

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome lipodystrophique de Dunnigan

ARGUMENTAIRE

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

Février 2021

Cet argumentaire a été élaboré par le Centre de Référence des Pathologies Rares de l'Insulino-Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité (PRISIS).

Il a servi de base à l'élaboration du PNDS : Syndrome lipodystrophique de Dunnigan.

Le PNDS est téléchargeable sur le site de l'HAS, le site du centre de référence [PRISIS](#)
Et le site de la filière [FIRENDO](#)

Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Préambule.....	6
Argumentaire.....	7
1 Revue systématique de la littérature et recommandations d’experts.....	8
2 Etudes cliniques et articles scientifiques originaux.....	16
Références bibliographiques	29
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles.....	34
Annexe 2. Liste des participants	35

Liste des abréviations

ACFA	Arhythmie complète par fibrillation auriculaire
ALAT	Alanine aminotransférase
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASAT	Aspartate aminotransferase
AVC	Accident vasculaire cérébral
BAV	Bloc auriculo-ventriculaire
BBG	Bloc de branche gauche
CMD	Cardiomyopathie dilatée
CPK	Créatine PhosphoKinase
CV	Cardio-vasculaire
DAI	Défibrillateur Automatique Implantable
DEXA	Absorptiométrie biphotonique (Dual x-ray absorptiometry)
ECG	Electrocardiogramme
EMG	Electromyogramme
ESC	European Society of Cardiology
ETT	Echographie trans-thoracique
FCS	Fausse couche spontanée
FDR	Facteur de risque
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
FPLD	Familial Partial Lipodystrophy
FPLD2	Familial Partial Lipodystrophy type 2
FV	Fibrillation ventriculaire
GLP-1	Glucagon-Like Peptide-1
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	Hémoglobine Glyquée
HDL	High Density Lipoprotein
HTA	Hypertension Artérielle
IMC	Indice de Masse Corporelle
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LMNA	Gène de la lamine A / C
MG	Masse grasse
NASH	Stéato-Hépatite Non Alcoolique
NT pro-BNP	N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide
OAP	Oedeme aigu du poumon
PM	Pacemaker
PND	Protocole National de Diagnostic et de Soins

PNNS	Plan National Nutrition Santé
PRISIS	Pathologies Rares de l'Insulino-Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité
SAOS	Syndrome d'apnées obstructives du sommeil
SFD	Société Francophone du Diabète
SFC	Société Française de Cardiologie
SFICV	Société Française d'Imagerie Cardiaque et Vasculaire
SOPK	Syndrome des Ovaires Polykystiques
TDR	Troubles du rythme cardiaque
TG	Triglycérides
TV	Tachycardie ventriculaire
VG	Ventricule gauche

Préambule

Le PNDS sur le syndrome lipodystrophique de Dunnigan 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](#)). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire

Les références bibliographiques qui ont servi de base à la rédaction ce PNDIS 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 travaux 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 ci-dessous.

Gradation utilisée :

Grade	Niveau de preuve
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 : - Essais comparatifs randomisés de forte puissance - Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés - Analyse de décision fondée sur des études bien menées
B Présomption scientifique	Niveau 2 : - Essais comparatifs randomisés de faible puissance - Études comparatives non randomisées bien menées - Études de cohortes
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 : - Études cas-témoins
	Niveau 4 : - Études comparatives comportant des biais importants - Études rétrospectives - Séries de cas - Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)

1 Revues systématiques de la littérature et recommandations d'experts

Tableau récapitulatif par thématique :

Source Revue de la littérature	Méthodologie	Résultats et commentaires
Thématique: Diagnostic, Lipodystrophie		
Brown RJ; 2016. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016 ; 101(12):4500–4511. doi: 10.1210/jc.2016-2466. PMID 27710244	- Objectif : consensus d'experts ; revue de la littérature avec indication des niveaux de preuve associés à chaque article. -Grade B	Analyse de 114 articles publiés jusqu'en 2015 inclus dans le domaine des lipodystrophies en général. Algorithme diagnostique, Tableau récapitulatif des différents phénotypes de lipodystrophies, Approche thérapeutique avec détails sur l'utilisation de la metreleptine.
Chiquette E; 2017. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. Diabetes Metab Syndr Obes. 2017 ; 10 : 375–383. doi :10.2147/DMSO.S130810 PMID 29066925	-Objectif : évaluation de la prévalence des syndromes lipodystrophiques à partir de 5 bases de données médicales (4 américaines et une britannique, pour un total de 139 millions de patients) et des diagnostics rapportés dans la littérature. -Grade C	Prévalence de l'ensemble des syndromes lipodystrophiques non liés à l'infection par le VIH évaluée à 1,3 à 4,7 par million, dont 2,8 cas par million pour les formes partielles. Biais majeurs liés aux critères diagnostiques restrictifs retenus et à la sous-évaluation du diagnostic clinique de lipodystrophie.
European Medicines Agency. Public Summary of Opinion on Orphan Designation: Metreleptin for the Treatment of Familial Partial Lipodystrophy; 2015. Available from: ema.europa.eu	-Objectif : désignation de la metreleptine comme médicament orphelin pour le traitement de la lipodystrophie familiale partielle par l'European Medicine Agency. Présentation de la maladie et de sa prévalence. -Grade B	Prévalence de la lipodystrophie partielle (familiale ou acquise) évaluée à 0,2/10 000 en Europe, d'après l'analyse de la littérature scientifique publiée jusqu'en 2012 (qualifiée de limitée).

Gonzaga-Jauregui C; 2020. Clinical and Molecular Prevalence of Lipodystrophy in an Unascertained Large Clinical Care Cohort. Diabetes. 2020 ; 69 (2) : 249 – 258. doi: 10.2337/db19-0447 PMID 31836692	-Objectif : évaluation de la prévalence des syndromes lipodystrophiques à partir des bases de données médicales américaines (codage du diagnostic de 1,3 million de patients, dont 92 500 ont eu un séquençage d'exome) -Grade C	Prévalence de l'ensemble des syndromes lipodystrophiques non liés à l'infection par le VIH évaluée à 1/20 000. Prévalence des lipodystrophies partielles familiales d'origine génétique estimée à environ 1/7000 individus, avec une forte contribution des variants pathogènes de <i>LMNA</i> et un diagnostic souvent méconnu de lipodystrophie. Biais possibles : maladies métaboliques chroniques sur-représentées dans la cohorte étudiée, sur-estimation des maladies génétiques chez les patients dont l'ADN était disponible, sur-représentation des cas familiaux, pathogénicité des variants non prouvée.
Sue Richards; 2015. ACMG Laboratory Quality Assurance Committee Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: a Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med 2015 May;17(5):405-24. doi: 10.1038/gim.2015.30. PMID 25741868	-Objectif : établissement de recommandations pour l'interprétation de la pathogénicité de variants de séquence. -Grade B	L'établissement de cette liste de critères de pathogénicité et leur intégration en lien avec la pathologie et l'histoire familiale est extrêmement utile pour homogénéiser l'interprétation des variants de séquences. Ces recommandations sont utilisées au niveau international.
Sollier C; 2019. Lipodystrophic syndromes: From diagnosis to treatment. Ann Endocrinol (Paris). 2020 Feb; 81 (1):51-60. Doi: 10.1016/j.ando.2019.10.003 PMID 31982105	-Objectif : Article de revue sur le diagnostic et la prise en charge des syndromes lipodystrophiques - Grade B	Article qui décrit les principaux syndromes lipodystrophiques, les éléments du diagnostic clinique, biologique et génétique, les principes de la prise en charge.
Thématique: Atteinte hépatique		
Hussain I; 2016. Lipodystrophy Syndromes. Endocrinol Metab Clin North Am. 2016 Dec;45(4):783-797. doi: 10.1016/j.ecl.2016.06.012. PMID 27823605	-Objectif : revue (clinique) de la littérature. Pas de stratégie de recherche renseignée, pas de critères de sélection d'études. -Grade B	Comparés aux patients avec lipodystrophie généralisée, l'atteinte hépatique chez les patients avec FPLD2 montre une stéatose hépatique moins prononcée, mais avec haut risque de pancréatite aigue secondairement à une hypertriglycéridémie.
Lightbourne M; 2017. Genetics of Lipodystrophy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2017 Jun;46(2):539-554.	-Objectif : revue de la littérature (travaux de génétique). Pas de stratégie	Les complications des patients avec FPLD2 sur le plan digestif sont principalement la stéatose

doi: 10.1016/j.ecl.2017.01.012 PMID 28476236	de recherche renseignée, pas de critères de sélection d'études. -Grade B	hépatique, la fibrose hépatique, les pancréatites aiguës secondaires à une hypertriglycéridémie, dont la fréquence tend à augmenter avec l'âge.
Brady GF; 2018. Lamins and Lamin-Associated Proteins in Gastrointestinal Health and Disease. Gastroenterology. 2018 May;154(6): 1602-1619.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2018.03.026 PMID 29549040	-Objectif : revue de la littérature (travaux in vitro). Pas de stratégie de recherche renseignée, pas de critères de sélection d'études. -Grade C	Etude des conséquences digestives des variants pathogènes du gène <i>LMNA</i> chez la souris : atteinte hépatocytaire qui aboutit à une stéato-hépatite.
Bazerbachi F; 2019. Range of Normal Liver Stiffness and Factors Associated With Increased Stiffness Measurements in Apparently Healthy Individuals. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Jan;17(1):54-64.e1. PMID 30196155	-Objectif : revue de la littérature et méta-analyse avec stratégie de recherche renseignée ; patients non FPLD sains avec étude d'élastométrie. -Grade B	Etablissement de limites supérieures de la norme d'élastométrie (donc de fibrose) dans une population étudiée apparemment saine avec ALT et ALT < 33 UI (hommes) et < 25 (femmes), avec plaquettes > 150 000/mm ³ .
Recommandations AFEF (Association Française pour l'Etude du Foie) sur le diagnostic et le suivi non invasif des maladies chroniques du foie Affef.asso.fr	Recommandations nationales de société savante Grade A	L'association Française pour l'Etude du Foie, coordonnée par le Pr De Lédinghen, a produit des recommandations nationales pour le diagnostic et le suivi non invasif (sans biopsie) des hépatopathies.
Thématique: Cardio-vasculaire		
Captur G; 2018. Lamin and the Heart. Heart, 2018 Mar;104(6):468-479. doi: 0.1136/heartjnl-2017-312338. PMID 29175975	-Objectif : revue de la littérature -Grade B	10% des cardiomyopathies sont liées à des variants pathogènes du gène <i>LMNA</i> . Les conséquences sont : arythmies, troubles de conduction, dysfonction ventriculaire, mort subite (46% si non traité). Les troubles de conduction sont le signe le plus discriminant : sino-auriculaire, auriculo-ventriculaire, bloc de branche, nécessitant un pace maker à un âge jeune. Les troubles du rythme peuvent précéder la cardiomyopathie de plusieurs décennies (arythmies supra-ventriculaires, fibrillation auriculaire, flutter, troubles du rythme ventriculaire qui

		nécessitent la pose d'un DAI). Importance de chercher les antécédents familiaux de mort subite, troubles du rythme, troubles de conduction, cardiomyopathie, greffe cardiaque, pose d'un pace maker ou d'un DAI, maladie neuromusculaire. Il est recommandé de réaliser un ECG, un Holter ECG des 24h, une ETT pour détecter des anomalies même modérées (dilatation, dysfonction). CPK. L'ETT est l'examen de première ligne pour évaluer la fonction bi-ventriculaire, la taille des ventricules, la cinétique segmentaire et globale et la taille des oreillettes. L'IRM cardiaque apporte des éléments de précision : fibrose myocardique, évaluation précise des volumes afin de détecter une diminution même minime de la FEVG, défaut de réhaussement tardif au Gadolinium (portion basale à mi-hauteur dans le myocarde au sein du septum ventriculaire) qui semble être un marqueur commun et précoce, associé à troubles de conduction et arythmies ventriculaires. Marqueurs sanguins : la CPK peut être élevée en cas de maladie musculaire associée, le NTpro-BNP en cas de dysfonction/dilatation VG ou de TDR ventriculaires. Pas de données sur le sport de compétition (hormis si patient porteur d'un DAI/PM), ni sur le risque lié à la grossesse. Traitement non spécifique de l'insuffisance cardiaque (mais attention aux bêta bloquants et troubles de conduction). Par rapport aux autres CMD, l'implantation d'un DAI doit être plus précoce. Un algorithme de stratification du risque de mort subite permet de décider l'implantation d'un DAI en prévention primaire (sexe,
--	--	--

		degré de dysfonction VG, type de mutation, TV).
Vigouroux C; 2018. Lipodystrophic syndromes due to LMNA mutations: recent developments on biomolecular aspects, pathophysiological hypotheses and therapeutic perspectives. Nucleus, 2018 Jan 1 ; 9(1) : 235-248. doi: 10.1080/19491034.2018.1456217. PMID 29578370	-Objectif : revue de la littérature -Grade B	La plupart des variants <i>LMNA</i> associés à un phénotype FPLD sont en lien avec le variant p.Arg482Trp. D'autres variants affectent le domaine Ig-like (C ter) et modifient la charge électrique de l'acide aminé à la surface du domaine C ter. Certains variants sont associés à des phénotypes complexes avec FPLD, pathologies cardiaques et/ou musculaires et/ou syndromes de vieillissement prématuré. Revue de la littérature concernant les complications athérosclérotiques : elles sont le fait des FDR CV classiques, mais également d'un effet direct du variant <i>LMNA</i> sur la paroi vasculaire (dysfonction endothéliale, sénescence des cellules musculaires lisses vasculaires avec transdifférenciation ostéoblastique et calcifications).
Valensi P; 2020. Risk stratification and screening for coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes mellitus. Diabetes Metab, 2020 Aug 23; S1262-3636(20)30104-X. doi: 10.1016/j.diabet.2020.08.002. PMID 32846201	- Consensus de sociétés savantes -Grade B	Consensus de sociétés savantes (SFD, SFC, SFICV) sur la stratification du risque et le dépistage de la coronaropathie silencieuse chez les patients diabétiques. Ces recommandations sont utilisées au niveau national.
Thématique : Gynécologie		
Bachelot A ; 2020. Nouvelles recommandations pour le traitement des hyperandrogénies. Groupe de travail SFE , 2020	Recommandations nationales d'experts Grade B	Actualisation des recommandations françaises concernant le traitement de l'hyperandrogénie
Gambineri; 2018. Polycystic ovary syndrome in familial partial lipodystrophy type 2 (FPLD2): basic and clinical aspects. Nucleus 2018;9(1):392-397. doi: 10.1080/19491034.2018.1509659 PMID 30131000	Revue de la littérature Grade C	Le SOPK est lié à l'insulinorésistance partielle associée à la lipodystrophie. Les gonades, hypophyse ou encore le foie restent sensibles à l'insuline qui est sécrétée en quantités excessives. Rôle également de la lipotoxicité qui pourrait altérer la qualité ovocytaire. Rôle de l'adiposité

		viscérale : tissu adipeux qui fabrique des androgènes. Expérience du groupe d'auteurs : 1% de leurs patients adressés sur les 10 dernières années pour SOPK avaient une FPLD (12/1200). Les auteurs proposent le Fat Mass Ratio (MG tronculaire/MG des membres) pour essayer de repérer les FPLD parmi les patientes adressées pour SOPK. Prise en charge diététique, insulino-sensibilisateurs, voire métréleptine.
Teede HJ; 2018. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2018 Sep 1 ; 33(9):1602-1618. doi: 10.1093/humrep/dey256. PMID 30052961	Recommandations internationales Grade B	Recommandations internationales sur le SOPK : mise au point avec gradation du niveau de preuve
Brown; 2016. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab . 2016 Dec ; 101(12): 4500-4511. doi: 10.1210/jc.2016-2466. PMID 27710244	Consensus d'experts, sociétés savantes internationales Grade B	Fonction reproductive : Il est recommandé de réaliser un dosage des gonadotrophines, stéroïdes ovariens/testiculaires, échographie pelvienne selon la clinique. L'évaluation du stade pubertaire doit être réalisée annuellement chez l'enfant. Oligo-aménorrhée, baisse de la fertilité, SOPK chez les femmes. Traitement par métréleptine -Dans les lipodystrophies généralisées : chez les femmes, la métréleptine normalise la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, conduisant à une progression normale de la puberté et une normalisation des cycles menstruels, et à une amélioration de la fertilité. Elle diminue le taux de testostérone chez les femmes mais n'altère pas la morphologie ovarienne. Chez les hommes, la métréleptine augmente le taux de testostérone. -FPLD : pas de données. Contraception :

		Les œstrogènes per os sont contre indiqués, du fait du risque d'hypertriglycéridémie et de pancréatite aigüe. Privilégier contraception progestative ou non hormonale. Si besoin d'une substitution oestrogénique, privilégier la voie transdermique. Grossesse : Une consultation pré-conceptionnelle est recommandée avec un médecin qui connaît la lipodystrophie et la gestion du diabète au cours de la grossesse. La poursuite ou non de la leptine recombinante pendant la grossesse doit être discutée sachant qu'on ne connaît pas le risque de tératogénicité de la leptine. Le risque d'arrêt du traitement est l'insulinorésistance extrême liée à la grossesse avec les difficultés de gestion du diabète ainsi que le rebond de l'hypertriglycéridémie et le risque de pancréatite aigue.
Thématique : Neuro-musculaire et Rhumatologie		
Le Mapihan K ; 2016. Les syndromes lipodystrophiques. Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète 2015 ; 74 : 54-60 sfdiabete.org	-Objectif : revue de la littérature. -Grade B	Description de la séméiologie clinique (myalgies, hypertrophie des membres, coup de hache huméral) et de la stratégie d'examens complémentaires (EMG, IRM, biopsie musculaire).
Skalsky AJ, McDonald CM. Prevention and management of limb contractures in neuromuscular diseases. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2012;23(3):675-87.	-Objectif : revue de la littérature. -Grade B	Description d'outils thérapeutiques utiles pour la prise en charge des dystrophies musculaires avec contractures pouvant être associées au syndrome de Dunnigan.
Thématique : Image de soi, Chirurgie plastique		
Stears A; 2014. Diagnosis and management of lipodystrophy: a practical update. Clin Lipidol, 2014	-Objectif : revue de la littérature -Grade B	Sémiologie clinique des lipodystrophies : hirsutisme, hypertrophie musculaire, hypomastie, alopecie qui peuvent troubler l'image de soi et avoir un retentissement psychologique important. La chirurgie plastique peut être

		proposée mais elle n'a aucun bénéfice métabolique. Autogreffe de tissu adipeux dans les zones lipoatrophiques, liposuction/lipectomie en cas de lipohypertrophie, augmentation mammaire en cas d'hypomastie. Des études dans les lipodystrophies associées à l'infection par le VIH mais seulement quelques cas cliniques pour les FPLD2.
Thématique: Thérapeutique		
PNNS : Programme National Nutrition Santé https://solidarites-sante.gouv.fr	-Recommandations nationales de nutrition en Santé. - Grade A	Recommandations générales pour un équilibre alimentaire optimal pour assurer les besoins nutritionnels des individus.
Akinci B; 2018. Update on Therapeutic Options in Lipodystrophy. Curr Diab Rep. 2018 Oct 29;18(12):139. doi: 10.1007/s11892-018-1100-7 PMID 30370487	-Objectif : revue de la littérature résumant les approches thérapeutiques dans les traitements des lipodystrophies, notamment en analysant les options conventionnelles et la metreleptine. -Grade B	Etablissement de l'intérêt du traitement par metreleptine dans certaines indications de FPLD avec déficit en leptine sévère et complications métaboliques non contrôlées par des traitements standards et en plus d'une prise en charge hygiéno-diététique adaptée. Nécessité de poursuivre les investigations thérapeutiques pour améliorer la prise en charge des FPLD.
ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2019. Guidelines on Dyslipidaemias (Management of) ESC Clinical Practice Guidelines. Atherosclerosis. 2019 Nov; 290: 140-205. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014. PMID 31591002	-Recommandations européennes pour la prise en charge des dyslipidémies (2019) -Grade B	Recommandations professionnelles de l'European Society of Cardiology
Cao C; 2020. GLP-1 receptor agonists and pancreatic safety concerns in type 2 diabetic patients: data from cardiovascular outcome trials. Endocrine. 2020 Jun;68(3):518-525. doi: 10.1007/s12020-020-02223-6 PMID 32103407	-Objectif : méta-analyse pour étudier l'incidence de pancréatite aiguë ou de cancer du pancréas sous analogue du GLP1 chez des patients diabétiques de type 2 ; patients non FPLD sains avec étude d'élastométrie. -Grade B	Avec une étude de 56 004 patients DT2 suivis pendant plus d'un an et jusqu'à 5 ans, le risque de pancréatite aiguë ou de cancer du pancréas n'est pas modifié par la prise des analogues du GLP-1 par rapport au groupe placebo. Données rassurantes sur les possibilités d'utilisation des analogues du GLP1 chez les diabétiques.

2 Etudes cliniques et articles scientifiques originaux

Tableau récapitulatif par thématique :

Source Etudes cliniques et articles scientifiques originaux	Méthodes Objectif ; niveau de preuve ; population ; intervention ; critères de jugement :	Résultats, signification et commentaires
Thématique: Diagnostic, Lipodystrophie		
Patni N; 2019. Regional body fat changes and metabolic complications in children with Dunnigan lipodystrophy-causing <i>LMNA</i> Variants. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(4):1099-1108. doi:10.1210/jc.2018-01922. PMID 30418556	-Objectif : évaluation des signes lipodystrophiques et métaboliques chez 32 filles et 14 garçons âgés de 1 à 18 ans (âge médian respectifs de 15 et 10,5 ans) atteints de syndrome de Dunnigan, comparés à des enfants témoins appariés pour l'âge et le sexe. -Grade B	35 enfants étaient porteurs d'une substitution hétérozygote au codon 482 de <i>LMNA</i> associée à la forme « typique » de la maladie. Objectivée par la diminution du pli sous-cutané tricipital et l'augmentation du pli cutané sous-scapulaire en comparaison au groupe contrôle, la lipodystrophie est présente chez les filles atteintes du syndrome de Dunnigan dès l'âge de 13 ans. Les filles avec un variant au codon 482 de <i>LMNA</i> (n=23) ont toutes un pli cutané tricipital inférieur au 25 ^e percentile pour l'âge en comparaison aux témoins. Les valeurs des plis cutanés ne sont pas significativement différentes des témoins chez les garçons. L'augmentation des triglycérides circulants et la baisse du HDL-cholestérol sont présentes dès l'âge de 7 ans chez les filles atteintes du syndrome de Dunnigan.
Araújo-Vilar D; 2020. LipoDDx: a mobile application for identification of rare lipodystrophy syndromes. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):81. doi:10.1186/s13023-020-01364-1 PMID 32241282	-Objectif : développement d'une application pour smartphone proposant un algorithme d'aide au diagnostic des lipodystrophies -Grade C	Outil d'aide au diagnostic pertinent, illustré par des photographies illustrant les différents signes cliniques, validé par des cliniciens non spécialistes sur la base de cas cliniques du centre de référence des lipodystrophies espagnol et de la littérature. L'arbre diagnostique décisionnel que nous proposons dans le PNDS a été adapté à partir de ce travail.

Vasandani C; 2020. Diagnostic value of anthropometric measurements for Familial Partial Lipodystrophy, Dunnigan variety. J Clin Endocrinol Metab. 2020 ;105(7) : dgaa137. doi: 10.1210/clinem/dgaa137 PMID 32193531	-Objectif : évaluation de l'intérêt de la mesure des plis cutanés et de la densitométrie dans le diagnostic du syndrome de Dunnigan (FPLD2). Etude de 56 adultes (50 femmes de moyenne d'âge 41,5 ans et d'IMC 25,9, et 6 hommes) atteints de syndrome de Dunnigan génétiquement confirmé, comparés à des témoins appariés sur l'âge et le sexe. -Grade B	Un pourcentage de tissu adipeux des membres inférieurs, mesuré par l'absorptiométrie biphotonique, inférieur au 1^{er} percentile est un critère diagnostique de lipodystrophie partielle de Dunnigan très sensible (100%) et très spécifique (99,5%) chez les femmes étudiées. Cette valeur seuil du 1^{er} percentile est de 25,9 à 29,3% de tissu adipeux des membres inférieurs selon l'âge chez les femmes de la population américaine de référence (NHANES). Ce critère a une meilleure valeur diagnostique que le rapport des pourcentages de masse grasse du tronc et des membres inférieurs, évalué dans des études avec effectif moindre et/ou sans groupe contrôle. Le pli cutané tricipital est significativement plus faible (moyenne 6,4 mm) chez les patientes FPLD2 que chez les femmes témoins (moyenne 23,7 mm), et inférieur au 1^{er} percentile pour la population générale (soit 7 mm) chez 38 des 45 femmes FPLD2 testées. Points forts : nombre de patients important et comparaison avec la population générale. Limites : population américaine d'IMC plus élevée en moyenne qu'en Europe ; effectif trop faible chez les hommes pour apporter des valeurs pertinentes en diagnostic ; valeurs de référence de densitométrie corps entier non disponibles en Europe.
Speckman RA; 2000. Mutational and haplotype analyses of families with familial partial lipodystrophy (Dunnigan Variety) reveal recurrent missense mutations in the globular C-terminal domain of Lamin A/C. Am J Hum Genet. 2000 Apr;66(4):1192-8. doi: 10.1086/302836. PMID 10739751	-Objectif : implication du gène <i>LMNA</i> dans le syndrome de Dunnigan et description des premiers variants du gène dans cette entité clinique. -Grade A	Ce manuscrit est complémentaire et confirme ceux de Shackleton S et, al, Nat Genet, 2000, doi: 10.1038/72807, et de Cao H & Hegele RA, Hum Mol Genet, 2000, doi: 10.1093/hmg/9.1.109.
Vigouroux C; 2000. Lamin A/C gene: sex-determined expression of mutations in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy and absence of coding mutations in	-Objectif : description de la sévérité plus importante du syndrome de Dunnigan chez	Les signes de lipodystrophie et les complications métaboliques du syndrome de Dunnigan sont en

congenital and acquired generalized lipoatrophy. Diabetes. 2000;49(11):1958-1962. doi:10.2337/diabetes.49.11.1958 PMID 11078466	les femmes. -Grade B	général plus sévères chez les femmes que chez les hommes. Etude de 6 familles et un patient. Ces résultats ont été confirmés par d'autres auteurs (Garg A, J Clin Endocrinol Metab 2000, doi: 10.1210/jcem.85.5.6605; Araujo-Vilar D et al, Horm Metab Res 2003, doi: 10.1055/s-2003-38388).
Le Dour C ; 2011. An homozygous mutation of prelamin-A preventing its farnesylation and maturation leads to a severe lipodystrophic phenotype: new insights into the pathogenicity of nonfarnesylated prelamin-A. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(5): E856-E862. doi:10.1210/jc.2010-2234 PMID 21346069	-Objectif : description de la pathogénicité du variant rare (p.Thr655fsX49) du gène <i>LMNA</i> retrouvé chez des patients originaires de l'Ile de la Réunion atteints de syndrome de Dunnigan. -Grade A	La présence de ce variant à l'état homozygote est associée à des formes plus sévères de la maladie, aux plans métabolique et cardiaque, comme confirmé dans l'étude de André P et al, Am Heart J 2015, doi: 10.1016/j.ahj.2014.12.021.
André P; 2015. Metabolic and cardiac phenotype characterization in 37 atypical Dunnigan patients with nonfarnesylated mutated prelamin A. Am Heart J. 2015 Apr;169(4):587-93. doi: 10.1016/j.ahj.2014.12.021. PMID 25819867	-Objectif : étude rétrospective de 35 patients présentant le variant de <i>LMNA</i> T655fsX49, corrélations génotype-phénotype. -Grade C	Il existe une relation entre la quantité de prélamine A pathologique et la sévérité du phénotype de ces patients. Les patients hétérozygotes ont un phénotype cardiaque et métabolique moins sévère que les patients homozygotes.
Jéru I; 2017. LMNA-associated partial lipodystrophy: anticipation of metabolic complications. J Med Genet. 2017 Jun;54(6):413-416. doi: 10.1136/jmedgenet-2016-104437. PMID 28408391	-Objectif : observation d'un phénomène d'anticipation (survenue plus précoce et plus sévère) des complications métaboliques du syndrome de Dunnigan au cours des générations. -Grade B	Cette étude porte sur plus de vingt familles indépendantes. On ne peut pas exclure que des facteurs environnementaux contribuent à ce phénomène d'anticipation.
Garg A, Speckman RA, Bowcock AM. Multisystem dystrophy syndrome due to novel missense mutations in the amino-terminal head and alpha-helical rod domains of the lamin A/C gene. Am J Med. 2002;112(7):549-555. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01070-7 PMID 12015247	-Objectif : Case reports de 2 familles avec description de nouveaux variants. -Grade C	Description de 2 nouveaux variants sur <i>LMNA</i> (R28W et R62G) : phénotype cardiaque majeur et faiblesse musculaire proximale chez un sujet atteint. Phénotype complexe avec atteinte multi-organes.
Thématique : Cardio-vasculaire		
Bidault G; 2013. Lipodystrophy-linked LMNA p.R482W mutation induces clinical early atherosclerosis and in vitro endothelial dysfunction. Arterioscler Thromb Vasc Biol.	- Etude rétrospective clinique avec étude fonctionnelle.	N = 19 patients avec FPLD2 Porteurs du variant p.R482 à l'état hétérozygote, <i>LMNA</i> 68% des patients présentaient un

2013 Sep;33(9):2162-71. doi: 10.1161/ATVBAHA.113.301933 PMID 23846499	- Grade C	événement cardio-vasculaire, dont 62% avant l'âge de 45 ans. 84% étaient diabétiques. 94% avaient une dyslipidémie. 41% avaient une HTA. 27% étaient fumeurs. Pas de groupe témoin diabétique de type 2 sans variant pathogène apparié pour l'âge, le sexe et le tabagisme. Observation d'un effet pro-athérogénique direct (dysfonction endothéliale) de la p.R482-prélamine A (mutée), sur les cellules endothéliales coronaires.
Hegele R; 2007. Obstructive sleep apnea in 2 women with familial partial lipodystrophy due to a heterozygous LMNA R482Q mutation. CMAJ. 2007 Sep 25;177(7):743-5. doi: 10.1503/cmaj.070135. PMID 7893350	- Case Report - Grade C	Deux patientes de 49 et 46 ans avec somnolence et FPLD2 avec variant pathogène hétérozygote LMNA R482Q. Sans obésité ni anomalie oro-pharyngée : index apnées-hypopnées 5.8 et 5.5/h : SAOS modérés obstructifs et non centraux. L'IRM montre un compartiment adipeux cervical antérieur en C5 à 1.6 N vs témoin, confirmant un rôle obstructif de l'adiposité cervicale.
Patel K; 2009. Obstructive sleep apnea in familial partial lipodystrophy type 2 with atypical skin findings and vascular disease. Sleep Breath. 2009 Nov;13(4):425-7. doi: 10.1007/s11325-009-0261-7. PMID 19418082	- Case Report - Grade C	Patiente de 59 ans avec somnolence et FPLD2 avec variant pathogène hétérozygote LMNA R482Q. IMC 29.3, coronaropathie et phenotype cutané particulier avec kératose actinique, psoriasis. L'IRM montre une accumulation cervicale du tissu adipeux. Index apnées-hypopnées 35.9/h donc SAOS obstructif sévère sans cause centrale.
Panikkath R; 2016. An uncommon association of familial partial lipodystrophy, dilated cardiomyopathy, and conduction system disease. J Investig Med High Impact Case Rep. 2016 Jul 15;4(3):2324709616658495. doi: 10.1177/2324709616658495. PMID 27504462	- Case Report - Grade C	Patiente FPLD2 de 46 ans (variant p.R482W LMNA) Diagnostic dans un contexte d'OAP d'une cardiomyopathie non ischémique. 1 an plus tard, cardiopathie ischémique nécessitant un pontage, puis BAV puis dysfonction sinusale avec échappement ventriculaire. Pose d'un DAI. Puis, flutter auriculaire et BBG. Pose d'un DAI biventriculaire.

Kutbay NO; 2016. A case of familial partial lipodystrophy caused by a novel lamin A/C (LMNA) mutation in exon 1 (D47N). Eur J Intern Med. 2016 Apr; 29:37-9. doi: 10.1016/j.ejim.2015.12.012 PMID 26775134	- Case Report - Grade C	Variant D47N <i>LMNA</i>. Patient FPLD avec complications métaboliques : diabète, hyperTG, HDL-chol bas, stéatose hépatique, SOPK, pancréatite aiguë. Pas d'atteinte cardiaque mais pas de données de suivi.
Ambrosi P; 2016. A novel overlapping phenotype characterized by lipodystrophy, mandibular dysplasia, and dilated cardiomyopathy associated with a new mutation in the LMNA gene. Int J Cardiol. 2016 Apr 15;209: 317-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.02.113 PMID 26922292	- Case Report - Grade C	Patient avec CMD à 12 ans et greffe cardiaque. Biopsie cœur natif : fibrose interstitielle et hypertrophie myocardique. Variant <i>LMNA</i> p.Glu228Val. Phénotype chevauchant avec CMD, lipodystrophie et dysplasie mandibulaire.
Chan D; 2016. Familial partial lipodystrophy presenting as metabolic syndrome. J Clin Lipidol. Nov-Dec 2016 ; 10(6) :1488-1491. doi : 10.1016/j.jacl.2016.08.012 PMID 27919367	- Case Report - Grade C	Patiente avec syndrome métabolique, variant <i>LMNA</i> p.R545H. ETT : augmentation de la graisse péricardique. Limites : pas de données de suivi.
Nishiuchi; 2017. Gene-Based Risk Stratification for Cardiac Disorders in LMNA mutation carriers. Circ Cardiovasc Genet. 2017 Dec;10(6): e001603. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001603. PMID 29237675	- Etude de cohorte rétrospective multicentrique -Grade B	N = 77 patients porteurs de différents variants <i>LMNA</i>, issus de 45 familles, avec analyse rétrospective des événements cardiaques (81% de troubles de conduction, 45% de dysfonction VG < 45%, 58% d'arythmies auriculaires, 26% d'arythmies ventriculaires malignes). Parmi les facteurs de risque d'événements cardiaques précoces (troubles de conduction, arythmie auriculaire, FEVG basse), le type de variant est retrouvé (tronquants = sur-risque <i>versus</i> faux sens).
Madej-Pilarczyk A; 2017. Limb-girdle muscular dystrophy with severe heart failure overlapping with lipodystrophy in a patient with LMNA mutation p.Ser334del. J Appl Genet. 2017 Feb;58(1):87-91. doi: 10.1007/s13353-016-0365-2. PMID 27585670	- Case Report - Grade C	Patiente de 35 ans. Variant p.Ser334del <i>LMNA</i> (Exon 6). Phénotype chevauchant CMD, FPLD et dystrophie musculaire des ceintures. Pas d'hypertriglycémie et pas de diabète. ECG : arythmie supra-ventriculaire et BAV 2:1 ETT : dysfonction VG 30 % Biopsie myocardique : fibrose interstitielle modérée Puis TDR supraventriculaires et ventriculaires

		Mise en place d'un DAI puis greffe cardiaque à 35 ans Patiente sans aucune complication métabolique.
Francisco AR; 2017. Complex phenotype linked to a mutation in exon 11 of the lamin A/C gene: Hypertrophic cardiomyopathy, atrioventricular block, severe dyslipidemia and diabetes. Rev Port Cardiol. 2017 Sep;36(9): 669.e1-669.e4. doi: 10.1016/j.repc.2016.07.018 PMID 28874324	- Case Report - Grade C	Patient avec variant <i>LMNA</i> p.Ser573Leu, présentant une cardiomyopathie hypertrophique ayant nécessité une alcoolisation du septum, puis une chirurgie septale. BBG complet. Nouvelle aggravation avec dysfonction VG 45%, septum paradoxal et BAV III, nécessitant la mise en place en urgence d'un pace maker puis d'un appareil de resynchronisation ventriculaire. Variant déjà rapporté chez un patient avec une CMD et des troubles de conduction.
Hoorntje; 2017. Lamin A/C-Related Cardiac Disease: Late Onset With a Variable and Mild Phenotype in a Large Cohort of Patients With the Lamin A/C p.(Arg331Gln) Founder Mutation. Circ Cardiovasc Genet. 2017 Aug;10(4): e001631. doi:10.1161/CIRCGENETICS.116.001631. PMID 28790152	- Etude rétrospective - Grade C	N = 58 patients dont 23 cas index et 35 apparentés porteurs du variant <i>LMNA</i> p.Arg331Gln. Etude de coségrégation. Analyse de la pathogénicité du variant. Comparaison à des patients porteurs de d'autres variants. Etude fonctionnelle des fibroblastes et des cardiomyocytes. Patients avaient BAV, BBG/BBD, arythmies supraventriculaires et ventriculaires, 22/23 avaient une CMD et un avait une cardiopathie ischémique. L'étude des cardiomyocytes montrait une diminution de la force générée, liée peut être à une diminution de la densité des myofibrilles. Limites : seule une famille avait un phénotype FPLD. Les autres avaient un phénotype cardiaque.
Ambonville C; 2017. A complex case of diabetes due to <i>LMNA</i> mutation. Rev Med Interne. 2017 Oct;38(10):695-699. doi: 10.1016/j.revmed.2017.04.006 PMID 28545855	- Case Report - Grade C	FPLD avec variant p.Arg28Trp <i>LMNA</i> . Patiente de 55 ans. Diabète, HTA gravidique puis persistante, sévère. Deux AVC. ACFA. Cardiopathie ischémique, troubles de conduction ETT: cardiopathie hypertrophique et dysfonction VG à 38 %
Brayson D; 2019. Prelamin A mediates myocardial inflammation in dilated and HIV-	-Etude <i>in vivo</i> de modèles murins.	Modèle murin d'accumulation de prélamine A dans les

associated cardiomyopathies. JCI Insight. 2019 Nov 14;4(22): e126315. doi: 10.1172/jci.insight.126315. PMID 31622279	-Grade C	cardiomyocytes. A 4 semaines de vie, dilatation du VG, dysfonction contractile, épaississement du mur postérieur du VG. Remodelage fibrotique du myocarde en IRM. De plus, observation de marqueurs d'inflammation myocardique et de sénescence dans les cardiomyocytes surexprimant la prélamine A.
Wahbi K; 2019. Development and validation of a new risk prediction score for life-threatening ventricular tachyarrhythmias in laminopathies. Circulation. 2019 Jul 23 ;140(4):293-302. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039410 PMID 31155932	-Etude de cohorte multicentrique. Développement d'un score prédictif du risque d'arythmie ventriculaire chez les patients porteurs d'un variant pathogène de <i>LMNA</i> - Grade B	N = 589 patients adultes avec variant pathogène <i>LMNA</i> inclus entre Janvier 2000 et Juin 2017 (444 et 145 pour la validation). Evénements = mort subite, TV/FV traitées par DAI ou avec instabilité hémodynamique Facteurs prédictifs d'événements: sexe masculin, variant <i>LMNA</i> non faux-sens, BAV (degré 1 ou haut degré), une TV non soutenue, FEVG < 45%). Algorithme construit pour l'indication d'un DAI en prévention primaire.
Kwapich M; 2019. Cardiometabolic assessment of lamin A/C gene mutation carriers: a phenotype-genotype correlation. Diabetes Metab. 2019 Sep ; 45(4): 382-389. doi : 10.1016/j.diabet.2018.09.006 PMID 30287275	-Etude monocentrique cas-contrôles -Grade B	Etude du groupe <i>LMNA</i> R482 (n=29) vs groupe <i>LMNA</i> non R482 (n=29) entre 2000 à 2015. Objectif : Comparer et décrire le phénotype cardiométabolique Conclusion : Tendance à plus de cardiopathie ischémique chez les patients avec variant R482 surtout si diabète Plus de troubles du rythme, troubles de conduction, cardiomyopathie dilatée si variant non R482 Suggestion des auteurs : phénotype cardiaque dépend en partie du génotype et le suivi pourrait être ajusté selon le génotype.
Thématique : Gynécologie		
Avis du CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) sur les fibrates pendant la grossesse Bénédicte Coulm, Avril 2019	-Avis rendu CRAT -Grade C	Au CRAT, dans le suivi prospectif de grossesses exposées, connaissance de 55 enfants nés vivants qui vont tous bien dont les mères étaient traitées en cours de grossesse, pour l'essentiel par fénofibrate. Pour 11 d'entre eux le traitement avait été poursuivi pendant toute la grossesse.

		En pratique, au vu de ces données encore peu nombreuses mais sans signal inquiétant concernant un risque foetal/néonatal particulier, le recours à un fibrate pourra être envisagé en cours de grossesse lorsqu'il existe un bénéfice attendu important du traitement, notamment en cas d'hypertriglycémie sévère associée à un risque élevé de pancréatite (en principe au-delà de 10 g/L).
Avis du CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) sur la metformine pendant la grossesse 12 Février 2018	-Avis CRAT -Grade B	Aspect malformatif : Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la metformine au 1er trimestre sont très nombreuses et rassurantes. Il s'agit pour l'essentiel de patientes traitées pour syndrome des ovaires polykystiques. Passage placentaire : La metformine passe le placenta. Les concentrations plasmatiques néonatales sont similaires voire supérieures à celles de la mère. Aspect foetal et néonatal : Aux 2e et 3e trimestres, les données publiées concernent principalement le diabète gestationnel. Elles sont très nombreuses et aucun effet néonatal particulier n'est retenu chez les nouveau-nés.
Brown; 2017. Effects of Metreleptin in Pediatric Patients with Lipodystrophy. J Clin Endocrinol Metab. 2017 May 1;102(5): 1511-1519.doi: 10.1210/jc.2016-3628 PMID 28324110	-Etude prospective, non randomisée -Grade C	Etude de 53 enfants âgés de 6 mois à 18 ans traités par métréleptine pendant 1 an 8 avaient une forme partielle Le traitement n'a pas entraîné de puberté précoce et n'a pas accéléré la puberté.
Abel B; 2016. Effects of Recombinant Human Leptin (Metreleptin) on Nocturnal Luteinizing Hormone Secretion in Lipodystrophy Patients. Neuroendocrinology.2016;103(3-4): 402-7. doi: 10.1159/000439432. PMID 26336809	-Etude prospective, non randomisée de 12 patients -Grade C	N = 12 patients dont 7 ont une FPLD et 5 une lipodystrophie généralisée Le traitement par leptine a augmenté la concentration moyenne et intégrée de LH et le niveau de testostérone et E2, respectivement chez les hommes et les femmes. Pas de changement de l'amplitude des pulses. Pas de comparaison groupe FPLD

		<i>versus</i> groupe lipodystrophie généralisée.
Belo; 2015 Familial partial lipodystrophy, Dunnigan variety - challenges for patient care during pregnancy: a case report. BMC Res Notes. 2015 Apr 11;8: 140. doi: 10.1186/s13104-015-1065-4 PMID 25885670	-Case Report -Grade C	Patiente avec Dunnigan, grossesse au 1er trimestre avec pancréatite aigüe à 12 semaines de grossesse. Histoire reproductive avant la grossesse sans particularité. Traitement par fibrates pendant la grossesse et oméga 3 car triglycérides supérieurs à 10 g/L. Le traitement par leptine peut se discuter selon la balance bénéfices/risques.
Lewandowski; 2015. Familial partial lipodystrophy as differential diagnosis of polycystic ovary syndrome. Endokrynol Pol. 2015;66(6):550-4. doi: 10.5603/EP.2015.0067 PMID 26662654	-Case Report -Grade C	Diagnostic de FPLD sur un SOPK associé à un tableau d'insulino-résistance sévère.
Keller; 2009. Lipodystrophy: An Unusual Diagnosis in a Case of Oligomenorrhea and Hirsutism. Obstet Gynecol. 2009 Aug;114(2 Pt 2):427-31. doi:10.1097/AOG.0b013e31819feaa9 PMID 19622949	-Case Report -Grade C	Diagnostic de Dunnigan fait sur un SOPK. Baisse de la SHBG entraînant une augmentation des androgènes libres. Sur les 8 apparentées porteuses de la mutation, 3 n'avaient pas de troubles des règles, 3 étaient en aménorrhée et 1 en oligoménorrhée.
Vantyghem MC ; 2008. Fertility and Obstetrical Complications in Women with LMNA-Related Familial Partial Lipodystrophy. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Jun;93(6):2223-9. doi: 10.1210/jc.2007-2521 PMID 18364375	-Etude rétrospective de 14 patients avec variant <i>LMNA</i> -Grade C	Comparaison de 4 groupes de patientes : femmes avec variant <i>LMNA</i> (14), apparentées non porteuses de la mutation, population générale, patientes SOPK. Groupe <i>LMNA</i> : 54 % de SOPK, 28% (4/14) infertilité, 50% au moins une fausse couche, 4/11 diabète gestationnel (sans diabète avant), en tout 10/14 ont eu un diabète pendant la grossesse et/ou macrosomie, 14% éclampsie/mort fœtale (1/2 avait déjà une HTA). 28% de FCS lors des grossesses. Les 3 patientes avec diabète préexistant n'ont pas eu d'enfant vivant (FCS, éclampsie avec mort fœtale, infertilité). 1.7 enfants vivants/femme vs 2.8 chez apparentées non affectées. Par rapport aux SOPK, les %

		d'infertilité, de FCS, de diabète gestationnel et d'éclampsie sont supérieurs chez les femmes avec mutation <i>LMNA</i> .
Joy; 2008. Prevalence of reproductive abnormalities among women with familial partial lipodystrophy. Endocr Pract. 2008Dec;14(9):1126-32. doi: 10.4158/EP.14.9.1126 PMID 19158052	-Etude cas-témoins retrospective -Grade C	N=25 FPLD versus N=3326 contrôles. 5/25 SOPK clinique et 3/25 kystes ovariens chez les FPLD versus 0.42% chez les contrôles. Odd Ratio 40.6 [12.1-136.7] A âge équivalent, IMC inférieur chez les FPLD. 9/25 avaient une spanioménorrhée, 5/25 ont eu une ovariectomie Obstétrical : 1 infertilité, 2 FCS.
Oral; 2002. Effect of leptin replacement on pituitary hormone regulation in patients with severe lipodystrophy. J Clin Endocrinol Metab. 2002 Jul ;87(7):3110-7. doi : 10.1210/jcem.87.7.8591. PMID 12107209	-Etude prospective de 7 patientes lipodystrophiques traitées par métréleptine (avant et à 4 mois de traitement) -Grade C	7 patientes dont 1 avec FPLD2 Traitement par leptine, effet sur l'axe gonadotrope, thyroïdienne et corticotrope La patiente avec FPLD2 avait une ovariectomie bilatérale + hystérectomie donc axe gonadotrope difficile à interpréter.
Thématique : Atteinte hépatique		
Lüdtke A; 2005. Hepatic steatosis in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. Am J Gastroenterol. 2005 Oct;100(10):2218-24. doi: 10.1111/j.1572-0241.2005.00234.x PMID 16181372	-Etude retrospective -Grade C	Etude : 18 patients avec variant pathogène connu du gène <i>LMNA</i> . 16 avec dyslipidémie, 14 avec diabète et/ou insulino-résistante. Présence de stéatose chez 15/15 avec échographie, dont 9/15 avec élévation biologique des transaminases. 2 biopsies faites : confirmation de la stéatose.
Safar Zadeh E; 2013. The Liver Diseases of Lipodystrophy: The Long-Term Effect of Leptin Treatment. J Hepatol. 2013 Jul;59(1):131-7. doi: 10.1016/j.jhep.2013.02.007 PMID 23439261	-Etude prospective ouverte, non contrôlée, de l'effet du traitement par métréleptine sur le foie chez les patients atteints de lipodystrophie. -Grade B	Etude à 2 ans d'évolution avec biopsies hépatiques. .n=50 biopsies pré-traitement/n=27 post traitement .Age 26 vs témoins 29; F/M 42/8. .24% avec mutation <i>LMNA</i> ; Diminution de la prévalence de la NASH après 25.8 +/-3.7 mois de traitement Pré: NASH = 23/27(86%) - Post: 8/27(33%); p.0003 ajusté à IMC. Grade de stéatose inchangé. Amélioration de: ALAT/ASAT (pré: 106/71 UI; post: 53/35 UI; p.002); HbA1c (pré: 8,2%; post: 6,3%; p.0009); TG (pré: 10,2g; post

		3,0g; p.0002). Dans la cohorte, 4 évolutions vers cirrhose.
Ajluni N; 2017. Spectrum of disease associated with partial lipodystrophy: lessons from a trial cohort. Clin Endocrinol (Oxf). 2017 May;86(5):698-707. doi: 10.1111/cen.13311. PMID 28199729	-Etude transversale -Grade C	- Descriptif : . Critères : biologie, spectroIRM et biopsie hépatique. .n=22 patients avec FPLD+Stéatose dont 7 avec mutation LMNA . .F/M: 18/5(78,3%); âge 43(12-64); IMC 27,3. Leptinémie 22,3 ng/ml. HbA1c 8,6%. . Contenu lipidique hépatique élevé (11,3% +/-6,3). Corrélé à : HbA1c; triglycérides. . Biopsie hépatique : score stéatosique élevé et 78,3% avec fibrose hépatique. Présence de noyaux hépatocytaires dysmorphiques en immuno-histologie.
Krawiec; 2016. Fitting the pieces of the puzzle together: a case report of the Dunnigan-type of familial partial lipodystrophy in the adolescent girl. BMC Pediatr. 2016 Mar 14; 16:38. doi: 10.1186/s12887-016-0581-2 PMID 26976018	-Case report pédiatrique -Grade C	- Patiente de 14 ans, LMNA R482W, IMC 22, phénotype lipodystrophique après puberté à 11 ans. Diagnostic devant cytolysé hépatique et insulino-résistance à 14 ans. Hépatomégalie avec débord hépatique de 15 cm. Biopsie hépatique: stéatohépatite chronique.
Godoy-Matos AF; 2018. Pancreatic fat deposition is increased and related to beta-cell function in women with familial partial lipodystrophy. Diabetol Metab Syndr. 2018 Sep 26; 10:71. doi: 10.1186/s13098-018-0375-9. eCollection 2018. PMID 30275911	-Etude transversale, contrôlée -Grade C	- Etude de la stéatose pancréatique et hépatique chez 11 patients FPLD2 versus 8 témoins : . Critère : biologie, spectroIRM - Contenu lipidique viscéral hépatique et pancréatique FPLD2 > témoins. . Corrélation inverse entre graisse pancréatique et sécrétion insulinaire (disposition index).
Thématique : Neuro-musculaire et rhumatologie		
Spuler S; 2007. Muscle and nerve pathology in Dunnigan familial partial lipodystrophy. Neurology. 2007 Feb 27;68(9):677-83. doi:10.1212/01.wnl.0000255939.73424.f8 PMID 17325275	-Etude descriptive de 13 patients clinique et histologique -Grade C	Etude descriptive de 13 patients FPLD2. Complications musculaires et neurologiques spécifiques au Dunnigan. 21 syndromes de compression nerveuse chez 8/13 patients (multifocaux) alors que tous ne sont pas diabétiques. 12/13 ont une hypertrophie

		musculaire. 9/13 ont des myalgies sévères.
Ji H; 2013. Increased Skeletal Muscle Volume in Women With Familial Partial Lipodystrophy, Dunnigan Variety. J Clin Endocrinol Metab. 2013 Aug;98(8): E1410-3. doi : 10.1210/jc.2013-1297. PMID 23783098	-Etude rétrospective cas-témoins -Grade B	Etude comparative de 39 femmes FPLD2 comparées à 17 femmes témoins appariées sur IMC et âge. Etude en IRM et en DEXA des volumes et des masses musculaires des membres. Augmentation en valeur absolue du volume musculaire des jambes (cuisses, mollets, psoas) en IRM, et de la masse musculaire des membres inférieurs et supérieurs en DEXA, chez les femmes FPLD2 comparées aux femmes témoins.
Vantyghem MC; 2004. Patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan type due to a LMNA R482W mutation show muscular and cardiac abnormalities. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Nov;89(11):5337-46. doi: 10.1210/jc.2003-031658 PMID 15531479	-Etude descriptive de 14 patients Dunnigan -Grade C	Etude descriptive de 14 patients FPLD2 (LMNA Arg482Trp) et de leurs apparentés non atteints. 1 patiente a présenté une dystrophie musculaire des ceintures. 6/8 adultes avaient une hypertrophie des mollets, une atrophie musculaire péri-humérale, et un bassin à bascule avec faiblesse musculaire des membres inférieurs. La biopsie musculaire retrouvait une dystrophie musculaire et/ou une accumulation non spécifique de gouttelettes lipidiques (3 cas).
Teboul-Coré S; 2016. Bone imaging findings in genetic and acquired lipodystrophic syndromes: an imaging study of 24 cases. Skeletal Radiol (2016) 45:1495–1506 doi: 10.1007/s00256-016-2457-9 PMID 27631079	-Etude rétrospective de 24 patients atteints de syndrome lipodystrophique -Grade C	Neuf des 12 patients avec syndrome lipodystrophique partiel présentaient des anomalies radiographiques non spécifiques (arthrose, tendinopathie calcifiante).
Thématique : Image de soi, Chirurgie plastique		
Calderoni DR; 2011. Surgical management of phenotypic alterations related to the Dunnigan variety of familial partial lipodystrophy. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2011 Sep;64(9):1248-50. doi : 10.1016/j.bjps.2011.02.009 PMID 21561824	-Case Report -Grade C	Femme de 17 ans avec FPLD2: double menton, excès de tissu adipeux au niveau pubien et hypomastie. Hypertrophie des grandes lèvres. Augmentation mammaire avec prothèses mammaires en silicone. Liposuccion au niveau sous mental et pubien. Liposuccion/résection cutanée grandes lèvres. Patiente et équipe médicale satisfaites de l'intervention.

Hughes JMF; 2011. Breast augmentation in Familial Partial Lipodystrophy: a case report. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2011 May;64(5): e121-4. doi: 10.1016/j.bjps.2011.01.001. PMID 21306965	-Case Report -Grade C	Femme de 22 ans avec FPLD2 et hypomastie : mise en place de 2 prothèses mammaires en silicone ; très satisfaite à 1 an.
Miehle K; 2017. Facial soft tissue volume decreases during metreleptin treatment in patients with partial and generalized lipodystrophy. Endocrine. 2017 Nov;58(2):262-266. doi: 10.1007/s12020-017-1437-8. PMID 28993984	-Case Report -Grade C	Etude de 8 patients dont 6 FPLD sous leptine recombinante pendant 1 an. 5/6 patients FPLD ont diminué leur masse faciale pré-auriculaire, sous-mandibulaire et buccale à 1 an. Le traitement par métréleptine pourrait avoir un impact sur le volume du tissu adipeux facial en imagerie 3D mais sans impact clinique significatif.
Thématique: Thérapeutique		
Vatier C; 2019. Monogenic forms of lipodystrophic syndromes: diagnosis, detection, and practical management considerations from clinical cases. Curr Med Res Opin. 2019 Mar;35(3):543-552. doi:10.1080/03007995.2018.1533459. PMID 30296183	- Case Report Objectif : à travers 5 cas cliniques (dont 1 FPLD2), illustration des difficultés diagnostiques des lipodystrophies et de leur prise en charge - Grade C	A travers des cas cliniques, rappel des difficultés diagnostiques de ces maladies rares et de l'importance de la diététique et de l'activité physique dans la prise en charge des patients, à adapter aux comorbidités notamment cardiologiques.
Oral EA; 2019. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with partial lipodystrophy. Endocrine. 2019 Jun;64(3):500-511. doi: 10.1007/s12020-019-01862-8 PMID 30805888	-Etude prospective -Grade B	- Etude de l'effet du traitement par métréleptine à 1 an chez les patients atteints de lipodystrophie partielle, n=41, Inclusion=leptinémie<12 ng/ml - Amélioration HbA1c (-0.6%), TG (-20.8%), glycémie à jeun (-1.2 mmol/L), volume du foie (-13.4%). - Nombre de patients FPLD2 non précisé.
Banning F; 2017. Insulin secretory defect in familial partial lipodystrophy Type 2 and successful long-term treatment with a glucagon-like peptide 1 receptor agonist. Diabet Med. 2017 Dec;34(12):1792-1794. doi: 10.1111/dme.13527 PMID 29044799	-Case report -Grade C	Patiente de 34 ans FPLD2 (LMNA R482Q) avec insulin-résistance sévère et altération du pic précoce d'insulino-sécrétion : maintien à 4 ans d'une HbA1c à 6% après ajout de liraglutide au traitement par metformine.
Ahmad Z; 2013. Cholic acid for hepatic steatosis in patients with lipodystrophy: a randomized, controlled trial. Eur J Endocrinol. 2013 Apr 15 ;168(5):771-8. doi: 10.1530/EJE-12-0969. PMID 23447519	-Etude prospective -Grade B	- Etude randomisée en double aveugle contre placebo et crossover chez 18 patients avec lipodystrophie, dont 9 FPLD2, traités 6 mois par acide cholique à 15 mg/kg/j. Pas d'effet significatif sur le contenu hépatique en triglycérides (p=0,4) ni les transaminases (p=0,4).

		Tolérance : ballonnements, diarrhées (n=2), diminués avec une diminution de la dose.
Androcur et risque de méningiome : Publications en ligne de l'ANSM	-Grade B	- Avis du 20/09/2018 - Avis du 14/02/2020

Références bibliographiques

- Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M, et al. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(12):4500-4511.
- Chiquette E, Oral EA, Garg A, Araújo-Vilar D, Dhankhar P. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017; 10:375-383.
- European Medicines Agency. Public Summary of Opinion on Orphan Designation: Metreleptin for the Treatment of Familial Partial Lipodystrophy; 2015. Available from: www.ema.europa.eu
- Gonzaga-Jauregui C, Ge W, Staples J, Van Hout C, Yadav A, Colonie R, et al. Clinical and Molecular Prevalence of Lipodystrophy in an Unascertained Large Clinical Care Cohort. *Diabetes*. 2020;69(2):249-258.
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24.
- Sollier C, Vatieer C, Capel E, Lascols O, Auclair M, Janmaat S, et al. Lipodystrophic syndromes: From diagnosis to treatment. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2020 ;81(1) :51-60.
- Captur G, Arbustini E, Bonne G, Syrris P, Mills K, Wahbi K, et al. Lamin and the heart. *Heart*. 2018 ;104(6):468-479.
- Vigouroux C, Guénantin AC, Vatieer C, Capel E, Le Dour C, Afonso P, et al. Lipodystrophic syndromes due to LMNA mutations: recent developments on biomolecular aspects, pathophysiological hypotheses and therapeutic perspectives. *Nucleus*. 2018 ;9(1) :235-248.
- Valensi P, Belle EV, Cosson E, Emmerich J, Prevost G, Ferrières J, et al. Risk stratification and screening for coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab*. 2020: S1262-3636.
- Gambineri A, Zanotti L. Polycystic ovary syndrome in familial partial lipodystrophy type 2 (FPLD2): basic and clinical aspects. *Nucleus*. 2018;9(1):392-397.
- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2018 ;33(9) :1602-1618. Erratum in : *Hum Reprod*. 2019 ;34(2) :388.
- Le Mapihan K. Les syndromes lipodystrophiques. 2016 ; Les syndromes lipodystrophiques. *Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète* 2015 ; 74 : 54-60 sfediabete.org
- Skalsky AJ, McDonald CM. Prevention and management of limb contractures in neuromuscular diseases. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2012;23(3):675-87.
- Stears A, Hames C. Diagnosis and management of lipodystrophy: a practical update, *Clinical Lipidology*. 2014; 9:2, 235-259.
- Hussain I. Lipodystrophy Syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45(4):783-797.
- Lightbourne M, Brown RJ. Genetics of Lipodystrophy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2017;46(2):539-554.
- Brady GF, Kwan R, Bragazzi Cunha J, Elenbaas JS, Omary MB. Lamins and Lamin-Associated Proteins in Gastrointestinal Health and Disease. *Gastroenterology*. 2018;154(6):1602-1619.e1.
- Bazerbachi F, Haffar S, Wang Z, Cabezas J, Arias-Loste MT, Crespo J, et al. Range of Normal Liver Stiffness and Factors Associated with Increased Stiffness Measurements in Apparently Healthy Individuals. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 ;17(1): 54-64. e1. Affef.asso.fr
- Recommandations AFEF (Association Française pour l'Etude du Foie) sur le diagnostic et le suivi non invasif des maladies chroniques du foie.
- Vatieer C, Vantyghem MC, Storey C, Jéru I, Christin-Maitre S, Fève B, et al. Monogenic forms of lipodystrophic syndromes: diagnosis, detection, and practical management considerations from clinical cases. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(3):543-552.
- PNNS: Programme National Nutrition Santé. [ANSES PNNS 2016](http://ANSES.PNNS2016)
- PNNS : Programme National Nutrition Santé, avis révisé de l'Anses relatif à l'actualisation des repères alimentaires du PNNS - Enfants (4 à 17 ans). [ANSES PNNS 2020](http://ANSES.PNNS2020)
- Akinci B, Meral R, Oral EA. Update on Therapeutic Options in Lipodystrophy. *Curr Diab Rep*. 2018 Oct 29;18(12):139.
- Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019; 290:140-205. Erratum in: *Atherosclerosis*. 2020; 292:160-162. Erratum in: *Atherosclerosis*. 2020; 294:80-82.
- Cao C, Yang S, Zhou Z. GLP-1 receptor agonists and pancreatic safety concerns in type 2 diabetic patients: data from cardiovascular outcome trials. *Endocrine*. 2020;68(3):518-525.
- Patni N, Li X, Adams-Huet B, Vasandani C, Gomez-Diaz RA, Garg A. Regional Body Fat Changes and Metabolic Complications in Children with Dunnigan Lipodystrophy-Causing LMNA Variants. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(4):1099-1108.

- Araújo-Vilar D, Fernández-Pombo A, Rodríguez-Carnero G, Martínez-Olmos MÁ, Cantón A, Villar-Taibo R, et al. LipoDDx: a mobile application for identification of rare lipodystrophy syndromes. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):81.
- Vasandani C, Li X, Sekizkardes H, Adams-Huet B, Brown RJ, Garg A. Diagnostic Value of Anthropometric Measurements for Familial Partial Lipodystrophy, Dunnigan Variety. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 ;105(7):2132–41.
- Speckman RA, Garg A, Du F, Bennett L, Veile R, Arioglu E, et al. Mutational and haplotype analyses of families with familial partial lipodystrophy (Dunnigan variety) reveal recurrent missense mutations in the globular C-terminal domain of lamin A/C. *Am J Hum Genet*. 2000;66(4):1192-8.
- Vigouroux C, Magré J, Vantyghem MC, Bourut C, Lascols O, Shackleton S, et al. Lamin A/C gene: sex-determined expression of mutations in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy and absence of coding mutations in congenital and acquired generalized lipodystrophy. *Diabetes*. 2000 ;49(11):1958-62.
- Le Dour C, Schneebeli S, Bakiri F, Darcel F, Jacquemont ML, Maubert MA, et al. A homozygous mutation of prelamin-A preventing its farnesylation and maturation leads to a severe lipodystrophic phenotype: new insights into the pathogenicity of nonfarnesylated prelamin-A. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5): E856-62.
- André P, Schneebeli S, Vigouroux C, Lascols O, Schaaf M, Chevalier P. Metabolic and cardiac phenotype characterization in 37 atypical Dunnigan patients with nonfarnesylated mutated prelamin A. *Am Heart J*. 2015 Apr;169(4):587-93.
- Jéru I, Vatier C, Vantyghem MC, Lascols O, Vigouroux C. *LMNA*-associated partial lipodystrophy: anticipation of metabolic complications. *J Med Genet*. 2017;54(6):413-416.
- Garg A, Speckman RA, Bowcock AM. Multisystem dystrophy syndrome due to novel missense mutations in the amino-terminal head and alpha-helical rod domains of the lamin A/C gene. *Am J Med*. 2002;112(7):549-55.
- Bidault G, Garcia M, Vantyghem MC, Ducluzeau PH, Morichon R, Thiyagarajah K, et al. Lipodystrophy-linked *LMNA* p.R482W mutation induces clinical early atherosclerosis and in vitro endothelial dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2013 Sep;33(9):2162-71.
- Hegele RA, Al-Attar SA, Rutt BK. Obstructive sleep apnea in 2 women with familial partial lipodystrophy due to a heterozygous *LMNA* R482Q mutation. *CMAJ*. 2007;177(7):743-5.
- Patel K, Roseman D, Burbank H, Attarian H. Obstructive sleep apnea in familial partial lipodystrophy type 2 with atypical skin findings and vascular disease. *Sleep Breath*. 2009;13(4):425-7.
- Panikkath R, Panikkath D, Sanchez-Iglesias S, Araujo-Vilar D, Lado-Abeal J. An Uncommon Association of Familial Partial Lipodystrophy, Dilated Cardiomyopathy, and Conduction System Disease. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2016;4(3):2324709616658495.
- Kutbay NO, Yurekli BS, Onay H, Altay CT, Atik T, Hekimsoy Z, et al. A case of familial partial lipodystrophy caused by a novel lamin A/C (*LMNA*) mutation in exon 1 (D47N). *Eur J Intern Med*. 2016; 29:37-9.
- Ambrosi P, Kreitmann B, Lepidi H, Habib G, Levy N, Philip N, et al. A novel overlapping phenotype characterized by lipodystrophy, mandibular dysplasia, and dilated cardiomyopathy associated with a new mutation in the *LMNA* gene. *Int J Cardiol*. 2016; 209:317-8.
- Chan D, McIntyre AD, Hegele RA, Don-Wauchope AC. Familial partial lipodystrophy presenting as metabolic syndrome. *J Clin Lipidol*. 2016;10(6):1488-1491.
- Nishiuchi S, Makiyama T, Aiba T, Nakajima K, Hirose S, Kohjitani H, et al. Gene-Based Risk Stratification for Cardiac Disorders in *LMNA* Mutation Carriers. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017;10(6): e001603.
- Madej-Pilarczyk A, Niezgoda A, Janus M, Wojnicz R, Marchel M, Fidziańska A, et al. Limb-girdle muscular dystrophy with severe heart failure overlapping with lipodystrophy in a patient with *LMNA* mutation p.Ser334del. *J Appl Genet*. 2017;58(1):87-91.
- Francisco ARG, Santos Gonçalves I, Veiga F, Mendes Pedro M, Pinto FJ, Brito D. Complex phenotype linked to a mutation in exon 11 of the lamin A/C gene: Hypertrophic cardiomyopathy, atrioventricular block, severe dyslipidemia and diabetes. *Rev Port Cardiol*. 2017;36(9): 669.e1-669.e4.
- Hoorntje ET, Bollen IA, Barge-Schaapveld DQ, van Tienen FH, Te Meerman GJ, Jansweijer JA, et al. *Lamin A/C*-Related Cardiac Disease: Late Onset With a Variable and Mild Phenotype in a Large Cohort of Patients With the Lamin A/C p.(Arg331Gln) Founder Mutation. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017 ;10(4):e001631.
- Ambonville C, Bouldouyre MA, Laforêt P, Richard P, Benveniste O, Vigouroux C. Un diabète particulièrement compliqué [A complex case of diabetes due to *LMNA* mutation]. *Rev Med Interne*. 2017;38(10):695-699.
- Brayson D, Frustaci A, Verardo R, Chimenti C, Russo MA, Hayward R, et al. Prelamin A mediates myocardial inflammation in dilated and HIV-associated cardiomyopathies. *JCI Insight*. 2019;4(22): e126315.
- Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, Anselme F, Gossios T, Lakdawala NK, et al. Development and Validation of a New Risk Prediction Score for Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Laminopathies. *Circulation*. 2019;140(4):293-302.
- Kwapich M, Lacroix D, Espiard S, Ninni S, Brigadeau F, Kouakam C, et al. Cardiometabolic assessment of lamin A/C gene mutation carriers: a phenotype-

genotype correlation. *Diabetes Metab.* 2019;45(4):382-389.

Brown RJ, Meehan CA, Cochran E, Rother KI, Kleiner DE, Walter M, Gorden P. Effects of Metreleptin in Pediatric Patients with Lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1511-1519.

Abel BS, Muniyappa R, Stratton P, Skarulis MC, Gorden P, Brown RJ. Effects of Recombinant Human Leptin (Metreleptin) on Nocturnal Luteinizing Hormone Secretion in Lipodystrophy Patients. *Neuroendocrinology.* 2016;103(3-4):402-7.

Belo SP, Magalhães ÂC, Freitas P, Carvalho DM. Familial partial lipodystrophy, Dunnigan variety - challenges for patient care during pregnancy: a case report. *BMC Res Notes.* 2015; 8:140.

Lewandowski KC, Lewiński A, Dąbrowska K, Jakubowski L, Gach A. Familial partial lipodystrophy as differential diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Endokrynol Pol.* 2015;66(6):550-4.

Keller J, Subramanyam L, Simha V, Gustofson R, Minjarez D, Garg A. Lipodystrophy: an unusual diagnosis in a case of oligomenorrhea and hirsutism. *Obstet Gynecol.* 2009 ;114(2 Pt 2):427-431.

Vantyghem MC, Vincent-Desplanques D, Defrance-Faivre F, Capeau J, Fermon C, Valat AS, et al. Fertility and obstetrical complications in women with LMNA-related familial partial lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(6):2223-9.

Joy TR, Hegele RA. Prevalence of reproductive abnormalities among women with familial partial lipodystrophy. *Endocr Pract.* 2008;14(9):1126-32.

Oral EA, Ruiz E, Andewelt A, Sebring N, Wagner AJ, Depaoli AM, Gorden P. Effect of leptin replacement on pituitary hormone regulation in patients with severe lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3110-7.

Spuler S, Kalbhenn T, Zabojszcza J, van Landeghem FK, Ludtke A, Wenzel K, et al. Muscle and nerve pathology in Dunnigan familial partial lipodystrophy. *Neurology.* 2007;68(9):677-83.

Ji H, Weatherall P, Adams-Huet B, Garg A. Increased skeletal muscle volume in women with familial partial lipodystrophy, Dunnigan variety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(8):E1410-3.

Vantyghem MC, Pigny P, Maurage CA, Rouaix-Emery N, Stojkovic T, Cuisset JM, et al. Patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan type due to a LMNA R482W mutation show muscular and cardiac abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5337-46.

Teboul-Coré S, Rey-Jouvin C, Miquel A, Vatieer C, Capeau J, Robert JJ, et al. Bone imaging findings in genetic and acquired lipodystrophic syndromes: an imaging study of 24 cases. *Skeletal Radiol.* 2016;45(11):1495-506.

Calderoni DR, Ramos TM, de Castro JR, Kharmandayan P. Surgical management of phenotypic alterations related to the Dunnigan variety of familial partial lipodystrophy. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011;64(9):1248-50.

Hughes JM, Stephen C, Johnson AB, Wilson S. Breast augmentation in Familial Partial Lipodystrophy: a case report. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2011;64(5):e121-4.

Miehle K, Stumvoll M, Fasshauer M, Hierl T. Facial soft tissue volume decreases during metreleptin treatment in patients with partial and generalized lipodystrophy. *Endocrine.* 2017;58(2):262-266.

Lüdtke A, Genschel J, Brabant G, Bauditz J, Taupitz M, Koch M, Wermke W, Worman HJ, Schmidt HH. Hepatic steatosis in Dunnigan-type familial partial lipodystrophy. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(10):2218-24.

Safar Zadeh E, Lungu AO, Cochran EK, Brown RJ, Ghany MG, Heller T, Kleiner DE, Gorden P. The liver diseases of lipodystrophy: the long-term effect of leptin treatment. *J Hepatol.* 2013;59(1):131-7.

Ajluni N, Meral R, Neidert AH, Brady GF, Buras E, McKenna B, et al. Spectrum of disease associated with partial lipodystrophy: lessons from a trial cohort. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;86(5):698-707.

Krawiec P, Melges B, Pac-Kożuchowska E, Mroczkowska-Juchkiewicz A, Czarska K. Fitting the pieces of the puzzle together: a case report of the Dunnigan-type of familial partial lipodystrophy in the adolescent girl. *BMC Pediatr.* 2016; 16:38.

Godoy-Matos AF, Valerio CM, Moreira RO, Momesso DP, Bittencourt LK. Pancreatic fat deposition is increased and related to beta-cell function in women with familial partial lipodystrophy. *Diabetol Metab Syndr.* 2018; 10:71.

Vatieer C, Vantyghem MC, Storey C, Jéru I, Christin-Maitre S, Fève B, et al. Monogenic forms of lipodystrophic syndromes: diagnosis, detection, and practical management considerations from clinical cases. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(3):543-552.

Oral EA, Gorden P, Cochran E, Araújo-Vilar D, Savage DB, Long A, et al. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with partial lipodystrophy. *Endocrine.* 2019;64(3): 500-511.

Banning F, Rottenkolber M, Freibothe I, Seissler J, Lechner A. Insulin secretory defect in familial partial lipodystrophy Type 2 and successful long-term treatment with a glucagon-like peptide 1 receptor agonist. *Diabet Med.* 2017;34(12):1792-1794.

Ahmad Z, Subramanyam L, Szczepaniak L, Simha V, Adams-Huet B, Garg A. Cholic acid for hepatic steatosis in patients with lipodystrophy: a randomized, controlled trial. *Eur J Endocrinol.* 2013 ;168(5) :771-8.

Androcur, Luteryl, Luteran et risque de méningiome. Points d'information de l'ANSM.

ansm.sante.fr/Androcur et ansm.sante.fr/Luteran

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire et critères de sélection des articles :

Sources consultées	Bases de données : Sites internet :
Période de recherche	1/1/2015-31/12/2020
Langues retenues	Français, Anglais
Mots clés utilisés	(DUNNIGAN[tw] OR LMNA[tw] OR Lamin A[tw] OR FPLD[tw] OR LIPODYSTROPHY[tw] OR INSULINO-RESISTANCE[tw] NOT ("hiv"[MeSH Terms] OR "hiv"[All Fields])) AND (("2015/01/01"[PDAT] : "2020/12/31"[PDAT])) AND hypertriglyceridemia lipids acute pancreatitis polycystic ovary syndrome puberty pregnancy liver cirrhosis cardiopathy heart cardiac imaging arrythmia arrhythmia adolescent NOT("generalized"[All Fields]) childhood NOT("generalized"[All Fields])
Nombre d'études recensées	85
Nombre d'études retenues	68

Annexe 2. 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 Vatie, 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, Pierrevet
- 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, Pierrevet
- Mme Véronique Vermot-Desroches, Diététique, PRISIS, Paris
- Pr Karim Wahbi, Cardiologie, Paris

Déclarations d'intérêt

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.

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Les échanges ont eu lieu par mail, lors de réunions, de visioconférences, et/ou e-meeting.

Les rédacteurs se sont chargés de la rédaction initiale du texte, par thématique et/ou co-morbidité d'organe, en s'appuyant sur les recommandations internationales sur le diagnostic et le traitement des lipodystrophies publiées en 2016 (Brown et al, J Clin Endocrinol Metab, PMID 27710244) et des articles sélectionnés comme indiqué ci-dessus.

Chaque membre du groupe de travail multidisciplinaire a amendé chaque chapitre selon son expertise, et ajouté les références jugées manquantes, en lien avec l'équipe de rédaction.

L'ensemble du contenu du PNDIS ainsi que les références bibliographiques ont été validés à la fois par les rédacteurs et le groupe de travail multidisciplinaire.