



Quand évoquer une obésité secondaire chez l'enfant?

E. Dieterlen*, K. Perge*

* Service de diabétologie et d'endocrinologie pédiatrique, Hospices civils de Lyon, hôpital Femme Mère Enfant, Bron; Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon.

L'obésité pédiatrique constitue un enjeu majeur de santé publique, du fait de sa prévalence croissante, de sa morbidité et de son coût pour la société [1]. L'obésité peut avoir des causes endocriniennes ou génétiques, qui demeurent majoritairement communes. Le diagnostic de ces pathologies est essentiel du fait de la sévérité de l'obésité, d'un risque accru de complications et de l'existence de comorbidités associées. Le diagnostic précoce permet ainsi une amélioration de la prise en charge globale du patient avec le dépistage des comorbidités associées et la mise en route de traitements spécifiques. Une plus grande sensibilisation aux obésités génétiques est devenue indispensable avec l'arrivée de nouveaux traitements pharmacologiques prometteurs. L'objectif de cet article est de sensibiliser les professionnels de santé aux différentes causes d'obésité secondaire, en mettant en évidence au travers de 3 cas cliniques les différents signes d'alerte orientant vers une obésité non essentielle.

Selon le dernier rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2016, la prévalence mondiale du surpoids et de l'obésité pédiatrique est en hausse, avec plus de 340 millions d'enfants âgés de 5 à 19 ans en situation de surpoids ou d'obésité. L'obésité pédiatrique est de plus en plus précoce, avec 39 millions d'enfants de moins de 5 ans atteints de surpoids ou d'obésité dans le monde en 2020 [1]. En France, le surpoids et l'obésité touchent 21 % des enfants âgés de 6 ans (17 et 4 % respectivement) et 25 % des adolescents [2]. L'obésité est une maladie complexe, résultant de l'association de facteurs environnementaux et génétiques [1, 3, 4]. En l'absence de cause hormonale ou génétique, l'obésité est dite primaire ou essentielle, et constitue la majorité des cas d'obésité [3-5]. À l'inverse, une petite partie des cas d'obésité sont d'origine secondaire, pouvant être expliqués par une cause hormonale ou génétique. Le diagnostic de ces pathologies est essentiel du fait de la sévérité de l'obésité, d'un risque accru de complications et de l'existence de comorbidités associées. Le diagnostic précoce permet ainsi une amélioration de la prise en

charge globale du patient avec le dépistage des comorbidités associées et la mise en route de traitements spécifiques [4-5]. Une plus grande sensibilisation aux obésités génétiques est devenue indispensable avec l'arrivée de nouveaux traitements pharmacologiques prometteurs. Nous rapportons 3 cas d'obésité, avec l'objectif de souligner plusieurs des signes d'alerte à rechercher face à ce type de cas, et qui doivent conduire à réaliser un bilan à visée étiologique et à orienter le patient vers une consultation spécialisée.

Cas clinique 1

• **Prise de poids rapide avec changement de couloir de la courbe de corpulence sans accélération staturale (figure 1, p. 204).**

Une jeune fille de 8 ans, sans antécédent, présente une obésité d'apparition récente ne répondant pas à une prise en charge diététique. Elle présente une surcharge pondérale prédominante au niveau faciotronculaire, des vergetures verticales violacées, une érythrose faciale, une

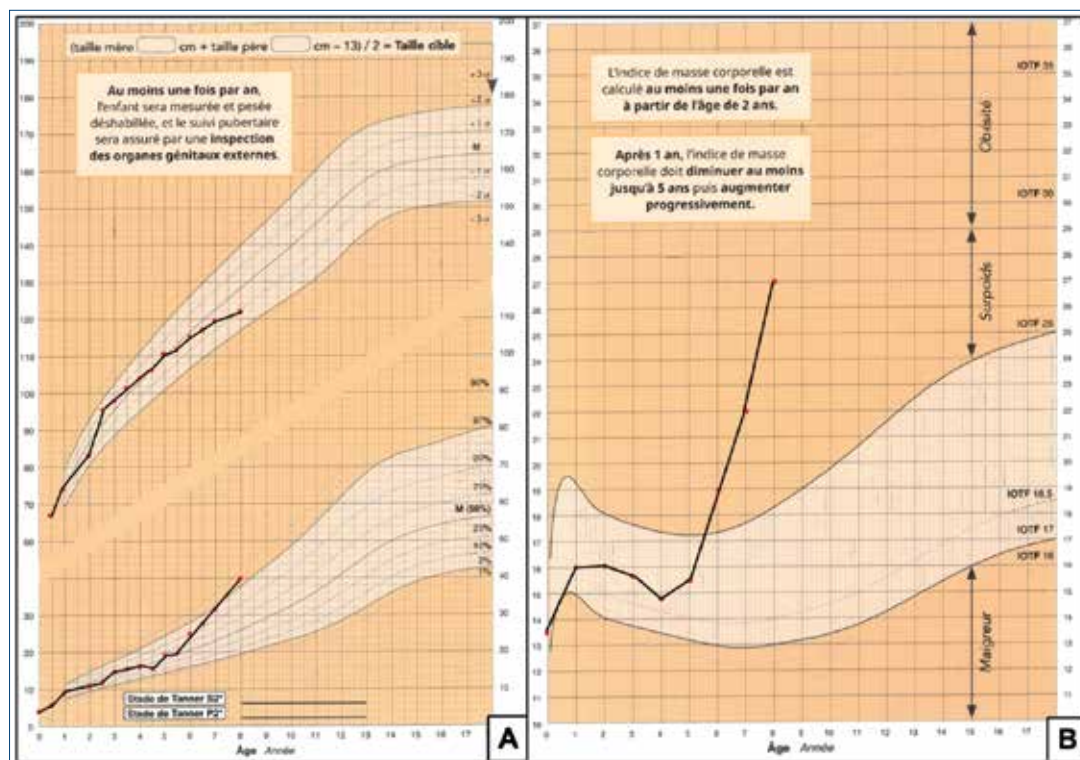


Figure 1. Prise de poids rapide avec changement de couloir de la courbe de corpulence sans accélération staturale. **A.** Courbe staturo-pondérale. **B.** Courbe de corpulence.

pilosité pubienne sans développement mammaire ni pilosité axillaire. Sa pression artérielle est à 125/71. Elle ne prend aucun médicament.

Quel type d'obésité suspectez-vous ?
Quel diagnostic étiologique évoquez-vous ?

Cas clinique 2

- Obésité sévère et précoce (ascension continue de la courbe) avec des signes dysmorphiques ou malformatifs (figure 2).

Un garçon de 2 ans présente une obésité précoce qui a débuté dès l'âge de 6 mois avec un comportement alimentaire compulsif. Il présentait à la naissance une hexadactylie postaxiale au niveau de la main droite et au niveau des 2 pieds, pour laquelle il a été opéré à l'âge de 1 an. Il présente également un retard psychomoteur global bénéficiant d'un suivi au CAMSP (Centre d'action médico-sociale précoce).

Quel type d'obésité évoquez-vous ? Avez-vous une hypothèse diagnostique ?

Cas clinique 3

- Obésité sévère et précoce (ascension continue de la courbe) isolée (figure 3).

Un patient de 8 ans, sans antécédent, présente une obésité qui a débuté précocement, associée à une hyperphagie dès la naissance sous la forme de pleurs incessants après la fin d'un repas et entre 2 repas, ne se calmant qu'après un nouvel apport alimentaire. L'obésité est compliquée d'une stéatose hépatique, d'une dyslipidémie, d'une insulino-résistance avec acanthosis nigricans et d'un syndrome sévère d'apnées du sommeil.

Dans quel grand groupe étiologique classeriez-vous l'obésité de cet enfant ? Quel bilan pouvez-vous réaliser dans un premier temps ?

Quand évoquer une cause hormonale ?

Le cas clinique 1 permet tout d'abord de rappeler la définition française de l'obésité, soit un indice

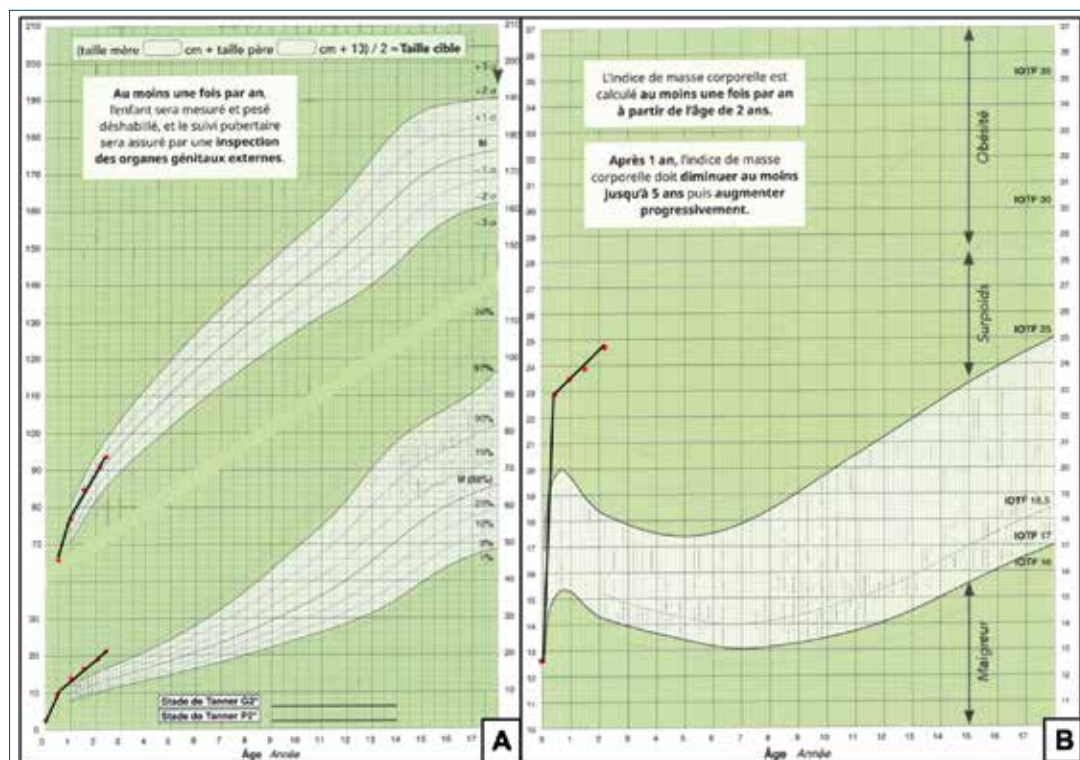


Figure 2. Obésité sévère et précoce (ascension continue de la courbe) avec des signes dysmorphiques ou malformatifs
A. Courbe statur pondérale. **B.** Courbe de corpulence.

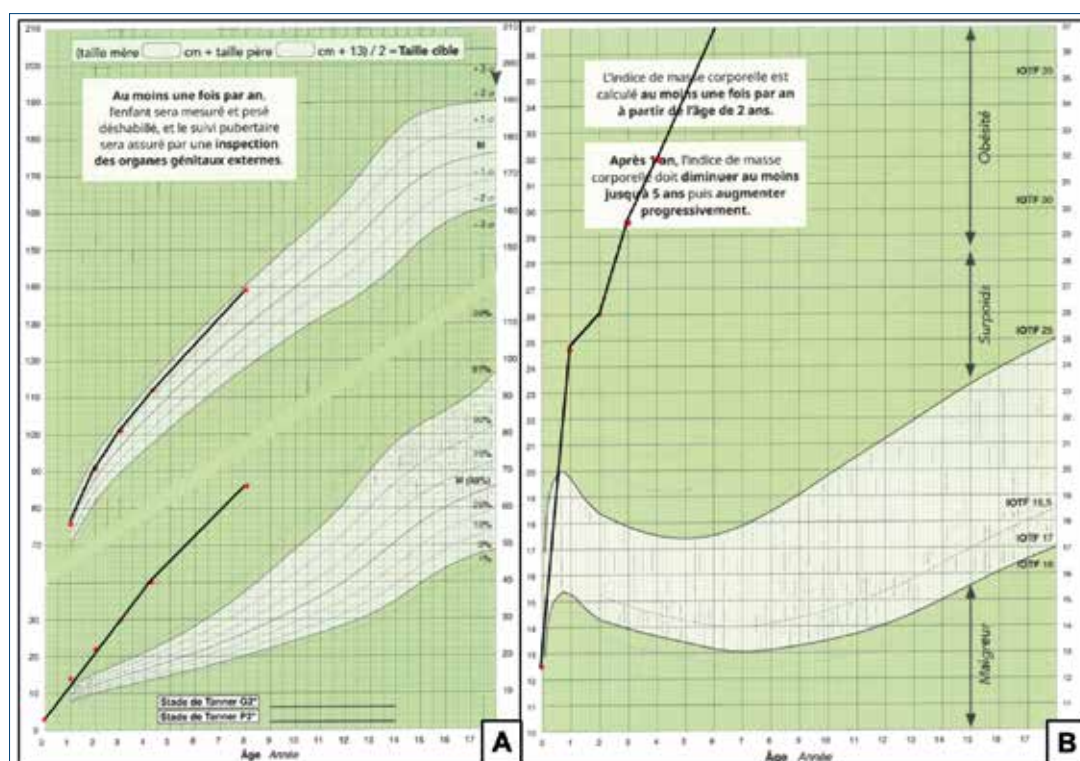


Figure 3. Obésité sévère et précoce (ascension continue de la courbe) isolée. **A.** Courbe statur pondérale. **B.** Courbe de corpulence.

de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal au seuil IOFT 30 (courbe atteignant la valeur d'IMC 30 kg/m² à 18 ans). Le suivi de l'IMC est un élément essentiel de dépistage de l'obésité, avec une surveillance recommandée de l'IMC 2 fois par an [2]. Une fois ce premier diagnostic posé, la courbe de croissance permet d'orienter vers l'origine de l'obésité. Le cas clinique 1 souligne le premier signe d'alerte orientant vers une obésité secondaire: l'absence d'accélération, voire le ralentissement statural en parallèle d'une prise de poids importante [5]. Un autre signe auxologique alarmant, également présent dans ce cas clinique, est le changement brutal de couloir de la courbe de corpulence du fait de la prise de poids rapide [5]. Ces courbes doivent faire évoquer en priorité l'une des 3 grandes causes hormonales d'obésité.

Déficit en hormone de croissance [6]

Le déficit en hormones de croissance (GHD) est responsable d'un ralentissement de la croissance staturale et d'une augmentation de l'IMC, même en l'absence de prise de poids excessive. Le GHD peut être d'origine congénitale ou acquise. En cas d'origine congénitale, les mensurations à la naissance sont le plus souvent normales et le retard de croissance se manifeste ultérieurement dans les premières années de vie. Le diagnostic est souvent évoqué en période néonatale, devant l'apparition d'hypoglycémies persistantes, la présence d'un micropénis ou d'un ictère prolongé. Sur le plan morphologique, le GHD congénital peut être responsable d'une obésité de répartition tronculaire, un visage dit "de poupin" du fait d'une ensellure nasale marquée et d'un front bombé. Des anomalies de la ligne médiane peuvent également être associées (colobome irien, fente palatine, agénésie des incisives latérales, etc.). Les causes acquises sont révélées par un infléchissement, voire une cassure staturale. Le diagnostic à éliminer dans ce cadre est une tumeur hypophysaire en recherchant des signes d'hypertension intracrânienne (céphalées et vomissements matinaux) et des signes ophtalmologiques de compression du chiasma optique (hémianopsie bitemporale). Sur le plan paraclinique, les éléments orientant vers un GHD sont un âge osseux retardé, un dosage basal de l'IGF-1 abaissé et l'existence d'un autre déficit hypophysaire. La confirmation se fait par l'intermédiaire d'un dosage de GH (hormones de croissance) au cours d'un test de stimulation (dosage à l'état basal sans intérêt).

En cas de confirmation du GHD (ou en urgence en cas de signe d'HTIC), une IRM hypophalamo-hypophysaire doit être prescrite à la recherche d'une malformation ou d'une tumeur.

Hypothyroïdie [7]

Le diagnostic d'hypothyroïdie associé à une obésité révèle une cause acquise d'hypothyroïdie. Les hypothyroïdies congénitales d'origine périphérique sont en effet découvertes à la suite du dépistage néonatal de Guthrie (dosage de la TSH) conduisant à la mise en route d'un traitement substitutif précoce et à une évolution favorable de la croissance et du développement psychomoteur. L'hypothyroïdie congénitale centrale n'est pas dépistée (absence d'élévation de la TSH), mais elle est rarement isolée et doit être recherchée devant tout déficit hypophysaire. Les hypothyroïdies acquises sont le plus souvent d'origine périphérique auto-immune, survenant à des âges variables, mais plus fréquentes chez les jeunes filles. Elles sont responsables d'un ralentissement, voire d'une cassure brutale de la vitesse de croissance, associée à une prise de poids avec une augmentation rapide de corpulence. Les spécificités pédiatriques sont les difficultés scolaires et la présence fréquente d'un goitre. Les signes classiques d'hypométabolisme (asthénie, frilosité, constipation, chute de cheveux, sécheresse de la peau) sont souvent discrets et aboutissent fréquemment à un retard diagnostique. La réalisation d'un bilan thyroïdien est systématique devant ces signes (TSH et T4L).

Syndrome de Cushing [8]

Chez l'enfant, il est le plus souvent de cause iatrogène (corticothérapie orale prolongée). Il peut être endogène: soit d'origine centrale (plus fréquent après 7 ans) lié à une maladie de Cushing (adénome hypophysaire sécrétant de l'ACTH), soit d'origine périphérique (plus fréquent avant 7 ans) secondaire à une production autonome de cortisol par les surrénales devant faire éliminer un corticosurrénalome. Sur le plan clinique, l'obésité de répartition faciotronculaire (visage lunaire et bosse de bison) peut s'accompagner de signes d'hypercatabolisme protéique (vergetures pourpres, érythrose faciale, amyotrophie musculaire proximale, retard de cicatrisation, ecchymoses), d'une hypertension artérielle souvent résistante aux traitements et de symptômes

psychologiques trompeurs (troubles du sommeil, difficultés de concentration, troubles compulsifs, irritabilité, angoisse, voire dépression). Des signes d'hyperandrogénie peuvent s'associer en particulier lorsque l'origine est périphérique, se traduisant par l'apparition d'une pilosité pubienne sans développement mammaire en période prépubertaire (pseudopuberté précoce), contrastant avec un retard pubertaire et avec une aménorrhée à l'âge pubertaire (secondaire à l'hypogonadisme central). En première intention, la réalisation d'un cortisol libre urinaire est un examen fiable et sensible, avant d'orienter la patiente en endocrinologie pédiatrique. Dans de rares cas, il peut être faussement normal. En cas de forte suspicion clinique, d'autres examens pourront être réalisés par l'endocrinologue pédiatre (cycle nyctéméral du cortisol et test de freinage à la dexaméthasone).

En l'absence de cause évidente, un bilan hormonal évaluant ces 3 axes hypothalamohypophysaires (TSH, IGF-1, IGFBP-3 et cortisol libre urinaire) peut être prescrit par le pédiatre avant d'orienter rapidement le patient vers un endocrinopédiatre. La patiente du cas clinique 1 présentait des signes cliniques en faveur d'un syndrome de Cushing. L'interrogatoire n'a pas retrouvé de corticothérapie. Le bilan biologique complet de la patiente (**tableau**) confirme le diagnostic de syndrome de Cushing d'origine centrale et élimine les 2 autres causes hormonales d'obésité.

Une IRM hypothalamohypophysaire, qui peut être initialement normale et doit être alors répétée, a mis en évidence un micro-adenome hypophysaire, signant une maladie de Cushing. La patiente a pu bénéficier d'un traitement chirurgical permettant la guérison de sa pathologie causale et une franche amélioration de son obésité. Le diagnostic précoce de ce type d'obésité est donc essentiel du fait des possibles complications qui peuvent être sévères et de l'existence d'un traitement spécifique [5].

Quand évoquer une obésité syndromique ?

Le cas clinique 2 souligne le fait qu'une obésité précoce avec ascension continue de la courbe de corpulence ou un rebond d'adiposité très précoce avant l'âge préscolaire doit faire évoquer une cause génétique. Deux grands cadres d'obésité génétique existent : syndromique ou non syndromique d'origine monogénique. Ainsi, un bilan malformatif clinique (hypotonie néonatale, troubles du neurodéveloppement, éléments dysmorphiques, malformation congénitale) et paraclinique (calcémie, phosphorémie, PTH, vit D, TSH, T4L, glycosurie, protéinurie, échographie abdominopelvienne à la recherche d'anomalies rénales, échographie cardiaque, électrorétinogramme et fond d'œil) doit être réalisé devant toute forme d'obésité sévère et

Tableau. Résultats hormonaux de la patiente du cas clinique 1.

Bilan de confirmation du syndrome de Cushing						
Cortisol libre urinaire (normal < 180 pmol/L 24 H)			256 nmol/L 24 H		Hypersécrétion de cortisol	
Cortisol salivaire à minuit (normes : 0-12,4 nmol/L)			32 nmol/L		Hypersécrétion de cortisol	
Cycle nycthéral du cortisol						
00 H : 379 nmol/L	04 H : 430 nmol/L	08 H : 490 nmol/L	12 H : 379 nmol/L	16 H : 481 nmol/L	20 H : 612 nmol/L	Absence de cyclisation nycthérale
ACTH (5-60 ng/mL)				23 ng/mL		ACTH non effondrée en faveur d'une origine centrale
Élimination des diagnostics différentiels						
TSH (0,4-3,1 mUI/L) T4L (12-22 pmol/L)				5,4 mUI/L 19,5 pmol/L		Absence d'hypothyroïdie
IGF-1 (42-452,6 µg/L) IGFBP3 (2,10-5,63 mg/L)				336 µg/L 4,56 mg/L		Absence d'argument pour un déficit en hormones de croissance

précoce. La présence d'un signe malformatif associé à l'obésité orientera vers une cause syndromique [5]. Par exemple, la présence d'une hexadactylie post-axiale oriente vers un syndrome de Bardet-Biedl, la présence d'une hypotonie néonatale vers un syndrome de Prader-Willi, ou la présence d'une bradymétacarpie du IV vers une pseudohypoparathyroïdie [5, 9-11]. Les patients porteurs d'obésité syndromique présentent des troubles du comportement alimentaire avec des difficultés de contrôle volontaire de la prise alimentaire. En cas de suspicion d'obésité syndromique, l'enfant doit être adressé vers un généticien [5]. En l'absence d'étiologie génétique évidente, un caryotype moléculaire (CGH-Array pour "hybridation génomique comparative sur matrice ordonnée en micro-réseau") est le plus souvent prescrit [5]. Chez le garçon, en l'absence d'anomalie sur la CGH-array, une recherche du syndrome de l'X fragile peut être proposée, notamment en présence d'antécédents de ménopause précoce chez des femmes de la famille [5]. En cas de suspicion forte d'une pathologie génétique particulière, une analyse génétique plus ciblée (séquençage de gènes) pourra être prescrite [5]. La présence de l'hexadactylie dans le cas clinique 2 oriente fortement vers un syndrome de Bardet-Biedl. Une analyse ciblée du gène BBS7 a confirmé la suspicion clinique [9, 10]. Après ce diagnostic, un suivi néphropédiatrique et ophtalmologique a été organisé en vue de surveiller le développement d'une tubulopathie et d'une rétinite pigmentaire [10]. Une autre cause fréquente d'obésité syndromique est le syndrome de Prader-Willi: le diagnostic est le plus souvent évoqué dès la période néonatale, devant une hypotonie sévère [11]. La caractéristique du syndrome est la trajectoire développementale particulière qui débute par un défaut de succion-déglutition chez le nouveau-né, associé à un comportement proche de l'anorexie, et qui évolue vers l'apparition d'une prise pondérale excessive avec obésité, hyperphagie et défaut de satiété [11]. L'obésité est associée à des signes dysmorphiques plus marqués avec l'âge, une déficience intellectuelle généralement légère à modérée et d'éventuelles atteintes endocriniennes (déficit en GH, hypogonadisme) [11]. Le diagnostic de l'obésité syndromique permet le dépistage précoce des malformations associées, améliorant ainsi la prise en charge globale du patient. La prise en charge de certaines de ces pathologies est très bien codifiée dans le

cadre de protocoles nationaux de diagnostic et de soins [5, 10, 11]. Sur le plan du traitement, un traitement spécifique de l'obésité, qui sera développé dans la partie de l'obésité monogénique, est actuellement étudié dans certaines causes d'obésités syndromiques comme le syndrome de Bardet-Biedl [12]. L'arrivée de ces nouvelles thérapeutiques rend encore plus indispensable le diagnostic précoce de ce type de pathologie.

Quand évoquer une obésité monogénique ?

Le cas clinique 3 témoigne d'une obésité très sévère et précoce sans malformations associées, orientant fortement vers une obésité d'origine monogénique. La principale voie causale de l'obésité monogénique actuellement identifiée est la voie de la leptine-mélanocortines, dont l'activation au niveau hypothalamique permet un contrôle de la satiété et une augmentation de la dépense calorique [13]. Les variants pathogènes des différents gènes de cette voie sont responsables de tableaux d'obésité sévère et précoce, débutant dans les premières années de vie, avec une hyperphagie majeure [4, 14]. La majorité des pathologies monogéniques de cette voie sont de transmission autosomique récessive et sont donc plus fréquents chez les enfants issus d'union consanguine [4, 14]. Cependant, la plus fréquente des obésités monogéniques est d'origine autosomique dominante, liée aux variants dans le gène MC4R: la présence d'obésité sévère dans l'une des 2 branches parentales est donc à rechercher [4, 14]. Des troubles de l'axe hypothalamohypophysaire peuvent être associés à l'obésité [4, 13-15]. Ces anomalies doivent être dépistées et prises en charge, d'autant plus que certaines d'entre elles, comme l'insuffisance somatotrope et/ou thyroïdienne, peuvent majorer l'obésité. En cas de suspicion d'obésité monogénique, le pédiatre doit orienter l'enfant vers un endocrinologue pédiatrique ou un généticien [4, 5]. Pour avancer sur l'étiologie génétique, le dépistage génétique par panel multigène ou séquençage de l'exome entier est actuellement conseillé d'après la directive de l'Endocrine Society [16]. Dans le cas clinique 3, le panel des gènes impliqués dans la voie de la leptine-mélanocortines a identifié un variant homozygote pathogène du gène LEPR codant pour le récepteur de la leptine. L'établissement

d'une cause génétique spécifique de l'obésité offre de nombreux avantages, tant pour le propositus que pour ses apparentés [4, 5]. Premièrement, le diagnostic moléculaire peut signifier un grand soulagement pour les patients et leurs familles, en les aidant dans leur lutte contre la stigmatisation du contrôle du poids [4, 5]. De plus, le diagnostic moléculaire permet de personnaliser le suivi à la recherche de comorbidités associées [4, 5, 14]. L'identification du variant chez le 3^e patient a entraîné une surveillance annuelle du bilan hypophysaire permettant le dépistage et le traitement d'une insuffisance thyroïdienne. Le diagnostic moléculaire peut également offrir des perspectives thérapeutiques prometteuses [17, 18]. En effet, depuis septembre 2021, les patients porteurs d'une mutation sur certains gènes de cette voie (dont LEPR) peuvent bénéficier d'un traitement par un agoniste de la mélanocortine (MC4R), le setmélanotide, dont les résultats sur l'hyperphagie et la perte de poids sont significatifs [17]. Cette molécule pourrait également avoir un intérêt pour les apparentés, avec des essais thérapeutiques du setmélanotide en cours chez des patients atteints d'obésité et

porteurs de variants à l'état hétérozygote dans ces mêmes gènes [18]. Enfin, le diagnostic moléculaire pourrait être un argument en défaveur de la chirurgie bariatrique, dont les preuves d'efficacité sont actuellement limitées et controversées chez les patients atteints d'obésité monogénique [4]. L'arrivée imminente de nouvelles thérapies pharmacologiques pourrait donc modifier les pratiques médicales et chirurgicales.

Conclusion

L'obésité est une pathologie fréquente en pédiatrie. Certains éléments doivent être identifiés comme des signes d'alerte en faveur d'une obésité de cause secondaire (endocrinienne ou génétique). Il est recommandé de faire des explorations complémentaires et d'adresser le patient en consultation d'endocrinologie pédiatrique dans les cas de figure suivants : ralentissement ou non-accélération de la vitesse de croissance staturale en parallèle de l'apparition d'une obésité ; changement rapide de couloir de la courbe de corpulence ; obésité précoce et sévère avec une

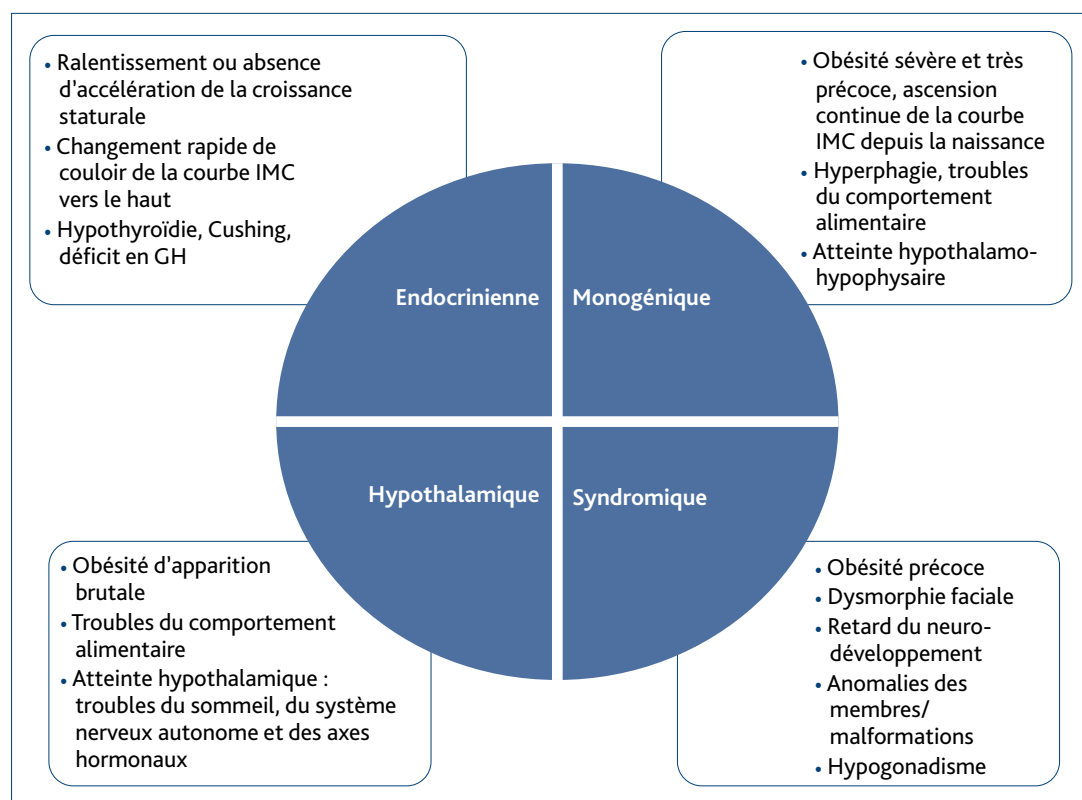


Figure 4. Causes d'obésité secondaire et signes d'alerte.

ascension continue de la courbe de corpulence ou un rebond d'adiposité très précoce avant l'âge préscolaire ; et obésité associée à des signes malformatifs, dysmorphiques et/ou des troubles du neurodéveloppement

La **figure 4, p. 209** résume les différentes obésités secondaires et les signes d'alerte qui peuvent orienter le diagnostic. Nous n'avons pas abordé dans cet article le cas des obésités hypothalamiques, qui peuvent être associées à des pathologies comme la narcolepsie ou apparaître dans les suites de la prise en charge chirurgicale

d'un craniopharyngiome. Certaines se développent néanmoins sans contexte particulier, comme le syndrome ROHHAD, avec une prise de poids rapide et une hyperphagie majeure associées à des troubles du comportement et du sommeil. Le diagnostic d'obésité secondaire permet d'adapter la prise en charge du patient, avec la recherche de comorbidités associées à chaque cause et l'accès à des thérapeutiques spécifiques. ●

E. Dieterlen et K. Perge déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article.

Références bibliographiques

1. Obesity and overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Haute Autorité de santé. Surpoids et obésité de l'enfant et de l'adolescent (Actualisation des recommandations 2003) - Recommandations pour la pratique clinique. 2011. Disponible sur internet le 15/08/2022 : https://www.hassante.fr/jcms/c_964941/fr/surpoids-et-obesite-de-l-enfant-et-de-l-adolescent-actualisation-desrecommandations-2003
3. Qasim A et al. On the origin of obesity: identifying the biological, environmental and cultural drivers of genetic risk among human populations. *Obes Rev* 2018;19(2):121-49.
4. Huvenne H et al. Rare genetic forms of obesity: clinical approach and current treatments in 2016. *Obes Facts* 2016;9(3):158-73.
5. Haute Autorité de santé. PNDS - Générique Obésités de causes rares. 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3280217/fr/generique-obesites-de-causes-rares
6. Chinoy A, Murray PG. Diagnosis of growth hormone deficiency in the paediatric and transitional age. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30(6):737-47.
7. Hanley P et al. Thyroid Disorders in children and adolescents: a review. *JAMA Pediatr* 2016;170(10):1008-19.
8. Stratakis CA. Cushing syndrome in pediatrics. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012 Dec;41(4):793-803.
9. Tsang SH et al. Ciliopathy: Bardet-Biedl syndrome. *Adv Exp Med Biol* 2018;1085:171-4.
10. Haute Autorité de santé. PNDS - Syndrome de Bardet-Biedl. 2019. https://www.hassante.fr/jcms/c_1237001/fr/syndrome-de-bardet-biedl
11. Haute Autorité de santé. PNDS - Syndrome de Prader-Willi. 2021. https://www.hassante.fr/jcms/c_1216145/fr/ald-hors-liste-syndrome-de-prader-willi
12. Haws RM et al. The efficacy and safety of setmelanotide in individuals with Bardet-Biedl syndrome or Alström syndrome: phase 3 trial design. *Contemp Clin Trials Commun* 2021;22:100780.
13. Yang Y, Xu Y. The central melanocortin system and human obesity. *J Mol Cell Biol* 2020;12(10):785-97.
14. Baldini G, Phelan KD. The melanocortin pathway and control of appetite-progress and therapeutic implications. *J Endocrinol* 2019;241(1):R1-R33.
15. Huvenne H et al. Seven novel deleterious LEPR mutations found in early-onset obesity: a ΔExon6-8 shared by subjects from Reunion Island, France, suggests a founder effect. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(5):E757-66.
16. Styne DM et al. Pediatric obesity - Assessment, treatment, and prevention: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):709-57.
17. Clément K et al. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8(12):960-70.
18. Rhythm Pharmaceuticals, Inc. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study: 5 independent sub-studies of setmelanotide in patients with POMC, PCSK1, LEPR, SRC1, SH2B1, or PCSK1 N221D gene defects in the melanocortin-4 receptor pathway. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05093634); 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05093634>