

## **Les médicaments GLP-1 peuvent-ils ralentir la neurodégénérescence ? Une nouvelle revue révèle des signaux prometteurs, mais des preuves cliniques limitées.**

Par Vijay Kumar Malesu. Révisé par Sussha Cheriyaedath, M.Sc. 17 février 2026

Des données récentes suggèrent que des médicaments métaboliques largement utilisés pourraient influencer les mécanismes du vieillissement cérébral. Cependant, des essais cliniques de grande envergure sont encore nécessaires pour confirmer leur capacité à modifier l'évolution des maladies neurodégénératives.

Dans une revue récente publiée dans le Journal of Clinical Investigation, les auteurs ont examiné les mécanismes biologiques, les données translationnelles et le potentiel clinique des agonistes des récepteurs du peptide-1 de type glucagon (GLP-1RA) en tant que traitements modificateurs de la maladie pour les maladies neurodégénératives (MND).

### **Contexte**

D'ici 2040, les MND devraient devenir la deuxième cause de mortalité dans le monde, selon les projections de modélisation épidémiologique. Avec le vieillissement de la population mondiale, l'incidence des maladies d'Alzheimer et de Parkinson, ainsi que des affections apparentées, a augmenté. Pourtant, seul un nombre limité de traitements pharmacologiques permet de modifier l'évolution de ces maladies. Le diabète est associé à un risque accru de développer ces troubles, soulignant les liens entre métabolisme et neurodégénérescence. Les médicaments initialement conçus pour le diabète ciblent simultanément plusieurs de ces voies métaboliques. Déterminer s'ils peuvent protéger le cerveau exige des recherches rigoureuses, fondées sur des biomarqueurs.

### **Qu'est-ce que la résistance à l'insuline cérébrale ?**

**Les maladies neurodégénératives** telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy, **l'atrophie multisystématisée**, la maladie de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique et la sclérose en plaques présentent des différences cliniques, mais **partagent, à des degrés divers, des caractéristiques biologiques communes**. Parmi les processus moléculaires clés reliant plusieurs de ces affections figurent la résistance à l'insuline cérébrale, le dysfonctionnement mitochondrial, l'inflammation et l'accumulation de protéines toxiques, bien que l'importance relative de ces voies varie selon les maladies.

La résistance à l'insuline cérébrale est un mécanisme central reliant ces processus. Dans un cerveau sain, l'insuline régule la plasticité synaptique, la fonction mitochondriale et la survie neuronale. Lorsque

la signalisation de l'insuline est perturbée par des altérations de la voie de signalisation PI3K/PKB, les neurones perdent leur capacité à utiliser efficacement le glucose. Ceci contribue à l'hyperphosphorylation de la protéine tau, à l'accumulation de peptide bêta-amyloïde, à l'agrégation de l'alpha-synucléine et à l'activation microgliale. Cliniquement, ces processus se manifestent par un déclin cognitif et moteur progressif.

Les agonistes des récepteurs du GLP-1 (GLP-1RA), largement utilisés dans le traitement du diabète de type 2 et de l'obésité, activent des voies de signalisation similaires à celle de l'insuline. En rétablissant l'équilibre métabolique, ils pourraient interrompre le cycle liant l'insulinorésistance et la neurodégénérescence, ce qui a conduit certains chercheurs à les décrire comme des mimétiques pharmacologiques partiels de la signalisation métabolique induite par l'exercice.

## **Restauration de la fonction mitochondriale et de l'énergie cellulaire**

Les mitochondries produisent l'énergie cellulaire, mais leur dysfonctionnement survient précocement dans de nombreuses maladies neurodégénératives. Les mitochondries altérées produisent moins d'adénosine triphosphate (ATP) et un excès d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), contribuant ainsi aux lésions neuronales à long terme. Des études d'imagerie par tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose (TEP-FDG) suggèrent que certains patients traités conservent un métabolisme cérébral du glucose plus longtemps. Ces améliorations métaboliques fournissent une justification biologique au potentiel thérapeutique ; cependant, il reste incertain si ces effets résultent d'une pénétration cérébrale directe ou de modifications métaboliques systémiques, et aucun bénéfice cognitif constant n'a été établi.

## **Réduction de l'agrégation protéique et stimulation de l'autophagie**

Des protéines mal repliées caractérisent de nombreuses maladies neurodégénératives. L'accumulation de peptides bêta-amyloïdes et de protéine tau est caractéristique de la maladie d'Alzheimer. Les agrégats d'alpha-synucléine contribuent à la maladie de Parkinson et à l'atrophie multisystématisée. La huntingtine mutante est à l'origine de la maladie de Huntington, et l'accumulation de la protéine TAR43 (protéine de liaison à l'ADN TAR) est impliquée dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA).

L'activation du récepteur du peptide-1 de type glucagon (GLP-1) stimule les voies de signalisation de l'AMPc/protéine kinase A et de la PI3K/protéine kinase B, favorisant l'autophagie et l'homéostasie protéique. Des études précliniques montrent une réduction de la charge protéique toxique et une préservation de l'intégrité neuronale, bien que les effets définitifs sur la maladie chez l'humain restent à démontrer.

L'accumulation de protéines débutant des années avant l'apparition des symptômes, une intervention plus précoce pourrait théoriquement retarder le handicap.

## **Contrôle de la neuroinflammation**

La neuroinflammation chronique accélère la neurodégénérescence. Les cellules microgliales activées libèrent le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ), l'interleukine-1 bêta (IL-1 $\beta$ ) et l'interleukine-6 (IL-6), perpétuant ainsi les lésions tissulaires.

Les agonistes des récepteurs du GLP-1 (GLP-1RA) inhibent l'activité de l'inflammasome NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3 et suppriment la signalisation du facteur nucléaire kappa B (NF- $\kappa$ B). Ils favorisent des phénotypes immunitaires anti-inflammatoires et réduisent le stress oxydatif. Des bénéfices ont été observés dans des modèles expérimentaux de sclérose en plaques, bien que leur application clinique reste à démontrer.

Compte tenu du rôle croissant de l'inflammation dans le vieillissement et les maladies chroniques, les thérapies immunomodulatrices demeurent prometteuses.

## **Protection des synapses et des réseaux neuronaux**

Un dysfonctionnement synaptique précède souvent la mort neuronale. Une altération de la potentialisation à long terme (PLT) perturbe l'apprentissage et la mémoire avant même que des modifications structurelles du cerveau ne deviennent apparentes. Les agonistes des récepteurs du GLP-1 (GLP-1RA) augmentent le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), stabilisent les épines dendritiques et renforcent la résilience synaptique via la voie de signalisation AMPc/protéine kinase A/protéine de liaison à l'élément de réponse à l'AMPc (CREB). La restauration de la PLT supprimée a été démontrée principalement dans des modèles précliniques.

Préserver l'intégrité synaptique pourrait contribuer au maintien des fonctions quotidiennes sur une plus longue période.

## **L'axe intestin-cerveau**

Une dysbiose du microbiote intestinal a été associée à la neurodégénérescence. Une perméabilité intestinale accrue et une altération de la barrière hémato-encéphalique pourraient permettre à la signalisation inflammatoire d'influencer le système nerveux central.

Le traitement par agonistes des récepteurs du GLP-1 (GLP-1RA) a été associé à une amélioration de la fonction de barrière épithéliale, une réduction de l'inflammation induite par les lipopolysaccharides et une augmentation des taxons microbiens bénéfiques, principalement dans le cadre d'études expérimentales ou associatives plutôt que d'essais cliniques définitifs. Les GLP-1RA pourraient également contribuer à stabiliser la barrière hémato-encéphalique, limitant potentiellement les interactions néfastes entre l'intestin et le cerveau.

## Données cliniques sur différentes pathologies

Dans la maladie d'Alzheimer, de petits essais suggèrent une préservation du métabolisme cérébral du glucose et un ralentissement de l'atrophie corticale, bien que les résultats cognitifs restent mitigés. De vastes essais de phase III sur le sémaglutide sont en cours.

Dans la maladie de Parkinson, les premières études sur l'exénatide suggéraient un bénéfice moteur, mais un essai de phase III récent a rapporté des résultats cliniques négatifs. Un essai de phase II sur le lixisénatide a suggéré un léger ralentissement de la progression motrice.

Des études observationnelles rapportent une incidence plus faible de démence et de maladie de Parkinson chez les utilisateurs de GLP-1RA à long terme, bien que le lien de causalité ne soit pas établi.

**Les données concernant l'atrophie multisystématisée, la sclérose latérale amyotrophique, la maladie de Huntington et la sclérose en plaques restent limitées et hétérogènes, avec des effets généralement modestes lorsqu'ils sont observés.**

## Conclusion

Les agonistes des récepteurs du GLP-1 (GLP-1RA) présentent un large potentiel neuroprotecteur aux niveaux mécanistique, préclinique et clinique précoce. En ciblant simultanément la résistance à l'insuline, le dysfonctionnement mitochondrial, l'inflammation et l'agrégation protéique, ils agissent sur des mécanismes biologiques communs aux maladies neurodégénératives. Les données mécanistiques et cliniques précoces sont les plus solides dans les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, mais les résultats demeurent non concluants. L'interprétation est complexifiée par la variabilité de la pénétration dans le système nerveux central, la sélection des patients, les critères d'évaluation, la tolérance, l'observance et les effets potentiels sur le poids corporel et la fragilité chez les personnes âgées.

Des essais cliniques rigoureux, guidés par des biomarqueurs et menés à des stades précoces de la maladie, sont nécessaires pour déterminer si ces thérapies modifient significativement la neuropathologie et les résultats fonctionnels à long terme, compte tenu notamment de l'hétérogénéité des maladies neurodégénératives.

## Référence bibliographique :

Athauda, D., Greig, N. H., **Meissner, W. G.**, Foltynie, T., et Gandhi, S. (2026). Les agonistes des récepteurs du GLP-1 : un potentiel thérapeutique prometteur pour les maladies neurodégénératives. *Journal of Clinical Investigation*, 136(4). DOI : 10.1172/JCI194745, <https://www.jci.org/articles/view/194745>

**Can GLP-1 drugs slow neurodegeneration? New review finds promising signals but limited clinical proof**

- [Download PDF Copy](#)

By [Vijay Kumar Malesu](#) Reviewed by [Susha Cheriyaedath, M.Sc.](#) Feb 17 2026

***Emerging evidence suggests widely used metabolic drugs could influence brain aging pathways, yet large clinical trials are still needed to confirm whether they truly alter the course of neurodegenerative disease.***

Study: [The promise of GLP-1 receptor agonists for neurodegenerative diseases](#). Image Credit: Antonio Marca / Shutterstock

In a recent review published in the [Journal of Clinical Investigation](#), the authors examined the biological mechanisms, translational evidence, and clinical potential of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) as disease-modifying therapies for neurodegenerative diseases (NDDs).

### **Background**

By 2040, NDDs are projected to become the second leading cause of death worldwide, based on epidemiological modelling projections. Rates of Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and related conditions have increased in the aging global population, yet only a limited number of pharmacological treatments can modify disease course. Diabetes mellitus is associated with increased risk of developing these disorders, highlighting links between metabolism and neurodegeneration. Drugs originally designed for diabetes target several of these pathways simultaneously. Determining whether they can protect the brain requires rigorous, biomarker-driven research.

### **What Is Brain Insulin Resistance?**

NDDs such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, [dementia with Lewy bodies](#), multiple system atrophy, Huntington's disease, amyotrophic lateral sclerosis, and multiple sclerosis differ clinically but share overlapping biological hallmarks to varying degrees. Key molecular processes linking several of these conditions include brain insulin resistance, mitochondrial dysfunction, inflammation, and toxic protein accumulation, although the relative contributions of these pathways vary across disorders. Brain insulin resistance is a central mechanism connecting these processes. In a healthy brain, insulin regulates synaptic plasticity, mitochondrial function, and neuronal survival. When insulin signaling is disrupted by alterations in phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B signaling, neurons lose the ability to use glucose efficiently. This contributes to tau hyperphosphorylation, amyloid-beta accumulation, alpha-synuclein aggregation, and microglial activation. Clinically, these processes manifest as progressive cognitive and motor decline.

GLP-1RAs, widely used for type 2 diabetes mellitus and obesity, activate pathways that overlap with insulin signaling. By restoring metabolic balance, they may interrupt the cycle linking insulin resistance and neurodegeneration, leading some researchers to describe these agents as partial pharmacological mimics of exercise-related metabolic signaling.

### **Restoring Mitochondrial Function and Cellular Energy**

Mitochondria generate cellular energy, but dysfunction occurs early in many NDDs. Impaired mitochondria produce less adenosine triphosphate and excessive reactive oxygen species, contributing to neuronal injury over time. Imaging studies using fluorodeoxyglucose positron emission tomography suggest that some treated patients maintain cerebral glucose metabolism longer. These metabolic improvements provide a biological rationale for therapeutic potential; however, whether these effects

reflect direct brain penetration or systemic metabolic changes remains uncertain, and consistent cognitive benefits have not been established.

### **Reducing Protein Aggregation and Enhancing Autophagy**

Improperly folded proteins characterize many NDDs. Amyloid-beta and tau accumulation are hallmarks of Alzheimer's disease. Alpha-synuclein aggregates contribute to Parkinson's disease and multiple system atrophy. Mutant huntingtin drives Huntington's disease, and TAR DNA-binding protein 43 accumulation is implicated in amyotrophic lateral sclerosis.



Industry Focus eBook - Pharmaceutical manufacturing (2nd edition) eBook Latest Pharmaceutical Manufacturing eBook now available! [Download the latest edition](#)

Activation of the glucagon-like peptide-1 receptor stimulates cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A and phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B pathways, enhancing autophagy and proteostasis. Preclinical studies show reduced toxic protein burden and preserved neuronal integrity, although definitive disease-modifying effects in humans remain unproven.

Because protein accumulation begins years before symptom onset, earlier intervention could theoretically delay disability.

### **Controlling Neuroinflammation**

Chronic [neuroinflammation](#) accelerates neurodegeneration. Activated microglia release tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-6, perpetuating tissue injury.

GLP-1RAs inhibit NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3 inflammasome activity and suppress nuclear factor kappa B signaling. They promote [anti-inflammatory](#) immune phenotypes and reduce oxidative stress. Benefits have been observed in experimental models of multiple sclerosis, though consistent clinical translation has not yet been demonstrated.

Given the increasing recognition of inflammation's role in aging and chronic disease, immunomodulatory therapies remain of interest.

### **Protecting Synapses and Neural Networks**

Synaptic dysfunction often precedes neuronal death. Impaired long-term potentiation disrupts learning and memory before structural brain changes become apparent. GLP-1RAs increase brain-derived neurotrophic factor, stabilize dendritic spines, and enhance synaptic resilience via cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A/cAMP response element-binding protein signaling. Restoration of suppressed long-term potentiation has been demonstrated primarily in preclinical models.

Preserving synaptic integrity may help maintain daily functioning for longer periods.

### **The Gut-Immune-Brain Axis**

Dysbiosis of gut microbiota has been associated with neurodegeneration. Increased intestinal permeability and blood-brain barrier disruption may allow inflammatory signaling to influence the central nervous system.

GLP-1RA treatment has been associated with improved epithelial barrier function, reduced lipopolysaccharide-driven inflammation, and increased beneficial microbial taxa, largely in experimental or associative studies rather than definitive clinical trials. GLP-1RAs may also help stabilize the blood-brain barrier, potentially limiting harmful gut-brain interactions.

### **Clinical Evidence Across Disorders**

In Alzheimer's disease, small trials suggest preserved cerebral glucose metabolism and slower cortical atrophy, although cognitive outcomes remain mixed. Large phase III trials of semaglutide are ongoing. In Parkinson's disease, early studies of exenatide suggested motor benefit, but a recent phase III trial reported negative clinical findings. A phase II trial of lixisenatide suggested modest slowing of motor progression.

Observational studies report a lower incidence of dementia and Parkinson's disease among long-term GLP-1RA users, although causality is not established. Evidence in multiple system atrophy, amyotrophic lateral sclerosis, Huntington's disease, and multiple sclerosis remains limited and inconsistent, with generally modest effect sizes where observed.

### **Conclusion**

GLP-1RAs demonstrate broad neuroprotective potential across mechanistic, preclinical, and early clinical domains. By targeting insulin resistance, mitochondrial dysfunction, inflammation, and protein aggregation simultaneously, they address biological drivers shared among NDDs. Mechanistic and early clinical evidence is strongest in Alzheimer's disease and Parkinson's disease, but findings remain inconclusive. Interpretation is complicated by variability in central nervous system penetration, patient selection, outcome measures, tolerability, adherence, and potential effects on body weight and frailty in older adults.

Carefully designed, biomarker-guided trials in earlier disease stages are required to determine whether these therapies meaningfully alter long-term neuropathology and functional outcomes, particularly given the heterogeneity of neurodegenerative disorders.

Journal reference:

- Athauda, D., Greig, N. H., Meissner, W. G., Foltynie, T., & Gandhi, S. (2026). The promise of GLP-1 receptor agonists for neurodegenerative diseases. *Journal of Clinical Investigation*. 136(4). DOI: 10.1172/JCI194745, <https://www.jci.org/articles/view/194745>

Be the first to rate this article