

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Lipodystrophies généralisées congénitales

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

15 novembre 2022

Sommaire

Liste des abréviations.....	5
Synthèse à destination du médecin traitant.....	7
Introduction	7
Diagnostic	7
Suivi et dépistage des complications	8
Traitement	8
Conclusion	8
1 Introduction.....	9
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins.....	9
3 Diagnostic et évaluation initiale.....	10
3.1 Objectifs	10
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	10
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	11
3.3.1 Eléments d'orientation clinique chez l'enfant	11
Motif de consultation	11
Signes généraux	11
Signes physiques	11
3.3.2 Eléments d'orientation clinique chez l'adulte	12
Motif de consultation	12
Contexte familial	12
Signes généraux	12
Morphotype, inspection clinique	12
La lipodystrophie	12
Les signes cutanés	13
Signes cardio-vasculaires	13
Signes hépatiques et gastro-entérologiques	13
Signes neurologiques	13
Signes gynécologiques	14
Signes ostéo-articulaires	14
3.3.3 Examens paracliniques	14
Eléments d'orientation biologique	14
Imagerie	15
Autres examens paracliniques	15
3.4 Confirmation génétique du diagnostic	16
3.4.1 Mode de transmission, principaux gènes en cause	16
3.4.2 Autres gènes	16
3.4.3 Nature et interprétation des variants identifiés	17
3.4.4 Valeur diagnostique des analyses génétiques	17
3.4.5 Modalité de réalisation de l'analyse moléculaire	17
3.5 Diagnostic différentiel	17
3.5.1 A l'âge pédiatrique	17
Les maladies avec défaut de développement, ou perte du tissu adipeux dans l'enfance	17
Les anomalies de signalisation de l'insuline	18
Les syndromes de vieillissement prématuré	18
Les maladies avec diabète dans l'enfance	19
3.5.2 A l'âge adulte	19
3.6 Annonce du diagnostic et information du patient	20
3.7 Conseil génétique	20
Dépistage des apparentés	21
Diagnostic pré-symptomatique	21
Diagnostic prénatal	21
3.8 Evaluation de la sévérité / recherche de complications et de comorbidités/évaluation du pronostic	21

3.8.1	Au plan métabolique	21
3.8.2	Au plan hépatique	22
3.8.3	Croissance et puberté	22
3.8.4	Au plan cardio-vasculaire	23
3.8.5	Au plan neuro-musculaire et ostéo-articulaire	24
3.8.6	Au plan gynécologique / Fonction reproductive	24
3.8.7	Spécificités selon la cause génétique	25
3.9	Evaluation du retentissement psycho-social	26
	Scolarité, protocole individualisé	26
	Handicap, MDPH	26
4	Prise en charge thérapeutique	26
4.1	Objectifs	26
4.2	Diététique et mode de vie	27
4.2.1	Particularités de la prise en charge diététique des nouveaux nés, nourrissons, enfants, et adolescents	27
4.2.2	Diététique et mode de vie à l'âge adulte	27
4.3	Prise en charge psychologique	28
4.3.1	Prise en charge psychologique des nouveaux nés, nourrissons, enfants, et adolescents	28
4.3.2	Prise en charge psychologique à l'âge adulte	29
4.4	Prise en charge médicamenteuse de l'insulino-résistance, de l'hyperglycémie et de l'atteinte hépatique	29
4.5	Prise en charge médicamenteuse de la dyslipidémie	30
4.6	Prise en charge des co-morbidités	31
4.6.1	Hépatiques	31
4.6.2	Cardio-vasculaires	31
4.6.3	Atteintes gynécologiques / Contraception	32
4.6.4	Neuro-musculaire et ostéo-articulaire	32
4.6.5	Autres comorbidités	33
4.7	Metreleptine	33
4.8	Particularités en cas de grossesse	34
4.9	Place de la chirurgie plastique	35
5	Education thérapeutique	35
6	Recours aux associations de patients	36
7	Suivi	36
7.1	Objectifs	36
7.2	Professionnels impliqués et modalités de coordination	36
7.1	Particularités de la période péri-pubertaire et transition	36
7.2	Rythme et contenu des consultations	37
7.3	Examens complémentaires	38
7.4	Particularités en cas de grossesse	39
Annexe 1.	Liste des participants	40
Annexe 2.	Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients	42
Annexe 3.	Organisation de la prise en charge	46
Annexe 4.	Quand penser à une lipodystrophie congénitale généralisée (CGL) ?	47
Annexe 5.	Modalités du traitement par metreleptine	48

Liste des abréviations

ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ADN	Acide désoxyribonucléique
AELIP	Association des Familles Affectées par les Lipodystrophies en Espagne, en Europe et en Amérique Latine
AFLIP	Association Française des Patients Lipodystrophiques
AGPAT2	1-acylglycerol-3-phosphate O-acyltransferase 2
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
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
Anti-GAD	Anti glutamate décarboxylase
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
APECED	Polyendocrinopathie auto-immune de type 1
AP-HP	Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
APRI	Aspartate-amino-transferase to platelet ratio index
ARN	Acide ribonucléique
ASAT	Aspartate aminotransférase
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
BANF1	BAF Nuclear Assembly Factor 1
BSCL2	Gène codant la protéine seipine
CAV1	Gène codant la protéine cavéoline-1
CAVIN1	Gène codant la protéine cavine-1
CGL	Congenital Generalized Lipodystrophy (Lipodystrophie généralisée congénitale)
CGL1	Congenital Generalized Lipodystrophy type 1 (CGL liée à AGPAT2)
CGL2	Congenital Generalized Lipodystrophy type 2 (CGL liée à BSCL2)
CGL3	Congenital Generalized Lipodystrophy type 3 (CGL liée à CAV1)
CGL4	Congenital Generalized Lipodystrophy type 4 (CGL liée à CAVIN1)
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
DT1	Diabète de type 1
DT2	Diabète de type 2
ECG	Electrocardiogramme
EMA	European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)
EPHX1	Epoxide hydrolase 1
FACE1/ZMPSTE24	Human nuclear membrane zinc metalloprotease ZMPSTE24
Fib4	Fibrosis score 4 (lien)
FPLD2	Familial Partial Lipodystrophy type 2
FSH	Hormone Folliculo-Stimulante
GGT	Gamma Glutamyl-Transpeptidase
GLP-1	Glucagon-Like Peptide-1
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone
HAS	Haute Autorité de Santé
HbA1c	Hémoglobine Glyquée
HDL	High Density Lipoprotein
HDL-C	High Density Lipoprotein-Cholesterol
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale

HGPS	Progeria de Hutchinson–Gilford
HTA	Hypertension Artérielle
IMC	Indice de Masse Corporelle
INSR	Gène codant le récepteur de l'insuline
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LDL	Low Density Lipoprotein
LDL-C	Low Density Lipoprotein-Cholesterol
LH	Hormone Lutéinisante
LMNA	Gène codant les lamines A/C
MAD	Dysplasie mandibuloacrale
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MNGIE	Mitochondrial NeuroGastroIntestinal Encephalomyopathy
NASH	Stéato-Hépatite Non Alcoolique
NFS	Numération Formule Sanguine
NYHA	New York Heart Association
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PAL	Phosphatases Alcalines
PCSK9	Proprotein Convertase Subtilisin Kexin type 9
PIK3R1	Phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit 1
PPARG	Peroxisome proliferator activated receptor gamma
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
PTRF	Polymerase I and Transcript Release Factor
RCP	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
SGLT2	Cotransporteurs Sodium-Glucose de Type 2
SHBG	Sex-Hormone Binding Globulin
SHORT	Syndrome SHORT, Acronyme pour Short stature, Hyperextensibility of joints, Ocular depression, Rieger anomaly and Teething delay
SOPK	Syndrome des Ovaires Polykystiques
TBS	Trabecular bone score
TCM	Triglycérides à chaîne moyenne
TDM	Tomodensitométrie
TGO	Glutamate-oxaloacetate-transaminase
TGP	Glutamate-pyruvate-transaminase
TYMP	Thymidine phosphorylase
WRN	Gène codant l'hélicase WRN RecQ-like, impliqué dans le syndrome progéroïde de Werner
ZMPSTE24	Zinc metallopeptidase STE24

Synthèse à destination du médecin traitant

Introduction

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

Diagnostic

Clinique :

- *En période néonatale* : L'hépatomégalie, motif important de consultation à cet âge, ainsi que l'hypertrophie musculaire, quasi constantes, attirent souvent l'attention, alors que la lipoatrophie généralisée nécessite un examen clinique soigneux pour être dépistée. La présence d'une distension abdominale, d'une hernie ombilicale, d'un aspect acromégaloïde du visage et/ou des extrémités, d'un *acanthosis nigricans* des plis, d'une visibilité exacerbée des veines et des masses musculaires doivent faire évoquer le diagnostic. Une mauvaise prise pondérale, des troubles digestifs, et/ou une hyperphagie sont fréquents.

- *En période pubertaire et chez l'adulte* : La lipoatrophie généralisée est évoquée devant une absence de boules de Bichat donnant un aspect émacié et/ou acromégaloïde au visage, des reliefs musculaires marqués, une augmentation de la visibilité des veines au niveau des membres, et des plis cutanés amincis à tous les sites, contrastant avec un appétit conservé ou augmenté. Les signes cliniques d'insulino-résistance associent l'*acanthosis nigricans* des plis, l'hépatomégalie stéatosique, et l'irrégularité des cycles et l'hirsutisme chez la femme. L'hypertension artérielle est fréquente. Dans certaines formes étiologiques, on peut observer un retard cognitif modéré, des signes myopathiques, des contractures articulaires, une dysphagie liée à une achalasie de l'oesophage, et/ou une arythmie cardiaque.

- *La notion de consanguinité parentale*, ou d'endogamie, qui oriente fortement le diagnostic, doit être systématiquement recherchée.

Biologie : L'hypertriglycéridémie et l'hyperinsulinémie sont présents dès la période néonatale. Les troubles de la tolérance au glucose s'installent progressivement, évoluant, en général à partir de l'adolescence, vers un diabète. La cytolysé hépatique est fréquente. La leptinémie est très basse. L'hyperandrogénie est fréquente chez la femme. La créatine phosphokinase (CPK) peut être augmentée.

Imagerie : L'échographie abdomino-pelvienne recherche des signes de stéatose ou de fibrose hépatique, et la présence d'ovaires polykystiques chez la femme. Une cardiomyopathie hypertrophique doit être recherchée à l'échographie cardiaque. Les radiographies des os longs peuvent retrouver, à partir de l'adolescence, des lésions sclérotiques diffuses et/ou des kystes ostéolytiques prédominant aux épiphyses.

Génétique : Le diagnostic de lipodystrophie étant évoqué, le patient sera orienté vers une consultation spécialisée pour évaluation des diagnostics différentiels et séquençage des gènes impliqués. Le diagnostic génétique joue un rôle majeur car il permet, selon l'étiologie identifiée,

d'orienter les explorations, le suivi et le traitement, d'organiser le dépistage familial et le conseil génétique et de mettre en place un éventuel diagnostic prénatal.

Suivi et dépistage des complications

L'hypertriglycéridémie peut se compliquer de pancréatites aiguës favorisées par les écarts diététiques, les œstrogènes d'une pilule contraceptive ou la grossesse.

La tolérance au glucose sera régulièrement évaluée pour prendre en charge le plus tôt possible le diabète.

Une cardiomyopathie hypertrophique sera recherchée par ECG et échocardiographie dès le diagnostic, à répéter au cours du suivi. Le risque d'événement cardiovasculaire justifie la maîtrise des facteurs de risque cardio-vasculaire et la recherche non invasive d'ischémie myocardique et de sténose artérielle au moindre doute, et de façon systématique à partir de l'âge de 40 ans, en lien avec un cardiologue averti.

La stéatose hépatique nécessite un dépistage régulier de la fibrose et de la cirrhose. Le bilan hépatique biologique et morphologique sera réalisé au diagnostic, puis répété en fonction de l'évolution, en général annuellement, ou selon l'avis de l'hépatologue.

Chez les femmes, le suivi gynécologique est indispensable. Le syndrome des ovaires polykystiques, avec spanioménorrhée, hirsutisme et possibles troubles de la fertilité est fréquent mais non systématique. Les grossesses sont à haut risque métabolique. La contraception exclut les oestro-progestatifs et doit être orientée vers des progestatifs ou un dispositif intra-utérin.

Devant tout signe d'appel rhumatologique à partir de l'adolescence, la recherche de lésions osseuses en imagerie et l'évaluation du risque de fracture sera effectuée en lien avec un rhumatologue ou orthopédiste spécialisé.

En cas de diagnostic de CGL lié à un autre gène que *AGPAT2* ou *BSCL2*, des investigations spécifiques seront pratiquées, en particulier à la recherche de troubles du rythme cardiaque, de manifestations digestives et/ou neuro-musculaires.

Traitement

Le diagnostic de CGL est couvert par l'ALD31. Le médecin traitant s'assurera que le patient et sa famille sont pris en charge de manière optimale et pluridisciplinaire de préférence en lien avec le réseau PRISIS, chaque complication étant traitée spécifiquement. L'accompagnement médico-social du patient et de la famille est essentiel, la nécessité d'un soutien psychologique doit être évaluée et une reconnaissance MDPH peut être nécessaire. Au plan métabolique, le traitement repose en premier lieu 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 cardio-vasculaire ; 2. metformine dès le stade d'intolérance au glucose ; 3. autres traitements du diabète au cas par cas, l'insulinothérapie nécessitant le plus souvent de fortes doses et/ou l'utilisation d'insuline concentrée. 4. un traitement substitutif par la metreleptine, analogue de la leptine, peut être utilisé après avis spécialisé en RCP PRISIS, en une injection sous-cutanée quotidienne. Le patient et sa famille seront informés de l'existence d'associations de patients lipodystrophiques. S'ils le souhaitent, ils participeront aux programmes d'éducation thérapeutique des centres PRISIS.

Conclusion

Le médecin traitant joue un rôle majeur dans la suspicion diagnostique, la mise en place du suivi, le dépistage familial des patients atteints de CGL, et l'accompagnement des patients et de leur famille, en collaboration avec le réseau PRISIS et l'ensemble des acteurs de santé sollicités. Il pourra s'appuyer sur les différents éléments de ce PNDS.

1 Introduction

Les lipodystrophies généralisées congénitales (syndrome de Berardinelli-Seip, ou CGL pour *Congenital Generalized Lipodystrophy*), sont des maladies génétiques rares caractérisées, dès la naissance, par l'absence quasi complète du tissu adipeux corporel à la fois sous-cutané et viscéral, et par des troubles métaboliques avec résistance à l'insuline, hypertriglycéridémie et stéatose hépatique.

Les CGL font partie des syndromes lipodystrophiques, un groupe plus large de maladies d'origine génétique ou acquise, dans lesquelles l'absence du tissu adipeux (lipoatrophie) est généralisée ou partielle, co-existant parfois avec des zones d'accumulation de tissu adipeux, et s'associe à des troubles métaboliques dominés par la résistance à l'insuline.

Ce PNDS est consacré aux formes principales de CGL, des maladies génétiques autosomales récessives, observées le plus souvent dans des familles consanguines, et classées en sous-groupes selon leur étiologie moléculaire. Ainsi, les CGL les plus fréquentes, appelées CGL1 et CGL2, sont dues respectivement aux variants pathogènes des gènes *AGPAT2* et *BSCL2*, codant des protéines impliquées dans la différenciation et/ou la capacité de stockage lipidique des adipocytes. D'autres étiologies moléculaires peuvent conduire à des formes très rares de CGL, souvent dans un contexte syndromique complexe impliquant des atteintes multi-organes.

Les CGL peuvent être graves, de par leurs complications métaboliques (insulino-résistance évoluant vers le diabète, hypertriglycéridémie pouvant être sévère, stéatose du foie pouvant se compliquer de cirrhose, de ruptures de varices oesophagiennes, de défaillance hépato-cellulaire), cardiovasculaires (hypertension artérielle, cardiomyopathie hypertrophique, troubles du rythme cardiaque dans certaines formes), et les co-morbidités spécifiques à chaque forme étiologique (en particulier digestives, musculaires, neurologiques). Le diagnostic de CGL est parfois méconnu en période néonatale, et peut être retardé à l'adolescence ou à l'âge adulte. Il est important pour mettre en place, selon l'étiologie identifiée, le suivi pluridisciplinaire permettant d'orienter les explorations, éviter les complications, adapter le traitement, et organiser le dépistage familial et le conseil génétique.

Les CGL sont beaucoup plus rares que d'autres syndromes lipodystrophiques, dont le syndrome lipodystrophique partiel familial de Dunnigan (FPLD2 ; OMIM 151660), de transmission autosomale dominante, qui fait l'objet d'un autre PNDS (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3236803/fr/syndrome-lipodystrophique-de-dunnigan). La prévalence des CGL peut atteindre 3/100 000 individus dans certaines zones géographiques marquées par une forte consanguinité (région Nordeste du Brésil par exemple). Elle est évaluée entre 1 et 5 cas/millions d'habitants en Europe.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de lipodystrophie généralisée congénitale. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la 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 spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de diabète CGL. 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).

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 de lipodystrophie généralisée congénitale 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 de syndrome de lipodystrophie généralisée est le plus souvent suspecté à la naissance mais le diagnostic peut être évoqué à tout âge de la vie, par le pédiatre, le médecin traitant, un endocrinologue ou un diabétologue devant un morphotype évocateur et/ou des troubles métaboliques ou par un gynécologue devant une hyperandrogénie ou des troubles des règles.

Néanmoins, selon les signes d'appel rapportés par les patients ou les familles, d'autres 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 (pédiatre, endocrinologue/diabétologue, généticien, cardiologue, hépato-gastro-entérologue, rhumatologue, orthopédiste, gynécologue, néphrologue, ophtalmologue, dermatologue, 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/ Suspicion du diagnostic

3.3.1 Éléments d'orientation clinique chez l'enfant

Motif de consultation

En période néonatale, l'hépatomégalie et l'aspect morphologique « musclé » sont les principaux motifs de consultation. La lipoatrophie n'est souvent pas remarquée par la famille et peu souvent identifiée comme telle par les professionnels de santé, qui adressent parfois les enfants en consultation en raison de signes indirects de lipoatrophie : chaînes ganglionnaires bien visibles pouvant donner l'aspect d'une poly adénopathie à explorer ; réseau veineux superficiel semblant hypertrophié ; ou suspicion de déshydratation.

Des signes digestifs (diarrhée, vomissements, difficultés alimentaires) et une difficulté à prendre du poids sont également des motifs de consultation fréquents chez ces enfants.

La présence d'un syndrome polyuro-polydipsique (soif, couches lourdes) est rare mais peut être un motif de consultation en cas d'anomalies métaboliques décompensées.

Un *acanthosis nigricans* (peau épaissie et brunâtre au niveau des plis corporels) peut être présent, il est rarement le motif premier de la consultation.

Chez l'enfant plus grand, l'aspect morphologique est souvent moins évocateur et n'est généralement pas source de consultation.

L'interrogatoire doit rechercher la notion de consanguinité familiale ou de parents issus d'un même village. Il conviendra également d'interroger sur un aspect évocateur de lipoatrophie et/ou la présence de diabète, de stéatose hépatique ou d'hypertriglycéridémie dans la fratrie ou chez d'autres apparentés.

Signes généraux

En période néonatale et en l'absence de troubles digestifs, une hyperphagie peut être présente. Les nourrissons ont souvent un aspect musclé et hypertonique, et un abdomen distendu, pouvant paraître pléthorique, contrastant avec l'aspect musculéux du reste du corps.

Signes physiques

En période néonatale, l'examen clinique est essentiel et retrouve une lipoatrophie de l'ensemble du corps avec augmentation de la visibilité des reliefs musculaires et du réseau veineux. La disparition des boules de Bichat au niveau du visage, associée à l'exacerbation des reliefs osseux (pommettes, arcades sourcilières, menton) peut faire évoquer un aspect acromégaloïde, d'autant que les extrémités (mains et pieds) peuvent apparaître comme trapues, en particulier dans les formes CGL1 de la maladie.

L'hépatomégalie est quasi constante chez le nourrisson. L'*acanthosis nigricans* est classiquement présent (mais parfois peu marqué) et doit être recherché au niveau des plis (cervical, axillaire, inguinal).

Des signes cliniques de retentissement cardiaque (dyspnée, signes d'insuffisance cardiaque, malaises dûs à des troubles du rythme ou de la conduction cardiaque) liés à une cardiomyopathie, et une hypertension artérielle sont rarement présents mais sont à rechercher.

Au cours de la petite enfance, les signes cliniques apparaissent comme moins marqués, rendant le diagnostic moins fréquent à cette période de la vie.

Une faiblesse musculaire ; des troubles digestifs (régurgitations, dysphagie, hypersialorrhée) ; une déficience intellectuelle peuvent être présents dans certaines formes de lipodystrophies généralisées congénitales.

A l'adolescence, les signes cliniques se rapprochent de ceux de l'adulte avec en particulier les signes de SOPK chez les filles (règles irrégulières, hirsutisme) ; la lipoatrophie devient de nouveau plus visible, ainsi que l'*acanthosis nigricans* en cas d'insulino-résistance importante.

3.3.2 Eléments d'orientation clinique chez l'adulte

Motif de consultation

Les signes fonctionnels sont assez rares. Un diabète, une hypertriglycémie, une cytolysé hépatique, un hirsutisme, une spanioménorrhée sont les motifs de consultation les plus fréquents. Ces syndromes étant encore peu connus du grand public, la lipoatrophie est rarement la cause du recours médical. Il faut la rechercher cliniquement devant un diabète atypique (en particulier chez un sujet jeune, sans surpoids, sans auto-anticorps).

Contexte familial

L'interrogatoire recherche une consanguinité familiale et permet de constituer l'arbre généalogique de la famille. Les antécédents personnels ou familiaux de troubles métaboliques (diabète, hypertriglycémie, pancréatite aiguë), mais aussi de maladie hépatique (stéatose du foie, cirrhose), de cardiomyopathie ou d'autres maladies cardio-vasculaires seront systématiquement recherchés. La notion d'un morphotype lipoatrophique et de la présence d'un *acanthosis nigricans* en l'absence de surpoids dans la fratrie ou chez d'autres apparentés est importante.

Signes généraux

L'indice de masse corporelle (IMC) est généralement normal, parfois diminué ($< 18 \text{ kg/m}^2$).

L'hyperphagie, parfois renforcée par un diabète déséquilibré, est généralement marquée, et permet de distinguer ces syndromes des états de dénutrition associés à une anorexie - en particulier à l'adolescence - ou d'une cachexie.

Morphotype, inspection clinique

L'inspection est l'étape la plus importante du diagnostic. Elle doit être effectuée en sous-vêtements de face et de profil, bras le long du corps, ainsi que de face bras écartés à l'horizontale, et en mouvement. Des photographies peuvent être utiles pour suivre l'évolution de la lipoatrophie. Des mesures du tour de taille, du tour de hanche, de la circonférence des membres et de l'épaisseur des plis cutanés permettent d'apprécier la quantité et la répartition du tissu adipeux.

La lipodystrophie

Le morphotype lipoatrophique, dans sa forme généralisée, se caractérise par un visage émacié avec atrophie des boules de Bichat, des traits épais et/ou acromégaloïdes, avec des arcades sourcilières et des pommettes proéminentes, une prognatie.

La lipoatrophie du tissu adipeux est globale touchant aussi bien le tronc que le cou et les membres. Néanmoins, la lipoatrophie est moins sévère, et le tissu adipeux est préservé au niveau des paumes des mains, des plantes des pieds, et au niveau mammaire dans la forme liée aux variants de *AGPAT2* (CGL1).

La disparition du tissu adipeux rend les muscles et les veines saillantes au niveau des membres, et peut s'associer à une authentique hypertrophie musculaire. Le signe du « coup de hache » est un stigmate de lipoatrophie péri-humérale.

Le diagnostic clinique est plus facile à porter chez les femmes que chez les hommes dont l'aspect musclé surprend moins.

Les signes cutanés

L'*acanthosis nigricans*, qui s'associe aux états d'insulino-résistance, est très fréquent dans les CGL. Il se manifeste, au niveau des plis corporels, par un épaississement et un brunissement de la peau, parfois accompagnés de petites excroissances cutanées (acrchordons ou molluscum pendulum). Il est parfois très étendu, atteignant aussi la ceinture abdominale, et l'épaississement de la peau peut être généralisé.

Chez les femmes, l'hirsutisme s'inscrit souvent dans le cadre d'un syndrome des ovaires polykystiques.

D'autres syndromes lipodystrophiques généralisés, qui ne sont pas classés dans les lipodystrophies généralisées congénitales, et ne font donc pas spécifiquement l'objet de ce PNDS, s'accompagnent de signes de vieillissement accéléré, notamment des cheveux gris prématurément et une alopecie, associés à des signes dysmorphiques (nez en bec d'aigle, hypoplasie mandibulaire, épaules tombantes), des rétractions tendineuses avec limitation de l'ouverture de la bouche et de l'amplitude des articulations, des anomalies cutanées (leuco-mélanodermie, avec zones de décoloration cutanée, d'aspect pommelé, et/ou télangiectasies), une atteinte musculaire, des troubles de la statique rachidienne et/ou une scoliose (cf 3.5 diagnostic différentiel).

Signes cardio-vasculaires

Une hypertension artérielle est fréquente dans les CGL. Les signes cliniques liés à la cardiomyopathie hypertrophique, qui peut s'associer aux CGL, sont en général tardifs, à l'exception des troubles du rythme et de la conduction, spécifiquement associés à la CGL4 due aux variants pathogènes du gène *CAVIN1*, qui peuvent se manifester par des malaises, voire une mort subite (cf 3.8.7).

L'examen clinique recherchera des signes d'athérosclérose coronaire et/ou périphérique (dyspnée d'effort, douleurs angineuses, souffle carotidien ou fémoral, claudication intermittente, diminution des pouls). Le patient devra être sensibilisé aux facteurs de risque cardio-vasculaire, en particulier à la lutte contre le tabagisme.

Signes hépatiques et gastro-entérologiques

Une stéatose hépatique est fréquente, parfois compliquée d'hépatomégalie. Celle-ci peut évoluer vers une cirrhose qui sera recherchée à l'examen clinique et paraclinique (cf 3.8.2 complications hépatiques), de même que ses complications (varices oesophagiennes...). Des pancréatites aiguës peuvent compliquer le syndrome d'insulino-résistance lors des poussées d'hypertriglycéridémie, favorisées par la prise d'alcool, les écarts diététiques, la prise d'oestrogènes de synthèse, la grossesse. Les signes cliniques évoquant une pancréatite (douleurs abdominales en coup de poignard, xanthomatose éruptive signe de l'hypertriglycéridémie sévère associée) doivent être connus du patient car ils doivent faire consulter en urgence.

Les autres signes digestifs sont l'apanage des sous-types rares de CGL3 et 4 (dysphagie et/ou vomissements liés à une achalasie de l'œsophage ou à une sténose du pylore), ou d'autres formes rares de lipodystrophies généralisées (cf 3.8.7).

Signes neurologiques

Des troubles cognitifs le plus souvent modérés peuvent être présents, notamment dans le CGL2 (variants pathogènes de *BSCL2* codant la seipine). Certains variants spécifiques (très rares) de *BSCL2* sont associés à une encéphalopathie progressive.

Le CGL4 lié aux variants de *CAV1* codant la cavéoline-1 s'accompagne de dystrophie musculaire (cf paragraphe 3.8.7). Une neuropathie doit être recherchée, liée au diabète ou à certaines étiologies spécifiques.

Signes gynécologiques

Un syndrome des ovaires polykystiques est fréquent dans les CGL avec une spanioménorrhée, voire une aménorrhée, un hirsutisme, une acné, et un degré variable d'infertilité. Pour autant, l'absence de SOPK ne remet pas en cause le diagnostic de CGL. Une composante hypothalamique à la dysovulation est probable, avec une hypoestrogénie et une diminution de la réponse de la LH au GnRH rapportées chez les jeunes patientes, probablement en lien avec l'hypoleptinémie sévère. Les complications gynécologiques et obstétricales sont abordées dans le paragraphe 3.8.6.

Signes ostéo-articulaires

Les lésions osseuses qui peuvent s'associer aux CGL (cf 3.3.3 imagerie) sont asymptomatiques en dehors des très rares fractures qui peuvent notamment survenir suite à un traumatisme direct au niveau d'une lésion lytique des os longs.

Il a également été observé dans les CGL1 et CGL2 des dysplasies osseuses (ex : coxa valga) ou des variantes anatomiques (ex : vertèbre papillon), sans retentissement clinique direct.

Ces lésions lytiques ne sont pas observées dans les CGL 3 et 4. Des cas de scoliose (CGL 1, 2, 4), et d'instabilité atloïdo-axoïdienne dans les CGL4 ont été observés.

Des arthralgies inflammatoires, possiblement intégrées dans le cadre d'un syndrome de Sjögren ou d'une polyarthrite rhumatoïde, peuvent s'observer dans les lipodystrophies acquises généralisées, qui s'associent à d'autres maladies auto-immunes (cf 3.5 diagnostic différentiel), mais ne font pas partie du tableau clinique habituel des CGL.

On peut également retrouver les complications ostéo-articulaires en rapport avec le diabète.

3.3.3 Examens paracliniques

Eléments d'orientation biologique

Une *hyperinsulinémie*, une *hyperglycémie* à jeun, une *intolérance au glucose*, un *diabète* doivent être recherchés systématiquement, par HGPO si la glycémie à jeun est normale. Une hyperinsulinémie ≥ 15 mU/l à jeun est fréquente avec des valeurs pouvant dépasser 200 mU/l au cours de l'HGPO. En cas de diabète traité par l'insuline, la mesure du C-peptide permet de montrer la persistance de l'insulino-sécrétion. Les auto-anticorps du diabète de type 1 (anti glutamate décarboxylase (anti-GAD) ; anti tyrosine phosphatase (anti-IA2) ; anti-insuline ; anti-ZnT8), mesurés de principe, sont négatifs.

Les troubles de la régulation glycémique peuvent être présents dès la période néonatale ; ils s'amendent généralement dans la petite enfance pour réapparaître à l'adolescence ou l'âge adulte.

Le *bilan lipidique* met fréquemment en évidence une hypertriglycémie avec HDL-cholestérol bas. L'hypertriglycémie est souvent permanente pouvant atteindre des valeurs très élevées avec sérum lactescent et LDL-cholestérol incalculable (on s'aidera de la mesure directe du LDL-cholestérol ou du dosage de l'Apo B pour apprécier le risque cardiovasculaire).

Les *transaminases* ALAT (TGP) et ASAT (TGO) sont fréquemment élevées avec une prédominance sur les ALAT, reflet de la stéatose hépatique. Une évaluation des marqueurs biologiques de fibrose (calcul du score [Fib4](#)) peut être utile (cf paragraphe 3.3.3)

Le dosage de la créatine kinase (*CPK*) peut montrer des valeurs augmentées, particulièrement dans le CGL4.

Une *hyperandrogénie* biologique est fréquente chez les femmes atteintes de CGL.

La *leptine sérique* est le plus souvent < 4 ng/mL, parfois < 1 ng/mL

L'*adiponectine sérique* est très basse, sauf chez les patients atteints de CGL2, chez lesquels elle est en général seulement modérément diminuée.

Imagerie

La *quantification de la masse grasse totale* par impédancemétrie ou absorptiométrie biphotonique aux rayons X (DEXA) retrouve des valeurs basses, de l'ordre de 10 à 20 % de la masse corporelle totale dans les CGL.

L'*IRM métabolique*, lorsqu'elle est disponible, permet de mesurer la graisse intra-péritonéale et abdominale et de quantifier la stéatose hépatique.

Les *radiographies osseuses* montrent parfois des lésions sclérotiques diffuses et/ou des kystes ostéolytiques prédominant aux épiphyses des os longs, qui se développent à partir de l'adolescence. Il existe souvent une augmentation de la densité minérale osseuse prédominant sur l'os trabéculaire (évaluée principalement au rachis), surtout dans les CGL2 qui pourrait être liée à l'hyperinsulinémie et à l'hypoleptinémie de ces patients. La microarchitecture osseuse mesurée par TBS (trabecular bone score) semble relativement conservée.

Au cours des CGL type 1 et 2, on observe 3 types d'anomalies sur les radiographies standards :

- Une ostéocondensation diffuse rachidienne et périphérique intéressant à la fois l'os spongieux et l'os cortical et qui explique l'augmentation de la densité minérale osseuse,
- Des lésions osseuses lytiques épiphysaires et/ou métaphysaires et/ou diaphysaires bien délimitées donnant un aspect de lacune osseuse à l'emporte-pièce. Ces lésions prédominent sur les os longs (fémur, tibia, humérus), sont parfois étendues, mais indolores. Les métacarpes peuvent être touchés. Certaines lésions osseuses lytiques peuvent prendre un aspect multikystique en « nid d'abeille ».
- Une pseudo-ostéopoécilie, c'est-à-dire plusieurs ilots d'ostéosclérose homogène et bien délimitée

L'échographie abdominale recherche une stéatose hépatique et d'éventuels signes de cirrhose et de ses complications.

L'échographie pelvienne recherche des arguments en faveur d'un diagnostic de SOPK.

L'échographie cardiaque recherche des signes de cardiomyopathie, en particulier hypertrophique et parfois une dysfonction systolique. L'IRM cardiaque peut compléter la caractérisation de l'hypertrophie et d'anomalies tissulaires associées.

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.

Autres examens paracliniques

D'autres examens paracliniques, qui visent à explorer les co-morbidités et les complications spécifiquement associées aux différentes formes de CGL, sont détaillés en chapitre 3.8.

Les complications du diabète éventuel doivent être recherchées selon les recommandations en vigueur et en fonction de l'ancienneté du diabète en particulier 1) la micro-albuminurie, la rétinopathie, la neuropathie 2) les complications hypertensives (mesure de la pression artérielle ambulatoire, échocardiographie), 3) athéromateuses (échodoppler des membres inférieurs et des

vaisseaux du cou), 4) l'ischémie myocardique silencieuse (épreuve d'effort, coroscanner, scintigraphie myocardique...).

3.4 Confirmation génétique du diagnostic

3.4.1 Mode de transmission, principaux gènes en cause

La confirmation du diagnostic de CGL doit être faite par des analyses de génétique moléculaire. La plupart des formes de CGL sont de transmission autosomique récessive. Les deux gènes dans lesquels on retrouve le plus souvent des anomalies moléculaires responsables de CGL sont *AGPAT2* et *BSCL2*.

Le gène *AGPAT2* est impliqué dans une forme autosomique récessive de CGL appelée CGL1. *AGPAT2*, qui est majoritairement exprimé dans le tissu adipeux, code une enzyme appelée 1-acylglycérol-3-phosphate O-acyltransférase 2. *AGPAT2* est situé dans la membrane du réticulum endoplasmique et convertit l'acide lysophosphatidique en acide phosphatidique, une étape enzymatique intervenant dans la biosynthèse des triglycérides et des phospholipides. Les variants pathogènes d'*AGPAT2* pourraient induire la lipoatrophie, en limitant la biosynthèse des triglycérides et en diminuant la biodisponibilité de l'acide phosphatidique et des glycérophospholipides.

Le gène *BSCL2*, codant la protéine seipine, est impliqué dans une forme autosomique récessive de CGL appelée CGL2. Le gène *BSCL2* a un profil d'expression large, avec une expression élevée dans le cerveau. En accord, un déficit cognitif modéré est généralement présent dans la CGL2, tandis que dans de très rares formes, liées à des variants particuliers, la lipoatrophie est associée à un syndrome neurodégénératif sévère. A noter que d'autres variants pathogènes de *BSCL2* sont impliqués dans des formes autosomiques dominantes de paraplégie spastique et de neuropathie motrice. La fonction de la seipine est complexe. Elle joue un rôle crucial dans la formation de la gouttelette lipidique de la cellule adipocytaire. La seipine pourrait participer au trafic lipidique entre le réticulum endoplasmique et la gouttelette lipidique, et pourrait également jouer un rôle dans la synthèse des phospholipides et des triglycérides via des interactions avec *AGPAT2*.

3.4.2 Autres gènes

D'autres gènes ont été impliqués dans des formes extrêmement rares de lipodystrophies généralisées :

- Le gène *CAV1* codant la cavéoline 1 a été impliqué dans des formes autosomiques récessives dites de CGL3, mais également dans différentes formes de maladies autosomiques dominantes incluant des syndromes de lipodystrophies partielles, de lipodystrophies progéroïdes, et dans l'hypertension artérielle pulmonaire.
- Le gène *CAVIN1*, anciennement appelé *PTRF* a été impliqué dans la CGL4 de transmission autosomique récessive.
- De très rares variants bi-alléliques du gène *LMNA* et *PPARG* ont également été rapportés dans de rares formes de CGL.
- Une étude récente a montré l'implication de deux variants *de novo* du gène *EPHX1*, codant une époxyde hydrolase, dans une forme complexe de CGL avec atteinte multisystémique.
- Une autre étude a montré l'implication de variants du gène *TYMP* codant la thymidine phosphorylase dans un syndrome complexe de transmission autosomique récessive, se présentant initialement sous forme de CGL, puis se complétant par tout ou partie des symptômes du syndrome MNGIE (Mitochondrial NeuroGastroIntestinal Encephalomyopathy).

- Une lipoatrophie, le plus souvent généralisée, fait également partie de la symptomatologie des syndromes de vieillissement accéléré, des maladies multisystémiques complexes sous-tendues par plusieurs causes moléculaires, qui ne sont pas traitées dans ce PNDS.
- D'autres gènes seront probablement identifiés à l'avenir.

3.4.3 Nature et interprétation des variants identifiés

L'interprétation et la classification des variants identifiés se fait selon les recommandations internationales de l'ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics). La plupart des variants pathogènes identifiés dans *AGPAT2* et *BSCL2* sont des variants nuls, incluant des variants non-sens, des variants décalant le cadre de lecture ou touchant des sites canoniques d'épissage. On identifie dans la majorité des cas un variant nul homozygote chez le cas index, avec une consanguinité connue ou suspectée chez les parents. La confirmation de la présence des variants à l'état hétérozygote chez les parents est utile pour le conseil génétique, en accord avec la transmission le plus souvent autosomale récessive de la maladie (cf 3.7 Conseil génétique). D'autres modes de transmission ont été mis en évidence pour des formes rares de CGL.

3.4.4 Valeur diagnostique des analyses génétiques

Dans les formes classiques de CGL, une étiologie moléculaire est retrouvée dans la majorité des cas.

3.4.5 Modalité de réalisation de l'analyse moléculaire

La prescription d'une analyse moléculaire doit être réalisée conformément aux règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle, telles que celles validées par la Haute Autorité de Santé 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 de la parentèle. Il est important de dessiner un arbre généalogique et de collecter les informations relatives à l'histoire familiale de la maladie préalablement à la réalisation de l'analyse génétique.

3.5 Diagnostic différentiel

3.5.1 A l'âge pédiatrique

Parmi les diagnostics différentiels des CGL figurent d'une part, les maladies avec défaut de développement ou perte du tissu adipeux et/ou anomalies de signalisation de l'insuline, et d'autre part, les maladies responsables de diabète dans l'enfance.

Les maladies avec défaut de développement, ou perte du tissu adipeux dans l'enfance

Il peut s'agir d'autres formes de lipodystrophies, dont certaines s'intègrent dans un syndrome vieillissement accéléré, ou de maladies liées aux variants pathogènes du gène *INSR* codant le récepteur de l'insuline ou de gènes impliqués dans la signalisation du récepteur de l'insuline. Ces anomalies entraînent un défaut de développement, ou une perte du tissu adipeux, et une insulino-résistance. Il peut s'agir, entre autres, du syndrome de Donohue (anciennement appelé lépréchaunisme) ou du syndrome de Rabson-Mendenhall (liés aux variants de *INSR*), du syndrome SHORT (*PIK3R1*), de la dysplasie acro-mandibulaire (liée aux variants des gènes *LMNA* ou *ZMPSTE24*), de la progéria de Hutchinson-Gilford (*LMNA*), du syndrome progéroïde de Werner

(*WRN*), du syndrome progéroïde néonatal de Wiedemann-Rautenstrauch, du syndrome progéroïde de Fontaine (*SLC25A24*), ou du syndrome progéroïde de Nestor Guillermo (*BANF1*).

Les anomalies de signalisation de l'insuline

Le syndrome de Donohue est dû à des variants pathogènes du gène du récepteur de l'insuline, présents à l'état homozygote ou hétérozygote composite. La présentation clinique est celle d'une cachexie néonatale, avec un abdomen proéminent, un faciès particulier (oreilles larges, narines larges), un défaut de formation du tissu adipeux sous cutané, un acanthosis nigricans, une hypoglycémie à jeun associée à une hyperglycémie post prandiale, et une élévation majeure de l'insulinémie. Il n'y a généralement pas d'hypertriglycéridémie majeure ni de stéatose hépatique.

Le syndrome de Rabson-Mendenhall est un syndrome clinique qui comprend un retard de croissance intra-utérin et post-natal, une hypotrophie des tissus musculaire et adipeux, un acanthosis nigricans. Il est également dû à des variants bialléliques du gène du récepteur de l'insuline, avec un degré de résistance à l'insuline moindre que celui observé dans le cas du syndrome de Donohue.

Le syndrome SHORT est un acronyme désignant l'association d'une petite taille [short stature (S)], une hyperlaxité articulaire ou une hernie inguinale ou les deux [hyperextensibility of joints or inguinal hernia or both (H)], une hypotension oculaire [ocular depression (O)], une anomalie de Rieger (R, hypoplasie de l'iris), et un retard à l'éruption des dents [teething delay (T)]. Un visage triangulaire avec hypoplasie du massif facial médian et micrognathie, un retard de croissance pré- et post-natal, une lipodystrophie de la face et des membres ont été décrites chez la plupart des sujets atteints, avec chez certains patients une insulino-résistance, sans hypertriglycéridémie ni stéatose hépatique, évoluant vers un diabète (Avila M Clin Genet 2015). Le gène *PIK3R1* impliqué dans le syndrome SHORT participe à la signalisation du récepteur de l'insuline (et de nombreux autres récepteurs).

Les syndromes de vieillissement prématuré

La progéria de Hutchinson-Gilford (HGPS), une maladie extrêmement rare (1 cas sur 1 à 8 millions) est due le plus souvent à un variant pathogène spécifique du gène *LMNA* codant les lamines A/C, des protéines de l'enveloppe du noyau cellulaire. Les enfants atteints semblent en bonne santé à la naissance, et les caractéristiques du syndrome apparaissent au cours des premières années : retard de croissance pondéral et statural, alopecie, perte de la graisse sous-cutanée, peau sèche et translucide, atteintes musculo-articulaires, dysplasies osseuses, et pathologies cardio-vasculaires précoces avec athéromatose et calcifications valvulaires et artérielles, responsables de la mortalité précoce.

La dysplasie acro-mandibulaire (MAD), moins sévère que la progéria de Hutchinson-Gilford, est également caractérisée par un retard de croissance, et le développement postnatal d'anomalies craniofaciales, articulaires et osseuses, avec lipodystrophie partielle ou généralisée et insulino-résistance. Elle est due à certains variants pathogènes du gène *LMNA* codant les lamines A/C ou *FACE1/ZMPSTE24* (impliqué dans la maturation de la prélamine A en lamine A mature).

Le syndrome de Werner est dû à des variants pathogènes bialléliques du gène *WRN*, un membre de la famille des hélicases d'ADN RecQ, impliqué dans la maintenance de l'intégrité de l'ADN. Cette maladie associe, à partir de l'adolescence, des manifestations cliniques de vieillissement prématuré (perte du tissu adipeux sous cutané, diabète, cheveux gris, vieillissement de la peau avec troubles trophiques), une insulino-résistance sévère et/ou un diabète, une athéromatose précoce et un risque accru de cancer.

Le syndrome progéroïde néonatal de Wiedemann-Rautenstrauch, entraîne des caractéristiques progéroïdes à la naissance : visage d'apparence plus âgée, faible développement du cuir chevelu, absence de graisse sous-cutanée épargnant les régions fessières. La maladie se caractérise aussi par un retard de croissance pré- et post-natal, une hypotonie et un retard mental. La plupart des cas sont dus à des variants bialléliques spécifiques du gène *POLR3A* qui code l'ARN polymérase ADN-dépendante de type III, impliqué également dans d'autres maladies.

Les maladies avec diabète dans l'enfance

Parmi les causes de diabète de l'enfance, on évoquera le DT1 autoimmun, le DT2, les diabètes dus aux variants de l'ADN mitochondrial (diabète avec surdité en particulier), et les autres causes de diabète monogénique. Il n'y a pas de lipodystrophie dans ces maladies.

3.5.2 A l'âge adulte

Les formes très rares de lipodystrophie généralisée d'origine génétique, autres que les CGL1 et 2, ne sont pas traitées dans ce PNDS. Il s'agit en particulier des syndromes de vieillissement accéléré (cf paragraphe 3.5.1).

Les maladies liées aux anomalies de la signalisation insulinique, en particulier le syndrome d'insulino-résistance de type A lié aux variants, le plus souvent monoallélique, du gène *INSR*, sont responsables d'un syndrome d'insulino-résistance sévère débutant à l'adolescence ou chez le jeune adulte, avec au premier plan de la symptomatologie clinique un *acanthosis nigricans* et une hyperandrogénie sévère chez la femme. Néanmoins, il n'y a pas de lipodystrophie, et le plus souvent, l'insulino-résistance ne s'accompagne ni d'hypertriglycéridémie ni de stéatose hépatique, ni d'une diminution de l'adiponectinémie. La transmission est autosomale dominante.

Certains syndromes lipodystrophiques partiels sont caractérisés par une accumulation relativement modeste de graisse au niveau cervico-facial et peuvent mimer un syndrome lipo-atrophique généralisé, en particulier chez les patients très minces (cf [PNDS Dunnigan](#)).

Les lipoatrophies généralisées doivent faire écarter une *maigreur constitutionnelle* ou un *amaigrissement*, parfois un diabète sur pancréatite chronique calcifiante.

Elles peuvent aussi entrer dans le cadre de syndromes lipodystrophiques non congénitaux : mais « acquis », le plus souvent associés à un contexte auto-immun (lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, syndrome de Sjögren, polyarthrite rhumatoïde, autre maladie systémique auto-immune notamment les dermatopolymyosites de l'enfance). Ces syndromes lipodystrophiques acquis s'accompagnent de complications métaboliques similaires à celles qui sont observées dans les CGL (insulino-résistance, stéatose hépatique, hypertriglycéridémie). La maladie, à prédominance féminine, apparaît à l'adolescence ou à l'âge adulte. Les photographies antérieures permettent d'objectiver le caractère acquis de la lipodystrophie. L'absence de consanguinité familiale et d'antécédents familiaux, les marqueurs biologiques de maladie auto-immune, la baisse des facteurs du complément, et la négativité des analyses moléculaires à la recherche d'une forme génétique de CGL permettent de redresser le diagnostic. Des auto-anticorps dirigés contre la périlipine-1, une protéine de la paroi de la gouttelette lipidique adipocytaire, pourraient être en cause. Un syndrome de déficit immunitaire variable qui se complique fréquemment de maladies peut également se compliquer de lipoatrophies généralisées auto-immunes sans anticorps, ainsi que le syndrome APECED. D'autres formes de lipoatrophies généralisées sont acquises à la suite d'immunothérapies comme le nivolumab ou radiothérapie généralisée précédant une allogreffe de moelle.

L'appétit vorace peut conduire à tort au diagnostic de *troubles du comportement alimentaire* en particulier lorsque le syndrome lipoatrophique se démasque à la puberté avec une aménorrhée.

Le syndrome de Barraquer-Simons est caractérisé par une lipoatrophie marquée de la moitié supérieure du corps et notamment du visage (lipoatrophie des boules de Bichat) mais l'accumulation de graisse au niveau des membres inférieurs permet de rétablir le diagnostic.

L'anorexie mentale et tous les états de cachexie peuvent parfois mimer un syndrome lipoatrophique généralisé.

Certaines formes rares de diabète de type 1 peuvent s'associer à une lipoatrophie généralisée potentiellement d'origine auto-immune (Polyendocrinopathie auto-immune de type APECED).

Certains diabètes monogéniques notamment par cytopathie mitochondriale s'associent à une maigreur importante liée au déficit énergétique.

3.6 Annonce du diagnostic et information du patient

Les objectifs de l'annonce diagnostique dans les CGL sont :

- . Décrire le syndrome et son mode de transmission
- . Expliquer la surveillance ; le dépistage des complications et leur prise en charge
- . Expliquer les règles hygiéno-diététiques nécessaires et les traitements médicamenteux qui pourront être proposés
- . Préciser l'importance d'une surveillance multidisciplinaire régulière tout au long de la vie
- . Expliquer l'intérêt du dépistage familial
- . Préciser la prise en charge à 100% des soins liés aux atteintes de la maladie

L'information doit être la plus complète possible, mais délivrée de manière progressive en s'assurant de la bonne compréhension des parents et de l'enfant (en fonction de son âge)

Elle se fait le plus souvent en plusieurs temps (suspicion clinique puis confirmation génétique) et doit être reprise autant de fois que nécessaire tout au long du suivi

La patient et sa famille seront également informés de l'existence d'associations de patients (Annexe 2).

Une reconnaissance de handicap auprès de la MDPH peut être demandée si besoin. Les questionnaires de qualité de vie à destination des patients (enfants ou adultes) disponibles sur le site de la filière des maladies rares endocriniennes FIRENDO, sont un apport utile aux dossiers de demande d'aides à la MDPH (<http://www.firendo.fr/prise-en-charge-du-patient/vivre-avec-une-maladie-rare>).

3.7 Conseil génétique

L'annonce diagnostique doit faire l'objet d'une consultation à part entière, en présence en présence des deux parents si cela est possible et de l'enfant en cas de diagnostic à l'âge pédiatrique, Pour les rares formes adultes, la consultation peut-être faite en présence d'un proche si l'adulte le désire. Elle est faite par le médecin prescripteur de l'analyse génétique, et si possible en relation avec le service de génétique clinique.

Seront abordés le mode de transmission, l'évolution de la maladie, les éventuelles atteintes associées au diabète et les principes de la prise en charge médicale.

Le médecin qui rend et explique le résultat au patient doit l'orienter vers les structures et les professionnels de santé les plus adaptés à sa prise en charge. Le patient peut être orienté vers une consultation de conseil génétique complémentaire ou vers d'autres praticiens spécialistes.

Le médecin spécialiste, en lien avec le réseau de référence PRISIS et le médecin traitant, met en place le suivi pluridisciplinaire du patient et de sa famille (pédiatre, diabétologue, endocrinologue,

cardiologue, gynécologue, hépatologue, généticien, ...) et les acteurs médico-sociaux selon les besoins du patient (psychologue, diététicien.ne, médecin et infirmière scolaires, assistante sociale).

Dépistage des apparentés

Le diagnostic de CGL étant déterminant pour 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 récessive de la maladie et selon les modalités prévues par la législation (Article L1131-1-2 du code de la Santé Publique).

Chez les patients atteints de CGL de transmission autosomale récessive, l'identification des variants hétérozygotes chez les parents permet de confirmer le risque de transmission de la maladie dans la fratrie du patient (1 risque sur 4).

Si le patient ne souhaite pas informer lui-même les membres de sa fratrie, le médecin lui proposera de leur transmettre un courrier d'information. 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.

Diagnostic pré-symptomatique

Dans la majorité des cas de formes classiques de CGL, les premiers signes surviennent précocement au cours de la petite enfance et la question du diagnostic pré-symptomatique se posera en pratique dans un nombre limité de situations.

Néanmoins, ce diagnostic génétique pré-symptomatique doit pouvoir être proposé dès la naissance quand le médecin le juge opportun, en fonction de la sévérité de la forme clinique de la maladie et du contexte familial, de façon à adapter la surveillance et la prise en charge des manifestations cliniques propres à chaque étiologie moléculaire. 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 diagnostic génétique, une surveillance clinique et biologique régulière des apparentés à risque doit être proposée.

Diagnostic prénatal

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 les deux parents de l'enfant à naître sont porteurs. En cas de demande du couple d'un DPN, il est recommandé de saisir le CPDPN (Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal), qui validera ou non l'indication.

3.8 Evaluation de la sévérité / recherche de complications et de comorbidités/évaluation du pronostic

3.8.1 Au plan métabolique

Les complications métaboliques telles que le diabète ou la dyslipidémie athérogène qui associe principalement une hypertriglycéridémie et une baisse du HDL-cholestérol (HDL-C) sont fréquemment rencontrées sur ce terrain de lipotoxicité/insulino-résistance. L'hypertriglycéridémie peut être sévère, se manifester par des dépôts visibles cutanés (xanthomatose éruptive) et se compliquer d'une pancréatite aiguë. Elle peut être aggravée notamment par une alimentation inadaptée, un déséquilibre du diabète, une grossesse ou certains traitements comme les corticoïdes ou les œstrogènes. Le diabète et la dyslipidémie athérogène participent à l'augmentation du risque de maladie cardiovasculaire athéromateuse. La forte prévalence de ces comorbidités métaboliques, parfois très précoces, nécessite un bilan biologique de dépistage régulier, au minimum bi-annuel chez l'enfant et annuel chez l'adulte (glycémie à jeun, bilan lipidique comprenant : triglycérides, cholestérol total, HDL-C et LDL-C, ce dernier souvent incalculable doit être mesuré directement ou

remplacé par le dosage de l'ApoB), à renforcer en cas d'anomalies métaboliques. Les examens seront réalisés en urgence en cas de symptômes, comme des douleurs abdominales pour éliminer une pancréatite aiguë sur hypertriglycéridémie, ou un syndrome polyuro-polydispique évocateur de diabète. La présence d'un diabète nécessite la recherche des complications micro- et macro-vasculaires selon les recommandations en vigueur.

3.8.2 Au plan hépatique

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 hépatique est présente chez plus de 90% des patients atteints de CGL adultes. En dehors de la période néonatale, où l'hépatomégalie stéatosique est fréquente et peut révéler la maladie, la stéatose hépatique est diagnostiquée à un âge médian de 12 ans, avec un âge plus précoce et une plus grande sévérité chez les patients atteints de CGL2.

La stéatose hépatique peut se compliquer de stéatohépatite non alcoolique (NASH), parfois associée à une fibrose, et peut évoluer vers la cirrhose. Le diagnostic doit être précoce afin de prévenir les complications d'une fibrose hépatique ou de la cirrhose (notamment le risque d'hémorragies digestives liées aux varices oesophagiennes).

- L'examen clinique recherche une hépatomégalie évoquant une stéatose hépatique. La présence de signes de cirrhose, d'hypertension portale ou d'insuffisance hépatique (splénomégalie, ictère, angiomes stellaires, oedemes) témoigne de complications nécessitant une prise en charge hépatologique. L'hépatomégalie associée à la lipoatrophie abdominale sous-cutanée conduit à une proéminence de l'ombilic qui ne doit pas être confondue avec une hernie ombilicale vraie rapportée parfois dans ces maladies rares.
- 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 les CGL, 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](#)) est recommandé 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 la recherche d'utilisation de médicaments hépato-toxiques, les sérologies HCV et HBV, le dosage de céruloplasmine 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>2.67, de classement F2 à l'élastométrie, de cytolysse 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 Croissance et puberté

Croissance

Les enfants avec CGL peuvent présenter une croissance staturale accélérée avec avance de maturation osseuse en lien avec l'hyperinsulinémie. L'examen révèle dès l'adolescence des caractéristiques morphologiques proches de celles décrites dans l'acromégalie notamment au niveau du visage, des extrémités, mais aussi une distension abdominale en lien avec l'hépatomégalie, et une protrusion abdominale avec parfois hernie ombilicale.

L'IMC est normal ou bas, mais l'augmentation des apports nutritionnels n'est pas souhaitable car elle serait à l'origine de complications métaboliques précoces et d'une stéatose hépatique. La restriction alimentaire telle que proposée chez les adultes n'est pas applicable chez l'enfant afin d'assurer une croissance staturale normale (cf paragraphe 4.2.1).

Puberté

L'adrénarchie et la puberté peuvent être précoces. Chez les adolescentes, il existe généralement un excès de production d'androgènes ovariens par un stroma hypertrophié dans un contexte de syndrome des ovaires polykystiques précoce en lien avec l'insulino-résistance. Ce dernier peut causer un hirsutisme, une hypertrophie clitoridienne et des troubles du cycle précoces (irrégularité menstruelle oligo-aménorrhée ou spanioménorrhée). Par ailleurs, le déficit en leptine pourrait altérer le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire, bien que le développement pubertaire ne soit habituellement pas retardé. Le traitement par analogue de la leptine (metreleptine), qui ne déclenche pas d'avance pubertaire, réduit significativement les concentrations de testostérone et semble normaliser la pulsatilité de la sécrétion des gonadotrophines, résultant en une régularisation des cycles.

Chez les adolescentes désirant une contraception, les contraceptions oestroprogestatives orales sont contre-indiquées en raison du risque d'hypertriglycéridémie sévère avec pancréatite aiguë : des progestatifs ou une contraception non hormonale sont à privilégier.

3.8.4 Au plan cardio-vasculaire

Une cardiomyopathie de type hypertrophique est souvent rapportée, et serait plus fréquente chez les patients présentant des variants pathogènes de *BSCL2* (codant la seipine), présente au niveau du ventricule gauche et parfois du ventricule droit. Elle se caractérise par une dysfonction diastolique précoce, non spécifique, sans anomalies de type restrictif et dans les formes les plus sévères, à des stades évolués, par une dysfonction systolique (diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche). Ces caractéristiques phénotypiques sont proches de celles de la cardiomyopathie du patient diabétique. Les mécanismes physiopathologiques pourraient impliquer l'infiltration tissulaire par des lipides ectopiques et par la fibrose, le rôle délétère de l'hyperinsulinémie et/ou la perte de la flexibilité métabolique. Dans la plupart des cas, l'hypertrophie cardiaque est symétrique et de type concentrique avec une augmentation de l'épaisseur de l'ensemble des parois mais parfois elle peut être asymétrique et prédominer au niveau du septum interventriculaire.

La CGL4 liée aux variants pathogènes de *CAVIN1* est associée à une cardiomyopathie arythmogène caractérisée par un allongement du QT pouvant être responsable de trouble du rythme ventriculaire et de morts subites (cf paragraphe 3.8). Le mécanisme semble être la présence d'anomalies fonctionnelles des canaux transmembranaires plasmiques cardiaques (*HCN4*, *SCN5A*, *CACNA1C*) s'inscrivant dans le cadre des canalopathies cardiaques.

Ainsi, l'ECG de repos et l'échographie cardiaque sont recommandés au diagnostic, à la recherche d'une cardiomyopathie chez les patients CGL, et un Holter électrocardiographique des 24 heures s'impose si une CGL4 est suspectée, voire des examens de monitoring du rythme cardiaque plus prolongés en présence de symptômes et/ou d'anomalies sur l'enregistrement de 24 heures. Un examen cardiovasculaire doit être réalisé chez tous les patients atteints de CGL avant la mise en place d'un programme d'activité physique.

Les complications vasculaires athérosclérotiques, telles que les maladies coronariennes, les accidents vasculaires cérébraux ou les maladies vasculaires périphériques, n'ont été signalées que chez très peu de patients mais leur dépistage régulier dans le contexte métabolique peut permettre d'optimiser la thérapeutique.

Les cas de lipodystrophie généralisée dûs aux variants pathogènes de *LMNA*, qui représentent un diagnostic différentiel des CGL 1 ou 2 (cf paragraphe 3.5), doivent faire pratiquer des examens cardio-vasculaires spécifiques à la recherche d'une cardiomyopathie dilatée et/ou de troubles rythmiques ou conductifs (holter-ECG, exploration du faisceau de His, IRM cardiaque).

3.8.5 Au plan neuro-musculaire et ostéo-articulaire

Compte tenu de la sévérité de la plupart des diabètes associés aux CGL, il est primordial de rechercher les complications directement liées au diabète. La neuropathie périphérique diabétique est observée en cas de CGL avec un diabète compliqué mal équilibré. Les complications ostéo-articulaires classiques du diabète doivent également être recherchées au moins cliniquement : syndrome du canal carpien, ostéonécrose, capsulite rétractile, tendinopathie (d'Achille ou de l'épaule), maladies de Dupuytren, doigts à ressaut, ostéoarthropathie nerveuse, ostéoarthrite septique, arthrose.

L'hypertrophie musculaire est un symptôme pratiquement constant et les patients rapportent souvent des douleurs musculo-tendineuses, parfois invalidantes.

Des radiographies osseuses du rachis et des os longs seront pratiquées de façon systématique, à l'adolescence ou chez l'adulte jeune atteint de CGL1 ou 2, pour dépister les éventuelles lésions osseuses, en particulier lytiques (cf paragraphe 3.3.3 imagerie). Ces lésions sont en général asymptomatiques mais peuvent, rarement, se compliquer de fractures.

Les CGL4 liées aux variants pathogènes de *CAVIN1*, et les lipoatrophies généralisées associées aux syndromes progéroïdes dus aux variants du gène *LMNA* (cf paragraphe 3.5 diagnostic différentiel), se caractérisent par des complications musculaires avec faiblesse musculaire et rétractions tendineuses, et par des dysplasies osseuses.

3.8.6 Au plan gynécologique / Fonction reproductive

Les adolescentes et les femmes atteintes de lipodystrophie congénitale généralisée (CGL) ont un risque élevé de développer un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) en lien avec l'insulino-résistance majeure responsable d'hyperandrogénie ovarienne, même si elles ont en général un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 25 kg/m², plus bas que la majorité des patientes avec un SOPK.

Le diagnostic de SOPK doit être recherché dès l'adolescence. Les troubles du cycle sont variables (oligospanioménorrhée ou aménorrhée). L'hyperandrogénie se manifeste sur le plan clinique par la présence d'hirsutisme, d'acné, d'alopécie androïde et d'hypertrophie clitoridienne. Sur le plan biologique, il est intéressant de mesurer la testostérone biodisponible, en effet la protéine porteuse SHBG est souvent abaissée du fait de l'insulino-résistance, ce qui peut entraîner une sous-estimation de la testostérone totale. L'échographie pelvienne réalisée si possible par voie vaginale, montre typiquement des ovaires multi folliculaires et/ou augmentés de volume.

Grossesse

Il n'y a pratiquement aucune donnée de la littérature sur CGL et grossesse. La fertilité est réduite dans les CGL en lien avec le syndrome des ovaires polykystiques. L'expérience des autres syndromes lipodystrophiques et syndromes d'insulino-résistance laisse à penser que la grossesse, quand elle est possible, s'accompagne d'un risque accru de complications (fausse-couches précoces, diabète gestationnel, prééclampsie). Un seul cas de grossesse chez une femme atteinte

de CGL a été publié, compliqué de diabète très insulino-résistant et de complications obstétricales liées à la macrosomie fœtale.

3.8.7 Spécificités selon la cause génétique

Les CGL1 et CGL2, dus aux variants pathogènes des gènes *AGPAT2* et *BSCL2* respectivement, qui représentent 90% des formes de CGL, ont en commun la plupart de leurs caractéristiques aux plans cliniques et biologiques, ainsi qu'en imagerie. En particulier, l'atteinte métabolique, la cardiopathie, les complications hépatiques, l'atteinte de l'axe gonodotrope, les lésions osseuses sont similaires.

Néanmoins, les patients atteints de CGL1 sont d'origine africaine dans plus de la moitié des cas, alors que la CGL2 survient surtout dans des familles d'origine européenne ou moyen-orientales. Par ailleurs, au plan clinique, la lipoatrophie est complète dans la CGL2, alors qu'elle peut épargner les extrémités, les régions rétro-orbitaires, et le tissu adipeux péri-articulaire dans la CGL1. La déficience intellectuelle, en général modérée, oriente davantage vers la CGL2. Au plan biologique, si la leptine est basse, voire effondrée, dans toutes les formes de CGL, les patients atteints de CGL2 ont une concentration circulante d'adiponectine significativement plus élevée que ceux atteints de CGL1. Un risque de décès prématuré plus élevé chez les patients atteints de CGL2, de cause essentiellement infectieuse, hépatique, ou cardio-vasculaire, a été décrit dans certaines études, mais pas dans toutes. Il pourrait être lié, au moins partiellement, au contexte socio-économique et sanitaire défavorable dans les populations étudiées.

Une forme clinique particulière de CGL2, dues à certains variants pathogènes bialléliques spécifiques de *BSCL2* ([OMIM 615924](#)), a été décrite chez 23 patients dans le monde. Elle est caractérisée par un retard des acquisitions progressant, à l'âge pédiatrique, vers une épilepsie et une encéphalopathie sévères responsables de décès précoces, tandis que le phénotype lipodystrophique et métabolique de CGL2 n'est pas toujours complet.

La CGL3 due aux variants pathogènes bialléliques de *CAV1* codant la cavéoline-1 n'a été décrite que chez 5 patients dans le monde, issus de 2 familles non apparentées. La lipoatrophie n'épargne que le tissu adipeux rétro-orbitaire et médullaire, l'atteinte métabolique est variable mais peut être sévère. Les kystes osseux n'ont pas été décrits dans la CGL3 qui se distingue des CGL1 et 2 par la présence d'une achalasie de l'œsophage responsable de dysphagie sévère à partir de l'adolescence.

Dans la **CGL4** due aux variants pathogènes bialléliques de *CAVIN1* codant la cavine-1, la lipoatrophie épargne le tissu adipeux mécanique péri-articulaire et les troubles métaboliques pourraient être moins sévères que dans les autres formes de CGL. La CGL4 se caractérise surtout par ses atteintes cardiaques, musculaire et digestive. Les patients atteints de CGL4 sont prédisposés à des arythmies cardiaques graves, telles que la tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique ou l'allongement de l'intervalle QT. Une holter électrocardiographique doit être réalisé dès la suspicion diagnostique de CGL4. Il a en effet été rapporté des cas de mort subite, probablement secondaires à des arythmies ventriculaires. La dystrophie musculaire associée à la CGL4, avec un aspect histologique de myopathie non spécifique et une augmentation de la créatine phosphokinase sérique (CPK), est responsable de faiblesse musculaire, de rigidité spinale, d'instabilité atloïdo-axoïdienne et/ou de scoliose, et s'accompagne de tendinopathie avec rétraction tendineuse achilléenne et troubles statiques des pieds. Une sténose du pylore et/ou achalasie/mégaoesophage ont été décrites dans la CGL4.

D'autres formes très rares de lipodystrophies généralisées d'origine génétique nécessitent d'autres investigations, qui seront guidées par le résultat de l'analyse moléculaire : recherche de signes de vieillissement accéléré, de tendinopathie, de cardiomyopathie dilatée avec troubles du rythme et de la conduction en cas d'implication du gène *LMNA* ; de signes d'atteinte mitochondriale, en particulier

aux plans digestif, ophtalmologique, et neurologique, en cas de variant pathogène de *TYMP* ; nécessité d'un suivi hépatologique et neurologique en cas de variant pathogène de *EPHX1*.

3.9 Evaluation du retentissement psycho-social

Scolarité, protocole individualisé

En l'absence de déficience intellectuelle associée, la scolarisation des enfants atteints de CGL nécessite peu d'aménagement du temps scolaire.

Si les règles hygiéno-diététiques sont bien suivies au domicile, il est possible aux enfants de déjeuner à la cantine sans protocole particulier. Une attention particulière devra néanmoins être portée sur les menus proposés. Si la famille le souhaite et en a la possibilité, un protocole d'accueil individualisé peut être rédigé afin que l'enfant puisse apporter un panier repas notamment dans la toute petite enfance et/ou en cas d'équilibre métabolique non optimal.

Il n'y a généralement pas de prise médicamenteuse ou de surveillance particulière sur le temps scolaire en l'absence de diabète.

Si un diabète est présent, un protocole d'accueil individualisé détaillé sera rédigé et dont les recommandations seront adaptées en fonction des thérapies utilisées (insulinothérapie ou non).

Handicap, MDPH

Une reconnaissance de handicap auprès de la MDPH peut être demandée, si la lourdeur des soins ou le retard mental, ou les séquelles liées aux complications métaboliques et cardiovasculaires nécessitent des rééducations non prises en charge par la sécurité sociale (psychomotricité...), ou entraînent des conséquences sociales ou financières pour la famille (aidants familiaux, interruption du parcours professionnel d'un parent ...).

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

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.
- 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 si ils le souhaitent
- Organiser le suivi en lien avec le médecin traitant de ville.

- Assurer 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 Diététique et mode de vie

4.2.1 Particularités de la prise en charge diététique des nouveaux nés, nourrissons, enfants, et adolescents

A ces âges de la vie, les apports alimentaires doivent permettre la couverture des besoins énergétiques nécessaires à la croissance tout en limitant le risque de dégradation métabolique. Maintenir un apport suffisant en lipides est important, car ils contribuent notamment au bon développement cérébral. En contexte de CGL, chez l'enfant, la supplémentation en triglycérides à chaînes moyennes (TCM), caractérisés par une utilisation énergétique rapide et une faible capacité de stockage dans les tissus périphériques, peut permettre de couvrir les apports en lipides sans risque métabolique. Le régime alimentaire est à mettre en place le plus tôt possible et permet généralement à lui seul de corriger les anomalies métaboliques si elles étaient présentes et/ou de les prévenir pendant toute la petite enfance.

La diversification alimentaire peut se faire de la même manière que pour les autres enfants.

A l'adolescence, les traitements médicamenteux sont souvent nécessaires, adaptés en fonction des anomalies métaboliques.

Il n'y a pas de consensus clair sur la teneur exacte du régime alimentaire, mais il est raisonnable de recommander :

- En période néonatale : l'utilisation exclusive de laits spéciaux riches en TCM, associé à la prise orale d'huiles riches en TCM pour permettre la couverture des besoins
- Dans la petite enfance, et à l'adolescence : la limitation des graisses saturées, et l'enrichissement éventuel en TCM (huiles ou poudres riches en TCM), en particulier en cas d'hypertriglycéridémie.

4.2.2 Diététique et mode de vie à l'âge adulte

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, d'autant que l'appétit est augmenté du fait de la carence en leptine.

Une restriction relative en lipides et en sucres rapides a été proposée, avec :

- 50–60% de glucides essentiellement sous la forme de glucides complexes riches en fibres
- 20-30% de lipides, en privilégiant les lipides mono-insaturés et polyinsaturés de type oméga-3
- 20% de protéines

Comme conseillé en population générale ([ANSES PNNS 2016](#)), seront privilégiés :

- Les glucides complexes à index glycémique bas (< 55), tels que légumineuses, blé, quinoa, riz et pâtes complètes
- Les lipides polyinsaturés riches en oméga-3 (huiles de noix, colza, soja, poissons gras), en limitant les acides gras saturés (charcuterie, fromage, beurre, crème fraîche)
- Les légumes, qui sont indispensables pour leur apport en fibres

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

Par ailleurs :

- Limitation / éviction des boissons alcoolisées et/ou sucrées pour limiter l'hypertriglycémie 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'une hypertriglycémie, et l'adhésion du patient aux règles hygiéno-diététiques.

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

En cas d'hypertriglycémie 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.

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 3.6.4). 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. L'activité physique est particulièrement importante pour les patients présentant un diabète car même en l'absence de tissu adipeux, la contraction musculaire par des mécanismes spécifiques et indépendants de l'insulino-résistance favorise la baisse de la glycémie. L'activité physique sera associée aux exercices d'étirement. Le type d'activité physique sera adapté aux plaintes et capacités fonctionnelles des patients (douleurs musculo-tendineuses, fatigabilité à l'effort).

4.3 Prise en charge psychologique

4.3.1 **Prise en charge psychologique des nouveaux nés, nourrissons, enfants, et adolescents**

L'existence de maladies rares et évolutives comme les syndromes lipodystrophiques congénitaux généralisés peut entraîner des répercussions à la fois chez l'enfant, les parents, et la fratrie : sentiments de culpabilité, affects dépressifs, inquiétudes liées à l'évolution de la maladie ; incidences sur la relation parent-enfant et/ou sur le développement psycho-affectif de l'enfant ; retentissement sur la fratrie (anxiété, incompréhension...) ; impact sur la vie personnelle, professionnelle et sociale des parents.

Des consultations avec un.e psychologue pourront être proposées aux parents et/ou à l'enfant, à différents temps de la maladie ou du développement de l'enfant notamment :

- autour de l'annonce du diagnostic, ou d'atteintes liées à l'évolution de la maladie (ex : déclaration du diabète),
- au moment de l'adolescence (difficultés en lien avec les signes visibles de la maladie, l'image du corps, le regard des autres, les traitements et restrictions alimentaires ...),
- en amont de la transition dans un service d'adulte.

Tout au long de son développement, une attention particulière devra être portée au vécu de l'enfant (à l'école, à la maison, par rapport aux pairs...) et à ses questionnements par rapport à la maladie, au suivi hospitalier, aux traitements.

Une prise en charge psychologique devra être proposée en cas de difficulté exprimée par l'enfant ou rapportée par les parents, par exemple : difficultés en lien avec les restrictions alimentaires, inquiétudes des parents pour confier l'enfant à d'autres adultes lors d'anniversaires ou de sorties scolaires, image du corps plus spécifiquement à l'adolescence.

Par ailleurs, l'orientation des enfants et des parents vers des ateliers d'éducation thérapeutique collectifs – lorsqu'ils existent – peut être particulièrement aidante dans le contexte de la maladie rare, permettant à ces derniers de partager avec des pairs leur vécu et leur expérience de la maladie.

Enfin, dans le contexte de désir d'enfant ou de projet de grossesse, les parents peuvent faire part de leurs questionnements et inquiétudes, notamment liés au risque de transmission de la maladie. Le médecin pourra informer les parents de la possibilité de rencontrer un.e psychologue.

4.3.2 Prise en charge psychologique à l'âge adulte

La qualité de vie, l'estime de soi, les relations sociales, les conséquences scolaires ou socioprofessionnelles de la maladie doivent être évaluées. Elles peuvent être en particulier altérées par l'hyperphagie, la lipoatrophie et son retentissement sur l'apparence physique, les troubles métaboliques chroniques associés, l'hirsutisme et les troubles de la fertilité. 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.

4.4 Prise en charge médicamenteuse de l'insulino-résistance, de l'hyperglycémie et de l'atteinte hépatique

L'efficacité des stratégies thérapeutiques hypoglycémiantes classiquement utilisées en diabétologie est moindre dans les lipoatrophies généralisées que dans les autres étiologies de diabète, même si peu de données d'efficacité sont disponibles. L'insulino-résistance multi-tissulaire et la stéatose hépatique sont en effet plus sévères, et s'associent à un défaut relatif de sécrétion d'insuline. L'hyperphagie secondaire à la carence en leptine et à une hausse de la dépense énergétique de repos, contribuent aux fluctuations glycémiques, mal contrôlées par les traitements pharmacologiques hypoglycémiantes classiques. Le contrôle de l'hyperphagie, difficile à maintenir sur le long terme avant la mise à disposition récente du traitement substitutif par metreleptine, a un rôle bénéfique important sur les paramètres métaboliques.

L'activité physique est capable de réduire les glycémies de manière significative y compris dans les lipoatrophies associées à une insulino-résistance importante. En effet, la contraction musculaire est capable d'activer l'utilisation du glucose par les muscles squelettiques par des voies indépendantes de la signalisation insulinique. Ainsi, malgré la complexité de la prise en charge des lipoatrophies généralisées, les conseils diététiques et la promotion de l'activité physique sont efficaces et doivent être proposés en priorité.

La metformine, qui réduit l'insulino-résistance en particulier hépatique, est le traitement médicamenteux de première intention, même si son efficacité pourrait être limitée dans les CGL, probablement du fait de l'importance de la stéatose hépatique. Il est licite, chez l'enfant comme chez l'adulte, de proposer un traitement par metformine en cas d'anomalie du métabolisme glucidique (hyperglycémie modérée à jeun >1g/l ou intolérance au glucose avec glycémie sous HGPO >1,40g/L), même en l'absence de diabète, pour ralentir la détérioration métabolique associée aux CGL (prescription hors AMM validée).

Les sulfamides hypoglycémisants sont capables de stimuler la sécrétion d'insuline (au moins pour des diabètes lipoatrophiques récents) avec une efficacité sur l'hyperglycémie réduite du fait de l'insulino-résistance multi-tissulaire significative.

Les données publiées restent très limitées concernant l'utilisation d'autres molécules hypoglycémisantes de 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.

Lorsque la combinaison thérapeutique associant diététique, activité physique, metformine et autres molécules hypoglycémisantes ne permet pas d'obtenir un équilibre satisfaisant sur le long terme des paramètres glucido-lipidiques, l'insulinothérapie peut être proposée, en utilisant si besoin des formulations ultra-concentrées, y compris en pompe sous-cutanée, sous réserve de l'encadrement par une équipe spécialisée. Le contrôle de l'hyperglycémie est en effet essentiel pour retarder la survenue des complications micro-et macrovasculaires fréquentes dans cette pathologie.

Dans ce contexte le traitement substitutif par leptine (metreleptine) a révolutionné la prise en charge de cette pathologie avec des effets favorables sur la stéatose hépatique, l'hypertriglycéridémie, l'hyperphagie et la sécrétion d'insuline (cf 4.7).

Concernant la prise en charge de la stéatose hépatique associée aux CGL, les règles hygiéno-diététiques seront prescrites en première intention. Les bénéfiques les plus significatifs ont été obtenus sous metreleptine (cf 4.7).

En résumé, la prise en charge thérapeutique des diabètes associés aux lipoatrophies généralisées doit être globale, basée sur la diététique et l'exercice physique, l'association graduelle de traitements hypoglycémisants (au fur et à mesure du développement progressif de l'hyperglycémie) et, si besoin, l'introduction d'un traitement par metreleptine. Le bilan des complications micro-et macrovasculaires doit être annuel comme pour tout diabète.

4.5 Prise en charge médicamenteuse de la dyslipidémie

A visée hypotriglycéridémisante et pour prévenir le risque de pancréatite aiguë, les fibrates sont les médicaments à utiliser en cas d'hypertriglycéridémie sévère (> 5 g/L) résistante aux modifications du mode de vie bien conduites. Un traitement par fibrate permet d'obtenir en moyenne une baisse des triglycérides de 20 à 50% et une augmentation du HDL-C de 5 à 25%. Les fibrates sont contre-indiqués en cas de grossesse et d'allaitement, d'insuffisance rénale sévère ou hépatique. En cas de persistance d'une hypertriglycéridémie sévère malgré un traitement par fibrates, on peut proposer d'ajouter un traitement par acides gras de type oméga-3 à dose supra-physiologique (au moins 2 à 4 g/jour pour un effet hypotriglycéridémiant). Cependant, les acides gras oméga-3 ne sont actuellement pas remboursés.

En cas de maladie cardiovasculaire athéromateuse ou à visée de protection cardiovasculaire, un traitement par statine est préconisé. Le risque cardiovasculaire des CGL étant élevé, la cible de LDL-C en prévention primaire est < à 1g/L même en l'absence de diabète. En cas de diabète, d'HTA, ou de facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire (antécédent familial, l'objectif de LDL-cholestérol recommandé est < 0,70 g/L (1.8 mmol/L). En prévention secondaire (maladie cardiovasculaire avérée), l'objectif de LDL-cholestérol recommandé est < 0,55 g/L (1.4 mmol/L).

La co-prescription de statines et de fibrates doit être initiée par un spécialiste (risque plus élevé d'interactions médicamenteuses et d'effets secondaires musculaires et hépatiques) et il faut

privilégier dans ce cas le fénofibrate. Le gemfibrozil est contre indiqué en association avec les statines.

Il est nécessaire de pratiquer un contrôle du bilan lipidique et hépatique, ainsi que des CPK en cas de plainte musculaire, avant, puis 2 à 3 mois après l'initiation d'un traitement hypolipédémiant (statines et/ou fibrates) puis 1 à 2 fois par an au cours du suivi ultérieur. Une cytolysse hépatique avec des transaminases > 3N contre-indique le traitement par statines ou fibrates en particulier si celle-ci s'aggrave sous traitement. L'ascension des CPK, fréquente dans ces maladies, ne contre-indique pas la prescription sous réserve d'une surveillance clinique et biologique

Si le LDL-cholestérol n'est pas à l'objectif, une bi- ou trithérapie peut être indiquée avec l'ajout de l'ézétimibe à la statine voire d'un inhibiteur de PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin Kexin type 9) si les patients entrent dans les indications actuelles de remboursement et après avis spécialisé.

4.6 Prise en charge des co-morbidités

4.6.1 Hépatiques

Etant donné la forte prévalence de l'atteinte hépatique, une surveillance annuelle est à prévoir avec bilan hépatique biologique, Fib4 et échographie hépatique ou élastométrie en fonction des résultats. En cas de score [Fib4](#)>2.67, de classement F2 à l'élastométrie, de cytolysse 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 cirroses](#)).

4.6.2 Cardio-vasculaires

La prise en charge de la cardiomyopathie, le plus souvent hypertrophique, relève de cardiologues avertis, si possible exerçant au sein du réseau des maladies cardiaques rares.

La prévention de la mort subite est un élément crucial pour le CGL4, notamment chez les patients avec un allongement de l'intervalle QT à l'ECG, et doit être planifiée dans des centres experts dans la prise en charge des maladies cardiaques rares.

La prise en charge en prévention primaire de l'athérosclérose rejoint celle des facteurs de risque cardio-vasculaires fréquemment associés aux CGL, en insistant sur l'importance des mesures diététiques et de l'activité physique (cf 4.2). L'exercice physique doit être encouragé en l'absence de contre-indication cardiaque, dès l'adolescence. La prise en charge médicamenteuse de l'insulino-résistance, du diabète et de la dyslipidémie est discutée plus haut (cf 4.4 et 4.5). 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 cas de trouble de conduction à l'ECG (ceci concerne plus particulièrement le CGL4 et les formes rares de lipodystrophies généralisées associées aux variants de *LMNA*).

En prévention secondaire, la stratégie de revascularisation coronaire est confiée aux cardiologues experts.

En cas de lipodystrophies généralisées associées aux variants de *LMNA*, qui n'entrent pas dans le cadre des CGL à proprement parler et s'inscrivent le plus souvent dans un contexte de syndrome progéroïde (cf 3.5), le risque de troubles du rythme et/ou de conduction fera l'objet d'une prise en charge spécifique (holter ECG, éventuellement exploration du faisceau de His et discussion du traitement antiarythmique ou d'un dispositif implantable de type pace-maker ou défibrillateur en

fonction d'un avis cardiologique expert) (cf [PNDS syndrome de Dunnigan](#) et PNDS laminopathies avec présentation cardiaque).

A l'issue du bilan initial, le suivi par le cardiologue référent sera adapté selon l'histoire personnelle et familiale du patient. Il comprendra en général annuellement, : un examen clinique, une mesure de la pression artérielle, et un ECG 12 dérivations, et une échographie cardiaque pour les patients avec une cardiomyopathie avérée même dans une forme débutante.

4.6.3 Atteintes gynécologiques / Contraception

La prise en charge du SOPK des patientes ayant une lipodystrophie généralisée rejoint les recommandations récentes : modifications du mode de vie avec équilibre diététique 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 ; et à la surveillance de la pression artérielle. 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 ayant une CGL sont à haut risque cardio-vasculaire (diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie, précocité des événements athérosclérotiques). Une contraception progestative ou non hormonale est conseillée.

La plupart des patientes ayant une lipodystrophie généralisée présentent une infertilité, le plus souvent due aux troubles ovulatoires, pouvant nécessiter une prise en charge, en général après conseil génétique compte tenu du risque de transmission. Le traitement par metformine peut être proposé. Le traitement par citrate de clomifène peut induire le recrutement folliculaire et favoriser la fertilité. Le bénéfice du traitement par metreleptine sur la fertilité chez les patientes ayant une lipodystrophie généralisée n'a pas été évalué.

4.6.4 Neuro-musculaire et ostéo-articulaire

La prise en charge des neuropathies diabétiques associées aux CGL ne revêt pas de spécificité particulière.

La prise en charge des atteintes tendino-musculaires a pour objectif la diminution des douleurs et l'amélioration fonctionnelle.

Du fait de la difficulté du contrôle du diabète au cours des CGL, le traitement médical devra considérer toutes les possibilités thérapeutiques (notamment non médicamenteuses) avant d'envisager des infiltrations de corticoïdes, susceptible d'entraîner un déséquilibre glycémique. La prescription d'AINS oraux dépendra notamment de la fonction rénale et du risque cardiovasculaire. Il faudra insister sur la prise en charge fonctionnelle non pharmacologique : l'activité physique régulière, le travail des amplitudes articulaires, la lutte contre les rétractions tendineuses, faisant possiblement appel à la kinésithérapie, la balnéothérapie et en insistant sur les auto-exercices.

La survenue d'une fracture sur une lésion lytique osseuse focale sera considérée comme une fracture sur un os fragilisé localement et ne justifiera pas de facto un traitement anti-ostéoporotique. Il faudra cependant insister sur l'activité physique et les apports en vitamine D et calcium.

Les lésions radiographiques osseuses associées aux CGL sont parfois considérées comme à risque majeur de fractures par des radiologues ou cliniciens ne connaissant pas les manifestations osseuses des CGL. Ceci peut être source d'inquiétude pour les patients. Il convient de les informer et de les rassurer sur le caractère généralement asymptomatique de ces lésions et sur le faible risque de fracture.

4.6.5 Autres comorbidités

L'imagerie des autres organes vise à explorer les co-morbidités et les complications associées aux CGL.

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'hyperandrogénie sévère ou rapidement évolutive.

D'autres examens seront réalisés selon la cause génétique (cf 3.8).

4.7 Metreleptine

La metreleptine 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. Le traitement par metreleptine fait perdre du poids aux patients ce qui peut même accentuer la lipoatrophie du visage. Il n'a pas fait l'objet d'études contrôlées dans ces maladies rares.

Dans les lipodystrophies généralisées, son efficacité sur l'HbA1c (environ -2%), la triglycéridémie (environ -60%), les paramètres hépatiques (volume hépatique et enzymes hépatiques) fait de ce traitement un traitement de première ligne des complications métaboliques.

La metreleptine aide au contrôle de l'hyperphagie (et donc diminue la fréquence des pics hyperglycémiques) et réduit la part lipidique des calories ingérées permettant leur utilisation vers la voie oxydative plutôt que leur stockage dans les tissus (en particulier foie et muscles squelettiques). Ceci permet d'activer la voie de signalisation intracellulaire de l'insuline (altérée par l'excès intracellulaire de dérivés lipidiques entraînant un phénomène de lipotoxicité) et d'améliorer le contrôle glycémique. Par ailleurs, des effets favorables du traitement par metreleptine sur la sécrétion d'insuline ont été bien démontrés soit en réduisant la lipotoxicité soit en restaurant la sensibilité des cellules β -pancréatiques aux sécrétagogues physiologiques dont les incrétines.

La metreleptine diminue l'hypertrophie ventriculaire gauche, même après ajustement sur l'hypertension artérielle, ainsi que la protéinurie, et améliore la qualité de vie chez les patients atteints de CGL. Elle semble également améliorer l'espérance de vie dans une étude toutefois observationnelle en comparaison à des patients FPLD et CGL non traités moins sévèrement atteints. Elle permet d'améliorer la fonction gonadotrope et de diminuer les concentrations de testostérone chez les femmes.

Chez les patients avec une lipodystrophie généralisées confirmée, la metreleptine 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 deux ans ou plus.

Il s'agit d'une option thérapeutique soumise à prescription hospitalière. L'initiation et le renouvellement de la metreleptine est réservée aux spécialistes en pédiatrie ou en endocrinologie, diabétologie et nutrition. La metreleptine n'est pas recommandée pendant la grossesse et doit être prescrite en association avec une contraception efficace chez les femmes.

Il est recommandé que l'indication du traitement par metreleptine 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 5.

4.8 Particularités en cas de grossesse

Il n'y a pratiquement aucune donnée de la littérature sur CGL et grossesse. L'atteinte métabolique expose à des risques accrus de complications obstétricales (fausse-couches précoces, diabète gestationnel, prééclampsie, macrosomie fœtale).

La prise en charge d'une grossesse chez une femme atteinte de CGL devra impliquer un centre spécialisé dans la prise en charge des lipodystrophies, et une maternité de niveau 3 en lien éventuellement avec la maternité de proximité.

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 diabète sera traité par l'insuline, en utilisant si besoin des formulations hyperconcentrées.

La metformine, qui doit être arrêtée dès le diagnostic de grossesse, peut être reprise à partir du 2ème trimestre si 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.

La metreleptine n'est pas recommandée pendant la grossesse car le risque d'une tératogénicité éventuelle n'est pas connu. Les rares cas de grossesse rapportées sous traitement par metreleptine incitent néanmoins, si le bénéfice métabolique justifie le risque potentiel pour le fœtus en l'absence de nouvelles données de pharmacovigilance, à envisager le maintien éventuel de ce traitement pendant la grossesse. L'arrêt du traitement comporte en effet un risque de rebond de l'insulino-résistance extrême et de l'hypertriglycéridémie.

Le maintien, voire l'introduction de la metreleptine en cours de grossesse doit être discutée en RCP PRISIS.

4.9 Place de la chirurgie plastique

La chirurgie à but cosmétique des lipodystrophies généralisées ne peut pas utiliser les techniques habituelles des troubles localisés de la répartition des graisses.

En effet l'absence quasi complète de graisse sous cutanée ne permet pas de redistribuer cette graisse par les techniques combinées de lipoaspiration et de lipo-injection. Les seuls gestes chirurgicaux à but cosmétique ne peuvent être que des gestes au niveau des reliefs osseux ou des mobilisations musculaires qui n'ont que d'exceptionnelles indications esthétiques et pourraient même parfois avoir des conséquences fonctionnelles délétères. De manière théorique peuvent éventuellement s'envisager des implants prothétiques faciaux, mammaires, fessiers ou autres à but volumateur. Les autres méthodes envisageables sont des injections de produits de comblement au niveau du visage principalement (mais aussi éventuellement dans d'autres zones du corps) avec en particulier les injections à base d'acide hyaluronique qui ont pour avantage leur caractère peu invasif mais avec un résultat temporaire.

Les problèmes médicaux souvent sérieux étant en général prioritaires sur les gênes esthétiques engendrés par ce déficit graisseux, l'utilisation des méthodes précitées est très rare sur ce type de patients de même que la littérature médicale les rapportant. En cas de chirurgie plastique, une 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.

5 Education 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 généralisée 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. Dans la petite enfance, l'éducation thérapeutique doit être proposée aux parents pour améliorer la prise en charge de l'enfant.

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.

6 Recours aux associations de patients

Les professionnels de santé et les patients doivent être informés de l'existence d'associations de patients :

- Association Française des Lipodystrophies AFLIP (facebook.com/AFLIP02)
- Association *Vaincre Dunnigan* (<https://www.vaincre-dunnigan.org/>)
- Association Européenne des Lipodystrophies (<https://www.aelip.fr>)
- Aide aux Jeunes Diabétiques (<https://www.ajd-diabete.fr/>)
- Fédération Des Diabétiques (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 (ORPHA2348) et endocrino-sat.aphp.fr/prisis délivrent également des informations utiles à destination des personnels soignants, ainsi qu'aux familles.

7 Suivi

7.1 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

7.2 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.

7.3 Particularités de la période péri-pubertaire et transition

- Le suivi doit être assuré de façon régulière pendant la période péri-pubertaire, propice à la révélation / aggravation des troubles métaboliques.
- Une consultation tous les 3-6 mois dans le centre de référence pédiatrique sera proposée adaptée à la situation clinique et aux manifestations associées.
- Le suivi biologique sera au minimum annuel et adapté en fonction aux troubles associés.

- L'apparition du diabète sera dépistée par le dosage de l'hémoglobine glyquée à chaque consultation de suivi.
- Le processus de transition vers un centre de référence adulte devra être préparé et s'appuyer sur les ressources en éducation thérapeutique du centre pédiatrique en lien avec le centre adulte (ex. 1ère consultation de transition conjointe).

7.4 Rythme et contenu des consultations

Le suivi des patients atteints d'un CGL doit être réalisé en coopération avec un centre de référence/centre de compétence du réseau PRISIS.

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 metreleptine, 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 metreleptine
- 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'hypertriglycémie (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, hypertriglycémie)
- Consultation avec un.e psychologue : soutien psychologique
- Consultation avec l'assistant.e social.e

7.5 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/créatininurie, on réalisera en plus selon les recommandations en vigueur :

- HbA1c tous les 3 mois
- Fond d'œil ou rétinographie au minimum annuel (à adapter selon le stade de la rétinopathie)
- Dépistage des complications macrovasculaires (en coordination avec le cardiologue, échographie Doppler des artères des membres inférieurs et des troncs supra-aortiques selon la présence de signes cliniques évocateurs (claudication intermittente, souffle vasculaire, accident vasculaire cérébral).

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 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 3). 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 cardio-vasculaires.

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 neuro-musculaire.

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....).

7.6 Particularités en cas de grossesse

En cas de grossesse, se référer au paragraphe spécifique (cf 4.8). 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).

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le D^r Camille Vatier, 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 Dr Elise Bismuth, Centre de Compétence PRISIS APHP Robert Debré

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Pr Fabrizio Andreelli, Endocrinologie et Diabétologie, Paris
- Mme Françoise Arbones, Diététique, Paris
- Dr Léa Azoulay, Endocrinologie et Diabétologie, Paris
- Dr Sophie Béliard, Endocrinologie et Diabétologie, Marseille
- Pr Jacques Beltrand, Endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique, Paris
- Dr Elise Bismuth, Endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique, Paris
- Mme Valerie Broc, Diététique, Paris
- Dr Marc Chaouat, Chirurgie plastique, Paris
- Pr Sophie Christin-Maître, Endocrinologie et Diabétologie, Paris
- Pr Régis Coutant, Endocrino-Diabétologie Pédiatrique, Angers
- Dr Bruno Donadille, Endocrinologie et Diabétologie, Paris
- Dr Isabelle Jéru, Génétique, Paris
- Mme Carina Jorgensen, Psychologie, Paris
- Dr Armelle Poujol-Robert, Hépatologie, Paris
- Mme Gaelle Roig, Psychologie, Paris
- Pr Jérémie Sellam, Rhumatologie, Paris
- Dr Caroline Storey, Endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique, Paris
- Pr René Valéro, Endocrinologie et Diabétologie, Marseille
- Pr Marie-Christine Vantyghem, Endocrinologie et Diabétologie, Lille
- Dr Camille Vatier, Endocrinologie et Diabétologie, Paris
- Dr Julia Vergier, Endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique, Marseille
- Pr Corinne Vigouroux, Endocrinologie et Diabétologie, Paris
- Dr Karim Wahbi, Cardiologie, Paris

Groupe de travail multidisciplinaire

- Pr Jacques Beltrand, Endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique, Paris
- Mme Geneviève Charriot, Association AFLIP, Pierrevet
- Dr Sonja Janmaat, Chargée de mission PRISIS, Paris
- Dr Marc de Kerdanet, Endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique, Rennes

- Dr Hélène Mosbah, Endocrinologie et Diabétologie, Poitiers
- M. Denis Treboz, Association AFLIP, Pierrevet
- Mme Véronique Vermot-Desroches, Diététique, PRISIS, 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 des centres de référence, de compétence et des associations 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

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 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

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

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

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

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

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

Association Vaincre Dunnigan

<https://www.vaincre-dunnigan.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/>

Annexe 3. Organisation de la prise en charge

Examen clinique :

Apparition néonatale de la lipodystrophie généralisée
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 (croissance staturale accélérée, maturation osseuse avancée)
Evaluation staturo-pubertaire (premature adrenarche)

Recherche de troubles digestifs, d'hyperphagie ou de difficultés de prise alimentaire
Recherche d'une hépatomégalie, d'une hernie ombilicale
Evaluation des acquisitions puis évaluation cognitive
Recherche cutanée d'*acanthosis nigricans*, leucomélanodermie, télangiectasies
Examen cardio-vasculaire (cardiomyopathie)
Examen neuro-musculaire (myopathie, contractures articulaires, achalasie, arythmie)
Recherche d'un syndrome des ovaires polykystiques chez la femme (hirsutisme, troubles des règles)
Réalisation d'un arbre généalogique et recherche de consanguinité, sans surpoids familial

Génétique :

Recherche de variant pathogène d'un gène : *AGPAT2* (CGL1), *BSCL2* (CGL2), *CAV1*, *CAVIN1*
Dépistage des apparentés

Biologie :

Glycémie à jeun
Insulinémie à jeun (Peptide C en cas d'insulinothérapie)
Glycémie et insulinémie sous HGPO 75g en l'absence de diabète
Leptine
Auto-anticorps anti-GAD, anti-IA2, anti-insuline si diabète
LDL-cholestérol, HDL-cholestérol, triglycérides
Lipase si triglycérides élevés > 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 (10⁹/L) x $\sqrt{[ALAT (UI/L)]}$ ([lien](#))
CPK peuvent être augmentés

Examens morphologiques :

DEXA : répartition et % de masse grasse
Echographie hépatique, Elastométrie si hépatomégalie ou anomalie à l'échographie
Au cas par cas : électromyogramme, IRM musculaire

Examens cardiologiques :

Prise de la tension artérielle (hypertension)
Electrocardiogramme (cardiomyopathie hypertrophique)
Echocardiographie (cardiomyopathie hypertrophique)
Dépistage de coronaropathie et/ou de cardiomyopathie si nécessaire

Examens gynécologiques :

FSH, LH, E2, Testostérone, AMH, SHBG
Contraception : progestatif ou dispositif intra-utérin
Possibles troubles de la fertilité
Grossesse à risque métabolique

Prise en charge paramédicale :

Suivi en consultation diététique
Scolarité avec protocole d'accueil individualisé
Prise en charge psychologique, éducation thérapeutique, lien avec les associations de patients

Ces examens sont donnés à titre indicatif et doivent être adaptés à la situation individuelle de chaque patient

Annexe 4. Quand penser à une lipodystrophie congénitale généralisée (CGL) ?

SIGNES BIOLOGIQUES

Résistance à l'insuline

Hypertriglycéridémie

Hyperglycémie

Diabète

Leptinémie basse

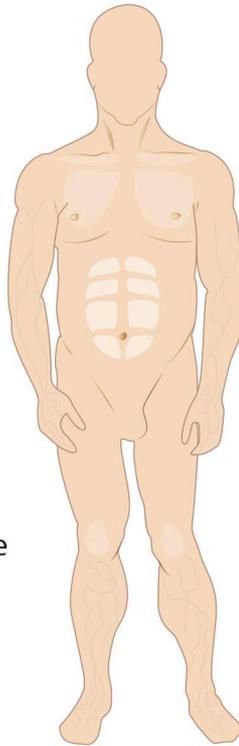
SIGNES PARACLINIQUES

Cardiomyopathie hypertrophique

Kystes osseux

Stéatose hépatique

Syndrome des ovaires polykystiques



SIGNES CLINIQUES

Lipoatrophie généralisée dès la période périnatale

Acanthosis nigricans

Traits acroméaloïdes du visage

Musculature proéminente

Appetit vorace

Hépatomégalie

Pieds et mains élargis

Hypertension artérielle

Hirsutisme chez les femmes

Annexe 5. Modalités du traitement par metreleptine

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, 5mg 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-metreleptine 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 metreleptine) ou d'aggravation des fonctions rénales ou hépatiques.

La metreleptine n'est pas recommandée au cours de la grossesse.

La prescription de metreleptine 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.

Références bibliographiques

- Agarwal AK, Arioglu E, De Almeida S, Akkoc N, Taylor SI, Bowcock AM, Barnes RI, Garg A. AGPAT2 is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. *Nat Genet.* 2002 May;31(1):21-3.
- Agarwal AK, Simha V, Oral EA, Moran SA, Gorden P, O'Rahilly S, Zaidi Z, Gurakan F, Arslanian SA, Klar A, Ricker A, White NH, Bindl L, Herbst K, Kennel K, Patel SB, Al-Gazali L, Garg A. Phenotypic and genetic heterogeneity in congenital generalized lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Oct;88(10):4840-7.
- Akinci B et al 2016. Natural History of Congenital Generalized Lipodystrophy: A Nationwide Study From Turkey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Jul;101(7):2759-67.
- Akinci B; 2018. Update on Therapeutic Options in Lipodystrophy. *Curr Diab Rep.* 2018 Oct 29;18(12):139.
- Akinci B et al 2019. Comorbidities and Survival in Patients With Lipodystrophy: An International Chart Review Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Nov 1;104(11):5120-5135.
- Altay C, Seçil M, Demir T, et al. Determining residual adipose tissue characteristics with MRI in patients with various subtypes of lipodystrophy. *Diagn Interv Radiol.* 2017;23(6):428-434.
- Altay C, Seçil M, Adiyaman SC, et al. Magnetic resonance spectroscopy to assess hepatic steatosis in patients with lipodystrophy. *Turk J Gastroenterol.* 2020;31(8):588-595.
- Antuna-Puente B et al. Higher adiponectin levels in patients with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy due to seipin as compared with 1-acylglycerol-3-phosphate-o-acyltransferase-2 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Mar;95(3):1463-8.
- Araújo-Vilar D, Santini F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. *J Endocrinol Invest.* 2019;42(1):61-73.
- Araújo-Vilar D; 2020. LipoDDx: a mobile application for identification of rare lipodystrophy syndromes. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):81.
- de Azevedo Medeiros LB et al; 2017. High prevalence of Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy in Rio Grande do Norte State, Northeast Brazil. *Diabetol Metab Syndr.* 2017 Oct 13;9:80.
- Bachelot A ; 2020. Nouvelles recommandations pour le traitement des hyperandrogénies. Groupe de travail SFE, 2020
- Bazerbachi F, Haffar S, Wang Z, 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.
- Beltrand J, Beregszaszi M, Chevenne D, et al. Metabolic correction induced by leptin replacement treatment in young children with Berardinelli-Seip congenital lipoatrophy. *Pediatrics.* 2007;120(2):e291-e296.
- Bjørnstad PG, Foerster A, Ihlen H. Cardiac findings in generalized lipodystrophy. *Acta Paediatr Suppl.* 1996 Jun;413:39-43.
- Brown; 2016. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Dec ; 101(12): 4500-4511.
- Brown; 2017. Effects of Metreleptin in Pediatric Patients with Lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 May 1;102(5): 1511-1519
- Brown RJ, Oral EA, Cochran E, et al. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with generalized lipodystrophy. *Endocrine.* 2018;60(3):479-489.

- 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.
- Chiquette E; 2017. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017 ; 10 : 375–383.
- Cortés VA, Fernández-Galilea M. Lipodystrophies: adipose tissue disorders with severe metabolic implications. *J Physiol Biochem*. 2015;71(3):471-478.
- ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2019. Guidelines on Dyslipidaemias (Management of) ESC Clinical Practice Guidelines. *Atherosclerosis* 2019 Nov; 290: 140-205.
- European Medicines Agency. Public Summary of Opinion on Orphan Designation: Metreleptin for the Treatment of Berardinelli-Seip syndrome; 2015. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/12/1025-public-summary-opinion-orphan-designation-metreleptin-treatment-berardinelli-seip-syndrome_en.pdf
- Fiorenza CG, Chou SH, Mantzoros CS. Lipodystrophy: pathophysiology and advances in treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(3):137-150.
- Garg A. Clinical review#: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Nov;96(11):3313-25.
- Gautheron J, Morisseau C, Chung WK, et al. EPHX1 mutations cause a lipotrophic diabetes syndrome due to impaired epoxide hydrolysis and increased cellular senescence. *Elife*. 2021;10: e68445.
- Gautheron J, Lima L, Akinci B, et al. Loss of thymidine phosphorylase activity disrupts adipocyte differentiation and induces insulin-resistant lipotrophic diabetes. *BMC Med*. 2022;20(1):95.
- Gonzaga-Jauregui C; 2020. Clinical and Molecular Prevalence of Lipodystrophy in an Unascertained Large Clinical Care Cohort. *Diabetes*. 2020 ; 69 (2) : 249 – 258.
- Günes N ; 2020. Congenital generalized lipodystrophy: The evaluation of clinical follow-up findings in a series of five patients with type 1 and two patients with type 4. *Eur J Med Genet*. 2020 Apr;63(4):103819
- Haghighi A, Kavehmanesh Z, Haghighi A, et al. Congenital generalized lipodystrophy: identification of novel variants and expansion of clinical spectrum. *Clin Genet*. 2016;89(4):434-441.
- Hayashi YK, Matsuda C, Ogawa M, et al. Human PTRF mutations cause secondary deficiency of caveolins resulting in muscular dystrophy with generalized lipodystrophy. *J Clin Invest*. 2009;119(9):2623-2633.
- Hosoe J, Kadowaki H, Miya F, et al. Structural Basis and Genotype-Phenotype Correlations of INSR Mutations Causing Severe Insulin Resistance. *Diabetes*. 2017;66(10):2713-2723.
- Huang-Doran I, Kinzer AB, Jimenez-Linan M, et al. Ovarian Hyperandrogenism and Response to Gonadotropin-releasing Hormone Analogues in Primary Severe Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(8):2367-2383.
- Hussain I, Garg A. Lipodystrophy Syndromes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45(4):783-797.
- Jéru I, Vatiér C, Araujo-Vilar D, Vigouroux C, Lascols O. Clinical Utility Gene Card for: Congenital Generalized Lipodystrophy. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(11):.
- Karhan AN, Zammouri J et al 2021. Biallelic CAV1 null variants induce congenital generalized lipodystrophy with achalasia. *Eur J Endocrinol*. 2021 Nov 10; 185(6):841-854.
- Kim CA, Delépine M, Boutet E, et al. Association of a homozygous nonsense caveolin-1 mutation with Berardinelli-Seip congenital

lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(4):1129-1134.

Lebastchi J, Ajluni N, Neidert A, Oral EA. A Report of Three Cases With Acquired Generalized Lipodystrophy With Distinct Autoimmune Conditions Treated With Metreleptin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):3967-3970.

Le Mapihan K ; 2016. Les syndromes lipodystrophiques. *Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète* 2015 ; 74 : 54-60

Liberato CBR, et al 2020. Early Left Ventricular Systolic Dysfunction Detected by Two-Dimensional Speckle-Tracking echocardiography in Young Patients with Congenital Generalized Lipodystrophy. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020 Jan 13;13:107-115.

Lightbourne M; 2017. Genetics of Lipodystrophy. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017 Jun;46(2):539-554.

Lima JG, Lima NN, Nobrega LH, Jeronimo SM. Conversations between insulin and bone: Potential mechanism of high bone density in patients with Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy. *Med Hypotheses.* 2016 Dec;97:94-97.

Lima JG, Nobrega LHC, Lima NN, Dos Santos MCF, Baracho MFP, Bandeira F, Capistrano L, Freire Neto FP, Jeronimo SMB. Bone Density in Patients With Berardinelli-Seip Congenital Lipodystrophy Is Higher in Trabecular Sites and in Type 2 Patients. *J Clin Densitom.* 2018 Jan-Mar;21(1):61-67.

Lima JG et al 2018. Causes of death in patients with Berardinelli-Seip congenital generalized lipodystrophy. *PLoS One.* 2018 Jun 8;13(6):e0199052.

Magré J, Delépine M, Khallouf E, et al. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. *Nat Genet.* 2001 Aug;28(4):365-70.

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.

Mosbah H, Vantyghem MC, Nobécourt E, et al. Therapeutic indications and metabolic effects of metreleptin in patients with lipodystrophy syndromes: Real-life experience from a national reference network. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(8):1565-1577.

Musso C, Cochran E, Javor E, Young J, Depaoli AM, Gorden P. The long-term effect of recombinant methionyl human leptin therapy on hyperandrogenism and menstrual function in female and pituitary function in male and female hypoleptinemic lipodystrophic patients. *Metabolism.* 2005 Feb;54(2):255-63.

Musso C, Shawker T, Cochran E, Javor ED, Young J, Gorden P. Clinical evidence that hyperinsulinaemia independent of gonadotropins stimulates ovarian growth. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Jul;63(1):73-8.

Nelson MD et al 2013. Cardiac steatosis and left ventricular hypertrophy in patients with generalized lipodystrophy as determined by magnetic resonance spectroscopy and imaging. *Am J Cardiol.* 2013 Oct 1;112(7):1019-24.

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 Jul;87(7):3110-7.

Oral EA, Simha V, Ruiz E, et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. *N Engl J Med.* 2002;346(8):570-578.

Papendieck L, Araujo MB 2018. Clinical outcome in a series of pediatric patients with congenital generalized lipodystrophies treated with dietary therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018 Jan 26;31(1):77-83.

Paauw ND, et al 2020. Neonatal cardiac hypertrophy: the role of hyperinsulinism-a review of literature. *Eur J Pediatr.* 2020 Jan;179(1):39-50.

PNNS : Programme National Nutrition Santé 2019-2023 <https://solidarites-sante.gouv.fr>

Rajab A, Straub V, McCann LJ, Seelow D, Varon R, Barresi R, Schulze A, Lucke B, Lützkendorf S, Karbasiyan M, Bachmann S, Spuler S, Schuelke M. Fatal cardiac arrhythmia and long-QT syndrome in a new form of congenital generalized lipodystrophy with muscle rippling (CGL4) due to PTRF-CAVIN mutations. *PLoS Genet.* 2010 Mar 12;6(3):e1000874.

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.

Sánchez-Iglesias S, Fernández-Pombo A, Cobelo-Gómez S, et al. Celia's Encephalopathy (BSCL2-Gene-Related): Current Understanding. *J Clin Med.* 2021; 10(7):1435.

Santos JL, Cortés VA. Eating behaviour in contrasting adiposity phenotypes: Monogenic obesity and congenital generalized lipodystrophy. *Obes Rev.* 2021;22(1):e13114.

Savage DB, Semple RK, Clatworthy MR, et al. Complement abnormalities in acquired lipodystrophy revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(1):10-16.

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 Jul;59(1):131-7.

Sollier C; 2019. Lipodystrophic syndromes: From diagnosis to treatment. *Ann Endocrinol (Paris).* 2020 Feb; 81 (1):51-60.

Anna Stears & Catherine Hames (2014) Diagnosis and management of lipodystrophy: a

practical update, *Clinical Lipidology*, 9:2, 235-259,

Teboul-Coré S, Rey-Jouvin C, Miquel A, Vatiér C, Capeau J, Robert JJ, Pham T, Lascols O, Berenbaum F, Laredo JD, Vigouroux C, Sellam J. Bone imaging findings in genetic and acquired lipodystrophic syndromes: an imaging study of 24 cases. *Skeletal Radiol.* 2016 Nov;45(11):1495-506.

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.

Upreti V, Dhull P, Patnaik SK, Kumar KV. An unusual cause of delayed puberty: Berardinelli-Seip syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(11-12):1157-60

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.

Van Maldergem L, Magré J, Khalouf TE, Gedde-Dahl T Jr, Delépine M, Trygstad O, Seemanova E, Stephenson T, Albott CS, Bonnici F, Panz VR, Medina JL, Bogalho P, Huet F, Savasta S, Verloes A, Robert JJ, Loret H, De Kerdanet M, Tubiana-Rufi N, Mégarbané A, Maassen J, Polak M, Lacombe D, Kahn CR, Silveira EL, D'Abronzio FH, Grigorescu F, Lathrop M, Capeau J, O'Rahilly S. Genotype-phenotype relationships in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. *J Med Genet.* 2002 Oct;39(10):722-33.

Vatiér C, Fetita S, Boudou P, et al. One-year metreleptin improves insulin secretion in patients with diabetes linked to genetic lipodystrophic syndromes. *Diabetes Obes Metab.* 2016; 18(7):693-697.

Vatiér 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.