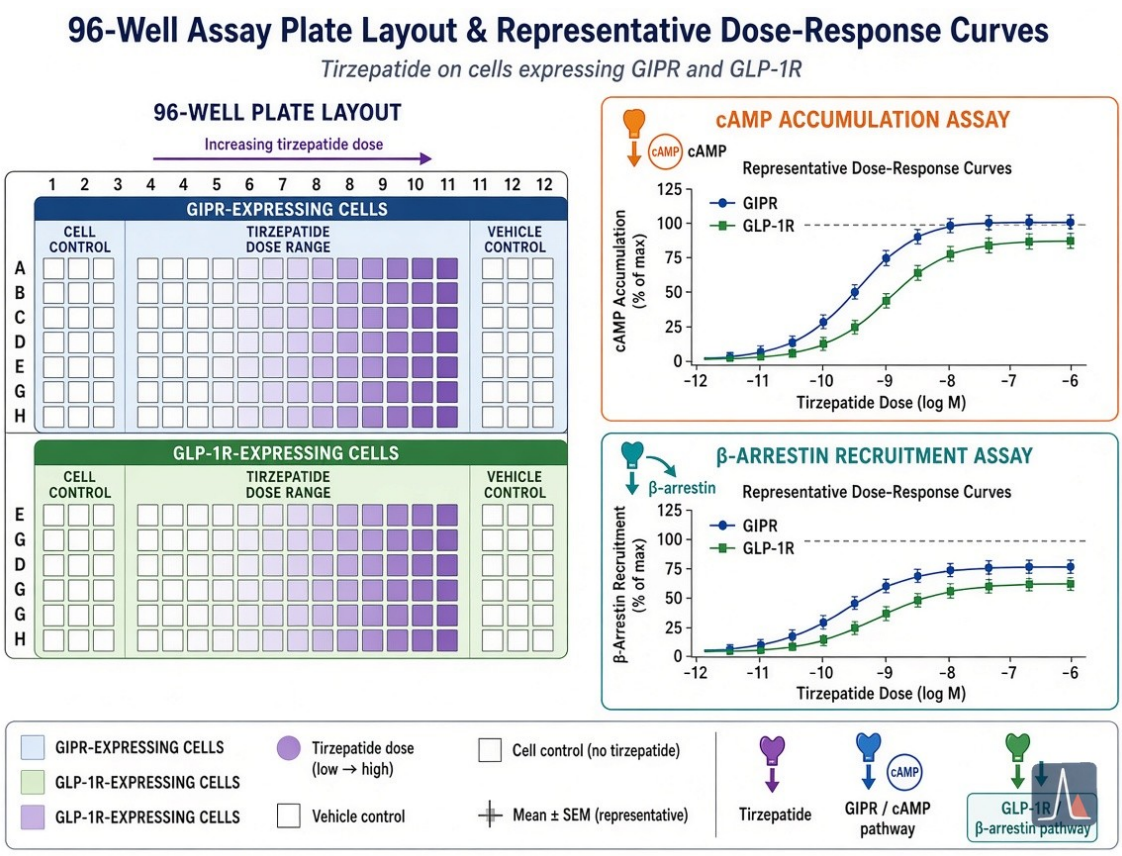
Tirzepatide dans les études indexées

5 novembre 2026

Les études indexées, principalement le programme SURPASS dans le diabète de type 2 et le programme SURMOUNT dans l’obésité ou le surpoids, indiquent que Tirzepatide produit des réductions dose-dépendantes du poids corporel (15–21% aux doses plus élevées chez les adultes non diabétiques) a

Tirzepatide dans les études indexées

La fiche du catalogue ouvert relative à Tirzepatide fournit un peptide linéaire synthétique de 39 acides aminés ($C_{225}H_{348}N_{48}O_{68}$, CAS 2023788-19-2, masse moléculaire approximative 4813 Da), conçu comme un double agoniste des récepteurs du polypeptide insulinotrope dépendant du glucose (GIP) et du peptide-1 de type glucagon (GLP-1). Il intègre des substitutions par l’acide amino-isobutyrique (Aib) aux positions 2 et 13 afin de conférer une résistance à la dipeptidyl peptidase-4, une amidification C-terminale, ainsi qu’une acylation spécifique de site en Lys20 par un diacide gras en C20 via un espaceur d’acide γ-glutamique et deux lieurs d’acide 8-amino-3,6-dioxaoctanoïque (AEEA), afin de favoriser la liaison à l’albumine et une pharmacocinétique prolongée. Le produit est fourni sous forme de poudre lyophilisée de haute pureté destinée à la recherche en laboratoire sur la régulation métabolique, la pharmacologie des récepteurs et les systèmes apparentés in vitro ou sur modèles animaux. Tous les produits du site sont destinés exclusivement 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.

Schéma d’essai cAMP in vitro illustrant la pharmacologie de Tirzepatide au niveau des récepteurs du GIP et du GLP-1 (Willard et al., 2020).

Identité chimique et contexte du catalogue

La littérature indexée caractérise de façon constante Tirzepatide comme un agoniste unimoléculaire double des récepteurs des incrétines, distinct des agonistes sélectifs du récepteur du GLP-1 ou des peptides natifs. Le suivi au catalogue en tant qu’entité moléculaire unique et définie permet son utilisation dans des investigations de laboratoire contrôlées des voies de signalisation doubles GIP/GLP-1, du trafic des récepteurs, de la répartition des nutriments et de l’équilibre énergétique, sans la complexité d’extraits tissulaires ou de mélanges non définis. La littérature primaire issue de PubMed et des index apparentés (environ 2018–2026) constitue la base de toutes les affirmations de cette note.

Pharmacologie des récepteurs et études mécanistiques in vitro

Des études in vitro utilisant des cellules HEK293 transfectées avec le GIPR ou le GLP-1R humain démontrent que le tirzepatide présente un agonisme déséquilibré, affichant une puissance et une efficacité au GIPR comparables à celles du GIP(1-42) natif, tout en montrant une affinité environ cinq fois inférieure au GLP-1R par rapport au GLP-1 natif. Les essais de signalisation révèlent un biais au GLP-1R favorisant l’accumulation d’AMPc plutôt que le recrutement de la β-arrestine, avec une internalisation du récepteur réduite par rapport au GLP-1. Il est proposé que ces propriétés contribuent à une sécrétion d’insuline accrue dans les modèles d’îlots, la β-arrestine1 semblant limiter les réponses au GLP-1, mais non celles au GIP ni au tirzepatide. Les structures en cryo-EM illustrent une conformation en hélice α du peptide interagissant avec les domaines transmembranaires du récepteur. Ces données mécanistiques proviennent de systèmes de cellules transfectées et peuvent ne pas refléter pleinement la densité native des récepteurs, l’hétérodimérisation ou le contexte tissulaire. 1 1

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.

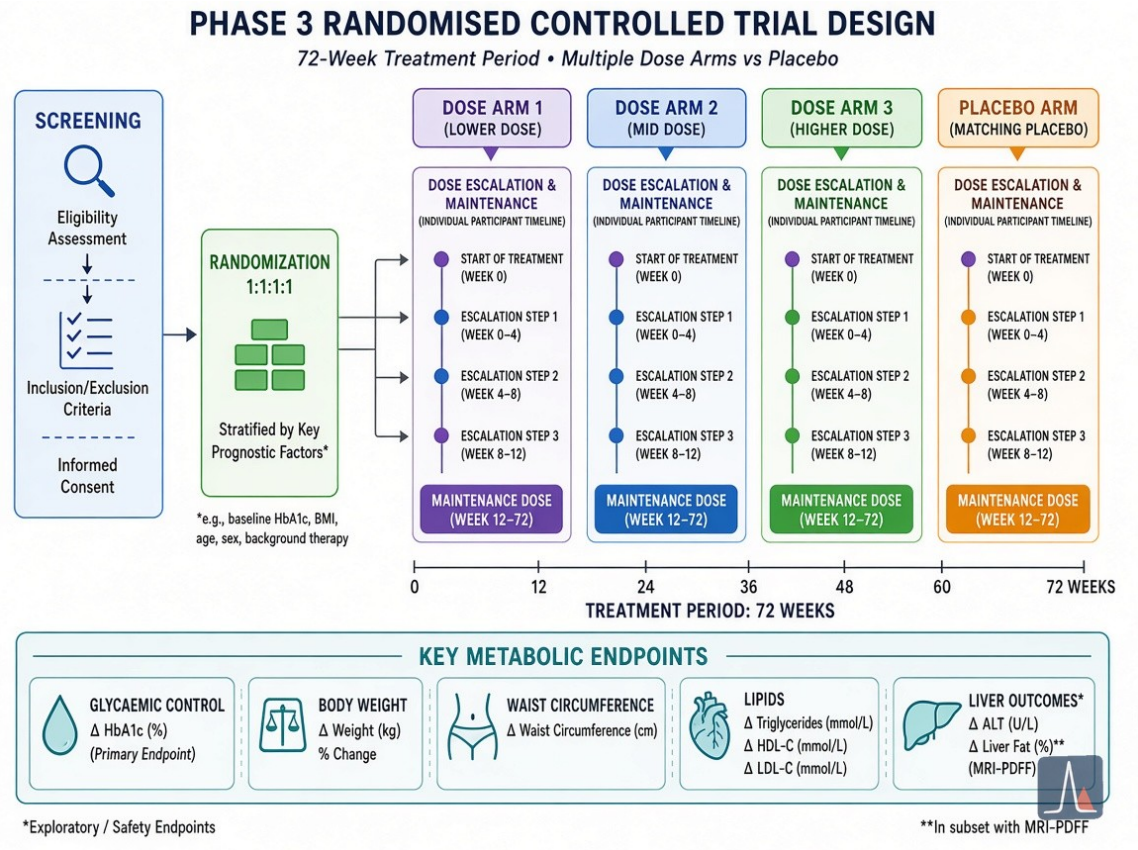
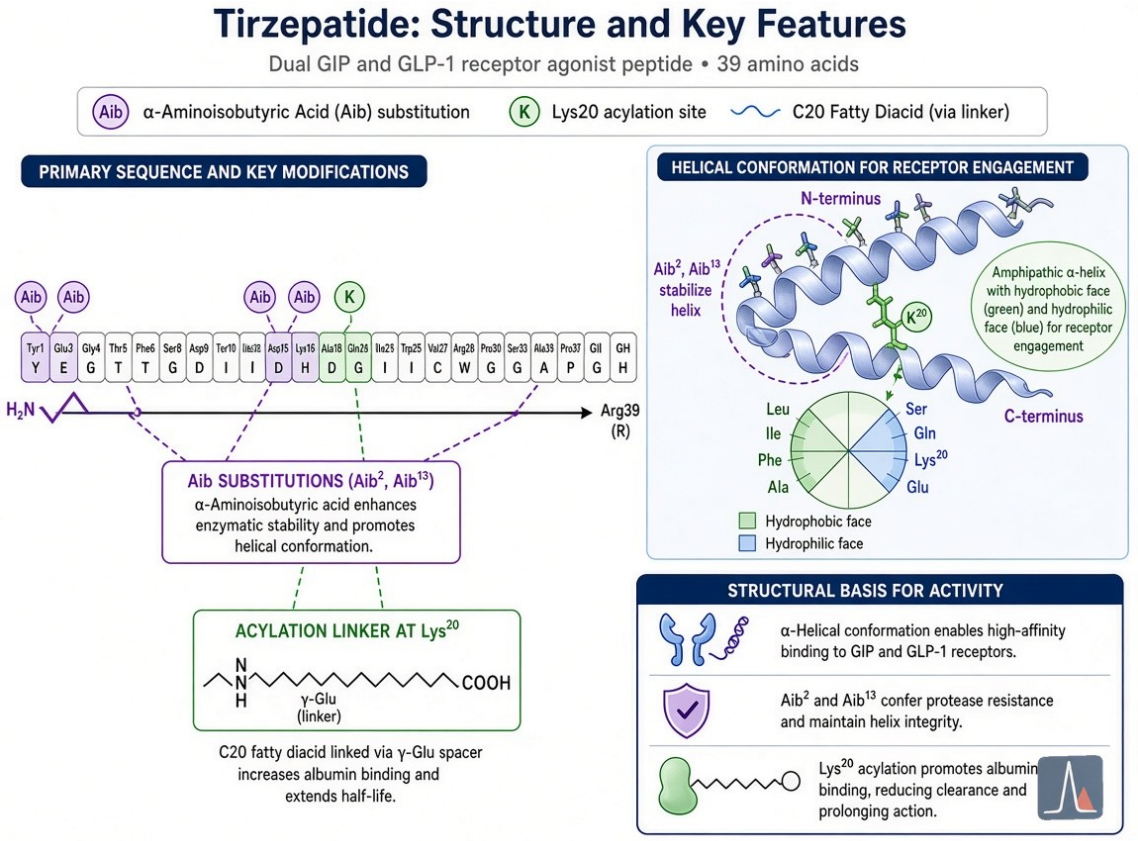


Schéma représentatif de la conception de l'étude, issu du programme SURMOUNT sur l'obésité.

Modèles animaux précliniques

Des études chez le rongeur, dans des modèles murins d'obésité induite par le régime alimentaire et de diabète, rapportent que l'administration centrale ou périphérique de tirzepatide réduit la prise alimentaire et le poids corporel (principalement la masse grasse) et améliore la sensibilité à l'insuline ainsi que la tolérance au glucose dans une plus large mesure que les agonistes sélectifs du récepteur du GLP-1. Les expériences en alimentation appariée indiquent des effets sur la dépense énergétique et l'utilisation des substrats (oxydation accrue des graisses, rapport d'échange respiratoire plus faible), médiés par l'innervation sympathique du tissu adipeux et par des modifications de l'activité neuronale de l'hypothalamus et du rhombencéphale. D'autres rapports décrivent une diminution de l'accumulation lipidique hépatique par la régulation négative des transporteurs de captation des acides gras (Cd36, Fabp2/4), une fonction mitochondriale-lysosomale améliorée (régulation positive de Lamp1/2) et une modification de la gestion du cholestérol (Hnf4a, Abcg5/8). Ces résultats proviennent de modèles animaux et ne constituent pas des résultats chez des personnes. Une théorie fondée sur des données précliniques suggère que l'agonisme combiné du GIPR et l'agonisme biaisé du GLP-1R pourraient produire des bénéfices métaboliques additifs ou synergiques chez l'humain, mais cela demeure théorique. 2 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.



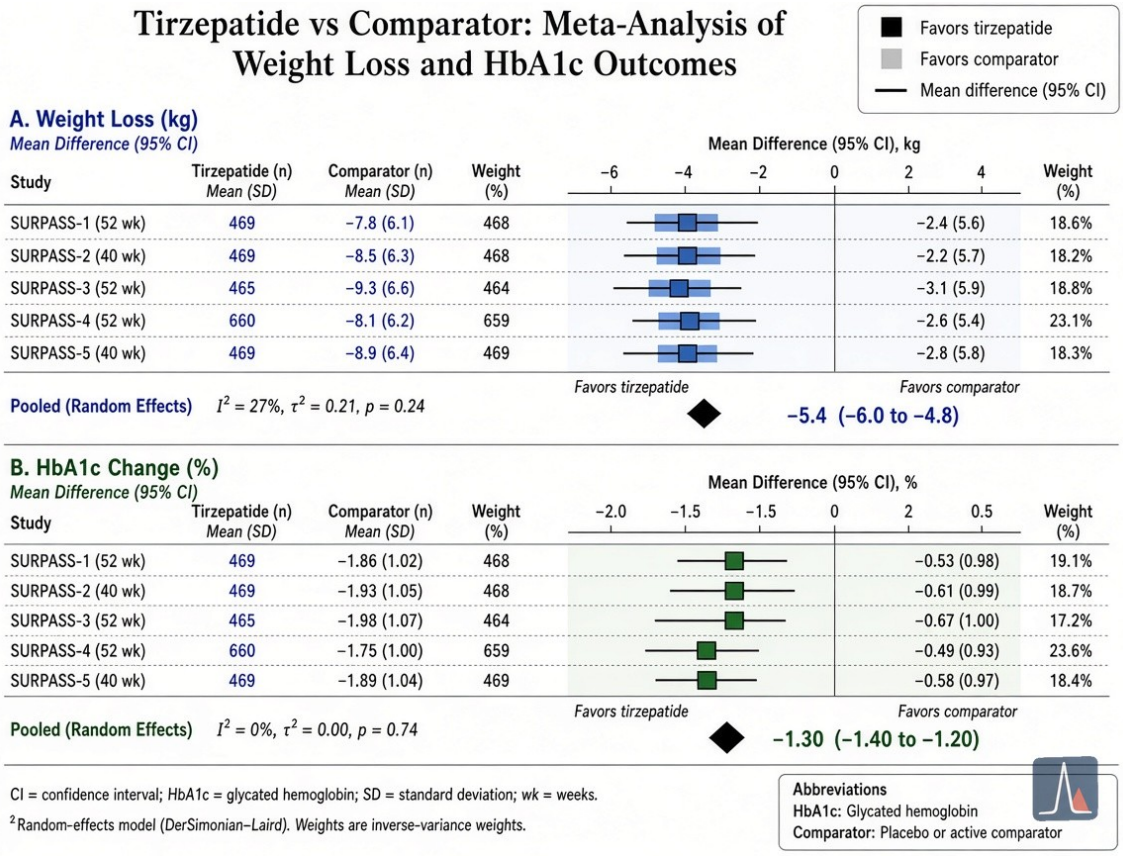
Caractéristiques structurales du peptide tirzepatide utilisé dans les études mécanistiques indexées.

Résultats favorables issus des essais randomisés SURPASS et SURMOUNT et des méta-analyses

The SURPASS programme (phase 3 randomised trials in type 2 diabetes) reported superior reductions in HbA1c (estimated mean changes of approximately −2.0 to −2.5 percentage points with 5–15 mg doses) and body weight (7–13 kg or 8–15% in many cohorts) compared with placebo, semaglutide 1 mg, basal insulin, or titrated prandial insulin. Head-to-head superiority versus semaglutide 1 mg was shown for both glycaemic control and weight loss (SURPASS-2). The SURMOUNT programme in adults with obesity or overweight (with or without type 2 diabetes) demonstrated mean percentage weight reductions of 15.0%, 19.5%, and 20.9% with 5, 10, and 15 mg doses versus 3.1% with placebo at 72 weeks in SURMOUNT-1 (non-diabetic cohort). High proportions achieved 15%or 20%weight loss. SURMOUNT-5 (head-to-head versus semaglutide 2.4 mg) confirmed greater weight loss (approximately 20.2% versus 13.7%) and some quality-of-life domain improvements. Benefits extended to waist circumference, blood pressure, lipids, obstructive sleep apnea (reduced apnea-hypopnea index), and heart failure with preserved ejection fraction symptoms. Meta-analyses of randomised trials confirm dose-dependent weight loss (standardised mean differences or odds ratios for 5%, 10%, 15% thresholds substantially favoring tirzepatide over placebo or active comparators), HbA1c reduction, and improvements in cardiometabolic risk factors. SURPASS-CVOT reported noninferiority to dulaglutide for 3-point major adverse cardiovascular events with exploratory signals of benefit on heart failure endpoints and renal outcomes. Pooled and network

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.

meta-analyses (2024–2026) rank tirzepatide highly for weight reduction and glycaemic efficacy among incretin-based therapies. 4 5 6



Synthèse illustrative des données d’efficacité issues des programmes SURPASS et SURMOUNT.

Résultats cardiovasculaires, rénaux et autres résultats cliniques

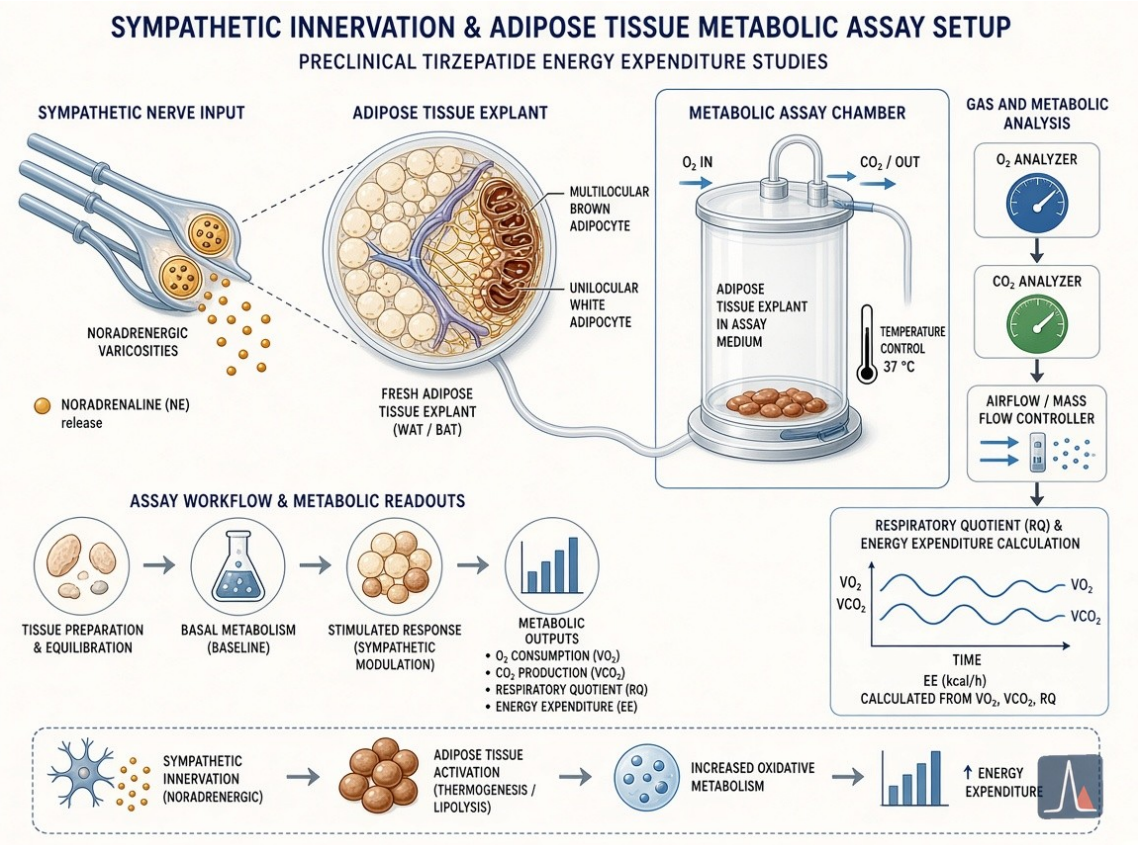
Les données indexées relatives aux résultats cardiovasculaires issues de SURPASS-CVOT et des méta-analyses n’indiquent aucune augmentation et, dans certaines analyses poolées, des réductions des événements cardiovasculaires indésirables majeurs (rapports de risque d’environ 0,8–0,9 dans des contextes exploratoires ou de méta-analyses en réseau), des hospitalisations pour insuffisance cardiaque et des critères composites rénaux. Des améliorations des marqueurs inflammatoires, des scores de fonction physique et de la qualité de vie liée à la santé (en particulier les domaines physiques chez les participants présentant une perte de poids plus importante) sont rapportées. Des bénéfices sur l’apnée obstructive du sommeil et sur les marqueurs de la stéatose hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique apparaissent dans des essais dédiés ou des sous-groupes. Ces résultats proviennent d’essais contrôlés randomisés de durée variable (40–176 semaines) et de profils de risque des participants variés.

Profil de sécurité, tolérance et événements indésirables

Les essais randomisés et les méta-analyses identifient de façon constante les événements indésirables gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhée, constipation) comme les plus fréquents, survenant de manière dose-dépendante (incidence d’environ 40–60 % aux doses plus

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.

élevées contre 20–30 % avec le placebo, ou plus faible avec certains comparateurs). Les événements sont principalement légers à modérés, culminent pendant l'escalade de dose et s'atténuent avec le temps. L'arrêt en raison d'événements indésirables est plus élevé avec tirzepatide (généralement 5–10 %) qu'avec le placebo, mais comparable ou parfois inférieur à celui observé avec semaglutide dans les données en comparaison directe. Les événements indésirables graves surviennent à des taux similaires à ceux du placebo ou des contrôles actifs (rapports de cotes proches de 1,0 dans les méta-analyses) ; la mortalité toutes causes et les événements cardiovasculaires majeurs ne montrent pas d'augmentation significative, bien que certaines analyses demeurent sous-puissantes (certitude très faible pour la mortalité). Les taux de troubles liés à la vésicule biliaire et de pancréatite sont faibles et ne sont pas systématiquement augmentés par rapport aux contrôles dans toutes les méta-analyses, bien qu'une perte de poids rapide soit un facteur de risque de classe connu. La perte de masse maigre représente environ 25–30 % de la perte de poids totale dans les sous-études DXA (p. ex., SURMOUNT-1), un ratio similaire à celui du placebo ou de la restriction calorique, mais aboutissant à une réduction absolue plus importante de la masse maigre en raison d'une variation de poids totale plus élevée. Aucun effet catabolique direct sur les cellules musculaires squelettiques humaines n'est rapporté dans les travaux in vitro à l'appui. La pharmacovigilance post-commercialisation (FAERS) montre les signaux gastro-intestinaux et apparentés attendus, avec certaines différences comparatives par rapport à semaglutide (p. ex., un signalement plus faible de certains événements d'obstruction ou rénaux dans une analyse). Les signaux de tumeurs des cellules C thyroïdiennes observés chez les rongeurs ont conduit à des avertissements réglementaires, mais l'incidence humaine dans les essais n'a pas montré d'excès clair. 7 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.

Schéma des modèles précliniques examinant l'utilisation des graisses et l'équilibre énergétique.

Résultats nuls, mixtes, incohérents et méthodologiquement limités

Tous les critères d'évaluation cardiovasculaires ou rénaux secondaires n'ont pas atteint la signification statistique dans les essais individuels, et certaines méta-analyses font état d'une faible certitude concernant la mortalité ou des issues arythmiques spécifiques en raison de la rareté des événements. Une reprise de poids est documentée à l'arrêt du traitement (SURMOUNT-4), ce qui indique qu'une administration continue est nécessaire au maintien. L'hétérogénéité des méta-analyses est élevée pour certaines issues anthropométriques ou lipidiques (valeurs d'I^2 fréquemment >50–90 %). Les gains de qualité de vie, bien que statistiquement significatifs dans les domaines physiques, ne dépassent pas toujours les différences minimales cliniquement importantes. L'observance en conditions réelles et les données d'issues dures à long terme (>3 ans) demeurent limitées dans les cohortes indépendantes. Les résultats relatifs à la composition corporelle sont mitigés quant aux implications fonctionnelles de la perte de masse maigre ; certains rapports notent une force préservée ou améliorée lorsqu'elle est associée à l'exercice, bien que le risque de sarcopénie dans les populations vulnérables soit discuté.

Synthèses des données, limites récurrentes et implications pour le catalogue

Des revues systématiques, des méta-analyses et des méta-analyses en réseau (2024–2026) synthétisent les programmes SURPASS et SURMOUNT comme établissant le tirzepatide parmi les agents les plus efficaces pour la réduction du poids et l'amélioration glycémique dans les données randomisées indexées, les cobénéfices cardiométaboliques étant largement attribuables à la perte de poids ainsi qu'aux effets incrétines directs. Les limites récurrentes comprennent le parrainage industriel prédominant des essais pivots, des taux d'abandon liés aux effets gastro-intestinaux susceptibles d'introduire un biais dans les analyses per-protocole, une durée relativement courte à moyenne pour de nombreux critères secondaires et de sécurité, une sous-représentation de certains profils démographiques ou de comorbidité, et la nécessité d'un suivi indépendant plus long concernant les événements rares, la santé osseuse et la durabilité après l'arrêt. La certitude relative à la mortalité ou à certains événements indésirables graves est souvent jugée faible ou très faible en raison de l'imprécision. Pour les chercheurs en laboratoire, ces études indexées fournissent un cadre pharmacologique et physiologique détaillé pour concevoir des expériences avec le matériel de recherche catalogué, en soulignant l'importance de conditions contrôlées, d'un véhicule approprié (p. ex. eau bactériostatique pour la reconstitution in vitro ou les travaux sur l'animal), d'une exploration des doses dans les systèmes modèles, et de la mesure à la fois des marqueurs d'efficacité et des signaux de tolérance. Les données soulignent l'utilité du tirzepatide en tant que composé outil pour interroger la biologie des doubles incrétines, tout en insistant sur le fait que les rapports d'essais cliniques ne constituent pas des instructions pour une application humaine ou vétérinaire du réactif de laboratoire.

Sources

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.

• Willard FS, et al. Tirzepatide is an imbalanced and biased dual GIP and GLP-1 receptor agonist. *JCI Insight*. 2020;5(17):e140532. doi:10.1172/jci.insight.140532. PMID: 32730231. (in_vitro)
• Jastreboff AM, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205-216. doi:10.1056/NEJMoa2206038. (SURMOUNT-1)
• Frías JP, et al. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(6):503-515. doi:10.1056/NEJMoa2107519. PMID: 34170647. (SURPASS-2)
• Plusieurs méta-analyses 2024–2026 d'essais randomisés portant sur l'efficacité, la sécurité, les issues cardiovasculaires et la composition corporelle (p. ex. protocoles BMJ Open, BMC Medicine TSA, revues Cochrane et synthèses propres à des revues indexées dans PubMed).
• Publications primaires supplémentaires SURMOUNT et SURPASS, données SUMMIT HFpEF et analyses de pharmacovigilance (disproportionnalité FAERS, 2022–2026) disponibles via PubMed et Europe PMC.

Toutes les affirmations sont tirées exclusivement de la littérature primaire indexée ou de revues systématiques. Aucune dose, aucune instruction d'administration ni aucune recommandation thérapeutique n'est fournie. Les matériaux de Rierink Compounds sont destinés exclusivement à la recherche en laboratoire.

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.