Survodutide, double agoniste : données précliniques et cliniques

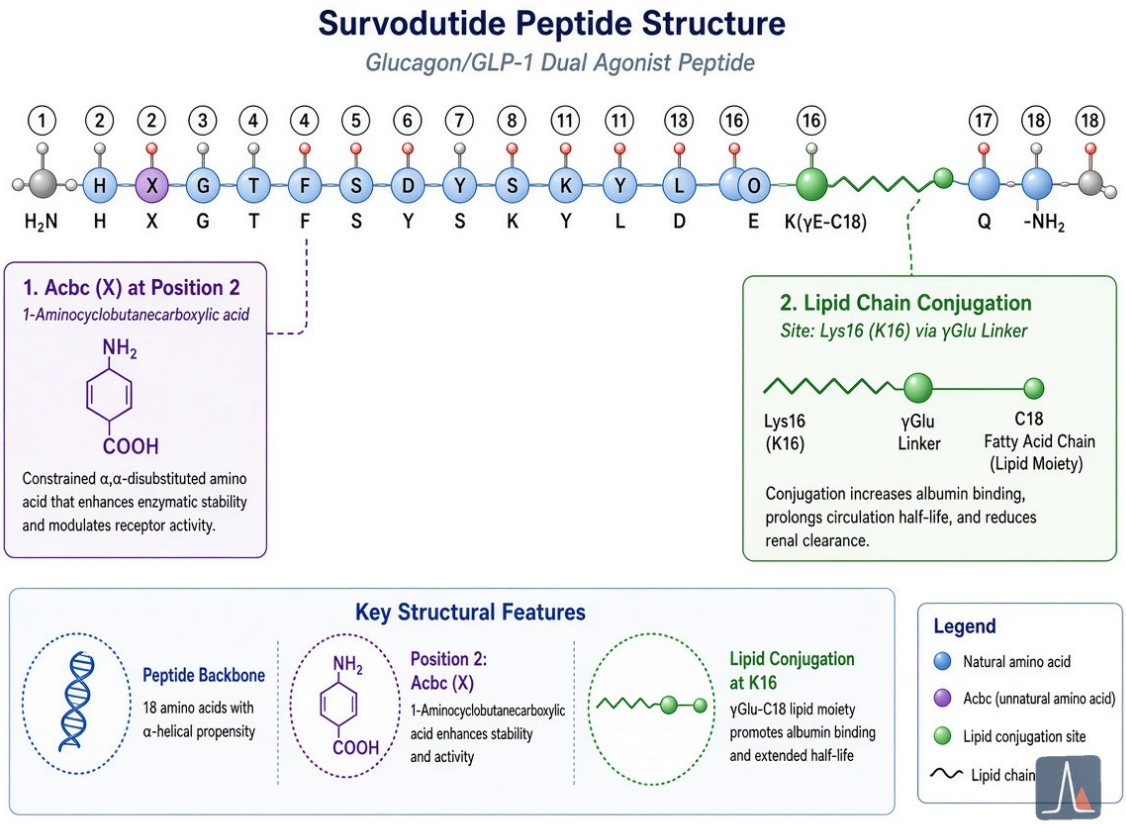
2 novembre 2026

La fiche du catalogue ouvert relative à survodutide décrit un peptide synthétique acylé de 29 acides aminés, double agoniste des récepteurs du glucagon et du GLP-1, fourni sous forme de poudre lyophilisée de haute pureté pour la recherche métabolique en laboratoire. Les essais randomisés rapportent

Survodutide, double agoniste : données précliniques et cliniques

La fiche du catalogue ouvert relative à Survodutide le positionne comme un peptide synthétique acylé fourni exclusivement pour la recherche en laboratoire sur la signalisation métabolique, l’homéostasie énergétique et le métabolisme lipidique hépatique. Il s’agit d’un analogue du glucagon de 29 résidus comportant une substitution par l’acide 1-aminocyclobutanecarboxylique (Ac4c) en position 2 pour la résistance à la DPP-4 et un diacide gras en C18 conjugué, via un linker glycine-sérine, à un résidu lysine afin de favoriser la liaison à l’albumine et de permettre une administration une fois par semaine dans des contextes expérimentaux. La formule moléculaire est $C_{192}H_{289}N_{47}O_{61}$, avec une masse moléculaire approximative de 4232 Da. Les offres du catalogue comprennent généralement des certificats d’analyse spécifiques au lot confirmant une pureté >99% par HPLC et spectrométrie de masse, ainsi que des recommandations de conservation sous forme de poudre lyophilisée et de reconstitution au moyen de réactifs de laboratoire appropriés, tels que l’eau bactériostatique ou l’eau stérile pour injection, dans des protocoles expérimentaux contrôlés. Tous les matériaux sont désignés pour la recherche en laboratoire uniquement et ne sont pas des médicaments. Le fait de rapporter un essai chez l’humain ne constitue pas une indication d’utiliser le matériau 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.



Structure moléculaire de survodutide.

Identité chimique et contexte du catalogue

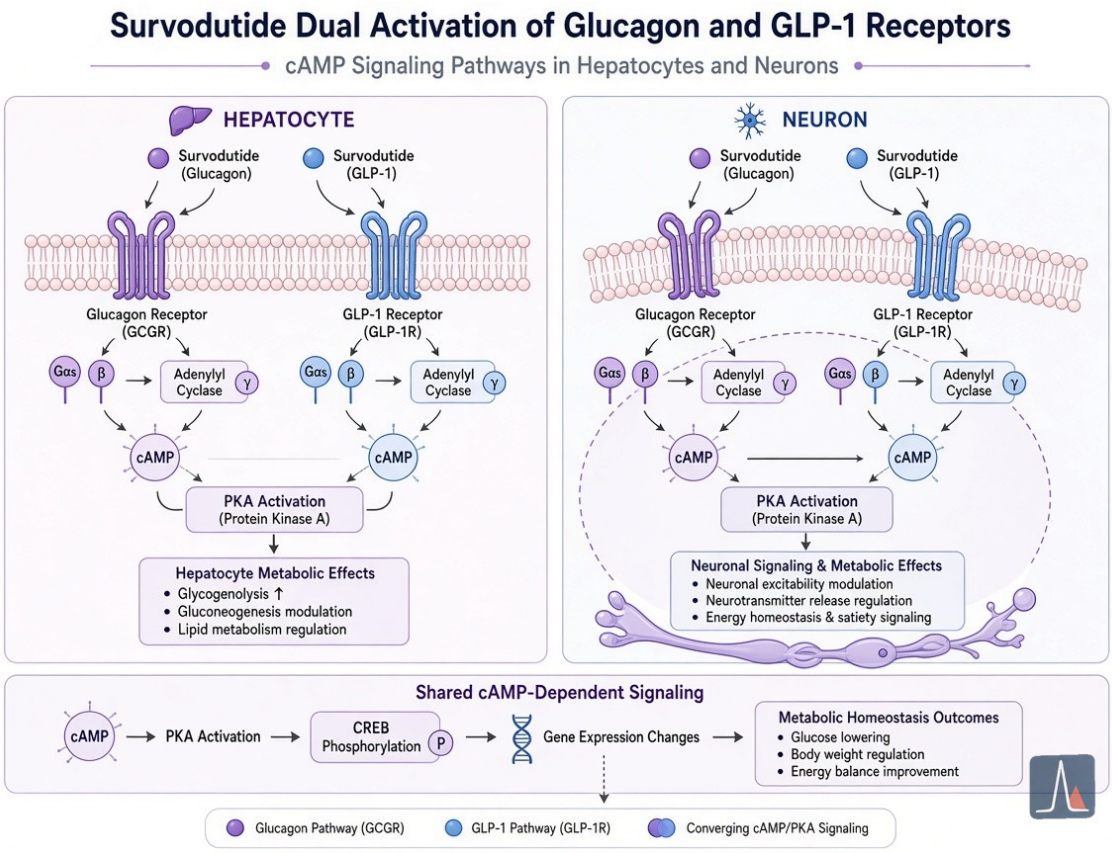
Survodutide correspond au chemin de catalogue /compounds/survodutide et est présenté comme un outil de recherche pour les chercheurs qui étudient les voies des doubles récepteurs en culture cellulaire, sur explants tissulaires, dans des modèles animaux d'obésité et de stéatohépatite, ainsi que dans les essais métaboliques associés. Les descriptions des fournisseurs soulignent sa séquence définie, sa pureté chimique élevée et son aptitude aux essais d'activation des récepteurs in vitro, aux études de biomarqueurs et aux modèles d'efficacité préclinique. La forme physique est une poudre lyophilisée blanche à blanc cassé fournie en flacons, soluble dans des tampons aqueux à pH neutre. La caractérisation analytique comprend habituellement une HPLC en phase inverse pour la pureté, une spectrométrie de masse pour la confirmation de la masse moléculaire et la détermination de la teneur en peptide. La fiche insiste sur le respect strict de l'étiquetage réservé exclusivement à la recherche, sans application thérapeutique implicite ni administration chez l'humain.

Découverte fondatrice, pharmacologie des récepteurs et études mécanistiques in vitro (articles in_vitro et de méthode, 2022–2026)

Les articles de découverte et de profilage pharmacologique détaillent la conception rationnelle du survodutide à partir d'échafaudages dérivés du glucagon afin d'obtenir une puissance équilibrée au niveau du récepteur du glucagon (GCGR) et du récepteur du GLP-1 (GLP-1R). Des essais d'accumulation d'AMPc in vitro dans des cellules CHO-K1 exprimant de façon stable 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.

récepteurs humains ont démontré des valeurs d'EC50 subnanomolaires pour les deux cibles, confirmant le double agonisme. Des systèmes cellulaires supplémentaires utilisant des hépatocytes primaires ont confirmé des effets médiés par le GCGR sur l'expression génique (p. ex. régulation à la hausse de l'ARNm de NNMT) et la sécrétion de FGF21 en tant que biomarqueurs de l'engagement de la cible. Des études sur les îlots ont montré une potentialisation de la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose, compatible avec l'activité du GLP-1R. Des approches de biologie structurale, notamment la cryomicroscopie électronique, ont élucidé les modes de liaison à chaque récepteur, mettant en évidence la contribution de la substitution Ac4c et de la fraction lipidique à la stabilité et à la pharmacocinétique sans compromettre la puissance. Ces études mécanistiques ont établi la base moléculaire des effets combinés sur les circuits de l'appétit (principalement dépendants du GLP-1R via l'accès aux organes circumventriculaires et l'activation du noyau de la satiété) et sur la dépense énergétique hépatique et l'oxydation des lipides (dépendante du GCGR). La sélection des candidats fondée sur les biomarqueurs a permis de s'assurer que la molécule engageait les deux voies in vivo tout en conservant un profil adapté à un développement ultérieur dans des modèles métaboliques. Des profils nuls ou moins favorables lors du criblage précoce d'analogues ont contribué à affiner la construction finale.

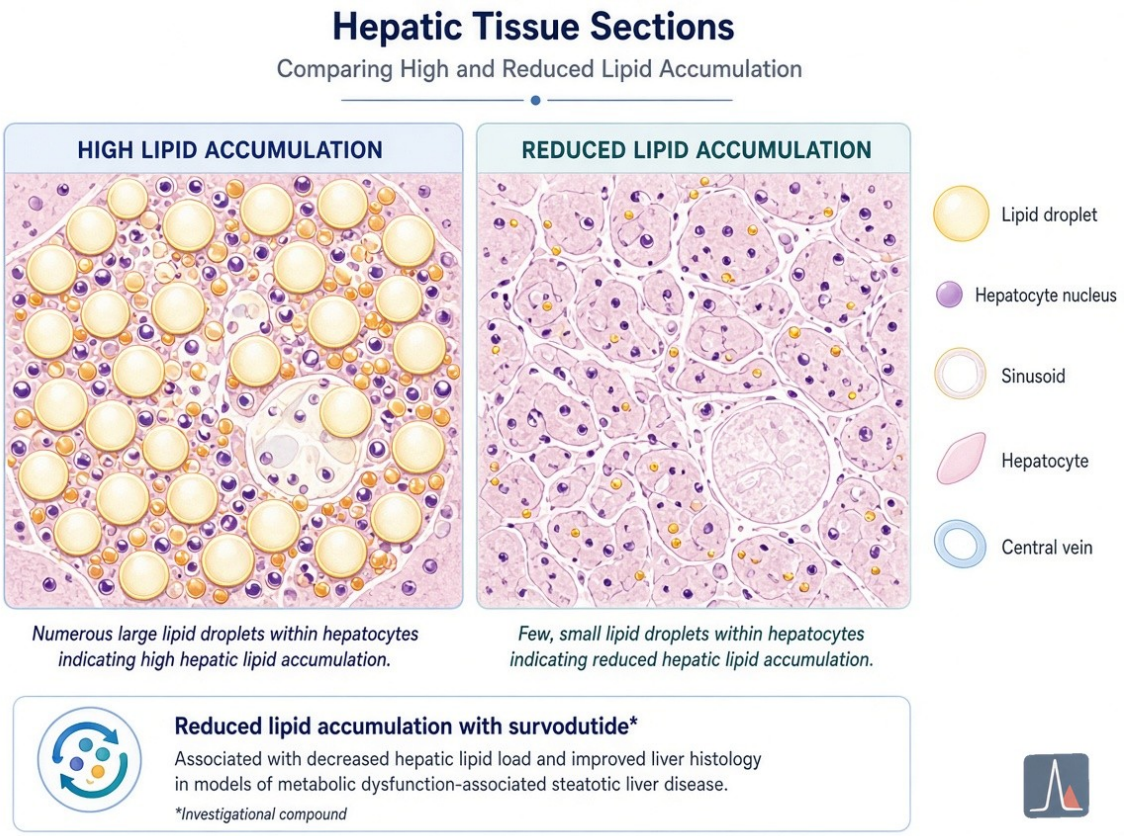


Pharmacologie des récepteurs du survodutide.

Modèles animaux précliniques de la régulation métabolique, de la dépense énergétique et des effets hépatiques (articles animaux, 2022–2026)

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 rapports précliniques chez des rongeurs obèses induits par le régime et dans d'autres modèles ont démontré que le survodutide réduit la prise alimentaire par des mécanismes centraux, augmente la dépense énergétique, diminue le poids corporel, améliore la tolérance au glucose et réduit la teneur en triglycérides hépatiques, la stéatose et les marqueurs d'inflammation. Des expériences dans des modèles knockout des récepteurs ont aidé à dissocier les contributions relatives de chaque récepteur au phénotype observé. Les lectures spécifiques du foie ont montré une diminution de la lipogenèse de novo, une augmentation de la β-oxydation des acides gras, une baisse des lipides plasmatiques et des réductions de l'ALT/AST. Des études dans des modèles de stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique ont reproduit des améliorations histologiques de la stéatose et de la ballonisation. Ces résultats étaient cohérents sur l'ensemble des plages de doses et ont étayé le passage à l'investigation clinique. Les limites du travail préclinique comprennent les différences interespèces de pharmacologie des récepteurs et le caractère artificiel des modèles de régime riche en graisses par rapport à l'hétérogénéité de la maladie humaine. Aucun signal de toxicité hépatique défavorable n'a été rapporté dans les modèles testés.



Représentation schématique de la réduction des lipides hépatiques.

Essais randomisés de phase 2 dans l'obésité et la MASH (articles cliniques, 2024)

Un essai randomisé de recherche de dose, en double aveugle, contrôlé par placebo, d'une durée de 46 semaines, mené chez des adultes présentant un surpoids ou une obésité sans diabète, a montré des réductions moyennes du poids corporel dépendantes de la dose avec le survodutide

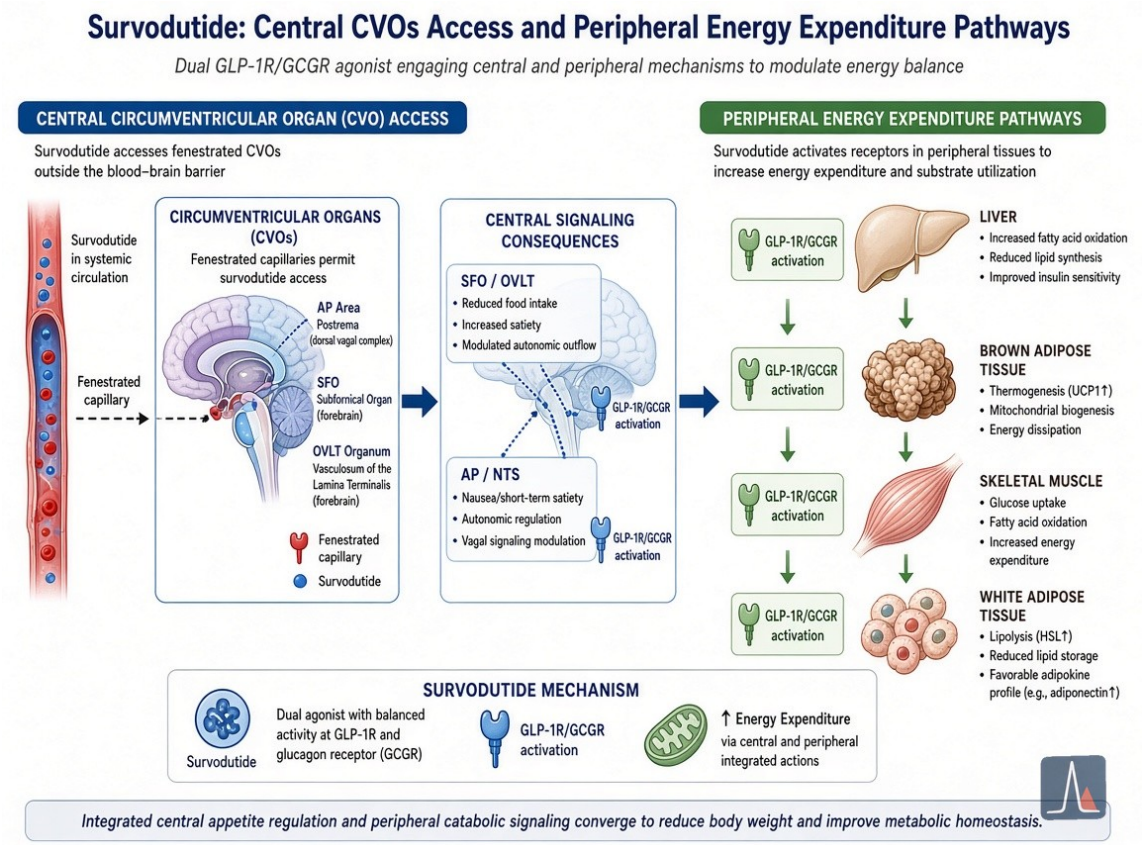
Toutes les informations et tous les produits présentés sont destinés exclusivement à un usage en laboratoire et à la recherche. Non destinés à un usage humain ou vétérinaire. Non destinés à diagnostiquer, traiter, guérir ou prévenir une quelconque maladie.

par rapport au placebo, la majorité des participants atteignant 5% et des seuils plus élevés de perte de poids. Les événements indésirables gastro-intestinaux étaient les plus fréquents et restaient largement limités à la période d'escalade de dose. Un essai randomisé de phase 2 distinct, d'une durée de 48 semaines, chez des participants présentant une MASH confirmée par biopsie et une fibrose hépatique de stades F1–F3, a démontré que le survodutide produisait une amélioration statistiquement significative de la MASH sans aggravation de la fibrose chez 43–62 % des participants traités, contre 14 % sous placebo (modèle dose-réponse quadratique le mieux ajusté, P<0.001). Plus de la moitié des participants ont atteint une réduction relative 30 % de la teneur en graisse hépatique mesurée par fraction de graisse en densité de protons à l'IRM, environ un tiers présentant une amélioration d'au moins un stade de la fibrose. La rigidité hépatique, les enzymes et d'autres marqueurs non invasifs se sont également améliorés. Une analyse de médiation post hoc de cet essai a estimé que 36–72 % de l'effet sur les critères histologiques et hépatiques était indépendant de la perte de poids, ce qui est compatible avec des contributions directes du GCGR au métabolisme lipidique hépatique. Les événements indésirables étaient principalement gastro-intestinaux et de profil similaire à celui de l'essai sur l'obésité.

Essais randomisés de phase 3 dans l'obésité, le diabète de type 2 et la MASLD (articles cliniques, 2026)

Le programme SYNCHRONIZE a généré des données de phase 3 publiées en 2026. Chez des adultes présentant une obésité sans diabète de type 2 (SYNCHRONIZE-1, 76 semaines), le survodutide a produit une perte de poids moyenne d'environ 12–13 % (estimateur treatment-regimen) ou supérieure selon l'estimateur d'efficacité, contre ~5 % avec le placebo, plus de 70 % des participants atteignant une perte de poids 5% (P<0.001). Des sous-études par IRM ont démontré des réductions préférentielles du tissu adipeux viscéral (jusqu'à ~34 %) et de la graisse hépatique (jusqu'à ~63 %), la masse maigre ne représentant qu'une faible proportion de la perte tissulaire totale. Chez les participants présentant une obésité et un diabète de type 2 (SYNCHRONIZE-2), les critères co-principaux de perte de poids et de répondeurs 5% ont été atteints, avec des réductions moyennes de poids d'environ 8–10 % (treatment-regimen) ou jusqu'à 13 % (estimateur d'efficacité), ainsi que des réductions de l'HbA1c d'environ 0.8–1.2 point de pourcentage à partir d'une valeur initiale de 7.4 %. Dans l'essai dédié SYNCHRONIZE-MASLD (48 semaines) chez des adultes présentant une obésité et une MASLD à risque, la dose de 6.0 mg a atteint les critères co-principaux de réduction de la graisse hépatique 30% (84 % contre 24 % sous placebo) et de variation en pourcentage du poids corporel (~12 % contre ~1 %), avec une normalisation de la graisse hépatique chez ~61 % des participants traités. Des améliorations ont été observées pour les enzymes hépatiques, la rigidité, le tour de taille et les marqueurs cardiométaboliques. Une étude chez des participants présentant une cirrhose a confirmé une similarité pharmacocinétique entre les classes de Child-Pugh et une tolérance générale, avec des réductions du volume hépatique, de la teneur en graisse et des marqueurs métaboliques après 28 semaines de traitement. Ces essais ont systématiquement utilisé un conseil sur le mode de vie comme traitement de fond.

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.



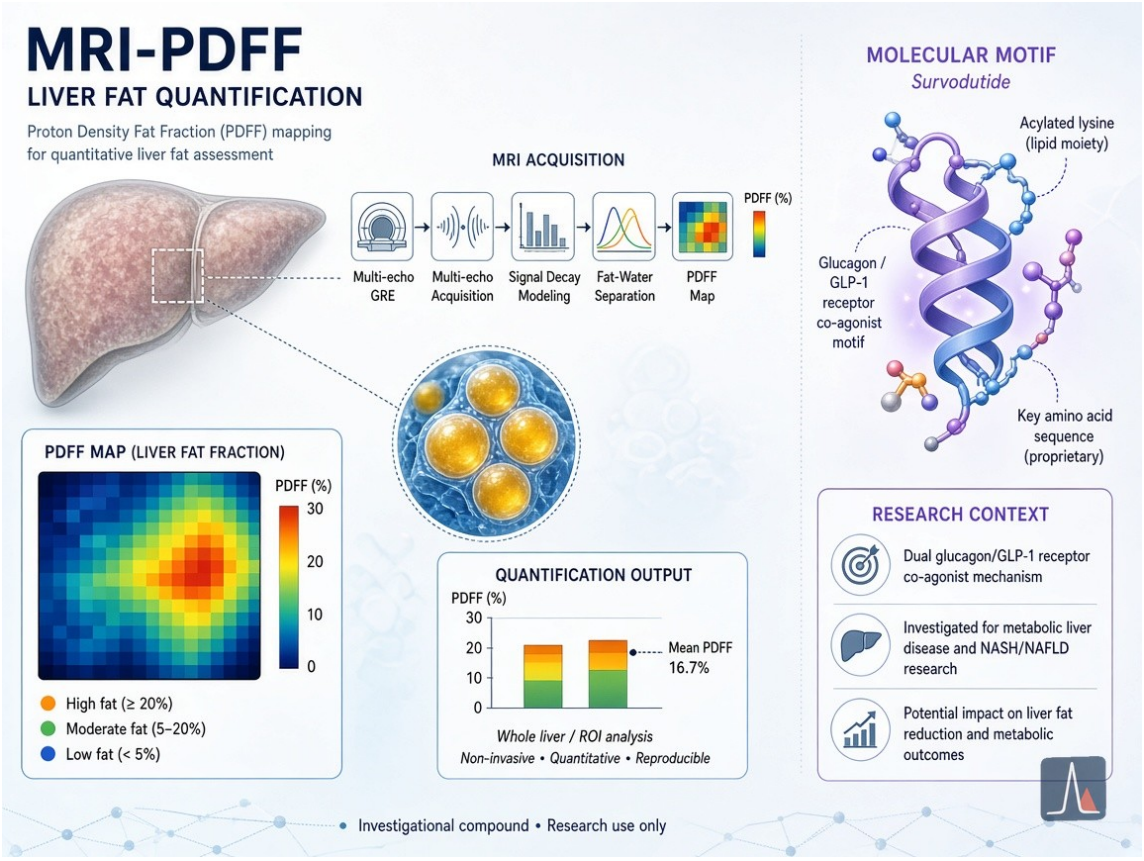
Mécanismes de la régulation métabolique.

Profil de sécurité, tolérance et contexte des données probantes (articles de sécurité, analyses groupées et revues, 2024–2026)

Dans l’ensemble des essais de phase 2 et 3, les événements indésirables étaient principalement gastro-intestinaux (nausées 40–66 %, diarrhée ~49 %, vomissements ~41 % dans les bras actifs contre des taux plus faibles sous placebo). Les événements étaient généralement légers à modérés, atteignaient un pic pendant l’escalade de dose et diminuaient avec le temps. L’arrêt pour événements indésirables était plus fréquent avec le survodutide (environ 10–20 %) qu’avec le placebo, mais les taux d’événements indésirables graves étaient comparables. Aucun nouveau signal de sécurité concernant la pancréatite, les affections de la vésicule biliaire ou une lésion hépatique aiguë n’est apparu. Des améliorations de la pression artérielle et des modifications favorables de la composition corporelle (perte préférentielle de graisse viscérale et hépatique) ont été notées dans des analyses post hoc. Les analyses de médiation ont étayé des effets à la fois dépendants et indépendants de la perte de poids sur l’histologie hépatique et les tests non invasifs. Les revues systématiques et les données de sécurité groupées disponibles en 2026 confirment la constance de l’efficacité sur les critères de substitution pondéraux, glycémiques et hépatiques, tout en soulignant l’importance d’une titration progressive pour la tolérance. Les limites récurrentes comprennent des durées d’essai relativement courtes pour des affections chroniques, des populations sélectionnées qui peuvent ne pas représenter pleinement l’hétérogénéité en situation réelle, un risque de levée de l’aveugle lié aux effets gastro-intestinaux, et la nécessité de données à plus long terme sur des critères cliniques durs (événements cardiovasculaires, décompensation de la cirrhose, mortalité). Les essais de phase 3

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.

à critère histologique (programme LIVERAGE) et les études de critères cardiovasculaires (SYNCHRONIZE-CVOT) sont en cours ou achevés afin de combler ces lacunes. À la fin de 2026, le survodutide demeure expérimental.



Représentation d'imagerie de la réduction de la graisse hépatique.

Les synthèses des données probantes soulignent que, bien que les critères de substitution (poids, graisse hépatique par IRM-PDFF, résolution de la MASH par biopsie) montrent des effets robustes, leur transposition en bénéfice clinique à long terme exige la poursuite du suivi. La fiche du catalogue constitue donc un outil bien caractérisé pour les chercheurs qui explorent la pharmacologie des récepteurs doubles dans des conditions de laboratoire contrôlées, l'accumulation des données cliniques fournissant un contexte pour la conception des expériences et l'interprétation des résultats mécanistiques. Des travaux futurs pourraient préciser davantage les contributions hépatiques directes par rapport aux contributions indirectes médiées par le poids, à l'aide d'approches spécifiques des tissus.

Sources

• Sanyal AJ et al. A Phase 2 Randomized Trial of Survodutide in MASH and Fibrosis. N Engl J Med. 2024;391(4):311-319. doi:10.1056/NEJMoa2401755. PMID: 38847460. (clinical)
• le Roux CW et al. Glucagon and GLP-1 receptor dual agonist survodutide for obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding phase 2 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024;12(3):162-173. doi:10.1016/S2213-8587(23)00356-X. PMID: 38330987. (clinical)
• le Roux CW et al. Survodutide Once Weekly for the Treatment of Adults with Obesity. N Engl J Med. 2026;395(8):776-787. doi:10.1056/NEJMoa2600751. PMID: 42253238. (clinical)

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.

• Kaplan LM et al. Survodutide in adults with obesity and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: SYNCHRONIZE-MASLD, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Nat Med. 2026;32(8):2948-2958. doi:10.1038/s41591-026-04479-3. (clinical)
• Zimmermann T et al. BI 456906: discovery and preclinical pharmacology of a novel GCGR/GLP-1R dual agonist with robust anti-obesity efficacy. Mol Metab. 2022;66:101633. (in_vitro/animal)
• Articles post-hoc supplémentaires portant sur les caractéristiques initiales de phase 3, la médiation, la PK/tolérance en cas de cirrhose, la fonction des cellules bêta et la pression artérielle (Diabetes Obes Metab, J Hepatol, 2024–2026).

Tous les travaux cités relèvent de la littérature primaire issue de revues indexées dans PubMed/Europe PMC. Aucune posologie, aucune instruction d'administration ni aucune allégation thérapeutique n'est fournie. Les matériels sont destinés uniquement à la recherche en laboratoire.

Toutes les informations et tous les produits dont il est question sont destinés uniquement à un usage de laboratoire et de 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.