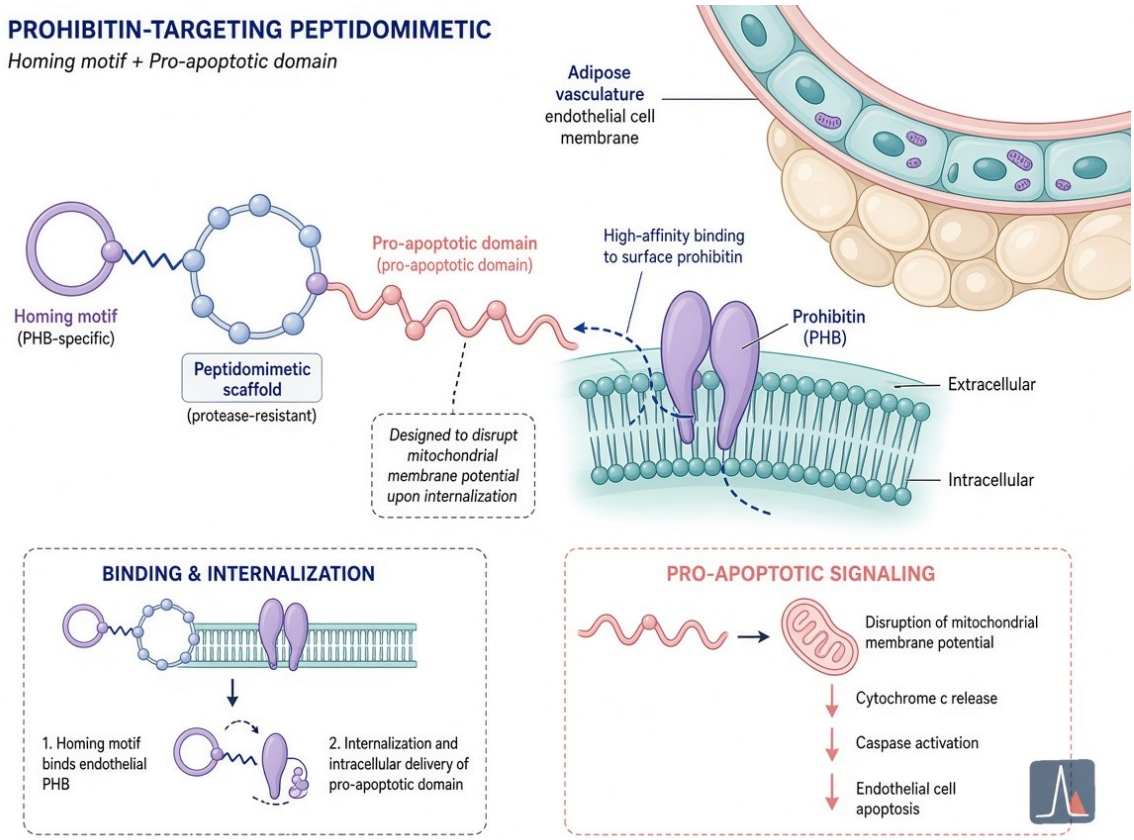
Rapports publiés sur Adipotide

27 octobre 2026

Les rapports précliniques publiés sur Adipotide documentent une perte de poids rapide (environ 11 % chez les primates, jusqu'à 30 % chez les rongeurs) et une réduction substantielle du tissu adipeux blanc par apoptose endothéliale ciblée dans des modèles animaux obèses, accompanie

Identité chimique et contexte du catalogue

Les articles indexés décrivent Adipotide comme le peptidomimétique synthétique dirigé par un ligand CKGGRAKDC-GG-D(KLAKLAK)$_2$ (également désigné FTPP ou Prohibitin-TP01). Le motif nonapeptidique cyclique N-terminal se dirige sélectivement vers la prohibitine (et l'annexine A2) exprimée de préférence à la surface luminale des cellules endothéliales de la vascularisation du tissu adipeux blanc (WAT). Après internalisation, le domaine hélicoïdal pro-apoptotique composé exclusivement d'acides aminés D perturbe les membranes mitochondriales, déclenchant l'apoptose des cellules endothéliales. Cela conduit à un collapsus vasculaire, à une résorption ischémique des adipocytes et à une réduction de la masse de WAT, sans action directe sur les adipocytes eux-mêmes. Adipotide est catalogué exclusivement pour la recherche en laboratoire. Ces documents n'établissent pas un usage des flacons de recherche.



Représentation schématique de l'interaction à double domaine d'Adipotide avec la prohibitine sur l'endothélium du tissu adipeux blanc, conduisant à l'apoptose mitochondriale.

Découverte fondatrice, phage display et études mécanistiques in

Toutes les informations et tous les produits présentés sont destinés exclusivement à un usage en laboratoire et à la recherche. Non destinés à un usage humain ou vétérinaire. Non destinés à diagnostiquer, traiter, guérir ou prévenir une quelconque maladie.

vitro (in_vitro et articles de méthode, 2002–2005)

Kolonin et al. (2004, *Nature Medicine*) ont employé un criblage par phage display in vivo chez des souris obèses *ob/ob* afin d'isoler des motifs peptidiques se dirigeant sélectivement vers la vascularisation du WAT plutôt que vers d'autres organes. Le motif CKGGRAKDC a été identifié comme se liant à la prohibitine, une protéine multifonctionnelle nouvellement établie dans ce travail comme marqueur vasculaire du tissu adipeux (également exprimée dans les vaisseaux du WAT humain). Des essais de liaison et d'apoptose in vitro ont confirmé que la construction chimérique (motif de homing lié via GG à la séquence pro-apoptotique $(KLAKLAK)_2$) induisait une mort cellulaire programmée de façon sélective dans les cellules endothéliales exprimant la prohibitine. Des études mécanistiques ultérieures ont validé la perturbation mitochondriale comme action intracellulaire principale du domaine effecteur. Ces expériences fondatrices ont fourni le cadre conceptuel d'un ciblage adipo-vasculaire distinct des agents anti-angiogéniques ou métaboliques classiques. Les limites comprennent le recours à la méthodologie du phage display, susceptible de produire des ligands dépendants du contexte, et une focalisation initiale sur des modèles obèses plutôt que minces. 1 2

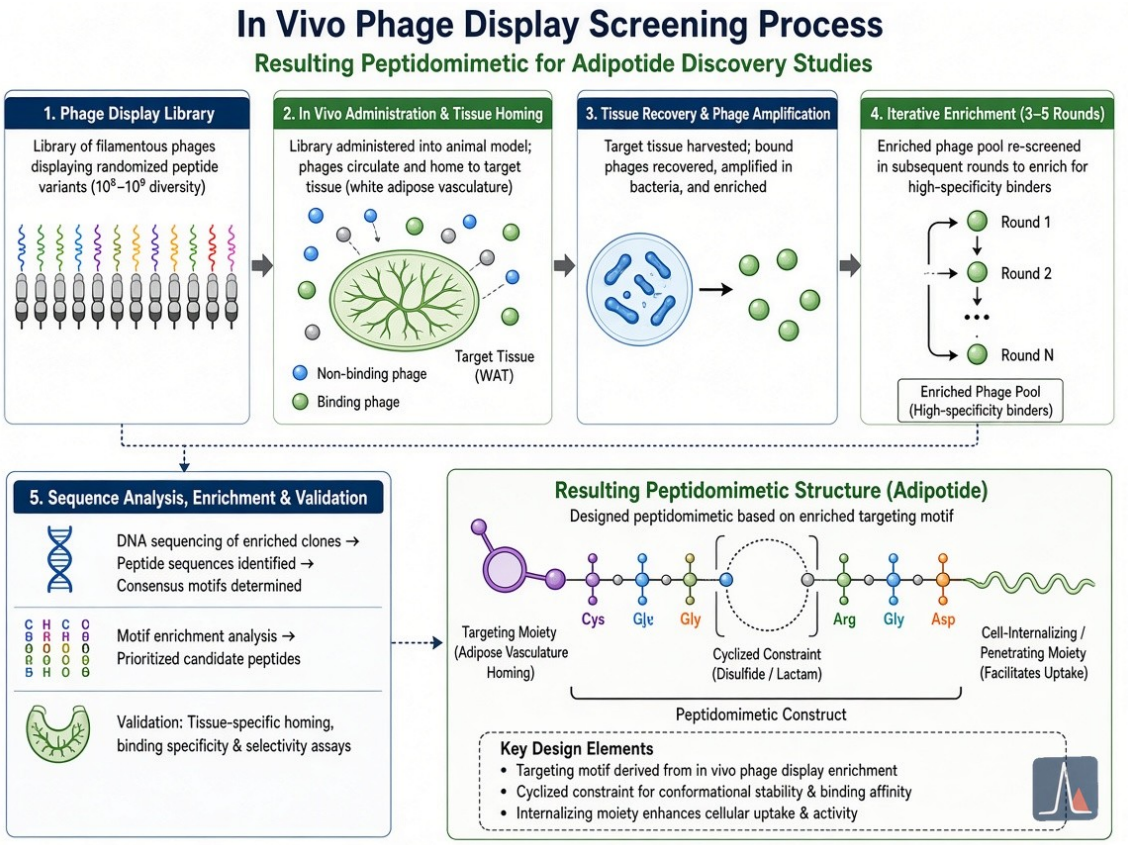


Schéma de l'identification fondatrice par phage display du motif de homing adipeux et de l'assemblage peptidomimétique chimérique.

Modèles précliniques de rongeurs de réversion de l'obésité par ablation vasculaire (articles animaux, 2004–2015)

Dans des modèles murins d'obésité induite par le régime (DIO) et génétiques (*ob/ob*), l'administration quotidienne du peptidomimétique pendant environ quatre semaines a produit

Toutes les informations et tous les produits présentés sont destinés exclusivement à un usage en laboratoire et à la recherche. Non destinés à un usage humain ou vétérinaire. Non destinés à diagnostiquer, traiter, guérir ou prévenir une quelconque maladie.

une réduction d'environ 30 % du poids corporel attribuable à la résorption du WAT, avec normalisation de l'hyperinsulinémie, de l'hyperglycémie et de la dyslipidémie. L'histologie a confirmé une apoptose ciblée restreinte à l'endothélium du WAT, suivie d'une régression progressive des dépôts adipeux sans inflammation manifeste ni fonte musculaire. Les effets étaient en grande partie spécifiques de l'obésité ; les souris maigres ont montré une réponse minimale. Certains rapports ont noté des réductions concomitantes de la prise alimentaire, ce qui a ensuite suscité un débat sur le point de savoir si la perte de poids était due uniquement à l'ablation vasculaire ou en partie à des effets anorexigènes secondaires. Des études ultérieures chez le rongeur ont reproduit une perte sélective du tissu adipeux, une amélioration de la tolérance au glucose (parfois antérieure à une variation pondérale majeure) et ont exploré des versions conjuguées à des nanoparticules (p. ex. KLA-PTNP) qui ont obtenu des réductions comparables ou accrues du poids corporel, de la leptine et de la graisse ectopique, avec des profils hors cible potentiellement modifiés. Ces modèles animaux ont établi une preuve de concept pour la stratégie de ciblage vasculaire, mais étaient limités par de petites cohortes, de courtes durées de traitement, une vascularisation spécifique de l'espèce et l'absence de suivi à long terme de la régénération adipeuse ou du rebond métabolique. Aucun événement indésirable majeur n'a été mis en évidence dans les rapports initiaux chez la souris. 1 3

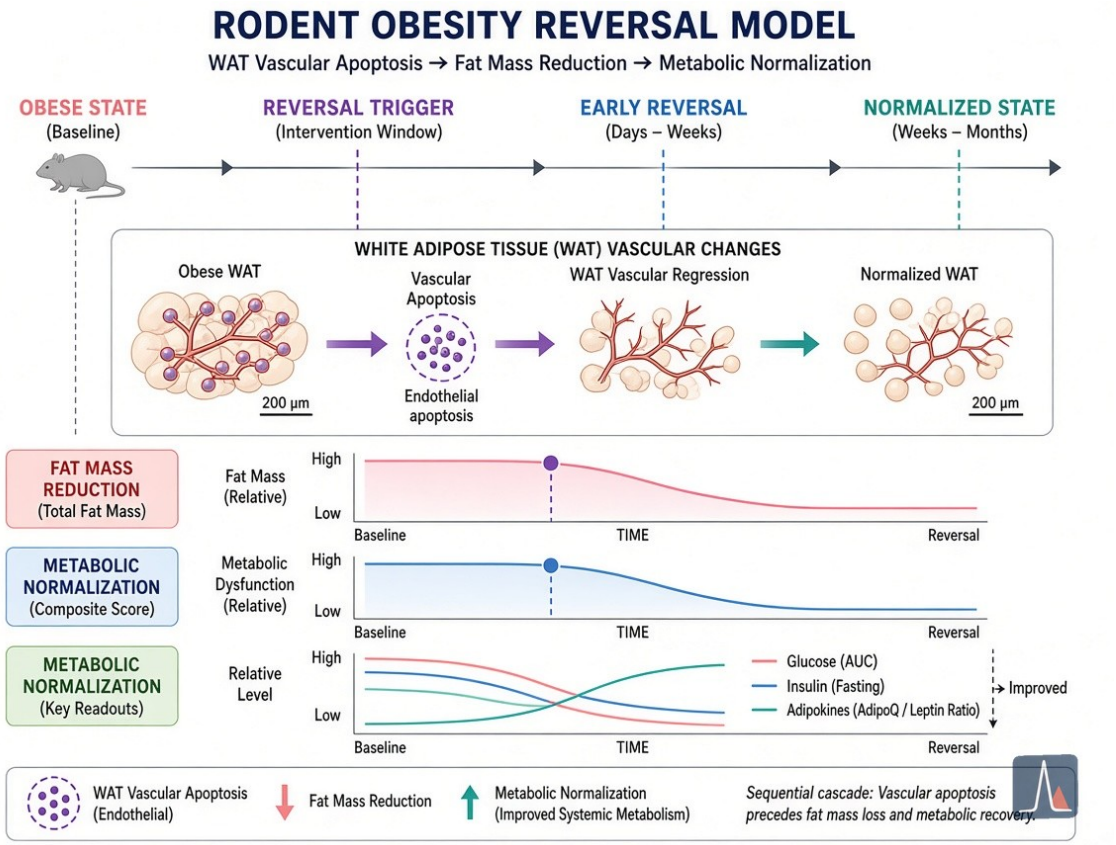


Diagramme résumant les résultats rapportés issus des modèles murins fondateurs d'ablation adipeuse ciblée.

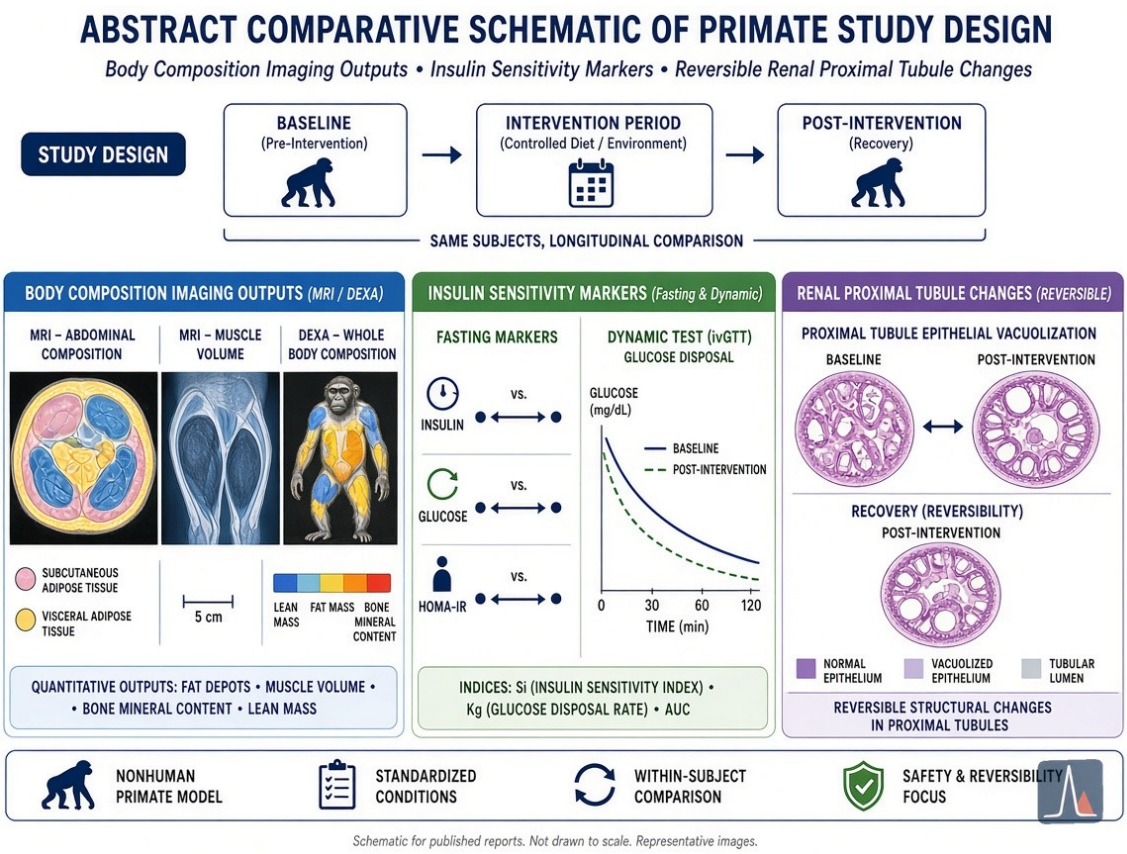
Études d'efficacité, d'imagerie, métaboliques et de sécurité rénale chez le primate non humain (articles animaux, 2011)

Toutes les informations et tous les produits présentés sont destinés exclusivement à un usage en laboratoire et à la recherche. Non destinés à un usage humain ou vétérinaire. Non destinés à diagnostiquer, traiter, guérir ou prévenir une quelconque maladie.

L’étude translationnelle charnière (Barnhart et al., *Science Translational Medicine*, 2011) a évalué Adipotide chez des singes de l’Ancien Monde spontanément obèses (principalement des macaques rhésus, avec des données confirmatoires chez des babouins et des macaques cynomolgus). Les plans d’étude comprenaient une escalade de recherche de dose, des cohortes d’efficacité à dose fixe (optimisées expérimentalement autour de 0.43 mg/kg par jour par voie sous-cutanée pendant 28 jours), des bras contrôlés par placebo, une imagerie (IRM pour le volume de graisse abdominale, DEXA pour la composition corporelle totale), des tests métaboliques (sensibilité à l’insuline), une biochimie clinique, une analyse d’urine et une histopathologie avec périodes de récupération. Les macaques rhésus traités ont présenté une perte de poids corporel d’environ 10,6–11 % (intervalle de 7–15 % selon les animaux), une réduction de 10 % de l’IMC, une diminution de 8,4 % du tour de taille et une réduction de 38,7 % de la masse grasse corporelle totale confirmée par DEXA (contre des variations modestes chez les témoins). L’IRM a montré des diminutions marquées du WAT viscéral et sous-cutané. La résistance à l’insuline s’est améliorée de façon significative (besoins réduits en insuline et en glucose à jeun). Les singes maigres à des doses comparables n’ont présenté aucune perte de poids, ce qui étaye la spécificité aux états obèses. Le mécanisme a été confirmé histologiquement par une apoptose endothéliale ciblée dans les vaisseaux du WAT.

Les constatations de sécurité étaient cohérentes chez trois espèces de primates : modifications dose-dépendantes, prévisibles et largement réversibles de la fonction du tubule rénal proximal aux doses efficaces. Celles-ci comprenaient des élévations de la créatinine sérique (légères à modérées au-dessus de 0.25 mg/kg), une protéinurie, une glucosurie, des cellules épithéliales urinaires/cylindres et des variations électrolytiques évocatrices d’une réabsorption tubulaire altérée. L’histopathologie dans des cohortes dédiées de toxicologie BPL (singes maigres) a révélé une dégénérescence tubulaire minime à modérée, une nécrose de cellules isolées et des modifications régénératives qui se sont largement résolues au cours de la période de récupération post-traitement. Aucune élévation majeure concomitante du BUN ni d’autres toxicités organiques n’étaient prédominantes aux doses optimales ; les doses plus élevées sont restées non létales. Une étude distincte de toxicité BPL à doses multiples a confirmé les constatations rénales comme effet indésirable principal et surveillable. Les limites de ces études chez le primate comprennent des effectifs relativement faibles (n 10 traités dans le bras principal d’efficacité, plus les témoins), un traitement court de 28 jours, une contribution potentielle de la réduction de la prise alimentaire à la perte de poids, ainsi qu’une incertitude quant à l’administration chronique ou à la réversibilité de l’ablation du tissu adipeux dans des études plus longues. Le signal rénal aux doses produisant une perte de masse grasse significative a resserré l’indice thérapeutique apparent. 2 2

Toutes les informations et tous les produits présentés sont destinés exclusivement à un usage en laboratoire et à la recherche. Non destinés à un usage humain ou vétérinaire. Non destinés à diagnostiquer, traiter, guérir ou prévenir une quelconque maladie.



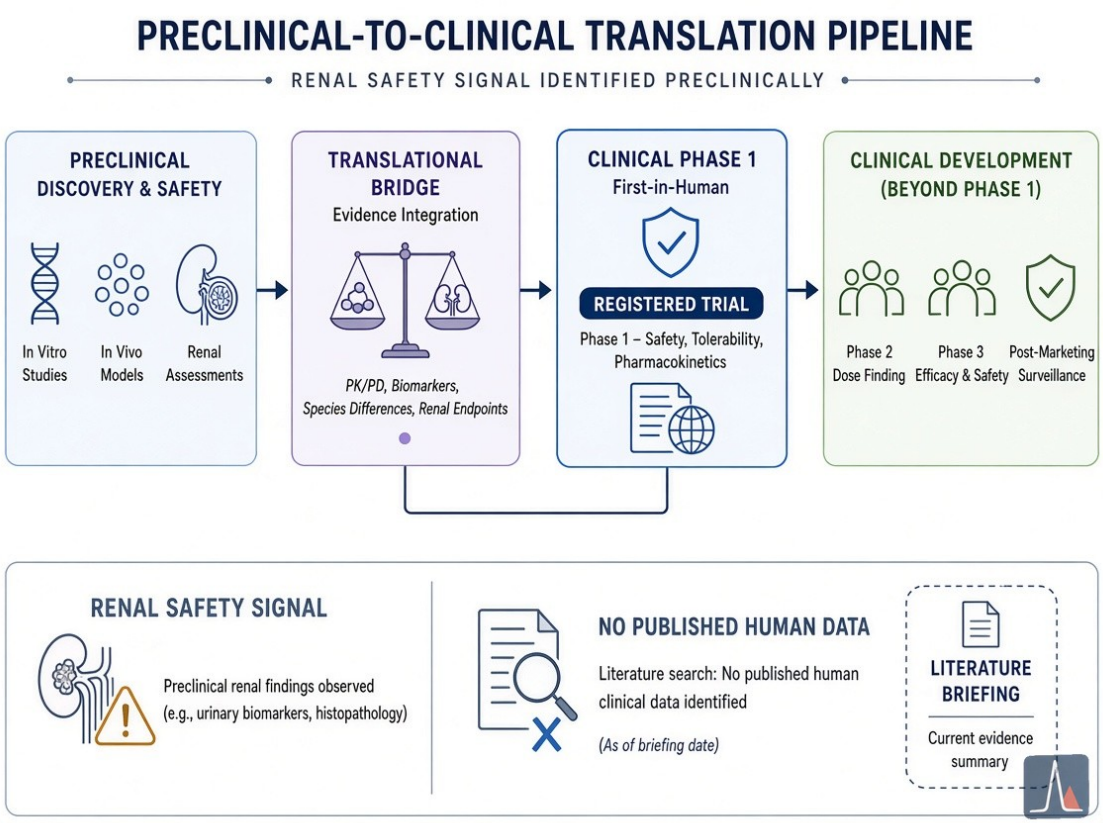
Vue d’ensemble des principaux résultats de l’étude de 2011 chez le primate non humain, y compris la réduction de la masse grasse et les constatations de surveillance rénale.

Essai de phase 1 enregistré, arrêt et absence de données humaines publiées (registre clinique et rapports associés, 2012–2019)

Un seul essai de phase 1 de première administration chez l’humain, en ouvert et à escalade de dose (NCT01262664, promu par le MD Anderson Cancer Center), a été enregistré afin d’évaluer Prohibitin-TP01 (Adipotide) chez des hommes atteints d’un cancer de la prostate métastatique et d’obésité. Le protocole prévoyait une escalade de dose (débutant à un niveau faible, p. ex. autour de 0.03 mg/kg par jour par voie sous-cutanée pendant 28 jours), avec pour objectifs principaux la sécurité, la dose maximale tolérée, la pharmacocinétique et des critères métaboliques exploratoires. Le recrutement n’a atteint que quatre participants avant l’arrêt en 2019 à la demande de l’investigateur principal. Aucun résultat, donnée de sécurité, paramètre pharmacocinétique, variation de poids ou critère d’efficacité n’a jamais été publié sur ClinicalTrials.gov ni dans la littérature évaluée par les pairs. Le développement a été interrompu. Des peptidomimétiques apparentés contenant de la prohibitine ou $(KLAKLAK)_2$, évalués en oncologie, ont fait état d’une néphrotoxicité réversible (protéinurie, élévation de la créatinine, cylindres) comme toxicité limitant la dose, en cohérence avec le profil observé chez le primate. En 2026, aucune donnée clinique, pharmacocinétique ou de sécurité humaine publiée concernant Adipotide n’existe. Cette absence de données humaines constitue une lacune critique ; les constatations rénales chez le primate ne peuvent pas être extrapolées directement,

Toutes les informations et tous les produits présentés sont destinés exclusivement à un usage en laboratoire et à la recherche. Non destinés à un usage humain ou vétérinaire. Non destinés à diagnostiquer, traiter, guérir ou prévenir une quelconque maladie.

et la fenêtre thérapeutique chez les personnes présentant les comorbidités habituelles liées à l'obésité demeure non caractérisée. 4



Représentation schématique du contexte de l'essai de phase 1 arrêté au regard des résultats précliniques.

Analogues de nouvelle génération, administration par nanoparticules, revues et limites récurrentes (articles précliniques, de revue et méthodologiques, 2013–2026)

Des travaux ultérieurs ont exploré l'encapsulation en nanoparticules (p. ex. KLA-PTNP, 2013) afin d'améliorer l'efficacité du ciblage, de réduire l'exposition systémique et d'atténuer potentiellement les effets rénaux, tout en conservant ou en renforçant les réponses du poids corporel, de la leptine et de l'adiponectine chez les souris DIO. Une étude de 2025 sur des peptides de prohibitine à chiralité mixte substitués par des acides aminés D a rapporté une stabilité protéolytique améliorée, une activité supplémentaire de découplage mitochondrial dans les adipocytes et une perte de poids robuste chez des souris soumises à un régime riche en graisses, avec des profils précliniques apparemment favorables. Des revues systématiques et de cadrage (2020–2026) reconnaissent le concept innovant de ciblage vasculaire et des signaux d'efficacité préclinique cohérents d'une espèce à l'autre, mais soulignent uniformément les obstacles translationnels : l'indice thérapeutique étroit dû aux effets rénaux chez les primates, le caractère irréversible de l'ablation de la vascularisation du WAT, d'éventuelles différences entre espèces dans l'expression ou la clairance de la prohibitine, les faibles effectifs des études clés, les courtes durées de traitement et l'absence totale de données humaines publiées. Des articles

Toutes les informations et tous les produits présentés sont destinés exclusivement à un usage en laboratoire et à la recherche. Non destinés à un usage humain ou vétérinaire. Non destinés à diagnostiquer, traiter, guérir ou prévenir une quelconque maladie.

analytiques se sont concentrés sur les méthodes de détection dans des contextes de dopage ou de recherche. Aucune autorisation réglementaire n'existe auprès d'aucune agence majeure.

Contexte des éléments de preuve et limites récurrentes

La littérature publiée sur Adipotide est dominée par des rapports précliniques émanant d'un ensemble limité d'investigateurs, centrés sur un article fondateur chez la souris et une étude pivotale multi-espèces chez le primate. Ceux-ci démontrent un mécanisme inédit — l'ablation ischémique sélective du WAT par ciblage endothélial — produisant une perte de poids rapide, substantielle et largement spécifique du tissu adipeux, avec des bénéfices métaboliques chez les animaux obèses. Toutefois, l'observation constante d'une lésion rénale tubulaire proximale réversible et dépendante de la dose, aux doses efficaces chez les primates non humains, constitue un résultat défavorable récurrent qui a vraisemblablement contribué à l'interruption du développement clinique. Le débat mécanistique persiste quant aux contributions relatives de l'ablation vasculaire par rapport à la réduction de l'apport calorique observée dans certaines expériences chez le rongeur et le primate. L'essai de phase 1 interrompu, comptant seulement quatre participants et aucun résultat publié, laisse l'efficacité, la sécurité, la pharmacocinétique et l'indice thérapeutique chez l'humain entièrement non caractérisés. Parmi les autres limites récurrentes figurent l'absence d'études à long terme (>28–60 jours), l'incertitude concernant la régénération du WAT ou les mécanismes compensatoires, de possibles effets hors cible sur des cellules exprimant la prohibitine en dehors du tissu adipeux, et le caractère irréversible de la destruction vasculaire. Des analogues et des systèmes d'administration ultérieurs tentent de répondre au signal rénal, mais demeurent au stade préclinique. Dans l'ensemble, bien que le concept représente un prototype intéressant pour une nouvelle classe d'outils de recherche sur l'obésité, l'état des connaissances existant souligne d'importants écarts entre l'efficacité animale et une translation humaine sûre. Tous les matériaux demeurent strictement destinés à la recherche en laboratoire.

Sources

• Kolonin MG et al. Reversal of obesity by targeted ablation of adipose tissue. *Nature Medicine*. 2004. DOI: 10.1038/nm1048. PMID: 15133506.
• Barnhart KF et al. A peptidomimetic targeting white fat causes weight loss and improved insulin resistance in obese monkeys. *Science Translational Medicine*. 2011. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002621. PMID: 22072637. PMC: PMC3666164.
• ClinicalTrials.gov. NCT01262664 : Évaluation de phase I, first-in-man, de Prohibitin Targeting Peptide 1 chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique et d'obésité. Interrompue en 2019.
• Hossen N et al. (nanoparticle comparison). *Journal of Controlled Release*. 2013.
• Articles ultérieurs sur les analogues et articles de revue (JACS 2025 et revues de la portée, 2020–2026).

Tous les rapports soulignent que ces documents n'établissent pas un usage des flacons de recherche pour quelque espèce que ce soit. Adipotide est fourni exclusivement pour la recherche en laboratoire et n'est pas un médicament.

Toutes les informations et tous les produits présentés sont destinés exclusivement à un usage en laboratoire et à la recherche. Non destinés à un usage humain ou vétérinaire. Non destinés à diagnostiquer, traiter, guérir ou prévenir une quelconque maladie.