

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome lipodystrophique de Dunnigan

Février 2021

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

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant	3
1. Introduction	3
2. Diagnostic.....	3
2.1 Clinique.....	3
2.2 Biologique.....	3
2.3 Génétique.....	3
3. Complications	4
3.1 Métaboliques	4
3.2 Cardiovasculaires.....	4
4. Traitement.....	4
5. Conclusion.....	5
6. Informations et contacts utiles.....	5

Synthèse à destination du médecin traitant

1. 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.

2. Diagnostic

2.1 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, hypertriglycémie) dans la famille.

2.2 Biologique

La biologie montre fréquemment une hypertriglycémie, 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.

2.3 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. :

3. Complications

3.1 Métaboliques

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

3.2 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'hypertriglycémie et doit être orientée vers des progestatifs ou un dispositif intra-utérin.
- Neuro-musculaires et rhumatologiques : Une dystrophie musculaire, des rétractions tendineuses, une amyotrophie, une faiblesse musculaire, des douleurs articulaires ou musculaires sont présentes dans certaines formes de FPLD2.

4. 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 :

- Hypolipémiants (statines, fibrates) avec les objectifs d'un patient à haut risque cardiovasculaire ;
- Metformine dès le stade d'intolérance au glucose ;
- Autres traitements du diabète au cas par cas ;
- 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.
- Dans certains cas, la métréleptine, analogue de la leptine, peut être utilisée après avis spécialisé en RCP, en une injection sous-cutanée quotidienne.
- 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.

5. 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.

6. Informations et contacts utiles

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 VANTYGHM
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 Moncousu
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 Lévéque - 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.s fendocrino.org/>

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

Société Francophone du Diabète :

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