Dulaglutide : agoniste du récepteur du GLP-1 dans les soins métaboliques

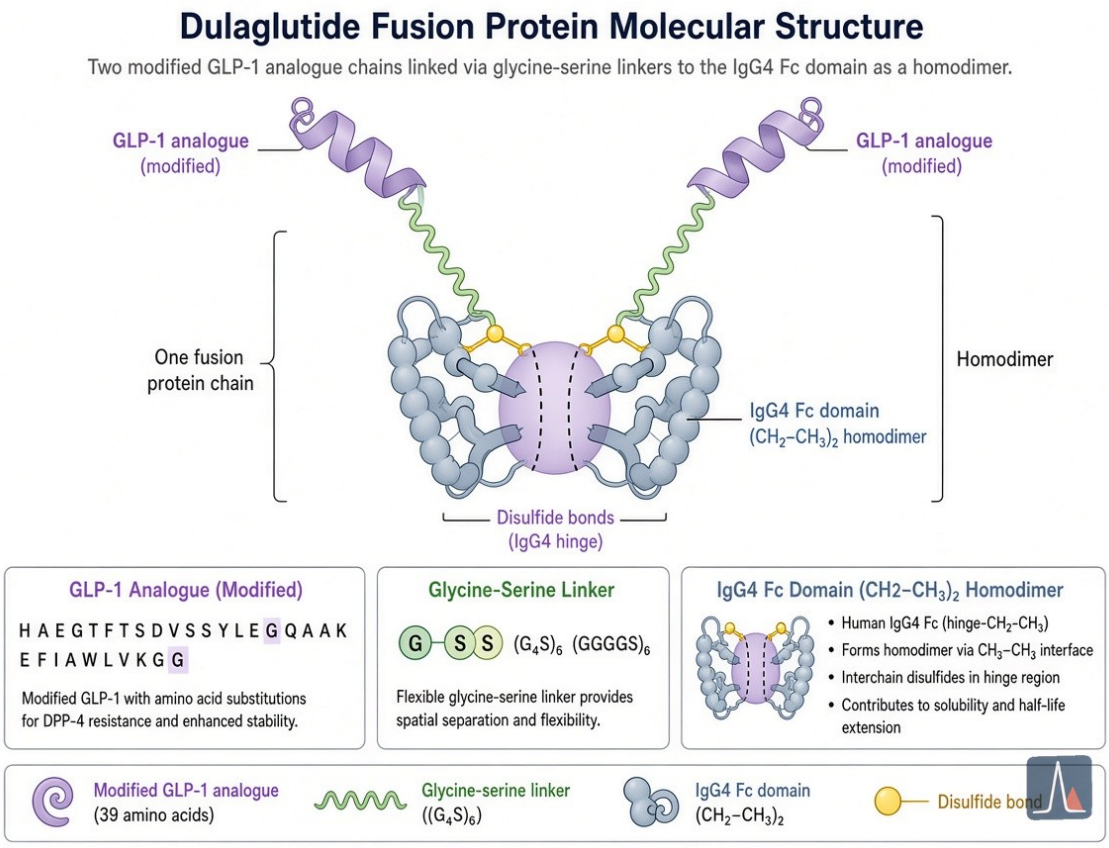
1 novembre 2026

Dulaglutide est un agoniste recombinant du récepteur du GLP-1 de type fusion Fc, conçu pour une administration hebdomadaire dans la recherche métabolique de laboratoire et clinique. Des essais randomisés font état d'améliorations glycémiques, d'une réduction du risque cardiovasculaire et d'une modeste

Dulaglutide : agoniste du récepteur du GLP-1 dans les soins métaboliques

Dulaglutide est une protéine de fusion recombinante constituée de deux chaînes identiques d'un analogue modifié du GLP-1(7–37) humain, liées de manière covalente, par des linkers flexibles glycine-sérine, au fragment Fc d'une chaîne lourde d'IgG4 humaine modifiée. Cette grande molécule homodimérique d'environ 63 kDa résiste à la dégradation par la DPP-4 et à la clairance rénale, ce qui aboutit à une demi-vie d'environ 5 jours adaptée à une administration sous-cutanée hebdomadaire. Il est principalement discuté dans les cadres des soins de premier recours, de l'endocrinologie et de la cardiologie pour la recherche sur la prise en charge du diabète de type 2, le contrôle glycémique, une réduction pondérale modeste et l'atténuation du risque cardiovasculaire. Vous devez peser soigneusement avec un clinicien les événements indésirables gastro-intestinaux transitoires prédominants (nausées, vomissements, diarrhée), le faible risque intrinsèque d'hypoglycémie lorsqu'il est utilisé sans sécrétagogues de l'insuline, les signaux de pancréatite aiguë et de maladie de la vésicule biliaire, ainsi que l'avertissement encadré relatif aux tumeurs des cellules C de la thyroïde observées dans les études de cancérogénicité chez le rongeur (contre-indiqué en cas d'antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde ou de syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type 2). Rapporter un essai chez l'humain ne constitue pas une orientation pour utiliser le matériel de recherche de cette manière. Tous les matériels de Rierink Compounds sont destinés uniquement à la recherche en laboratoire et ne sont pas des médicaments.

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.



Représentation schématique de la conception homodimérique de fusion Fc de dulaglutide.

Identité chimique et contexte du catalogue

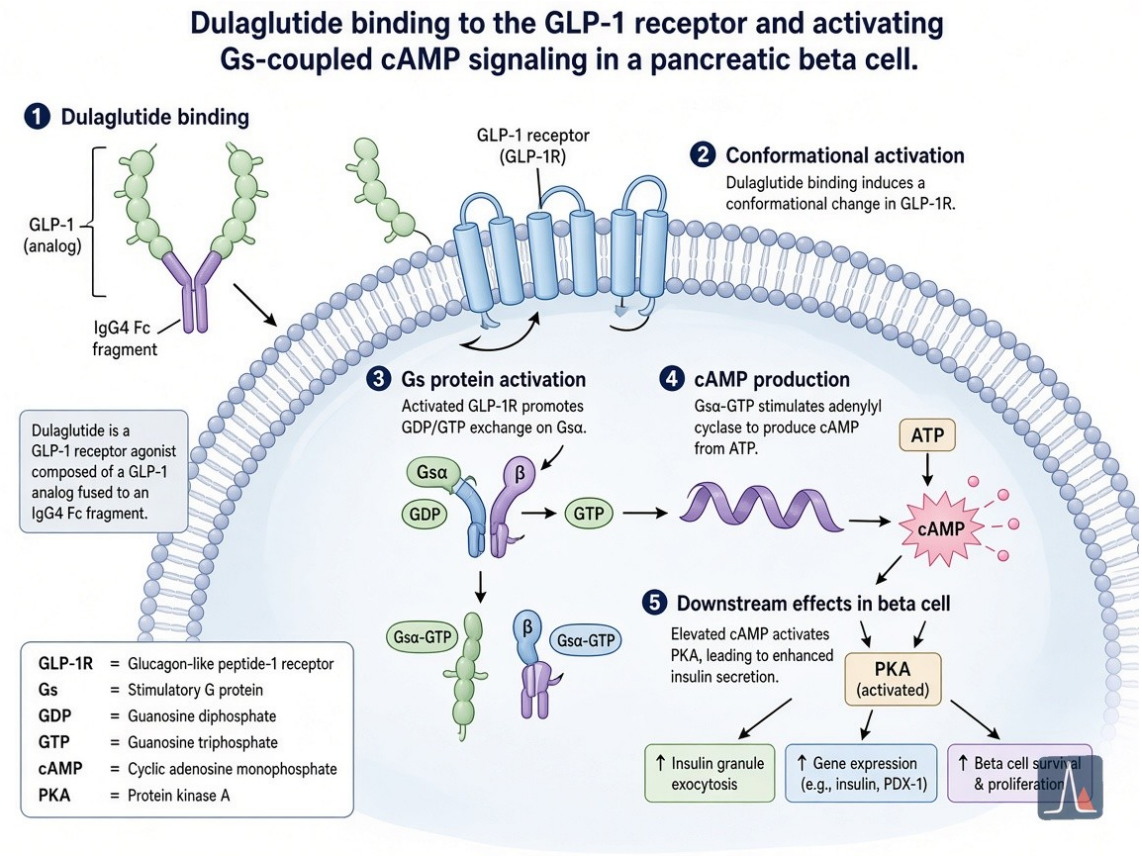
Dulaglutide (CAS 923950-08-7, LY2189265) est produit de manière recombinante dans des cellules d'ovaire de hamster chinois. Chaque monomère contient une séquence d'analogue du GLP-1 (avec les substitutions Ala8Gly, Gly22Glu et Arg36Gly pour la résistance à la DPP-4, la solubilité et une immunogénicité réduite) fusionnée à un domaine Fc d'IgG4 modifié qui abolit les fonctions effectrices. La structure résultante conserve un agonisme complet du récepteur du GLP-1 tout en prolongeant la pharmacocinétique par rapport au GLP-1 natif. Dans les contextes de laboratoire, il sert d'outil pour l'étude de la biologie des incrétines, de la signalisation des récepteurs et de la stabilité des formulations. Aucun lien direct avec une posologie ou un usage thérapeutique chez l'humain n'est fourni ici.

Découverte fondatrice, pharmacologie des récepteurs et études mécanistiques in vitro

Les premiers travaux in vitro ont établi que le dulaglutide conserve une puissance nanomolaire au niveau du récepteur du GLP-1, stimule l'accumulation d'AMPc dépendante du glucose dans des lignées de cellules bêta et induit une sécrétion d'insuline comparable à celle du GLP-1 natif dans des îlots humains isolés. Des articles méthodologiques ont caractérisé sa résistance au clivage par la DPP-4 et une cinétique d'activation du récepteur prolongée par rapport aux peptides à action plus courte. Ces études ont utilisé des lignées cellulaires transfectées, des îlots isolés de rongeurs et d'humains, ainsi que des techniques biophysiques telles que la résonance

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.

plasmonique de surface afin de cartographier la liaison et la signalisation en aval via l'adénylyl cyclase couplée à Gs. Les limites comprennent le caractère artificiel des systèmes à récepteurs surexprimés et l'absence d'un contexte physiologique complet, tel que les interactions avec les cellules entéro-endocrines ou les effets d'une exposition chronique.



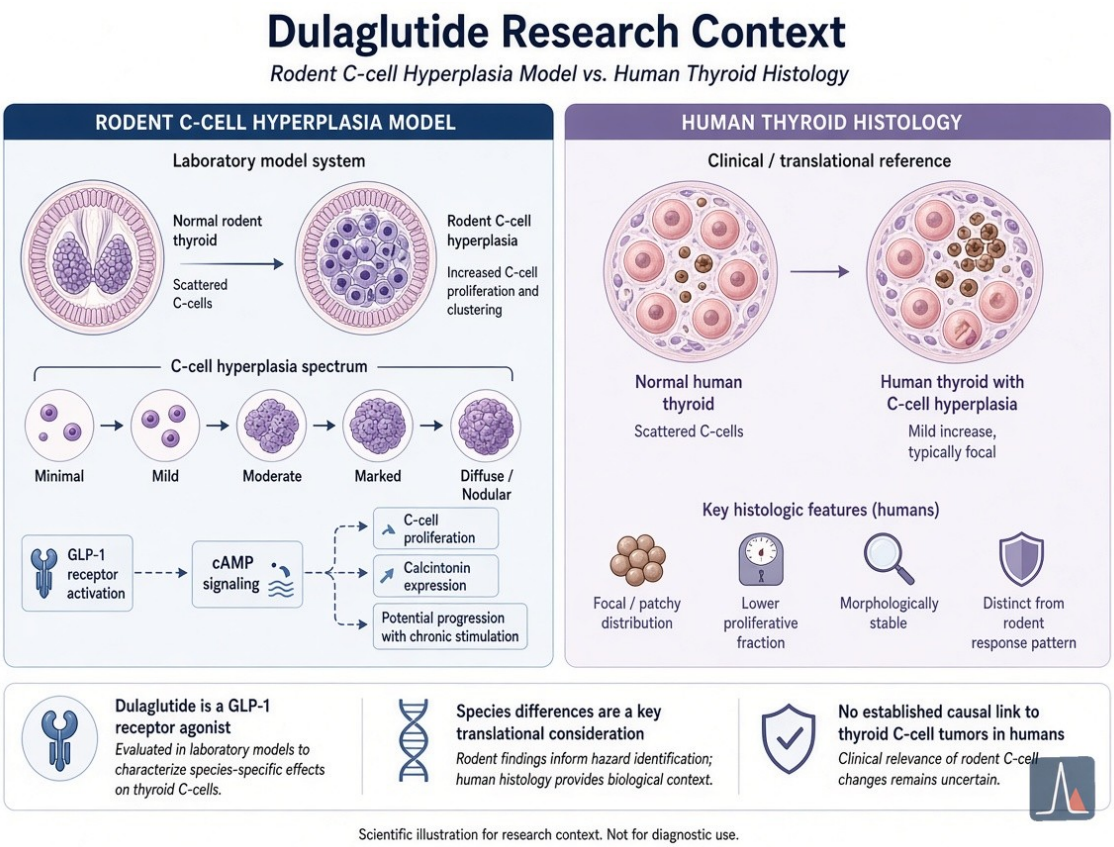
Pharmacologie in vitro du dulaglutide au niveau du récepteur du GLP-1.

Modèles animaux précliniques des effets métaboliques et de la sécurité

Des modèles de rongeurs et de primates non humains ont montré une amélioration de la tolérance au glucose, une augmentation de la sécrétion d'insuline de première et de deuxième phase, une suppression du glucagon, un retard de la vidange gastrique et une réduction modeste du poids après administration répétée de dulaglutide. Chez des souris db/db diabétiques et des rats rendus obèses par le régime, la molécule a abaissé la glycémie à jeun et postprandiale et amélioré les marqueurs de la fonction des cellules bêta. Des études de cancérogénicité chez le rat ont révélé une hyperplasie des cellules C dépendante de la dose, des adénomes et une augmentation numérique des carcinomes, ce qui a motivé l'avertissement encadré de la classe ; les souris transgéniques n'ont présenté que des modifications minimes des cellules C. Les études chez les primates ont confirmé des bénéfices métaboliques sans signaux thyroïdiens nets. Les limites de ces modèles comprennent les différences interespèces dans la biologie des cellules C (les rongeurs sont plus sensibles), des durées d'étude courtes par rapport à l'exposition sur la durée de vie humaine, et les doses élevées utilisées par rapport aux expositions cliniques. La théorie fondée sur les observations relatives aux cellules C chez le

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.

rongeur suggère une pertinence possible, mais non démontrée, pour le risque thyroïdien humain à long terme.

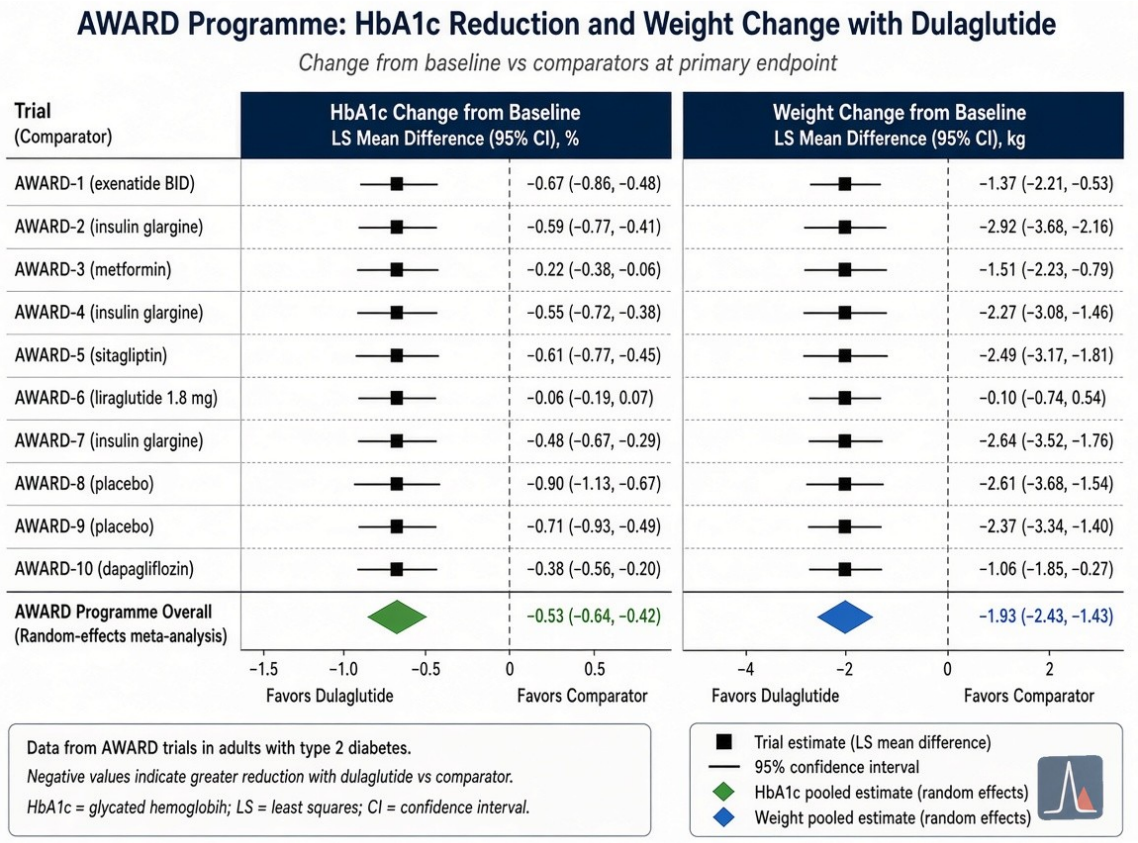


Résultats de cancérogénicité chez le rongeur éclairant des considérations théoriques relatives à la thyroïde humaine.

Programme AWARD : essais randomisés sur l’efficacité glycémique

La série AWARD d’essais contrôlés randomisés de phase 3 a évalué le dulaglutide (0.75 mg et 1.5 mg weekly) en monothérapie ou en traitement d’appoint par rapport au placebo, à la metformin, à la sitagliptin, à l’exenatide twice-daily, à l’insulin glargine et au liraglutide chez des adultes atteints de diabète de type 2. Le dulaglutide a produit de façon constante des réductions de l’HbA1c de 0.8–1.5 points de pourcentage, avec une proportion plus élevée de patients atteignant les cibles <7.0% que la plupart des comparateurs actifs (sauf le liraglutide, pour lequel il s’est montré non inférieur). Une perte de poids modeste (1–3 kg) ou une atténuation de la prise de poids a été observée, avec de faibles taux d’hypoglycémie symptomatique documentée en l’absence d’association à l’insulin ou aux sulfonylureas. Les événements gastro-intestinaux ont été les effets indésirables les plus fréquents, généralement légers à modérés et transitoires. Une méta-analyse de 21 essais contrôlés randomisés (n=20,367) a confirmé une baisse supérieure de l’HbA1c (–0.55% pour 1.5 mg) et un risque d’hypoglycémie plus faible par rapport aux témoins, avec une incidence globale plus élevée des effets indésirables, imputable aux symptômes gastro-intestinaux. Les limites comprennent des durées relativement courtes (26–52 weeks dans la plupart des cas), une sous-représentation de certains groupes ethniques et un financement par l’industrie.

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.

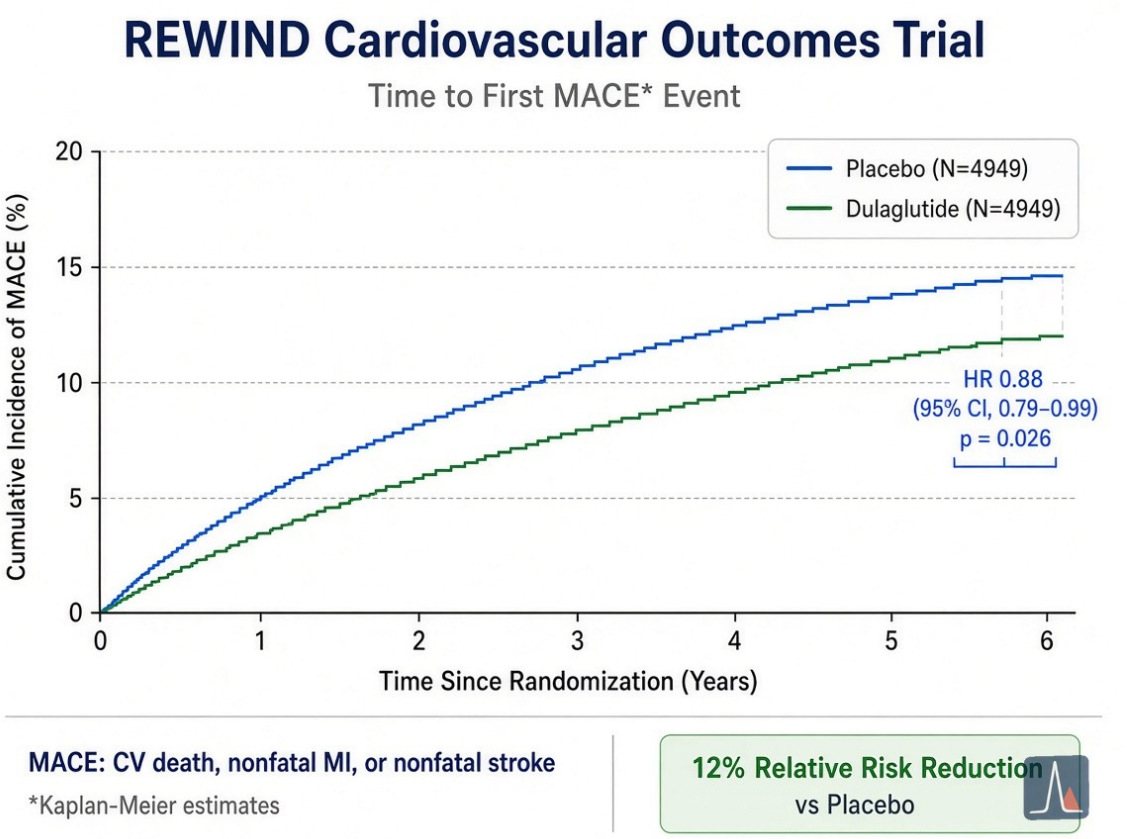


Résultats glycémiques et pondéraux issus des principaux essais randomisés.

Essai REWIND sur les critères cardiovasculaires et résultats élargis

L’essai REWIND (n=9,901, suivi médian de 5.4 years) était une étude en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo, menée chez des adultes atteints de diabète de type 2 avec ou sans maladie cardiovasculaire établie (seulement 31% avaient des antécédents de CVD). Le dulaglutide 1.5 mg once-weekly a réduit le critère principal MACE à 3 points (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal) de 13.4% à 12.0% (HR 0.88, 95% CI 0.79–0.99 ; p=0.026), principalement du fait de la réduction des accidents vasculaires cérébraux ischémiques (HR 0.76). Des analyses exploratoires ont suggéré des bénéfices rénaux (critère composite rénal HR 0.85) et de possibles effets cognitifs, bien que la mortalité toutes causes n’ait pas été significativement différente. Des événements indésirables gastro-intestinaux sont survenus chez 47.4% du bras dulaglutide contre 34.1% sous placebo. Des analyses post-hoc et groupées ultérieures ont renforcé la cohérence des effets selon l’âge, le risque initial et les traitements concomitants. Les limites comprennent une population à risque relativement faible, des lacunes dans les données de l’extension en ouvert et un biais de détection potentiel pour les événements plus légers. Des études de cohorte récentes de 2025–2026 ont constaté une protection cardiorénale comparable à celle du semaglutide et du liraglutide dans des populations réelles de diabète de type 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.



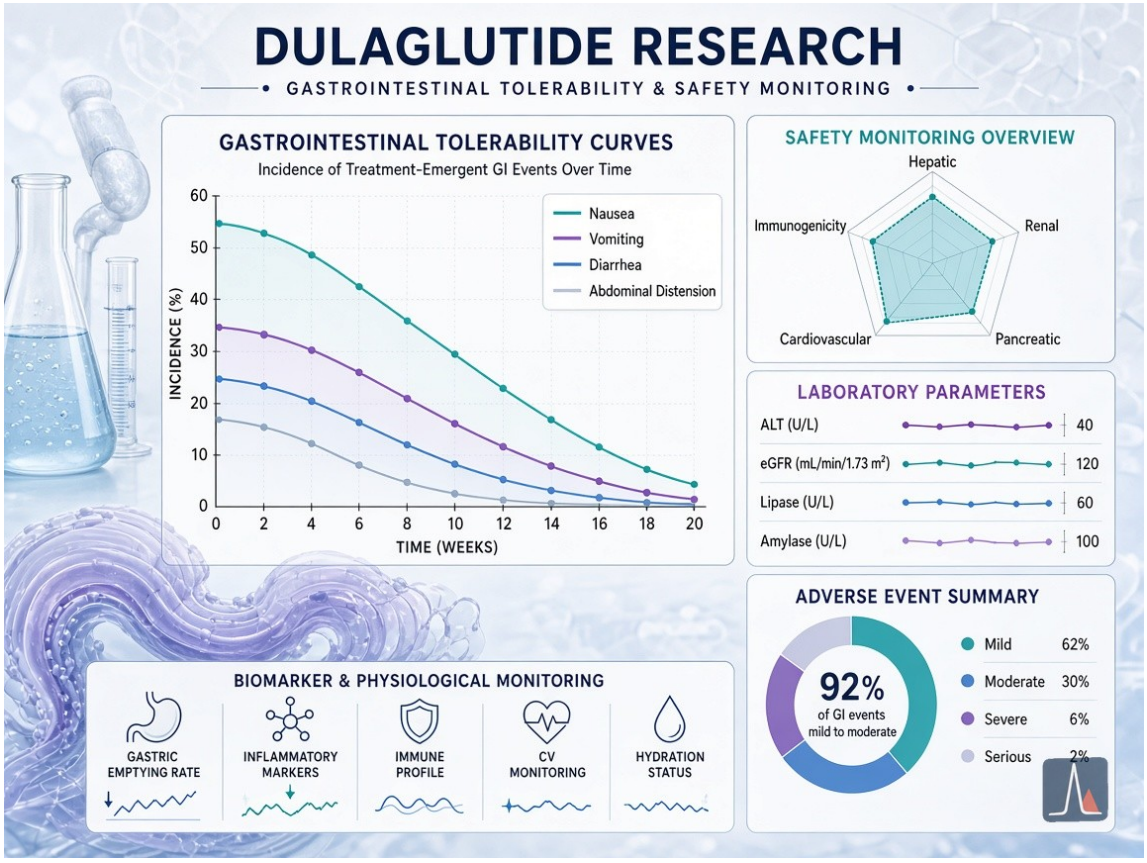
Données de réduction du risque cardiovasculaire issues de l’essai REWIND.

Profil de sécurité, tolérance et synthèses des données probantes

Les analyses poolées issues du programme AWARD et de REWIND ont montré que les événements gastro-intestinaux constituaient le principal problème de tolérance, les nausées (12–21 %), la diarrhée (13 %) et les vomissements (7–8 %) étant les plus fréquents ; les événements étaient dose-dépendants, culminaient précocement et ont conduit à un arrêt chez ~1–6 % des participants. Les taux d’hypoglycémie étaient faibles en monothérapie, mais augmentaient avec les sécrétagogues de l’insuline. L’incidence de la pancréatite aiguë était faible (environ 0,85 pour 1 000 patients-années) et comparable ou inférieure à celle des comparateurs dans les données adjudiquées, bien qu’une surveillance à l’échelle de la classe soit recommandée. Les événements vésiculaires et les complications de la rétinopathie diabétique ont présenté de faibles augmentations numériques dans certains essais, souvent liées à une amélioration glycémique rapide. Le risque de tumeur des cellules C thyroïdiennes demeure une préoccupation théorique extrapolée à partir de données chez les rongeurs ; les essais humains de grande ampleur et les méta-analyses n’ont pas démontré d’augmentation nette du carcinome médullaire de la thyroïde. Les données en vie réelle jusqu’en 2026 confirment une sécurité gastro-intestinale similaire au sein de la classe des GLP-1RA, mais des taux d’événements gastro-intestinaux graves plus élevés que ceux des inhibiteurs du SGLT2. Les revues systématiques et les méta-analyses confirment un rapport bénéfice-risque favorable pour les résultats glycémiques et cardiovasculaires, tout en soulignant la nécessité d’une discussion individualisée de la tolérance gastro-intestinale et des contre-indications. Les limites récurrentes dans la littérature comprennent le financement par l’industrie des essais pivots, un

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.

suivi court au regard de la durée des maladies chroniques, la sous-déclaration de résultats nuls ou défavorables dans certains jeux de données observationnelles, et les difficultés à distinguer les effets du médicament des complications de fond du diabète. La surveillance en cours et les études d'efficacité comparative continuent d'affiner le positionnement par rapport aux agonistes doubles GIP/GLP-1.



Aperçu des principaux signaux de sécurité et des effets gastro-intestinaux transitoires.

Sources

• Gerstein HC, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019;394(10193):121-130. doi:10.1016/S0140-6736(19)31149-3. PMID: 31189511.
• Qie S, et al. Efficacy and safety of long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 21 randomized controlled trials. Endocrine. 2020;68(3):508-517. doi:10.1007/s12020-020-02193-9. PMID: 31927749.
• Trujillo JM, et al. Safety and tolerability of once-weekly GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. J Clin Pharm Ther. 2020;45 Suppl 1:43-60. doi:10.1111/jcpt.13225. PMC7540535.
• Jendle J, et al. Efficacy and Safety of Dulaglutide in the Treatment of Type 2 Diabetes: A Comprehensive Review of the Dulaglutide Clinical Data Focusing on the AWARD Phase 3 Clinical Trial Program. Diabetes Metab Res Rev. 2016;32(8):776-790. doi:10.1002/dmrr.2810.
• Revues complémentaires et articles de caractérisation préclinique issus de PubMed et Europe PMC (2008–2026).

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.

Les chercheurs en laboratoire doivent interpréter ces résultats dans le contexte de systèmes expérimentaux contrôlés et éviter toute extrapolation à un usage thérapeutique humain. Tous les matériaux Rierink Compounds sont destinés exclusivement à la recherche en laboratoire.

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.