont été identifiés, en association avec des formes plus sévères de la maladie.

### 3.4.3 Valeur diagnostique de l'analyse du gène *LMNA*

On ne retrouve pas de variant du gène *LMNA* chez tous les patients présentant une symptomatologie évocatrice de syndrome de Dunnigan. Le plus souvent, l'analyse du gène *LMNA* est proposée en même temps qu'un panel de gènes impliqués dans les syndromes lipodystrophiques. Si on considère l'ensemble des patients adressés pour un syndrome lipodystrophique ou une insulino-résistance extrême, la moitié des cas restent aujourd'hui sans étiologie moléculaire identifiée après analyse de l'ensemble des gènes connus pour être impliqués dans ces pathologies.

### 3.4.4 Modalités de réalisation de l'analyse moléculaire

La prescription d'une analyse moléculaire du gène *LMNA* doit être réalisée conformément aux règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle, telles que celles validées par la HAS et définissant les modalités relatives à la prescription, l'information du patient, la signature d'un consentement libre et éclairé, la prise en charge des analyses, la communication du résultat et l'information des apparentés ([JO n°0130 du 7/6/2013](#)). La réalisation de cette analyse nécessite l'élaboration préalable d'un arbre généalogique.

## 3.5 Diagnostic différentiel

Le syndrome métabolique, très prévalent en population générale, représente le diagnostic différentiel le plus fréquent du syndrome de Dunnigan, car la lipoatrophie spécifique de la maladie est souvent méconnue ou peut être considérée cliniquement comme un morphotype androïde banal, en particulier chez les hommes.

Le syndrome de Cushing se différencie cliniquement de la FPLD2 par une amyotrophie des membres et des fesses avec des mollets grêles, une accumulation à la fois facio-tronculaire mais aussi abdominale du tissu adipeux et une érythrose faciale (cf [PNDS Syndrome de Cushing](#)). L'acromégalie peut également constituer un diagnostic différentiel en raison de l'hypertrophie musculaire et de l'épaississement des traits du visage liés à l'hypersécrétion d'IGF1 dans l'acromégalie et d'insuline dans la FPLD2.

Le syndrome de Dunnigan doit être différencié des autres syndromes lipodystrophiques. Le caractère partiel de la lipoatrophie, l'apparition péri-pubertaire du faciès cushingoïde et la transmission autosomale dominante de la maladie permettent en général de différencier le syndrome de Dunnigan des lipodystrophies généralisées congénitales, diagnostiquées le plus souvent chez de jeunes enfants issus d'unions consanguines. Le diagnostic différentiel du syndrome de Dunnigan avec les autres formes génétiques de lipodystrophies partielles peut parfois n'être corrigé que par l'analyse moléculaire d'un panel de gènes dédié aux lipodystrophies. Enfin, il existe des formes acquises de lipodystrophie partielle, qui peuvent être associées à des manifestations dysimmunitaires, en particulier des panniculites de l'enfance et/ou des hépatites auto-immunes.

### 3.6 Annonce du diagnostic et information du patient

Le diagnostic de syndrome lipodystrophique doit être annoncé au patient au cours d'une consultation, par le médecin qui a demandé l'analyse génétique. Le compte-rendu de génétique moléculaire doit être expliqué et rendu en mains propres au patient. Le patient doit être informé de la stratégie de surveillance et de traitement, et de l'intérêt d'une enquête familiale. L'annonce tiendra compte du contexte, et les informations seront abordées en plusieurs étapes, en lien avec le médecin traitant. En plus de l'accompagnement médical, le recours à un accompagnement psychologique devrait pouvoir être envisagé dans tous les cas où cela est nécessaire. Il est recommandé d'adresser le patient à l'un des centres du réseau de référence PRISIS, dont les coordonnées sont indiquées en **Annexe 2**. Le patient doit être informé de l'existence de l'Association Française des patients LIPodystrophiques (AFLIP), et si nécessaire des associations de patients atteints de diabète (AJD, Aide aux Jeunes Diabétiques ; FFD, Fédération Française des Diabétiques) et/ou de l'association internationale des patients et familles atteints de lipodystrophies (AELIP) (**Annexe 2**). Le médecin traitant complètera le formulaire de prise en charge à 100% (ALD31, cf chapitre 4).

### 3.7 Conseil génétique et dépistage génétique

#### 3.7.1 Conseil génétique

Le médecin qui rend et explique le résultat de l'analyse génétique au patient doit l'orienter vers les structures et les professionnels de santé les plus adaptés à sa prise en charge. Une consultation de conseil génétique complémentaire peut être nécessaire, en particulier pour aider au dépistage des apparentés, envisager le dépistage pré-symptomatique des descendants ou en cas de souhait de grossesse.

#### 3.7.2 Dépistage des apparentés

Le diagnostic du syndrome de Dunnigan permettant la mise en place de mesures de prévention ou de soins, le médecin prescripteur de l'analyse génétique doit organiser, en coordination avec le patient, l'information des apparentés majeurs, en accord avec la transmission autosomale dominante de la maladie et selon les modalités prévues par la législation (Article L1131-1-2 du code de la Santé Publique). Si le patient ne souhaite pas informer lui-même les membres de sa famille, le médecin lui proposera de transmettre un courrier d'information aux membres de la famille. Ce courrier portera à leur connaissance l'existence d'une maladie à caractère familial susceptible de les concerner en les invitant à se rendre à une consultation de génétique, sans dévoiler ni le nom de la personne ayant fait l'objet de l'examen initial, ni l'anomalie génétique, ni les risques qui lui sont associés.

#### 3.7.3 Diagnostic pré-symptomatique

Même si la maladie peut s'exprimer sous des formes plus ou moins sévères, en particulier en fonction du sexe et du mode de vie, le syndrome de Dunnigan a une pénétrance quasi-complète,

c'est-à-dire qu'un sujet a un risque proche de 100% d'en développer la symptomatologie s'il est porteur du variant génétique pathogène familial. De plus, un phénomène d'anticipation a été rapporté dans le syndrome de Dunnigan avec une survenue plus précoce et plus sévère des complications métaboliques au cours des générations, peut-être en partie favorisée par des facteurs environnementaux. Enfin, les complications cardio-métaboliques, dont certaines n'ont de traduction clinique que tardivement, nécessitent des examens de dépistage et de surveillance et un traitement, y compris préventif, qui doit être mis en place le plus précocement possible (cf chapitre 4).

L'ensemble de ces arguments justifie que le médecin, lorsqu'il le juge opportun en fonction du contexte familial et de la forme clinique de la maladie, puisse proposer aux patients le dépistage génétique pré-symptomatique de leurs enfants mineurs, dès l'âge pré-pubertaire (10 ans), de façon à adapter la surveillance cardio-métabolique. En accord avec la législation, cette prescription doit être effectuée dans le cadre d'une consultation individuelle par un médecin exerçant au sein d'une équipe pluridisciplinaire rassemblant des compétences cliniques et génétiques, déclarée à l'Agence de la Biomédecine. En l'absence de dépistage génétique, une surveillance clinique et biologique régulière des apparentés asymptomatiques doit être proposée, en particulier au plan métabolique (glycémie, lipides) et avant la prescription d'une contraception. De même, en cas de forme avec atteinte cardiaque familiale, on proposera systématiquement une surveillance (ECG, échographie cardiaque et enregistrement Holter) à partir de l'âge de 10 ans.

### **3.7.4 Diagnostic prénatal**

En cas de demande du couple, en particulier en présence d'une cardiomyopathie sévère associée au syndrome de Dunnigan, l'indication d'un diagnostic prénatal (DPN) pourra se discuter au cas par cas, lorsque l'anomalie confirmant le diagnostic a été clairement identifiée et que l'un des parents de l'enfant à naître est porteur. Il est recommandé dans ce cas de saisir le CPDPN (Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal), qui validera ou non l'indication, en lien avec le service de Procréation Médicalement Assistée.

## **3.8 Evaluation des complications de la maladie et des comorbidités**

Le bilan initial est synthétisé dans l'**Annexe 4**.

### **3.8.1 Complications métaboliques : diabète, hypertriglycéridémie, risque de pancréatite aiguë**

Les troubles métaboliques (insulino-résistance, troubles de la tolérance au glucose, hypertriglycéridémie) peuvent révéler la maladie et doivent être recherchés systématiquement (cf paragraphe 3.3.2). L'hypertriglycéridémie peut se développer dès la période pré-pubertaire, en particulier chez les filles. Les poussées d'hypertriglycéridémie peuvent se compliquer de pancréatites aiguës potentiellement récurrentes, favorisées par les écarts diététiques, la contraception oestro-progestative ou la grossesse. Les troubles de la tolérance au glucose associés à l'insulino-résistance évoluent vers le diabète, le plus souvent à l'âge pubertaire ou chez l'adulte.

La survenue d'un diabète nécessite une recherche des complications microangiopathiques de la maladie selon les recommandations en vigueur, notamment un fond d'œil et la recherche annuelle d'une microalbuminurie associée à un dosage de la créatininémie. Le dépistage des complications cardiovasculaires est détaillé en 3.8.3.

### 3.8.2 Complications hépatiques

La prévalence de l'atteinte hépatique est élevée : l'absence de tissu adipeux entraîne un stockage lipidique ectopique et le foie est une cible privilégiée. Ainsi, une stéatose est présente chez plus de 80% des patients atteints de syndrome de Dunnigan. Elle peut se compliquer de stéatohépatite non alcoolique (NASH), parfois associée à une fibrose pouvant évoluer vers la cirrhose. Le diagnostic doit être précoce afin de prévenir les complications d'une fibrose hépatique.

-L'examen clinique recherche une hépatomégalie évoquant une stéatose hépatique. La présence de signes de cirrhose témoigne de complications nécessitant une prise en charge hépatologique.

-Un dosage initial et un suivi annuel des transaminases, phosphatases alcalines, GGT, bilirubine totale, albuminémie, plaquettes, et temps de Quick est recommandé. Même si les marqueurs biologiques non invasifs de fibrose hépatique (Fib4, APRI) ou morphologiques (élastométrie) n'ont pas été étudiés spécifiquement dans la FPLD2, ils sont utiles comme en population générale. Le score Fib4  $[\text{Age (ans)} \times \text{ASAT (UI/L)} / \text{Plaquettes (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{[\text{ALAT (UI/L)}]}]$  ([lien](#)) sera mesuré au diagnostic puis annuellement.

- Une morphologie hépatique par échographie est indiquée au diagnostic, à répéter devant tout signe d'évolutivité clinico-biologique, pour dépister une hépatomégalie, une stéatose hépatique (foie hyperéchogène en échographie si stéatose>30%), des signes de cirrhose ([afef.asso.fr](#)).

- En cas d'hépatomégalie, d'anomalie biologique hépatique, de diagnostic de stéatose et/ou de suspicion de cirrhose, la consommation d'alcool sera proscrite. Le bilan étiologique sera complété par les sérologies HCV et HBV, le dosage de céruleoplasmine et de ferritine, la recherche des autoanticorps anti-muscle lisse, anti-noyaux, anti-LKM, anti-mitochondries, antitransglutaminase de type IgA, un dosage de la TSH et par une élastométrie.

- En cas de score Fib4>4, de classement F2 à l'élastométrie, de cytolyse avec ASAT ou ALAT> 2N, de signes évoquant une cirrhose et/ou une hypertension portale à l'échographie, le patient sera adressé en consultation d'hépatologie, si possible auprès d'un clinicien du réseau maladies rares hépatiques, afin d'évaluer l'intérêt d'une biopsie hépatique à visée diagnostique et pronostique, selon les recommandations ([HAS-Guide médecin sur cirrhoses](#)).

### 3.8.3 Complications cardio-vasculaires

Les patients présentant le phénotype classique de FPLD2 associé aux variants p.Arg482 ont principalement un risque d'athérosclérose précoce, qui peut se développer même en l'absence de diabète, parfois avant l'âge de 45 ans.

Les patients présentant des phénotypes complexes associant syndrome lipodystrophique et laminopathie du muscle strié squelettique et/ou cardiaque, le plus souvent liés à d'autres variants pathogènes de *LMNA*, ont un risque de cardiomyopathie dilatée, d'insuffisance cardiaque, de troubles de conduction, de troubles du rythme supra-ventriculaire et ventriculaire et de mort subite. Les facteurs prédictifs d'arythmies malignes/mort subite mis en évidence sont : le sexe masculin, un variant *LMNA* non faux-sens, un bloc auriculo-ventriculaire (1er degré ou haut degré), une tachycardie ventriculaire non soutenue et une dysfonction ventriculaire gauche.

Dès la suspicion du diagnostic de syndrome de Dunnigan, un électrocardiogramme de repos (ECG 12 dérivations) sera pratiqué à la recherche de signes d'ischémie, de séquelles d'infarctus, et de troubles du rythme ou de la conduction (dysfonction sinusale, bloc auriculo-ventriculaire, bloc de branche, arythmie supraventriculaire ou ventriculaire). Une échographie transthoracique doit également être pratiquée, qui permet notamment de mesurer la taille des cavités cardiaques, la fonction ventriculaire gauche et droite, la cinétique globale et segmentaire, et servira de référence pour le suivi. Le dépistage d'ischémie coronaire, par un test fonctionnel (effort ou stimulation pharmacologique) ou par un coroscanner, doit être envisagé chez ces patients à partir de l'âge de 30 ans, d'autant plus s'il existe une histoire familiale et des facteurs de risque cardio-vasculaire associés. Il sera réalisé sans délai en cas d'anomalies à l'examen clinique ou



sur l'ECG de repos. Un doppler des troncs supra-aortiques, de l'aorte et des membres inférieurs peut être proposé afin de rechercher une athérosclérose.

Ces examens de première ligne peuvent être complétés par un Holter ECG sur 24/48h selon la symptomatologie, l'ECG de repos, l'examen clinique, les antécédents familiaux, et de façon systématique si le phénotype lipodystrophique s'associe à des éléments neuromusculaires ou progéroïdes, ou si le variant *LMNA* causal n'est pas une substitution au codon 482. Cet examen a pour but de rechercher des troubles du rythme ou de la conduction paroxystiques. L'IRM cardiaque peut apporter des éléments pronostiques en détectant une diminution, même minime, de la fraction d'éjection ventriculaire gauche ou la présence d'un réhaussement tardif au Gadolinium (Late Gadolinium Enhancement ou LGE), associé à la fibrose myocardique (notamment en regard du septum inter ventriculaire). Ce signe pourrait être un marqueur précoce du risque de troubles de conduction et d'arythmies ventriculaires, qui précèdent en général l'atteinte structurelle du myocarde dans les laminopathies. Concernant les biomarqueurs, la mesure de CPK est utile pour rechercher une maladie musculaire associée. Le NT pro-BNP peut être élevé en cas de dysfonction ou dilatation ventriculaire gauche et serait associé à la survenue d'arythmies ventriculaires.

Un arbre décisionnel des investigations cardio-vasculaires est proposé en **Annexe 5**.

Par ailleurs, la lipodystrophie partielle est un facteur de risque de syndrome des apnées du sommeil, qui sera systématiquement recherché cliniquement (sommolence diurne, ronflements, asthénie, sommeil non réparateur, difficultés de concentration) et au moindre doute par la réalisation d'un enregistrement polysomnographique du sommeil, au diagnostic et durant le suivi, selon les signes évolutifs.

### 3.8.4 Complications gynécologiques, fertilité/fonction reproductive

Les patientes présentant une FPLD ont fréquemment des anomalies du cycle menstruel. Les données sont néanmoins basées sur de faibles effectifs. Plus de la moitié des patientes atteintes du syndrome de Dunnigan présenteraient un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ([Recommandations Internationales, 2018](#)).

Une oligospanioménorrhée ou une aménorrhée, ainsi qu'une hyperandrogénie doivent être recherchées dès l'adolescence. Par rapport à la majorité des patientes avec un SOPK, les patientes FPLD ont en général un indice de masse corporelle (IMC) plus bas. Selon les données cliniques, un dosage de FSH, LH, estradiol, testostérone totale et Sex-Hormone Binding Globulin (SHBG) peut être proposé. Dans le contexte de la FPLD, la SHBG est souvent abaissée du fait de l'insulino-résistance ce qui peut entraîner une sous-estimation de la testostérone totale. Il est donc intéressant de calculer la testostérone biodisponible. Le dosage de l'AMH est un indicateur de la réserve ovarienne : il est augmenté en cas de SOPK et diminué en cas de baisse de réserve ovarienne.

La réalisation d'une échographie pelvienne, si possible par voie vaginale, permet de mettre en évidence la présence d'ovaires multi folliculaires (une vingtaine) et/ou augmentés de volume selon les critères classiquement retenus pour le SOPK. Par ailleurs, ces patientes atteintes de FPLD ont un risque plus élevé que la population générale de présenter des kystes ovariens (sans les autres critères du SOPK).

Il existe très peu de données sur la fertilité de ces patientes. Dans une série de 14 femmes atteintes de FPLD2 avec variant *LMNA* Arg482, une infertilité a été rapportée dans 28% des cas.

La fertilité des hommes atteints du syndrome de Dunnigan n'a pas été rapportée dans la littérature.

Chez les patientes FPLD2, la grossesse peut se compliquer de fausses couches, de diabète gestationnel, d'hypertension artérielle, de pré-éclampsie, de mort fœtale *in utero* et de prématurité, ce risque étant supérieur à celui de femmes souffrant d'un SOPK non associé au syndrome de Dunnigan. Par ailleurs, les risques d'hypertriglycéridémie et de pancréatite aiguë sont accrus au cours de la grossesse.

### 3.8.5 Complications neuro-musculaires et rhumatologiques

Par complications neuromusculaires, nous ne parlons pas ici des myalgies et crampes souvent observées dans ces affections mais de véritables dégénérescences musculaires périphériques ou d'atteintes nerveuses périphériques compliquant le diabète.

Certaines formes du syndrome de Dunnigan s'associent à une dystrophie musculaire, en particulier des ceintures. On peut constater principalement : une rétraction des tendons d'Achille ou des coudes, une difficulté à se tenir sur les talons, une tendance à marcher sur la pointe des pieds. Une amyotrophie conduisant à un déficit majeur de force musculaire peut être constatée dans certaines formes myopathiques.

Le déficit de force peut être objectivé par des difficultés d'élévation des bras au retrait des vêtements, un décollement des omoplates, un dandinement à la marche et/ou des difficultés à se relever de la position accroupie ou à monter les escaliers.

Une atteinte musculaire avancée peut se compliquer d'un déclin de la fonction respiratoire par atteinte des muscles respiratoires qu'il faut savoir évaluer par une exploration de la fonction respiratoire.

Les CPK sont souvent modérément élevées. L'IRM musculaire (ceinture scapulaire, mollets, quadriceps), peut montrer une amyotrophie ou une dégénérescence adipeuse de certains faisceaux musculaires en particulier au niveau des cuisses, tandis que les muscles des mollets sont hypertrophiés avec une disparition pratiquement totale du tissu adipeux sous-cutané. Un électromyogramme doit alors être réalisé pour confirmer l'atteinte myopathique. Il montre parfois des perturbations myogéniques. La réalisation d'une biopsie musculaire sera discutée en consultation spécialisée.

Dans le cas de syndromes de compression nerveuse ou de neuropathie diabétique, outre les signes cliniques (paresthésies, douleurs, troubles de la sensibilité périphérique, abolition des réflexes ostéo-tendineux), l'électromyogramme peut montrer une diminution des vitesses de conduction et/ou un allongement des latences distales. Des signes de dysautonomie (hypotension orthostatique, absence de variation du rythme cardiaque à l'effort, retard de vidange gastrique, troubles du transit intestinal, neuropathie vésicale, dysfonction érectile chez l'homme) peuvent être observés lorsque le diabète est ancien et mal contrôlé.

Sur le plan rhumatologique, le bilan d'imagerie sera orienté par la clinique et ciblera les régions symptomatiques.

### 3.8.6 Particularités en période péri-pubertaire

La lipohypertrophie faciotronculaire et la lipoatrophie périphérique débutent le plus souvent en période péri-pubertaire et s'accompagnent des complications métaboliques. La période pubertaire est à risque de décompensation du diabète. Une surveillance rapprochée est nécessaire lors de cette période à la fois au plan métabolique et hépatique afin d'introduire des mesures préventives ou thérapeutiques et de contre-indiquer les traitements à risque de décompensation métabolique (oestroprogestatifs). Il convient de proposer un suivi psychologique compte tenu de l'image du corps qui peut être source de mal-être. L'apparition des signes en période pubertaire et la problématique de la contraception peuvent justifier la réalisation du diagnostic génétique présymptomatique à partir de l'âge de 10 ans en fonction du contexte familial. En son absence, une information non alarmante sur les mesures préventives et la surveillance sera donnée.

## 4 PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

### 4.1 Objectifs

Le syndrome de Dunnigan est une maladie chronique, évolutive et systémique. Il nécessite le plus souvent un traitement de plus de six mois et un traitement qui peut être particulièrement coûteux. De ce fait, une prise en charge à 100% en ALD31 est nécessaire.

Les objectifs de prise en charge sont :

- Dépister et traiter précocement les anomalies métaboliques en adaptant le traitement à l'évolution de la maladie
- Organiser la prise en charge multi-disciplinaire de la maladie en fonction des co-morbidités et complications
- Vérifier l'observance thérapeutique et dépister les effets secondaires
- Intégrer précocement l'éducation thérapeutique à la prise en charge du patient, de ses parents, de son entourage
- Inclure le patient et sa famille dans le processus de décision, afin de favoriser le lien de confiance et l'adhésion à la stratégie thérapeutique.
- Discuter, selon les cas, de participer à un essai thérapeutique.
- Expliquer les résultats d'analyse moléculaire et organiser le dépistage familial lors du diagnostic et au cours du suivi.
- Évaluer la qualité de vie, l'estime de soi, les relations sociales, le retentissement psychologique, les conséquences scolaires ou socioprofessionnelles. Améliorer la qualité de vie aux âges pédiatriques et adultes et lors de la grossesse.
- Proposer un suivi psychologique s'il s'avère nécessaire.
- Proposer une prise en charge esthétique si besoin.
- Orienter la famille et le patient vers des groupes d'entre-aide et/ou des associations de patients.
- Organiser le suivi en lien avec le médecin traitant de ville.
- Assurer si nécessaire le lien avec le médecin scolaire/ le médecin du travail.
- Evaluer avec le patient la nécessité éventuelle d'une reconnaissance en qualité de travailleur handicapé (<http://www.firendo.fr/prise-en-charge-du-patient/vivre-avec-une-maladie-rare/>).

### 4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge est multidisciplinaire, coordonnée entre médecin traitant, médecins spécialistes et professionnels du domaine paramédical et social comme présenté dans le chapitre diagnostic. Le médecin spécialiste référent est le plus souvent un endocrinologue-diabétologue. Les infirmier(e)s et diététicien(ne)s, en particulier impliqué(e)s dans l'éducation thérapeutique, et/ou le suivi de l'observance, ont un rôle important pour la mise en place de la prise en charge et le suivi.

La discussion de l'indication et le suivi d'un éventuel traitement par métréleptine doit se faire selon les recommandations de la HAS en coordination avec le Réseau de Référence des Maladies Rares PRISIS. La liaison avec le pharmacien responsable de la dispensation du traitement est nécessaire (cf chapitre 4.3.5).

### 4.3 Prise en charge thérapeutique

### 4.3.1 Diététique et mode de vie

La base de la prise en charge repose sur les mesures hygiéno-diététiques, qui sont à mettre en place le plus tôt possible dès le diagnostic, avant que n'apparaissent les complications, si possible en collaboration avec un(e) diététicien(ne). En cas de lipodystrophie, la diminution de la capacité du tissu adipeux à stocker l'excédent énergétique joue un rôle important dans le développement des troubles métaboliques. Il faut donc éviter toute situation où l'apport énergétique alimentaire est supérieur aux dépenses.

La répartition des apports nutritionnels conseillés est la suivante ([ANSES PNNS 2016](#) et [ANSES PNNS 2020](#) pour les enfants de 4 à 17 ans) :

- 40 à 55 % glucides en privilégiant les glucides complexes à index glycémique bas (< 55), tels que légumineuses, blé, quinoa, riz et pâtes complètes.

- 35 à 40 % de lipides, en favorisant les acides gras mono et polyinsaturés, dont les oméga 3 (huiles de noix, colza, soja, poissons gras) et en limitant les acides gras saturés (charcuterie, fromage, beurre, crème fraîche).

- 10 à 20 % de protéines.

- Les légumes sont indispensables pour leur apport en fibres.

- Les glucides simples des produits sucrés sont à limiter au maximum (5 % de la ration).

Par ailleurs :

- Limitation / éviction des boissons alcoolisées et/ou sucrées pour limiter l'hypertriglycéridémie et la stéatose hépatique.

- Tabac fortement déconseillé compte tenu du risque cardiovasculaire élevé.

Ces recommandations seront adaptées et individualisées selon le contexte physiologique (croissance, grossesse, allaitement), l'IMC, la présence d'un diabète et/ou d'hypertriglycéridémie et de l'adhésion du patient aux règles hygiéno-diététiques.

En cas d'hypertriglycéridémie sévère, un régime strict sans sucre rapide, sans alcool, pauvre en fructose, limité en glucides non raffinés et avec une restriction lipidique <20 % est recommandé. La restriction calorique peut améliorer les troubles métaboliques.

Chez les enfants ou les adultes dénutris, les préparations sous forme de poudre, les huiles et margarines à base de triglycérides à chaîne moyenne peuvent être utilisés pour assurer les besoins énergétiques.

Une attention particulière doit être portée aux troubles du comportement alimentaire (à type de boulimie) qui sont favorisés par la dysfonction du tissu adipeux et le déficit en leptine et renforcés par le retentissement psychologique de la lipodystrophie.

En ce qui concerne l'activité physique, un examen cardiovasculaire doit être réalisé chez tous les sujets lipodystrophiques avant la mise en place d'un programme d'activité physique (cf paragraphe 3.8.3). Les patients lipodystrophiques doivent être encouragés à faire une activité physique régulière, au minimum 3h30 par semaine (1 heure par jour pour les enfants ; [ANSES PNNS 2020](#)), adaptée selon les complications, en particulier cardio-vasculaires, et la fatigabilité musculaire. L'activité physique sera associée aux exercices d'étirement. Le type d'activité physique sera adapté aux plaintes et capacités fonctionnelles des patients (douleurs, fatigabilité musculaire à l'effort).

### 4.3.2 Prise en charge psychologique

La qualité de vie, l'estime de soi, les relations sociales, les conséquences scolaires ou socioprofessionnelles de la maladie doivent être évaluées. Selon les situations et la perception de la maladie, une prise en charge psychologique peut s'avérer nécessaire, en particulier lors de

l'annonce diagnostique, lors d'évènements de vie particuliers (adolescence, transition pédiatrie-médecine d'adulte, grossesse), en fonction de l'acceptation de la maladie (perception de l'image de soi, complications). Orienter la famille et le patient vers les associations de patients peut être utile. L'évaluation psychologique sera intégrée aux programmes d'éducation thérapeutique.

### **4.3.3 Prise en charge médicamenteuse de l'insulino-résistance, de l'hyperglycémie et de l'atteinte hépatique**

#### **Prise en charge de l'insulinorésistance et de l'hyperglycémie**

Un traitement par metformine peut être introduit en cas d'anomalie du métabolisme glucidique (hyperglycémie modérée à jeun >1g/l ou intolérance aux hydrates de carbone avec glycémie sous HGPO >1,40g/L) (prescription hors AMM validée).

Le traitement du diabète dans le contexte des lipodystrophies repose le plus souvent sur une polymédication. La metformine et les thiazolidinediones (non disponibles en France) représentent les molécules les plus utilisées pour lutter contre l'insulino-résistance. Les données d'efficacité publiées demeurent cependant limitées. L'utilisation du traitement insulinique est fréquente avec le plus souvent un recours à de fortes doses et/ou à des formulations concentrées (U-200, U-500 en ATU), y compris en pompe sous-cutanée, sous réserve de l'encadrement par une équipe spécialisée. Par ailleurs, des anomalies de diffusion insulinique avec un risque d'hypoglycémies pourraient être théoriquement observées lors de l'administration d'insuline Glargine ou Degludec dans des zones de lipoatrophie. En effet, la longue durée d'action de ces insulines repose sur l'existence de tissu adipeux sous-cutané.

Les données publiées restent très limitées pour d'autres molécules hypoglycémiantes utilisées en clinique chez l'adulte telles que les analogues du GLP-1, les inhibiteurs de la DPP4 ou du SGLT2. Chez l'enfant, ces molécules pourront aussi être utilisées, malgré l'absence d'AMM, sous surveillance.

Les analogues du GLP-1 ont montré une action bénéfique sur le contrôle des glycémies chez certains patients atteints de FPLD2. Une diminution des besoins en insuline et un impact favorable sur la faim et l'hyperphagie ont été rapportés (études de cas). Chez les sujets FPLD de poids normal, une attention particulière devra être apportée à la perte de poids. En l'absence de cohorte significative de patients atteints du syndrome de Dunnigan et traités par les analogues GLP-1, il convient d'évaluer le risque de pancréatite aiguë, qui dépend essentiellement de l'hypertriglycéridémie préexistante. Néanmoins, une méta-analyse récente ne montre pas d'augmentation du risque de pancréatite aiguë chez les diabétiques de type 2 sous analogues du GLP1.

Les inhibiteurs du SGLT2 semblent prometteurs pour leurs effets métaboliques mais aussi pour leur impact sur les complications cardio-vasculaires, rénales et hépatiques.

#### **Prise en charge de l'atteinte hépatique**

Les règles hygiéno-diététiques seront prescrites en première intention. L'acide désoxycholique n'a pas montré d'efficacité spécifique dans le traitement de la stéatose hépatique. Les bénéfices les plus significatifs chez des patients avec FPLD ont été obtenus sous métréleptine (cf chapitre 4.3.5).

### **4.3.4 Prise en charge médicamenteuse de la dyslipidémie**

Au cours du syndrome de Dunnigan, il est très fréquemment observé une hypertriglycéridémie, parfois sévère pouvant occasionner des pancréatites aiguës, ainsi qu'une baisse du HDL-cholestérol. De façon moins fréquente, une augmentation du LDL-cholestérol peut être notée.

En raison du risque cardiovasculaire augmenté (catégorie à haut risque cardio-vasculaire), dans le syndrome de Dunnigan, l'objectif d'un LDL-cholestérol < 1,00 g/l (2.58 mmol/l) et d'un non-

HDL-cholestérol <1,30 g/l (3,35 mmol/l), en prévention primaire, est recommandé. Si le syndrome de Dunnigan s'associe à un diabète ou à un autre facteur de risque cardio-vasculaire, l'objectif de LDL-cholestérol recommandé est < 0,70 g/L (1.8 mmol/L). En prévention secondaire (maladie cardio-vasculaire avérée), l'objectif de LDL-cholestérol recommandé est < 0,55 g/L (1.4 mmol/L).

Ainsi, en accord avec les consensus français et [européen](#) en association avec les mesures hygiéno-diététiques, la prescription d'une statine en première intention sera souvent nécessaire. La dose et le choix de la molécule seront adaptés pour atteindre l'objectif de LDL-cholestérol recommandé. En cas d'intolérance aux statines, l'ezetimibe pourra être utilisé.

Devant des triglycérides plasmatiques supérieurs à 5 g/l (5,65 mmol/l), un traitement par fibrates devra être initié. En cas de réponse insuffisante, il pourra être complété par des omega-3. En raison du risque cardiovasculaire élevé des patients atteints de syndrome de Dunnigan, un traitement par fibrates peut aussi être envisagé en cas de triglycérides  $\geq$  2,00 g/l (2,26 mmol/l) et d'un HDL-cholestérol abaissé (< 0.50g /l (1.30 mmol/l) (femmes)/<0.40 g/l (1.00 mmol/l) (hommes), après avoir atteint l'objectif de LDL-cholestérol, en accord avec le [consensus européen](#). Dans ce cas, il est fortement conseillé d'utiliser le fénofibrate qui a fait la preuve de son innocuité en association avec les statines. En revanche, le gemfibrozil ne devra pas être utilisé en association avec les statines.

En raison de la présence possible d'une symptomatologie musculaire (douleurs, fatigabilité, parfois dystrophie musculaire avérée) dans le syndrome de Dunnigan, il est recommandé de doser les CPK et de vérifier la fonction hépatique avant l'introduction d'un traitement hypolipémiant. Le traitement hypolipémiant ne sera pas introduit si les concentrations de CPK sont > 5N et de transaminases > 3N. Une surveillance clinique systématique de la symptomatologie musculaire sous traitement est recommandée.

Il est nécessaire de pratiquer un contrôle du bilan lipidique et hépatique, ainsi que des CPK en cas de plainte musculaire, 2 à 3 mois après toute initiation d'un traitement hypolipidémiant (statines, fibrates) puis 1 à 2 fois par an au cours du suivi ultérieur.

#### 4.3.5 Métréleptine

La métréleptine est un médicament analogue de la leptine. C'est le seul traitement spécifique des syndromes lipodystrophiques à ce jour. Il vise à améliorer les complications métaboliques de ces maladies, en partie liées au déficit hormonal adipocytaire, mais ne permet pas de reconstituer le tissu adipeux atrophique. Il n'a pas fait l'objet d'études contrôlées dans ces maladies rares.

Dans les lipodystrophies partielles, son efficacité sur l'HbA1c, la triglycéridémie, les paramètres hépatiques a principalement été observée chez les patients présentant des complications non contrôlées par les traitements standards avec une leptinémie basse eu égard à l'IMC. La métréleptine améliore l'hyperphagie et fait perdre du poids aux patients déficients en leptine, ce qui peut aussi avoir un effet favorable sur l'accumulation facio-tronculaire du tissu adipeux dans le syndrome de Dunnigan.

Chez les patients avec une lipodystrophies partielle confirmée, la métréleptine a obtenu une autorisation de mise sur le marché en France, en complément d'un régime alimentaire, comme traitement substitutif pour traiter les complications associées à un déficit en leptine :

- chez l'adulte et l'enfant de douze ans ou plus,
- en cas de complications métaboliques insuffisamment contrôlées par le traitement standard

Il s'agit d'une option thérapeutique soumise à prescription hospitalière. L'initiation et le renouvellement de la métréleptine est réservée aux spécialistes en pédiatrie ou en endocrinologie, diabétologie et nutrition.

Il est recommandé que l'indication soit validée et régulièrement ré-évaluée au cours de réunions de concertation pluridisciplinaire du Centre de Référence Maladies Rares PRISIS. Le dosage initial de leptinémie doit être documenté.

Il s'agit d'un traitement injectable quotidien, contraignant et coûteux. Les caractéristiques du produit, son mode d'administration et ses effets secondaires sont résumés dans l'**Annexe 6**.

#### 4.3.6 Prise en charge cardio-vasculaire

La prise en charge en prévention primaire de l'athérosclérose rejoint celle des facteurs de risque cardio-vasculaires fréquemment associés aux FPLD. Les complications métaboliques sont à prendre en charge selon les recommandations actuelles, en insistant sur l'importance des mesures diététiques et de l'activité physique. L'exercice physique doit être encouragé en l'absence de contre-indication cardiaque, dès l'adolescence. La prise en charge de la dyslipidémie est discutée dans un paragraphe spécifique ainsi que celle du diabète. Le traitement de l'hypertension artérielle suit les recommandations en population générale, toutefois une attention doit être portée aux traitements bêtabloquants et antagonistes calciques bradycardisants, en raison de l'existence possible d'un trouble de conduction de haut degré chez ces patients.

En prévention secondaire, la stratégie de revascularisation coronaire est confiée aux cardiologues experts. La prise en charge de la cardiomyopathie et/ou des troubles du rythme et de conduction relève de cardiologues habitués à la prise en charge des laminopathies. En effet, par rapport aux autres étiologies de cardiomyopathie, les troubles du rythme et/ou de conduction peuvent être précoces, et précéder l'atteinte structurelle du myocarde. L'implantation d'un défibrillateur automatique implantable (DAI) en prévention primaire est donc en général précoce en cas de cardiomyopathie liée à un variant *LMNA*. Un algorithme de stratification du risque de mort subite et d'arythmie maligne, a été proposé en prévention primaire pour optimiser les indications de pose du DAI (<https://lmna-risk-vta.fr>).

A l'issue du bilan initial, le suivi par le cardiologue référent sera adapté selon l'histoire personnelle et familiale du patient ainsi que le génotype. Il comprendra au minimum annuellement : un examen clinique, une mesure de la pression artérielle, et un ECG 12 dérivations. En cas de cardiomyopathie avérée et/ou de troubles du rythme/de conduction, la fréquence des examens indispensables (échographie cardiaque transthoracique et Holter ECG 24/48h) sera évaluée en collaboration avec le cardiologue spécialiste.

#### 4.3.7 Prise en charge gynécologique

##### **Anomalies du cycle, contraception et fertilité**

Chez les adolescentes et les femmes présentant une FPLD2, la prise en charge du SOPK rejoint les recommandations récentes : modifications du mode de vie avec perte de poids si surpoids ou obésité, et intensification de l'activité physique. La metformine, traitement insulino-sensibilisateur, peut permettre d'améliorer la régularité des cycles menstruels et éventuellement l'hyperandrogénie.

Les traitements anti-androgéniques sont à proposer aux patientes en cas d'hirsutisme et/ou d'acné invalidants. Chez ces patientes, le traitement de première intention n'est pas la pilule oestroprogestative. En effet, en raison de l'hypertriglycéridémie fréquente, la prise d'estrogènes par voie orale est contre-indiquée en raison du premier passage hépatique. Selon l'intensité de l'hyperandrogénie, un traitement progestatif anti-gonadotrope associé à un estrogène transdermique peut être prescrit. S'il s'agit de l'acétate de cyprotérone, une information orale et écrite sur le risque de méningiome doit être fournie à la patiente, et signée par le médecin et la patiente ([lien](#)). Une IRM cérébrale doit être réalisée avant d'initier le traitement. La prescription de spironolactone (hors AMM) peut être envisagée mais elle doit être associée systématiquement à une contraception. Si l'hirsutisme est marqué, une épilation laser (électrolyse ou photo épilation),

est conseillée et doit être prise en charge au titre de l'ALD31. Une demande d'entente préalable sera faite auprès du médecin conseil de la Sécurité Sociale.

Concernant la contraception, les patientes FPLD2 sont à haut risque cardio-vasculaire (diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie, précocité des événements athérosclérotiques). Une contraception progestative ou non hormonale est conseillée.

Chez les patientes FPLD2 présentant une infertilité anovulatoire en lien avec un SOPK, le traitement par metformine peut être proposé mais le traitement par citrate de clomifène est plus efficace pour induire le recrutement folliculaire et favoriser la fertilité. Le bénéfice du traitement par métréleptine sur la fertilité chez les patientes FPLD2 n'a pas été évalué.

## **Grossesse**

Les patientes présentant une FPLD2 doivent pouvoir bénéficier d'une consultation pré-conceptionnelle avec une équipe médicale qui connaît les lipodystrophies et la gestion du diabète au cours de la grossesse. Pendant la grossesse, elles doivent être suivies conjointement dans un centre spécialisé dans la prise en charge des lipodystrophies, et dans une maternité de préférence de niveau 2 ou 3.

En pré-conceptionnel, il convient de porter une attention particulière aux traitements et d'arrêter les traitements présentant une potentielle tératogénicité (statines, fibrates, anti-hypertenseurs). En cas de diabète pré-existant, l'hémoglobine glyquée (HbA1c) pré-conceptionnelle devra être, comme dans le diabète de type 2, inférieure à 6,5%. Le niveau de triglycérides doit également être mesuré pour avoir un taux de référence avant le début de la grossesse. Le traitement par metformine sera arrêté dès le diagnostic positif de grossesse.

Pour les patientes sous métréleptine, la poursuite ou non de ce traitement pendant la grossesse doit être discutée sachant que :

- La tératogénicité de la leptine n'est pas connue
- L'arrêt du traitement comporte un risque lié à l'insulino-résistance extrême pendant la grossesse avec des difficultés prévisibles de gestion du diabète ainsi que de rebond de l'hypertriglycéridémie majorant le risque de pancréatite aiguë

Pendant la grossesse, il est indispensable, chez les patientes FPLD2 non diabétiques, de faire une glycémie à jeun dès le début de la grossesse. Le diabète peut nécessiter des doses très importantes d'insuline, surtout à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse. La reprise de la metformine à partir du 2<sup>ème</sup> trimestre est parfois nécessaire lorsque le traitement par insuline n'est pas suffisant (données de tératogénicité rassurantes). La surveillance régulière des mensurations échographiques fœtales est indispensable, pour ne pas méconnaître une macrosomie fœtale. La pression artérielle doit être monitorée au moins une fois par mois, afin de ne pas méconnaître une HTA gravidique voire une pré-éclampsie. La mesure des triglycérides est préconisée tous les mois, s'il est supérieur à 5 g/L avant la grossesse. Une concentration de triglycérides supérieure à 10 g/L confère un risque de pancréatite aiguë. Une prise en charge diététique adaptée doit alors être instaurée en évitant une réduction des apports lipidiques en dessous des recommandations chez la femme enceinte. Pour des valeurs de triglycérides supérieures à 10 g/l, un traitement par acides gras oméga 3 pourra être proposé et en cas de persistance de chiffres élevés de triglycérides, l'avis d'un centre expert sera demandé.

L'introduction ou la reprise de la métréleptine peut se discuter en cours de grossesse, en cas de diabète ou d'hypertriglycéridémie difficiles à équilibrer, après discussion pluridisciplinaire avec le centre expert.

### **4.3.8 Prise en charge neuromusculaire**

La prise en charge des symptômes musculaires de type myalgies et crampes musculaires relève du traitement antalgique en respectant les paliers (en fonction de l'intensité de la douleur, de sa



localisation, du contexte, des facteurs associés, de l'âge du patient et ses comorbidités), de traitements décontracturants, de massages antalgiques et de l'optimisation des manifestations métaboliques.

Dans les formes de syndrome de Dunnigan associées à une dégénérescence musculaire, aucun traitement physiopathologique permettant d'améliorer l'amyotrophie et la dégradation de la force musculaire n'est disponible. Les options thérapeutiques actuelles, à mettre en place en coordination avec une consultation pluridisciplinaire neuromusculaire comprennent :

- la kinésithérapie avec étirements, massages et renforcement musculaire doux pour prévenir et stabiliser les rétractions tendineuses et le déclin musculaire.
- des aides mécaniques (cannes, orthèses, déambulateur et fauteuil roulant) selon les besoins pour maintenir la marche le plus longtemps possible.
- la chirurgie des rétractions tendineuses (achilléennes surtout) et des scolioses sévères, après évaluation de la fonction respiratoire et kinésithérapie respiratoire si nécessaire, aide à la toux et ventilation non invasive.

Par ailleurs, la vaccination antigrippale et anti-pneumococcique doit être à jour chez les patients présentant une atteinte respiratoire. L'usage de myorelaxants dépolarisants (succinylcholine) et d'anesthésiques volatiles (halothane, isoflurane) doit être évité lors des procédures chirurgicales dans les laminopathies musculaires (risque théorique d'hyperthermie maligne).

Le traitement antalgique des douleurs neuropathiques peut comprendre des antiépileptiques (gabapentine, prégabaline), certains antidépresseurs (clomipramine, imipramine, amitriptyline, duloxétine), et des médicaments topiques pour les douleurs localisées (emplâtres à la lidocaïne). En cas de syndrome canalaire, une indication chirurgicale (endoscopique) peut être posée avec le spécialiste.

#### **4.3.9 Place de la chirurgie plastique**

Le syndrome de Dunnigan associe une atrophie du tissu adipeux sous-cutané touchant les membres et le tronc et son accumulation au niveau facio-tronculaire. L'absence de tissu adipeux ou sa redistribution corporelle induisent des bouleversements de l'apparence physique, qui peuvent être stigmatisants. Chez la femme par exemple, la diminution ou l'absence de tissu mammaire induite par la lipodystrophie, l'hypertrophie musculaire des membres ainsi que l'aspect cushingoïde du visage peuvent avoir un fort impact psychologique, ces particularités de répartition du tissu adipeux étant souvent vécues comme une atteinte à la féminité. Les thérapeutiques médicamenteuses classiques n'ont pas d'effet significatif sur la redistribution du tissu adipeux. Même si peu de données objectives sont disponibles, le traitement par métréleptine pourrait diminuer le volume du tissu adipeux facial, probablement en lien avec la perte de masse grasse sous traitement.

En cas de retentissement psychologique significatif chez l'adulte, une consultation avec un chirurgien plasticien, familier des lipodystrophies, pourra être proposée au patient. La chirurgie reconstructrice, qui peut agir sur les composantes hypertrophique et atrophique de la lipodystrophie permet d'apporter une féminisation corporelle souvent recherchée par les patientes. Les zones d'hypertrophie graisseuse, souvent situées au niveau du visage, des racines des membres et de la région pubienne sont traitées par lipoaspiration ou résection chirurgicale (dermo-lipectomie). Les zones atrophiques, situées essentiellement au niveau de la région mammaire et des membres, peuvent être traitées par injection de graisse autologue. La graisse est alors transférée de zones d'hypertrophie à des zones d'atrophie. Souvent plusieurs temps opératoires sont nécessaires pour un résultat satisfaisant. Les prothèses mammaires sont également une option pour les augmentations mammaires. La chirurgie reconstructrice n'a pas d'impact connu sur le retentissement métabolique de la maladie. L'équilibre du diabète et les facteurs de risque cardiovasculaires doivent être contrôlés avant l'intervention, avec notamment interruption d'un éventuel tabagisme, afin de ne pas compromettre la cicatrisation. Les risques chirurgicaux doivent être clairement explicités (hématomes, hypoesthésie) et sont à prendre en

compte, ainsi que le risque de récurrence à long terme. La demande de prise en charge par la Sécurité Sociale doit être soumise à une entente préalable auprès du Médecin Conseil, au titre de l'ALD31.

#### 4.4 Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique est l'ensemble des activités (sensibilisation, information, apprentissage, aide psychologique et sociale) destinées à aider le patient (et son entourage) à mieux vivre avec la maladie, à la comprendre, ainsi que ses traitements, à participer aux soins, prendre en charge son état de santé et favoriser, dans la mesure du possible, un maintien de ses activités quotidiennes. Elle doit prendre en compte la personne dans sa globalité en évaluant les projets personnels, le vécu de la lipodystrophie de Dunnigan et les connaissances dont le patient dispose. L'éducation thérapeutique doit veiller à la bonne compréhension par le patient et ses proches des informations en rapport avec la maladie et sa prise en charge.

Cette démarche nécessite de délivrer une information éclairée aux patients et à leurs proches concernant :

- La maladie, ses manifestations et les signes d'alarme devant conduire à une consultation.
- Le mode de transmission de la maladie, l'importance du dépistage familial et la possibilité de recourir au conseil génétique.
- Les modalités de délivrance et d'administration des traitements disponibles ou potentiels, leurs effets indésirables éventuels.
- Les modalités de suivi et l'évolution de la prise en charge symptomatique selon les besoins du patient, et en insistant sur l'importance d'évaluations régulières.
- La vie au quotidien (vie professionnelle, familiale, sociale, anticipation des voyages).
- L'orientation vers les ressources disponibles pour la prise en charge et vers les organismes de gestion des compensations afin d'aider le malade et son entourage à mettre en place les aides financières et à faire valoir leurs droits (ALD31, recours à un soutien psychologique).
- L'existence de sites internet institutionnels, d'Orphanet et d'associations de patients.

Elle s'accompagne d'un apprentissage de différentes compétences d'auto-soins qui seront délivrées au cours d'un projet éducatif individualisé.

Ces informations seront reprises lors des consultations ultérieures.

Un Projet d'Accueil Individualisé (PAI) ou un Projet Personnalisé de Scolarisation (PPS) médical est élaboré avec la structure de garde de l'enfant ou le médecin scolaire dans l'établissement scolaire si besoin.

Une reconnaissance de handicap auprès de la MDPH peut être demandée, si la lourdeur des soins nécessite des rééducations non prises en charge par la sécurité sociale (psychomotricité...) ou des conséquences sociales ou financières pour la famille (aidants familiaux, interruption du parcours professionnel, lecteur glycémique continu, etc).

#### 4.5 Recours aux associations de patients

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence d'associations de patients lipodystrophiques (l'Association Française des Lipodystrophies AFLIP ([facebook.com/AFLIP02](https://www.facebook.com/AFLIP02)) et l'Association Européenne des Lipodystrophies (<https://www.aelip.fr/>), de l'Aide aux Jeunes Diabétiques (<https://www.ajd-diabete.fr/>) et de la Fédération Des

Diabétiques ([federationdesdiabetiques.org](http://federationdesdiabetiques.org)). Ces associations contribuent à une meilleure prise en charge globale de la maladie en favorisant la coopération entre les patients et les soignants, ainsi que l'information des familles (**Annexe 2**).

Les sites institutionnels [www.orpha.net](http://www.orpha.net) (ORPHA2348) et [endocrino-sat.aphp.fr/prisis](http://endocrino-sat.aphp.fr/prisis) délivrent également des informations utiles à destination des personnels soignants, ainsi qu'aux familles.

## 5 SUIVI

### 5.1 Objectifs

- Mettre en place, par un accompagnement personnalisé, des conditions permettant l'adhésion du patient aux mesures thérapeutiques et à la surveillance en s'attachant à permettre au patient de préserver au mieux sa qualité de vie.
- Poursuivre la coordination multidisciplinaire des soins et l'adapter à l'évolution
- Adapter les traitements en fonction de leur efficacité et de leur tolérance
- Prévenir les complications de la maladie

### 5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

- Le suivi est multidisciplinaire, coordonné entre médecin traitant, médecins spécialistes et professionnels du domaine paramédical et social de façon adaptée à l'évolution de la maladie (cf paragraphe 3.2).
- Les modalités et la fréquence du suivi conjoint organisé entre les professionnels dépendent de la sévérité de la maladie.

### 5.3 Rythme et contenu des consultations

Le suivi des patients atteints d'un syndrome de Dunnigan doit être réalisé en coopération avec un centre de référence/centre de compétence.

Le rythme des consultations doit être adapté à la situation de chaque patient au minimum semestriel en pédiatrie et annuel chez l'adulte en coordination avec le médecin généraliste. Il sera plus fréquent en cas de complications métaboliques et/ou cardio-vasculaires.

En cas d'initiation d'un traitement par métréleptine, une consultation est à prévoir en général au bout d'un mois, puis le suivi sera trimestriel la première année afin d'adapter le traitement en fonction des complications métaboliques associées et de poursuivre l'éducation thérapeutique du patient.

En cas de grossesse, le suivi sera mensuel, en parallèle du suivi obstétrical.

Au cours de la consultation, seront examinés les éléments cliniques suivants :

- Poids, taille, IMC, pression artérielle, notion de tabagisme.
- Appétit (faim, satiété), alimentation et activité physique.
- Stade pubertaire.
- Observance des traitements et recherche de possibles effets indésirables.
- En cas de diabète, commentaire de l'auto-surveillance des glycémies capillaires.  
Recherche des complications micro et macrovasculaires associées au diabète.  
Recherche de lipodystrophies aux sites d'injection d'insuline ou de métréleptine.
- En cas d'atteinte hépatique, recherche de signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire, d'hypertension portale ainsi que d'une hépatomégalie.
- Recherche de signes cliniques en faveur de poussées d'hypertriglycéridémie (xanthomatose éruptive, douleurs abdominales en faveur d'une pancréatite).
- Recherche de signes d'atteinte cardio-vasculaire : dyspnée (stade NYHA), douleur thoracique, palpitations, malaises d'allure syncopale, signes d'insuffisance cardiaque, signes d'atteinte vasculaire périphérique).

- Recherche de myalgies, d'arthralgies, d'arguments cliniques pour une neuropathie périphérique ou une dystrophie musculaire, trouble de la statique.
- Chez l'adolescente et la femme, recherche d'une irrégularité des cycles menstruels, de signes d'hyperandrogénie. Les questions de la contraception, de la fertilité et de la grossesse seront abordées.
- Recherche de signes de souffrance psychologique du patient et/ou de son entourage.

Seront programmés pour les patients, si nécessaire :

- Consultation spécialisée (diabétologie, cardiologie, hépatologie, gynécologie, neurologie, rhumatologie, autre) et une prise en charge adaptée aux symptômes cliniques.
- Consultation avec un(e) diététicien(ne) (difficultés alimentaires, surpoids, intolérance glucidique, diabète, hypertriglycéridémie).
- Consultation avec un(e) psychologue : soutien psychologique
- Consultation avec l'assistant(e) social(e).

## 5.4 Examens complémentaires

Sur le plan biologique, devront être systématiquement réalisés, au minimum annuellement, et adaptés à l'évolutivité de la maladie et aux complications associées :

- HbA1c, glycémie à jeun
- NFS, plaquettes
- Ionogramme sanguin, créatinine
- ASAT, ALAT, PAL, GGT, bilirubine totale
- Cholestérol total, triglycérides, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol
- CPK
- Microalbuminurie/créatininurie sur échantillon d'urines (ou protéinurie des 24h selon la sévérité de l'atteinte rénale)
- Leptinémie selon la situation clinique

En cas de diabète, outre la microalbuminurie/créatinurie, on réalisera en plus selon les recommandations en vigueur :

- HbA1c tous les 3 mois
- Fond d'œil ou photographies du fond d'œil au minimum annuel (à adapter selon le stade de la rétinopathie)
- Dépistage des complications macrovasculaires

A la découverte de la maladie, ou en cas d'hépatomégalie ou de perturbations biologiques hépatiques, un examen morphologique hépatique (au minimum une échographie hépatique, idéalement une IRM métabolique) sera réalisé, ainsi qu'une recherche de fibrose par score de type Fib4 et/ou élastométrie. Les examens perturbés devront être recontrôlés semestriellement sur le plan biologique, annuellement sur le plan morphologique en l'absence de cirrhose avérée, et un avis spécialisé en hépatologie sera demandé si nécessaire (cf paragraphe 3.8.2).

Le bilan cardio-vasculaire sera au minimum annuel, adapté selon l'examen clinique et le stade évolutif de la maladie (cf Annexe 5). Il devra comprendre au minimum un électrocardiogramme de repos et une échographie trans-thoracique à la découverte de la maladie. La réalisation précoce (à partir de 30 ans) d'un test d'ischémie myocardique et/ou d'un coroscanner devra être

proposée en cas d'antécédents familiaux d'athérosclérose et/ou de facteurs de risque cardiovasculaires.

Une recherche de syndrome d'apnées du sommeil peut être nécessaire en fonction des signes d'appel, notamment l'asthénie.

Un électromyogramme sera réalisé en cas d'arguments cliniques pour une atteinte neuromusculaire.

D'autres examens visant à évaluer le pourcentage de masse grasse, la répartition de celle-ci, l'atteinte musculaire peuvent s'avérer utiles (absorptiométrie biphotonique ou DEXA, impédancemétrie, IRM corps entier). Ces examens spécialisés sont à réaliser dans un centre de référence ou de compétence le plus souvent.

La prescription d'examens d'imagerie ostéo-articulaire se basera sur la symptomatologie clinique rhumatologique.

En cas d'irrégularités du cycle menstruel chez la femme, on proposera une évaluation de l'axe gonadotrope (LH, FSH, Estradiol). En cas d'hyperandrogénie, on dosera la testostérone totale et la SHBG ainsi que l'AMH en début de cycle. Selon les résultats de ce premier bilan, on orientera les examens complémentaires (échographie pelvienne, IRM hypophysaire, autres axes antéhypophysaires, etc....).

En cas de grossesse, se référer au paragraphe spécifique (paragraphe 4.3.7). Chez l'homme, en cas de dysfonction érectile et/ou de baisse de la libido, on proposera une évaluation de l'axe gonadotrope (LH, FSH, testostérone totale et SHBG).

## **6 RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

Les références bibliographiques qui ont servi de base à la rédaction ce PNDS sont constituées, d'une part, du consensus international d'experts sur le diagnostic et la prise en charge des lipodystrophies (Brown RJ et al, J Clin Endocrinology Metab 2016), qui a analysé les articles pertinents rapportés avant 2016 et, d'autre part, des autres articles d'intérêt dans le domaine, pour la plupart publiés après 2016.

La méthodologie de la recherche documentaire et le tableau résumant l'analyse des articles retenus sont présentés dans l'argumentaire du PNDS.

## 7 ANNEXES

### Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Corinne Vigouroux, coordinatrice du Centre de Référence des Pathologies Rares de l'Insulino-Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité (PRISIS) au CHU de Paris APHP.Sorbonne Université et le Pr Marie-Christine Vantyghem, responsable du Centre de Compétence PRISIS au CHU de Lille.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

#### Rédacteurs

- Pr Sophie Christin-Maitre, Endocrinologie, PRISIS, Paris
- Pr Brigitte Delemer Endocrinologie, PRISIS, Reims
- Dr Bruno Donadille, Endocrinologie, PRISIS, Paris
- Dr Isabelle Jéru, Génétique, PRISIS, Paris
- Dr Helena Mosbah, Endocrinologie, PRISIS, Paris
- Pr Estelle Nobécourt, Endocrinologie PRISIS, La Réunion
- Pr Gaëtan Prevost, Endocrinologie, PRISIS, Rouen
- Pr Igor Tauveron, Endocrinologie, PRISIS, Clermont-Ferrand
- Pr Marie-Christine Vantyghem, Endocrinologie, PRISIS, Lille
- Dr Camille Vatiez, Endocrinologie, PRISIS, Paris
- Pr Bruno Vergès, Endocrinologie, Dijon
- Pr Corinne Vigouroux, Endocrinologie et Génétique, PRISIS, Paris

#### Groupe de travail multidisciplinaire

- Pr Michael Atlan, Chirurgie plastique, Paris
- Pr Catherine Badens, Génétique, Marseille
- Pr Pascal Barat, Endocrinologie Pédiatrique, PRISIS, Bordeaux
- Dr Sophie Béliard, Endocrinologie, PRISIS, Marseille
- Pr Jacques Beltrand, Endocrinologie Pédiatrique, PRISIS, Paris
- Dr Rabah Ben Yaou, Neurologie, Paris
- Dr Elise Bismuth, Endocrinologie Pédiatrique, PRISIS, Paris
- Pr Franck Boccara, Cardiologie, Paris
- Pr Bertrand Cariou, Endocrinologie, PRISIS, Nantes
- Pr Marc Chaouat, Chirurgie plastique, Paris
- Mme Geneviève Charriot, Association AFLIP, Pierrevert
- Dr Marc de Kerdanet, Endocrinologie Pédiatrique, PRISIS, Rennes et Président de l'association AJD
- Pr Emmanuel Disse, Endocrinologie, PRISIS, Lyon
- Dr Noémie Dubois, Endocrinologie, PRISIS, Marseille
- Pr Bruno Eymard, Neurologie, Paris
- Pr Bruno Fève, Endocrinologie, PRISIS, Paris
- Dr Olivier Lascols, Génétique, PRISIS, Paris
- Pr Philippe Mathurin, Hépatologie, Lille
- Dr Armelle Poujol-Robert, Hépatologie, Paris
- Dr Pascale Richard, Génétique, Paris
- Pr Jérémie Sellam, Rhumatologie, Paris
- M. Denis Treboz, Association AFLIP, Pierrevert
- Mme Véronique Vermot-Desroches, Diététique, PRISIS, Paris
- Pr Karim Wahbi, Cardiologie, Paris

#### Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

## **Annexe 2. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients**

### **► Centre de référence des Pathologies Rares de l'Insulino-Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité (PRISIS)**

#### **Pr Corinne VIGOUROUX**

CHU de Paris, Hôpital Saint-Antoine,  
AP-HP. Sorbonne Université  
Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Médecine de la Reproduction dirigé par le Pr Sophie Christin-Maitre  
184, rue du Faubourg Saint-Antoine  
75571 PARIS Cedex 12  
Tél. : 01 71 97 09 78

### **► Centres de compétences des Pathologies Rares de l'Insulino-Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité (PRISIS) publiés au [Journal officiel du 15 décembre 2017](#)**

#### **Région Hauts-de-France :**

#### **Pr Marie-Christine VANTYGHEM**

CHU de Lille, Service d'Endocrinologie-Diabétologie-Métabolisme-Nutrition  
1 Rue Polonovski – 59037 LILLE Cedex  
Tél : 03 20 44 45 44

#### **Région Grand Est :**

#### **Dr Stéphanie JELLIMANN**

CHU de Nancy, Hôpital Brabois  
Service d'Endocrinologie - Diabète – Nutrition  
1 Rue du Morvan  
54511 Vandoeuvre-lès-Nancy France  
Tél : 03 83 15 48 00

#### **Pr Brigitte DELEMER**

CHU de Reims, Hôpital Robert Debré,  
Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition  
1 Rue du Général Koenig  
51092 Reims CEDEX France  
Tél : 03 26 78 71 59

#### **Pr Laurence KESSLER**

CHU de Strasbourg - Hôpital Civil -  
Service d'Endocrinologie, Diabète et Nutrition  
1 place de l'Hôpital BP 426  
67091 Strasbourg CEDEX France  
Tél : 03 88 11 60 52



## Région Bretagne :

### **Pr Véronique KERLAN**

CHU de Brest, Hôpital de la Cavale Blanche,  
Service de Diabétologie, Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
2 avenue Foch  
29609 BREST CEDEX  
Tél. : 02 98 22 34 97

### **Dr Sylvie NIVOT-ADAMIAK**

CHU Rennes - Hôpital Sud - Endocrinologie Pédiatrique  
16 Bd de Bulgarie  
35033 Rennes CEDEX 2 France  
Tél : 02 99 26 71 34

## Région Normandie :

### **Pr Gaëtan PREVOST**

CHU Rouen, Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques  
1 Rue de Germont  
76031 ROUEN CEDEX France  
Tél. : 02 32 88 90 81

## Région Île-de-France :

### **Dr Danièle DUBOIS-LAFORGUE**

AP-HP Hôpital Cochin site Port-Royal  
Service de Diabétologie  
123 Boulevard de Port-Royal  
75005 Paris  
Tél. : 01 58 41 21 57

### **Pr Jean-François GAUTIER**

APHP - Hôpital Lariboisière –  
Service de Diabétologie  
2, rue Ambroise Paré  
75010 PARIS France  
Tél. : 01 49 95 65 65

### **Pr Agnès HARTEMANN**

APHP – Hôpital Pitié Salpêtrière,  
Service de Diabétologie  
47-83 Boulevard de l'Hôpital  
75651 Paris CEDEX 13 France  
Tél. : 01 42 17 78 32

### **Pr Jacques BELTRAND**

APHP - Hôpital Necker-Enfants Malades -  
Unité d'Endocrinologie, Diabétologie et Gynécologie pédiatriques  
149 rue de Sèvres 75743 Paris CEDEX 15 France  
Tél. : 01 44 49 48 34

**Pr Jean-Claude CAREL**

APHP - Hôpital Robert Debré - Service d'Endocrinologie et Diabétologie pédiatriques,  
48 boulevard Sérurier  
75935 Paris CEDEX 19 France  
Tél. : 01 40 03 53 03

**Région Pays de la Loire :**

**Dr Sabine BARON**

CHU Nantes - Hôpital Enfant - Adolescent  
Clinique médicale pédiatrique - Centre d'Endocrinologie pédiatrique  
7 quai Moncoussu  
44093 NANTES CEDEX 1 FRANCE  
Tél. : 02 40 08 34 90

**Pr Patrice RODIEN**

CHU d'Angers, Département d'Endocrinologie-Diabétologie et Nutrition  
4 rue Larrey  
49933 ANGERS CEDEX 9 FRANCE  
Tél. : 02 41 35 34 31

**Région Nouvelle-Aquitaine :**

**Pr Vincent RIGALLEAU**

CHU Bordeaux - Hôpital Haut Lévêque - Unité d'Endocrinologie Adulte  
1 Avenue Magellan 33604 Pessac France  
Tél. : 05 57 65 60 79

**Région Auvergne-Rhône-Alpes :**

**Pr Igor TAUVERON**

CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital Gabriel Montpied  
Endocrinologie Diabète et Maladies Métaboliques  
58 rue Montalembert  
63003 CLERMONT-FERRAND CEDEX 1  
FRANCE  
Tél. : 04 73 75 15 33

**Pr Marc NICOLINO**

CHU de Lyon HCL - GH Est-Hôpital Femme Mère Enfant  
Service d'Endocrinologie et de Diabétologie pédiatriques et Maladies héréditaires du métabolisme  
59 Boulevard Pinel  
69677 BRON CEDEX France  
Tél. : 04 72 12 95 25

**Pr Natacha GERMAIN**

CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord  
Service d'Endocrinologie - Diabète et Maladies métaboliques  
Avenue Albert Raimond  
42270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ France  
Tél. : 04 77 12 77 27

## Région Occitanie :

### **Pr Pierre GOURDY**

Service de Diabétologie, Maladies métaboliques et Nutrition  
CHU de Toulouse - Hôpital Rangueil  
Service de Diabétologie, maladies métaboliques et nutrition  
1 Avenue du Pr Jean Poulhès - TSA 50032  
31059 TOULOUSE CEDEX 9 France  
Tél : 05 61 32 37 40

## Région Provence-Alpes-Côte d'Azur :

### **Pr Thierry BRUE**

CHU Marseille, Hôpital de la Conception  
Service d'Endocrinologie, Diabète, Maladies métaboliques  
147 boulevard Baille  
13005 MARSEILLE  
Tél. 04 91 38 35 00

## Outre-Mer :

### **Pr Estelle NOBECOURT**

CHU de la Réunion - GH Sud Réunion - Saint-Pierre ; Service d'Endocrinologie et  
de Diabétologie  
BP 350  
97448 SAINT-PIERRE CEDEX France  
Tel. : 262 (0)262 35 91 63

## ► Associations de patients

### **Association Française des Lipodystrophies (AFLIP)**

14 Rampe des Ginestes 04860 Pierrevert

Tél : 07.81.86.59.99

Site : <https://fr-fr.facebook.com/pg/AFLIP02/>

Site : <https://www.alliance-maladies-rares.org/>

### **Association internationale des Lipodystrophies (AELIP)**

<http://www.aelip.es/>

contact : info@aelip.org

### **Aide aux Jeunes Diabétiques (AJD)**

<https://www.ajd-diabete.fr/>

contact : ajd@ajd-educ.org

### **Fédération Française des Diabétiques**

<https://www.federationdesdiabetiques.org/>

contact : federation@federationdesdiabetiques.org

## ► Informations générales :

Portail des maladies rares et des médicaments orphelins : <http://www.orpha.net>

Filière Maladies Rares Endocriniennes :  
<http://www.firendo.fr/>

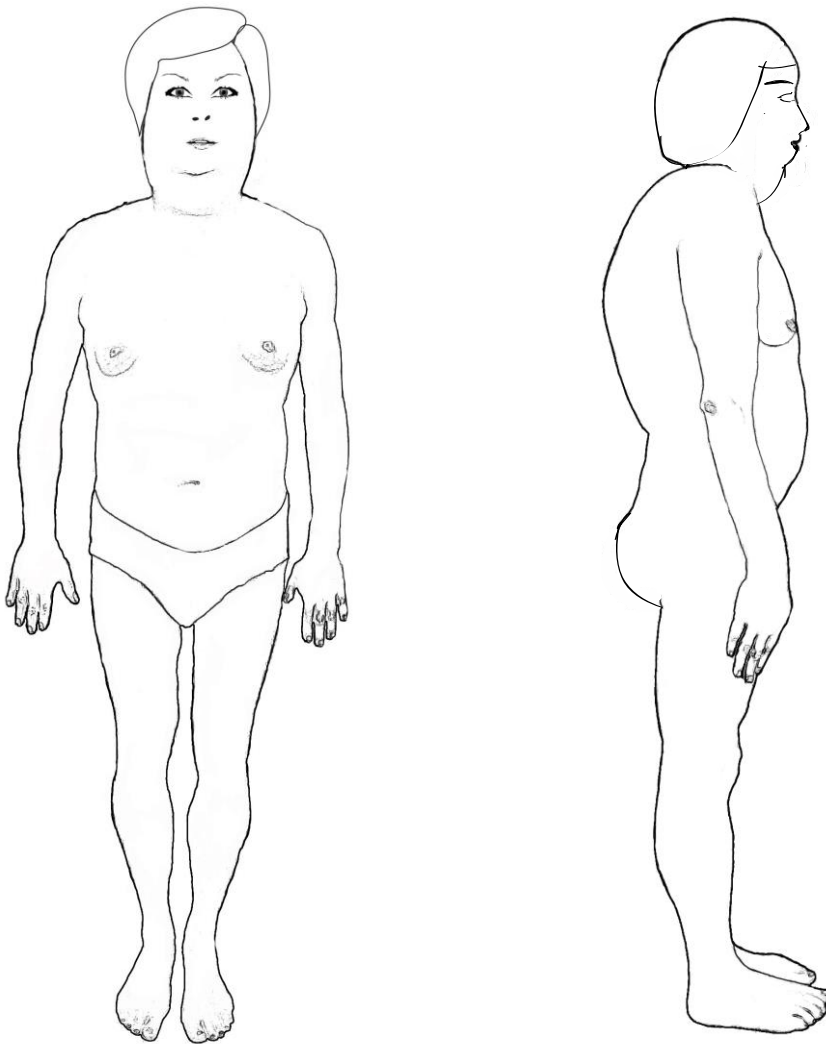
Haute autorité de Santé :  
<https://www.has-sante.fr/>

Société Française d'Endocrinologie:  
<http://www.sfendocrino.org/>

Société Française d'Endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique : <https://www.sfedp.org/>

Société Francophone du Diabète :  
<https://www.sfdiabete.org/>

### Annexe 3. Morphotype associé au syndrome de Dunnigan

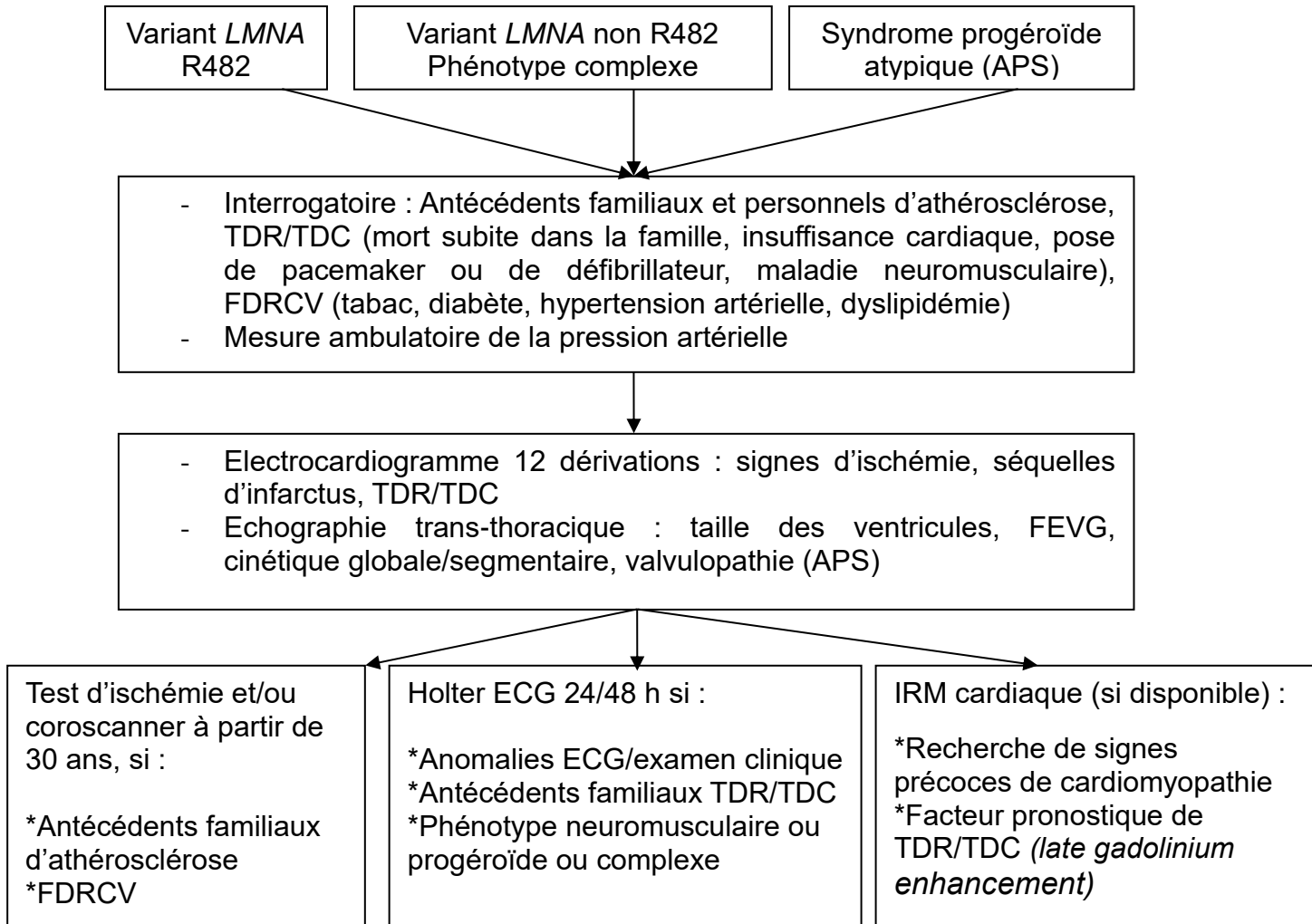


## Annexe 4. Bilan initial au diagnostic de syndrome de Dunnigan

<p><i>Examen clinique :</i> Apparition péri-pubertaire de la lipodystrophie partielle Mesure des plis cutanés (si possible avec pince de Harpenden) Mesure de l'indice de masse corporelle, du tour de taille Courbe de croissance chez l'enfant, évaluation staturo-pubertaire Examen cardio-vasculaire Examen neuro-musculaire Recherche d'un syndrome des ovaires polykystiques chez la femme (hirsutisme, troubles des règles) Recherche d'une hépatomégalie, d'éventuels signes de cirrhose Recherche d'un syndrome des apnées du sommeil Réalisation d'un arbre généalogique</p>
<p><i>Génétique :</i> Recherche de variant pathogène du gène <i>LMNA</i> Dépistage des apparentés</p>
<p><i>Biologie :</i> Glycémie à jeun Insulinémie à jeun (Peptide C en cas d'insulinothérapie) Glycémie et insulinémie sous HGPO 75g en l'absence de diabète Auto-anticorps anti-GAD, anti-IA2, anti-insuline si diabète LDL-cholestérol, HDL-cholestérol, triglycérides Lipase si triglycérides élevés &gt; 5 g/L et/ou douleurs abdominales ASAT, ALAT, GGT, PAL Bilirubine totale, albuminémie, plaquettes, temps de Quick Calcul du score Fib4 [Age (ans) x ASAT (UI/L) / Plaquettes (10<sup>9</sup>/L) x √ [ALAT (UI/L)] (<a href="#">lien</a>) Leptine CPK</p>
<p><i>Hormonologie chez la femme :</i> FSH, LH, E2, Testostérone, AMH, SHBG</p>
<p><i>Examens morphologiques :</i> DEXA : répartition et % de masse grasse</p>
<p>Electrocardiogramme Prise de la tension artérielle Dépistage de coronaropathie et/ou de cardiomyopathie (Annexe 5)</p>
<p>Echographie hépatique Elastométrie si hépatomégalie, si anomalie à l'échographie</p>
<p><i>Consultations spécialisées en fonction des besoins :</i> Consultation de diététique Consultation de cardiologie Consultation d'hépatologie Consultation de gynécologie Consultation de neuro-myologie Consultation de psychologie</p>

**Le bilan initial peut être modulé et d'autres examens peuvent être discutés en fonction du contexte clinique.**

## Annexe 5. Arbre décisionnel des investigations cardiovasculaires





## Annexe 6. Modalités du traitement par métréleptine

### Modalités de prescription et d'administration

- [Un livret à l'intention des professionnels de santé](#) est disponible sur le site de l'ANSM. Il précise les informations de prescription, de sécurité et de dispensation du produit.
- Il est fortement recommandé que la prescription soit validée au cours d'une réunion de concertation pluri-disciplinaire du CRMR PRISIS. Elle doit se faire en lien avec le pharmacien hospitalier qui organisera la dispensation du médicament.
- Le médecin doit commenter et remettre au patient un livret d'information, les instructions d'utilisation du produit, et une carte d'information mentionnant la dose prescrite, disponibles sur le site de l'ANSM. Il doit former le patient à la préparation, à l'auto-administration du produit, et à la surveillance du traitement
- Le médicament se compose d'une poudre pour solution injectable à conserver au froid et à reconstituer de façon extemporanée dans de l'eau pour préparation injectable.
- L'injection doit se faire de façon journalière, à la même heure, en sous-cutané
- La dose initiale (à titre d'exemple, 5 mg soit 1 ml/j chez les femmes de plus de 40 kg), sera adaptée en fonction de l'efficacité métabolique (HbA1c, triglycérides, perturbations hépatiques) et de la tolérance (poids) au bout d'un mois de traitement.

### Effets indésirables

Ils concernent environ 30% des patients : le plus souvent hypoglycémies chez les patients insulino-traités, perte de poids et réactions au site d'injection (érythème, urticaire).

Des auto-anticorps anti-métréleptine sont fréquemment détectés mais très rarement neutralisants, à rechercher en cas de perte significative d'efficacité du traitement.

De rares cas de lymphomes ont été rapportés dans des formes de lipodystrophies généralisées auto-immunes, de pancréatite (chez des patients aux antécédents de pancréatite aiguë, en particulier à l'arrêt du traitement par métréleptine) ou d'aggravation des fonctions rénales ou hépatiques.

### La métréleptine n'est pas recommandée au cours de la grossesse

**La prescription de métréleptine doit être ré-évaluée tous les 6 mois** en fonction de l'efficacité du traitement, de sa tolérance et de l'observance thérapeutique. Il est fortement recommandé que la poursuite du traitement soit ré-évaluée au minimum tous les ans au cours d'une réunion de concertation pluri-disciplinaire du CRMR PRISIS.