Rapports publiés sur Cagrilintide en tant qu’agoniste du récepteur de l’amyline

21 octobre 2026

Les articles publiés identifient cagrilintide comme un agoniste du récepteur de l’amyline à action prolongée plutôt que comme un autre peptide GLP-1 ou une incrétine double, et ces documents n’établissent rien concernant l’utilisation des flacons de recherche. Cagrilintide est destiné à la recherche en laboratoire

Rapports publiés sur Cagrilintide en tant qu’agoniste du récepteur de l’amyline

Les articles publiés identifient cagrilintide comme un analogue de l’amyline à action prolongée et un agoniste de son récepteur (parfois désigné comme agoniste double des récepteurs de l’amyline et de la calcitonine, ou DACRA) plutôt que comme un agoniste du récepteur du GLP-1 ou un peptide incrétine double tel que semaglutide, tirzepatide ou retatrutide. L’amyline est une hormone des cellules bêta pancréatiques de 37 acides aminés, cosécrétée avec l’insuline, qui agit principalement dans l’area postrema du rhombencéphale pour favoriser la satiété, ralentir la vidange gastrique et supprimer la sécrétion postprandiale de glucagon. Cagrilintide a été conçu avec une modification lipidique N-terminale et des changements de séquence afin d’améliorer la solubilité, de réduire la propension à la fibrillation et de prolonger la demi-vie en vue d’une administration hebdomadaire, tout en conservant une pharmacologie de type amyline.

Les documents indexés, y compris les articles de chimie du développement, les études de biologie structurale, les expériences précliniques de knock-out de récepteur et les essais cliniques randomisés, le qualifient de façon constante d’agoniste du récepteur de l’amyline. Il est fréquemment étudié en association à dose fixe avec l’agoniste du récepteur du GLP-1 semaglutide (sous le nom de CagriSema), précisément parce que les deux voies sont complémentaires plutôt que redondantes. Les rapports cliniques décrivent des différences entre bras assignés concernant la variation en pourcentage du poids corporel, l’HbA1c et l’incidence des événements indésirables par rapport au placebo ou à des comparateurs actifs chez des adultes présentant un surpoids, une obésité ou un diabète de type 2. Chaque résumé ci-dessous nomme le type d’étude et indique une limitation consignée. Il s’agit d’observations issues d’études publiées de développement pharmaceutique. Le fait de rapporter un essai chez l’humain ne constitue pas une indication d’utiliser le matériel de recherche de cette manière. Cagrilintide est destiné 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.

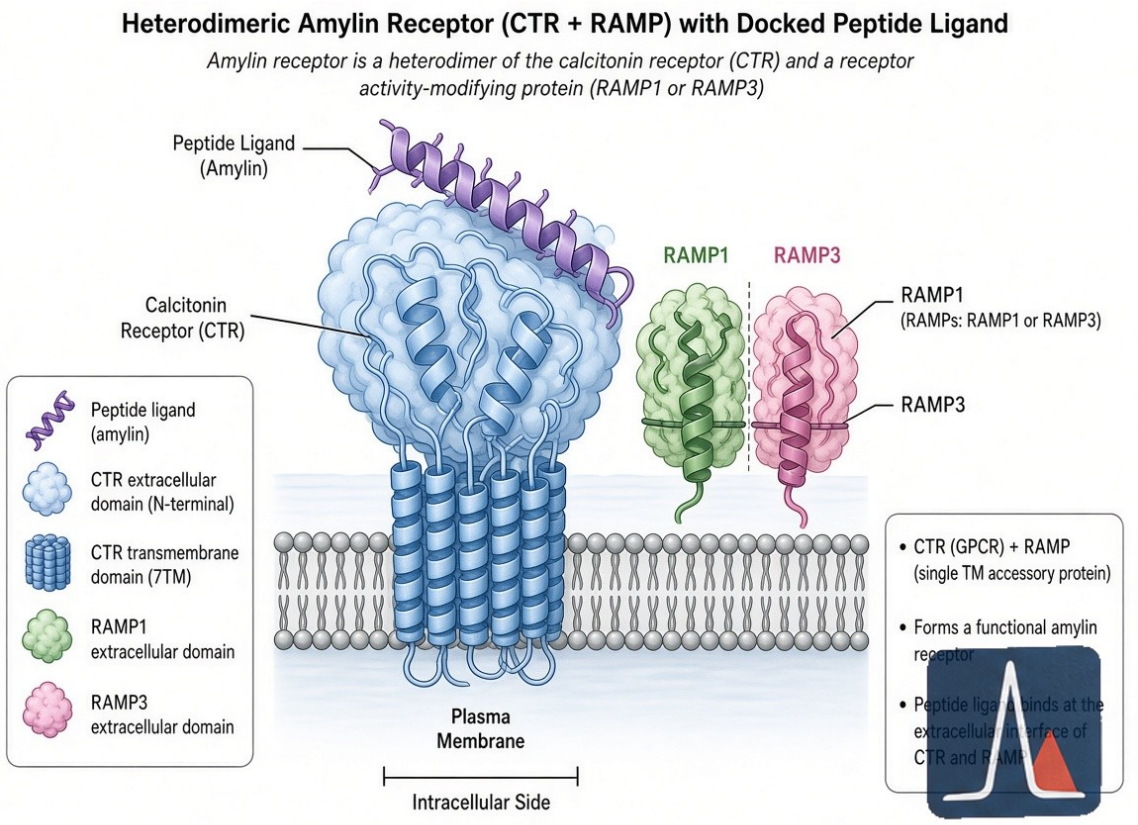


Figure 1. Représentation du complexe du récepteur de l'amyline (CTR + RAMP) que cagrilintide active selon les études structurales et fonctionnelles publiées.

Pharmacologie des récepteurs et études structurales (articles in_vitro et de méthode, 2025)

Plusieurs articles de 2025 ont utilisé la cryomicroscopie électronique pour résoudre les structures du cagrilintide lié aux états actifs couplés à Gs du récepteur de la calcitonine (CTR) et des trois complexes récepteurs de l'amyline (AMY1R = CTR+RAMP1, AMY2R = CTR+RAMP2, AMY3R = CTR+RAMP3). Les structures ont montré un mode de liaison de type amyline dit « bypass », dans lequel l'extrémité C-terminale du peptide interagit avec le domaine extracellulaire tandis que l'hélice N-terminale interagit avec le faisceau transmembranaire. Les caractéristiques moléculaires clés comprenaient un pont salin intramoléculaire (Glu14-Arg17) stabilisant la conformation hélicoïdale, l'ancrage de Phe23 à l'interface transmembranaire-micelle et l'interaction de Pro37 avec le domaine extracellulaire du récepteur. Des essais fonctionnels de l'AMPc ont confirmé une puissance de signalisation Gs non sélective au niveau des récepteurs CTR et AMY, avec une activité limitée au niveau des récepteurs du CGRP ou de l'adrénomédulline. Ces données distinguent le cagrilintide des mimétiques des incrétines qui ciblent les récepteurs du GLP-1 ou du GIP.

Une étude parallèle de 2025 publiée dans eBioMedicine, menée chez des souris obèses induites par le régime et des animaux knockout pour RAMP1/3, a démontré que les réductions de la prise alimentaire, du poids corporel et de la masse grasse relative induites par le cagrilintide, ainsi que l'activation neuronale dans l'area postrema, nécessitaient la présence des récepteurs

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.

AMY1 et AMY3. Chez les souris knockout, l'effet de perte de poids était aboli ou nettement atténué, tandis que la calcitonine de saumon présentait un comportement différent. Ces résultats sont cohérents avec la physiologie de l'amyline, mais se limitent à des modèles de rongeurs. Limitation : la biologie structurale in vitro, les essais de signalisation sur cellules et les expériences précliniques de courte durée chez le rongeur ne permettent pas de prédire l'occupation des récepteurs humains, l'efficacité à long terme ni la sécurité chez l'humain. Il est plausible qu'une modulation sélective de la signalisation de l'amyline dans le rhombencéphale puisse influencer l'équilibre énergétique humain ; cela demeure théorique.

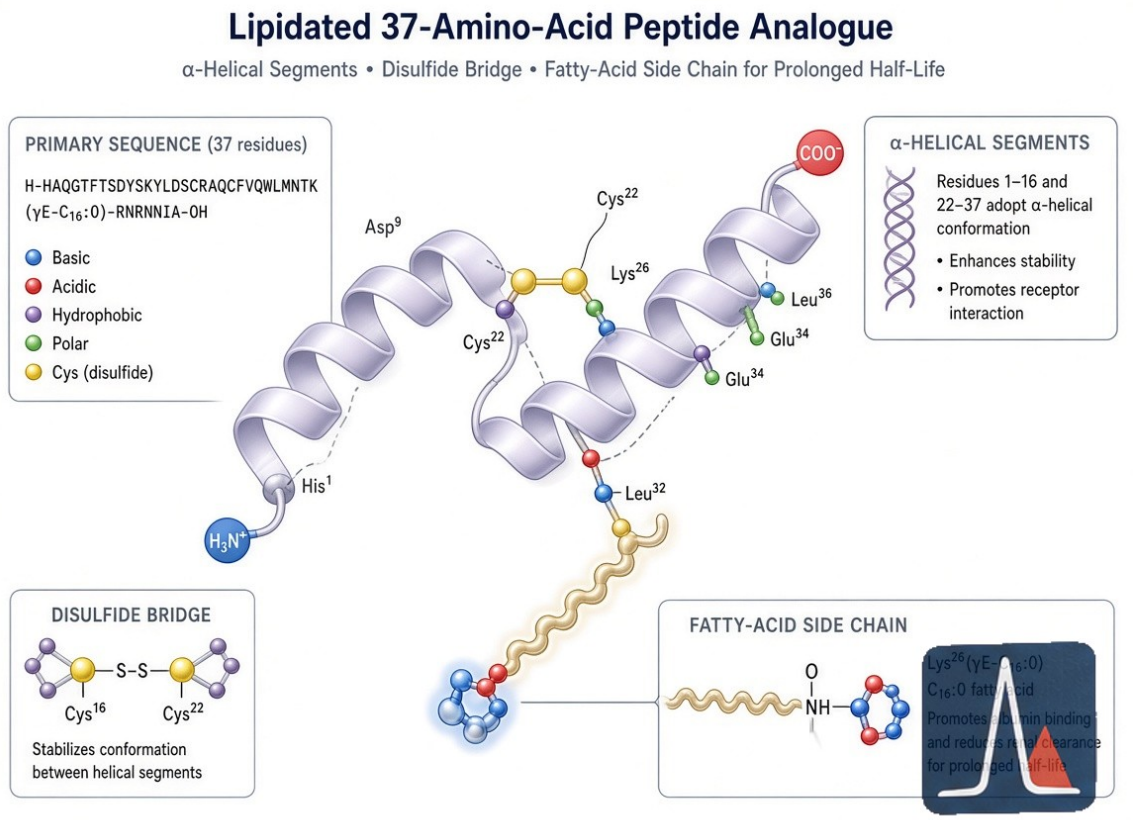


Figure 2. Représentation stylisée de la structure de l'analogue de l'amyline à action prolongée, mettant en évidence les caractéristiques permettant l'engagement du récepteur et la pharmacocinétique.

Essai de phase 2 de recherche de dose en monothérapie dans le surpoids et l'obésité (essai clinique randomisé en double aveugle contrôlé par placebo et par liraglutide, 2021)

Lau et al. (Lancet, PMID 34798060, DOI 10.1016/S0140-6736(21)01751-7) reported a multicentre phase 2 trial that randomised 706 adults with overweight or obesity (BMI 27kg/m² with comorbidities or 30kg/m², without diabetes) to once-weekly subcutaneous cagrilintide (0.3, 0.6, 1.2, 2.4 or 4.5 mg), liraglutide 3.0 mg daily or placebo for 26 weeks after dose escalation, together with lifestyle intervention. Using the trial-product estimand, mean percentage weight loss ranged from 6.0 % to 10.8 % across cagrilintide doses versus 3.0 % with placebo (estimated treatment differences 3.0–7.8 percentage points, all p<0.001). The 4.5 mg dose produced 10.8 %

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.

loss versus 9.0 % with liraglutide (estimated treatment difference 1.8 percentage points, p=0.03). Gastrointestinal disorders (nausea, constipation, diarrhoea) were the most frequent adverse events and occurred in a dose-related manner (41–63 % vs 32 % placebo); most were mild-to-moderate and transient. Permanent discontinuation due to adverse events occurred in approximately 10 % of participants across groups.

Les auteurs ont conclu que les résultats étayent la poursuite du développement de molécules dotées de mécanismes nouveaux pour la gestion du poids. Limitation : il s'agissait d'une étude de phase 2 de recherche de dose d'une durée de 26 semaines dans une population sélectionnée sans diabète ; elle n'était pas dimensionnée pour les événements rares, les critères cardiovasculaires ou le maintien du poids à long terme. Les travaux d'enregistrement ultérieurs se sont largement concentrés sur l'association à dose fixe avec le semaglutide. Le dossier ne fournit aucune information sur la pureté des flacons de recherche, la stabilité ou l'administration chez l'humain.

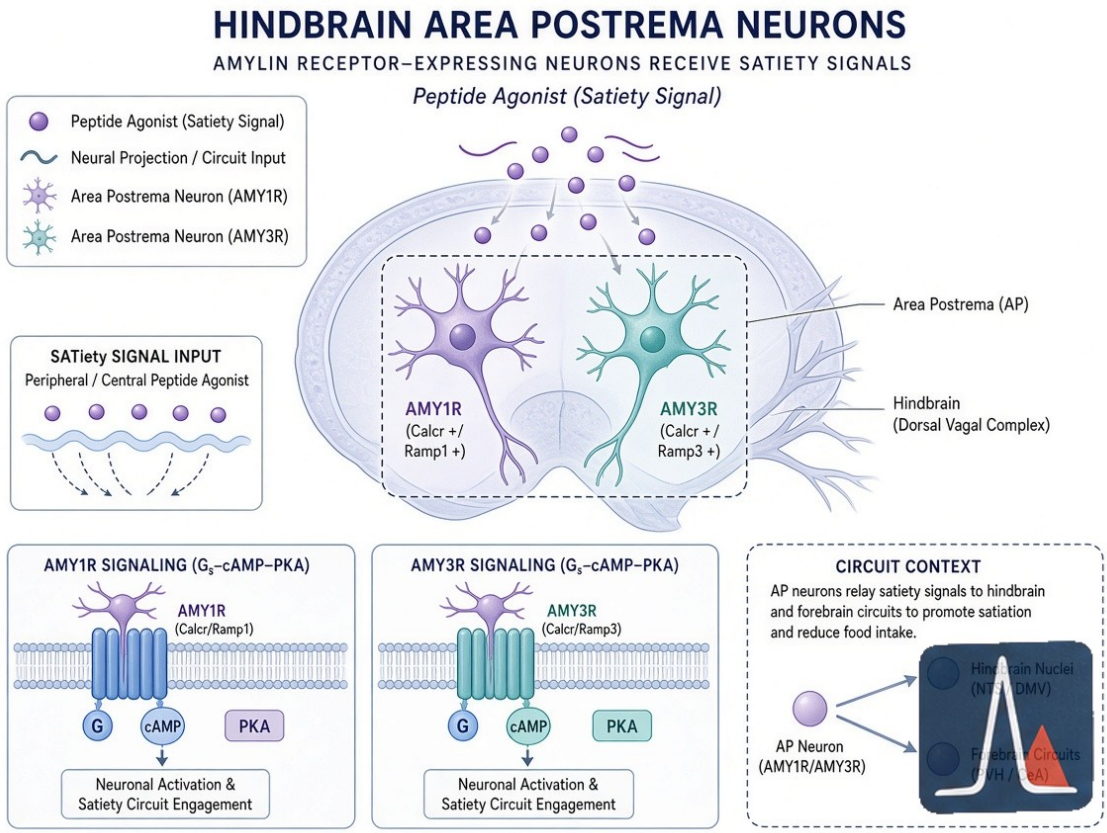


Figure 3. Schéma de l'area postrema et du complexe vagal dorsal, où des études précliniques publiées situent l'action satiétogène principale des agonistes des récepteurs de l'amyline.

Essais de phase 3 en association avec Semaglutide (CagriSema) dans le diabète de type 2 et l'obésité (plusieurs essais cliniques randomisés en double aveugle, contrôlés par placebo ou par comparateur actif, 2025–2026)

Plusieurs publications de 2025–2026 dans le New England Journal of Medicine, The Lancet et

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.

Lancet Diabetes & Endocrinology ont décrit les programmes de phase 3 REDEFINE (axé sur l'obésité) et REIMAGINE (axé sur le diabète de type 2). Dans REIMAGINE 1 (diabète de type 2 précoce chez des patients naïfs de traitement, 40 semaines), CagriSema en administration hebdomadaire (cagrilintide 2.4 mg + semaglutide 2.4 mg ou 1.0 mg + 1.0 mg) a produit des réductions de l'HbA1c de −1.8 et −1.5 points de pourcentage contre −0.1 avec le placebo, et des réductions du poids corporel de −13.8 % et −11.8 % contre −1.4 % (toutes les différences de traitement estimées par rapport au placebo étant statistiquement significatives, p<0.0001). Dans REIMAGINE 2 (patients sous metformine ± inhibiteur des SGLT2, 68 semaines), CagriSema 2.4/2.4 mg s'est montré supérieur au semaglutide 2.4 mg seul tant pour l'HbA1c (−1.91 contre −1.75 points de pourcentage) que pour le poids (−14.2 % contre −10.2 %). Dans REIMAGINE 3 (en ajout à l'insuline basale), une supériorité similaire par rapport au placebo a été observée, sans augmentation de l'hypoglycémie. Les essais parallèles REDEFINE menés chez des adultes présentant une obésité (avec ou sans diabète de type 2) ont rapporté des pertes de poids moyennes de 13.7–20.4 % avec CagriSema contre environ 3 % avec le placebo à 68 semaines, avec des proportions élevées atteignant une perte 15% ou 20%. Des événements indésirables gastro-intestinaux sont survenus chez 70–80 % des participants sous traitement actif (contre ~35 % sous placebo) ; il s'agissait principalement de nausées, de vomissements, de diarrhée ou de constipation, et ils étaient pour la plupart transitoires et d'intensité légère à modérée. Les taux d'arrêt dus aux événements indésirables sont demeurés faibles et comparables à ceux du placebo dans de nombreuses analyses.

Ces essais ont systématiquement consigné des modifications cardiométaboliques favorables (tour de taille, pression artérielle, lipides) en tant que critères secondaires. Limite : il s'agissait dans tous les cas d'essais d'enregistrement financés par le promoteur, menés dans des populations définies par le protocole, recevant une intervention structurée sur le mode de vie et un traitement de fond ; le suivi fini (40–68 semaines), les critères d'inclusion sélectionnés et l'utilisation d'une association pharmaceutique à dose fixe limitent la généralisabilité. Des données dédiées sur les résultats cardiovasculaires et la sécurité à très long terme restent à l'étude dans des programmes en cours. Les bras de monothérapie ou les sous-analyses de ces essais ont montré des effets significatifs mais généralement moindres que ceux de l'association, ce qui renforce la justification d'un mécanisme complémentaire. Aucun de ces documents ne porte sur du matériel en flacon de recherche.

Il est plausible qu'une activation concomitante des voies de l'amyline et du GLP-1 puisse produire des signaux de satiété additifs chez l'humain ; il s'agit d'une inférence théorique tirée des schémas des essais et des données précliniques de complémentarité, et non d'une propriété démontrée d'un quelconque flacon.

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.

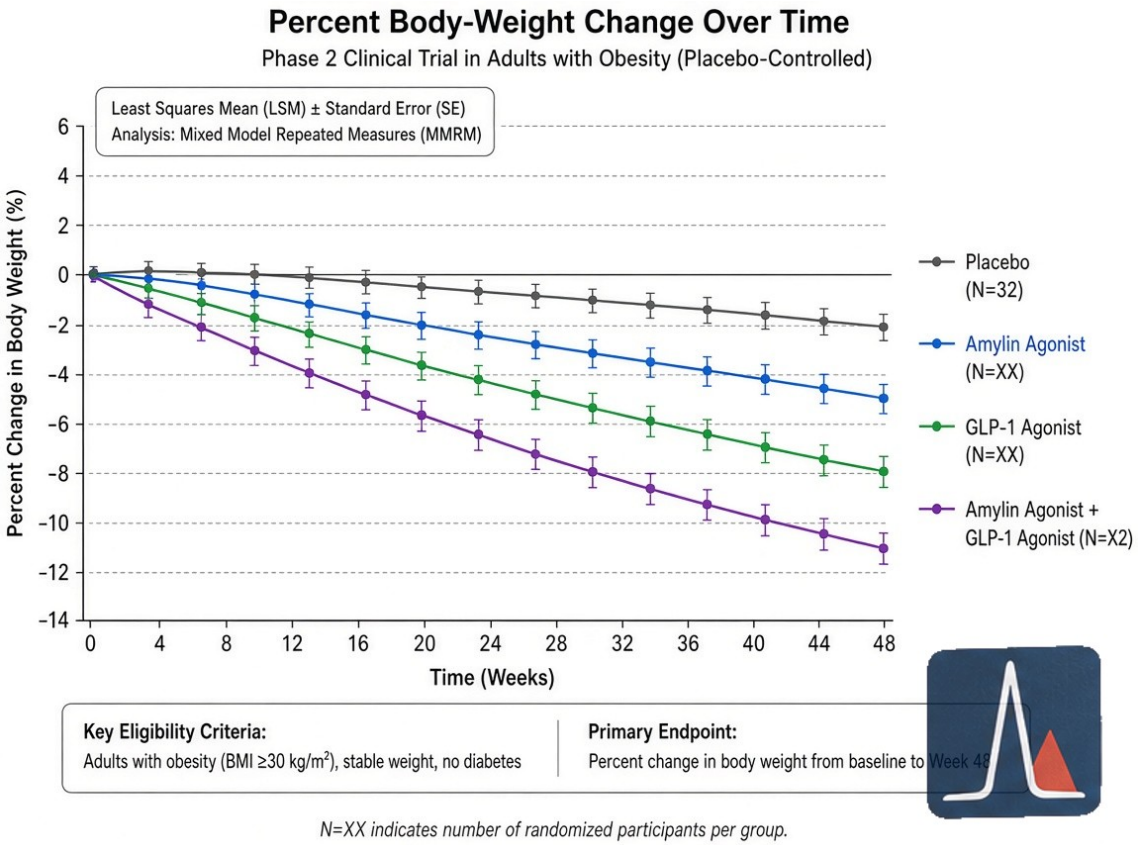


Figure 4. Représentation conceptuelle des trajectoires de poids corporel selon le bras assigné, rapportées dans les essais de phase 2 et de phase 3 portant sur le cagrilintide et CagriSema.

Synthèse des données et contexte de recherche

Dans l'ensemble de la littérature citée, le cagrilintide est uniformément présenté comme un agoniste des récepteurs de l'amyline. Aucun article examiné ici ne le confond avec les mimétiques des incrétines ; le programme CagriSema repose au contraire explicitement sur le postulat de circuits du rhombencéphale et de l'hypothalamus non chevauchants. Les travaux précliniques et structuraux fournissent un ancrage mécanistique, tandis que les rapports cliniques apportent des estimations quantitatives de l'ampleur de l'effet dans des cohortes définies, ainsi que des données de tolérance dominées par les effets de classe gastro-intestinaux. Les observations défavorables ou nulles sont systématiquement rapportées : augmentations dose-dépendantes des nausées, taux d'arrêt modestes, absence de plateau de perte de poids dans les études plus courtes, et nécessité de données de résultats à plus long terme. Aucune étude humaine résumée ici n'a évalué de matériel de qualité recherche ou composé, et aucune n'a revendiqué une autorisation réglementaire ni une sécurité étendue pour un usage hors essai.

L'ensemble des données demeure celui d'un agent pharmaceutique expérimental en phase avancée de développement. Les chercheurs qui utilisent le cagrilintide en laboratoire doivent interpréter les résultats publiés strictement dans le contexte des modèles, des populations et des formulations réellement testés. De futurs articles pourront affiner la compréhension de la sélectivité des sous-types de récepteurs, des issues cardiométaboliques à long terme ou des

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.

stratégies d'association, mais les données actuelles ne fournissent aucun fondement pour une extrapolation aux flacons de recherche.

Cagrilintide est destiné uniquement à la recherche en laboratoire.

Sources

• Lau DCW, Erichsen L, et al. Once-weekly cagrilintide for weight management in people with overweight and obesity: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled and active-controlled, dose-finding phase 2 trial. *Lancet*. 2021;398(10317):2160-2172. doi:10.1016/S0140-6736(21)01751-7. PMID: 34798060.
• Aroda VR, et al. Efficacy and safety of once-weekly cagrilintide-semaglutide (CagriSema) in adults with type 2 diabetes inadequately controlled on diet and exercise (REIMAGINE 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3a study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2026. doi:10.1016/S2213-8587(26)00126-9.
• Articles correspondants REIMAGINE 2 et REIMAGINE 3 (Buse, Rosenstock et al., *Lancet Diabetes Endocrinol* et *Lancet*, 2026).
• Garvey WT, et al. Cagrilintide-Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2025. doi:10.1056/NEJMoa2502082.
• Cao J, et al. Structural and dynamic features of cagrilintide binding to calcitonin and amylin receptors. Nat Commun. 2025. PMC11982234.
• Carvas AO, et al. Cagrilintide lowers bodyweight through brain amylin receptors 1 and 3. *eBioMedicine*. 2025. doi:10.1016/j.ebiom.2025.105836.
• Kruse T, et al. Development of cagrilintide (AM833). *J Med Chem*. 2021 (article de chimie du développement).

Des articles supplémentaires sur le mécanisme et des méta-analyses indexés sur PubMed ou Europe PMC (2025–2026) ont été consultés afin de vérifier la cohérence de la classification des récepteurs. Toutes les citations relèvent de la littérature primaire ou de rapports d'essais directs. Aucune source issue de boutiques, de forums ou non évaluée par les pairs n'a été utilisée.

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.

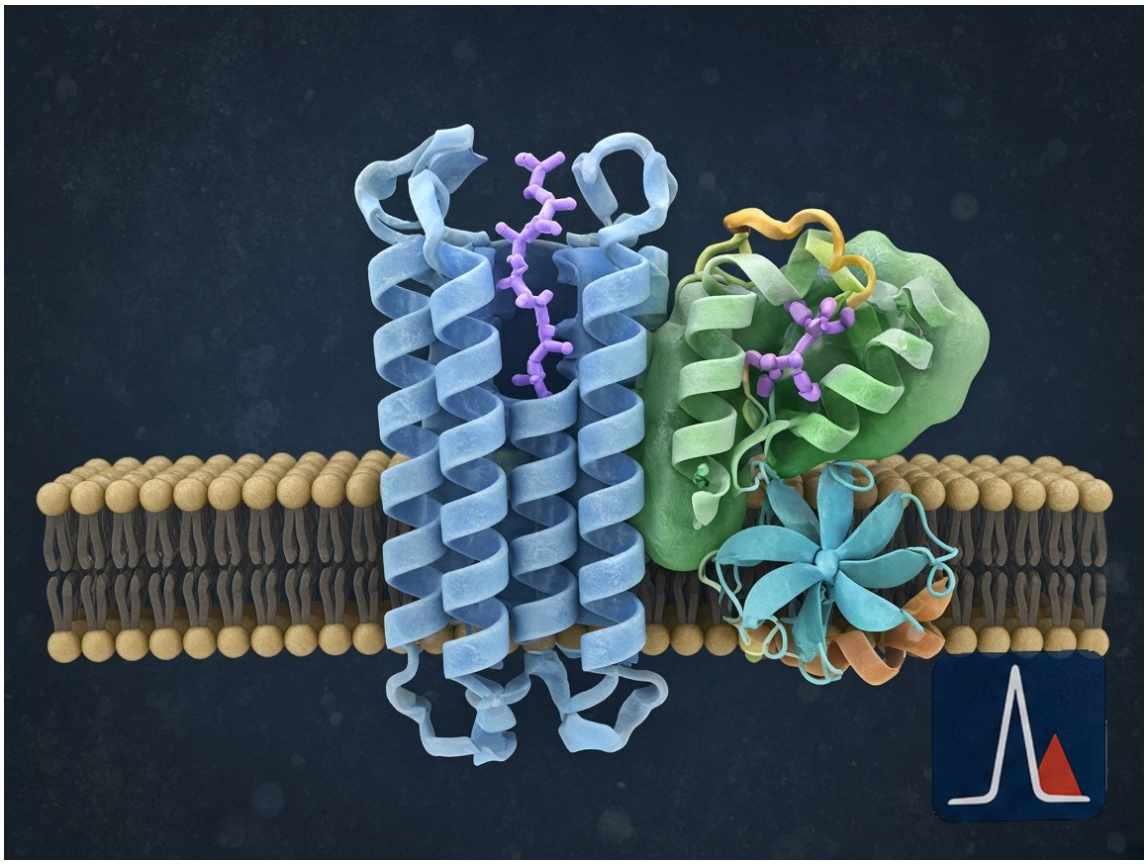


Figure 5. Représentation stylisée des caractéristiques structurales observées dans des études de cryo-EM publiées portant sur la cagrilintide liée aux récepteurs de l’amyline et de la calcitonine.

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.