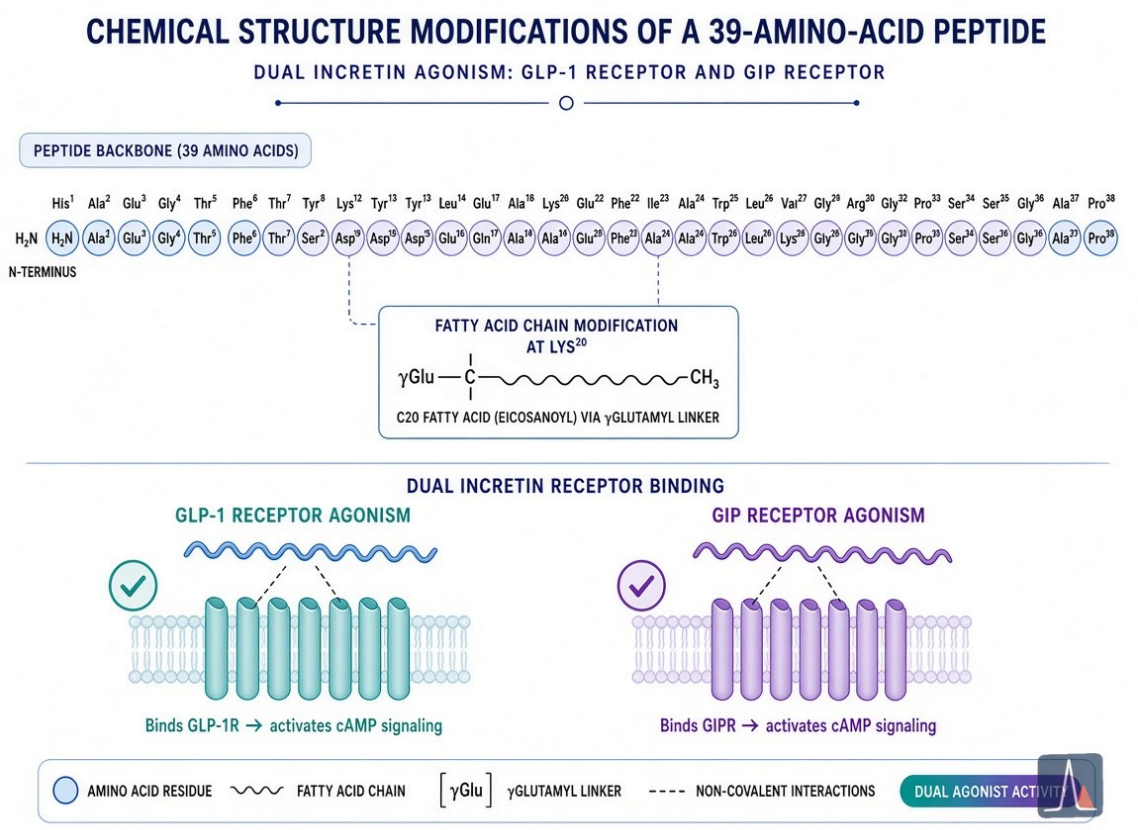
Rapports publiés sur Tirzepatide

26 octobre 2026

Les articles précliniques et cliniques indexés décrivent le tirzepatide comme un double agoniste des récepteurs GIP/GLP-1, étudié pour des mesures liées à la glycémie et au poids. Les rapports documentent des réductions substantielles de l'HbA1c (jusqu'à 2.6%) et du poids corporel (15-21% dans les principales

Les articles précliniques et cliniques indexés décrivent le tirzepatide (LY3298176) comme un double agoniste unimoléculaire des récepteurs du polypeptide insulinotrope dépendant du glucose (GIP) et du peptide-1 de type glucagon (GLP-1). Il est étudié principalement pour le contrôle glycémique, la perte de poids, la sensibilité à l'insuline, ainsi que pour des résultats cardiométaboliques et de protection des organes dans des modèles de diabète de type 2 et d'obésité. Ces documents se distinguent de la littérature déjà présentée sur les incrétines simples (p. ex. semaglutide, liraglutide, dulaglutide), les analogues de la GHRH (tesamorelin) et les peptides mitochondriaux (MOTS-c, SS-31).

Tirzepatide est destiné exclusivement à la recherche en laboratoire. Le compte rendu de ces essais humains publiés ne constitue en aucun cas une indication d'administrer le matériel de recherche de cette manière.



Représentation schématique des caractéristiques moléculaires du tirzepatide permettant le double agonisme 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.

Identité chimique et contexte du catalogue

Le tirzepatide est un peptide linéaire synthétique de 39 acides aminés fondé sur la séquence du GIP. Les modifications principales comprennent des substitutions par l'acide α-aminoisobutyrique (Aib) aux positions 2 et 13 pour la résistance à la DPP-4, un fragment diacide gras en C20 fixé, par l'intermédiaire d'un acide γ-glutamique et de deux unités de liaison d'acide 8-amino-3,6-dioxaoctanoïque (OEG), à la lysine 20 afin de favoriser la liaison à l'albumine et une pharmacocinétique hebdomadaire (demi-vie ~5 days), ainsi qu'une amidation C-terminale. La masse moléculaire est d'environ 4813 Da.

Des études in vitro et structurales l'établissent comme un agoniste déséquilibré, avec une puissance quasi native au GIPR mais une affinité/puissance réduite d'un facteur ~5 au GLP-1R, associée à une signalisation biaisée au niveau de ce dernier (génération préférentielle d'AMPc plutôt que recrutement de la β-arrestine, et internalisation réduite du récepteur). Dans le contexte du catalogue Rierink, Tirzepatide est proposé comme composé de recherche pour l'investigation en laboratoire de la pharmacologie des récepteurs à double incrétine et de la signalisation métabolique. Il se distingue des peptides catalogués à incrétine unique, des triple-agonistes, des analogues de la GHRH ou des peptides d'origine mitochondriale.

Découverte fondatrice et études de pharmacologie in vitro des récepteurs doubles (in_vitro et articles méthodologiques, 2018–2022)

The foundational discovery paper (Coskun et al., 2018) described engineering of GLP-1 activity into the GIP sequence to create LY3298176. Subsequent detailed pharmacological characterization (Willard et al., JCI Insight, 2020, doi:10.1172/jci.insight.140532) in HEK293 cells stably expressing human receptors demonstrated that tirzepatide has binding affinity and cAMP potency at the GIPR comparable to native GIP(1-42), but approximately five-fold weaker affinity and biased agonism at the GLP-1R. Bias favored Gs-cAMP signaling over β-arrestin-1 recruitment and produced less receptor internalization than native GLP-1. Occupancy modeling suggested clinical doses engage GIPR to a substantially greater degree than GLP-1R.

Des études de cryo-EM et de dynamique moléculaire (Zhao et al., Nat Commun, 2022; related PNAS 2022 papers) ont élucidé la base structurale : la modification lipidique et des éléments de séquence spécifiques (y compris la tyrosine N-terminale) permettent des interactions spécifiques du récepteur et une flexibilité conformationnelle qui sous-tendent le profil déséquilibré et biaisé. Des articles méthodologiques sur îlots et cellules ont confirmé une sécrétion d'insuline dépendante du glucose accrue via les deux récepteurs et une modulation des voies métaboliques en aval. Ces résultats in vitro ont fourni la justification mécanistique pour poursuivre la molécule dans des modèles de maladies métaboliques. Les limites de ces études comprennent le recours à des systèmes de surexpression recombinante qui peuvent ne pas reproduire pleinement la densité native des récepteurs, le trafic ou l'hétérodimérisation dans les tissus humains.

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.

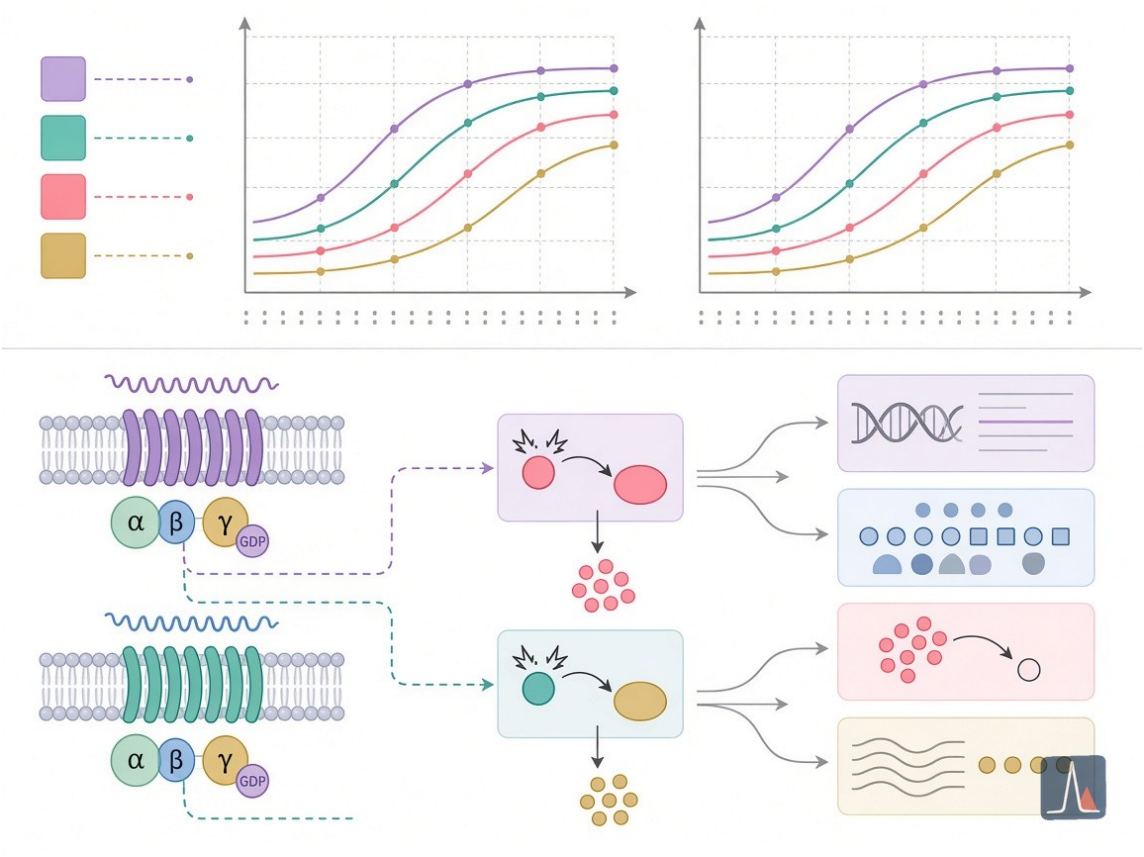


Schéma des études fondatrices de pharmacologie in vitro des récepteurs doubles.

Modèles animaux précliniques d’obésité, de sensibilité à l’insuline et de protection des organes (articles animaux, 2018–2026)

In diet-induced obese (DIO) mice, tirzepatide produced greater reductions in body weight, food intake, and fat mass than selective GLP-1R agonists at matched weight loss. Hyperinsulinemic-euglycemic clamp studies (Samms et al., J Clin Invest, 2021, doi:10.1172/JCI146353) demonstrated improved systemic insulin sensitivity, with a weight-independent component mediated by GIPR agonism. This involved enhanced glucose disposal in white adipose tissue and upregulation of genes involved in glucose, lipid, and branched-chain amino acid catabolism in brown adipose tissue. GIPR knockout or selective antagonist studies confirmed the contribution of GIPR signaling.

Chez des souris db/db déficientes en récepteur de la leptine, tirzepatide a amélioré l’expression génique des cellules β, la densité des granules d’insuline et la sécrétion d’insuline stimulée par le glucose, et a réduit la stéatose hépatique et l’inflammation dans une plus grande mesure que semaglutide lors de comparaisons directes (Iwamoto et al., 2024). D’autres rapports précliniques ont documenté des effets favorables sur la dépense énergétique, la polarisation des macrophages du tissu adipeux, la réversion du dysfonctionnement du tissu adipeux brun dans des modèles obèses diabétiques déficients en œstrogènes, des réductions de la graisse hépatique dans des modèles de type MASH, ainsi que des signaux de cardioprotection et de neuroprotection. Des bénéfices ont été observés à la fois sur des voies dépendantes du poids et sur des voies directement médiées par les 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.

Bien que constamment favorables pour les critères métaboliques, ces études animales présentent des limites, notamment la transposition de la physiologie du rongeur à celle de l'humain (différences d'expression du GIPR et de biologie des incrétines), des durées courtes par rapport à la maladie humaine chronique, et l'utilisation prédominante de jeunes animaux mâles. Des résultats nuls ou limités au contexte dans certains modèles ont souligné que l'efficacité maximale requiert les deux récepteurs et est atténuée par la désensibilisation des récepteurs ou par invalidation génétique.

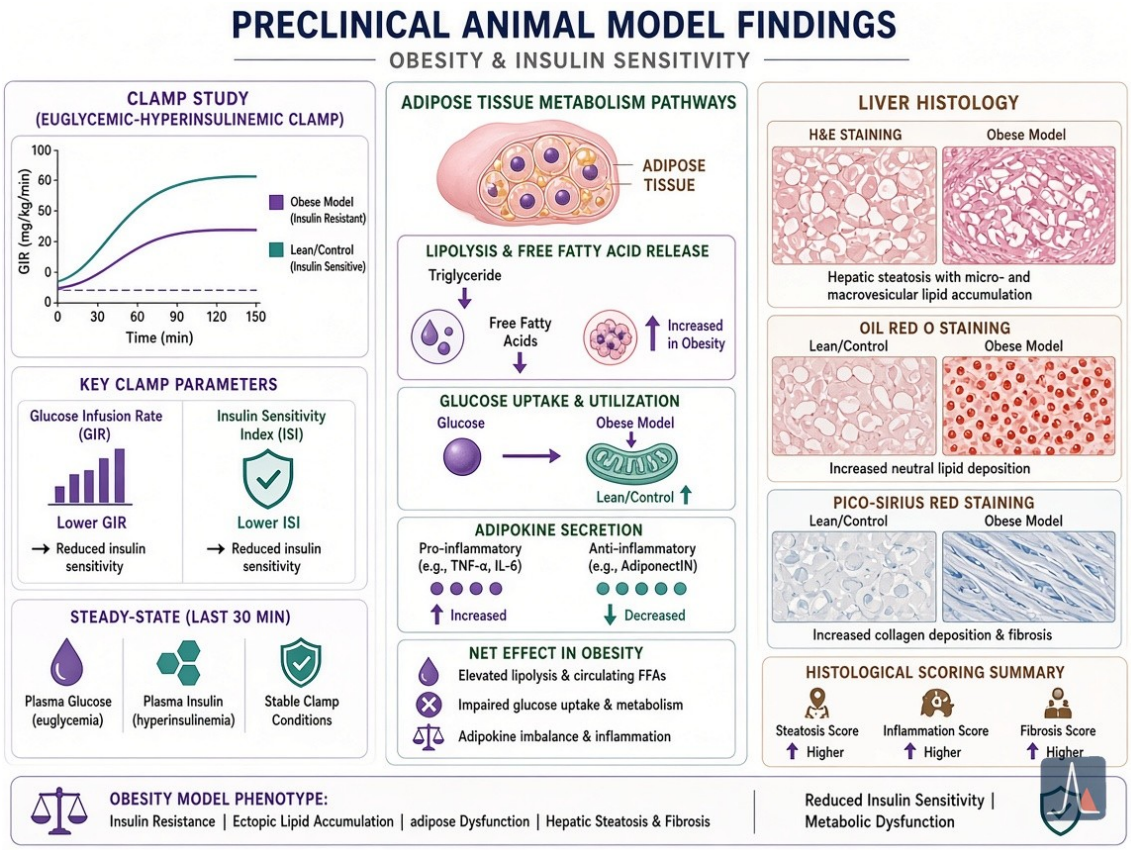


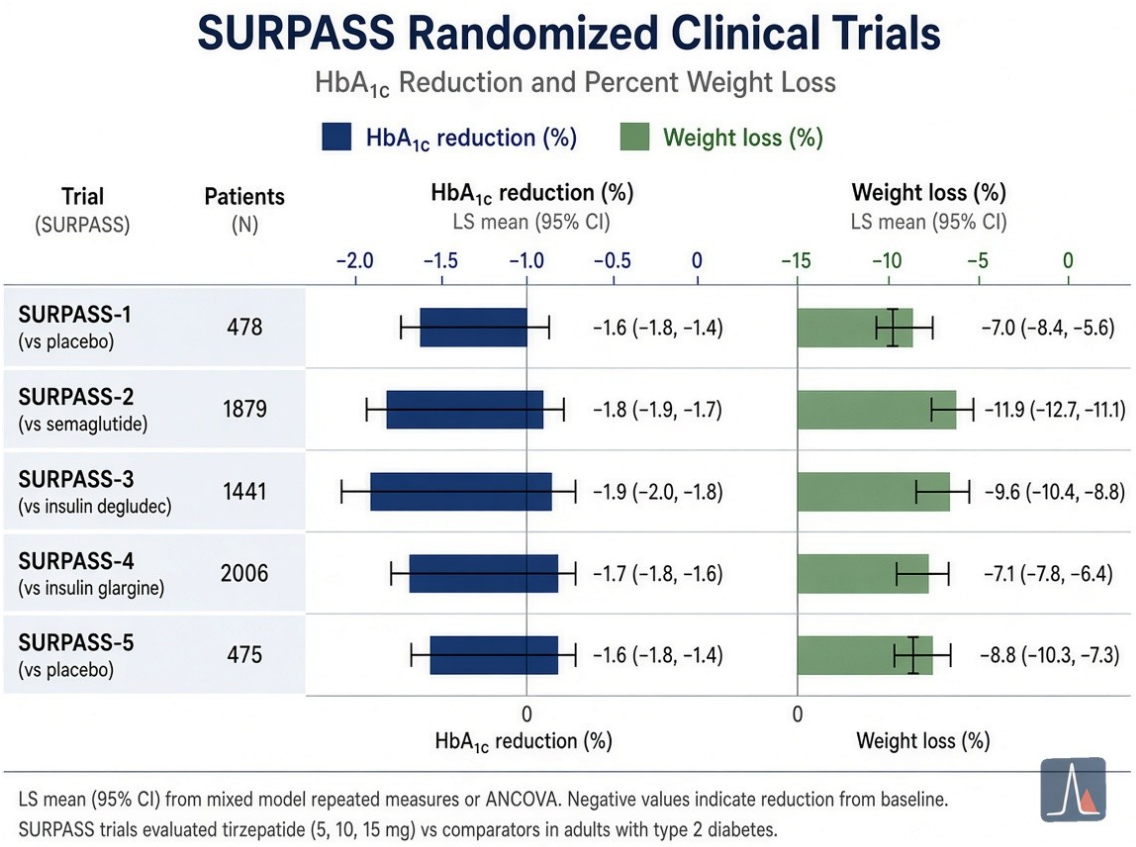
Schéma des principaux résultats précliniques dans des modèles animaux obèses.

Essais cliniques randomisés pivots dans le diabète de type 2 (programme SURPASS, essais cliniques, 2021–2025)

Le programme de phase 3 SURPASS a évalué le tirzepatide (5, 10, and 15 mg once weekly) sur l'ensemble du spectre du diabète de type 2. Dans SURPASS-1 (patients naïfs de traitement), 15 mg a produit des réductions moyennes de l'HbA1c d'environ 2,1 % et une perte de poids d'environ 9,5 kg, contre des variations modestes sous placebo à 40 semaines. SURPASS-2 (Frias et al., NEJM 2021) a démontré une supériorité par rapport au semaglutide 1 mg : réductions de l'HbA1c allant jusqu'à 2,3 % contre 1,86 % et une perte de poids plus importante (~12,4 kg vs ~6,2 kg). Les essais ultérieurs ont montré une supériorité ou une non-infériorité par rapport aux insulines basales (degludec, glargine) ainsi qu'un bénéfice en association avec l'insuline, avec des proportions élevées de patients atteignant une HbA1c <7 % (souvent >80 %) voire <5,7 %. Des améliorations ont été observées pour la glycémie à jeun, le contrôle postprandial, les lipides, la pression artérielle et la teneur en graisse hépatique (sous-études IRM).

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.

SURPASS-CVOT (publié en 2025, >13 000 patients à risque CV élevé) a satisfait à la non-infériorité par rapport au dulaglutide 1.5 mg pour les événements cardiovasculaires indésirables majeurs à 3 points (MACE ; HR 0,92), mais n'a pas atteint la supériorité statistique sur le critère principal. Des analyses exploratoires ont suggéré des bénéfices sur des critères composites cardiorénaux plus larges, les hospitalisations pour insuffisance cardiaque et la mortalité toutes causes confondues. Les événements indésirables gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée) étaient dépendants de la dose, sont survenus principalement pendant l'escalade posologique et ont entraîné des taux d'arrêt plus élevés (généralement 5–10 %) que les comparateurs dans plusieurs essais. Les événements indésirables graves étaient généralement similaires ou moins fréquents ; aucun excès de pancréatite ni d'hypoglycémie sévère n'a été observé au-delà des attentes de la classe.



Aperçu schématique des résultats des essais cliniques SURPASS.

Programme SURMOUNT, essais comparatifs directs et essais cardiométaboliques plus larges (essais cliniques et articles de méta-analyse, 2022–2026)

Le programme SURMOUNT portait sur l'obésité avec ou sans diabète de type 2. SURMOUNT-1 (Jastreboff et al., NEJM 2022) a rapporté une perte de poids moyenne de 15–20,9 % à 72 semaines avec 5–15 mg contre 3,1 % sous placebo chez des adultes non diabétiques présentant une obésité ; plus de 50 % des participants sous 15 mg ont obtenu une perte 20%. L'extension à 176 semaines (publiée en 2025) a montré une perte durable (~19,7 % à 15 mg) et une réduction d'environ 93 % de la progression vers le diabète de type 2 chez les personnes

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.

présentant un prédiabète (HR 0,07). SURMOUNT-2 a confirmé une efficacité robuste chez les participants présentant à la fois une obésité et un diabète de type 2 (~14–15 % de perte de poids).

SURMOUNT-3 a évalué le tirzepatide après une intervention intensive sur le mode de vie ; SURMOUNT-4 et les essais de maintien associés ont démontré que la poursuite du traitement prévient une reprise de poids substantielle, tandis que le passage au placebo a entraîné une reprise de poids d'environ 14 % sur un an. SURMOUNT-5 (Aronne et al., NEJM 2025), le premier essai comparatif direct dans l'obésité versus le semaglutide (doses maximales tolérées), a montré une perte de poids de 20,2 % contre 13,7 % à 72 semaines. D'autres essais ont rapporté des améliorations cliniquement significatives de l'apnée obstructive du sommeil (SURMOUNT-OSA : réduction substantielle de l'AHI), de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (SUMMIT : réduction des événements d'IC, amélioration des scores KCCQ et perte de poids d'environ 15 %) et de la douleur liée à l'arthrose du genou. Des analyses poolées et des méta-analyses ont confirmé des bénéfices cardiométaboliques cohérents (lipides, PA, marqueurs de l'inflammation, substituts de la fonction rénale tels que la réduction de l'UACR) qui n'étaient que partiellement médiés par la perte de poids.

Les résultats défavorables comprenaient des taux plus élevés d'événements indésirables gastro-intestinaux et d'arrêts de traitement (souvent 6–15 % aux doses plus élevées). La perte de masse maigre représentait 25–40 % de la perte de poids totale dans les sous-études de composition corporelle, ce qui a suscité des appels à l'exercice en résistance et à un apport en protéines. La reprise de poids après l'arrêt a souligné le caractère chronique du traitement.

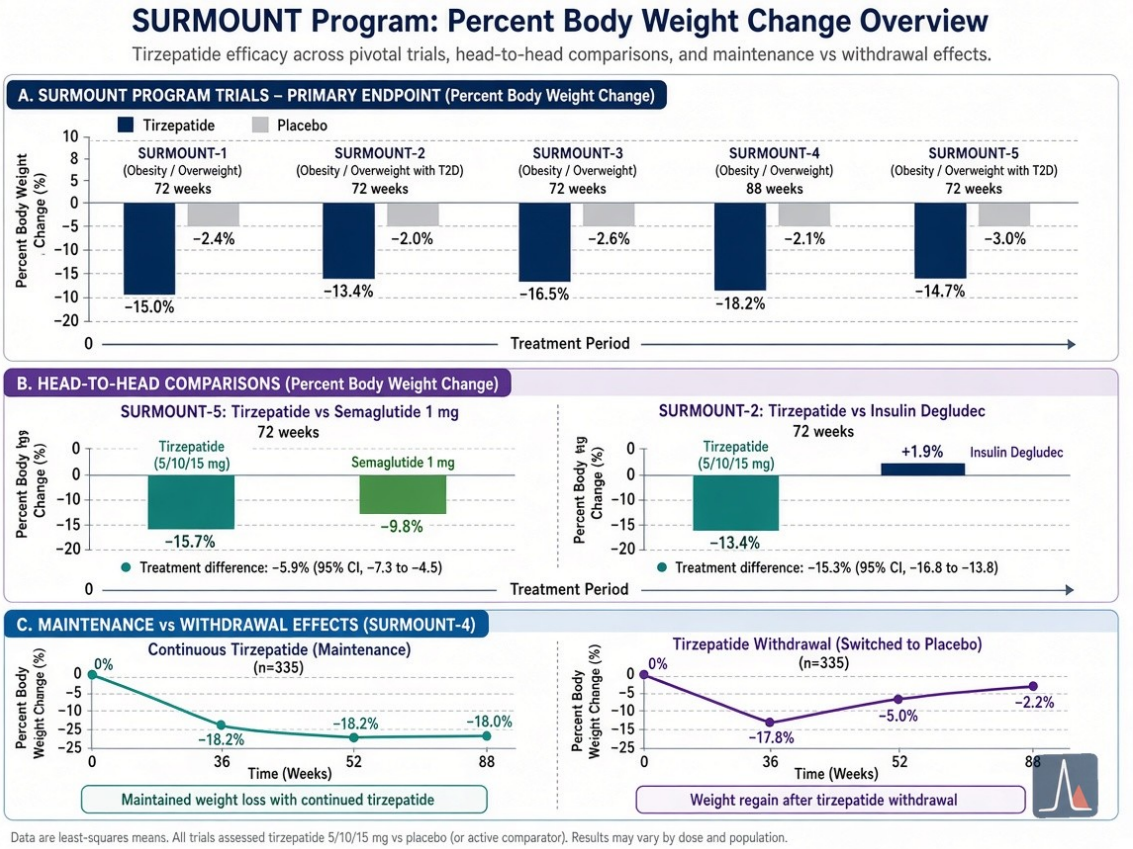


Schéma du programme SURMOUNT et des résultats des essais cardiométaboliques.

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.

Revues récentes, méta-analyses, contexte réglementaire et limites récurrentes (articles de revue et de méta-analyse, 2022–2026)

Les revues systématiques et les méta-analyses en réseau publiées en 2024–2026 classent de façon constante le tirzepatide au premier rang parmi les traitements incrétines disponibles pour la perte de poids (environ 15–22 % après soustraction du placebo à 15 mg) et le contrôle glycémique, avec des effets favorables sur la pression artérielle, les lipides, la stéatose hépatique et les résultats rapportés par les patients. Certaines analyses rapportent des tendances vers une réduction des MACE, des événements d'insuffisance cardiaque et de la progression de la maladie rénale, bien que la supériorité sur le critère principal des CVOT n'ait pas toujours été atteinte. Les jalons réglementaires comprennent l'approbation par la FDA de Mounjaro pour le diabète de type 2 (2022), de Zepbound pour la prise en charge chronique du poids (2023), l'extension à l'apnée obstructive du sommeil (2024) et la mention de réduction du risque cardiovasculaire (2026). Des approbations similaires ont eu lieu en Europe et dans d'autres juridictions.

Les limites récurrentes soulignées dans les revues comprennent la tolérance gastro-intestinale dose-dépendante (nausées ~20–30 %, vomissements, diarrhée), entraînant un taux d'arrêt plus élevé que sous placebo ou que certains comparateurs actifs ; de modestes augmentations de la fréquence cardiaque au repos ; des événements liés à la vésicule biliaire ; un risque théorique de pancréatite ou de carcinome médullaire de la thyroïde (effet de classe, observé chez les rongeurs) ; la proportion de perte de masse maigre ; et la nécessité d'un traitement au long cours, potentiellement à vie, pour maintenir les bénéfices. De nombreux essais pivots étaient sponsorisés par l'industrie, ont inclus des populations sélectionnées avec une observance relativement élevée et disposaient d'un suivi limité au-delà de 1–3 ans pour les critères durs dans tous les sous-groupes. Des lacunes de données persistent concernant la sécurité à très long terme (>3–5 ans), la persistance en vie réelle, les groupes ethniques et socio-économiques divers, les comparaisons directes avec les agonistes triples émergents (p. ex. retatrutide) et les stratégies d'atténuation de la sarcopénie. Des résultats nuls ou non concluants apparaissent pour certains événements rares en raison d'une puissance statistique insuffisante.

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.

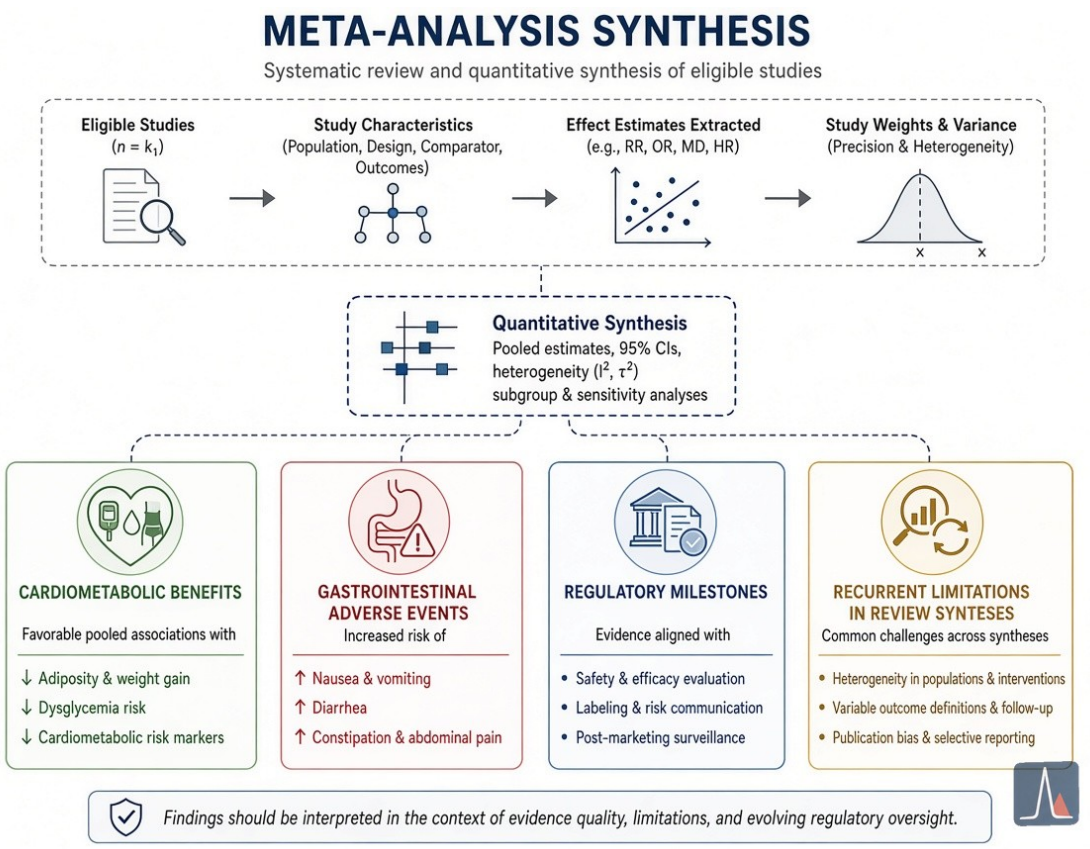


Schéma résumant les revues récentes, les méta-analyses et les limitations.

Contexte des preuves et limitations récurrentes

La littérature publiée (des centaines d'articles d'ici 2026) étaye solidement l'efficacité supérieure à court et moyen terme du tirzepatide sur le poids corporel, l'HbA1c et de multiples marqueurs cardiométaboliques de substitution, par rapport aux agonistes du récepteur du GLP-1 de première génération et aux insulines. Les travaux mécanistiques précliniques mettent en évidence les contributions complémentaires de l'agonisme du GIPR à la sensibilisation à l'insuline, à la dépense énergétique et à la protection des organes, qui semblent en partie indépendantes du poids. La transposition clinique démontre une pertinence en conditions réelles pour le diabète de type 2, l'obésité, l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée, l'apnée obstructive du sommeil et la prévention du diabète.

Toutefois, les bénéfices exigent la poursuite du traitement ; l'arrêt entraîne une reprise de poids substantielle et l'inversion des améliorations métaboliques. La tolérance (principalement gastro-intestinale) demeure le principal obstacle au maintien du traitement pour un sous-ensemble de patients. Les données à long terme sur les critères durs continuent de s'étoffer : la non-infériorité, plutôt qu'une supériorité nette, a été établie dans l'analyse principale du plus vaste CVOT. Des questions persistent quant à la préservation optimale de la masse maigre, aux signaux de sécurité à très long terme, au rapport coût-efficacité et au positionnement par rapport aux molécules de nouvelle génération. Les preuves sont les plus solides pour les indications approuvées dans les programmes pharmaceutiques réglementés ; les dossiers n'établissent pas l'usage de flacons de recherche chez l'humain. De futures études

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.

indépendantes et un suivi plus long préciseront encore le profil bénéfice-risque.

Sources

• Willard FS et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. JCI Insight. 2020. doi:10.1172/jci.insight.140532
• Samms RJ et al. GIPR agonism mediates weight-independent insulin sensitization by tirzepatide in obese mice. J Clin Invest. 2021. doi:10.1172/JCI146353
• Frias JP et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2021.
• Jastreboff AM et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. N Engl J Med. 2022.
• Aronne LJ et al. Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity. N Engl J Med. 2025.
• Plusieurs revues systématiques et méta-analyses de 2024–2026 (Ann Intern Med, Lancet, JAMA Network Open, et d'autres) synthétisant les programmes SURPASS/SURMOUNT, SURPASS-CVOT, SUMMIT et SURMOUNT-OSA.
• Articles structuraux et précliniques complémentaires (Nat Commun 2022, Diabetes Obes Metab 2024, et rapports connexes de 2025–2026).

Toutes les œuvres citées sont de la littérature primaire issue de revues indexées dans PubMed. Les résultats défavorables, nuls et non concluants sont inclus lorsqu'ils sont rapportés.

Sources

• Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist, 2020. https://doi.org/10.1172/jci.insight.140532
• GIPR agonism mediates weight-independent insulin sensitization by tirzepatide in obese mice, 2021. https://doi.org/10.1172/JCI146353
• Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes, 2021. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107519
• Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity, 2022. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038
• Comparative effects of drugs for adults with overweight or obesity: systematic review and network meta-analysis, 2026. https://www.bmj.com/content/394/bmj-2026-372161

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