

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

**Lipodystrophies généralisées
congénitales**

ARGUMENTAIRE

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

15 Novembre 2022

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

Il a servi de base à l'élaboration du PNDS : Lipodystrophies généralisées congénitales.

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

Sommaire

Liste des abréviations	4
Préambule	7
Argumentaire	8
1 Revues systématiques de la littérature et recommandations d'experts	9
Tableau récapitulatif par thématique :	9
2 Etudes cliniques et articles scientifiques originaux	18
Tableau récapitulatif par thématique :	18
Références bibliographiques	28
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles	32
Annexe 2. Liste des participants	33

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

Préambule

Le PNDS « Lipodystrophies généralisées congénitales » a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le [site de la HAS](#)). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire

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

Gradation utilisée :

Grade	Niveau de preuve
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 : <ul style="list-style-type: none">- Essais comparatifs randomisés de forte puissance- Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés- Analyse de décision fondée sur des études bien menées
B Présomption scientifique	Niveau 2 : <ul style="list-style-type: none">- Essais comparatifs randomisés de faible puissance- Études comparatives non randomisées bien menées- Études de cohortes
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 : <ul style="list-style-type: none">- Études cas-témoins
	Niveau 4 : <ul style="list-style-type: none">- Études comparatives comportant des biais importants- Études rétrospectives- Séries de cas- Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)

1 Revues systématiques de la littérature et recommandations d'experts

Tableau récapitulatif par thématique :

<p align="center">Source Revues de la littérature</p>	<p align="center">Méthodologie</p> <p align="center">Gradation du niveau de preuve (objectif ; recherche renseignée ; critères sélection études ; traitement utilisé ; critères d'évaluation)</p>	<p align="center">Résultats et commentaires</p> <p align="center">Qualité de l'article ; populations et techniques étudiées</p>
<p>Thématique: Introduction, Prévalence, Diagnostic</p>		
<p>Sánchez-Iglesias S, Fernández-Pombo A, Cobelo-Gómez S, et al. Celia's Encephalopathy (<i>BSCL2</i>-Gene-Related): Current Understanding. <i>J Clin Med.</i> 2021;10(7):1435.</p> <p>PMID: 33916074 doi:10.3390/jcm10071435</p>	<p>Revue concernant une forme clinique particulière de CGL2 associée à une atteinte neurologique sévère</p> <p>Grade B</p>	<p>Revue exhaustive de la littérature sur les formes de CGL2 associées à une encéphalopathie sévère : description clinique, bases moléculaires, études physiopathologiques, prise en charge.</p>
<p>Santos JL, Cortés VA. Eating behaviour in contrasting adiposity phenotypes: Monogenic obesity and congenital generalized lipodystrophy. <i>Obes Rev.</i> 2021;22(1):e13114.</p> <p>PMID: 33030294 doi:10.1111/obr.13114</p>	<p>Revue de la littérature</p> <p>Grade B</p>	<p>Comportements alimentaires en cas d'obésité monogénique versus CGL : rôle de la leptine</p>
<p>Gonzaga-Jauregui C; 2020. Clinical and Molecular Prevalence of Lipodystrophy in an Unascertained Large Clinical Care Cohort. <i>Diabetes.</i> 2020 ; 69 (2) : 249 – 258.</p> <p>PMID: 31836692 doi: 10.2337/db19-0447</p>	<p>Objectif : évaluation de la prévalence des syndromes lipodystrophiques à partir des bases de données médicales américaines (codage du diagnostic de 1,3 million de patients, dont 92 500 ont eu un</p>	<p>Prévalence de l'ensemble des syndromes lipodystrophiques non liés à l'infection par le VIH évaluée à 1/20 000. Pas d'étude du sous-groupe des lipodystrophies généralisées congénitales.</p> <p>Biais possibles : maladies métaboliques chroniques sur-représentées dans la cohorte étudiée, sur-estimation des maladies génétiques chez les patients dont l'ADN était</p>

	séquençage d'exome) Grade C	disponible, sur-représentation des cas familiaux, pathogénicité des variants non prouvée.
Araújo-Vilar D, Santini F. Diagnosis and treatment of lipodystrophy: a step-by-step approach. <i>J Endocrinol Invest.</i> 2019;42(1):61-73. PMID: 29704234 doi:10.1007/s40618-018-0887-z	Revue de la littérature Grade B	Présentation clinique, description des différents types de lipodystrophies
Sollier C; 2019. Lipodystrophic syndromes: From diagnosis to treatment. <i>Ann Endocrinol (Paris).</i> 2020 Feb; 81 (1):51-60. PMID: 31982105 doi: 10.1016/j.ando.2019.10.003	Objectif : Article de revue sur le diagnostic et la prise en charge des syndromes lipodystrophiques -Grade B	Article qui décrit les principaux syndromes lipodystrophiques, les éléments du diagnostic clinique, biologique et génétique, les principes de la prise en charge.
Chiquette E; 2017. Estimating the prevalence of generalized and partial lipodystrophy: findings and challenges. <i>Diabetes Metab Syndr Obes.</i> 2017 ; 10 : 375–383. PMID : 29066925 doi :10.2147/DMSO.S130810	Objectif : évaluation de la prévalence des syndromes lipodystrophiques à partir de 5 bases de données médicales (4 américaines et une britannique, pour un total de 139 millions de patients) et des diagnostics rapportés dans la littérature. Grade C	Prévalence de l'ensemble des syndromes lipodystrophiques non liés à l'infection par le VIH évaluée à 1,3 à 4,7 par million. Prévalence des lipodystrophies généralisées en Europe évaluée à 0,96 cas par million sur la base de l'analyse de la littérature scientifique. Biais majeurs liés aux critères diagnostiques restrictifs retenus et à la sous-évaluation du diagnostic clinique de lipodystrophie.
Brown; 2016. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2016 Dec ; 101(12): 4500-4511. PMID : 27710244 doi: 10.1210/jc.2016-2466.	Consensus d'experts, sociétés savantes internationales Grade B	Analyse de 114 articles publiés jusqu'en 2015 inclus dans le domaine des lipodystrophies en général. Algorithme diagnostique, Tableau récapitulatif des différents phénotypes de lipodystrophies, Approche thérapeutique avec détails sur l'utilisation de la metreleptine.
Hussain I, Garg A. Lipodystrophy Syndromes. <i>Endocrinol Metab Clin North Am.</i> 2016;45(4):783-797. PMID: 27823605 doi:10.1016/j.ecl.2016.06.012	Revue de la littérature	Classification et description phénotypique des différents types de lipodystrophies

<p>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</p>	<p>Objectif : désignation de la metreleptine comme médicament orphelin pour le traitement de la lipodystrophie généralisée congénitale (syndrome de Berardinelli-Seip) par l'European Medicine Agency. Présentation de la maladie et de sa prévalence.</p> <p>-Grade B</p>	<p>Prévalence de la lipodystrophie généralisée congénitale évaluée à 0,05/10 000 en Europe (source : laboratoire pharmaceutique et comité d'évaluation)</p>
<p>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. <i>Genet Med</i> 2015 May;17(5):405-24.</p> <p>PMID: 25741868 doi: 10.1038/gim.2015.30.</p>	<p>Objectif : établissement de recommandations pour l'interprétation de la pathogénicité de variants de séquence.</p> <p>Grade B</p>	<p>L'établissement de cette liste de critères de pathogénicité et leur intégration en lien avec la pathologie et l'histoire familiale est extrêmement utile pour homogénéiser l'interprétation des variants de séquences. Ces recommandations sont utilisées au niveau international.</p>
<p>Garg A. Clinical review#: Lipodystrophies: genetic and acquired body fat disorders. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2011 Nov;96(11):3313-25.</p> <p>PMID: 21865368 doi: 10.1210/jc.2011-1159</p>	<p>Review</p>	<p>Revue génétique et clinique sur les lipodystrophies</p>
<p>Le Mapihan K ; 2016. Les syndromes lipodystrophiques. <i>Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète</i> 2015 ; 74 : 54-60 sfdiabete.org</p>	<p>Objectif : revue de la littérature.</p> <p>Grade B</p>	<p>Description de la sémiologie clinique, des diagnostics différentiels (maigreur...) et de la stratégie d'exams complémentaires (leptinémie, IRM métabolique, écho ovarienne).</p>
<p>Jéru I, Vatiér C, Araujo-Vilar D, Vigouroux C, Lascols O. Clinical Utility Gene Card for: Congenital Generalized Lipodystrophy. <i>Eur J Hum Genet.</i> 2016;24(11):.</p> <p>PMID: 27189019 doi:10.1038/ejhg.2016.53</p>	<p>Objectif : résumé concis des formes de CGL1 à 4 et de leur diagnostic moléculaire</p> <p>Grade B</p>	<p>Résumé des caractéristiques génétiques et cliniques des lipodystrophies généralisées congénitales (formes CGL1 à CGL4)</p>
<p>Cortés VA, Fernández-Galilea M. Lipodystrophies: adipose tissue disorders with severe metabolic implications. <i>J Physiol Biochem.</i> 2015;71(3):471-478.</p> <p>PMID: 25833179</p>	<p>Objectif : revue de la littérature sur les différentes</p>	<p>Description des phénotypes et génotypes des différents syndromes lipodystrophiques et prise en charge</p>

doi:10.1007/s13105-015-0404-1	formes de lipodystrophies Grade B	thérapeutique, notamment par metreleptine
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. PMID : 26072926 doi:10.1111/cge.12623	Objectif: description de 10 cas cliniques de CGL de 7 pays Grade B	Le phénotype des patients atteints de CGL comporte toujours la lipodystrophie généralisée et l'hypertrophie musculaire, la stéatose hépatique est quasi constante, certaines caractéristiques dépendent du type de CGL (CGL1 : anomalies osseuses, CGL2 : anomalies cutanées)
Fiorenza CG, Chou SH, Mantzoros CS. Lipodystrophy: pathophysiology and advances in treatment. Nat Rev Endocrinol. 2011;7(3):137-150. PMID: 21079616 doi:10.1038/nrendo.2010.199	Objectif: revue de la littérature sur les différentes formes de lipodystrophies, congénitales et acquises Grade B	Description des phénotypes des différentes formes de lipodystrophies et de leur prise en charge thérapeutique.
Thématique: Atteinte hépatique		
Recommandations AFEF (Association Française pour l'Etude du Foie) sur le diagnostic et le suivi non invasif des maladies chroniques du foie ; Juillet 2020 Affef.asso.fr	Recommandations nationales de société savante Grade A	L'association Française pour l'Etude du Foie, coordonnée par le Pr De Lédinghen, a produit des recommandations nationales pour le diagnostic et le suivi non invasif (sans biopsie) des hépatopathies.
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. PMID: 30196155 doi:10.1016/j.cgh.2018.08.069	Objectif : revue de la littérature et méta-analyse avec stratégie de recherche renseignée ; patients apparemment sains avec étude d'élastométrie. Grade B	Etablissement de limites supérieures de la norme d'élastométrie (donc de fibrose) dans une population apparemment saine avec ALT et ALT < 33 UI (hommes) et < 25 (femmes), et plaquettes > 150 000/mm ³ .
Lightbourne M; 2017. Genetics of Lipodystrophy. Endocrinol Metab Clin North Am. 2017 Jun;46(2):539-554. PMID: 28476236 doi: 10.1016/j.ecl.2017.01.012	Objectif : revue de la littérature (travaux de génétique). Pas de stratégie de recherche renseignée, pas de critères de sélection d'études.	Les complications des patients avec CGL sur le plan digestif sont principalement la stéatose hépatique, la fibrose hépatique, les pancréatites aiguës secondaires à une hypertriglycéridémie, dont la fréquence tend à augmenter avec l'âge.

	Grade B	
Hussain I; 2016. Lipodystrophy Syndromes. Endocrinol Metab Clin Endocrinol Metab Clin North Am. 2016 Dec;45(4):783-797. PMID: 27823605 doi: 10.1016/j.ecl.2016.06.012.	Objectif : revue (clinique) de la littérature. Pas de stratégie de recherche renseignée, pas de critères de sélection d'études. Grade B	Comparés aux patients avec lipodystrophie partielle, l'atteinte hépatique chez les patients avec CGL montre une stéatose hépatique plus prononcée, avec haut risque de pancréatite aiguë secondairement à une hypertriglycéridémie.
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 PMID: 31778856 doi: 10.1016/j.ejmg.2019.103819	Objectif:évaluation et suivi de 5 patients CGL1 et 2 patients CGL4 Grade B	Forte prévalence de la stéatose hépatique chez les patients CGL
Thématique: Cardio-vasculaire		
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. PMID: 31840185 doi: 10.1007/s00431-019-03521-6.	Objectifs : évaluer la prévalence de l'hypertrophie cardiaque chez les enfants avec hyperinsulinémie, grâce à une revue de la littérature	L'hypertrophie cardiaque est rapportée dans 13 à 44% des enfants de mère diabétique, 40% des enfants atteints d'hyperinsulinisme, 61% des enfants atteints de syndrome d'insulino-résistance extrême par mutation du récepteur de l'insuline (léprechaunisme), et 48 à 61% des enfants atteints de CGL. Dans la CGL, la cardiomyopathie hypertrophique, en général de type obstructive, est diagnostiquée le plus souvent dans la 3eme décennie mais est parfois observée avant l'âge de 1 an
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. PMID: 32846201 doi: 10.1016/j.diabet.2020.08.002.	Consensus de sociétés savantes Grade B	Consensus de sociétés savantes (SFD, SFC, SFICV) sur la stratification du risque et le dépistage de la coronaropathie silencieuse chez les patients diabétiques. Ces recommandations sont utilisées au niveau national.
Thématique : Croissance, Puberté, Gynécologie		
Bachelot A ; 2020. Nouvelles recommandations pour le traitement des hyperandrogénies. Groupe de travail SFE , 2020	Recommandations nationales d'experts Grade B	Actualisation des recommandations françaises concernant le traitement de l'hyperandrogénie
Teede HJ; 2018. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary	Recommandations internationales	Recommandations internationales sur le SOPK :

<p>syndrome. Hum Reprod. 2018 Sep 1 ; 33(9):1602-1618.</p> <p>PMID: 30052961 doi: 10.1093/humrep/dey256.</p>	<p>Grade B</p>	<p>mise au point avec gradation du niveau de preuve</p>
<p>Brown; 2016. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Dec ; 101(12): 4500-4511.</p> <p>PMID: 27710244 doi: 10.1210/jc.2016-2466.</p>	<p>Consensus d'experts, sociétés savantes internationales</p> <p>Grade B</p>	<p>Fonction reproductive : Il est recommandé de réaliser un dosage des gonadotrophines, stéroïdes ovariens/testiculaires, échographie pelvienne selon la clinique. L'évaluation du stade pubertaire doit être réalisée annuellement chez l'enfant. Oligo-aménorrhée, baisse de la fertilité, SOPK chez les femmes.</p> <p>Traitement par métréleptine dans les lipodystrophies généralisées : chez les femmes, la métréleptine normalise la sécrétion des gonadotrophines hypophysaires, conduisant à une progression normale de la puberté et une normalisation des cycles menstruels, et à une amélioration de la fertilité. Elle diminue le taux de testostérone chez les femmes mais n'altère pas la morphologie ovarienne. Chez les hommes, la métréleptine augmente le taux de testostérone.</p> <p>Contraception : Les œstrogènes per os sont contre indiqués, du fait du risque d'hypertriglycémie et de pancréatite aigüe. Privilégier contraception progestative ou non hormonale. Si besoin d'une substitution oestrogénique, privilégier la voie transdermique.</p> <p>Grossesse : Une consultation pré-conceptionnelle est recommandée avec un médecin qui connaît la lipodystrophie et la gestion du diabète au cours de la grossesse.</p>

		<p>La poursuite ou non de la leptine recombinante pendant la grossesse doit être discutée sachant qu'on ne connaît pas le risque de tératogénicité de la leptine.</p> <p>Le risque d'arrêt du traitement est l'insulinorésistance extrême liée à la grossesse avec les difficultés de gestion du diabète ainsi que le rebond de l'hypertriglycémie et le risque de pancréatite aigüe.</p>
<p><i>Androcur et risque de méningiome :</i> <i>Publications en ligne de l'ANSM</i> https://ansm.sante.fr/actualites/androcur-et-generiques-acetate-de-cyproterone-50-mg-et-100-mg-et-risque-de-meningiome-lansm-publie-des-recommandations-pour-la-prise-en-charge-des-patients</p> <p>https://ansm.sante.fr/actualites/acetate-de-cyproterone-androcur-et-ses-generiques-et-risque-de-meningiome-publication-du-rapport-complet-de-letude-de-pharmaco-epidemiologie</p>	<p>Recommandations nationales</p> <p>-Grade B</p>	<p>Avis du 20/09/2018</p> <p>recommandations à destination des professionnels de santé relatives à l'utilisation de l'acétate de cyprotérone (Androcur et génériques) pour encadrer le risque de méningiome</p> <p>Avis du 14/02/2020</p> <p>Mise à disposition des patients et des professionnels de santé du rapport complet de l'étude de pharmaco-épidémiologie sur le risque de méningiome lors d'une utilisation prolongée de l'acétate de cyprotérone (Androcur et ses génériques).</p> <p>Cette étude, réalisée par l'Assurance maladie et le Groupement d'intérêt scientifique (GIS) EPI-PHARE en coopération avec le service de neurochirurgie de l'hôpital Lariboisière, a permis de préciser en vie réelle la relation entre la prise de l'acétate de cyprotérone et l'apparition de méningiome.</p> <p>La mise en évidence d'une augmentation du risque de méningiome avec la durée d'utilisation, la posologie et l'âge des patients exposés à l'acétate de cyprotérone, a conduit, depuis juin 2018, à la mise œuvre de plusieurs mesures de renforcement de l'information et des conditions de prescription et de délivrance de l'acétate de cyprotérone (Androcur et ses génériques),</p>

		pour réduire l'exposition à ce risque.
<p>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.</p> <p>PMID : 33901270 doi:10.1210/clinem/dgab275</p>	<p>-Objectif : étude rétrospective du phénotype ovarien et de la réponse au traitement par GnRH dans les syndromes d'insulino-résistances extrêmes</p> <p>-Grade B</p>	<p>Etude rétrospective de 279 patientes issues de 2 centres de référence nationaux (Cambridge, UK et NIH, USA). Caractérisation du phénotype ovarien des syndromes d'insulinorésistance sévère (avec ou sans lipodystrophie)</p> <p>L'hyperandrogénie est fréquente, et est associée à l'insulino-résistance chez les patientes atteintes de syndromes d'insulino-résistance extrême dont les lipodystrophies</p> <p>Le lien avec la concentration de SHBG dépend de l'étiologie (anomalie du signal insulinique versus lipodystrophie primaire)</p> <p>Sur 6 patientes traitées par analogues de GnRH, amélioration de l'hyperandrogénie clinique.</p>
Thématique : Neuro-musculaire et Rhumatologie		
<p>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.</p> <p>PMID: 27876139 doi: 10.1016/j.mehy.2016.10.025.</p>	<p>-Objectif: décrire le lien physiopathologique entre l'insulinorésistance extrême, la leptine effondrée et les lésions osseuses</p> <p>-Grade B</p>	<p>Description des résultats d'études fondamentales en faveur du rôle de l'hypoleptinémie et de l'hyperinsulinémie dans l'augmentation de la densité osseuse chez les patients atteints de lipodystrophie</p>
Thématique : Image de soi, Chirurgie plastique		
<p>Anna Stears & Catherine Hames (2014) Diagnosis and management of lipodystrophy: a practical update, Clinical Lipidology, 9:2, 235-259,</p> <p>doi: 10.2217/clp.14.13</p>	<p>-Objectif : revue de la littérature</p> <p>-Grade B</p>	<p>Sémiologie clinique des lipodystrophies : hirsutisme, hypertrophie musculaire, hypomastie, alopecie qui peuvent troubler l'image de soi et avoir un retentissement psychologique important.</p> <p>La chirurgie plastique peut être proposée mais elle n'a aucun bénéfice métabolique.</p> <p>Autogreffe de tissu adipeux dans les zones lipoatrophiques, liposuction/lipectomie en cas de lipohypertrophie, augmentation mammaire en cas d'hypomastie.</p>

		Des études dans les lipodystrophies associées à l'infection par le VIH mais seulement quelques cas cliniques pour les FPLD2
Thématique: Thérapeutique		
PNNS : Programme National Nutrition Santé 2019-2023 https://solidarites-sante.gouv.fr	Recommandations nationales de nutrition en Santé. Grade A	Recommandations générales pour un équilibre alimentaire optimal pour assurer les besoins nutritionnels des individus.
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. PMID: 32103407 doi: 10.1007/s12020-020-02223-6	Objectif : méta-analyse pour étudier l'incidence de pancréatite aiguë ou de cancer du pancréas sous analogue du GLP1 chez des patients diabétiques de type 2 ; patients non FPLD sains avec étude d'élastométrie. Grade B	Avec une étude de 56 004 patients DT2 suivis pendant plus d'un an et jusqu'à 5 ans, le risque de pancréatite aiguë ou de cancer du pancréas n'est pas modifié par la prise des analogues du GLP-1 par rapport au groupe placebo. Données rassurantes sur les possibilités d'utilisation des analogues du GLP1 chez les diabétiques.
ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2019. Guidelines on Dyslipidaemias (Management of) ESC Clinical Practice Guidelines. Atherosclerosis. 2019 Nov; 290: 140-205. PMID: 31591002 doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014	Recommandations européennes pour la prise en charge des dyslipidémies (2019) Grade B	Recommandations professionnelles de l'European Society of Cardiology
Akinci B; 2018. Update on Therapeutic Options in Lipodystrophy. Curr Diab Rep. 2018 Oct 29;18(12):139. PMID: 30370487 doi: 10.1007/s11892-018-1100-7	Objectif : revue de la littérature résumant les approches thérapeutiques dans les traitements des lipodystrophies, notamment en analysant les options conventionnelles et la metreleptine. Grade B	Etablissement de l'intérêt du traitement par metreleptine dans les formes de CGL chez l'enfant et chez l'adulte avec bonne efficacité métabolique. Description des modalités de prescription et de surveillance.

2 Etudes cliniques et articles scientifiques originaux

Tableau récapitulatif par thématique :

Source Etudes cliniques et articles scientifiques originaux	Méthodes Objectif ; niveau de preuve ; population ; intervention ; critères de jugement :	Résultats, signification et commentaires
Thématique: Introduction, Prévalence, Diagnostic		
<p>Karhan AN, Zammouri J et al 2021. Biallelic <i>CAV1</i> null variants induce congenital generalized lipodystrophy with achalasia. Eur J Endocrinol. 2021 Nov 10;185(6):841-854.</p> <p>PMID: 34643546 doi: 10.1530/EJE-21-0915</p>	<p>- Objectif : étude d'une grande famille consanguine atteinte de CGL3 permettant de confirmer la transmission autosomale récessive de la maladie et l'association à l'achalasia responsable de mégaoesophage (seul 1 cas avait été précédemment décrit)</p> <p>Grade A</p>	<p>Etude de 4 patients issus d'une famille consanguine turque atteints de CGL3 due à une mutation homozygote de <i>CAV1</i> codant la cavéoline-1. Lipoatrophie généralisée n'épargnant que le tissu adipeux rétro-orbitaire et médullaire. Atteinte métabolique avec insulino-résistance, hypertriglycémie sévère et syndrome des ovaires polykystiques chez le cas index (adolescente de 15 ans) mais modérée chez les 3 autres patients âgés de 9 mois à 18 ans. Achalasia de l'œsophage responsable de dysphagie sévère chez les deux patients les plus âgés (15 et 18 ans). Pas d'argument pour une atteinte cardio-vasculaire. Rétinite pigmentaire dans un cas, dont le lien avec le CGL3 reste incertain. Ostéoporose chez les deux patients de 15 et 18 ans. Absence complète de caveolae dans les fibroblastes cutanés des patients atteints de CGL3.</p>
<p>Araújo-Vilar D; 2020. LipoDDx: a mobile application for identification of rare lipodystrophy syndromes. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):81.</p> <p>PMID: 32241282 doi:10.1186/s13023-020-01364-1</p>	<p>-Objectif : développement d'une application pour smartphone proposant un algorithme d'aide au diagnostic des lipodystrophies</p> <p>-Grade C</p>	<p>Outil d'aide au diagnostic pertinent, illustré par des photographies illustrant les différents signes cliniques, validé par des cliniciens non spécialistes sur la base de cas cliniques du centre de référence des lipodystrophies espagnol et de la littérature.</p>
<p>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.</p> <p>PMID: 31314093</p>	<p>- Objectif: décrire l'histoire naturelle des syndromes lipodystrophiques chez des patients non traités par metreleptine.</p>	<p>Etude rétrospective des dossiers médicaux des patients atteints de lipodystrophies évalués dans 5 hôpitaux de 3 pays (Brésil, Turquie, USA), comprenant 81 patients atteints de lipodystrophie généralisée, dont 72 de CGL (31 CGL1, 18 CGL2, 2 CGL4, 21 autres ou non documentés). Chez</p>

<p>doi: 10.1210/jc.2018-02730</p>		<p>les patients atteints de lipodystrophie généralisée (moyennes): âge aux premiers signes : 9,2 ans, au diagnostic 12,3 ans ; suivi après diagnostic de 9,5 ans.</p> <p>Après ajustement sur l'âge : diabète ou insulino-résistance chez 75,7% des patients atteints de lipodystrophie généralisée, hypertriglycéridémie 86,5%, anomalies hépatiques 88,6%, néphropathie 59,7%, anomalies cardiaques 51,3%, pancréatite aiguë 11,3%. 10/81 patients (4 CGL1 et 4 CGL2) sont décédés, à un âge moyen de 33,8 ans, de cause cardio-vasculaire (n=5), infectieuse (n=4), hépatique (n=1).</p> <p>Limites : pas de donnée spécifique aux CGL, données manquantes, variations selon chaque centre, pas de donnée néonatale</p>
<p>Lima JG et al 2018. Causes of death in patients with Berardinelli-Seip congenital generalized lipodystrophy. PLoS One. 2018 Jun 8;13(6):e0199052.</p> <p>PMID: 29883474 doi: 10.1371/journal.pone.0199052</p>	<p>- Objectif: rapporter les causes de décès des patients atteints de CGL dans la région Nordeste du Brésil à partir des données des certificats de décès des patients</p> <p>- Groupe C</p>	<p>Données obtenues grâce à l'association de patients atteints de CGL dans cette région. Recensement de vingt patients atteints de CGL décédés entre 1997 et 2017, à un âge moyen de 27 ans (2 à 53 ans), de cause infectieuse pour 7 patients, de cirrhose ou insuffisance hépatique pour 7 patients, d'insuffisance rénale pour 3 patients, de cause cardiovasculaire probable pour 2 patients, de pancréatite aigue pour 1 patient. Tous les patients (sauf le plus jeune décédé à l'âge de 2 ans de pneumonie) étaient diabétiques. Douze d'entre eux ont été évalués au plan génétique, tous étaient atteints de CGL2 due à la même mutation homozygote de <i>BSCL2</i>.</p> <p>Limites : données non exhaustives, région limitée, pas d'extrapolation possible aux autres régions du monde, ni aux étiologies autres que la CGL2</p>
<p>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.</p> <p>PMID: 29046728 doi: 10.1186/s13098-017-0280-7</p>	<p>- Objectif : évaluation de la prévalence de la lipodystrophie généralisée congénitale dans l'état du Rio Grande do Norte de la région Nordeste du Brésil</p> <p>-Grade B</p>	<p>Données issues de l'association de patients atteints de CGL dans cette région : 103 cas recensés, soit une prévalence évaluée à 3,23 pour 100 000, l'une des plus élevée au monde. La grande majorité des patients sont atteints de CGL2.</p> <p>Limites : biais lié à la consanguinité fréquente dans la région, données non exhaustives</p>

<p>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.</p> <p>PMID: 27144933 doi: 10.1210/jc.2016-1005</p>	<p>- Objectif : décrire l'histoire naturelle des CGL à partir du suivi des patients inclus dans le registre national turc des lipodystrophies</p> <p>- Etude de 22 familles atteintes de CGL (33 patients), durée de suivi médian 60 mois (3 à 18 mois). Comparaison à un groupe de 30 sujets appariés sur l'âge et le genre.</p> <p>-Grade B</p>	<p>- Sex ratio 20 F/13 M, âge 9 mois à 64 ans à l'inclusion.</p> <p>- Consanguinité connue dans 18 familles /22</p> <p>- 10 familles CGL1 (16 patients), 7 familles CGL2 (11 patients), 2 familles CGL4 (2 patients), 4 patients sans cause retrouvée</p> <p>- Lipoatrophie plus sévère associée à la CGL2, persistance de tissu adipeux aux extrémités et dans les régions orbitaires chez les patients CGL1, au niveau de la moelle osseuse chez les patients CGL4.</p> <p>- Retard mental chez CGL2 seulement</p> <p>- Myopathie, arythmie cardiaque, atteinte osseuse et tendineuse (instabilité atlanto-axiale, scoliose, raccourcissement des tendons d'Achille), et dysmotilité gastro-intestinale associées au CGL4</p> <p>- Cardiomyopathie hypertrophique chez 2 patients CGL2</p> <p>- Tolérance au glucose altérée chez tous les patients de plus de 16 ans</p> <p>- score d'insulino-résistance HOMA élevé chez tous les patients, sauf 3 patients de moins de 6 ans</p> <p>- Diabète : 9/16 CGL1 et 5/11 CGL2, âge médian au diagnostic: 17 ans (CGL1), 15 ans (CGL2)</p> <p>- Hypertriglycéridémie : 12/16 CGL1, 11/11 CGL2, âge médian au diagnostic: 14 ans (CGL1), 1 an (CGL2)</p> <p>- Stéatose hépatique : 15/16 CGL1 et 10/11 CGL2, âge médian au diagnostic: 16 ans (CGL1), 3,5 ans (CGL2)</p> <p>- Cardiopathie hypertrophique</p> <p>- Kystes osseux chez CGL1 et 2</p> <p>- Leptinémie < 0,9 ng/ml chez CGL1 et 2, adiponectinémie plus élevée chez CGL2 vs CGL1 (médianes 11,8 vs 0,7 mg/L)</p> <p>Complications :</p> <p>- complications du diabète dont insuffisance rénale (5 cas), neuropathie (6 cas, 2 amputations), coronaropathie (3 cas)</p> <p>- cirrhose hépatique (2 cas)</p> <p>- 2 décès à 62 ans d'infarctus du myocarde (patients CGL1)</p> <p>- Limites : certains cas non répertoriés, et pas d'inclusion de patients CGL1 avant l'âge de 11 ans : phénotype néonatal non décrit</p>
--	---	---

<p>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. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2010 Mar;95(3):1463-8.</p> <p>PMID: 20097706 doi: 10.1210/jc.2009-1824</p>	<p>- Comparaison des valeurs de leptinémie et adiponectinémie chez les patients atteints de diverses formes de lipodystrophie, comparés à des témoins</p> <p>- Grade B</p>	<p>- Etude comportant 16 patients CGL1 et 19 patients CGL2</p> <p>- Leptinémie très basse chez tous les patients atteints de CGL (médiane 0,4 ng/mL chez CG1 et 0,4 chez CGL2), mais adiponectinémie plus élevée dans le groupe CGL2 (médiane 3,3 mg/L) versus CGL1 (0,5 mg/L), alors que la lipoatrophie et les troubles métaboliques sont plus sévères chez les patients CGL2.</p>
<p>Agarwal AK, Arioglu E, De Almeida S, Akkoc N, Taylor SI, Bowcock AM, Barnes RI, Garg A. <i>AGPAT2</i> is mutated in congenital generalized lipodystrophy linked to chromosome 9q34. <i>Nat Genet.</i> 2002 May;31(1):21-3.</p> <p>PMID: 11967537. doi: 10.1038/ng880.</p>	<p>Identification de la cause moléculaire du CGL1</p> <p>Grade A</p>	<p>Identification de variants pathogènes bialléliques du gène <i>AGPAT2</i> dans 11 familles atteintes de CGL</p>
<p>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. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2003 Oct;88(10):4840-7.</p> <p>PMID: 14557463 doi: 10.1210/jc.2003-030855</p>	<p>Étude de cohorte décrivant la présentation clinique et génétique de CGL</p> <p>Grade B</p>	<p>Étude épidémiologique de 45 cas : hétérogénéité clinique et génétique avec particularité des formes liées aux mutations <i>BSCL2</i> : leptinémie plus faible, diabète plus précoce et prévalence plus élevée de retard mental par rapport aux autres sous-types de CGL.</p>
<p>Van Maldergem L, Magré J, Khallouf 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. <i>J Med Genet.</i> 2002 Oct;39(10):722-33.</p> <p>PMID: 12362029 doi: 10.1136/jmg.39.10.722 Erratum in: <i>J Med Genet.</i> 2003 Feb;40(2):150</p>	<p>Etude de cohorte décrivant le rapport phénotype / génotype dans les lipodystrophies généralisées</p> <p>Grade B</p>	<p>Analyse génotype/phénotype chez 70 patients / 44 cas index</p> <p>Description phénotypique individuelle, comparaison des phénotypes de CGL1 et CGL2 : risque plus élevé de retard mental et de mortalité prématurée dans les CGL2</p>
<p>Altay C, Seçil M, Demir T, et al. Determining residual adipose tissue characteristics with MRI in patients with various subtypes of lipodystrophy. <i>Diagn Interv Radiol.</i> 2017;23(6):428-434.</p> <p>PMID : 29044029</p>	<p>Série de cas explorés en IRM comparant le tissu adipeux résiduel</p> <p>Grade B</p>	<p>L'analyse (32 patients) démontre que caractériser le tissu adipeux résiduel peut aider à distinguer différents sous-types de lipodystrophie.</p>

doi:10.5152/dir.2017.17019		
Kim CA, Delépine M, Boutet E, et al. Association of a homozygous nonsense caveolin-1 mutation with Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2008;93(4):1129-1134. PMID : 18211975 doi:10.1210/jc.2007-1328	Identification de la cause moléculaire du CGL3 Grade B	Identification d'une mutation homozygote nulle du gène <i>CAV1</i> chez une patiente atteinte de CGL, en faveur du rôle majeur des cavéolines dans la fonction des adipocytes humains.
Magré J, Delépine M, Khallouf E, et al. Identification of the gene altered in Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy on chromosome 11q13. <i>Nat Genet.</i> 2001 Aug;28(4):365-70. PMID: 11479539 doi: 10.1038/ng585	Identification de la cause moléculaire du CGL2 Grade A	Identification de variants pathogènes bialléliques du gène <i>BSCL2</i> codant la seipine dans 26 familles atteintes de CGL
Hayashi YK, Matsuda C, Ogawa M, et al. Human PTRF mutations cause secondary deficiency of caveolins resulting in muscular dystrophy with generalized lipodystrophy. <i>J Clin Invest.</i> 2009;119(9):2623-2633. PMID : 19726876 doi:10.1172/JC138660	Identification de la cause moléculaire de cas de CGL avec dystrophie musculaire Grade B	Variants pathogènes bialléliques de <i>PTRF (CAVIN1)</i> codant la cavine-1, retrouvés chez 5 patients non consanguins présentant à la fois une lipodystrophie généralisée et une dystrophie musculaire Les variants entraînent un défaut de localisation des cavéolines et de formation des cavéoles.
Gautheron J, Morisseau C, Chung WK, et al. <i>EPHX1</i> mutations cause a lipoatrophic diabetes syndrome due to impaired epoxide hydrolysis and increased cellular senescence. <i>Elife.</i> 2021;10:e68445. doi:10.7554/eLife.68445	Analyse genotype/phénotype chez 2 patients présentant un phénotype de diabète lipoatrophique de cause moléculaire inconnue Grade A	Identification de 2 variants de novo faux-sens dans le gène <i>EPHX1</i> chez 2 patients présentant un phénotype de diabète lipoatrophique et étude du caractère pathogène des variants
Gautheron J, Lima L, Akinci B, et al. Loss of thymidine phosphorylase activity disrupts adipocyte differentiation and induces insulin-resistant lipoatrophic diabetes. <i>BMC Med.</i> 2022;20(1):95. doi:10.1186/s12916-022-02296-2	Analyse genotype/phénotype chez 3 patients avec CGL complexe Grade B	Implication de variants bialléliques du gène <i>TYMP</i> dans un syndrome se présentant initialement sous la forme d'une CGL et se complétant par des signes de syndrome MNGIE (Mitochondrial NeuroGastroIntestinal Encephalomyopathy)
Hosoe J, Kadowaki H, Miya F, et al. Structural Basis and Genotype-Phenotype Correlations of <i>INSR</i> Mutations Causing Severe Insulin Resistance. <i>Diabetes.</i> 2017;66(10):2713-2723. PMID: 28765322 doi:10.2337/db17-0301	Analyse génotype-phénotype chez 4 patients avec variant biallélique pathogène de <i>INSR</i> Grade B	Les mutations de <i>INSR</i> donnant un phénotype sévère (lépréchaunisme) étaient significativement plus localisées dans les domaines FnIII que celles provoquant le type A-IR moins sévère.

<p>Lebastchi J, Ajluni N, Neidert A, Oral EA. A Report of Three Cases With Acquired Generalized Lipodystrophy With Distinct Autoimmune Conditions Treated With Metreleptin. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2015;100(11):3967-3970.</p> <p>doi:10.1210/jc.2015-2589</p>	<p>Série de trois cas lipodystrophies généralisée acquise</p> <p>Grade B</p>	<p>Le traitement par la métréleptine présente un avantage clinique pour réduire la résistance à l'insuline et l'hypertriglycéridémie et ne semble pas modifier l'évolution clinique de la maladie auto-immune ni l'efficacité clinique des traitements immunosuppresseurs chez les cas de lipodystrophies généralisée acquise décrits</p>
<p>Savage DB, Semple RK, Clatworthy MR, et al. Complement abnormalities in acquired lipodystrophy revisited. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2009;94(1):10-16.</p> <p>PMID: 18854390 doi:10.1210/jc.2008-1703</p>	<p>Série de trois cas lipodystrophie généralisée acquise</p> <p>Grade B</p>	<p>Description d'une forme immunologiquement distincte de lipodystrophie généralisée acquise, avec des signes d'activation de la voie classique du complément (C4 bas) et d'hépatite auto-immune chez trois patients.</p>
<p>Thématique : Cardio-vasculaire</p>		
<p>Liberato CBR, et al 2020. Early Left Ventricular Systolic Dysfunction Detected by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Young Patients with Congenital Generalized Lipodystrophy. <i>Diabetes Metab Syndr Obes.</i> 2020 Jan 13;13:107-115.</p> <p>PMID: 32021357 doi: 10.2147/DMSO.S233667</p>	<p>Série de cas explorés en échographie cardiaque avec une étude de la contractilité myocardique par Speckle Tracking</p> <p>Grade C</p>	<p>Mise en évidence, y compris quand la fraction d'éjection ventriculaire gauche était normale, d'anomalies de la contractilité myocardique chez 22 patients CGL</p>
<p>Nelson MD et al 2013. Cardiac steatosis and left ventricular hypertrophy in patients with generalized lipodystrophy as determined by magnetic resonance spectroscopy and imaging. <i>Am J Cardiol.</i> 2013 Oct 1;112(7):1019-24.</p> <p>PMID: 23800548 doi: 10.1016/j.amjcard.2013.05.036</p>	<p>Série de cas explorés en IRM cardiaque avec spectroscopie</p> <p>Grade C</p>	<p>Augmentation du contenu lipidique dans le myocarde et au niveau péricardique avec une augmentation de la masse ventriculaire gauche chez patients avec CGL</p>
<p>Bjørnstad PG, Foerster A, Ihlen H. Cardiac findings in generalized lipodystrophy. <i>Acta Paediatr Suppl.</i> 1996 Jun;413:39-43.</p> <p>PMID: 8783771 doi: 10.1111/j.1651-2227.1996.tb14264.x</p>	<p>Série de cas</p> <p>Grade C</p>	<p>Décrit des manifestations cardiomyopathiques sévères chez les patients atteints de lipodystrophie généralisée, avec hypertrophie importante, dysfonctions diastoliques et systoliques, et insuffisance cardiaque terminale</p>
<p>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</p>	<p>Série de cas</p> <p>Grade C</p>	<p>Décrit les manifestations électriques cardiaques associées aux CGL4 dans 8 familles ayant eu 5 décès par mort subites dans le contexte de CGL4 ; hypertrophie musculaire cardiaque, syndrome de QT long, bradycardie, tachycardie supra ventriculaire ou ventriculaire</p>

<p>mutations. PLoS Genet. 2010 Mar 12;6(3):e1000874.</p> <p>PMID: 20300641 doi: 10.1371/journal.pgen.1000874</p>		
Thématique : Croissance, Puberté, Gynécologie		
<p>Avis du CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) sur les fibrates pendant la grossesse Bénédicte Coulm, Avril 2019</p>	<p>-Avis rendu CRAT</p> <p>-Grade C</p>	<p>Dans le suivi prospectif de grossesses exposées, le CRAT a connaissance de 55 enfants nés vivants qui vont tous bien dont les mères étaient traitées en cours de grossesse, pour l'essentiel par fénofibrate. Pour 11 d'entre eux le traitement avait été poursuivi pendant toute la grossesse. En pratique, au vu de ces données encore peu nombreuses mais sans signal inquiétant concernant un risque foetal/néonatal particulier, le recours à un fibrate pourra être envisagé en cours de grossesse lorsqu'il existe un bénéfice attendu important du traitement, notamment en cas d'hypertriglycéridémie sévère associée à un risque élevé de pancréatite (en principe au-delà de 10 g/L).</p>
<p>Avis du CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) sur la metformine pendant la grossesse 12 Février 2018</p>	<p>-Avis CRAT</p> <p>-Grade B</p>	<p>Aspect malformatif : Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la metformine au 1er trimestre sont très nombreuses et rassurantes. Il s'agit pour l'essentiel de patientes traitées pour syndrome des ovaires polykystiques. Passage placentaire : La metformine passe le placenta. Les concentrations plasmatiques néonatales sont similaires voire supérieures à celles de la mère. Aspect foetal et néonatal : Aux 2e et 3e trimestres, les données publiées concernent principalement le diabète gestationnel. Elles sont très nombreuses et aucun effet néonatal particulier n'est retenu chez les nouveau-nés.</p>
<p>Brown; 2017. Effects of Metreleptin in Pediatric Patients with Lipodystrophy. J Clin Endocrinol Metab. 2017 May 1;102(5): 1511-1519</p> <p>PMID 28324110 doi: 10.1210/jc.2016-3628</p>	<p>-Etude prospective, non randomisée</p> <p>-Grade C</p>	<p>Etude de 53 enfants atteints de lipodystrophie âgés de 6 mois à 18 ans traités par métréleptine pendant 1 an 8 avaient une forme partielle Le traitement n'a pas entraîné de puberté précoce et n'a pas accéléré la puberté.</p>
<p>Upreti V, Dhull P, Patnaik SK, Kumar KV. An unusual cause of delayed puberty: Berardinelli- Seip syndrome. J</p>	<p>Cas clinique</p> <p>Grade C</p>	<p>Description du cas d'une jeune fille adressée pour retard pubertaire à l'âge de 17 ans (S2) faisant découvrir</p>

<p>Pediatr Endocrinol Metab. 2012;25(11-12):1157-60</p> <p>PMID: 23444474 doi: 10.1515/jpem-2012-0240</p>		<p>une CGL. Retard pubertaire attribué à l'effet de l'hyperinsulinisme prolongé sur l'axe hypothalamo-hypophysaire</p>
<p>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.</p> <p>PMID: 15690321 doi: 10.1016/j.metabol.2004.08.021</p>	<p>Etude prospective de l'effet de la metreleptine</p> <p>Grade B</p>	<p>Etude prospective non randomisée sur 14 patients (dont 9 atteints de lipodystrophies congénitales) traités par Leptine recombinante sur 12 mois avec dosages hormonaux de l'axe gonadotrope.</p> <p>Sur les 10 femmes : retour des règles chez 8 d'entre elles après traitement par metreleptine. Chez les 3 hommes, tendances à l'augmentation de la testostéronémie sous metreleptine. Dans la population globale: augmentation significative de l'IGF1 mais pas de changement de la GH et des axes thyroïdien et corticotrope après metreleptine</p>
<p>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.</p> <p>PMID: 15963065 doi: 10.1111/j.1365-2265.2005.02302.x</p>	<p>Etude prospective de 7 cas d'insulinorésistance sévère avec description du phénotype ovarien.</p> <p>Grade C</p>	<p>Série de 7 cas (dont 5 lipodystrophies)</p> <p>Adolescents avec taux de gonadotrophines bas et absence de réponse au LHRH, effet stimulant de l'insuline sur le stroma ovarien</p>
<p>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.</p> <p>PMID: 12107209 doi: 10.1210/jcem.87.7.8591</p>	<p>-Etude prospective de 7 patientes lipodystrophiques traitées par métréleptine (avant et à 4 mois de traitement)</p> <p>-Grade C</p>	<p>7 patientes atteintes de lipodystrophie avec hypoleptinémie sévère</p> <p>Traitement par leptine, effet sur l'axe gonadotrope, thyroïdienne et corticotrope</p>
<p>Thématique : Atteinte hépatique</p>		
<p>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.</p> <p>PMID: 23439261 doi: 10.1016/j.jhep.2013.02.007</p>	<p>-Etude prospective ouverte, non contrôlée, de l'effet du traitement par métréleptine sur le foie chez les patients atteints de lipodystrophie génétique ou acquise.</p> <p>-Grade B</p>	<p>Etude à 2 ans d'évolution avec biopsies hépatiques.</p> <p>.n=50 biopsies pré-traitement/n=27 post traitement</p> <p>.Age 26 vs témoins 29; F/M 42/8.</p> <p>.16% avec mutation <i>AGPAT2</i> et 20% avec <i>BSCL1</i></p> <p>Diminution de la prévalence de la NASH après 25.8 +/-3.7 mois de traitement Pré: NASH = 23/27(86%) - Post: 8/27(33%) ; p.0003 ajusté à IMC. Grade de stéatose inchangé.</p> <p>Amélioration de: ALAT/ASAT (pré: 106/71 UI; post: 53/35 UI; p.002); HbA1c (pré: 8,2%; post: 6,3%; p.0009); TG (pré: 10,2g; post 3,0g; p.0002).</p> <p>Dans la cohorte, 4 évolutions vers la cirrhose.</p>

Altay C, Seçil M, Adıyaman SC, et al. Magnetic resonance spectroscopy to assess hepatic steatosis in patients with lipodystrophy. Turk J Gastroenterol. 2020;31(8):588-595. PMID: 32915147 doi:10.5152/tjg.2020.19114	-Etude observationnelle par IRM hépatique de la morphologie hépatique de 34 patients atteints de syndromes lipodystrophiques Grade B	Les patients présentant des lipodystrophies généralisées et partielles avaient des niveaux comparables de stéatose par spectroscopie magnétique par résonance (et un score plus élevé en cas de lipodystrophie congénitale par rapport aux formes acquises)
Thématique : Neuro-musculaire et rhumatologie		
Teboul-Coré S, Rey-Jouvin C, Miquel A, Vatieer 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. PMID: 27631079 doi: 10.1007/s00256-016-2457-9	-Etude rétrospective de 24 patients atteints de syndrome lipodystrophique, dont 10 avec lipodystrophie généralisée congénitale (CGL) -Grade C	Tous les patients atteints de CGL (8 CGL1 et 2 CGL2) présentaient des anomalies osseuses radiographiques, avec des lésions lytiques chez 8 d'entre eux et une ostéosclérose chez 7 d'entre eux. Chez une patiente atteinte de CGL1, les radiographies séquentielles montrent que les lésions condensantes sont présentes dès l'âge de 2 ans, tandis que les lésions lytiques sont absentes à l'âge de 2 ans mais présentes à partir de l'âge de 12 ans.
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. PMID: 27894728 doi: 10.1016/j.jocd.2016.10.002	-Objectif: décrire la densité minérale osseuse chez les patients atteints de CGL -Grade C	Description d'une série de 21 patients avec CGL avec mesure de la densité osseuse : l'insulinorésistance est corrélée à la densité osseuse à tous les sites.
Thématique : Image de soi, Chirurgie plastique		
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. PMID: 28993984 doi: 10.1007/s12020-017-1437-8	-Case Report -Grade C	Etude de 8 patients dont 6 FPLD sous leptine recombinante pendant 1 an. 5/6 patients FPLD ont diminué leur masse faciale pré-auriculaire, sous-mandibulaire et buccale à 1 an. Le traitement par métréleptine pourrait avoir un impact sur le volume du tissu adipeux facial en imagerie 3D mais sans impact clinique significatif.
Thématique: Thérapeutique		
Vatieer 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. PMID 30296183 doi:10.1080/03007995.2018.1533459	- Case Reports Objectif : à travers 4 cas cliniques de CGL et un cas de lipodystrophie partielle, illustration des difficultés diagnostiques des lipodystrophies et de leur prise en charge - Grade C	A travers des cas cliniques, rappel des difficultés diagnostiques de ces maladies rares et de l'importance de la diététique et de l'activité physique dans la prise en charge des patients, à adapter aux comorbidités.

<p>Papendieck L, Araujo MB 2018. Clinical outcome in a series of pediatric patients with congenital generalized lipodystrophies treated with dietary therapy. <i>J Pediatr Endocrinol Metab.</i> 2018 Jan 26;31(1):77-83.</p> <p>PMID: 29267171 doi: 10.1515/jpem-2017-0355</p>	<p>- Objectif : rapporter l'évolution de la CGL chez 8 patients traités par régime seul à l'âge pédiatrique</p> <p>Grade C</p>	<p>Amélioration des paramètres métaboliques (bilan lipidique, insulinémie, HOMA-IR) sous régime basé sur les besoins de référence mais avec exclusion des sucres rapides pendant un temps moyen de suivi de 3.9 ans.</p>
<p>Oral EA, Simha V, Ruiz E, et al. Leptin-replacement therapy for lipodystrophy. <i>N Engl J Med.</i> 2002;346(8):570-578.</p> <p>PMID: 11856796 doi:10.1056/NEJMoa012437</p>	<p>-Etude prospective de 9 patientes lipodystrophiques traitées par métréleptine</p> <p>-Grade C</p>	<p>9 patients atteints de lipodystrophie généralisée dont 5 formes congénitales ont été traités par leptine pendant 4 mois. Le traitement permet une amélioration de l'HbA1c de 1,9% et des triglycérides avec une baisse de 60%</p>
<p>Beltrand J, Beregszaszi M, Chevenne D, et al. Metabolic correction induced by leptin replacement treatment in young children with Berardinelli-Seip congenital lipoatrophy. <i>Pediatrics.</i> 2007;120(2):e291-e296.</p> <p>PMID : 17671040 doi:10.1542/peds.2006-3165</p>	<p>-Etude prospective du traitement par leptine pendant 4 mois chez 7 enfants atteints de CGL</p> <p>Grade C</p>	<p>Traitement de 6 garçons et 1 fille atteints de lipodystrophie généralisée congénitale avec complications métabolique et sans diabète par leptine pendant 4 mois: diminution de plus de 60% des triglycérides, diminution du volume hépatique de plus de 20% et amélioration de la sensibilité à l'insuline de plus de 20 %</p>
<p>Vatier C, Fetita S, Boudou P, et al. One-year metreleptin improves insulin secretion in patients with diabetes linked to genetic lipodystrophic syndromes. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2016;18(7):693-697.</p> <p>PMID: 26584826 doi:10.1111/dom.12606</p>	<p>-Etude prospective de l'effet du traitement par leptine sur l'insulinosécrétion et l'insulinosensibilité dans les lipodystrophies congénitales</p> <p>Grade C</p>	<p>Parmi les patients traités par leptine : 5 formes généralisées avec une amélioration de la sécrétion d'insuline en plus de la sensibilité à l'insuline, évaluation par les méthodes de référence (clamps hyperglycémiques et clamps euglycémiques hyperinsulinémiques).</p>
<p>Brown RJ, Oral EA, Cochran E, et al. Long-term effectiveness and safety of metreleptin in the treatment of patients with generalized lipodystrophy. <i>Endocrine.</i> 2018;60(3):479-489.</p> <p>PMID: 29644599 doi:10.1007/s12020-018-1589-1</p>	<p>-Etude rétrospective de l'effet à long terme du traitement par leptine chez les patients atteints de lipodystrophie généralisées</p> <p>Grade C</p>	<p>Etude des effets du traitement par leptine sur une durée moyenne de 62,5 mois chez 66 patients dont 68% atteints de CGL. Efficacité en terme de triglycérides, d'HbA1c, de volume hépatique avec une bonne tolérance clinique.</p>
<p>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. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2022;24(8):1565-1577.</p> <p>PMID : 35445532 doi:10.1111/dom.14726</p>	<p>-Etude retrospective française des effets du traitement par leptine en vraie vie et à long terme chez des patients lipodystrophiques</p> <p>Grade C</p>	<p>28 patients avec CGL ont été traités par leptine pendant une médiane de plus de 30 mois. Bonne efficacité à un an avec maintien sur le moyen long terme avec une baisse de l'HbA1c moyenne de 8.4 (6.5-9.9)% à 6.8 (5.6-7.4)% et des triglycérides de 3.6 (1.7-8.5) mmol/L à 2.2 (1.1-3.7) mmol/L, (P < 0.001). Diminution également des enzymes hépatiques.</p>

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, Adıyaman 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 lipoatrophic 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 lipoatrophic 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, Vatier 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, Vantighem 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, Vazier 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, Khallouf 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'Abbronzio 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.

Vatier 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.

Vatier C; 2019. Monogenic forms of lipodystrophic syndromes: diagnosis, detection, and practical management considerations from clinical cases. Curr Med Res Opin. 2019 Mar;35(3):543-552.

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire et critères de sélection des articles :

<i>Sources consultées</i>	<i>Bases de données :</i> <i>Sites internet :</i>
<i>Période de recherche</i>	1/1/2015-31/12/2020
<i>Langues retenues</i>	Français, Anglais
<i>Mots clés utilisés</i>	(Generalized lipodystrophy[tw] AND congenital generalized lipodystrophy[tw] AND Berardinelli-Seip congenital lipodystrophy [tw]AND congenital lipodystrophy [tw] AND ("2015/01/01"[PDAT] : "2020/12/31"[PDAT])) AND Prevalence OR epidemiology OR prognosis OR infancy OR newborn OR neonatal OR childhood OR adolescent OR puberty OR pregnancy OR aging OR diabetes OR cardiopathy OR heart OR cardiac imaging OR arrhythmia OR arrhythmia OR AGPAT2 OR PPARG OR CAVIN1 OR CAV1 OR LMNA OR PTRF OR genetic diagnosis OR prenatal diagnosis OR hypertriglyceridemia OR lipids OR acute pancreatitis OR liver OR hepatic OR liver steatosis OR transplantation OR cirrhosis OR fibrates OR muscle OR neurological OR plastic surgery OR metreleptin OR school OR cognition OR quality of life OR muscular dystrophy OR myopathy OR pain
<i>Nombre d'études recensées</i>	138
<i>Nombre d'études retenues</i>	71

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par les Dr Camille Vatiez, *Centre de Référence des Pathologies Rares de l'Insulino-Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité* (PRISIS) au CHU de Paris, APHP.Sorbonne et le Dr Elise Bismuth, Centre de Compétence PRISIS au CHU de Paris, APHP.Nord.

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 Chauat, 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 Gaëlle 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 Vantighem, Endocrinologie et Diabétologie, Lille
- Dr Camille Vatiez, 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, Pierrevert
- Dr Sonja Janmaat, Chargée de mission PRISIS, Paris
- Dr Marc de Kerdanet, Endocrinologie et Diabétologie Pédiatrique, Rennes

- Dr Héléna Mosbah, Endocrinologie et Diabétologie, Poitiers
- M. Denis Treboz, Association AFLIP, Pierrefort
- 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.

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

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

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

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

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