



## **Récepteur MC4R : actualités de la recherche dans l'obésité et potentiels développements thérapeutiques**

Maeva Duquesnoy, Hélène Mosbah, Karine Clément, Béatrice Dubern, Christine Poitou

### **► To cite this version:**

Maeva Duquesnoy, Hélène Mosbah, Karine Clément, Béatrice Dubern, Christine Poitou. Récepteur MC4R : actualités de la recherche dans l'obésité et potentiels développements thérapeutiques. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 2020, 14, pp.632 - 638. <10.1016/j.mmm.2020.07.002>. <hal-03492770>

**HAL Id: hal-03492770**

**<https://hal.science/hal-03492770v1>**

Submitted on 21 Nov 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

**Rubrique  
Pour la science**

**Récepteur MC4R : actualités de la recherche dans l'obésité et potentiels développements thérapeutiques**

***MC4R receptor: News from obesity research and potential therapeutic developments***

**Maeva Duquesnoy<sup>1,2</sup>, Héléna Mosbah<sup>1</sup>, Karine Clément<sup>1,3</sup>, Béatrice Dubern<sup>3,4</sup>, Christine Poitou<sup>2,3</sup>**

<sup>1</sup> Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Pitié-Salpêtrière, Centre de référence Maladies Rares (PRADORT, Syndrome de PrADer-Willi et autres Obésités Rares avec Troubles du comportement alimentaire), Service de nutrition, Paris, France.

<sup>2</sup> Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Paul Brousse, Service nutrition clinique, Villejuif, France.

<sup>3</sup> Sorbonne Université, Inserm, UMRS 1269, Nutrition et Obésité ; Approches Systémiques « NutriOmics », Paris, France.

<sup>4</sup> Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Trousseau, service de nutrition et gastroentérologie pédiatriques, Paris, France.

Correspondance

**Christine Poitou**

Hôpital Pitié-Salpêtrière

Service de nutrition

47-83, boulevard de l'Hôpital

75013 Paris - France

[christine.poitou-bernert@aphp.fr](mailto:christine.poitou-bernert@aphp.fr)

## Résumé

Le récepteur aux mélanocortines de type 4 (MC4R) a un rôle central dans la voie leptine/mélanocortines et dans la régulation de l'homéostasie énergétique. Les mutations hétérozygotes du gène *MC4R* sont la cause la plus fréquente d'obésité sévère et précoce. Néanmoins, aucun élément phénotypique spécifique ne différencie les patients adultes porteurs de variants de *MC4R* de ceux ayant une obésité d'origine polygénique. Leur prise en charge reste multidisciplinaire et précoce, intégrant les mêmes traitements conventionnels médicaux et éventuellement chirurgicaux, ; ces derniers ayant des résultats variables selon le type de variant génétique.

De nouvelles stratégies thérapeutiques se développent avec des molécules comme les agonistes du récepteur au *glucagon-like peptide-1* (GLP1) ou avec de nouvelles molécules plus ciblées comme les agonistes pharmacologiques de MC4R afin de restaurer l'activité des variants pathogènes.

**Mots clés :** Récepteur aux mélanocortines de type 4 (MC4R) - Obésité génétique - Voie leptine/mélanocortines.

---

## Summary

The melanocortin 4 receptor (MC4R), within the leptin/melanocortin pathway, has a central role in the regulation of energy homeostasis. Heterozygous mutations in the *MC4R* gene are the most common cause of severe early-onset obesity. However, there is no specific phenotypic characteristics that differentiates adult patients with MC4R variants from those with obesity of polygenic origin. Their clinical care must be global and multidisciplinary, early, integrating the same conventional medical treatments. In some cases, it could be discussed bariatric surgery which has variable results according to the type of genetic variants. New strategies are being developed with molecules as the glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists or with new therapeutics as pharmacological agonists targeting the ligand binding site of MC4R in order to restore the activity of pathogenic variants.

**Keywords:** Melanocortin 4 receptor (MC4R) – Genetic obesity – Leptin/melanocortin pathway.

---

## Introduction

L'obésité est un enjeu majeur de santé publique, car directement associée à un risque plus important de diabète de type 2 (DT2), d'hypertension artérielle, de maladies cardiovasculaires, de cancer et de mortalité globale chez l'adulte. Il est communément admis que l'obésité est une pathologie multifactorielle qui résulte d'interactions entre des facteurs génétiques, des facteurs psycho-sociaux, et de nombreux facteurs environnementaux.

Il existe un continuum entre les obésités dites communes à hérédité polygénique et des formes d'obésités génétiques plus rares. Ces dernières représentent 4 à 5 % des patients atteints d'obésités sévères et/ou à début précoce et environ 7 % des enfants [1]. Elles se caractérisent ainsi par une obésité précoce (indice de masse corporelle [IMC] > 30 kg/m<sup>2</sup> à l'âge de 20 ans), sévère (avec un IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>, soit grade 2 selon l'Organisation mondiale de la Santé [OMS] chez l'adulte, ou un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> et le plus souvent > 40 kg/m<sup>2</sup> chez l'enfant, selon l'« International Obesity Task Force » [IOTF]), très souvent réfractaires au traitement médical et à l'origine à l'âge adulte de situations d'obésités multi-complicées. Elles se divisent classiquement en deux grandes situations. Les obésités dites syndromiques, comme le syndrome de Prader-Willi, qui sont associées à un trouble du neuro-développement ou un syndrome poly-malformatif. Les obésités monogéniques et oligogéniques, quant à elles, font intervenir des altérations sur la voie hypothalamique leptine-mélanocortines, élément clé du contrôle central de la balance énergétique (prise alimentaire et dépense énergétique).

### 1. Voie des mélanocortines (*figure 1*) et obésités monogéniques non syndromiques

La leptine, hormone codée par le gène *LEP* et synthétisée par les cellules adipocytaires, présente des concentrations circulantes globalement proportionnelles au pourcentage de masse grasse corporelle. Via son récepteur LEPR, elle va soit stimuler soit inhiber deux populations cellulaires distinctes situées dans le noyau arqué de l'hypothalamus (*figure 1*). La stimulation des neurones à POMC (pour pro-opiomélanocortine) va induire la synthèse du peptide anorexigène  $\alpha$ -MSH (pour  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone), dérivé de la pro-hormone POMC par l'action de PC1 (pour proconvertase de type 1). L'inhibition par la leptine des neurones AgRP /NPY va empêcher l'expression par ces cellules de peptides orexigènes tels que l'AgRP (pour agouti-related peptide). Au niveau des cellules du noyau paraventriculaire, le récepteur MC4R (pour mélanocortin type 4 receptor) régule les apports alimentaires par intégration coordonnée du signal de satiété émis par son agoniste  $\alpha$ -MSH et du signal orexigène émis par AgRP. La dépense énergétique est également modulée de façon contraire via cette régulation par MC4R.

Les obésités monogéniques par mutations homozygotes dans les gènes des différents acteurs de cette voie essentielle (*LEP*, *LEPR*, *POMC*, proprotéine convertase subtilisine/kexin type 1 [*PCSK1*]) (*figure 1*), outre un phénotype d'obésité sévère et très précoce, peuvent associer des troubles du comportement alimentaire de type hyperphagie, des atteintes hypophysaires ainsi que des dysfonctions immunitaires, digestives et métaboliques. Des variants à l'état hétérozygote dans ces gènes, notamment *POMC*, ont été décrits, avec des phénotypes d'obésité également sévères.

Les obésités concernant spécifiquement les variants du gène codant pour MC4R conduisent à une obésité pouvant se situer entre ces formes rares et sévères d'obésités monogéniques (liées aux mutations dans les gènes en amont de MC4R

ou régulant cette voie) et les formes communes polygéniques. Ces obésités liées à MC4R, représentent entre 2 % et 6 % des adultes et des enfants atteints d'obésité, soit la plus commune des formes dites « génétiques » d'obésité [1]. Le phénotype est de gravité variable sans atteintes organiques spécifiques associées. La grande majorité des variants retrouvés sont identifiés à l'état hétérozygotes ; les variants homozygotes ou hétérozygotes composites étant très rares avec un phénotype clinique plus sévère se rapprochant des formes décrites pour les autres gènes de la voie leptine/mélanocortines

## **2. Aspects moléculaires et caractérisation fonctionnelle des variants du récepteur MC4**

Le récepteur forme un homodimère et interagit avec la protéine MRAP2 qui régule sa fonction (*figure 2*). La transduction du signal médiée par MC4R, protéine transmembranaire de la famille des récepteurs couplés aux protéines G, se réalise principalement par l'activation de la protéine G stimulatrice (Gs), qui met en jeu l'adénylate cyclase afin de convertir l'ATP en AMP cyclique (AMPc) qui, à son tour, stimule la protéine kinase A (PKA) (*figure 2*). L'activation de la voie de signalisation Gs via MC4R est nécessaire à la régulation du contrôle énergétique, de la thermogénèse et du métabolisme glucidique. La protéine Gi/o joue un rôle inhibiteur sur cette voie. Il a cependant été démontré qu'il existait d'autres signaux de transduction activés via MC4R, et médiés notamment par la protéine G excitatrice (Gq), faisant intervenir la phospholipase C- $\beta$  (PLC) ainsi que le flux intracellulaire de calcium qui aboutissent à l'activation de la voie NFAT, alternative à PKA. D'autres acteurs tels que la  $\beta$ -arrestine ou le canal potassique Kir7.1 jouent un rôle essentiel dans le bon déroulement de la signalisation cellulaire médiée par MC4R [2]. MC4R possède une activité basale constitutive propre en dehors de celle induite par son ligand endogène l' $\alpha$ -MSH alors même que l'AgRP jouerait le rôle d'agoniste inverse. Ce site de fixation du ligand est depuis une dizaine d'années une cible thérapeutique privilégiée avec l'étude d'agonistes de  $\alpha$ -MSH (dont RM-493, ou setmélanotide) dans les obésités liées à des anomalies de la voie leptine/mélanocortines.

Ainsi, il existe de multiples voies de signalisation médiées par MC4R en plus de l'activation de Gs, créant ainsi un « réseau » de signalisations. Cette complexité structurale permet de mieux appréhender la signification moléculaire de certaines mutations présentant une absence d'altération de la voie de signalisation Gs (et conduisant à la synthèse d'un récepteur considéré de type sauvage) et pour lesquelles un dysfonctionnement de la voie Gq pourrait être suspecté ; et est à l'origine d'une reclassification des variants de MC4R recensées par Kühnen et al. qui les différencie en quatre catégories selon qu'elles affectent la transduction du signal via la protéine Gs ou la voie non-Gs (Gq) ou les deux [2].

Il est à ce jour dénombré près de 400 variants de MC4R parmi les patients obèses, pour la très grande majorité de mutations faux-sens (67 %), suivies de mutations non-sens et de décalage du cadre de lecture (5 %), ainsi qu'un faible nombre de délétions (1 %) [3]. Une classification fonctionnelle de ces mutations a été proposée en 2017 par Collet et al., en se basant sur les données d'études fonctionnelles réalisées pour chaque variant. En étudiant de façon conjointe l'expression du récepteur à la surface cellulaire, sa capacité de transduire le signal via la production d'AMPc et sa capacité de liaison à un ligand endogène ou pharmacologique, ils ont classé les variants en « perte de fonction » (LOF, pour « loss-of-function ») complète ou partielle selon que le récepteur était absent ou présent de façon diminuée à la surface membranaire et/ou que son activité via la voie Gs était altérée, en variants

de type sauvage (présence du récepteur à la membrane et absence d'altération de la voie Gs) et finalement en variants de type indéterminé. Les variants perte de fonction sont donc responsables au niveau moléculaire et cellulaire d'une perturbation du signal dans la voie leptine/mélanocortines et peuvent expliquer de ce fait le phénotype d'obésité des patients en induisant une rupture dans l'homéostasie énergétique. Deux variants considérés comme des polymorphismes car retrouvés à la fois dans la population obèse et non-obèse, I251L et V103I, sont appelées « gain de fonction » (GOF, pour « gain-of-function ») avec un effet protecteur contre l'obésité et ses complications notamment cardio-vasculaires. Ces observations ne sont cependant pas retrouvées dans toutes les études. Ces variants stimulent préférentiellement la voie de signalisation médiée par la  $\beta$ -arrestine, et non celle activée par la protéine Gs, ce qui souligne une nouvelle fois la complexité du réseau de signalisation médié par MC4R, ainsi que la diversité de ses conséquences fonctionnelles en cas d'altération de cette voie.

### 3. Aspects phénotypiques

S'il est certain que les obésités génétiques syndromiques et monogéniques des gènes *POMC*, *LEP*, *LEPR* et *PCSK1* présentent des caractéristiques phénotypiques spécifiques permettant de suspecter le diagnostic, il est plus difficile d'établir un tableau clinique et biologique propre aux patients porteurs de variants hétérozygotes de MC4R ; de plus, ces caractéristiques phénotypiques se différenciant selon que la population étudiée soit pédiatrique ou adulte (*tableau I*).

Les enfants porteurs de variants de MC4R, outre une obésité sévère (moyenne d'IMC > 4 déviations standard [DS]) et de début précoce (avant l'âge de 10 ans), présentent une croissance staturale plus importante en pré-pubertaire, une masse maigre plus élevée à l'absorptiométrie et une densité minérale osseuse augmentée (Z-score > 1 DS). Sur le plan biologique, il a été décrit une hyperinsulinémie à jeun avec une sévérité diminuée en fonction de l'avancée en âge, sans autre anomalie significative, notamment sur l'axe hypophysaire [4]. Chez les adultes, quant à eux, il n'a pas été rapporté de traits phénotypiques particuliers au niveau anthropométrique (IMC et masse grasse) et biologique avec l'absence de proportion plus importante d'anomalies métaboliques (hyperinsulinémie à jeun, DT2) ou endocriniennes, en dehors de pressions artérielles et fréquence cardiaque au repos significativement diminuées pour les porteurs de mutations GOF. Par ailleurs, sur le plan moléculaire, il n'est pas retrouvé de différence significative entre l'IMC des porteurs de variants LOF partielle et LOF complète [3].

Concernant le comportement alimentaire, il a longtemps été considéré que ces patients présentaient dès leur plus jeune âge, en lien avec une perte du signal de satiété, une hyperphagie importante, associée à une consommation énergétique ajustée à la composition corporelle plus élevée, cette dernière n'étant pas retrouvée chez les adultes. Une méta-analyse récente ne met cependant pas en évidence l'existence d'une hyperphagie boulimique chez les adultes porteurs de variants LOF hétérozygotes, à l'instar de ceux porteurs de variants GOF [5].

### 4. Aspects thérapeutiques et développements innovants

\* Peu d'études ont porté sur l'effet de programme nutritionnel ou des traitements médicamenteux à visée de perte de poids dans les obésités avec variant MC4R. Un programme nutritionnel et d'exercice physique pendant 1 an a induit une perte de poids équivalente chez des enfants porteurs de variants de *MC4R* comparés à des

enfants non porteurs. Néanmoins la reprise de poids était supérieure 1 an après la fin du programme chez les porteurs de variants MC4R.

\* Le *tableau II* résume les résultats avec des traitements médicamenteux à visée de perte de poids.

- La sibutramine a été testée chez un patient porteur d'un variant pathogène à l'état homozygote de *MC4R* sans résultats probants sur le poids [6].

- Par rapport à des sujets obèses non porteurs de variants, la perte de poids, sous l'agoniste des récepteurs au *glucagon-like peptide-1* (AR-GLP1) liraglutide 3 mg/jour pendant 16 semaines, était équivalente (environ 6 %) chez des adultes porteurs de variant hétérozygote, suggérant que l'effet pro-satiétogène de la molécule, était conservé [7]. La même perte de poids a été rapportée chez une femme avec un variant homozygote de MC4R dans une nouvelle revue en ligne (Iepsen et al. *Cell Rep Med* 2020) [8]. Ainsi, l'effet du AR-GLP1 est indépendant de la fonctionnalité du récepteur MC4 et pourrait donc être utilisé dans d'autres formes d'obésité monogénique impliquant la voie des mélanocortines.

- Les effets de la chirurgie bariatrique sur la perte de poids des patients présentant des variants de MC4R varient entre les études, comme le montre la revue faite par Kühnen et al. [2]. Dans une cohorte néerlandaise récente, 11 sujets porteurs d'un variant hétérozygote du gène *MC4R* ayant eu un court-circuit (« bypass ») gastrique avaient une perte de poids équivalente aux patients non mutés. En revanche, pour ceux ayant eu une *sleeve*-gastrectomie (n = 3), la perte de poids était significativement inférieure, durant les 2 années de suivi [9]. Ceci serait un argument pour orienter la stratégie vers le *bypass*. Des précisions sur les caractéristiques fonctionnelles des variants pouvant influencer la réponse pondérale ainsi que des études à plus long-terme s'intéressant aux trajectoires pondérales (perte de poids initiale, puis stabilisation/reprise pondérale) sont nécessaires. Sur la base des études publiées, il n'y a actuellement aucun argument contre la chirurgie bariatrique chez les patients porteurs d'un variant hétérozygote de MC4R, à part les contre-indications habituelles bien connues dans l'obésité commune. La stratégie d'utilisation de la chirurgie bariatrique dans ces cas devrait cependant évoluer dans les années à venir, en raison du développement de nouveaux traitements pharmacologiques.

\* En effet, les innovations thérapeutiques se sont développées autour de la fonctionnalité du MC4R. Des modèles *in vitro*, ont d'abord montré que les agonistes des récepteurs MC4R IRC-022493 et IRC-022511 pouvaient restaurer l'activité du MC4R muté, en particulier pour les variants induisant une réponse AMPc altérée à un agoniste endogène [10]. Puis d'autres agonistes pharmacologiques du MC4R, qui rétablissent une activité normale des récepteurs mutés, ont été testés *in vitro* [11]. Des agonistes MC4R hautement sélectifs (BIM-22493 ou setmélanotide) ont ensuite été testés sur des modèles animaux obèses et ont montré une diminution de l'apport alimentaire et une augmentation de la dépense énergétique totale entraînant une perte de poids significative. Chez l'homme sain, le traitement par RM-493 augmente la dépense d'énergie au repos sans effets secondaires cardiovasculaires [12] contrairement aux premières générations d'agonistes MC4R. En effet, un des problèmes rencontrés avec les agonistes MC4R est l'impact sur le système cardiovasculaire ; en particulier, l'agoniste MC4R LY2112688 était associé à une augmentation de la pression artérielle [13], dont l'origine est probablement une activation du système nerveux sympathique. Contrairement aux autres agonistes MC4R précédemment testés, le RM-493 n'a eu aucun effet sur la pression artérielle ou la fréquence cardiaque ; résultats confirmés dans plusieurs études précliniques et cliniques [14]. Les différentes hypothèses émises pour expliquer les différences en



termes de retentissement cardiovasculaire sont la variabilité de pénétration cérébrale, de spécificité pour les récepteurs aux mélanocortines (MC3R ou MC4R), d'affinité de liaison et de signalisation.

- Dans ce contexte, le traitement agoniste par RM493 (setmélanotide) a été testé chez des patients présentant un déficit dans la voie anorexigène leptine/mélanocortines. Dans le cas de variants de gènes situés en amont du récepteur MC4, comme la POMC ou le récepteur de la leptine, l'utilisation de RM-493 permet ainsi de substituer le ligand endogène ( $\alpha$ -MSH), en se positionnant en aval du déficit. Ainsi, nous avons montré que le traitement par setmélanotide chez les patients présentant une obésité sévère par mutation homozygote de *POMC* et *LEPR* était associé à une perte de poids très significative et à une amélioration des scores d'hyperphagie [15,16]. Avec ces résultats encourageants en amont du récepteur, on est en mesure de se demander si les patients présentant des variants du MC4 lui-même répondraient au traitement. Dans des modèles cellulaires exprimant différents variants pathogènes hétérozygotes de *MC4R*, le setmélanotide était plus puissant que le ligand endogène,  $\alpha$ -MSH, pour restaurer la signalisation, dans un sous-groupe de ces variants [3]. De plus, le traitement en continu par voie sous-cutanée par setmélanotide induit une perte de poids, dans des modèles murins et chez l'homme, avec une réponse différente selon le variant *MC4R* en cause [3]. Actuellement, des essais cliniques avec le setmélanotide sont en cours chez les patients porteurs de variants hétérozygotes *MC4R* (NCT03013543). Les effets secondaires du setmélanotide sont modérés avec des douleurs et rougeurs au point d'injection, une fatigue présente le plus souvent à l'initiation du traitement, une coloration brune de la peau par stimulation des récepteurs de type MC1 constante mais dépendante du phototype et de l'exposition solaire, parfois des céphalées et un priapisme (très rare).

- De nombreux variants de MC4R sont associés à une rétention intracellulaire, ce qui pourrait limiter l'effet d'un agoniste  $\alpha$ -MSH. Pour restaurer la fonctionnalité, des chercheurs ont testé des molécules pharmacologiques chaperonnes qui permettent de restaurer l'expression à la surface cellulaire du récepteur muté MC4R et sa capacité de signalisation à la stimulation par  $\alpha$ -MSH [17,18]. L'efficacité de ces molécules dépendrait de la molécule elle-même, mais également du type de variant [17]. Le développement de ce type de molécules très sélectives et agissant directement en intracytoplasmique est une piste intéressante pour un traitement ciblé, en fonction du type de variant. Enfin, le récepteur MC4R étant un récepteur à protéine G, de nouvelles molécules de type anticorps se développent ayant pour but de moduler la conformation des protéines, afin de les rendre plus sensibles à leurs ligands et/ou de diminuer les effets secondaires des molécules activatrices.

## Conclusion

Les variants de MC4R sont fréquents dans l'obésité sévère et précoce. Les traitements conventionnels ont montré leurs limites. Les résultats de la chirurgie bariatrique en fonction du type de variant présent restent à préciser. Dans ce contexte de nouvelles thérapeutiques, ciblant le récepteur par des agonistes plus puissants que le ligand endogène l' $\alpha$ -MSH ou modifiant la structure et/ou la fonctionnalité du récepteur, se développent, représentant un espoir thérapeutique chez les patients. Des études complémentaires sont encore nécessaires pour mieux comprendre les liens entre variants/fonctionnalité et phénotypes, pour parvenir dans le futur à développer une médecine de précision ciblant le récepteur et cette voie clé de la régulation énergétique.

### **Les points essentiels**

- Les variants du récepteur aux mélanocortines de type 4 (MC4) sont retrouvés chez 2 à 3 % des sujets ayant une obésité sévère et précoce sans autre caractéristique phénotypique.
- Les variants du récepteur MC4 sont à rechercher avant une chirurgie bariatrique, car associés selon leur fonctionnalité à des résultats variables.
- De nouvelles thérapies ciblant le récepteur MC4 se développent et doivent inciter les cliniciens à rechercher des anomalies de la voie des mélanocortines devant des obésités sévères et/ou précoces, résistantes aux thérapies conventionnelles.

---

### **Remerciements**

Les auteurs remercient l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), promoteur du projet ObeRAR-cohorte (APHP200181), et le Centre de recherche en nutrition humaine (CRNH) Île-de-France pour son soutien dans l'investigation clinique.

---

### **Déclaration de liens d'intérêts**

- La société Rhythm Pharmaceuticals (Boston, MA, USA) qui développe le setmélanotide est sponsor d'études cliniques conduites dans les services de nutrition de l'hôpital Pitié-Salpêtrière et de l'hôpital Trousseau (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris) pour lesquelles les Pr Christine Poitou, Béatrice Dubern et Karine Clément sont co-investigateurs.

- **Maeva Duquesnoy** et **Hélène Mosbah** déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

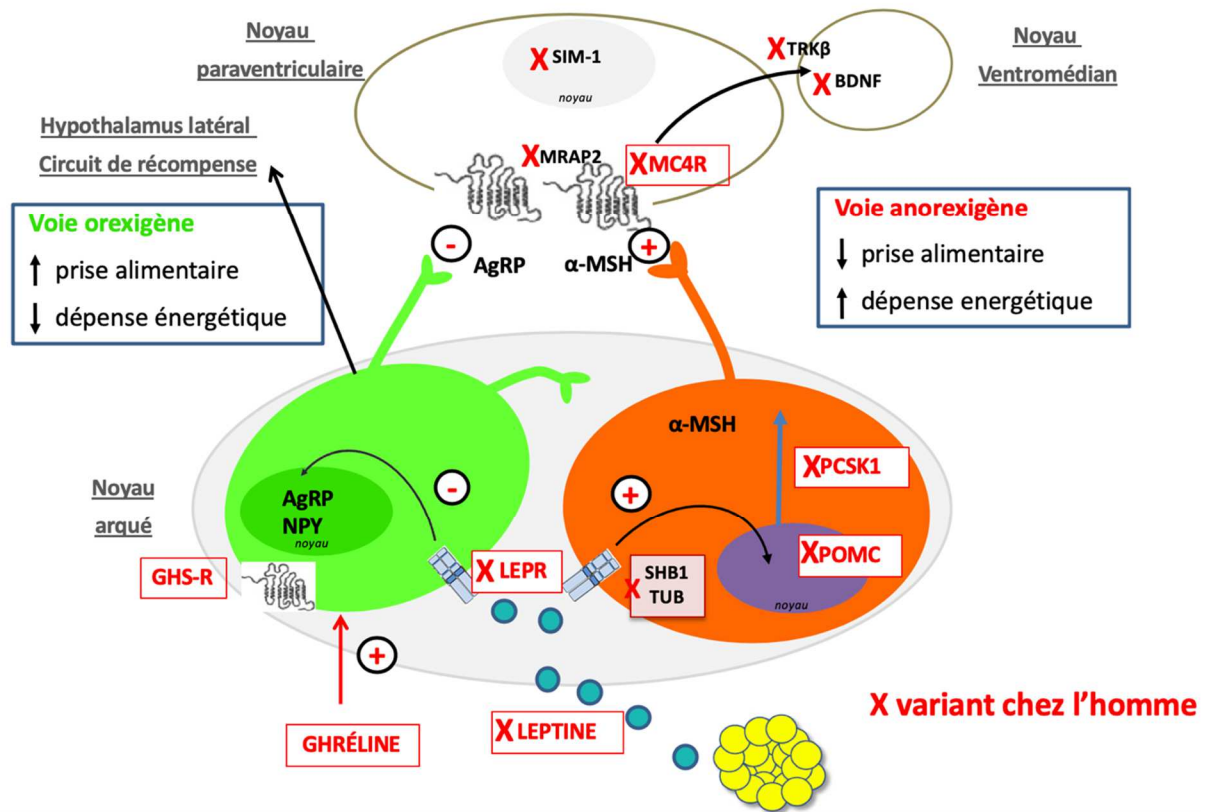
---

## Références

1. Huvenne H, Dubern B, Clément K, Poitou C. Rare genetic forms of obesity: Clinical approach and current treatments in 2016. *Obes Facts* 2016; 9:158-73.
2. Kühnen P, Krude H, Biebermann H. Melanocortin-4 receptor signalling: Importance for weight regulation and obesity treatment. *Trends Mol Med* 2019; 25:136-48.
3. Collet TH, Dubern B, Mokrosinski J, et al. Evaluation of a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist (Setmelanotide) in MC4R deficiency. *Mol Metab* 2017; 6:1321-9.
4. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, et al. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *N Engl J Med* 2003; 348:1085-95.
5. Qasim A, Mayhew AJ, Ehtesham S, et al. Gain-of-function variants in the melanocortin 4 receptor gene confer susceptibility to binge eating disorder in subjects with obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2019; 20:13-21.
6. Hainerová IA, Zamrazilová H, Sedláčková D, Hainer V. Hypogonadotropic hypogonadism in a homozygous *MC4R* mutation carrier and the effect of sibutramine treatment on body weight and obesity-related health risks. *Obes Facts* 2011; 4:324-8.
7. Iepsen EW, Zhang J, Thomsen HS, et al. Patients with obesity caused by melanocortin-4 receptor mutations can be treated with a glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Cell Metab* 2018; 28:23-32 e3.
8. Iepsen EW, Have CT, Veedfald S, et al. GLP-1 receptor agonist treatment in morbid obesity and type 2 diabetes due to pathogenic homozygous melanocortin-4 receptor mutation: a case report. *Cell Rep Med* 2020; 1:100006.
9. Cooiman MI, Kleinendorst L, Aarts EO, et al. Genetic obesity and bariatric surgery outcome in 1014 patients with morbid obesity. *Obes Surg* 2020; 30:470-7.
10. Roubert P, Dubern B, Plas P, et al. Novel pharmacological MC4R agonists can efficiently activate mutated MC4R from obese patient with impaired endogenous agonist response. *J Endocrinol* 2010; 207:177-83.
11. Fani L, Bak S, Delhanty P, et al. The melanocortin-4 receptor as target for obesity treatment: a systematic review of emerging pharmacological therapeutic options. *Int J Obes (Lond)* 2014; 38:163-9.
12. Chen KY, Muniyappa R, Abel BS, et al. RM-493, a melanocortin-4 receptor (MC4R) agonist, increases resting energy expenditure in obese individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:1639-45.
13. Greenfield JR. Melanocortin signalling and the regulation of blood pressure in human obesity. *J Neuroendocrinol* 2011; 23:186-93.
14. Kievit P, Halem H, Marks DL, et al. Chronic treatment with a melanocortin-4 receptor agonist causes weight loss, reduces insulin resistance, and improves cardiovascular function in diet-induced obese rhesus macaques. *Diabetes* 2013; 62:490-7.
15. Clément K, Biebermann H, Farooqi IS, et al. MC4R agonism promotes durable weight loss in patients with leptin receptor deficiency. *Nat Med* 2018; 24:551-5.
16. Kühnen P, Clément K, Wiegand S, et al. Proopiomelanocortin deficiency treated with a melanocortin-4 receptor agonist. *N Engl J Med* 2016; 375:240-6.

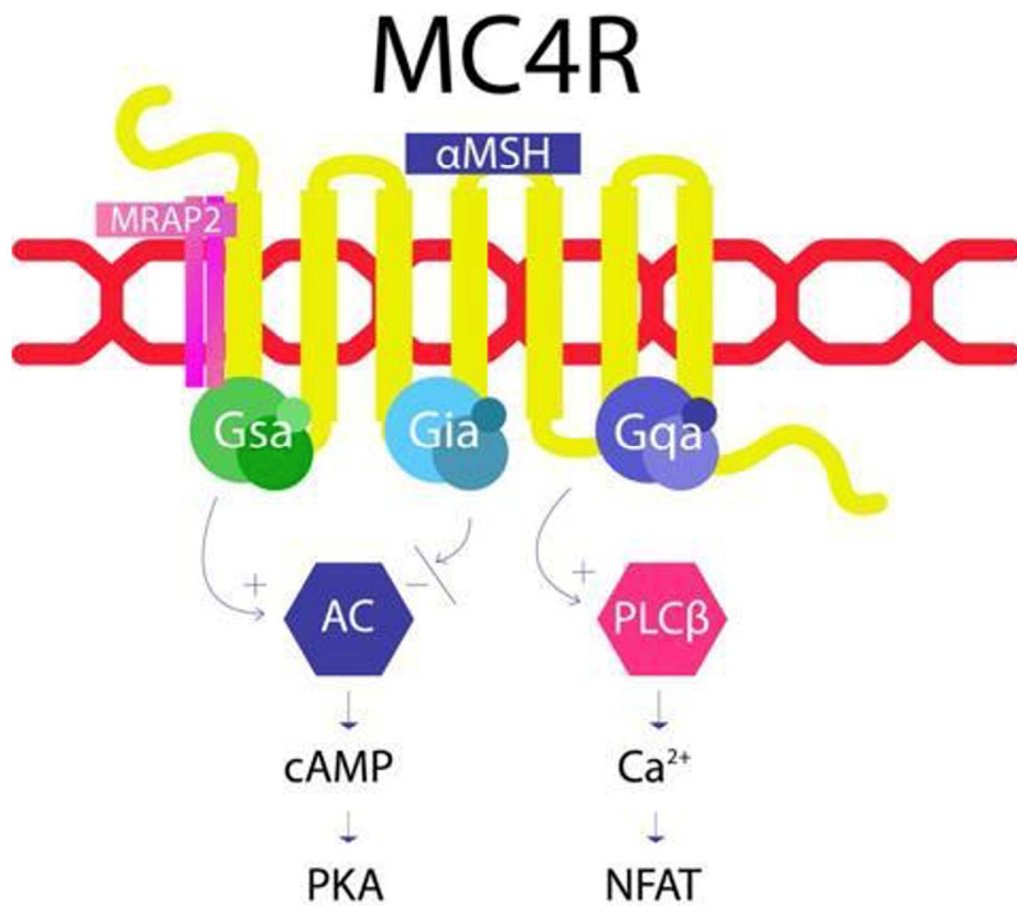
17. Bouvier ML, Fehsel K, Schmitt A, et al. Sex-dependent alterations of dopamine receptor and glucose transporter density in rat hypothalamus under long-term clozapine and haloperidol medication. *Brain Behav* 2020 June 11;e01694. doi:10.1002/brb3.1694 [Online ahead of print].
18. Wang XH, Wang HM, Zhao BL, et al. Rescue of defective MC4R cell-surface expression and signaling by a novel pharmacoperone Ipsen 17. *J Mol Endocrinol* 2014; 53:17-29.

Figure 1. Voie leptine/mélanocortines hypothalamique et régulation de la balance énergétique.



Les mutations connues chez l'homme sont signalées par une croix rouge.

**Figure 2. Le récepteur aux mélanocortines de type 4 (MC4R) et sa signalisation intracellulaire.**



**Tableau I. Caractéristiques phénotypiques des patients pédiatriques et adultes porteurs de mutations du récepteur aux mélanocortines de type 4 (MC4R).**

<b>Caractéristiques phénotypiques</b>	<b>Population pédiatrique</b>	<b>Population adulte</b>
<b>Croissance staturale</b>	Augmentation de la croissance staturale pré-pubertaire	Pas de différence dans la taille finale adulte
<b>Composition corporelle</b>	Masse maigre diminuée	Pas de différence dans la composition corporelle
<b>Densité minérale osseuse (DMO)</b>	DMO augmentée	Pas de différence dans la DMO
<b>Effets sur le métabolisme glucidique</b>	Hyperinsulinisme (décroissance avec l'âge)	Pas d'hyperinsulinisme
<b>Effets cardiovasculaires</b>	Non étudiés	Diminution des pressions artérielles et de la fréquence cardiaque au repos (mutations « Gain-of-function » [GOF])
<b>Apports énergétiques</b>	Augmentation des apports caloriques (fonction de l'âge)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas d'augmentation des apports caloriques</li> <li>- Augmentation des apports glucidiques</li> <li>- Diminution des apports lipidiques</li> </ul>
<b>Trouble du comportement alimentaire</b>	Hyperphagie majeure	Pas d'hyperphagie boulimique, en dehors des porteurs de mutations GOF

**Tableau II. Traitements médicamenteux utilisés dans les obésités génétiques par mutation du récepteur aux mélanocortines de type 4 (MC4R).**

IMC : indice de masse corporelle ; DT2 : diabète de type 2 ; IC95 % : intervalle de confiance à 95 %.

Molécule	Voie d'administration	Population	Type d'étude	Résultats	Effets indésirables	Référence
<b>RM493/ setmélanotide</b>	Infusion en continue sous-cutanée	N = 8  Adultes  (22–57 ans)	Étude en double aveugle (Phase 1b). Patients avec variants MC4R hétérozygotes et patients contrôles obèses	Perte de poids significative dans le groupe avec variant <i>MC4R</i> au bout d'1 mois de traitement (–3,48 kg [IC95 % : –4,99 à –1,96]), mais non différent du placebo	Brunissement de la peau	[3]
<b>Sibutramine</b>	Orale	N = 1  Garçon de  14 ans	« Case Report ». Patient avec mutation homozygote MC4R	Induit une perte de poids et amélioration du score de faim à 1 an	Pas d'effet indésirable	[6]



<b>Liraglutide</b>	Sous-cutanée 3 mg par jour	N = 42  Adultes	Étude cas-contrôle prospective en ouvert de 14 adultes obèses avec variant MC4R et 28 adultes contrôles sans variant appariés sur IMC	Diminution de 6 % du poids à 16 semaines dans les deux groupes	Troubles digestifs modérés	[7]
		N = 1  Femme de 51 ans, IMC : 56,6 kg/m <sup>2</sup> avec DT2	« Case Report ». Variant homozygote p.Arg1165Gln Antécédents de <i>bypass</i> gastrique ayant permis une perte de poids de 40 kg, puis une reprise intégrale du poids	Perte de 6,4 % du poids à 16 semaines de traitement	Troubles digestifs modérés	[8]  (Online ahead of print)