

Synthèse à destination du médecin traitant

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

Lipodystrophies généralisées congénitales

Novembre 2022

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

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant	3
1. Introduction	3
2. Diagnostic	3
3. Suivi et dépistage des complications	4
4. Traitement	4
5. Conclusion	5
6. Informations utiles	5

Synthèse à destination du médecin traitant

1. 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, hypertriglycémie 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.

2. 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'hypertriglycémie 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 cytololyse 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.

3. 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 oestroprogestatifs 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.

4. 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 médicosocial 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.

5. 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

6. Informations utiles

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

Pr Corinne VIGOUROUX

CHU de Paris, Hôpital Saint-Antoine,

AP-HP. Sorbonne Université

Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Médecine de la Reproduction dirigé par le Pr Sophie

Christin-Maitre

184, rue du Faubourg Saint-Antoine

75571 PARIS Cedex 12

Tél. : 01 71 97 09 78

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

Région Hauts-de-France :

Pr Marie-Christine

VANTYGHEM

CHU de Lille, Service
d'Endocrinologie-Diabetologie-
Metabolisme-Nutrition

1 Rue Polonovski – 59037 LILLE

Cedex

Tel : 03 20 44 45 44

Région Grand Est :

Dr Stéphanie JELLIMANN

CHU de Nancy, Hopital Brabois
Service d'Endocrinologie -
Diabete – Nutrition
1 Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre-les-Nancy
France
Tel : 03 83 15 48 00

Pr Brigitte DELEMER

CHU de Reims, Hopital Robert
Debre,
Service d'Endocrinologie,
Diabetologie et Nutrition
1 Rue du General Koenig
51092 Reims CEDEX rance
Tel : 03 26 78 71 59

Pr Laurence KESSLER

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

Région Bretagne :

Pr Véronique KERLAN

CHU de Brest, Hopital de la
Cavale Blanche,
Service de Diabetologie,
Endocrinologie et Maladies
Metaboliques
2 avenue Foch
29609 BREST CEDEX
Tel. : 02 98 22 34 97

Dr Sylvie NIVOT-ADAMIAK

CHU Rennes - Hopital Sud -
Endocrinologie Pediatrique
16 Bd de Bulgarie
35033 Rennes CEDEX 2 France
Tel : 02 99 26 71 34

Région Normandie :

Pr Gaëtan PREVOST

CHU Rouen, Service
d'Endocrinologie, Diabete et
Maladies Metaboliques
1 Rue de Germont

76031 ROUEN CEDEX France
Tel. : 02 32 88 90 81

Région Île-de-France :

Dr Danièle DUBOISLAFORGUE

AP-HP Hopital Cochin site Port-Royal
Service de Diabetologie
123 Boulevard de Port-Royal
75005 Paris
Tel. : 01 58 41 21 57

Pr Jean-François GAUTIER

APHP - Hopital Lariboisiere –
Service de Diabetologie
2, rue Ambroise Pare
75010 PARIS France
Tel. : 01 49 95 65 65

Pr Agnès HARTEMANN

APHP – Hopital Pitie Salpetriere,
Service de Diabetologie
47-83 Boulevard de l'Hopital
75651 Paris CEDEX 13 France
Tel. : 01 42 17 78 32

Pr Jacques BELTRAND

APHP - Hopital Necker-Enfants
Malades -
Unite d'Endocrinologie,
Diabetologie et Gynecologie
pediatriques
149 rue de Sevres 75743 Paris
CEDEX 15 France
Tel. : 01 44 49 48 34

Pr Jean-Claude CAREL

APHP - Hopital Robert Debre -
Service d'Endocrinologie et
Diabetologie pediatriques,
48 boulevard Serurier
75935 Paris CEDEX 19 France
Tel. : 01 40 03 53 03

Région Pays de la Loire :

Dr Sabine BARON

CHU Nantes - Hopital Enfant -
Adolescent
Clinique medicale pediatrique -
Centre d'Endocrinologie
pediatrique

7 quai Moncoussu
44093 NANTES CEDEX 1
FRANCE

Tel. : 02 40 08 34 90

Pr Patrice RODIEN

CHU d'Angers, Département
d'Endocrinologie-Diabetologie et
Nutrition

4 rue Larrey
49933 ANGERS CEDEX 9
FRANCE

Tel. : 02 41 35 34 31

Région Nouvelle-Aquitaine :

Pr Vincent RIGALLEAU

CHU Bordeaux - Hopital Haut
Leveque - Unite d'Endocrinologie
Adulte

1 Avenue Magellan 33604
Pessac France

Tel. : 05 57 65 60 79

Région Auvergne-Rhône-Alpes:

Pr Igor TAUVERON

CHU de Clermont-Ferrand -
Hopital Gabriel Montpied
Endocrinologie Diabete et
Maladies Metaboliques
58 rue Montalembert
63003 CLERMONT-FERRAND
CEDEX 1
FRANCE

Tel. : 04 73 75 15 33

Pr Marc NICOLINO

CHU de Lyon HCL - GH Est-
Hopital Femme Mere Enfant
Service d'Endocrinologie et de
Diabetologie pediatriques et
Maladies hereditaires du
metabolisme

59 Boulevard Pinel
69677 BRON CEDEX France

Tel. : 04 72 12 95 25

Pr Natacha GERMAIN

CHU de Saint-Etienne - Hopital
Nord

Service d'Endocrinologie -
Diabete et Maladies
metaboliques

Avenue Albert Raimond

42270 SAINT-PRIEST-ENJAREZ
France
Tel. : 04 77 12 77 27

Région Occitanie :
Pr Pierre GOURDY

Service de Diabetologie,
Maladies metaboliques et
Nutrition
CHU de Toulouse - Hopital
Rangueil
Service de Diabetologie,
maladies metaboliques et
nutrition
1 Avenue du Pr Jean Poulhes -
TSA 50032
31059 TOULOUSE CEDEX 9
France
Tel : 05 61 32 37 40

**Région Prvence-Alpes-Côte
d'Azur :**

Pr Thierry BRUE

CHU Marseille, Hopital de la
Conception
Service d'Endocrinologie,
Diabete, Maladies metaboliques
147 boulevard Baille
13005 MARSEILLE
Tel. 04 91 38 35 00

Outre-Mer :

Pr Estelle NOBECOURT

CHU de la Reunion - GH Sud
Reunion - Saint-Pierre ; Service
d'Endocrinologie et de
Diabetologie
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
Tel : 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.sfendocrino.org/>

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

Société Francophone du Diabète :

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