

C. Gosseume*^a (Mme), T. Fournier^b (Dr), I. Jeru^a (Dr), I. Missotte^c (Dr), C. Pienkowski^d (Pr), B. Guerci^e (Pr), E. Nobecourt^f (Pr), X. Debussche^g (Dr), F. Archambeaud^h (Pr), JP. Thissenⁱ (Pr), O. Lascols^j (Pr), S. Degrelle^k (Dr), C. Vigouroux^l (Pr), C. Vatiéri^m (Dr)

^a Centre de Référence des Pathologies Rares de l'Insulino-Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité (PRISIS), Service d'Endocrinologie, et Département de Biologie et Génétique Moléculaires, Hôpital Saint-Antoine, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, FRANCE ; ^b Université de Paris, INSERM, UMR-S1139, Pathophysiology & Pharmacology of the Human Placenta (3PHM), PremUp Foundation, Paris, FRANCE ; ^c Département de pédiatrie, Centre Hospitalier Territorial, Nouméa, Nouvelle Calédonie, Nouméa, FRANCE ; ^d Unité d'endocrinologie et de gynécologie médicale, hôpital des Enfants, TSA 70034, Centre de référence de pathologies gynécologiques rares (PGR Toulouse), CHU de Toulouse, Toulouse, FRANCE ; ^e Département d'endocrinologie, diabétologie et nutrition, Hôpital de Brabois, Université de Lorraine, Vandoeuvre-Les-Nancy, FRANCE ; ^f Service d'endocrinologie, maladies métaboliques et nutrition, hôpital Saint-Pierre, CHU de la Réunion, 97448 Saint-Pierre, FRANCE ; ^g Centre d'investigation clinique - Epidémiologie Clinique (CIC-EC INSERM/CHU/University), CHU de La Réunion, Saint Denis, FRANCE ; ^h Endocrinologie, Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, Limoges, FRANCE ; ⁱ Département d'endocrinologie, Université catholique de Louvain, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles, BELGIQUE ; ^j Centre de Référence des Pathologies Rares de l'Insulino-Sécrétion et de l'Insulino-Sensibilité (PRISIS), Service d'Endocrinologie, et Département de Biologie et Génétique Moléculaires, Hôpital Saint-Antoine, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, FRANCE ; ^k Université de Paris, INSERM, UMR-S1139, Pathophysiology & Pharmacology of the Human Placenta (3PHM) PremUp Foundation, Paris, FRANCE, Paris, FRANCE

Abstract

Contexte

PPAR γ est un récepteur nucléaire essentiel à la différenciation adipocytaire et au développement trophoblastique. Certains variants de *PPARG* sont responsables du syndrome lipodystrophique familial partiel-type 3 (FPLD3) avec anomalies adipocytaires et insulino-résistance. Ces variants pourraient aussi affecter le développement *in utero*, comme le suggère le cas d'une patiente dont la grossesse s'est compliquée de mort néonatale dans un contexte de prématurité et d'anomalies placentaires vasculaires associées à un variant *PPARG*-FPLD3.

Objectif

Etudier le phénotype métabolique et le développement foetal des patients porteurs de variants pathogènes de *PPARG*.

Patients et méthodes

Etudes transversale et rétrospective de patients avec un variant pathogène *PPARG*-FPLD3.

Résultats

22 patients issus de 13 familles ont été étudiés. L'âge médian au diagnostic était de 36 ans. A l'inclusion, 90 % des patients de plus de 15 ans présentaient un diabète (n=19/21), 58% une HTA (n=12/21), 80% une hypertriglycéridémie (n=17/21), 76% une stéatose hépatique (n=16/21), avec une obésité ou un surpoids dans 62% des cas (n=13/21). L'âge moyen au diagnostic de diabète et d'HTA de 22 et 28 ans respectivement.

Neuf patients (9/16, 56%) étaient nés prématurés et 50% (n=7/14) avaient un retard de croissance intra-utérin (RCIU). Tous les patients dont le variant *PPARG* était hérité du père (*i.e* placenta porteur du variant, mère indemne de FPLD3), présentaient une prématurité et un RCIU.

Conclusion

Ces résultats suggèrent que les variants pathogènes de *PPARG* responsables de FPLD3 pourraient induire des anomalies placentaires spécifiques. Des études *in vitro* sont en cours pour en étudier les mécanismes.

Patients et Méthodes

- Etude descriptive rétrospective multicentrique
- 22 patients présentant un variant pathogène du gène *PPARG*
- Analyse d'un panel de gènes impliqué dans les syndromes d'insulino-résistance extrême et de lipodystrophie
- Recueil des données issues du dossier médical, du carnet de santé et de l'interrogatoire

Objectifs

Patients présentant un variant pathogène *PPARG*

Etude transversale

Etude rétrospective

Préciser le phénotype FPLD3 à l'âge adulte

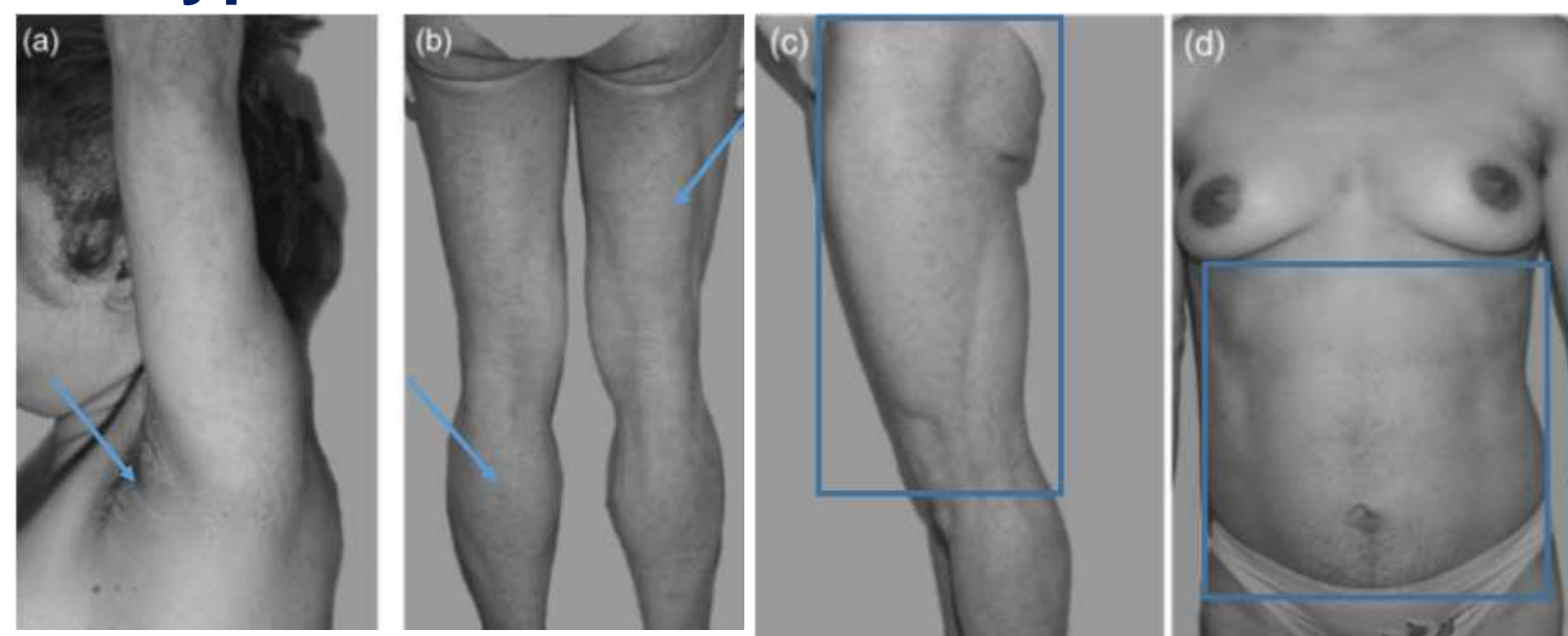
Préciser l'effet des variants *PPARG* sur le développement *in utero* et néonatal

Préciser les complications métaboliques présentes à l'âge adulte

Origine parentale du variant : conséquences éventuelles du FPLD3 maternel

Lipodystrophie: Introduction

- **PPAR γ = Récepteur nucléaire**
- **Impliqué dans différenciation adipocytaire et développement placentaire**
- **Variant hétérozygote donnant un syndrome lipodystrophique familial de type 3**

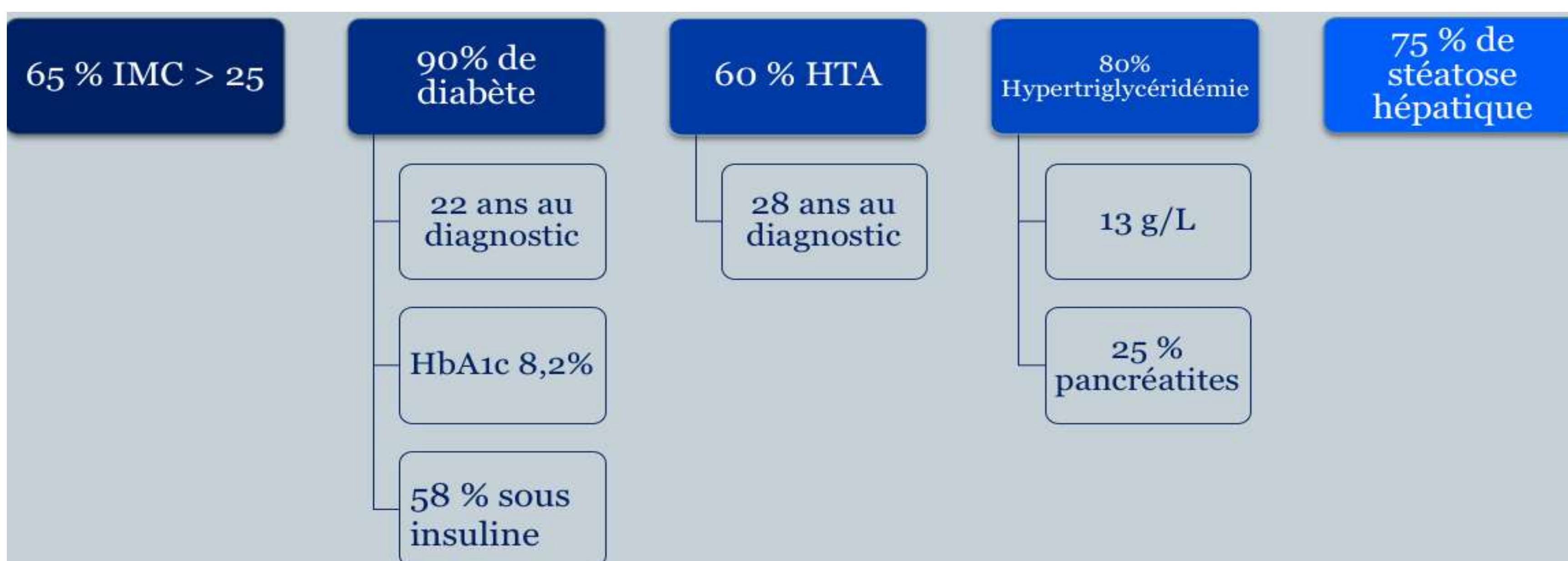


Lipin therapy for partial linked to PPAR γ mutation Jean-Marc Guettier et al. Clinical Endocrinology (2008) 68, 54a lipodystrophy 7-554

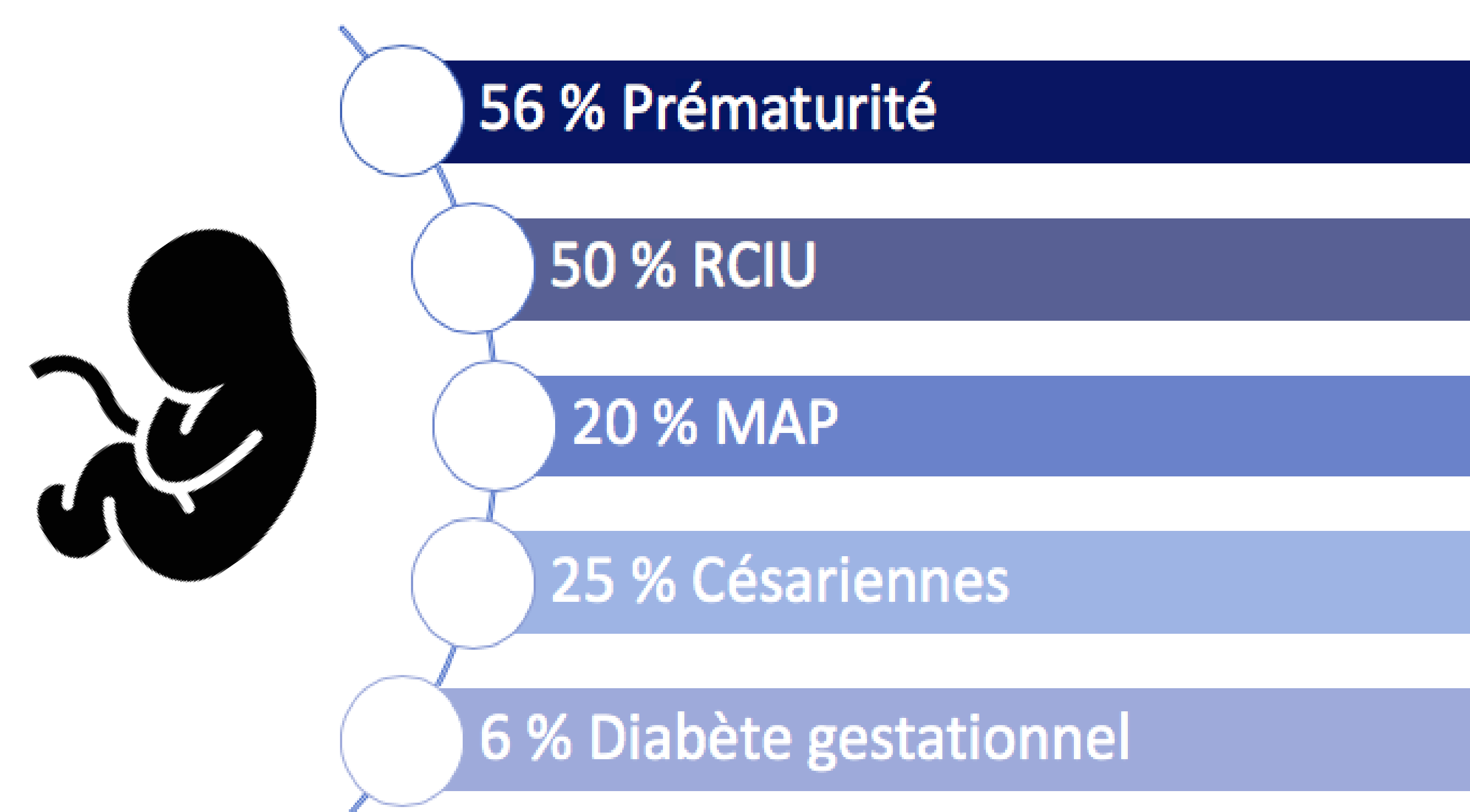
Caractéristiques de la population

Familles	13
Patients	22
Sexe Ratio	16 F / 6 H
Age au diagnostic (ans)	36
Age à l'inclusion (ans)	42,5
Variants pathogènes	11 hétérozygote faux sens / 1 hétérozygote non-sens / 1 homozygote
Origine du variant pathogène	5 d'origine maternelle / 3 d'origine paternelle

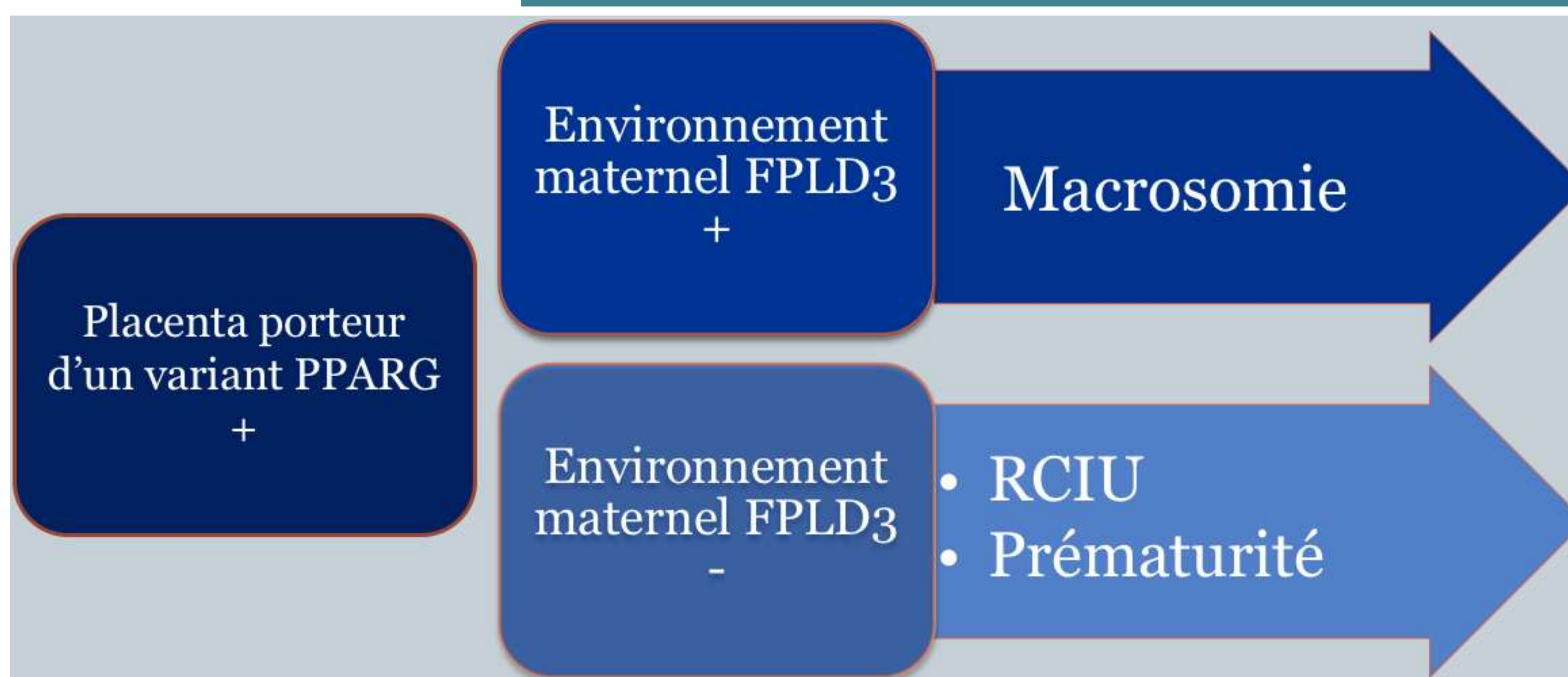
Conséquences métaboliques



Conséquences sur le développement *in utero*



Conséquences en fonction de l'origine du variant pathogène



Tous les patients dont le variant pathogène est issu du père présentent:

- Prématurité
- RCIU

Conclusion

- La présence d'un variant pathogène du gène *PPARG* induit la survenue d'un syndrome métabolique sévère et précoce
- Les variants pathogènes de *PPARG* responsables de FPLD3 pourraient induire des anomalies placentaires spécifiques. Les principales complications induites sont une prématurité et un RCIU lorsque le variant est d'origine paternelle.