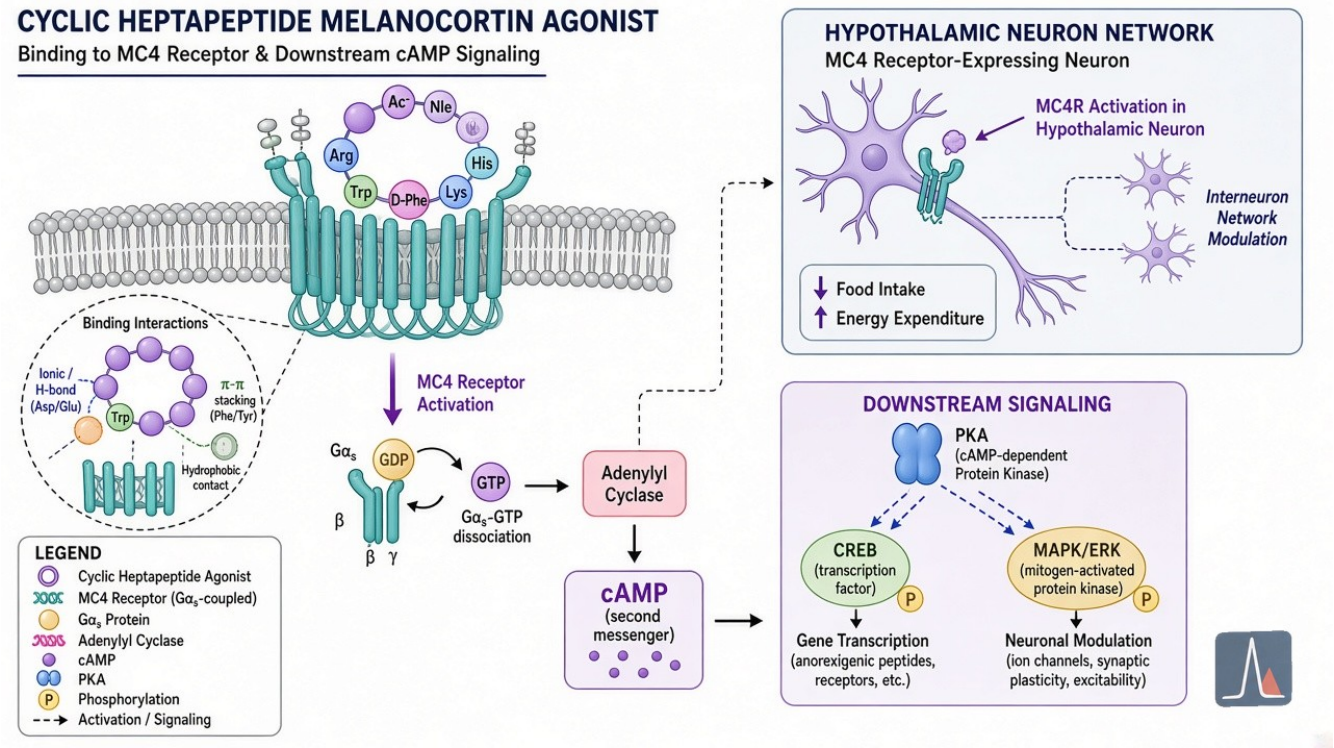
Rapports publiés sur PT-141

30 octobre 2026

Les rapports publiés caractérisent PT-141 (bremelanotide) comme un agoniste synthétique des récepteurs de la mélanocortine, heptapeptide cyclique, avec des données précliniques fondamentales sur les voies centrales de la motivation sexuelle et deux essais randomisés de phase 3 démontrant



Identité chimique et contexte du catalogue

PT-141 est la désignation de recherche de bremelanotide, un analogue heptapeptidique cyclique synthétique de l'α-melanocyte-stimulating hormone (α-MSH), de séquence Ac-Nle-cyclo[Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys]-OH (formule moléculaire $C_{50}H_{68}N_{14}O_{10}$). Il agit comme un agoniste non sélectif des récepteurs de la mélanocortine, avec la plus haute affinité pour MC4R et MC3R dans les circuits hypothalamiques centraux, en particulier l'aire préoptique médiane (mPOA), où il module la signalisation dopaminergique de manière à accroître la motivation sexuelle. Cela le distingue des agents à action périphérique tels que les inhibiteurs de la PDE5. Le composé a été optimisé à partir d'analogues antérieurs de la mélanocortine au cours du développement par Palatin Technologies et a reçu l'approbation de la FDA en 2019 sous le nom de Vyleesi, un auto-injecteur sous-cutané à la demande de 1.75 mg pour le trouble du désir sexuel hypoactif (HSDD) acquis et généralisé chez les femmes préménopausées. Dans le catalogue Rierink, il est fourni strictement pour la recherche en laboratoire. Les matériels présentés sur le site sont destinés uniquement à la recherche en laboratoire. Ce ne sont pas des médicaments. Le compte rendu d'un essai chez l'humain ne constitue pas une indication d'utiliser le matériel de recherche de cette manière.

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.

Découverte fondamentale, pharmacologie des récepteurs et études mécanistiques in vitro (articles in_vitro et méthodologiques, 1998–2010s)

La découverte initiale remonte aux travaux de relation structure-activité sur les analogues de α-MSH et de Melanotan II dans les années 1990 et au début des années 2000. Des essais in vitro de déplacement de radioligands et d'accumulation fonctionnelle de cAMP dans des lignées cellulaires recombinantes ont établi une puissance nanomolaire au MC4R humain (Ki 0.25–2.5 nM), avec une activité agoniste au MC3R et au MC1R, mais une activité nettement plus faible au MC2R. Ces études ont confirmé une signalisation couplée à G_s aboutissant à une augmentation du cAMP intracellulaire sans stimulation surrénalienne significative. Des articles méthodologiques ont détaillé la stabilité en HPLC, la formulation pour l'administration sous-cutanée et la sélectivité de sous-type de récepteur qui réduisait les effets mélanogènes indésirables par rapport aux composés parents. Il n'existe pas de réplication in vitro indépendante à grande échelle au-delà des travaux associés au promoteur, et les données de lignées cellulaires ne rendent pas compte de toute la complexité des circuits du SNC. !Schéma moléculaire de PT-141 Représentation schématique de la structure heptapeptidique cyclique de PT-141.

Modèles animaux précliniques du comportement sexuel appétitif et des voies de la mélanocortine (articles sur l'animal, 2003–2010s)

Les études chez le rongeur ont fourni le fondement mécanistique. Pfaus et al. (2004, PNAS) ont rapporté que PT-141, par voie sous-cutanée ou intracérébroventriculaire, augmentait de façon sélective et dose-dépendante les comportements de sollicitation proceptifs (sollicitations, sauts, élans, frémissements des oreilles) chez des rates ovariectomisées sensibilisées aux œstrogènes, dans des chambres bilevel et des chambres de pacing, sans modifier les quotients de lordose, les intervalles de pacing, la locomotion générale ni la perception de la récompense sexuelle. Une perfusion directe dans le mPOA reproduisait l'effet ; une perfusion dans l'hypothalamus ventromédian ne le reproduisait pas. L'immunoréactivité c-Fos et la microdialyse ont montré une activation des circuits hypothalamiques et mésolimbiques, avec une augmentation de la libération de dopamine dans le mPOA. Des modèles de rat mâle et de primate non humain ont mis en évidence des érections péniennes par des voies centrales. Ces résultats ont établi que PT-141 module des composantes appétitives « de type désir » plutôt que des réflexes consommatoires. Les limites comprennent le caractère spécifique à l'espèce du comportement, les exigences de sensibilisation hormonale et l'incertitude d'une transposition directe à l'expérience subjective humaine. Des travaux ultérieurs de confirmation chez le rongeur ont renforcé la médiation par MC4R, tout en apportant des nuances sur l'implication mésolimbique. ! Schéma de la voie de signalisation MC4R Schéma de la pharmacologie des récepteurs in vitro et de la signalisation.

Pharmacologie clinique humaine précoce et études de preuve de concept (articles de pharmacologie clinique, 2003–années 2010)

Les premiers travaux chez l'humain portaient sur la physiologie érectile masculine. De petites études réalisées en laboratoire (Diamond 2004, Rosen 2004), avec surveillance par RigiScan, ont

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.

rapporté des réponses érectiles dose-dépendantes au PT-141 par voie intranasale ou sous-cutanée chez des hommes en bonne santé et des hommes présentant une dysfonction érectile légère à modérée, avec un début vers ~30 minutes et une certaine activité chez les non-répondeurs aux PDE5i. Un essai pilote parallèle chez des femmes préménopausées présentant un trouble de l'excitation sexuelle a suggéré des améliorations du désir subjectif et des mesures de la réponse génitale. Les études pharmacocinétiques ont caractérisé une absorption rapide, une demi-vie courte étayant une utilisation à la demande, ainsi que des bouffées vasomotrices, des céphalées et des nausées transitoires fréquentes. Un ECR de 2008 chez des hommes atteints de DE a rapporté des résultats positifs, mais a ultérieurement fait l'objet d'une expression de préoccupation de la revue ; une étude apparentée chez des femmes a été rétractée. Ces premiers rapports ont établi une preuve de concept d'une activité prosexuelle centrale, mais étaient limités par de faibles effectifs, un cadre de laboratoire plutôt que domiciliaire, et des réserves méthodologiques dans certaines publications. Aucune donnée robuste n'a émergé concernant les personnes en bonne santé ou l'amélioration des performances. !Schéma de l'essai comportemental chez le rat Schéma du modèle animal du comportement sexuel appétitif.

Essai randomisé de phase 2b de recherche de dose chez des femmes préménopausées présentant un dysfonctionnement sexuel féminin (article clinique, 2016)

Une étude de recherche de dose de 12 semaines, randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, menée chez ~397 femmes préménopausées présentant un HSDD, un trouble de l'excitation sexuelle féminine, ou les deux, a évalué des doses sous-cutanées auto-administrées (0.75, 1.25 ou 1.75 mg) à la demande. Les bras regroupés 1.25/1.75 mg ont montré des augmentations statistiquement significatives des événements sexuels satisfaisants (+0.7 vs +0.2 par mois, p=0.018), du score total FSFI, et des réductions de la détresse FSDS-DAO par rapport au placebo. Les événements indésirables reflétaient ceux des essais ultérieurs, avec une prédominance des nausées. Cette étude a étayé la sélection de la dose de 1.75 mg pour la phase 3, tout en mettant en évidence une relation dose-réponse tant pour l'efficacité que pour la tolérance. Les limites comprenaient une population diagnostique mixte et le recours à des instruments d'auto-évaluation susceptibles de biais d'attente. !Schéma du programme d'essais cliniques Vue d'ensemble du programme pivot de développement clinique.

Essais pivots randomisés de phase 3 dans le trouble du désir sexuel hypoactif (programme RECONNECT, articles cliniques, 2019)

Deux essais de phase 3 identiques, multicentriques, randomisés, en double aveugle et contrôlés par placebo (RECONNECT 301 et 302 ; Kingsberg et al., Obstet Gynecol 2019 ; NCT02333071, NCT02338960) ont inclus 1,267 femmes préménopausées (âge moyen 39 ans, majoritairement blanches, sites aux États-Unis) présentant un HSDD acquis généralisé. Les participantes ont reçu 1.75 mg de PT-141 ou un placebo par voie sous-cutanée, à la demande, avant l'activité sexuelle, pendant 24 semaines. Les critères d'évaluation co-principaux ont été atteints dans les deux études et dans l'analyse intégrée : variation par rapport à l'inclusion du score du domaine désir de la FSFI (+0.30 et +0.42 individuellement ; +0.35 en analyse intégrée, p<0.001) et réduction du score de détresse liée au désir de la FSDS-DAO (−0.37, −0.29 ; −0.33 en analyse intégrée,

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.

p 0.005).Les bénéfices sont apparus dès la semaine 4. Les taux de répondeurs étaient plus élevés sous traitement actif (~58 % vs ~36 %). La variation du nombre d'événements sexuels satisfaisants (critère secondaire) n'a pas atteint la significativité de façon constante. Les effets étaient statistiquement robustes, mais d'ampleur absolue modeste sur les échelles déclarées par les patientes. !Schéma récapitulatif de la sécurité et de l'efficacité Schéma des résultats intégrés de sécurité et d'efficacité.

Profil de sécurité intégré, extension en ouvert, analyses en sous-groupes et rapports exploratoires (articles poolés, d'extension et cliniques, 2019–2026)

Les données de sécurité poolées du programme de développement clinique (~3,500 participantes dans 43 études) ont identifié les nausées (40 % vs 1.3 % sous placebo), les bouffées vasomotrices (20.3 %) et les céphalées (11.3 %) comme événements indésirables apparus sous traitement les plus fréquents ; la majorité étaient légers ou modérés, survenaient principalement après la première dose et diminuaient avec l'usage répété. L'arrêt pour événements indésirables était de ~8–10 % sous médicament contre ~1–2 % sous placebo. Une étude dédiée de pression artérielle ambulatoire a confirmé de faibles augmentations transitoires après la dose (~3 mmHg systolique). L'extension en ouvert de 52 semaines (Simon et al., 2019 ; n=684 incluses, 272 ayant terminé) a montré une amélioration maintenue ou supplémentaire des scores de désir, sans nouveau signal de sécurité. Les analyses en sous-groupes (âge, IMC, testostérone à l'inclusion, utilisation d'une contraception hormonale, présence d'une comorbidité d'excitation) étaient largement cohérentes avec les résultats globaux. Une petite étude de phase 2b en ouvert BREAKOUT de 2024 (n=16 ayant terminé) dans la néphropathie diabétique de type 2 a rapporté des signaux de réduction du rapport protéines urinaires/créatinine et de stabilisation de l'eGFR lorsqu'ajoutée aux soins standard, suggérant de possibles effets mélanocortines anti-inflammatoires ou protecteurs tissulaires plus larges ; ces données demeurent préliminaires et non confirmées dans des essais contrôlés de plus grande taille.

Synthèses des données probantes, réanalyses indépendantes, contexte réglementaire et limitations récurrentes (articles de revue, de réanalyse et réglementaires, 2019–2026)

Les revues d'experts et les documents réglementaires affirment que le mécanisme précis traduisant l'agonisme du MC4R en une amélioration des symptômes du HSDD demeure incomplètement élucidé, mais implique de façon plausible une modulation dopaminergique hypothalamique des voies sexuelles excitatrices. L'étiquetage de la FDA indique que l'indication est restreinte aux femmes non ménopausées présentant un HSDD non imputable à des causes médicales, psychiatriques, relationnelles ou liées à un médicament, avec des limites posologiques (maximum one dose per 24 hours and eight per month) et des mises en garde concernant une élévation transitoire de la pression artérielle, une hyperpigmentation en cas d'usage répété (effet MC1R) et des contre-indications en cas d'hypertension non contrôlée ou de maladie cardiovasculaire connue. Une réanalyse indépendante (Spielmans et al., J Sex Res 2024) a examiné l'ensemble des 11 critères d'efficacité prédéfinis des essais RECONNECT, en notant que huit n'avaient pas été intégralement publiés dans les rapports principaux ; les effets sur

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.

ceux-ci allaient de nuls à faibles, et les instruments principaux (FSFI-desire et FSDS-DAO item 13) disposent de données de validité publiées limitées spécifiquement dans les populations présentant un HSDD. Les définitions catégorielles de répondeurs sont apparues a posteriori dans certains cas. Un taux élevé d'abandons liés aux événements indésirables et des taux plus faibles de poursuite dans l'extension en ouvert parmi les participants traités par le médicament ont été soulignés. Les revues systématiques reconnaissent une significativité statistique sur les co-critères principaux, tout en caractérisant le bénéfice clinique global comme modeste compte tenu des réponses placebo généralement importantes dans les essais sur les dysfonctions sexuelles féminines, de la sensibilité des critères subjectifs au biais d'attente et de l'absence d'études confirmatoires indépendantes de grande envergure. Aucune autorisation n'existe pour les hommes, les femmes ménopausées ou l'amélioration des performances chez des personnes en bonne santé ; les données précoces sur l'ED masculine demeurent limitées et méthodologiquement hétérogènes. L'intérêt récent pour les agonistes de la mélanocortine dans des affections inflammatoires ou rénales est exploratoire.

Contexte des données probantes et limitations récurrentes

La littérature publiée sur le PT-141 en tant que composé autonome fournit l'une des bases de données cliniques les plus développées parmi les peptides de recherche dans le domaine de la fonction sexuelle, ancrée par deux essais contrôlés randomisés de phase 3, identiques et de grande envergure, étayant une autorisation réglementaire pour une indication étroitement définie. La cohérence préclinique entre les modèles comportementaux chez le rongeur et la pharmacologie des récepteurs étaye solidement un mécanisme central médié par le MC4R pour la motivation sexuelle appétitive. Toutefois, des limitations récurrentes nuancent l'interprétation : les tailles d'effet sur des critères validés mais subjectifs rapportés par les patients sont modestes (Cohen's d ~0.4 range) ; la pertinence clinique continue d'être débattue ; les nausées demeurent un obstacle important de tolérance ; la quasi-totalité des données pivots provient du programme de développement du promoteur ; et des réanalyses indépendantes ont soulevé des préoccupations concernant le rapport sélectif des résultats, la validité des critères dans la population cible et l'ampleur du bénéfice une fois l'ensemble des mesures prédéfinies pris en compte. Les données chez les hommes sont plus faibles, certains rapports précoces comportant des réserves méthodologiques ou des notes de préoccupation de revues. Aucune étude de haute qualité ne porte sur l'usage dans des populations en bonne santé ou sur l'amélioration des performances. Les signaux exploratoires dans des indications non sexuelles, telles que la néphropathie diabétique, nécessitent une confirmation indépendante dans des essais contrôlés de plus grande envergure. Dans l'ensemble, les rapports publiés établissent un profil pharmacologique caractérisé et un signal d'efficacité modeste dans le cadre autorisé, tout en soulignant les difficultés bien documentées du développement et de la mesure des traitements des troubles du désir sexuel féminin. De futures recherches indépendantes pourraient préciser davantage la pertinence translationnelle, les résultats à long terme et l'utilité potentielle dans d'autres affections sensibles à la mélanocortine.

Sources

• Kingsberg SA, et al. Bremelanotide for the Treatment of Hypoactive Sexual Desire Disorder: Two Randomized Phase 3 Trials. Obstet Gynecol. 2019;134(5):899-908. doi:10.1097/AOG.0000000000003500. PMID: 31599840. PMC6819021.

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.

• Pfaus JG, et al. Selective facilitation of sexual solicitation in the female rat by a melanocortin receptor agonist. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(27):10201-4. doi:10.1073/pnas.0400491101. PMID: 15226502.
• Molinoff PB, et al. PT-141: a melanocortin agonist for the treatment of sexual dysfunction. Ann N Y Acad Sci. 2003;994:96-102. doi:10.1111/j.1749-6632.2003.tb03167.x. PMID: 12851303.
• Clayton AH, et al. Bremelanotide for female sexual dysfunctions in premenopausal women: a randomized, placebo-controlled dose-finding trial. Womens Health (Lond). 2016. doi:10.2217/whe-2016-0018.
• Spielmans GI, Ellefson EM. Small Effects, Questionable Outcomes: Bremelanotide for Hypoactive Sexual Desire Disorder. J Sex Res. 2024;61(4):540-561. doi:10.1080/00224499.2023.2175192. PMID: 36809187.
• Clayton AH, et al. Safety Profile of Bremelanotide Across the Clinical Development Program. J Womens Health (Larchmt). 2022;31(2):171-182. doi:10.1089/jwh.2021.0191. PMID: 35147466.
• Revues complémentaires, analyses poolées et documents réglementaires (2019–2026) issus de PubMed et de l’étiquetage de la FDA.

Sources

• PT-141: a melanocortin agonist for the treatment of sexual dysfunction, 2003. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2003.tb03167.x
• Selective facilitation of sexual solicitation in the female rat by a melanocortin receptor agonist, 2004. https://doi.org/10.1073/pnas.0400491101
• Bremelanotide for the Treatment of Hypoactive Sexual Desire Disorder: Two Randomized Phase 3 Trials, 2019. https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003500
• Safety Profile of Bremelanotide Across the Clinical Development Program, 2022. https://doi.org/10.1089/jwh.2021.0191
• Small Effects, Questionable Outcomes: Bremelanotide for Hypoactive Sexual Desire Disorder, 2024. https://doi.org/10.1080/00224499.2023.2175192

Toutes les informations et tous les produits évoqués 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.

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.