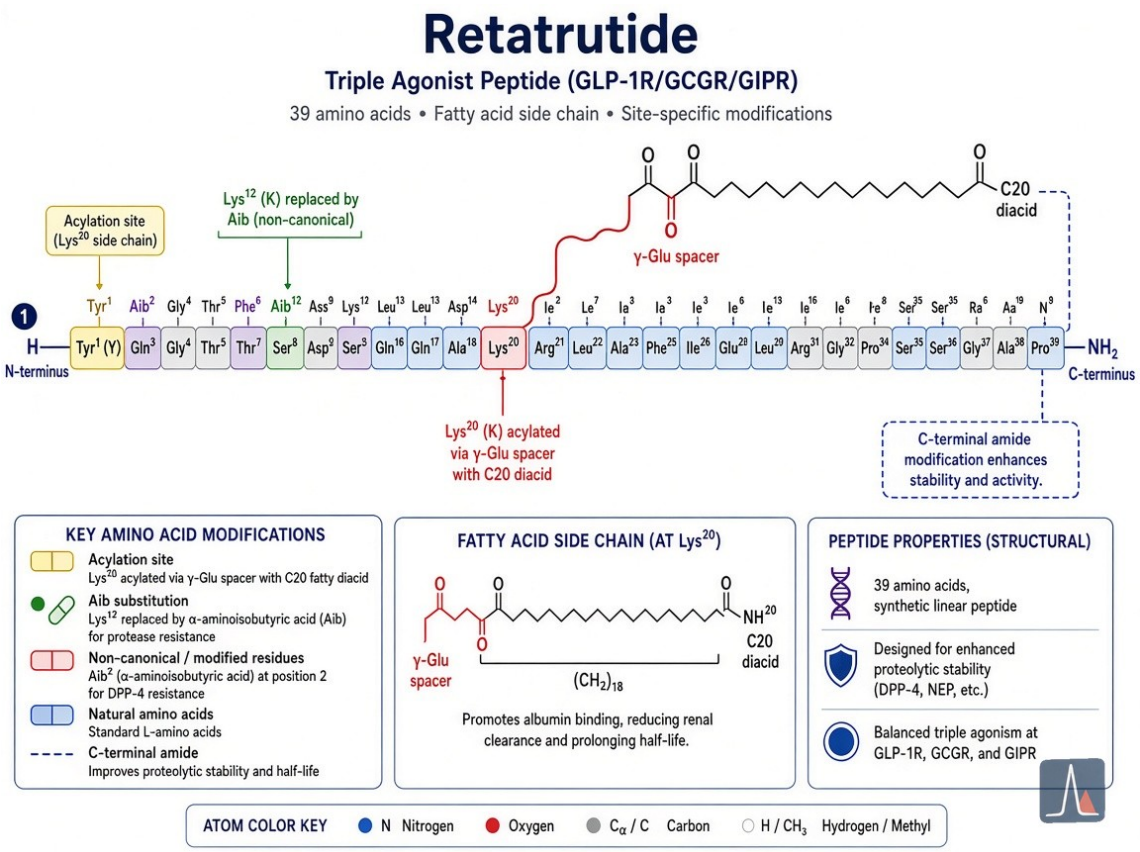
Retatrutide, triple agonisme : pharmacologie préclinique et résultats cliniques de TRIUMPH

25 octobre 2026

Des articles précliniques et cliniques indexés décrivent Retatrutide (LY3437943) comme un agoniste triple unimoléculaire des récepteurs du GIP, du GLP-1 et du glucagon, étudié pour la perte de poids, le contrôle glycémique, la dépense énergétique et des indicateurs cardiométaboliques. Pha

Identité chimique et contexte du catalogue

Retatrutide est un peptide linéaire synthétique de 39 acides aminés conjugué à une chaîne latérale d'acide gras diacide en C20 afin de prolonger la demi-vie et de permettre une administration hebdomadaire. Il est conçu avec des substitutions spécifiques d'acides aminés pour obtenir un agonisme équilibré au niveau du récepteur du polypeptide insulinotrope dépendant du glucose (GIPR), du récepteur du peptide-1 de type glucagon (GLP-1R) et du récepteur du glucagon (GCGR), la puissance relative étant généralement la plus élevée au niveau du GIPR. Ce triple mécanisme vise à associer la suppression de l'appétit et la sensibilisation à l'insuline (GIP/GLP-1) à une augmentation de la dépense énergétique et de l'oxydation hépatique des lipides (glucagon). Retatrutide est catalogué exclusivement pour la recherche en laboratoire et n'est pas un médicament. Ces documents n'établissent pas l'utilisation des flacons de recherche.

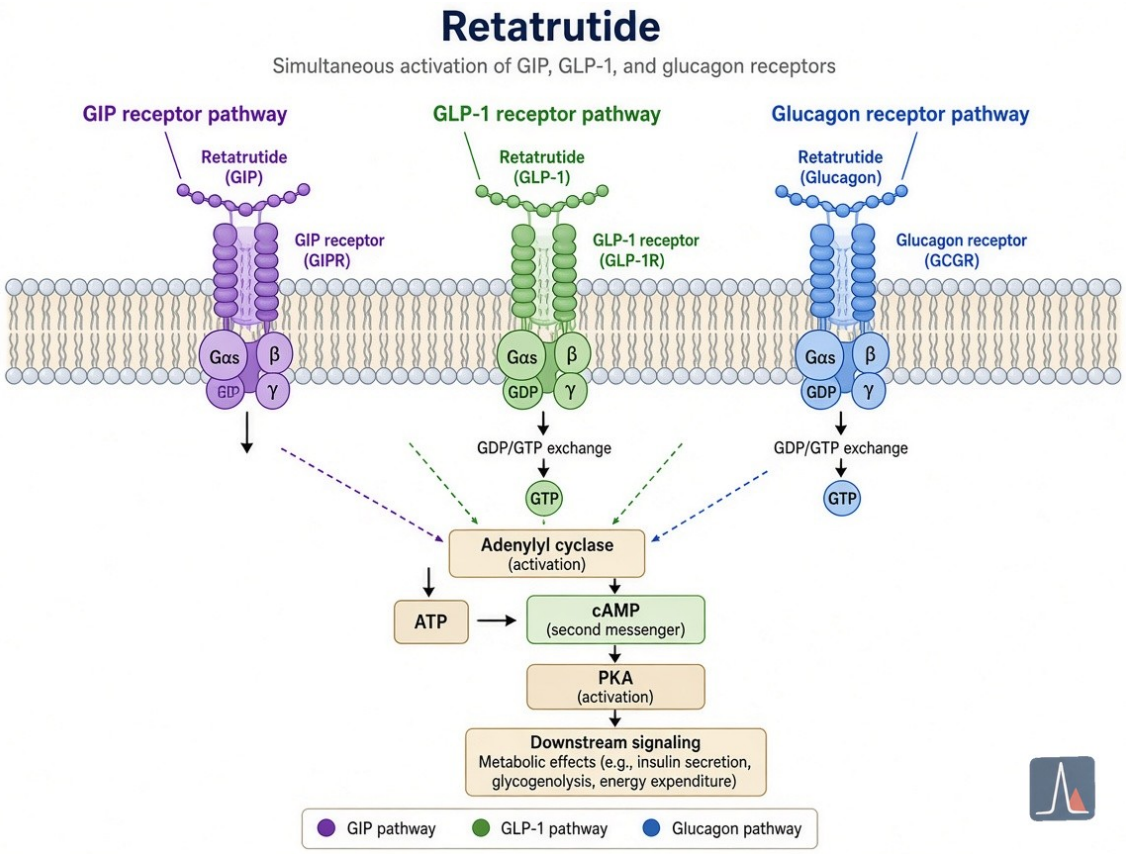


Toutes les informations et tous les produits présentés sont destinés exclusivement à un usage en laboratoire et à la recherche. Non destinés à un usage humain ou vétérinaire. Non destinés à diagnostiquer, traiter, guérir ou prévenir une quelconque maladie.

Structure chimique de Retatrutide (LY3437943).

Découverte fondatrice et études de pharmacologie in vitro des trois récepteurs (articles in_vitro et de méthode, 2022–2025)

L'article fondateur de découverte et de caractérisation a détaillé l'ingénierie de LY3437943 et a démontré, dans des essais cellulaires d'accumulation d'AMPc, une puissance et une efficacité spécifiques au niveau des trois récepteurs humains, distinguant son profil de celui des ligands endogènes et des agonistes doubles. Des travaux ultérieurs de biologie structurale ont fourni des structures de cryo-ME de Retatrutide lié à chaque récepteur en complexe avec la protéine Gs, élucidant les interactions moléculaires qui sous-tendent une signalisation équilibrée. Ces études in vitro ont établi la base mécanistique des augmentations, médiées par le glucagon, de la dépense énergétique et du catabolisme lipidique observées dans les essais ultérieurs sur hépatocytes et adipocytes. Des articles de méthode ont validé des méthodes de détection analytique pour les études pharmacocinétiques et métaboliques.



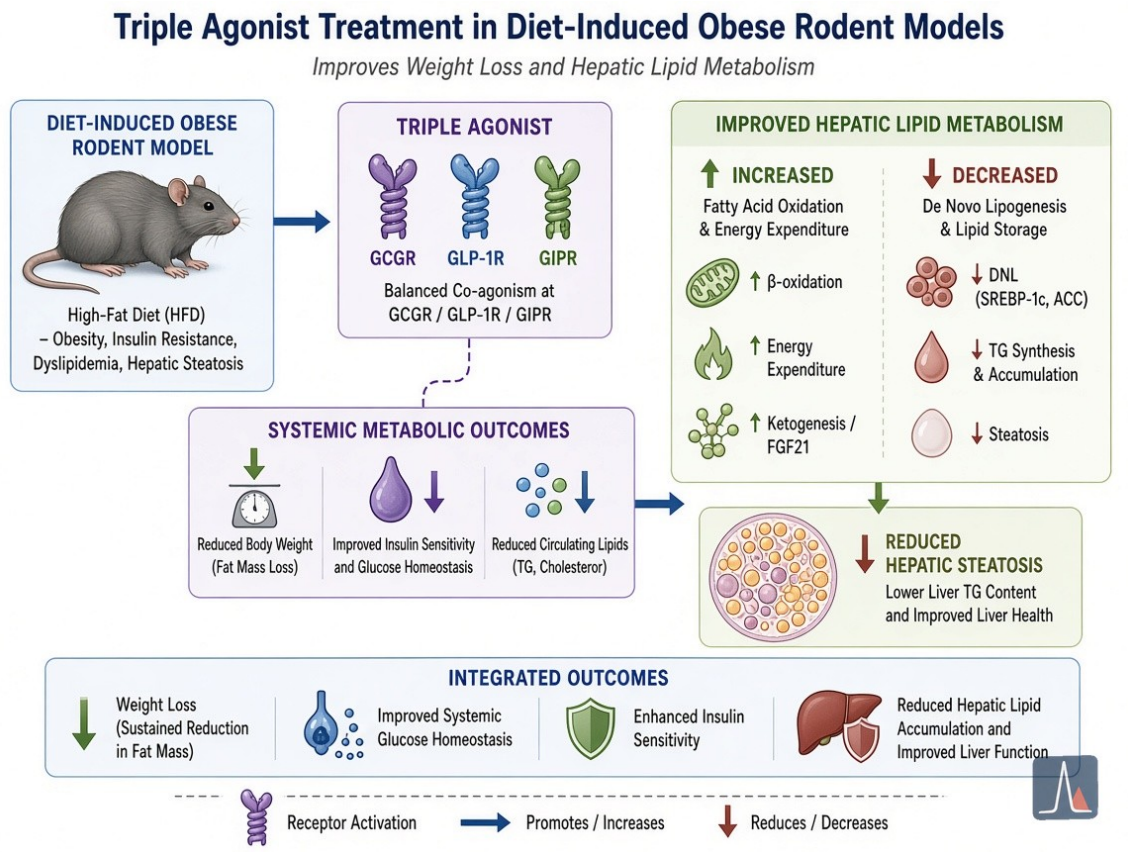
Mécanisme de l'agonisme triple des récepteurs par retatrutide.

Modèles animaux précliniques d'obésité induite par l'alimentation, de MASH, de dépense énergétique et de protection métabolique (articles animaux, 2022–2026)

Les modèles de souris, de rats et de hamsters obèses induits par l'alimentation (DIO) ont montré une perte de poids dépendante de la dose (jusqu'à ~31% dans certains rapports), une réduction

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.

préférentielle de la masse grasse, une augmentation de la dépense énergétique attribuée à l'activation du récepteur du glucagon, ainsi que des améliorations marquées de la sensibilité à l'insuline (HOMA-IR réduit). Les modèles de MASH ont montré des réductions substantielles des triglycérides hépatiques, des scores de stéatose et des marqueurs d'inflammation et de fibrose, certaines études rapportant une normalisation de la teneur en graisse du foie. D'autres modèles ont exploré des bénéfices cognitifs chez des rats diabétiques, des tendances à une protection rénale dans des modèles aigus de STZ (quoique pas toujours statistiquement significatives après correction pour comparaisons multiples) et des effets dans l'obésité monogénique. Les résultats étaient généralement favorables pour les paramètres métaboliques, mais ont mis en évidence des issues dépendantes du contexte et la nécessité d'études à plus long terme.



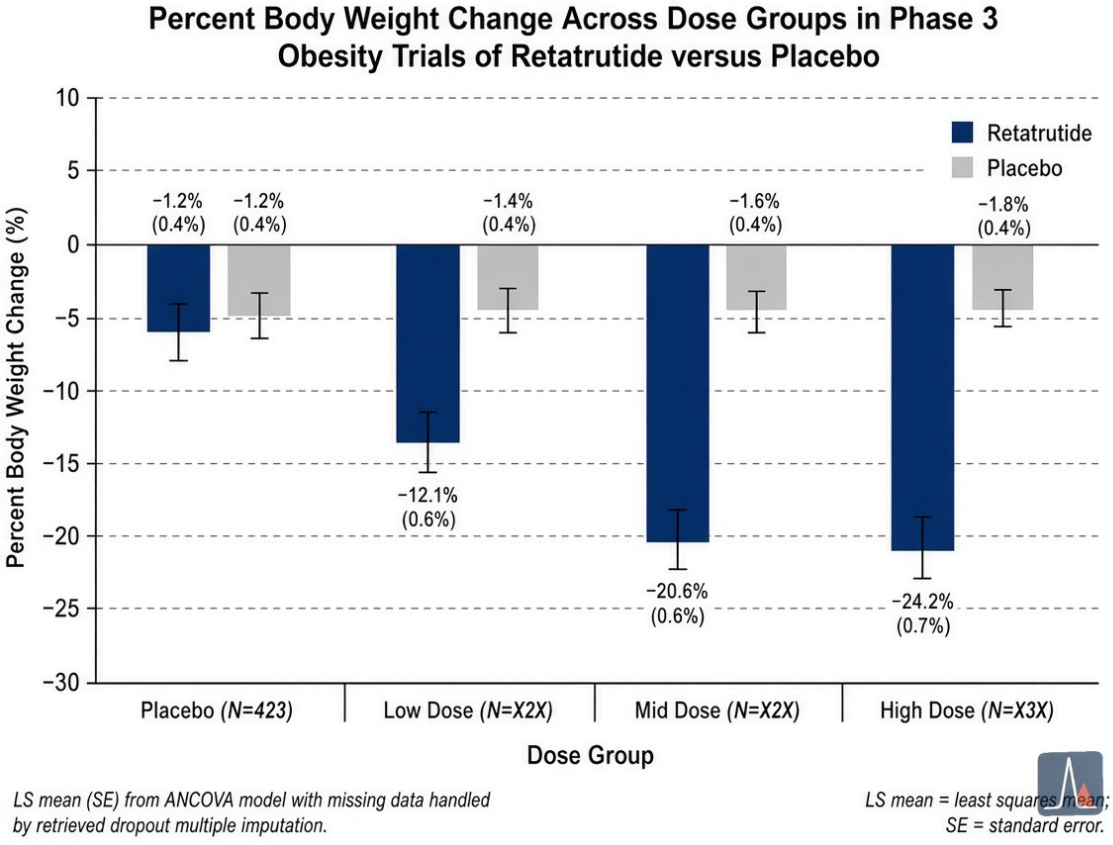
Résultats des modèles précliniques de DIO et de MASH.

Essais de phase 2 randomisés, contrôlés par placebo, de recherche de dose dans l'obésité et le diabète de type 2 (essais cliniques, 2023–2024)

Un essai clé de phase 2 chez des adultes atteints d'obésité (NEJM, 2023 ; n=338 ; 48 semaines) a rapporté une variation du poids en moyenne des moindres carrés allant jusqu'à −24.2% à 12 mg contre −2.1% avec le placebo, avec des proportions élevées atteignant une perte 15%et 20%. Un essai parallèle dans le diabète de type 2 a montré des réductions de l'HbA1c allant jusqu'à −2.02 points de pourcentage et une perte de poids allant jusqu'à −16.9%. Une sous-étude sur la graisse hépatique (Nature Medicine, 2024) a démontré des réductions relatives de 82.4% à 12 mg, 86% des participants atteignant des niveaux normaux de graisse hépatique. Les

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.

événements gastro-intestinaux (nausées, diarrhée, vomissements) étaient les événements indésirables les plus fréquents, pour la plupart légers à modérés et s'atténuant avec l'escalade de dose. Aucune hypoglycémie sévère ni aucun nouveau signal de sécurité au-delà de la classe des incrétines n'a été noté.



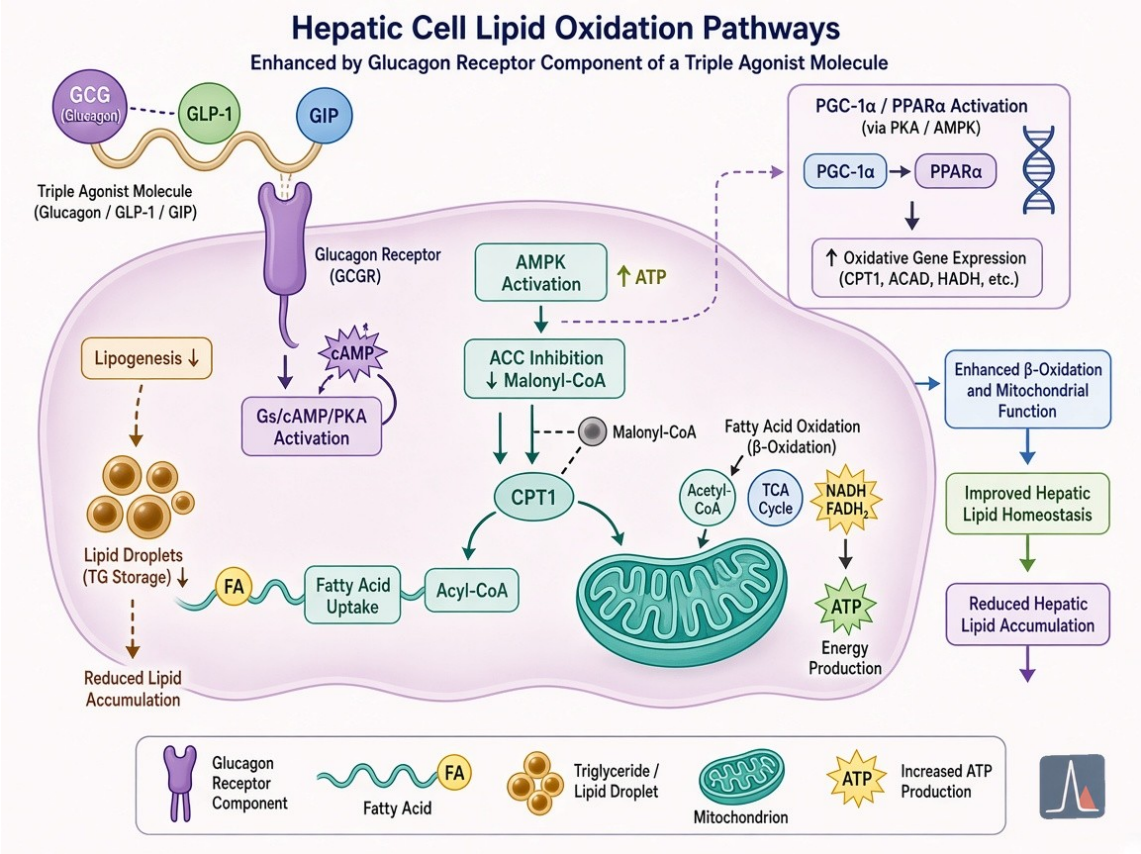
Résultats de réduction pondérale de TRIUMPH-1 en phase 3 (schématique).

Essais pivots de phase 3 du programme TRIUMPH dans l'obésité, le diabète de type 2, l'arthrose et l'apnée du sommeil (essais cliniques, 2025–2026)

TRIUMPH-1 (NEJM, 2026 ; n=2339 adultes atteints d'obésité sans diabète ; 80 semaines) a rapporté une variation moyenne du poids selon le schéma de traitement de −17,6 % (4 mg), −23,7 % (9 mg) et −25,0 % (12 mg) contre −3,9 % sous placebo. Les valeurs de l'estimand d'efficacité étaient plus élevées ; des proportions substantielles ont atteint une perte 30% à la dose la plus élevée. Des cohortes imbriquées ont démontré des réductions significatives des scores de douleur liée à l'arthrose du genou et de l'indice d'apnées-hypopnées chez les participants présentant une AOS. TRIUMPH-2 (Lancet, 2026 ; n=1152 présentant une obésité et un diabète de type 2) a montré une perte de poids de −11,9 % à −18,8 % et des réductions de l'HbA1c d'environ 1,4 à 1,6 point de pourcentage par rapport au placebo. D'autres résultats TRIUMPH dans des populations atteintes de maladies cardiovasculaires et d'autres sous-groupes ont confirmé des améliorations cardiométaboliques cohérentes des lipides, de la pression artérielle et des marqueurs inflammatoires. Les événements indésirables gastro-intestinaux étaient dose-dépendants et constituaient la principale raison d'arrêt (taux

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.

généralement de 2 à 12 %).



Effets hépatiques médiés par le glucagon dans la recherche sur le retatrutide.

Revues récentes, méta-analyses, synthèses mécanistiques, contexte réglementaire et limites récurrentes (articles de revue et de méta-analyse, 2024–2026)

Les revues systématiques et les méta-analyses des essais randomisés disponibles ont confirmé des réductions statistiquement significatives et cliniquement pertinentes du poids corporel (différences de moyennes pondérées dépassant 10–20 kg dans les bras à dose plus élevée), de l'IMC, du tour de taille et de l'HbA1c, avec une augmentation des proportions atteignant les seuils catégoriels de perte de poids (10%, 15%, 20%). Les revues synthétisent le bénéfice additif de l'agonisme du glucagon sur la dépense énergétique et les résultats hépatiques par rapport aux doubles agonistes tels que le tirzepatide. Le contexte réglementaire relève le statut expérimental, avec un dépôt anticipé vers 2027 après l'achèvement des volets relatifs aux critères cardiovasculaires du programme TRIUMPH. Les limites récurrentes comprennent le financement par l'industrie de la quasi-totalité des essais de grande envergure, une durée relativement courte à moyenne au regard d'une maladie présente à vie (la plupart des critères principaux 80–104semaines), une tolérance gastro-intestinale nécessitant une titration prudente, des questions relatives à la proportion de perte de masse maigre, l'absence de données achevées à long terme sur des critères cardiovasculaires durs à la fin de 2026, et des comparaisons directes limitées avec d'autres agents de nouvelle génération. Certains modèles animaux aigus ont montré des tendances plutôt qu'une protection histopathologique

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.

statistiquement confirmée après ajustement pour multiplicité.

Contexte des données et limites récurrentes

La littérature indexée sur le retatrutide a progressé rapidement, d'une caractérisation au niveau des récepteurs en 2022 à des résultats solides de phase 3 d'ici 2026, positionnant la molécule comme l'un des agents expérimentaux les plus efficaces pour l'obésité et les affections métaboliques associées. Les données précliniques étayent solidement la contribution mécanistique de l'agonisme du récepteur du glucagon à la dépense énergétique et à la clairance des graisses hépatiques, au-delà des effets des doubles incrétines. Les programmes cliniques démontrent des réductions pondérales dose-dépendantes qui, dans certaines analyses, approchent ou dépassent des seuils historiquement associés à la chirurgie bariatrique, ainsi que de larges améliorations du contrôle glycémique, de la graisse hépatique, de la douleur arthrosique, de l'apnée du sommeil et des biomarqueurs cardiométaboliques. Toutefois, les événements indésirables gastro-intestinaux demeurent prépondérants ; la durabilité à long terme, les critères cardiovasculaires durs, les signaux de malignité, la santé osseuse et l'observance en situation réelle nécessitent une observation plus approfondie, et la certitude des données est tempérée par la durée des essais, le parrainage et les données comparatives encore en attente. Comme pour l'ensemble des matériels de recherche catalogués, ces publications caractérisent des outils de laboratoire et ne constituent pas des orientations pour une application humaine ou thérapeutique.

Sources

• Coskun T, et al. (2022). LY3437943, a novel triple glucagon, GIP, and GLP-1 receptor agonist for glycemic control and weight loss: from discovery to clinical proof of concept. *Cell Metabolism*. DOI: 10.1016/j.cmet.2022.07.013. PMID: 35985340.
• Jastreboff AM, et al. (2023). Triple–Hormone-Receptor Agonist Retatrutide for Obesity — A Phase 2 Trial. *New England Journal of Medicine*. DOI: 10.1056/NEJMoa2301972.
• Sanyal AJ, et al. (2024). Triple hormone receptor agonist retatrutide for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a randomized phase 2a trial. *Nature Medicine*. DOI: 10.1038/s41591-024-03018-2.
• Davies M, et al. (2026). Retatrutide, a Triple Hormone Receptor Agonist, for Treatment of Obesity. *New England Journal of Medicine*. DOI: 10.1056/NEJMoa2604169. PMID: 42814954.
• Bellido V, et al. (2026). Retatrutide in adults with obesity and type 2 diabetes (TRIUMPH-2): a double-blind, parallel-group, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. DOI: 10.1016/S0140-6736(26)01861-1. PMID: 42810372.
• Plusieurs méta-analyses de 2024–2026 dans *Metabolism Open*, *Expert Review of Clinical Pharmacology* et des revues apparentées confirmant des améliorations du poids et des marqueurs métaboliques, avec une augmentation des événements gastro-intestinaux non graves et des événements d'hypersensibilité.

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.