RHNe

Réseau
Hospitalier
Neuchâtelois

SNM
Société Neuchâteloise
de Médecine

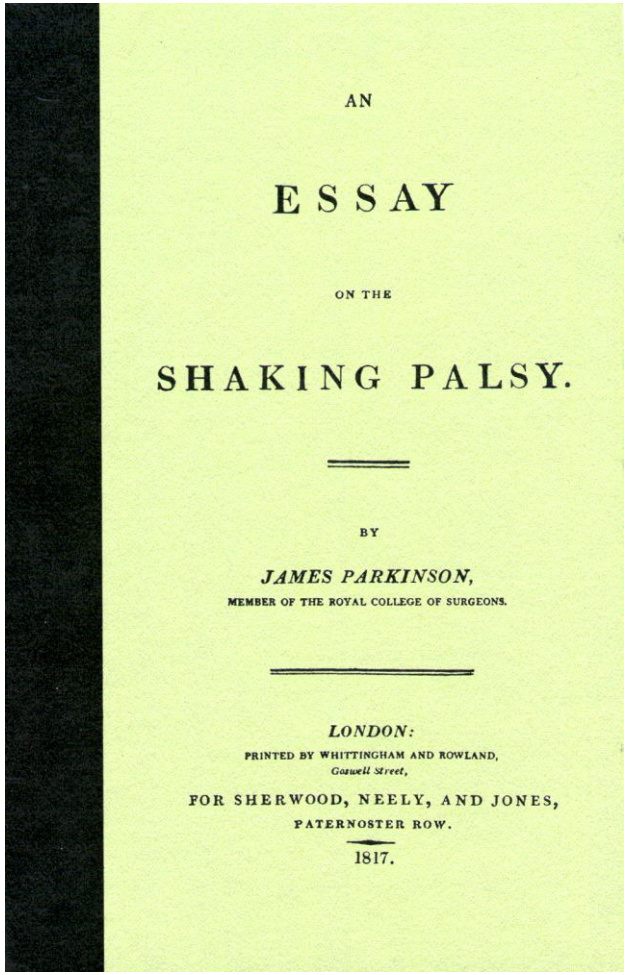
Maladie de Parkinson 2025 - *Thérapies avancées*

Demi-Journée de Formation Continue SNM/RHNE

Dr Philippe Olivier, service de neurologie RHNE

Jeudi 13 novembre 2025

Hôpital de Pourtales, Neuchâtel



AN

ESSAY

ON THE

SHAKING PALSY.

BY

JAMES PARKINSON,

MEMBER OF THE ROYAL COLLEGE OF SURGEONS.

LONDON:

PRINTED BY WHITTINGHAM AND ROWLAND,
Goswell Street,

FOR SHERWOOD, NEELY, AND JONES,
PATERNOSTER ROW.

1817.

Dr James Parkinson 1755-1824

Table 1. Epidemiology of Parkinson Disease

Epidemiological Features	Details
Mean age of onset, y[124]	65
Men:women[125]	1.5:1
Incidence, per 1000 person-years[125]	
Patients aged 55-65 y	0.3
Patients ≥85 y	4.4
Prevalence, %[123]	
Total population	0.3
Patients >60 y	1
Idiopathic:hereditary, %[126]	90:10
Life expectancy[2]	Varies with age of onset and occurrence of dementia
Clinical subgroups, %[127]	
Tremor-dominant	8
Akinetic-rigid	26
Mixed	66
Parkinson disease protective factors[128]	Cigarette smoking, high coffee consumption
Parkinson disease risk factors[2]	Family history of Parkinson disease, pesticide exposure, head injury, constipation[a]

B.S.Connoly & A.E. Lang JAMA Neurol 2014

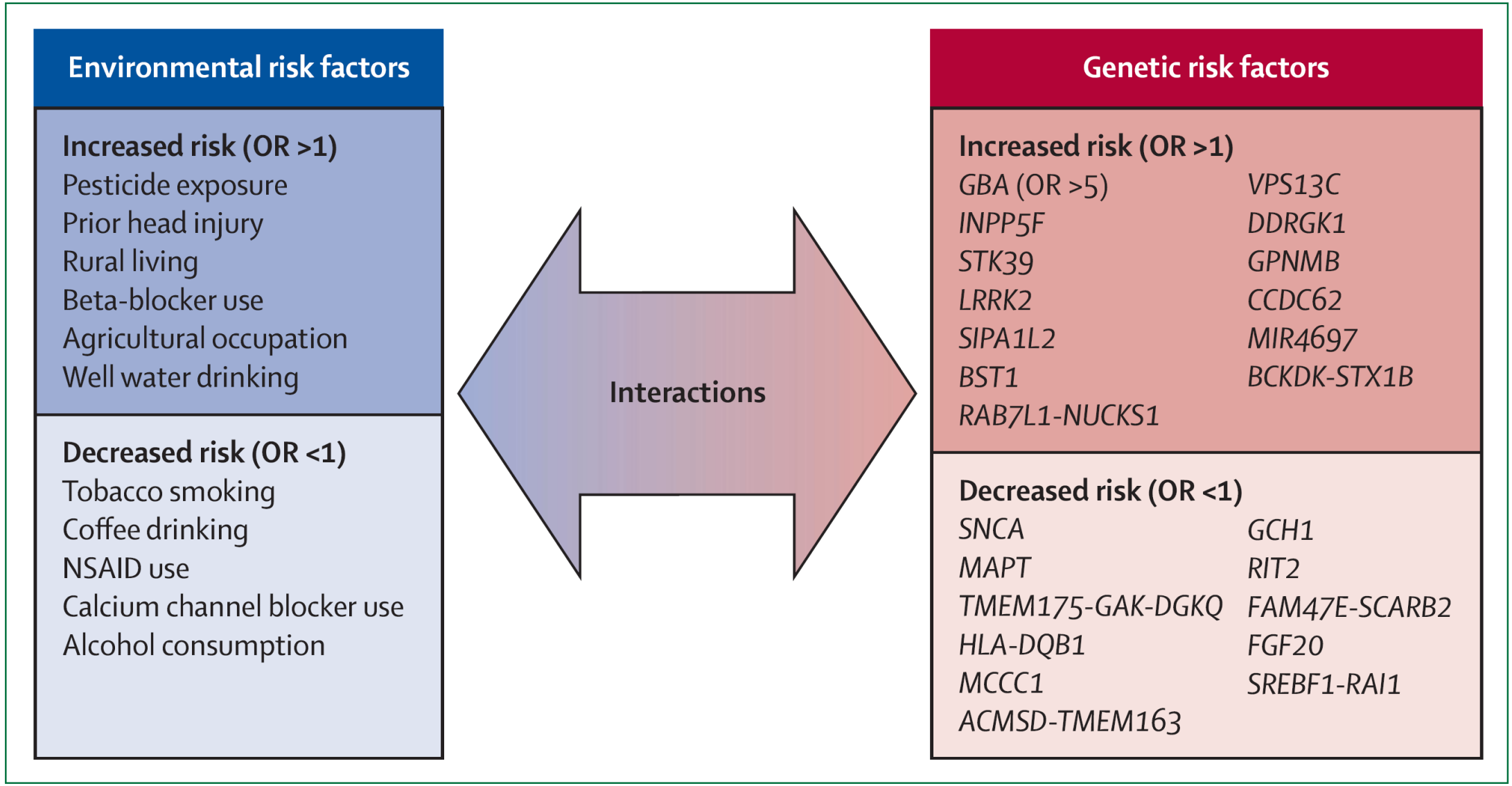


Figure 2: **Risk factors for the development of Parkinson's disease**

L.V.Kalia & A.E.Lang in Lancet 2015

Critères cliniques moteurs

Tremblement de repos

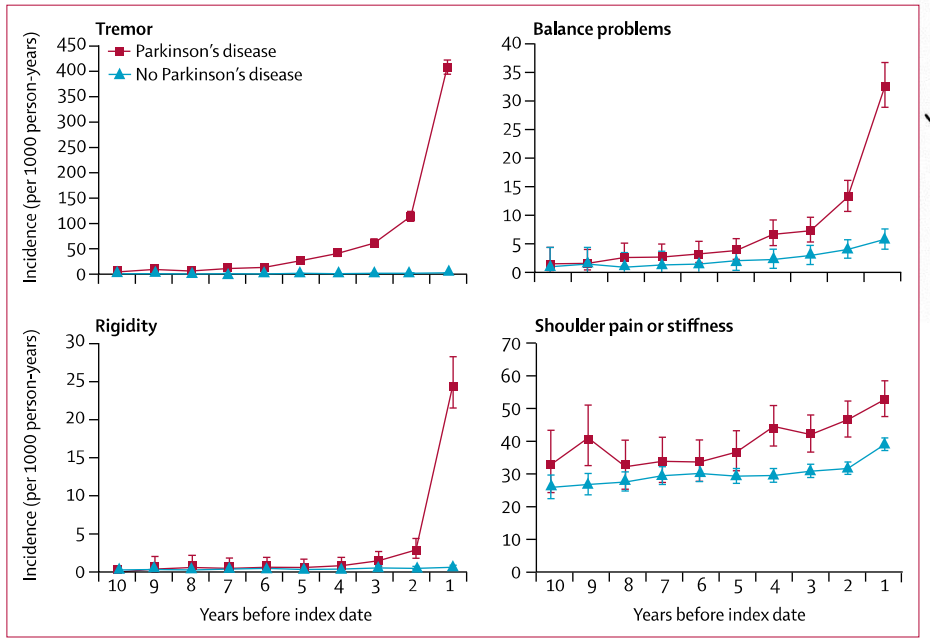
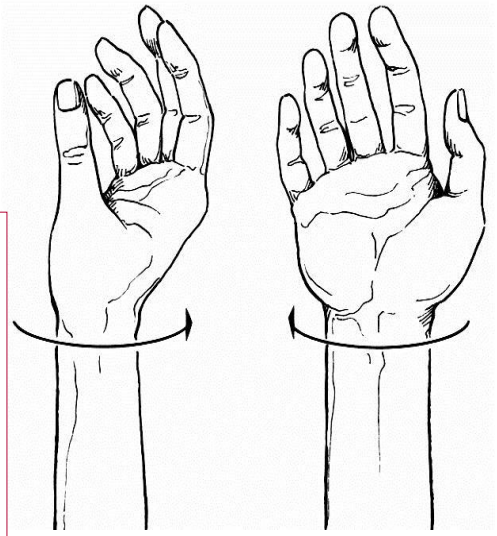


Figure 1: Incidence of motor symptoms of Parkinson's disease

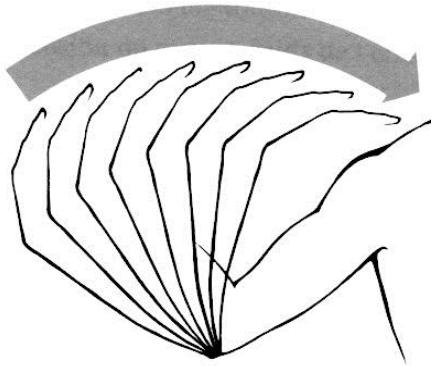
A. Schrag et al in Lancet neurol 2015

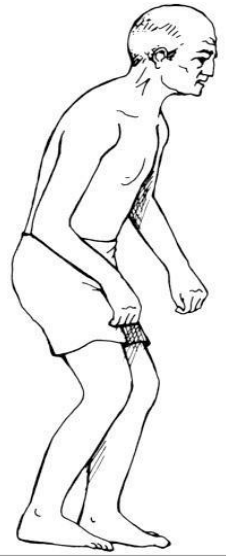


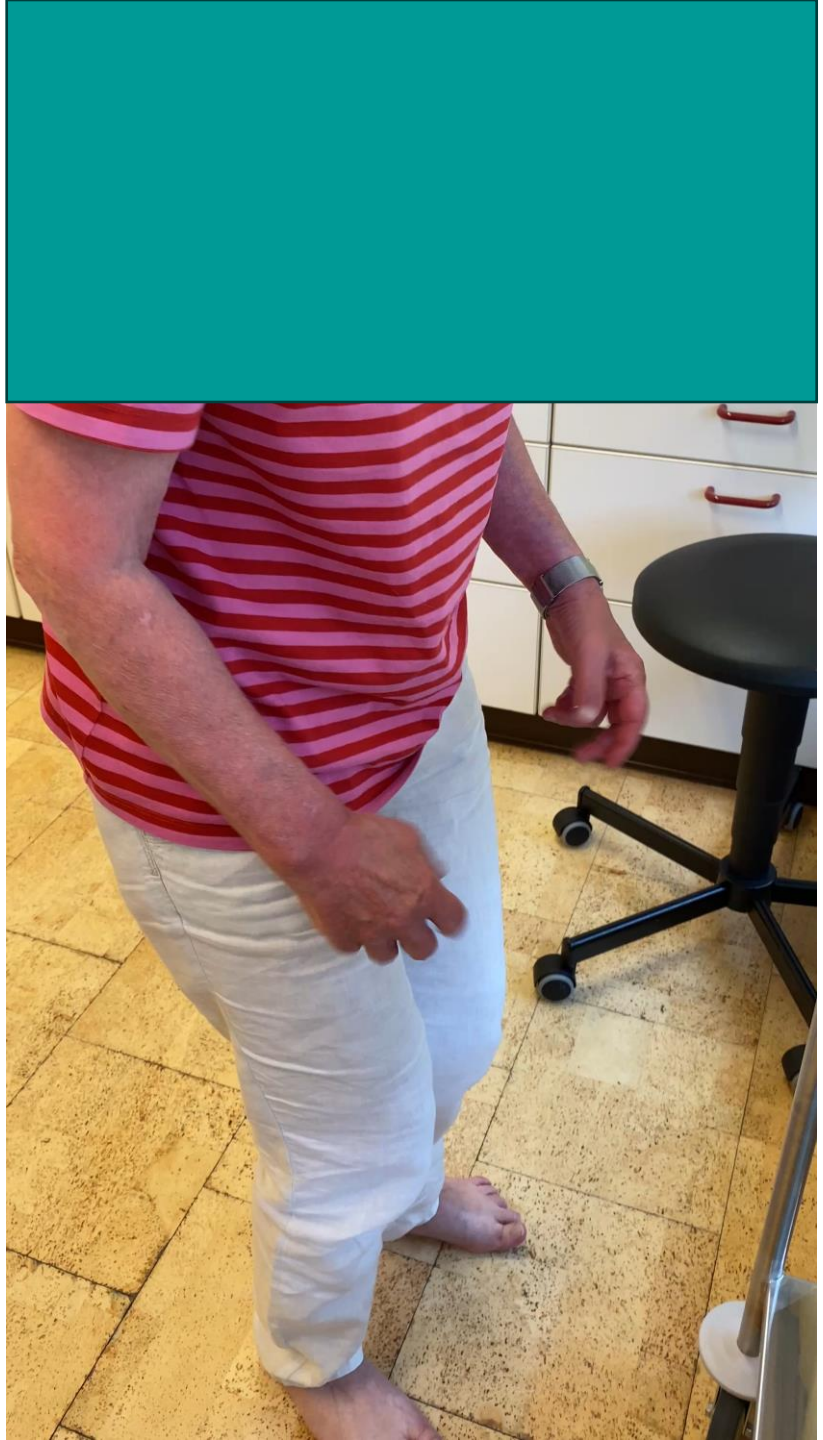
Bradykinésie

Instabilité posturale

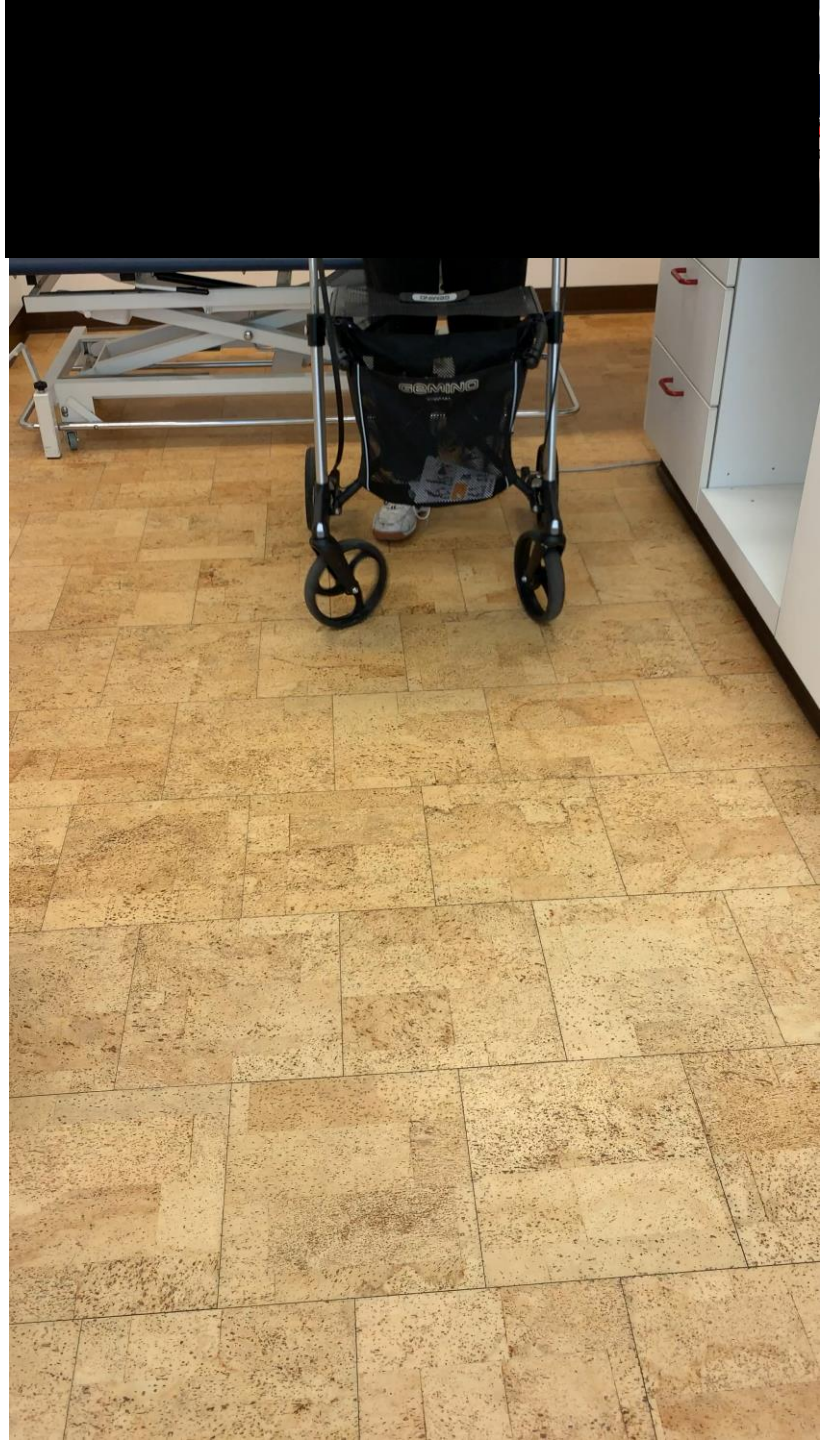
Rigidité



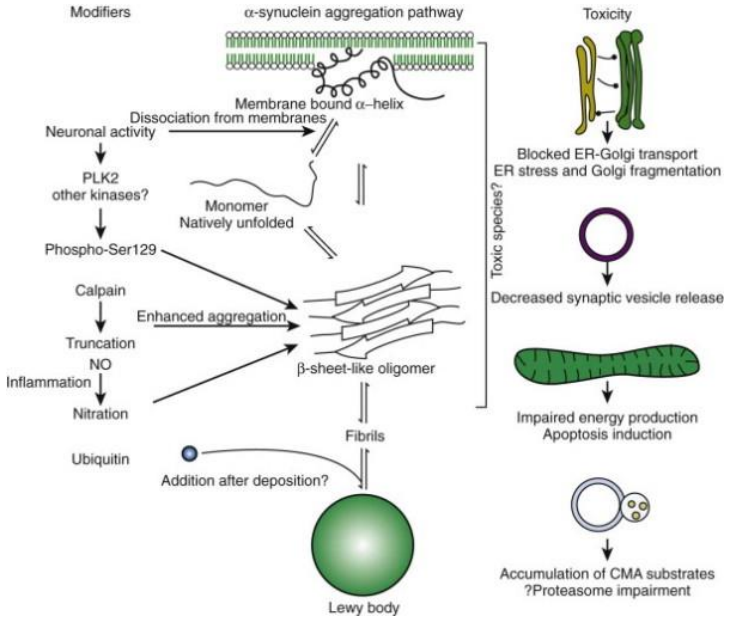




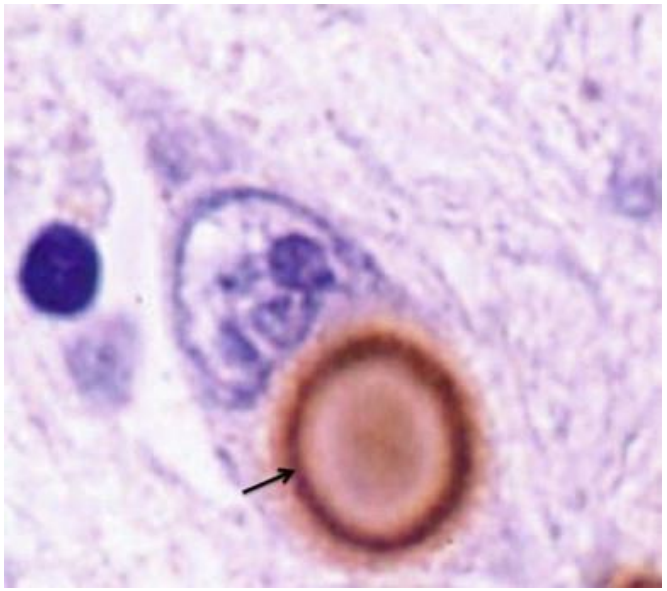
Remerciement au patient



Remerciement au patient



Cookson MR et al in Mol Neurodegener 2009



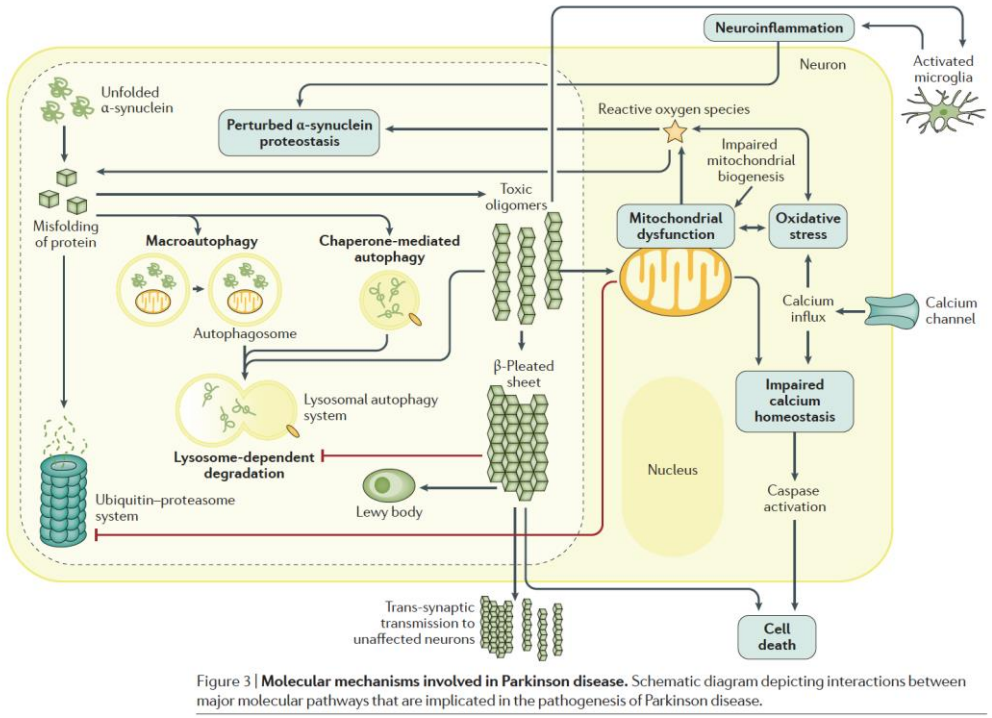
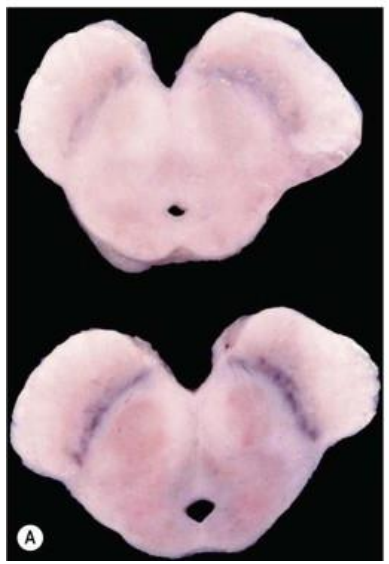
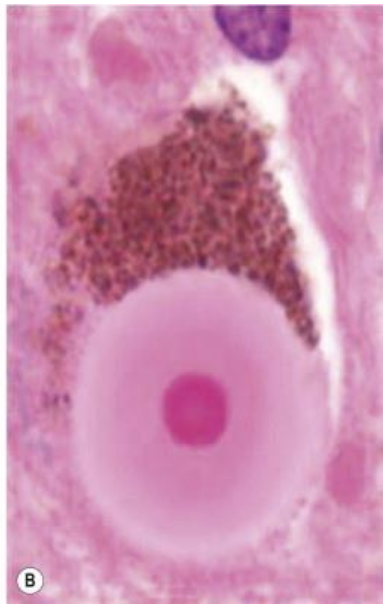


Figure 3 | **Molecular mechanisms involved in Parkinson disease.** Schematic diagram depicting interactions between major molecular pathways that are implicated in the pathogenesis of Parkinson disease.

W. Poewe et al in Nature reviews – Disease primers 2017





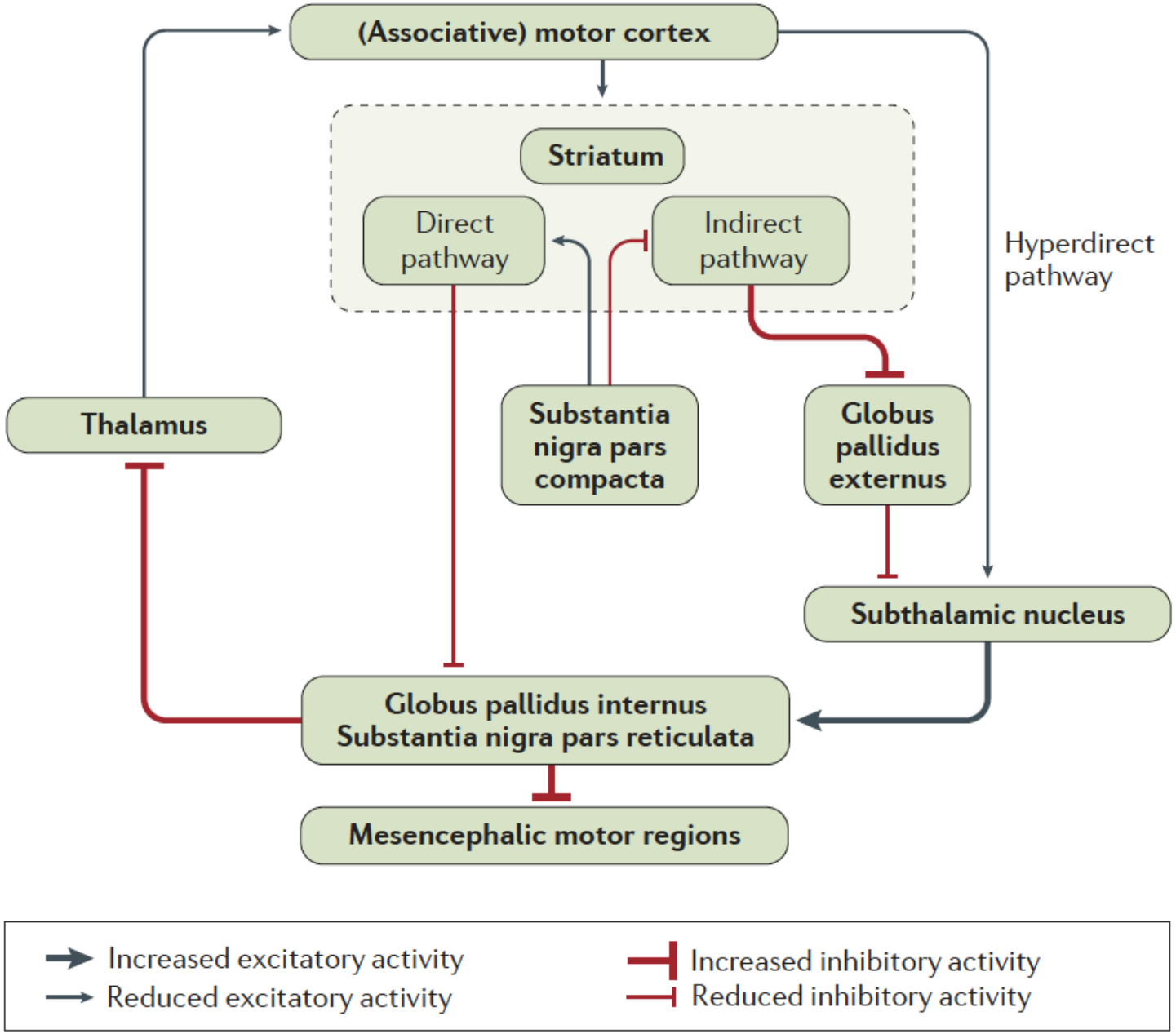
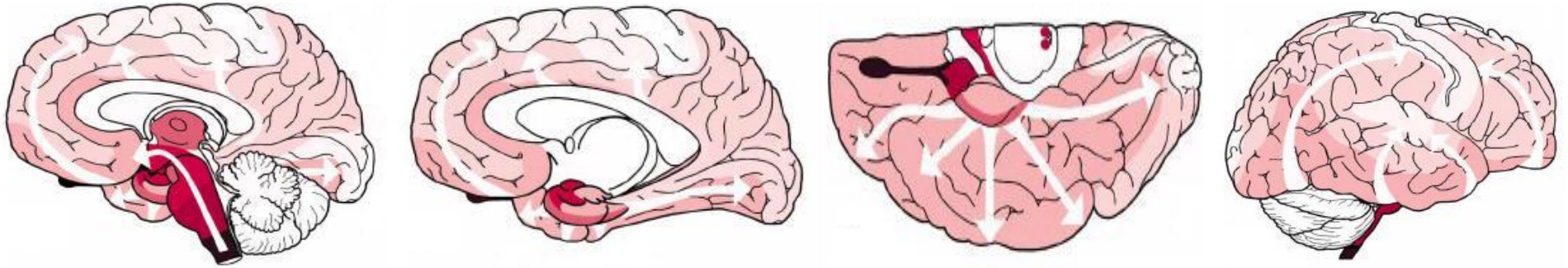


Figure 4 | **Motor cortex circuitry activity changes in Parkinson disease.**

W. Poewe et al in Nature reviews – Disease primers 2017



Braak 1-3 | Braak 4 | Braak 5 | Braak 6

Presymptomatic stages

Stage 1 olfactory bulb and nucleus dorsal motor X nucleus

Stage 2 raphe nuclei reticular formation locus ceruleus and subceruleus

Symptomatic stages

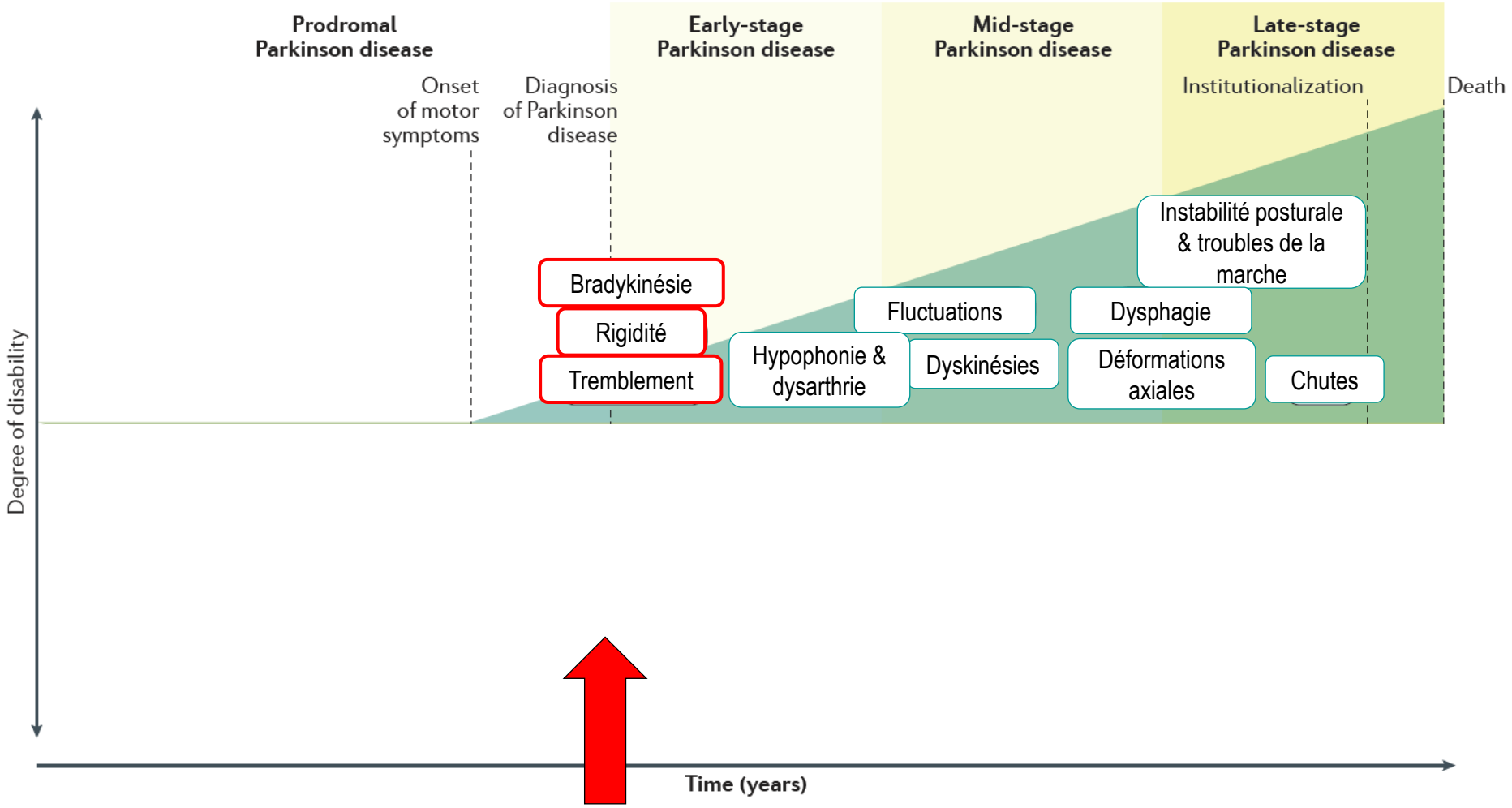
Stage 3 SN pars compacta PPN, amygdala basal forebrain hypothalamus

Stage 4 temporal mesocortex entorhinal cortex hippocampus thalamus

Stage 5 associative neocortex

Stage 6 primary neocortex

- Anosmie
- Dysautonomie
- Dépression, apathie
- Troubles du sommeil
- Douleur
- **Parkinsonisme**
- Anxiété
- Instabilité posturale
- Troubles de la mémoire
- Troubles comportementaux
- Hallucinations
- Démence



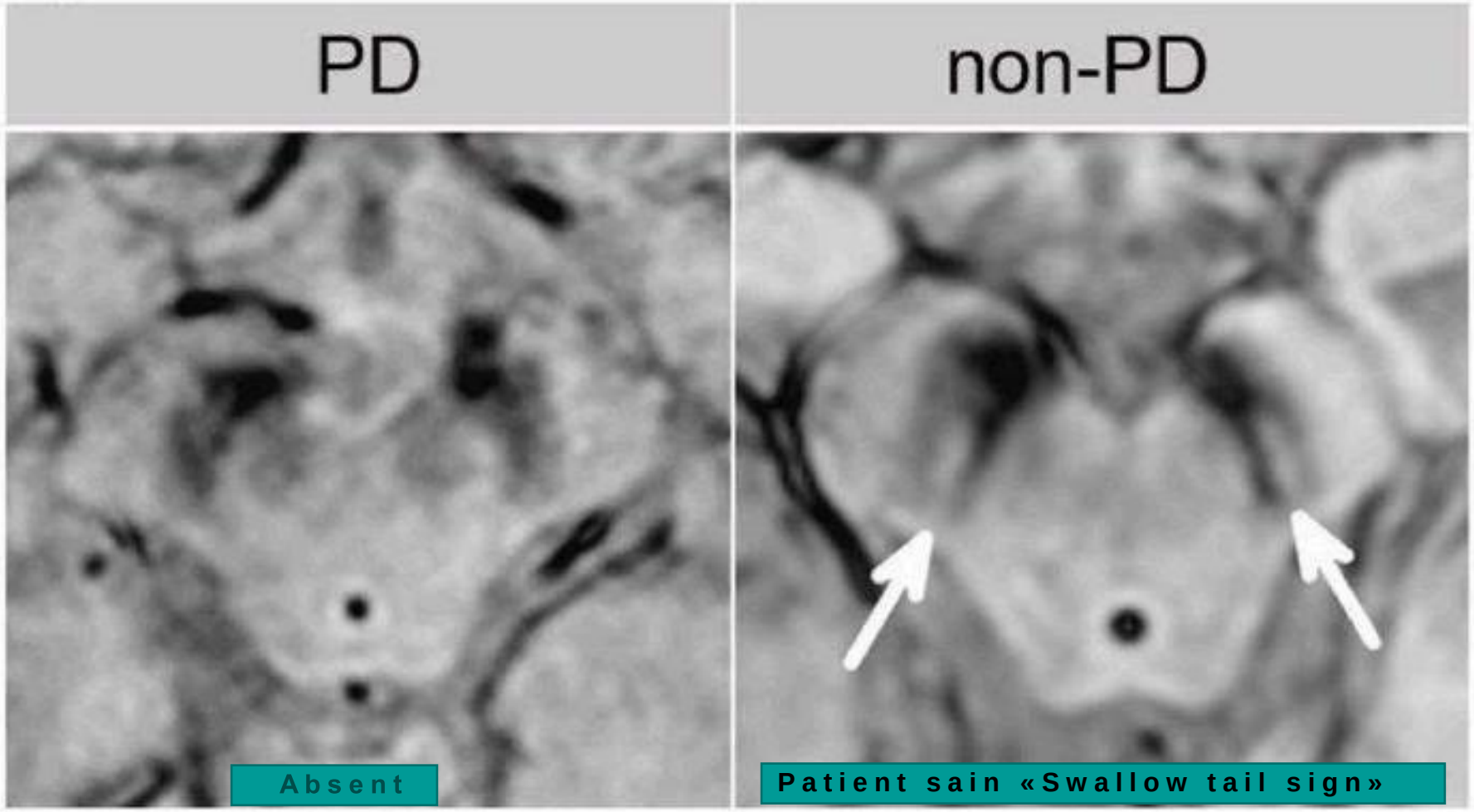
Adapté de W. Poewe et al in Nature reviews – Disease primers 2017

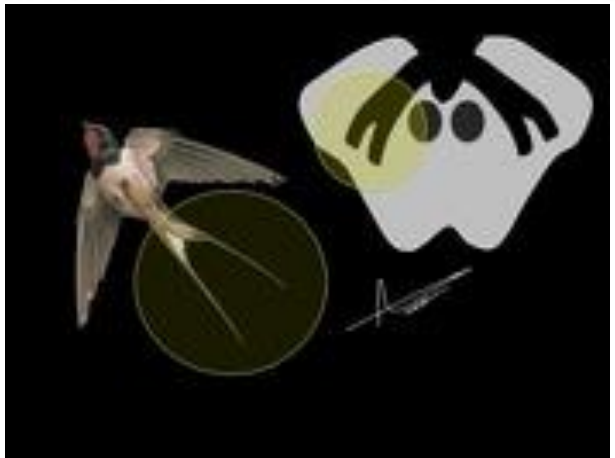
Figure 2. Proposed Parkinson Disease Subtypes

Parkinson Disease Subtype and Estimated Frequency	Disease Presentation	Response of Motor Symptoms to Dopaminergic Medication	Disease Progression
Mild motor predominant 49%-53%	• Young at onset • Mild motor symptoms	Good	Slow
Intermediate 35%-39%	• Intermediate age at onset • Moderate motor symptoms • Moderate nonmotor symptoms	Moderate to good	Moderate
Diffuse malignant 9%-16%	• Variable age at onset • Rapid eye movement sleep behavior disorder • Mild cognitive impairment • Orthostatic hypotension • Severe motor symptoms • Early gait problems	Resistant	Rapid

M.S. Amstrong & M. Okun in JAMA Neurol 2020

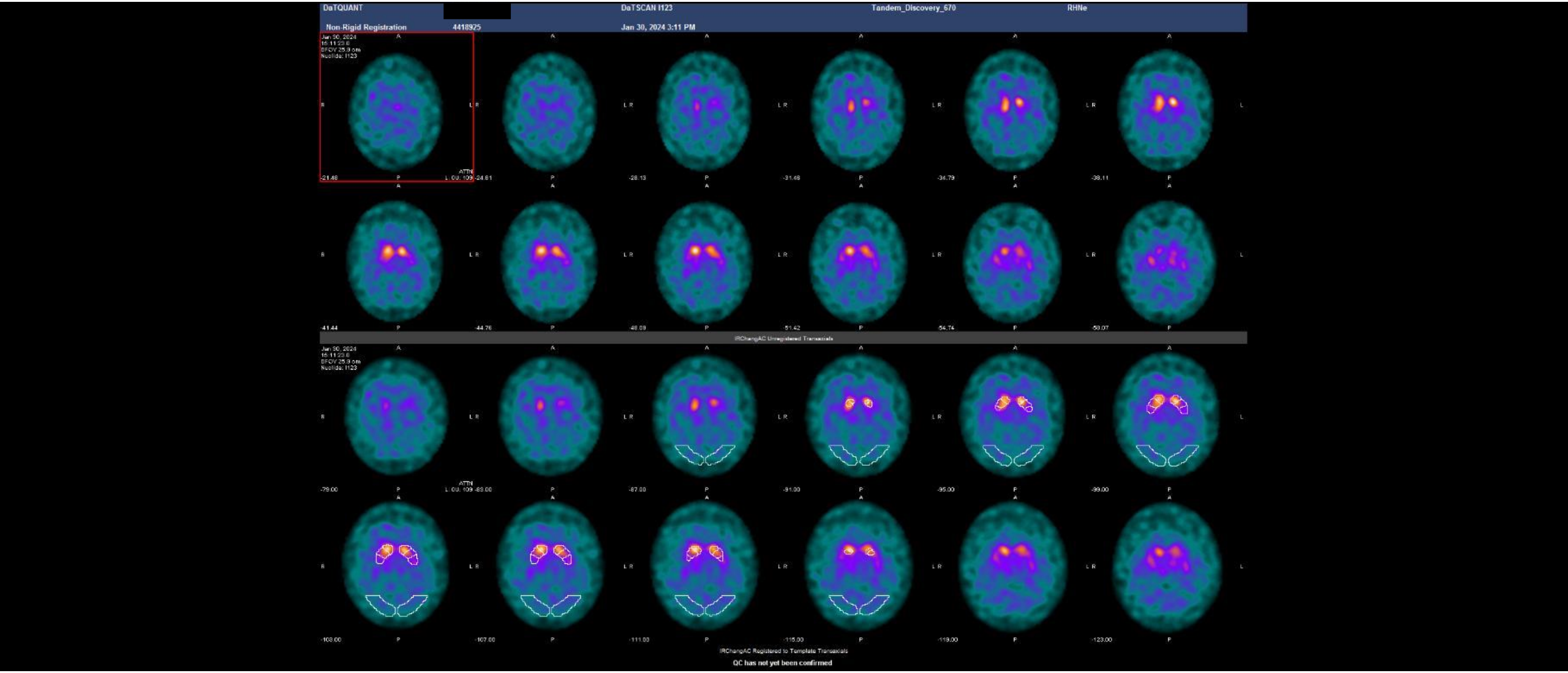
RHNe





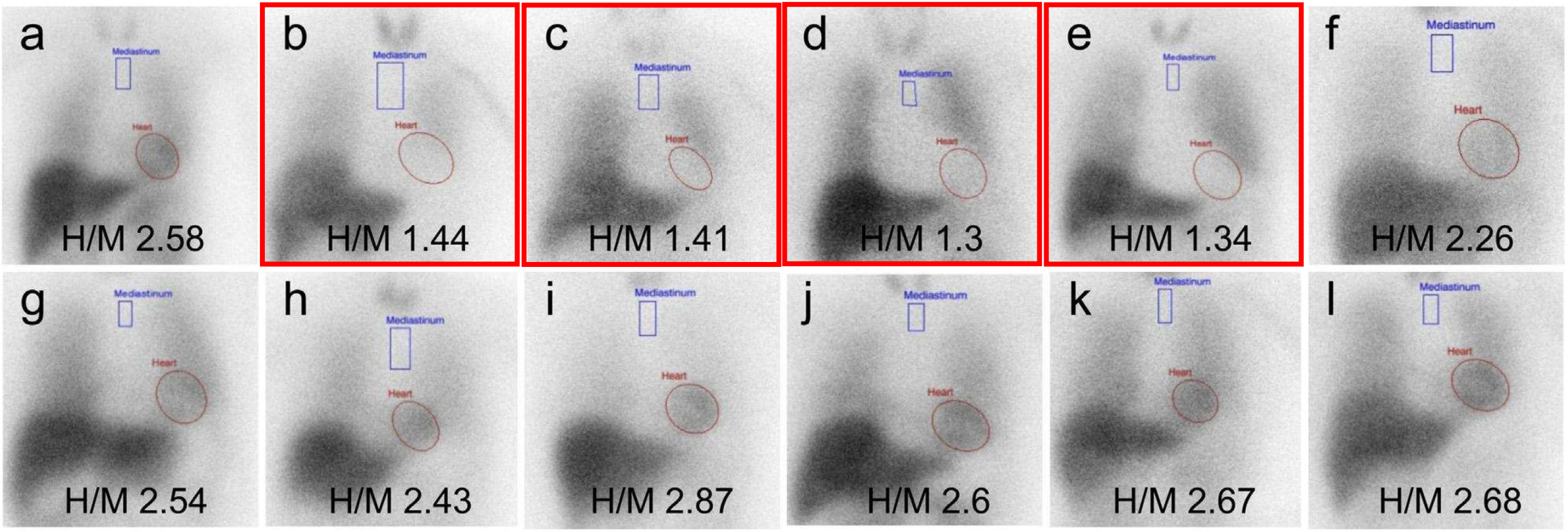
U. Saeed & A.E.Lang in Front Neurol 2020

Spect-CT DAT-scan-I_{123}



Scintigraphie myocardique au MIBG

S. Orimo et al. / Ageing Research Reviews 30 (2016) 122–133



Cardiac MIBG uptake and H/M ratio are reduced in PD (b), PD with dementia (c), DLB (d), and pure autonomic failure (e), while these are well preserved in MSA (f), PSP (g), CBD (h), VP (i), ET (j), AD (k), and FTD (l) as well as control (a).

^{123}I-metaiodobenzylguanidine (MIBG)

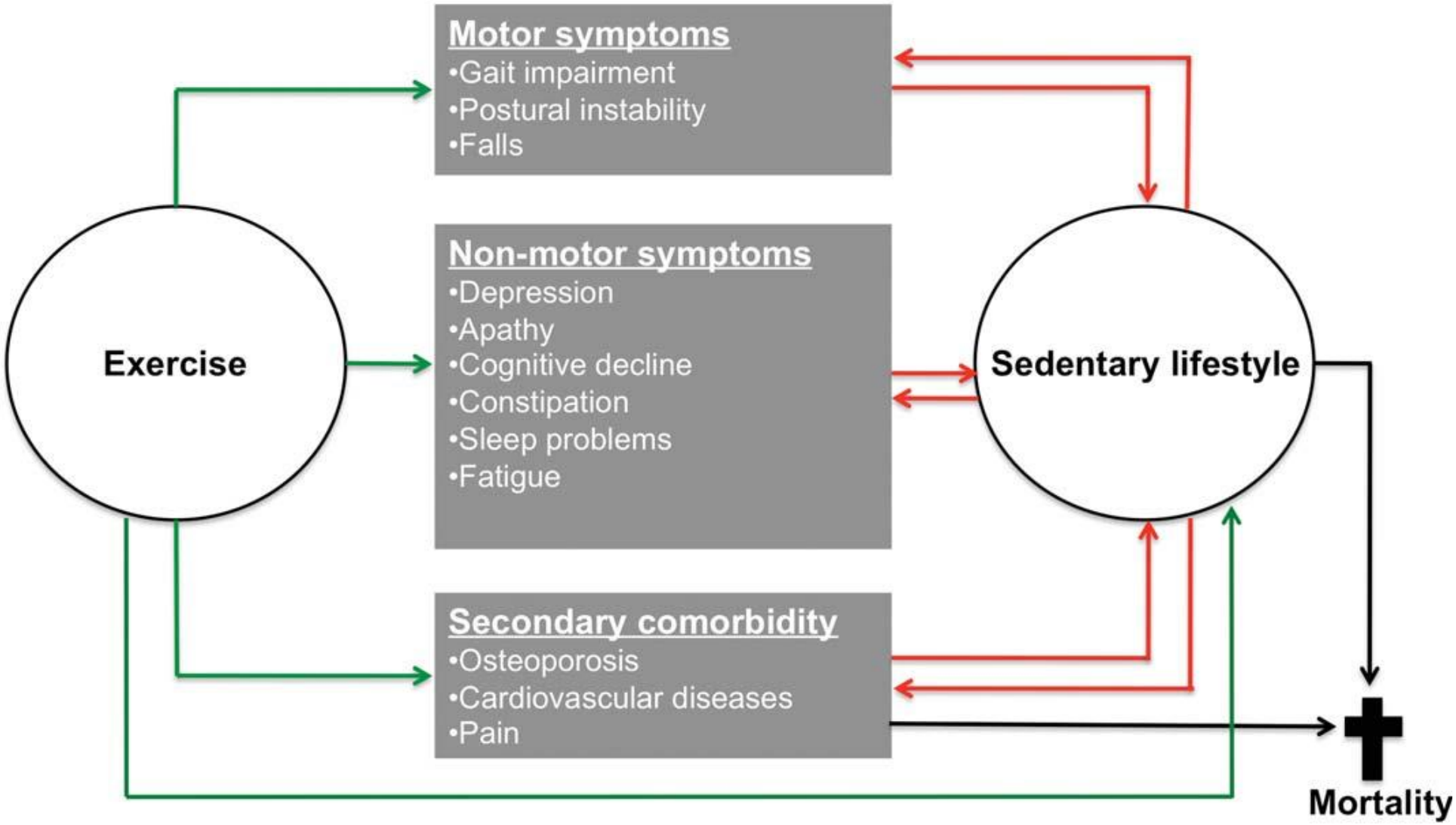
Figure 4: **Proposed association between detectable findings and Braak stage of Lewy body pathology in patients with idiopathic REM sleep behaviour disorder developing Parkinson's disease**

B. F. Boeve in Lancet neurol 2013

Traitements non-pharmacologiques

Activités physiques
Physiothérapie
Ergothérapie
Logopédie
Tai-chi
Qi Gong
...

Parkinson's disease



N. Van der Kolk & N. King in Movement Disorders Journal 2013

«Les signes moteurs sont le reflet d’un manque de production de dopamine dans le cerveau»

Critères de diagnostic de la maladie de Parkinson

- Bradykinésie (lenteur à l'initiation; réduction progressive de la vitesse et amplitude du mouvement)

et au-moins un des signes suivants:

- Rigidité
- Tremor de repos 4-6 Hz
- Instabilité posturale (sans dysfonction visuelle, cérébelleuse ou proprioceptive)

Perte ou diminution de l'odorat
Trouble du comportement moteur en sommeil paradoxal (« RBD »)
Hypersomnolence diurne
Sommeil fragmenté
Urgences mictionnelles (jour/nuit)
Constipation
Troubles érectiles
Hypotension
Labilité tensionnelle
Douleurs
Dépression
Anxiété
Apathie

RHNe

Table 1. Neurotransmitters and Pharmacologic Agents Relating to Parkinson Disease Symptoms

	Neurotransmitters and Drugs Influencing the Neurotransmitter				
Symptom or Sign	Dopamine	Serotonin	Norepinephrine	Acetylcholine	Other
Motor impairment (eg, bradykinesia, rigidity, tremor, gait disturbance)	Levodopa preparations, dopamine agonists (eg, pramipexole, ropinirole), monoamine oxidase-B inhibitors (eg, rasagiline, selegiline), catechol-O-methyl transferase inhibitors (eg, entacapone)			Anticholinergic agents for tremor (eg, trihexyphenidyl)[a]; cholinesterase inhibitors for gait (eg, rivastigmine)[a,b]	Amantadine[c]
Cognitve impairment	Monoamine oxidase-B inhibitors[a,b]			Cholinesterase inhibitors	
Psychosis	Quetiapine, clozapine[a]	Pimavanserin		Cholinesterase inhibitors[a,b]	
Depression, anxiety	Dopamine agonists[a]	Selective serotonin reuptake inhibitors, selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants	Selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants	Tricyclic antidepressants	

M.S. Amstrong & M. Okun in JAMA Neurol 2020

Table 5. Treatment of Nonmotor Symptoms of Parkinson Disease

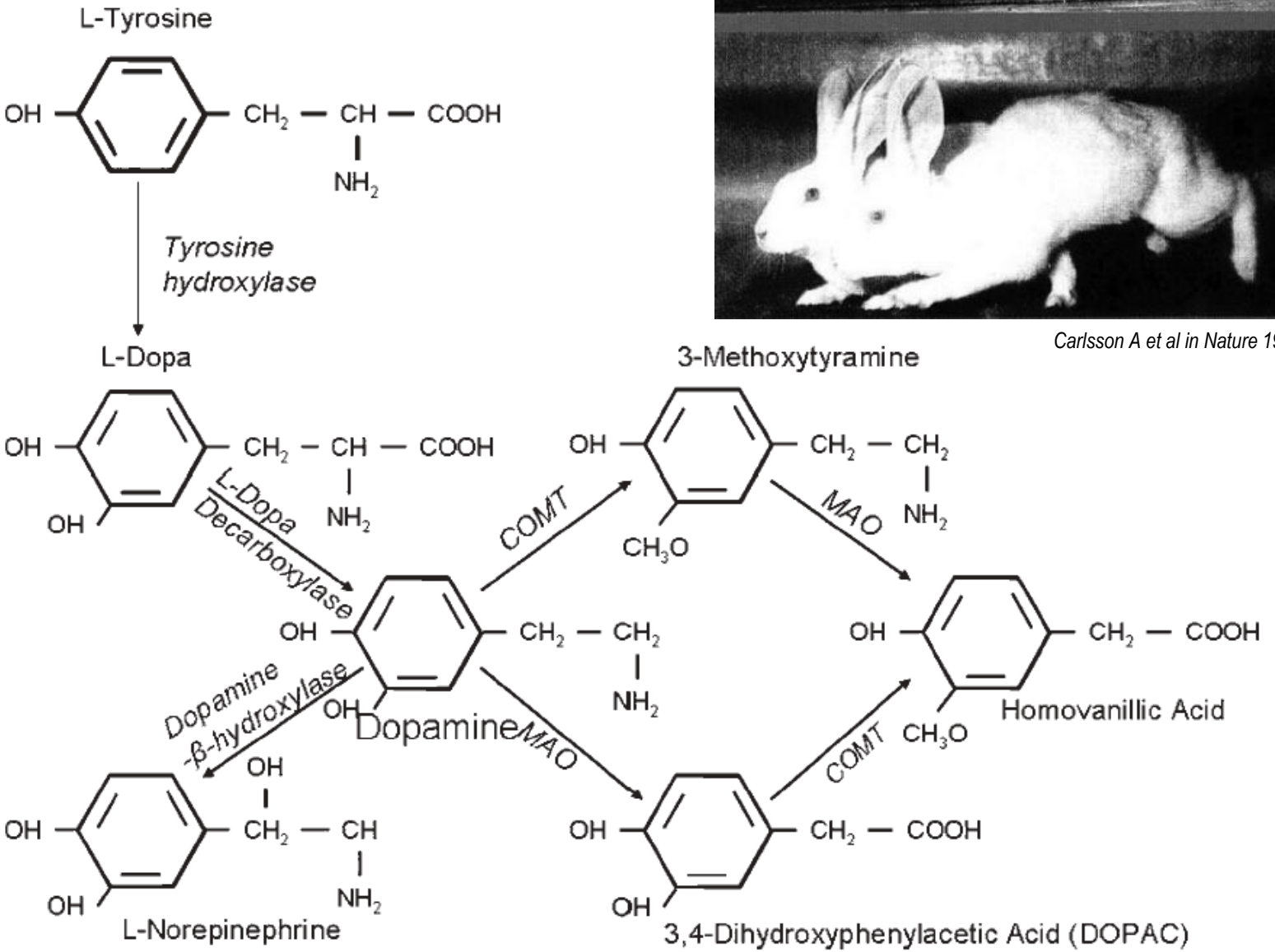
Nonmotor Symptom	Medication	Dosage	Level of Recommendation[a]	Adverse Effects
Nausea	Domperidone[b]	10 mg thrice daily; max, 20 mg 4 times daily	U	Cardiac arrhythmia, sudden cardiac death, breast pain, drowsiness, dry mouth, headache, hot flashes, and nausea
RBD	Clonazepam	0.25-2 mg at bedtime	U	Sedation and confusion
	Melatonin	3-15 mg at bedtime	U	Daytime sleepiness, dizziness, and headache
Depression	Citalopram	10-20 mg once daily	U	Akathisia, anorexia, nausea, drowsiness, and sexual dysfunction
	Fluoxetine	10-50 mg once daily	C	Same as citalopram
	Paroxetine	20-40 mg once daily	U	Same as citalopram
	Sertraline	25-200 mg once daily (rarely >100 mg)	U	Same as citalopram
	Venlafaxine extended release	37.5-225 mg once daily	B	Drowsiness, insomnia, sexual dysfunction, and gastrointestinal symptoms
	Nortriptyline	25-150 mg/d single or divided	C	Anticholinergic effects[d], orthostatic hypotension, ventricular arrhythmias, heart block, drowsiness, sexual dysfunction, and weight gain
	Desipramine	25-150 mg/d single or divided	B	Same as nortriptyline
Hallucinations	Clozapine	6.25-150 mg at bedtime or divided (often effective in very low doses)	B	Agranulocytosis, seizure, myocarditis, cardiomyopathy, and sedation
	Quetiapine	12.5-400 mg at bedtime or divided	C	Extrapyramidal symptoms and sedation
	Rivastigmine[c]	1.5-6 mg twice daily; transdermal patch, 4.5-9.8 mg/24 h	C	Gastrointestinal symptoms, bradycardia, vivid dreams, and exacerbation of rest tremor
PD-MCI	Atomoxetine	Target dose, 80 mg once daily	U	Alopecia, dry mouth, sexual dysfunction, gastrointestinal symptoms, dizziness, and increased heart rate and blood pressure
PDD	Rivastigmine	1.5-6 mg twice daily; transdermal patch, 4.5-9.8 mg/24 h	B	Same as rivastigmine
	Donepezil	5-10 mg once daily	B	Same as rivastigmine
	Galantamine	4-12 mg twice daily	U	Same as rivastigmine
Orthostatic Hypotension	Fludrocortisone	0.05-0.1 mg once or twice daily	C	Hypertension, metabolic abnormalities (including hypokalemia), gastrointestinal symptoms, and myopathy
	Domperidone[b]	10 mg thrice daily; max, 20 mg 4 times daily	C	Same as domperidone
	Midodrine	2.5-10 mg thrice daily	U	Hypertension, nausea, weakness, heartburn, headache, scalp tingling, and chills
	Pyridostigmine	50 mg thrice daily	U	Hypertension, gastrointestinal symptoms, sweating, and increased salivation/bronchial secretions
	Indomethacin	50 mg thrice daily	U	Hypertension, edema, metabolic abnormalities, gastrointestinal symptoms, headache, and renal damage
	Yohimbine	2 mg thrice daily	U	Blood pressure changes, sexual dysfunction, hallucinations, seizure, and renal failure
	Droxidopa	300 mg thrice daily	U	Hypertension, tachycardia, nausea, vomiting, and headache
Sialorrhea	Glycopyrrolate	1 mg thrice daily	B	Anticholinergic effects[d]
	Atropine	1-2 drops of 1% concentration up to 4 times daily	U	Same as glycopyrrolate
	Ipratropium bromide	1-2 sprays (21 µg); max, 4 times daily	U	Same as glycopyrrolate
	BTA	Varies by formulation	B	Dysphagia, dry mouth, and injection-associated discomfort
	BTB	Varies by formulation	B	Same as BTA

B. S. Connoly & A.E. Lang JAMA Neurol 2014

Traitements pharmacologiques

Synthése de la dopamine :

Arvid Carlsson
Prix Nobel de Médecine 2000
Identification dopamine comme neurotransmetteur
Nature 1957



Carlsson A et al in Nature 1957

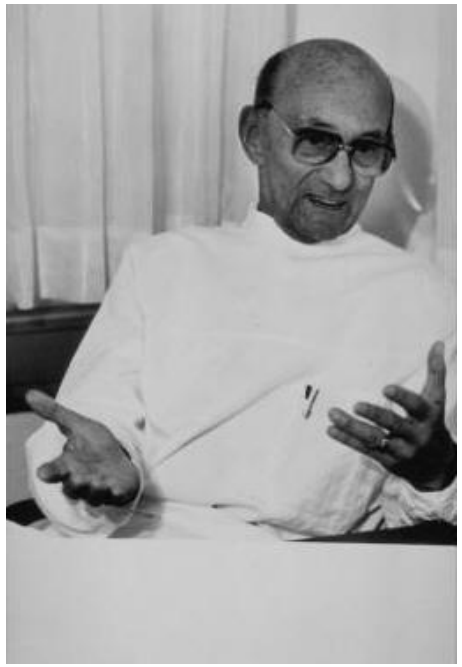
MAO: Monoamine oxydase

COMT : Carbachol-O-méthyltransférase

Fahn S. in Mov Disorders 2008

Poix mascate *Mucuna pruriens*

Oleh Hornykiewicz
1926 - 2020



Walther Birkmayer
1910-1996

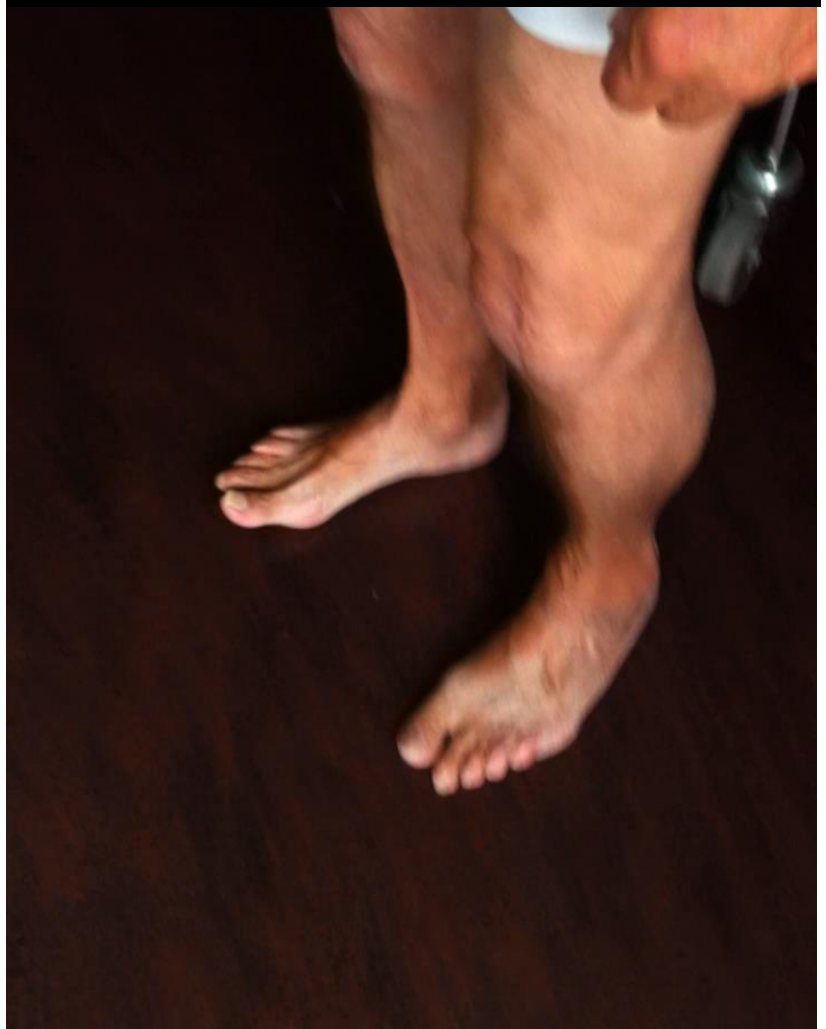
Georges Cotzias
1918 - 1977

1961 : première utilisation dans la cadre de la maladie de Parkinson

1969 : dyskinesie levo-dopas induite

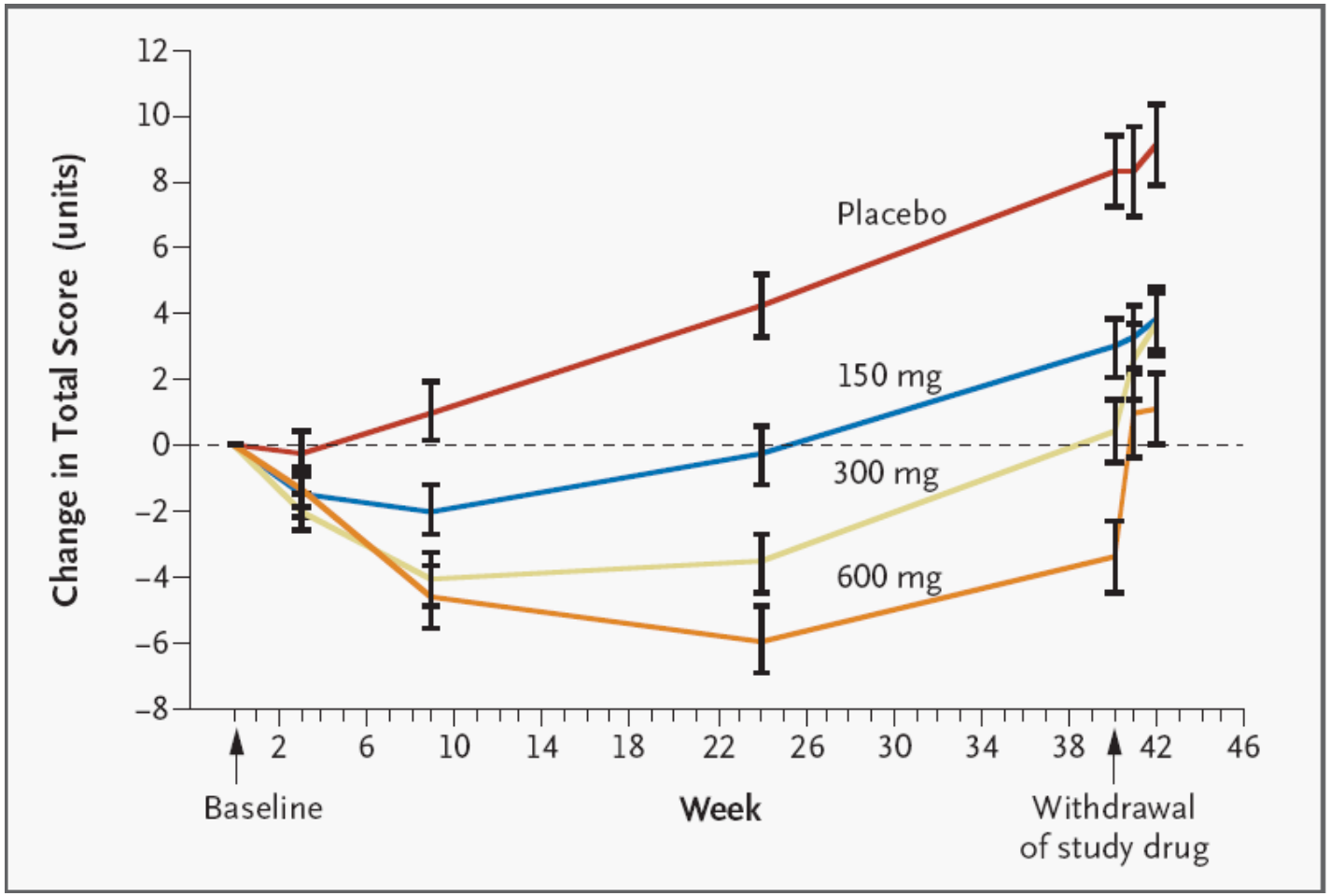
Der L-Dioxyphenylalanin (4DOPA)-Effekt bei der Parkinson-Akinese.
Birkmayer W, Hornykiewicz O. Wien Klin Wschr ; 1961;73:787–788.

Modification of Parkinsonism — Chronic Treatment with L-Dopa
George C. Cotzias, M.D., Paul S. Papavasiliou, M.D., and Rosemary Gellene, M.D.
N Engl J Med 1969; 280:337-345 February 13, 1969

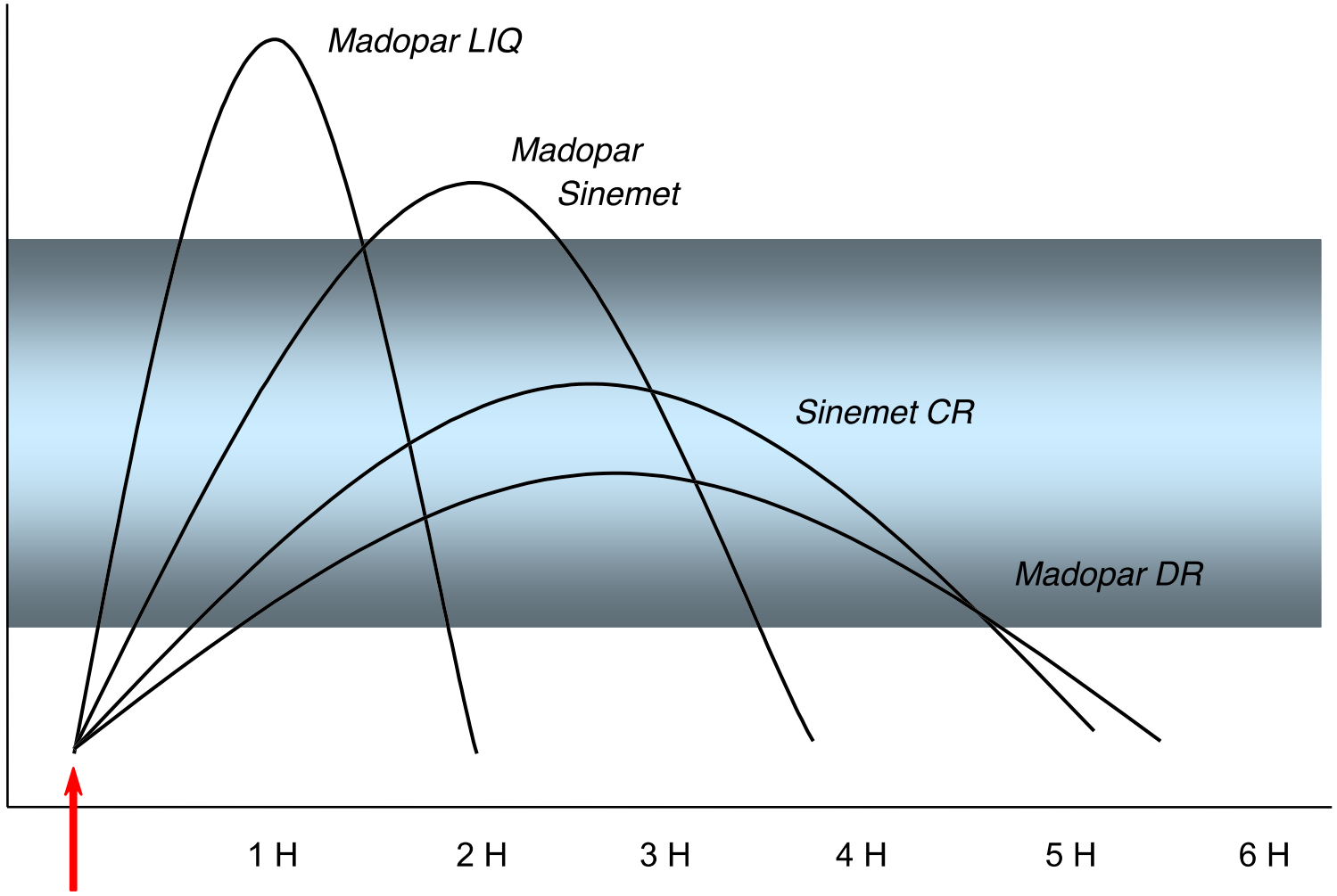


Levodopa and the Progression of Parkinson's Disease

The Parkinson Study Group*



N Engl J Med 2004;351:2498-508.

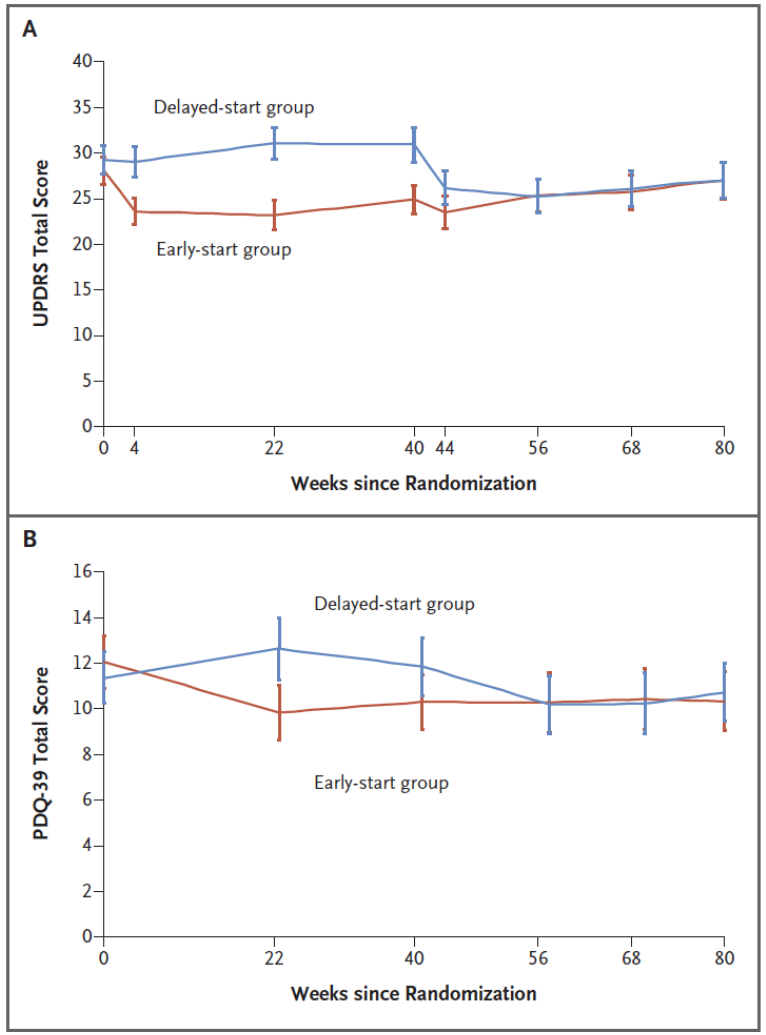

Madopar LIQ
Madopar
Sinemet
Sinemet CR
Madopar DR
1 H
2 H
3 H
4 H
5 H
6 H

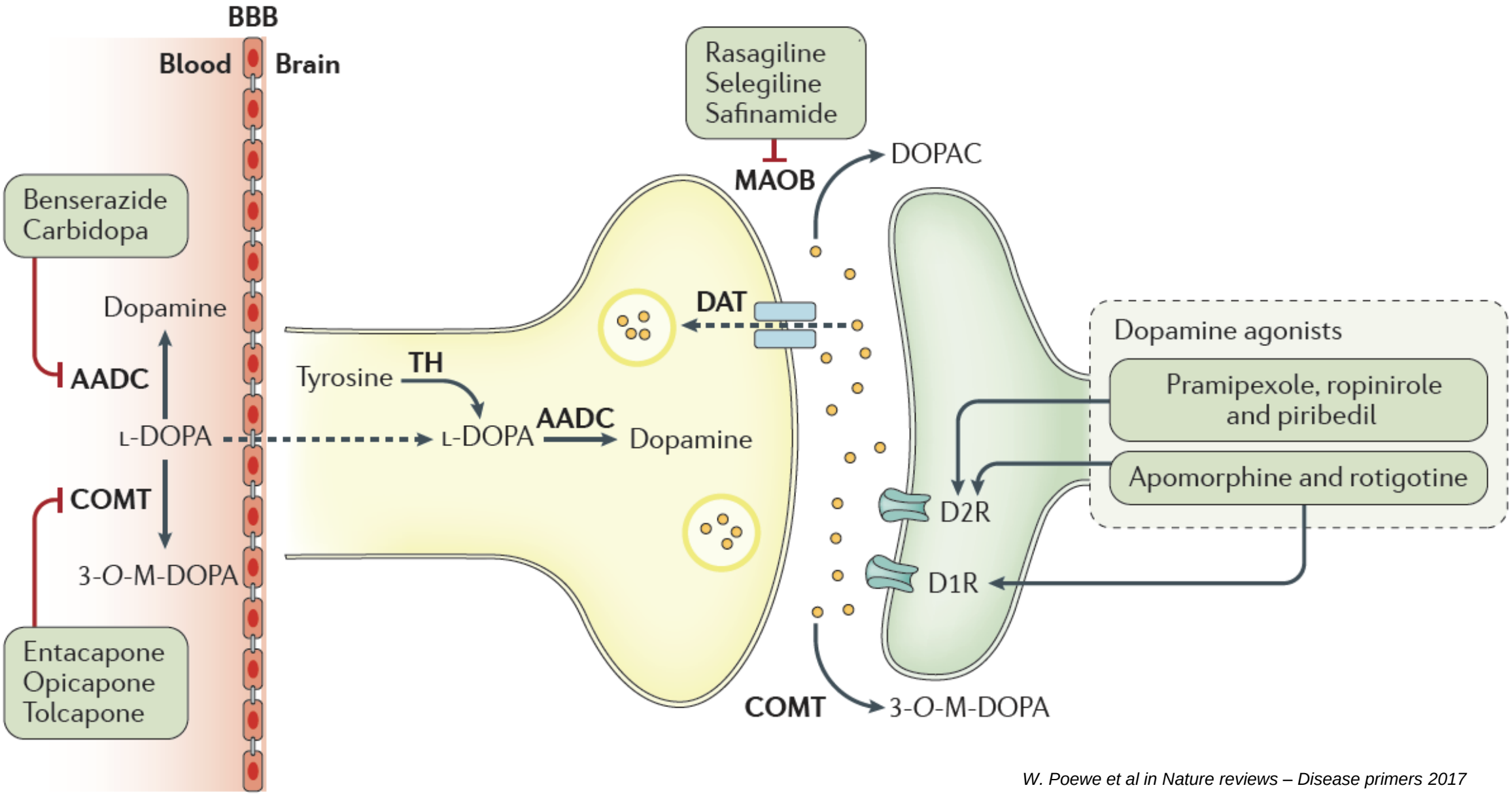
Randomized Delayed-Start Trial of Levodopa in Parkinson's Disease

C.V.M. Verschuur, S.R. Suwijn, J.A. Boel, B. Post, B.R. Bloem, J.J. van Hilten, T. van Laar, G. Tissingh, A.G. Munts, G. Deuschl, A.E. Lang, M.G.W. Dijkgraaf, R.J. de Haan, and R.M.A. de Bie, for the LEAP Study Group*

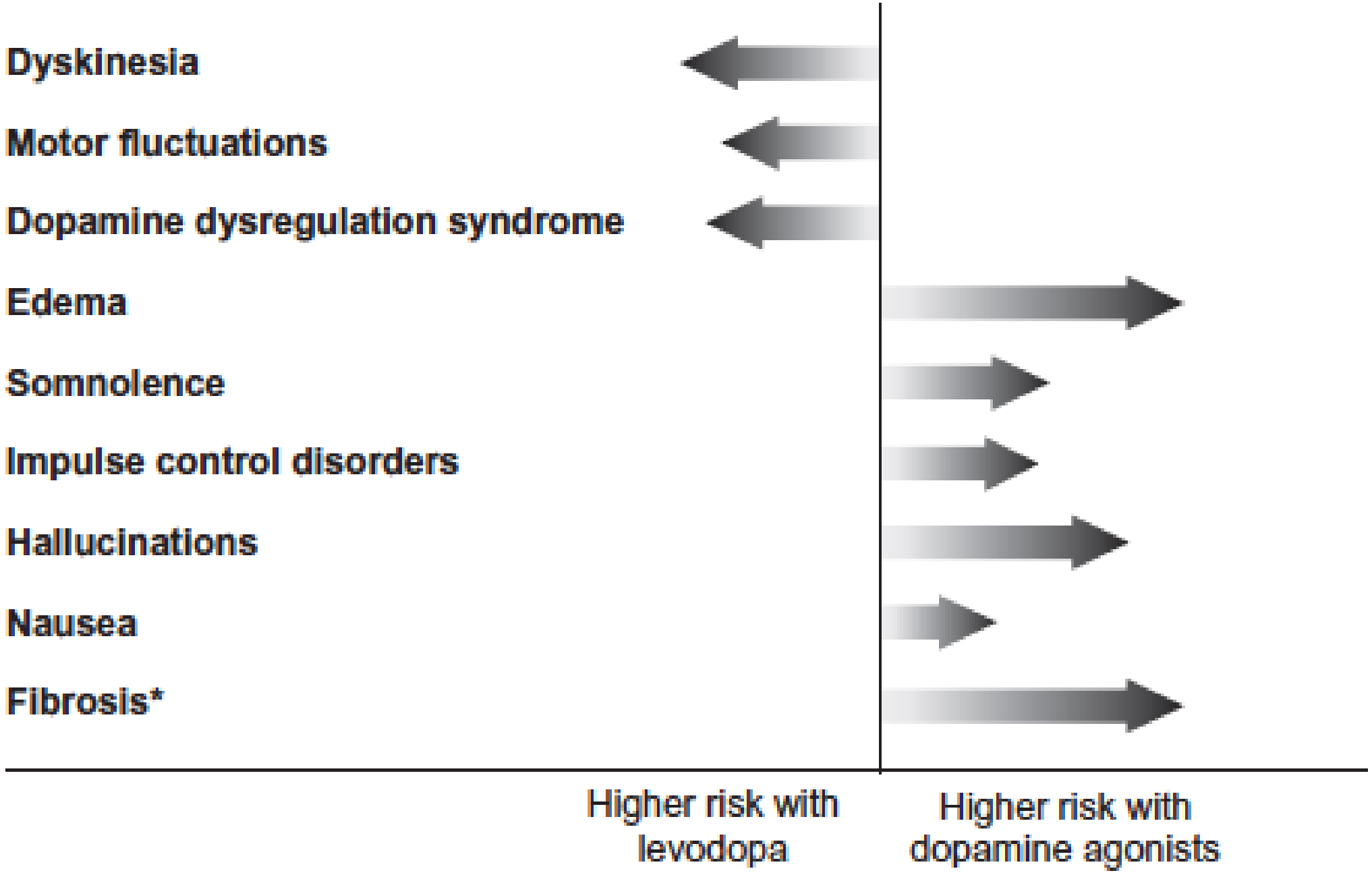
Table 3. Adverse Events, According to Phase and Trial Group.*

Event	Phase 1		Phase 2	
	Early-Start Group, Levodopa (N=222)	Delayed-Start Group, Placebo (N=223)	Early-Start Group, Levodopa (N=211)	Delayed-Start Group, Levodopa (N=215)
Adverse event — no. (%)†				
Nausea	51 (23.0)	32 (14.3)	26 (12.3)	40 (18.6)
Constipation	8 (3.6)	8 (3.6)	5 (2.4)	11 (5.1)
Light-headedness when standing	17 (7.7)	21 (9.4)	12 (5.7)	14 (6.5)
Daytime sleepiness	1 (0.5)	3 (1.3)	4 (1.9)	1 (0.5)
Impulse control disorder	1 (0.5)	0	2 (0.9)	0
Hallucinations	10 (4.5)	14 (6.3)	11 (5.2)	12 (5.6)
Dizziness	33 (14.9)	32 (14.3)	18 (8.5)	22 (10.2)
Tiredness	10 (4.5)	17 (7.6)	10 (4.7)	12 (5.6)
Worsening of parkinsonism	31 (14.0)	41 (18.4)	43 (20.4)	41 (19.1)
Depression	4 (1.8)	3 (1.3)	7 (3.3)	5 (2.3)
Pain	9 (4.1)	2 (0.9)	7 (3.3)	5 (2.3)
Falls	7 (3.2)	6 (2.7)	7 (3.3)	8 (3.7)
Greasy skin	23 (10.4)	23 (10.3)	15 (7.1)	12 (5.6)
Headache	3 (1.4)	9 (4.0)	4 (1.9)	8 (3.7)
Upper respiratory tract infection	3 (1.4)	8 (3.6)	8 (3.8)	5 (2.3)
Serious adverse event — no. of events‡				
Nausea	1	0	1	0
Orthostatic hypotension	0	1	1	0
Hallucinations	0	0	0	1
Falls	0	0	0	2
Falls with bone fracture	0	2	1	1
Cardiac arrhythmia	2	0	1	2
Myocardial infarction	1	1	1	1
Transient ischemic attack or stroke	1	3	1	3
Cancer other than melanoma	1	0	1	2
Melanoma	0	0	0	1
Surgery not related to Parkinson's disease (e.g., knee or cataract surgery)	5	8	6	4
Infection (e.g., urinary tract infection or pneumonia)	0	1	0	1
Pulmonary embolism	0	1	0	1





W. Poewe et al in Nature reviews – Disease primers 2017


Dyskinesia
Motor fluctuations
Dopamine dysregulation syndrome
Edema
Somnolence
Impulse control disorders
Hallucinations
Nausea
Fibrosis*
Higher risk with levodopa
Higher risk with dopamine agonists

RHNe

Long-term effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors compared with levodopa as initial treatment for Parkinson's disease (PD MED): a large, open-label, pragmatic randomised trial

PD MED Collaborative Group*

Lancet 2014; 384: 1196–205

Methods In this pragmatic, open-label randomised trial, patients newly diagnosed with Parkinson's disease were randomly assigned (by telephone call to a central office; 1:1:1) between levodopa-sparing therapy (dopamine agonists or MAOBI) and levodopa alone. Patients and investigators were not masked to group assignment. Primary outcomes were the mobility dimension on the 39-item patient-rated Parkinson's disease questionnaire (PDQ-39) quality-of-life scale (range 0–100 with six points defined as the minimally important difference) and cost-effectiveness. Analysis was intention to treat. This trial is registered, number ISRCTN69812316.

Findings Between Nov 9, 2000, and Dec 22, 2009, 1620 patients were assigned to study groups (528 to levodopa, 632 to dopamine agonist, 460 to MAOBI). With 3-year median follow-up, PDQ-39 mobility scores averaged 1·8 points (95% CI 0·5–3·0, p=0·005) better in patients randomly assigned to levodopa than those assigned to levodopa-sparing therapy, with no increase or attrition of benefit during 7 years' observation. PDQ-39 mobility scores were 1·4 points (95% CI 0·0–2·9, p=0·05) better in patients allocated MAOBI than in those allocated dopamine agonists. EQ-5D utility scores averaged 0·03 (95% CI 0·01–0·05; p=0·0002) better with levodopa than with levodopa-sparing therapy; rates of dementia (hazard ratio [HR] 0·81, 95% CI 0·61–1·08, p=0·14), admissions to institutions (0·86, 0·63–1·18; p=0·4), and death (0·85, 0·69–1·06, p=0·17) were not significantly different, but the upper CIs precluded any substantial increase with levodopa compared with levodopa-sparing therapy. 179 (28%) of 632 patients allocated dopamine agonists and 104 (23%) of 460 patients allocated MAOBI discontinued allocated treatment because of side-effects compared with 11 (2%) of 528 patients allocated levodopa (p<0·0001).

Interpretation Very small but persistent benefits are shown for patient-rated mobility scores when treatment is initiated with levodopa compared with levodopa-sparing therapy. MAOBI as initial levodopa-sparing therapy was at least as effective as dopamine agonists.

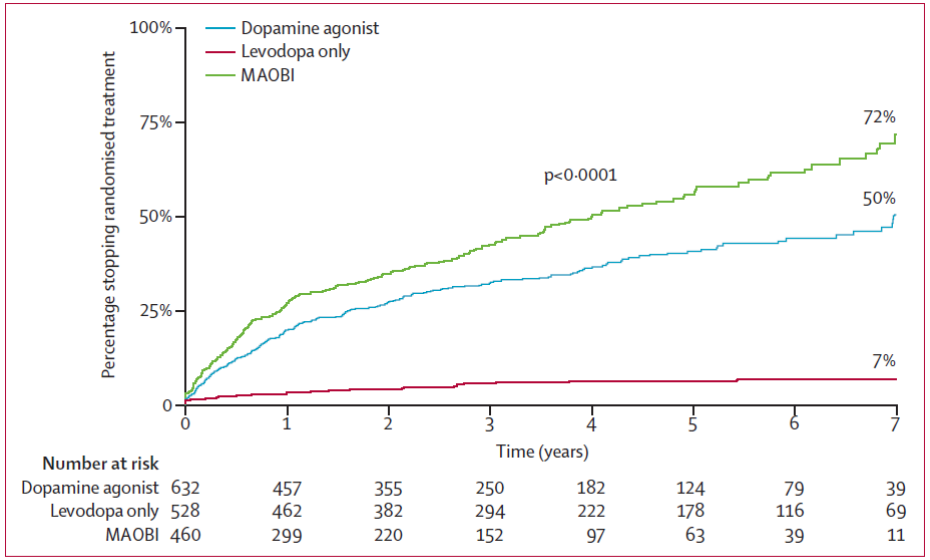


Figure 2: Proportion of patients stopping treatment with allocated drug class

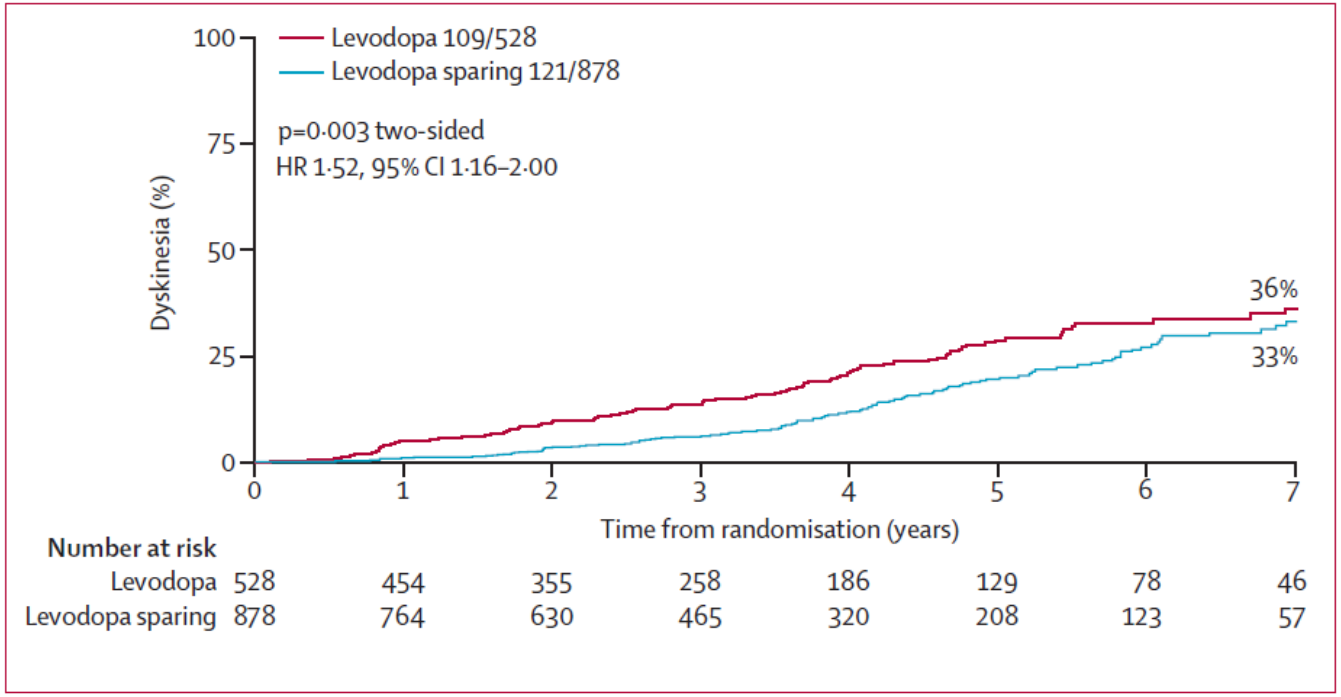


Figure 5: Risk of developing dyskinesia in levodopa and levodopa-sparing groups

Initiation of pharmacological therapy in Parkinson's disease: when, why, and how

Rob M A de Bie, Carl E Clarke, Alberto J Espay, Susan H Fox, Anthony E Lang

Lancet Neurol 2020; 19: 452–61

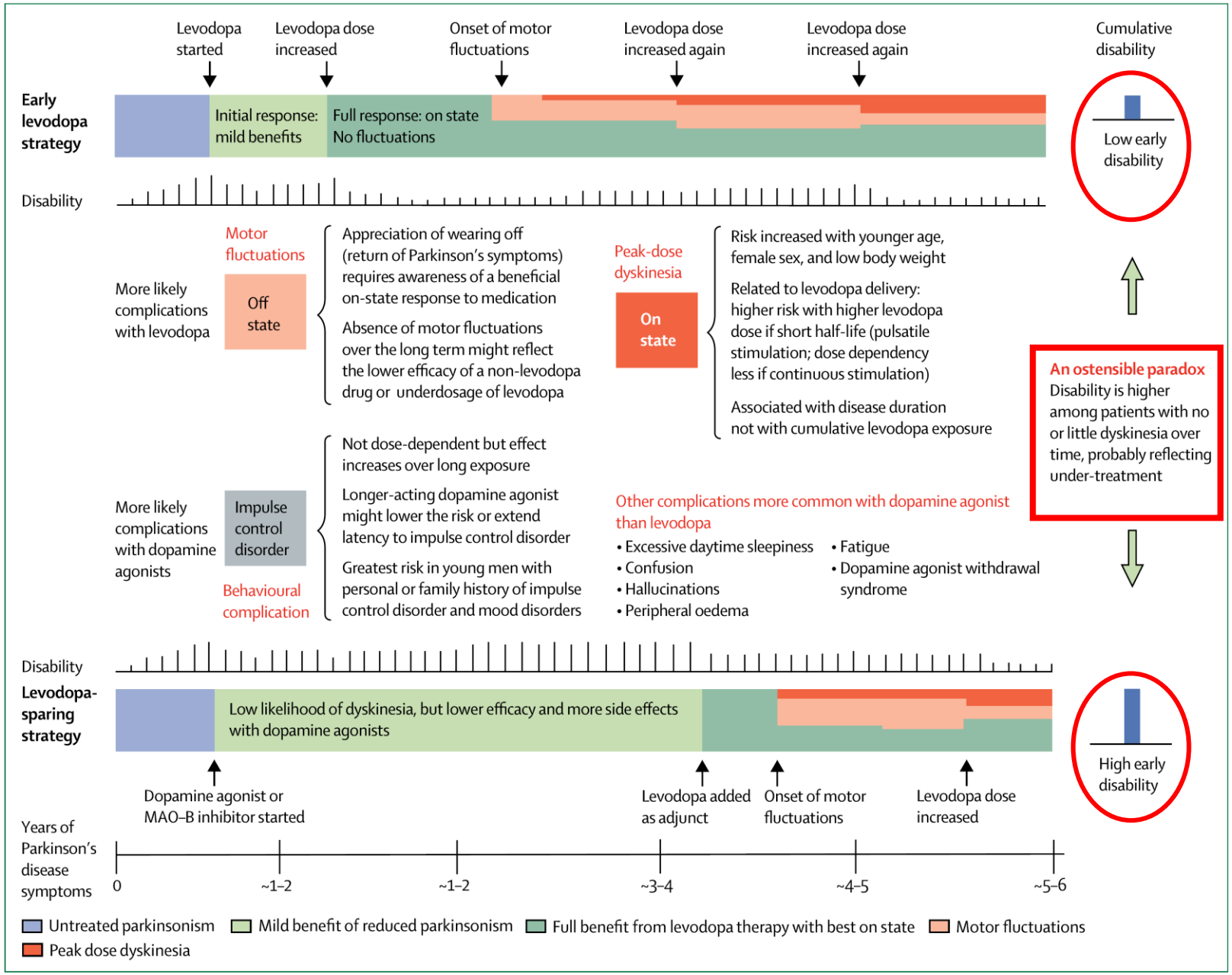


Figure: **The differences between early levodopa versus levodopa-sparing strategies**

Medication Class	Efficacy[a]	Dosage	Level of Recommendation[b] Monotherapy[c]	Adjunct Therapy	Indication	Adverse Effects
Levodopa-PDDI						
Levodopa-carbidopa	1	Titrate to initial dose of 100/25 mg thrice daily; max, 1500/375 mg/d or more based on symptoms	A	A	All motor symptoms	Nausea, orthostatic hypotension, dyskinesia, and hallucinations
Levodopa-benserazide	1	Titrate to initial dose of 100/25 mg thrice daily; max, 1500/375 mg/d or more based on symptoms	A	A	All motor symptoms	Same as levodopa-carbidopa
Dopamine agonists						
Pramipexole	2	Start 0.125 mg thrice daily; max, 4.5 mg/d	A	A	All motor symptoms	Nausea, orthostatic hypotension, hallucinations, ICDs, edema, and increased sleepiness (including sleep attacks)
Pramipexole extended release	2	0.26 mg, 0.52 mg, 1.05 mg, 2.1 mg, or 3.15 mg once daily	A	A	All motor symptoms	Same as pramipexole
Ropinirole	2	Start 0.25 mg thrice daily; max, 24 mg/d	A	A	All motor symptoms	Same as pramipexole
Ropinirole prolonged release	2	6-24 mg once daily	A	A	All motor symptoms	Same as pramipexole
Rotigotine	2	Start 2 mg/24 h; max, 16 mg/24 h	A	A	All motor symptoms	Same as pramipexole
MAOBIs						
Selegiline	3	2.5 mg once daily; max, 5 mg twice daily	A	U	Early, mild symptoms, and MF	Stimulant effect, dizziness, headache, confusion, and exacerbation of levodopa adverse effects
Rasagiline	3	1 mg once daily	A	A	Early, mild symptoms, and MF	Headache, arthralgia, dyspepsia, depression, flulike syndrome, exacerbation of levodopa adverse effects, and constipation
COMTIs						
Entacapone	3	200 mg with each dose of levodopa; max, 8/d		A	MF	Dark-colored urine and exacerbation of levodopa adverse effects
Tolcapone	3	100-200 mg thrice daily		A	MF	Dark-colored urine, exacerbation of levodopa adverse effects, and hepatotoxicity
Unspecified						
Amantadine	4	Start 100 mg once daily; max, 4 times daily (thrice daily is typical)	U	C	Gait dysfunction and dyskinesia	Hallucinations, confusion, blurred vision, ankle edema, livedo reticularis, nausea, dry mouth, and constipation
β-Blocker						
Propranolol	5	Start 40 mg twice daily; max, 320 mg/d	U	U	Tremor	Fatigue and dizziness
Anticholinergic						
Trihexyphenidyl	4	Start 1 mg once daily; typical maintenance dose 2 mg thrice daily	U	U	Tremor	Hallucinations, CI, nausea, dry mouth, blurred vision, urinary retention, and constipation
Benztropine	4	Start 0.5-1 mg once daily; usual dose 1-2 mg thrice daily	U	U	Tremor	Same as trihexyphenidyl
Neuroleptic						
Clozapine	Undetermined[d]	Start 6.25-12.5 mg at bedtime; max, 150 mg/d		C for tremor; U for dyskinesia	Tremor and dyskinesia	Agranulocytosis, myocarditis, seizures, sedation, and orthostatic hypotension

B.S.Connoly & A.E. Lang, JAMA Neurol 2014

MP débutante: Honey moon

MP floride: Wearing-OFF

MP avancée: ON-OFF

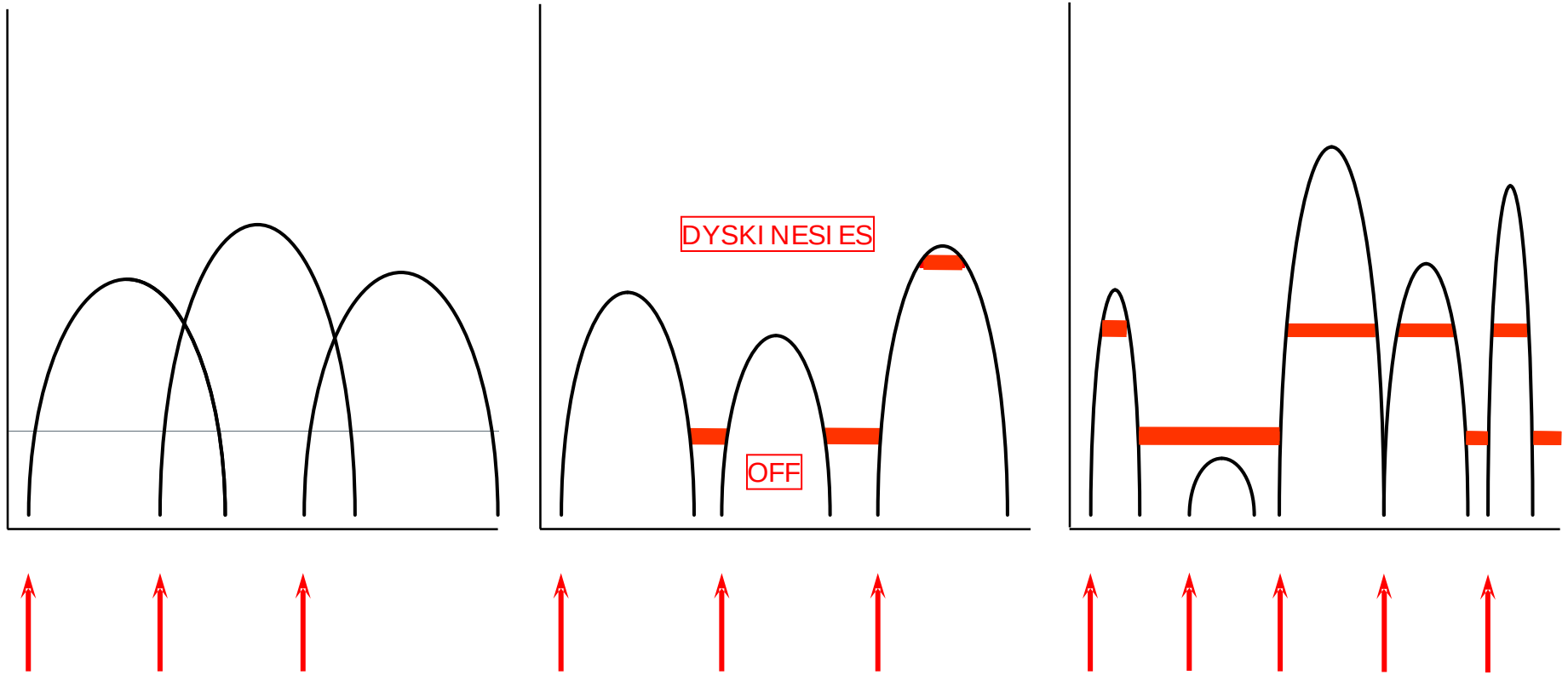
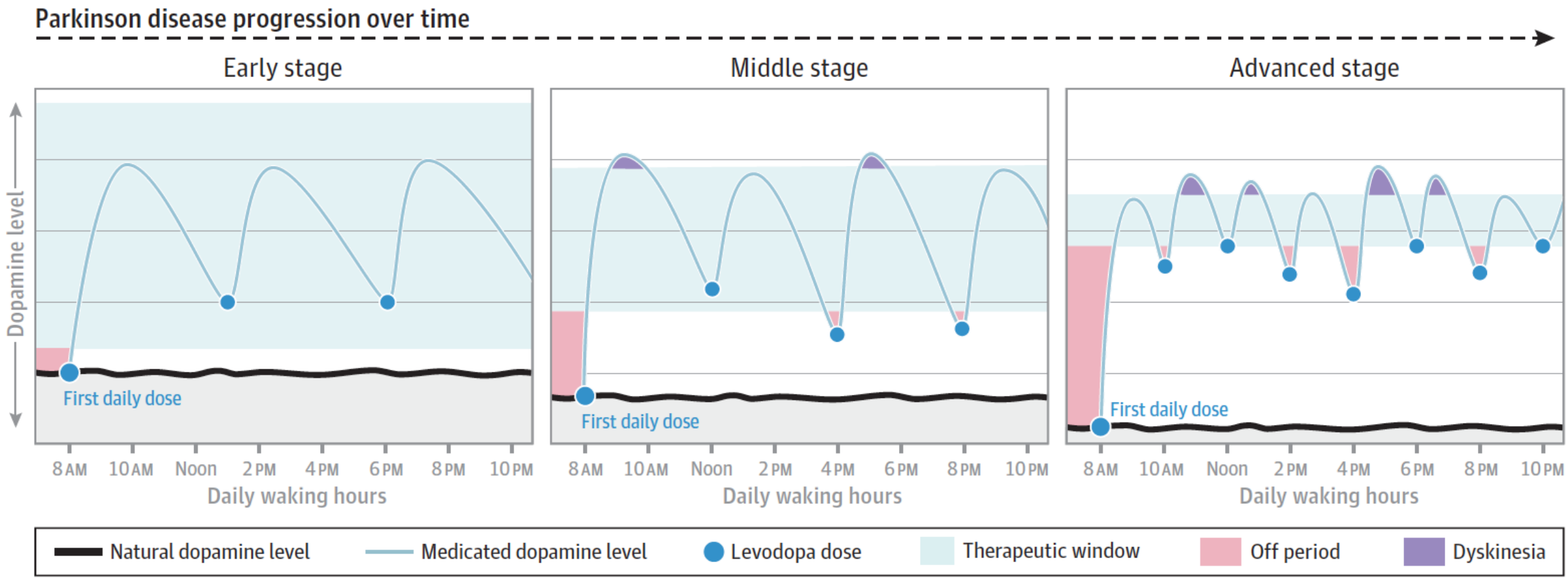


Figure 3. The Interaction Between Medication Dosing, Wearing Off, and Dyskinesias Over Time



M.S. Amstrong & M. Okun in JAMA Neurol 2020

RHNe

Hyperdopaminergic behaviour

Motor: dyskinetic

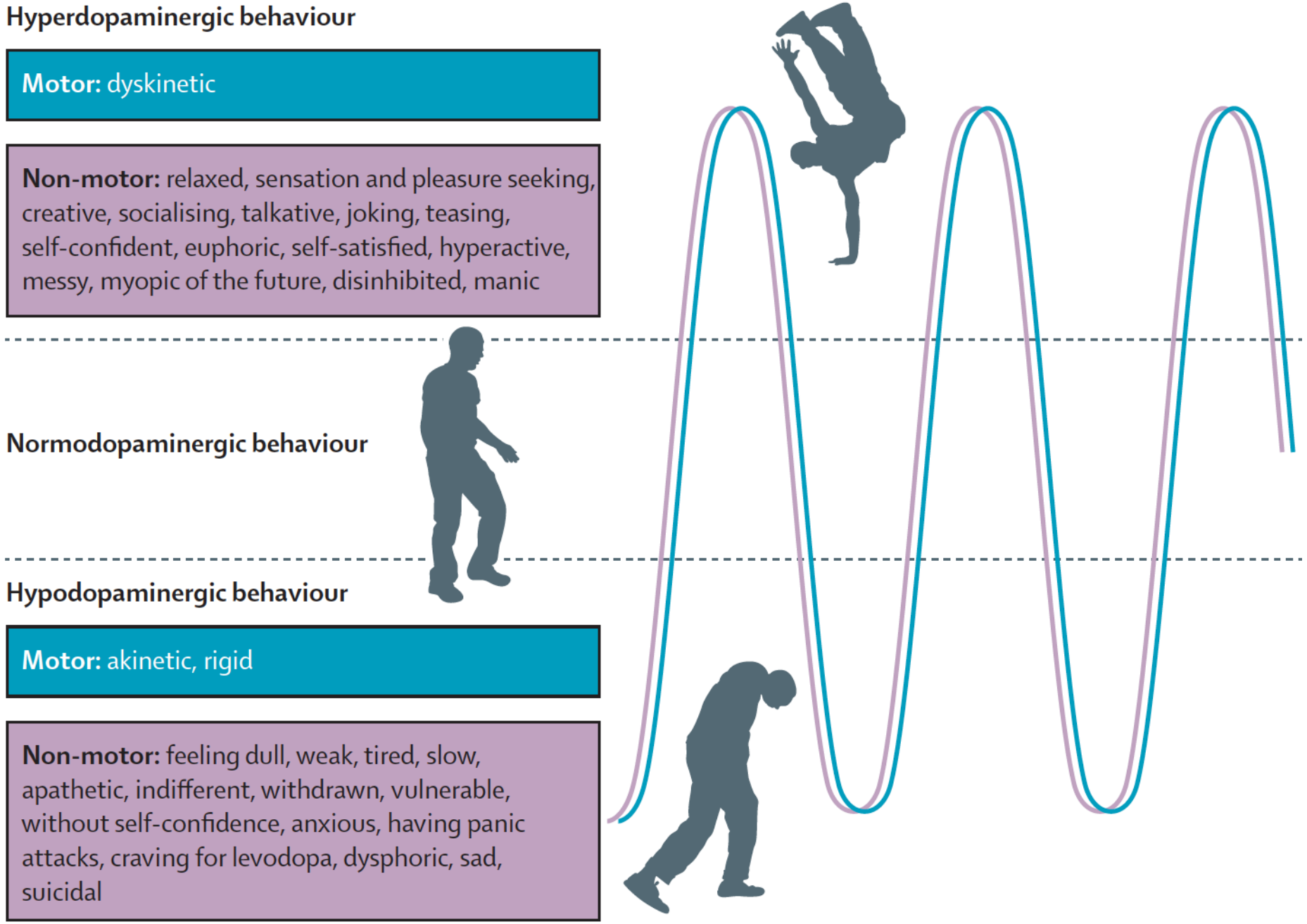
Non-motor: relaxed, sensation and pleasure seeking, creative, socialising, talkative, joking, teasing, self-confident, euphoric, self-satisfied, hyperactive, messy, myopic of the future, disinhibited, manic

Normodopaminergic behaviour

Hypodopaminergic behaviour

Motor: akinetic, rigid

Non-motor: feeling dull, weak, tired, slow, apathetic, indifferent, withdrawn, vulnerable, without self-confidence, anxious, having panic attacks, craving for levodopa, dysphoric, sad, suicidal



A. Castriotto et al in Lancet neurol 2014

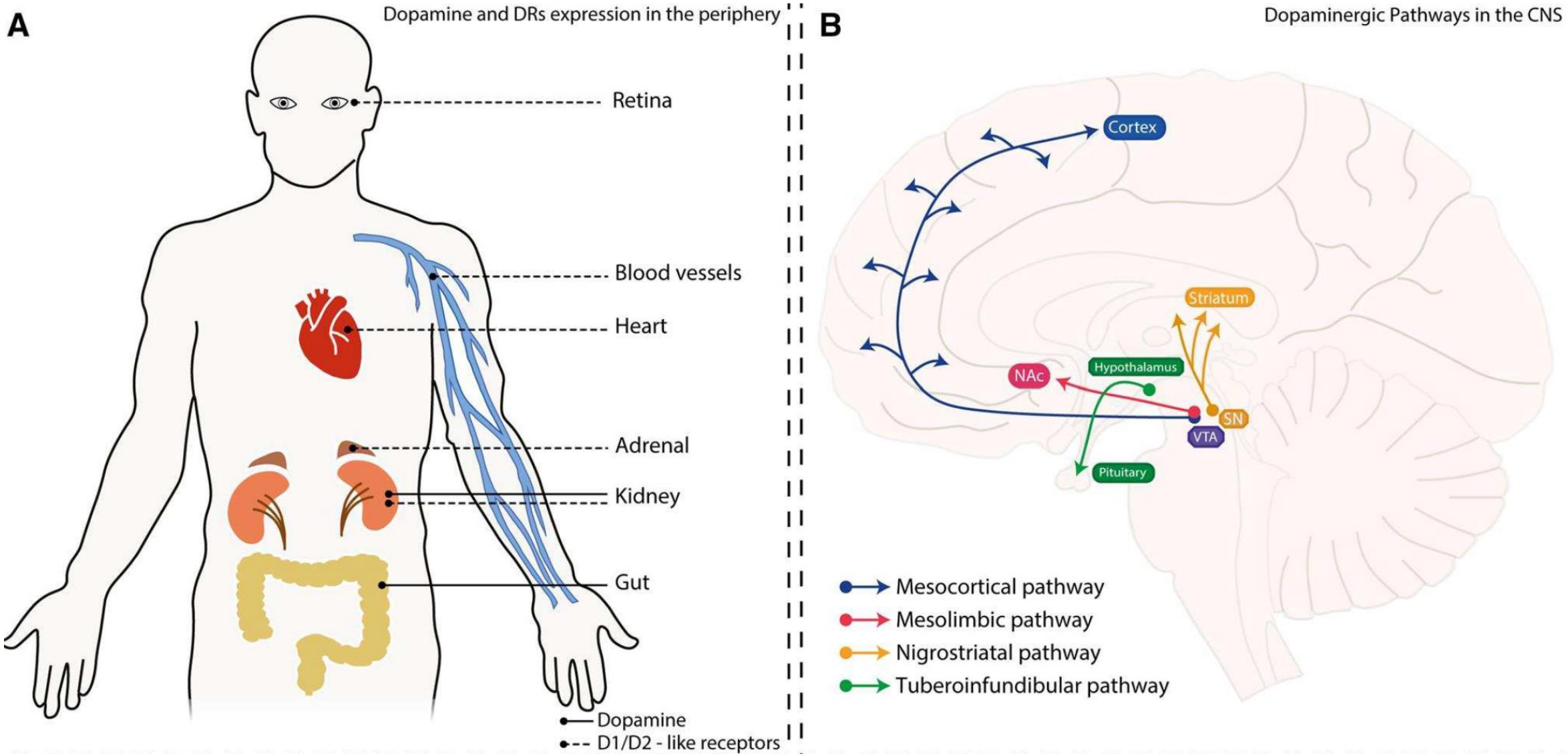
Signe précoce de fin de dose	(wearing off)
Moteur	Non- moteur
Tremor	Inconfort/gêne abdominale
Crampes musculaires	Akathysie
Difficulté au relevé de chaise	Esprit embrumé, idées peu claires
Diminution de la dextérité	Sueurs profuses
Raideur	Anxiété
Déséquilibre	Troubles de l'humeur
Faiblesse	Irritabilité
Ralentissement matinal / en cours de nuit	Fatigue
	Sécheresse bucale
	Dysphagie
	Dyspnée
	Douleurs
	Flush facial
	Engourdissement
	Sensations d'enserrement, d'oppression
	Sensations de picotements

Patiente de 62 ans, avec maladie Parkinson évoluant depuis 14 ans, phase OFF


Segment 4
© 1994 Drs. Fahn, Goetz, Jankovic, Lang, Null

Dyskinesies lévo-dopa-induites

Dystonies



Marianne o.Klein et al in Cell and Mol Neurobiol 2019

RHNe

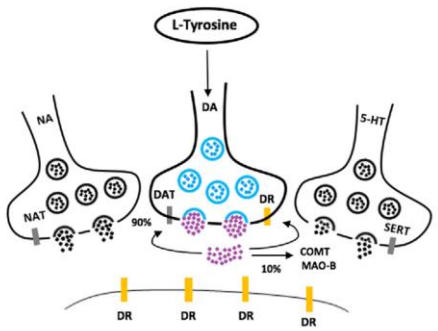
Table 3. Adverse Effects of Dopaminergic Treatment[a]

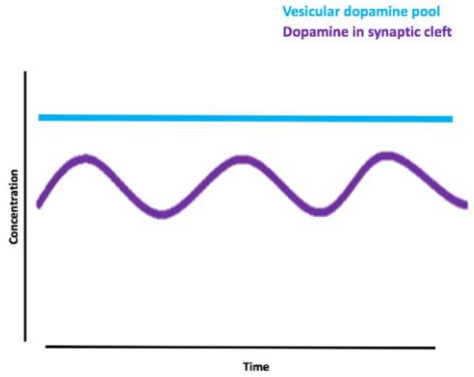
Symptom	Adverse Effect	Time to Onset After Treatment Initiation	Frequency, %[b]
Motor complications	Motor fluctuations	3-5 y	~ 40 by 4-6 y; ~ 70 by ≥9-15 y
	Dyskinesia	3-5 y	~ 35 by 4-6 y; >85 by ≥9-15 y
Impulsive and compulsive behaviors	Impulse control disorders	Any time	~ 15
	Dopamine dysregulation syndrome	Any time	Up to 4
	Punding	Any time	Up to ~ 15
Nausea		Immediate	~ 15
Hallucinations		Generally later in disease course; earlier in older patients	>70 by 20 y

B.S.Connoly & A.E. Lang JAMA Neurol 2014

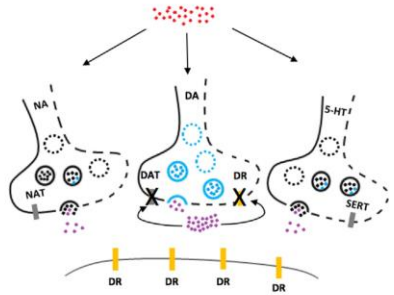
Fluctuations liées à	la médication	
Effet de fin de doses « **wearing off** »	**Dyskinésies**	**Dystonie matinales**
Adapter dose de L-dopa et intervalles interdoses	Adapter les doses et intervalles interdoses	Dose « rapide » le matin (« starter »)
Préferer forme à distribution lente (Madopar DR;Sinemet CR)	*Préférer agoniste de la dopamine et diminuer L-dopa*	
Faible augmentation	Amantadine Neuroleptique atypique (Clozapine)	
Raccourcir intervalles en maintenant dose quotidienne de lévodopa (LEDD) (prise 4x/j aux 4h => 6x/j aux 3h => 8x/j / 10x/j aux 2h)		
Introduire inhibiteur de la COMT (Entacapone; Tolcapone; Opicapone)		

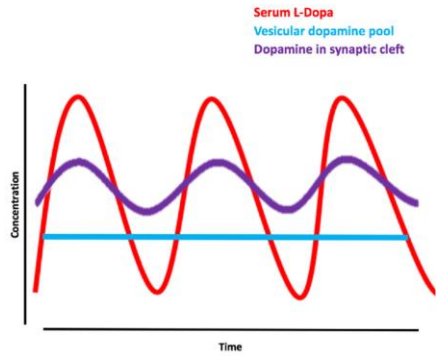
A) Healthy subject



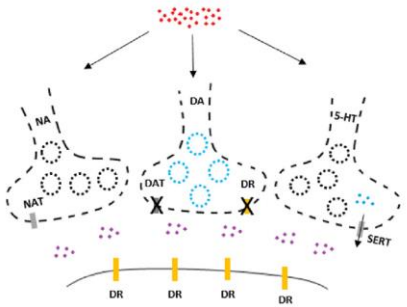


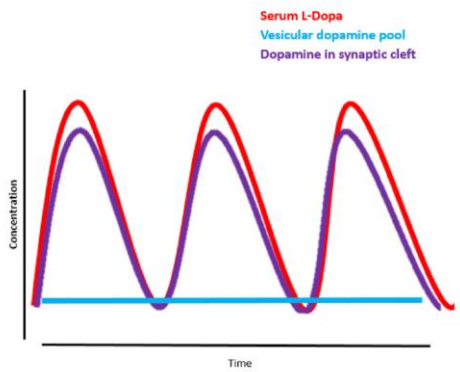
B) Early Parkinson's disease





C) Advanced Parkinson's disease





Non pulsatile strategies

In favor of DBS	In favor of apomorphine infusion or intraduodenal levodopa infusion
➢Age < 70 years old ➢Severe non-motor fluctuations ➢Dopaminergic dysregulation syndrome ➢Severe motor fluctuations (dyskinesias) ➢Patient choice	➢Age> 70 years old ➢Cognitive impairment ➢Severe Depression ➢Surgical contraindications for DBS ➢Patient choice

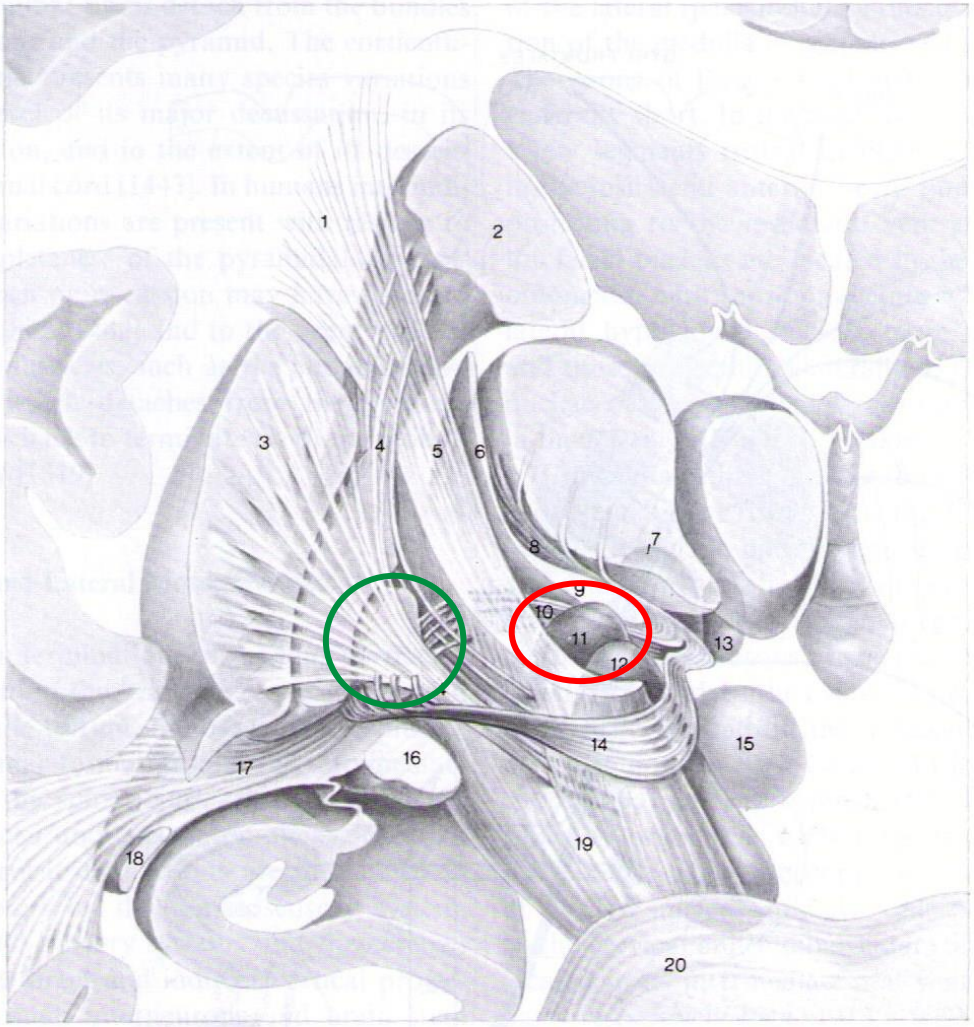
Matthieu Béreau [a,b,*], *Vanessa Fleury* [b], *Walid Bouthour* [b], *Anna Castrioto* [c], *Eugénie Lhommée* [c], *Paul Krack* [b]

REVUE NEUROLOGIQUE 174 (2018) 653–663

Stimulation cérébrale profonde

RHNe

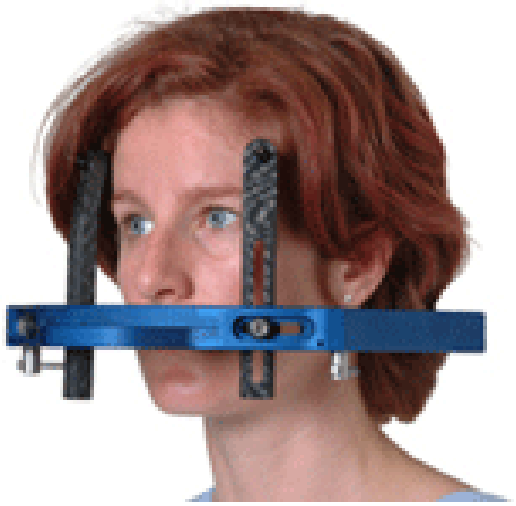
Globus pallidus interna (GPi)

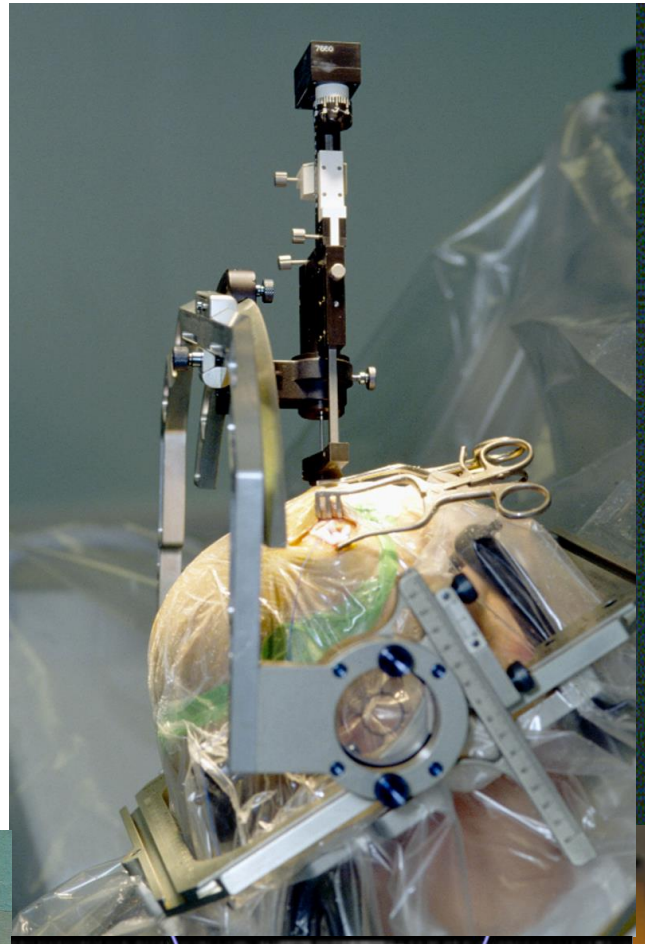


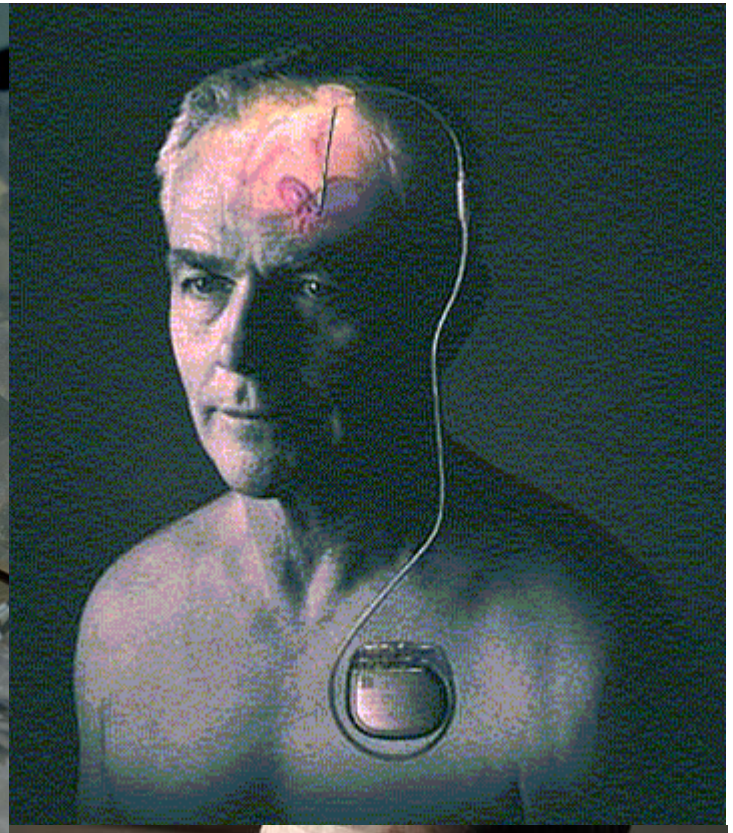
1 Corona radiata
2 Corpus nuclei caudati
3 Putamen
4 Fibrae strionigrales
5 Capsula interna, crus posterius
6 Nucleus reticularis thalami
7 Nucleus centromedianus
8 Fasciculus thalamicus
9 Zona incerta
10 Fasciculus lenticularis
11 Nucleus subthalamicus
12 Substantia nigra
13 Nucleus parafascicularis
14 Ansa lenticularis
15 Nucleus ruber
16 Tractus opticus
17 Capsula interna, pars sublentiformis
18 Cauda nuclei caudati
19 Pedunculus cerebri
20 Pons

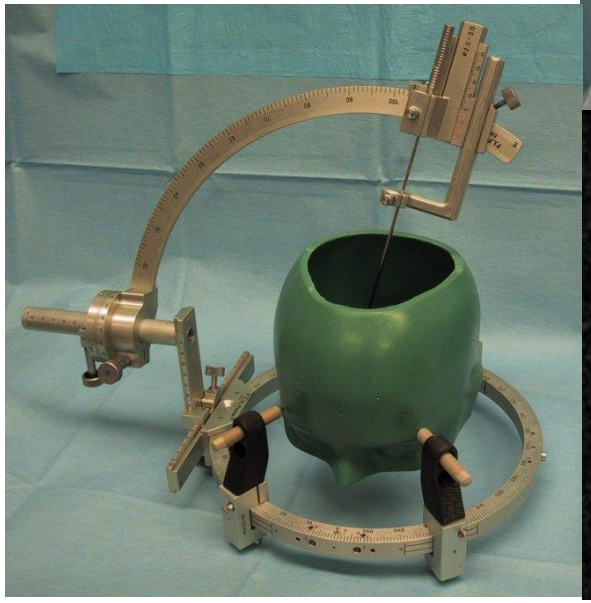
Noyau sous-thalamique (STN)

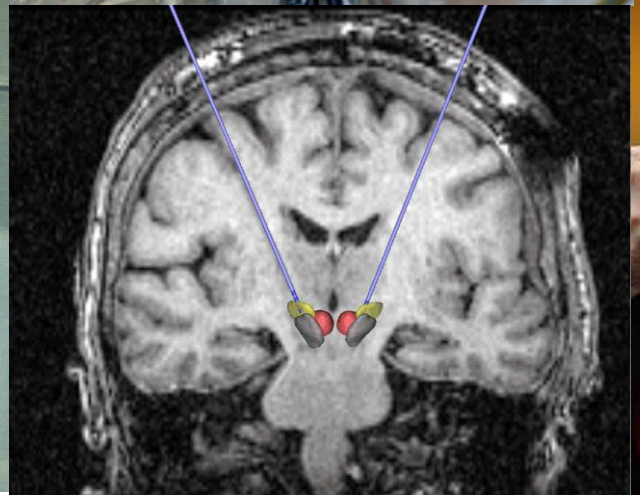
RHNe











RHNe

ORIGINAL ARTICLE

Neurostimulation for Parkinson's Disease with Early Motor Complications

W.M.M. Schuepbach, J. Rau, K. Knudsen, J. Volkmann, P. Krack, L. Timmermann, T.D. Hälbig, H. Hesekamp, S.M. Navarro, N. Meier, D. Falk, M. Mehdorn, S. Paschen, M. Maarouf, M.T. Barbe, G.R. Fink, A. Kupsch, D. Gruber, G.-H. Schneider, E. Seigneuret, A. Kistner, P. Chaynes, F. Ory-Magne, C. Brefel Courbon, J. Vesper, A. Schnitzler, L. Wojtecki, J.-L. Houeto, B. Bataille, D. Maltête, P. Damier, S. Raoul, F. Sixel-Doering, D. Hellwig, A. Gharabaghi, R. Krüger, M.O. Pinsker, F. Amtage, J.-M. Régis, T. Witjas, S. Thobois, P. Mertens, M. Kloss, A. Hartmann, W.H. Oertel, B. Post, H. Speelman, Y. Agid, C. Schade-Brittinger, and G. Deuschl, for the EARLYSTIM Study Group*

N Engl J Med 2013;368:610-22.

BACKGROUND

Subthalamic stimulation reduces motor disability and improves quality of life in patients with advanced Parkinson's disease who have severe levodopa-induced motor complications. We hypothesized that neurostimulation would be beneficial at an earlier stage of Parkinson's disease.

METHODS

In this 2-year trial, we randomly assigned 251 patients with Parkinson's disease and early motor complications (mean age, 52 years; mean duration of disease, 7.5 years) to undergo neurostimulation plus medical therapy or medical therapy alone. The primary end point was quality of life, as assessed with the use of the Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) summary index (with scores ranging from 0 to 100 and higher scores indicating worse function). Major secondary outcomes included parkinsonian motor disability, activities of daily living, levodopa-induced motor complications (as assessed with the use of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale, parts III, II, and IV, respectively), and time with good mobility and no dyskinesia.

RESULTS

For the primary outcome of quality of life, the mean score for the neurostimulation group improved by 7.8 points, and that for the medical-therapy group worsened by 0.2 points (between-group difference in mean change from baseline to 2 years, 8.0 points; P=0.002). Neurostimulation was superior to medical therapy with respect to motor disability (P<0.001), activities of daily living (P<0.001), levodopa-induced motor complications (P<0.001), and time with good mobility and no dyskinesia (P=0.01). Serious adverse events occurred in 54.8% of the patients in the neurostimulation group and in 44.1% of those in the medical-therapy group. Serious adverse events related to surgical implantation or the neurostimulation device occurred in 17.7% of patients. An expert panel confirmed that medical therapy was consistent with practice guidelines for 96.8% of the patients in the neurostimulation group and for 94.5% of those in the medical-therapy group.

CONCLUSIONS

Subthalamic stimulation was superior to medical therapy in patients with Parkinson's disease and early motor complications. (Funded by the German Ministry of Research and others; EARLYSTIM ClinicalTrials.gov number, NCT00354133.)

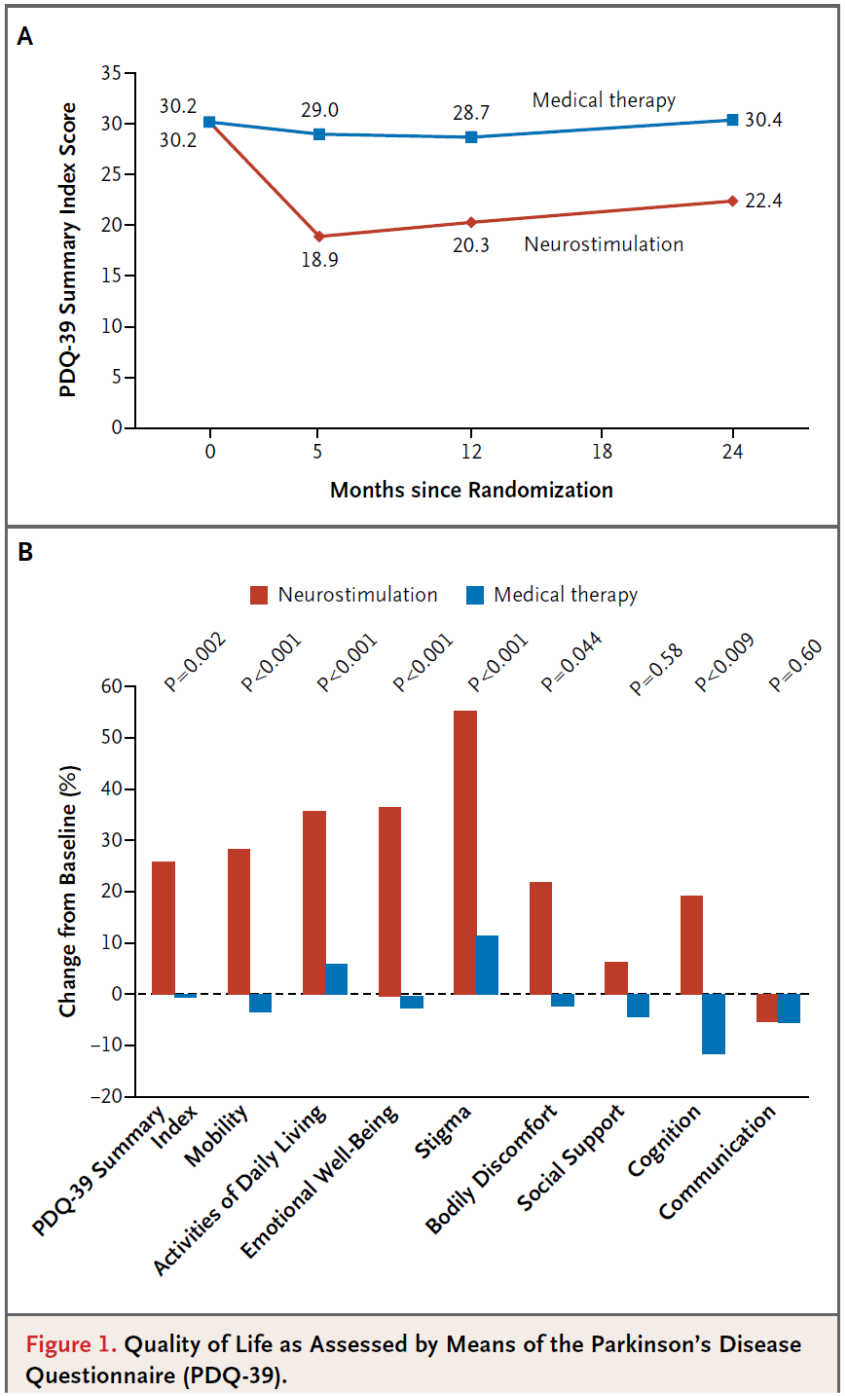
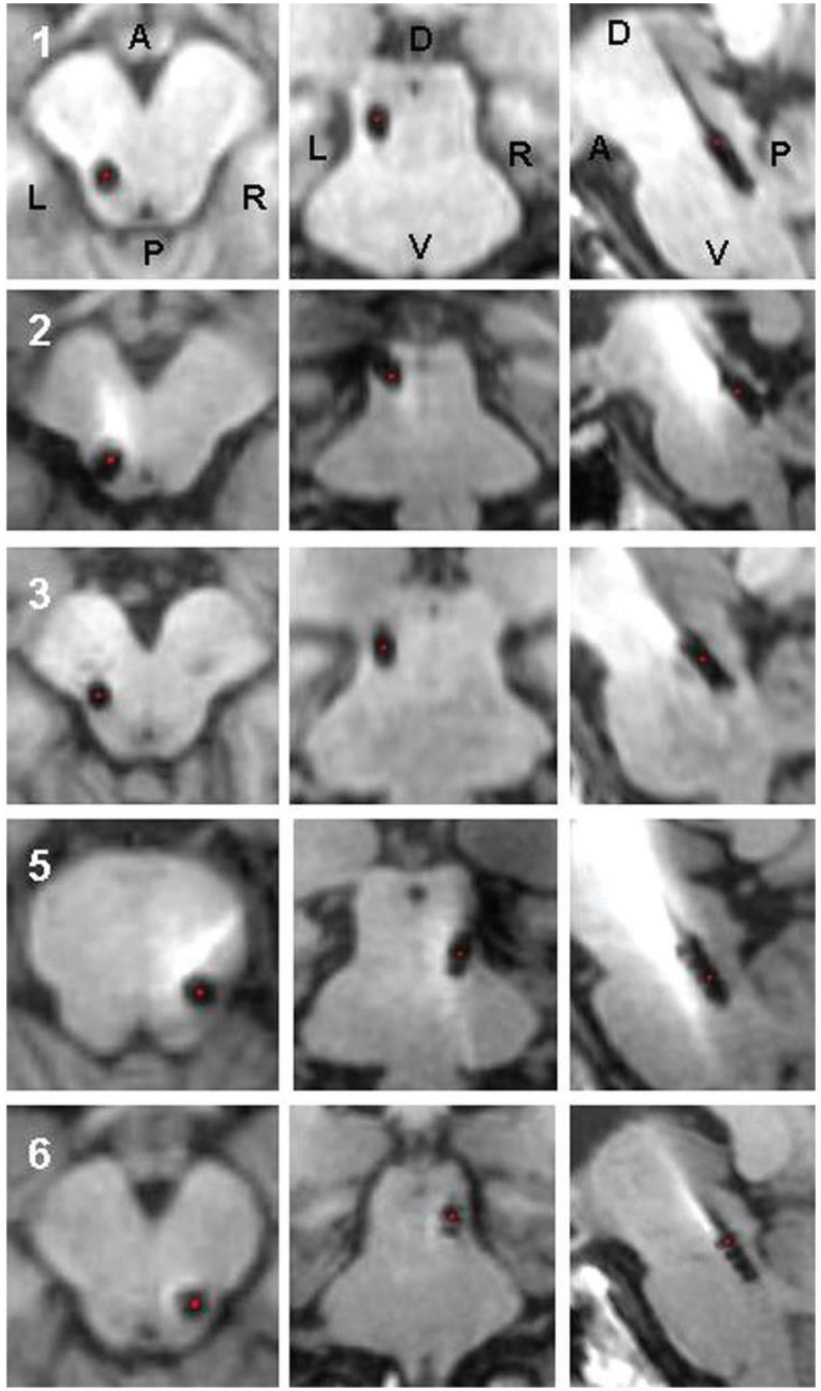


Figure 1. Quality of Life as Assessed by Means of the Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39).



doi:10.1093/brain/awp261 Brain 2010: 133; 215–224 | 215

BRAIN
A JOURNAL OF NEUROLOGY

Unilateral pedunculopontine stimulation improves falls in Parkinson's disease

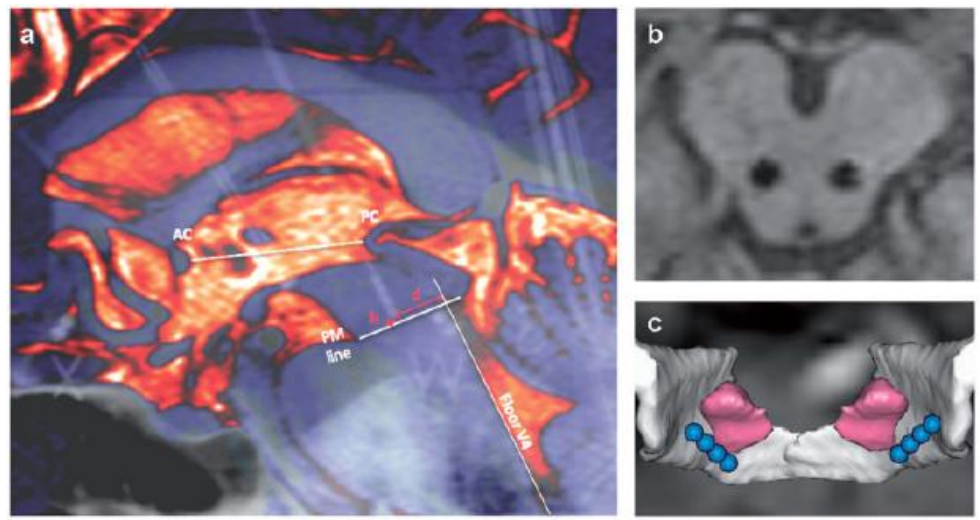
Elena Moro,[1] Clement Hamani,[2] Yu-Yan Poon,[1] Thamar Al-Khairallah,[1,3] Jonathan O. Dostrovsky,[4,5] William D. Hutchison[4,5] and Andres M. Lozano[2]

doi:10.1093/brain/awp229 Brain 2010: 133; 205–214 | 205

BRAIN
A JOURNAL OF NEUROLOGY

Effects of pedunculopontine nucleus area stimulation on gait disorders in Parkinson's disease

M. U. Ferraye,[1,2] B. Debû,[1,2] V. Fraix,[1,2] L. Goetz,[1,2] C. Ardouin,[3] J. Yelnik,[4,5,6] C. Henry-Lagrange,[1,2] E. Seigneuret,[3] B. Piallat,[1,2] P. Krack,[1,2,3] J.-F. Le Bas,[1,2,3] A.-L. Benabid,[1,2,3] S. Chabardès[1,2,3] and P. Pollak[1,2,3]

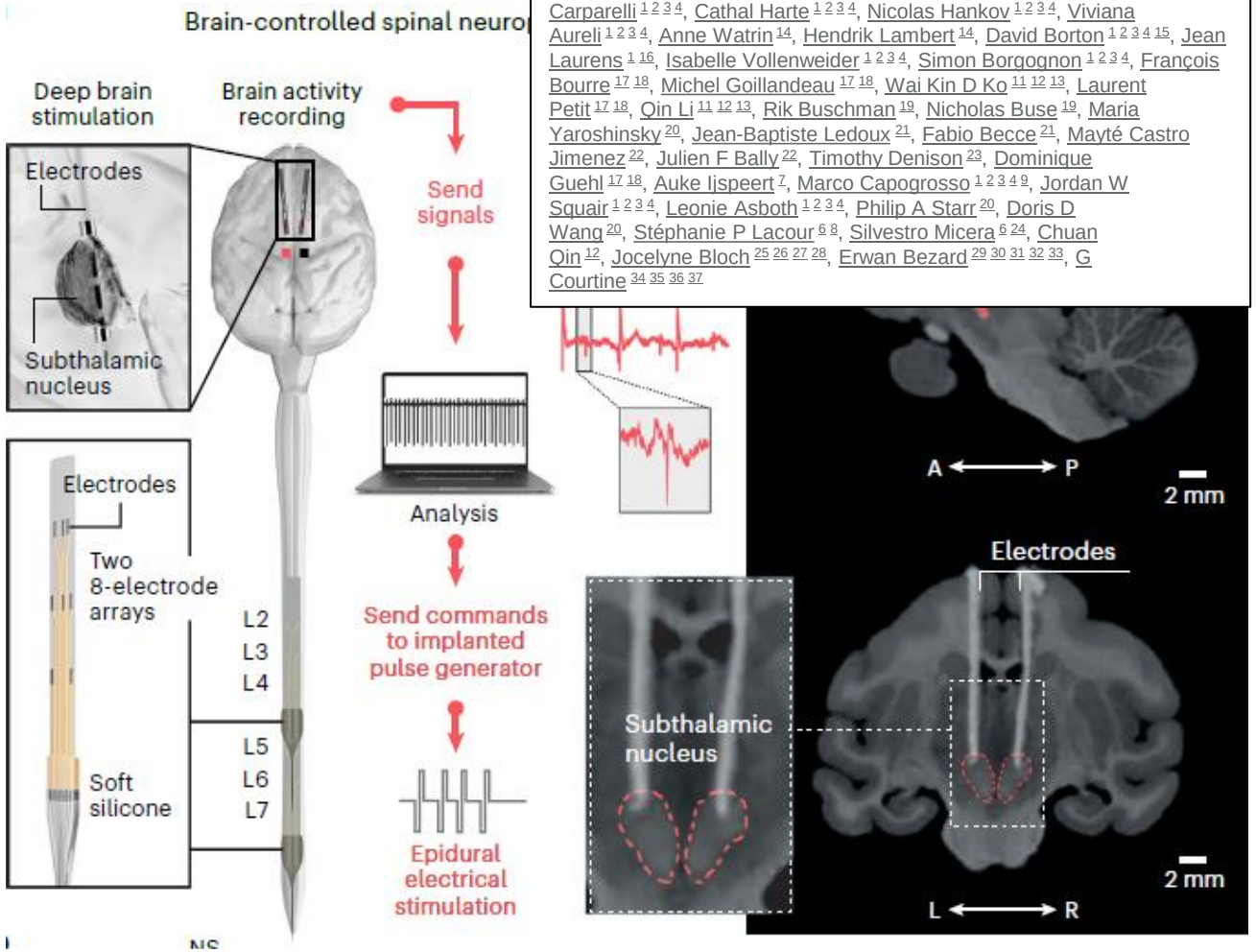


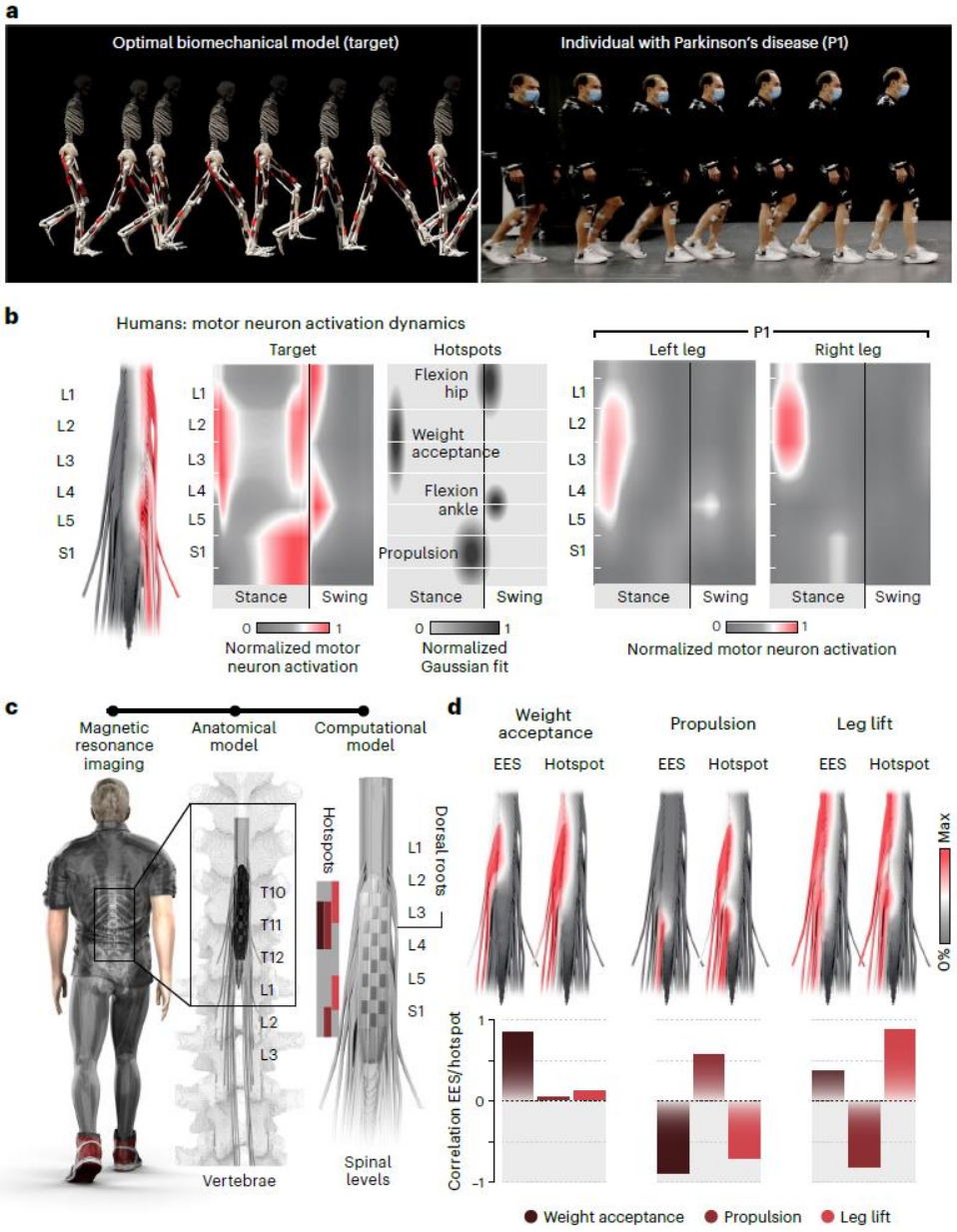
Stimulation cérébrale profonde
+
Stimulation médullaire

A spinal cord neuroprosthesis for locomotor deficits due to Parkinson's disease

Nature Medicine | Volume 29 | November 2023 | 2854–2865

Tomislav Milekovic[#1 2 3 4 5], Eduardo Martin Moraud[#2 3 4], Nicolo Macellari[#1 2 3 4], Charlotte Moerman[#2 3 4], Flavio Raschellà[#1 6], Shiqi Sun[#1 2 3 4], Matthew G Perich[#5], Camille Varescon[1 2 3 4], Robin Demesmaeker[1 2 3 4], Alice Bruel[7], Léa N Bole-Feysot[1 2 3 4], Giuseppe Schiavone[1 8], Elvira Pirondini[2 3 9 10], Cheng YunLong[11 12 13], Li Hao[11 12 13], Andrea Galvez[1 2 3 4], Sergio Daniel Hernandez-Charpak[1 2 3 4], Gregory Dumont[1 2 3 4], Jimmy Ravier[1 2 3 4], Camille G Le Goff-Mignardot[1 2 3 4], Jean-Baptiste Mignardot[1 2 3 4], Gaia Carparelli[1 2 3 4], Cathal Harte[1 2 3 4], Nicolas Hankov[1 2 3 4], Viviana Aureli[1 2 3 4], Anne Watrin[14], Hendrik Lambert[14], David Borton[1 2 3 4 15], Jean Laurens[1 16], Isabelle Vollenweider[1 2 3 4], Simon Borgognon[1 2 3 4], François Bourre[17 18], Michel Goillandeau[17 18], Wai Kin D Ko[11 12 13], Laurent Petit[17 18], Qin Li[11 12 13], Rik Buschman[19], Nicholas Buse[19], Maria Yaroshinsky[20], Jean-Baptiste Ledoux[21], Fabio Becce[21], Mayté Castro Jimenez[22], Julien F Bally[22], Timothy Denison[23], Dominique Guehl[17 18], Auke Ijspeert[7], Marco Capogrosso[1 2 3 4 9], Jordan W Squair[1 2 3 4], Leonie Asboth[1 2 3 4], Philip A Starr[20], Doris D Wang[20], Stéphanie P Lacour[6 8], Silvestro Micera[6 24], Chuan Qin[12], Jocelyne Bloch[25 26 27 28], Erwan Bezard[29 30 31 32 33], G Courtine[34 35 36 37]





«Tous les grands problèmes de l'humanité ont été résolus par la science»

JOCELYNE BLOCH ET GRÉGOIRE COURTINE Le tandem d'exception a récemment été élu parmi les 50 personnalités de 2025 par le «Washington Post». Tous deux s'emploient à aider les patients atteints de lésions de la moelle épinière ou de maladies neurodégénératives à remacher

PROPOS RECUEILLIS PAR SYLVIE LOGEAN

Elle est la première neurochirurgienne de Suisse. Lui, professeur en neurosciences, est fasciné depuis plus de vingt ans par le développement de nouvelles stratégies visant à restaurer les réseaux neuronaux après une lésion de la moelle épinière.

Jocelyne Bloch et Grégoire Courtine, reconnus internationalement pour leurs travaux ayant permis à des patients paraplégiques de remacher grâce à l'utilisation de technologies reconnectant le cerveau à la moelle épinière, ont récemment été nommés, par le média américain *Washington Post*, parmi les 50 personnalités qui façonneront 2025.

Ils nous ont accueillis, début avril, dans leur bureau lausannois, musique italienne en toile sonore. L'occasion de parler de l'attaque américaine contre la science, des développements attendus de leur recherche, mais aussi de leur communication très «glamour»…

Le président Donald Trump a coupé des fonds dans de nombreux pans de la recherche. Que vous inspire cette baffe infligée à la science?

Grégoire Courtine: Les discours qui assurent que l'on ne peut pas croire en la science ou que les universitaires sont le danger de la société figurent parmi les plus préjudiciables que l'on puisse imaginer. Il est crucial de se rappeler que tous les grands problèmes de l'humanité ont été résolus grâce aux avancées scientifiques et que les enjeux immenses auxquels nous faisons face, comme le réchauffement climatique ou l'approvisionnement en énergie, ne seront pas réglés par des politiques conservatrices, agressives et restrictives. Il est donc fondamental d'investir encore davantage dans la science et non de couper les financements dans ces secteurs.

Etes-vous directement touchés par ces coupes budgétaires?

Jocelyne Bloch: En effet. Une partie de notre financement, à hauteur de 6 millions, provient du Département de la défense des Etats-Unis. Celui-ci s'intéresse à nos travaux car de nombreux soldats américains reviennent du front en présentant des lésions de la moelle épinière. On nous a récemment demandé d'ôter toutes les mentions faisant référence à la non-binarité au sein de nos essais cliniques, faute de quoi ces fonds nous seraient retirés. Il est malheureusement difficile de s'opposer à une telle injonction.

Ces décisions américaines font écho à une forme de perte de confiance dans la science, détrônée par des réalités alternatives sur les réseaux sociaux… Pensez-vous que les chercheurs portent une part de responsabilité et devraient davantage communiquer sur leurs travaux, afin qu'ils soient mieux appréhendés par le grand public?

> «Il est fondamental d'investir encore davantage dans la science»
>
> GRÉGOIRE COURTINE

J. B.: Je ne suis pas certaine que le nombre de personnes sceptiques ait fondamentalement augmenté. Ces dernières ont surtout désormais une caisse de résonance bien plus importante. Toutefois, il est vrai que de plus en plus de scientifiques hésitent à parler de leurs travaux sur les réseaux sociaux en raison de la possible vindicte populaire dont ils pourraient faire l'objet. C'est la raison pour laquelle ils tendent à préférer des cadres plus intimistes et régulés, comme la revue par les pairs.

G. C.: Depuis les Lumières, la science a toujours fonctionné sur la base d'hypothèses devant être testées et confirmées par des preuves. Or, depuis une vingtaine d'années, certains courants ultralibéraux ou d'extrême droite se battent pour que toutes les opinions soient entendues et respectées, sans distinction quant au bien-fondé de ces mêmes opinions. Cette approche, qui veut que toute personne puisse avoir sa propre vérité, a tué la pensée scientifique.

En parlant d'une autre personnalité américaine qui a grandement fait parler d'elle… Vous possédez une œuvre lumineuse composée d'une main faisant un doigt d'honneur et assortie du prénom Elon! Qu'est-ce que cela représente à vos yeux?

J. B.: Cette œuvre, c'est un peu notre symbole de résistance…

Est-ce parce que de nombreuses personnes ont tendance à comparer vos travaux – qui se basent aussi sur l'utilisation d'implants cérébraux –, à ceux de la société Neuralink dirigée par Elon Musk? Cela vous énerve?

J. B.: Pour tout dire, initialement, nous avions plutôt une vision positive d'Elon Musk, dans la mesure où sa façon de communiquer apportait un éclairage sur les questions de décodage cérébral, d'interface cerveau-machine et donc, a fortiori, sur nos propres travaux… Il s'agissait finalement d'une forme de saine compétition. Le personnage s'est depuis tellement dispersé – avec ses délires de décoloniser la Terre et d'aller vivre sur Mars –, que notre estime pour lui a tout de même baissé. Nous n'avons, en outre, pas du tout les mêmes objectifs: nos travaux cherchent à aider des personnes en situation de handicap, alors qu'Elon Musk souhaite, in fine, parvenir à une forme d'humain augmenté.

Vous dites qu'Elon Musk a les moyens de mettre au point des technologies que vous souhaiteriez également utiliser. Lesquelles?

G. C: Cela se situe essentiellement au niveau de la miniaturisation des composés électroniques et du système de transfert de données qui sont excellents. La compagnie Neuralink est très bonne concernant les développements technologiques, mais la question des applications concrètes n'a pas vraiment été réfléchie. Par ailleurs, leur dispositif a pour désavantage de ne pas perdurer, car lorsque les électrodes sont implantées dans le cerveau, les signaux cérébraux finissent irrémédiablement par s'éteindre. Il faut néanmoins laisser à Elon Musk la capacité à résoudre de grands challenges de l'humanité de manière extrêmement efficace… Ma première rencontre avec lui remonte à une conférence à laquelle j'assistais sur le spatial. A l'époque, les seuls acteurs sérieux dans ce domaine étaient la NASA ainsi que ses pendants européen et russe. Une petite start-up privée a alors débarqué en affirmant qu'elle allait envoyer des personnes dans l'espace. Tout le monde s'est exclamé en disant que c'était n'importe quoi. Cette société, c'était SpaceX. Je suis donc persuadé que, d'une manière ou d'une autre, Elon Musk va aussi parvenir à ses objectifs avec Neuralink, mais nous allons y arriver avant lui…

L'une de vos dernières études de cas, qui a fait le tour du monde, relatait l'histoire de Gert-Jan Oskam, devenu tétraplégique après un accident de vélo. Celui-ci a réussi à retrouver le contrôle naturel du mouvement de ses jambes grâce à un pont digital sans fil entre le cerveau et la moelle épinière. Ce dispositif permet de décoder les intentions de mouvements à partir des enregistrements du cerveau pour les convertir en stimulation électrique activant les muscles des jambes. Serez-vous capables d'aller encore plus loin?

G. C.: Pour l'heure, l'interaction entre l'intelligence artificielle et le cerveau humain est très limitée. Cela fonctionne durant environ une heure et dans un environnement contrôlé, comme le laboratoire. Notre objectif est que ce pont digital puisse fonctionner en continu, dans une forme d'apprentissage réciproque perpétuel. Dans ce sens, nous sommes parvenus à créer ce que nous avons appelé un BrainGPT sur le même concept que ChatGPT, à savoir un réseau de neurones artificiels. BrainGPT, qui fera l'objet d'une prochaine publication, est en mesure d'interpréter les signaux électriques émis par le cerveau comme une suite de mots et de prédire ses intentions au niveau moteur afin que le mouvement soit plus naturel. Nous sommes au début de ce processus, qui reste encore un peu rudimentaire, mais qui devrait rapidement s'améliorer avec l'intégration d'enregistrements de nombreux patients.

Afin d'avancer dans vos différents projets, vous êtes constamment à la recherche de financements. Ceux-ci pourraient notamment provenir d'un certain… Jeff Bezos. Etre soutenu par un oligarque de la tech ne représente-t-il pas un risque pour vos recherches?

G. C.: Nous avons été invités par Jeff Bezos à participer à des meetings réunissant des scientifiques ayant réalisé des découvertes d'intérêt. De manière générale, c'est une personne qui se montre particulièrement intéressée par la robotique et l'intelligence artificielle. Lors de ces rencontres, il nous a dit vouloir nous soutenir, mais rien n'est encore fait. Nous sommes en discussion…

J. B.: Jeff Bezos réfléchit d'une façon tout à fait équilibrée. C'est quelqu'un qui est capable d'écouter longtemps, qui comprend les problèmes et qui n'est pas mégalomaniaque. Je ne pense pas qu'un éventuel financement de sa part pourrait représenter un risque.

Sept millions de personnes souffrent de lésions de la moelle épinière dans le monde. Vos recherches se sont concentrées sur un tout petit nombre de patients et vous devez donc refuser de nombreuses demandes. Comment gérez-t-on le fait de ne pas pouvoir répondre aux espoirs de nombreuses personnes?

J. B.: Entre 3000 et 4000 patients sont actuellement inscrits dans notre base de données et, par conséquent, les chances de participer à l'un de nos essais sont quasi nulles, c'est vrai. Les patients sélectionnés doivent répondre à un certain nombre de critères, définis au moment où nous concevons une nouvelle étude. Nous essayons aussi de privilégier les personnes qui habitent dans la région ou du moins en Europe. Certaines études croulent sous les demandes de patients, alors qu'il est très compliqué de trouver des volontaires pour d'autres, comme pour notre prochain projet qui se penche sur la question des fonctions vésicales à la suite d'une lésion de la moelle épinière. Nous ne sommes pas encore connus pour cela, le lancement est donc difficile. Mais si cela marche, il est quasi certain que tout le monde souhaitera se faire traiter.

Faute d'applicabilité ou de répondre à des besoins concrets, 80% des projets liés à des start-up en santé n'aboutissent pas. Ce n'est pas le cas de la société Onward Medical, que vous avez fondée… Néanmoins, vous confiez avoir été naïfs au début de votre parcours dans l'entrepreneuriat, pourquoi?

J. B: Nous n'avons pas été formés pour devenir des entrepreneurs et nous n'en avons d'ailleurs jamais eu la prétention. Nous avons très clairement sous-estimé tout ce qui accompagnait la création d'une entreprise, mais nous avons aussi très rapidement compris que nous devions confier sa gestion financière à des personnes qui en avaient l'expertise. Malgré cela, ce projet représente l'une des meilleures décisions que nous ayons prises. Cela nous a permis d'avancer dans le développement de nos travaux comme nous l'entendions, et nous avons ainsi pu commercialiser la première thérapie de lésion de la moelle épinière de l'histoire. Sans cela, nous serions sans doute arrivés dans un cul-de-sac.

> «Nous avons la chance de travailler sur une thématique qui parle au plus grand nombre»
>
> JOCELYNE BLOCH

L'Arc lémanique est un pôle d'innovation majeur dans le domaine de la technologie médicale. Ne pensez-vous pas que les universités devraient davantage sensibiliser les jeunes scientifiques à l'entrepreneuriat?

G. C.: C'est l'un des problèmes que l'on a en Suisse, en tout cas assurément à l'EPFL. Surtout si l'on compare notre situation à celle du Massachusetts Institute of Technology ou de Stanford, où les étudiants sont davantage préparés à ce que cela signifie de monter une entreprise.

J. B.: En même temps, est-ce vraiment utile de multiplier les entrepreneurs? Lorsque l'on voit le nombre de technologies ayant été développées sans applications réelles…

Quels conseils donneriez-vous à des jeunes scientifiques qui souhaiteraient se lancer?

G. C.: Le conseil le plus important est de trouver la bonne équipe et d'avoir un projet porteur de sens. Cela rend la recherche de fonds plus aisée. Mais il est vrai qu'un peu de chance est aussi nécessaire.

Vous êtes très présents dans les médias et semblez aimer renvoyer une image très glamour de votre tandem professionnel, comme lorsque vous avez posé dans le «Vogue» britannique. Comment vous est venue cette manière, assez peu conventionnelle dans la communauté scientifique, de présenter vos résultats de recherche?

G. C.: Nous avons toujours apprécié raconter de belles histoires. Faire remacher quelqu'un représente l'un des grands challenges de l'humanité. Et, jusqu'à présent, seule une personne y est parvenue avec une technique oubliée il y a plus de 2000 ans… Plus sérieusement, nous mettons beaucoup d'efforts dans l'illustration de nos résultats scientifiques afin qu'ils soient compris par le plus grand nombre et que les contribuables voient que leur argent sert une recherche qui a potentiellement un impact sur l'être humain.

J. B.: En réalité, nous n'aimons pas trop le people, on a plutôt tendance à se cacher… Cet aspect glamour est plus lié à notre façon d'être. Nous aimons tous les deux la mode et le théâtre. Mais nous ne publions rien, ou presque, sur les réseaux sociaux. Nous avons juste la chance de travailler sur une thématique qui parle au plus grand nombre.

Vous ne craignez jamais que l'image que vous renvoyez dans les médias puisse nuire à la crédibilité de vos résultats scientifiques?

J. B.: Cela pourrait avoir un impact sur le grand public, mais je doute que ce soit le cas au niveau de nos pairs. Notre crédibilité provient de nos publications scientifiques, qui sont de très haut niveau.

G. C.: Je serai plus nuancé. Lorsque j'étais un jeune scientifique français aux Etats-Unis, qui plus est très enthousiaste et exalté, il y en avait pour penser que j'étais un acteur qu'on ne pouvait prendre au sérieux… J'ai souffert de cette image que l'on tendait à me coller. Le fait de m'être associée à Jocelyne, qui est médecin, m'a apporté beaucoup de crédibilité.

On sait qu'il y a une très forte compétitivité dans le milieu scientifique. Est-ce que cette importante exposition médiatique vous a valu des animosités?

G. C.: Personne ne nous l'a exprimé ainsi, mais nous souffrons d'une forme de jalousie endémique dans le milieu académique, oui. Les éditeurs de revues comme *Nature* ou *Science*, nous ont rapporté que nos études n'étaient pas évaluées de la même manière que celles d'autres groupes de recherche. Ces évaluateurs anonymes sont tout aussi efficaces pour discréditer nos demandes de financement. ▬

Grégoire Courtine et Jocelyne Bloch au Centre de recherche NeuroRestore, à Lausanne, le 10 avril 2025. *(CHRISTOPHE CHAMMARTIN/LE TEMPS)*

LA RENCONTRE

1971 Naissance de Jocelyne Bloch, à Genève.

1975 Naissance de Grégoire Courtine, à Dijon.

27 juin 2012 Première rencontre. Coup de foudre professionnel et début d'une grande complémentarité.

2014 Création de la compagnie Onward Medical.

2018 Trois personnes paraplégiques parviennent à remacher grâce à un implant sans fil.

LE CHUV ET L'EPFL

2019 Fondation de NeuroRestore, codirigée par les deux scientifiques et soutenue par la Fondation Defitech.

2023 Un patient paralysé parvient à remacher grâce à la force de sa pensée, à l'aide d'un pont digital sans fil permettant de rétablir la communication entre le cerveau et la moelle épinière.

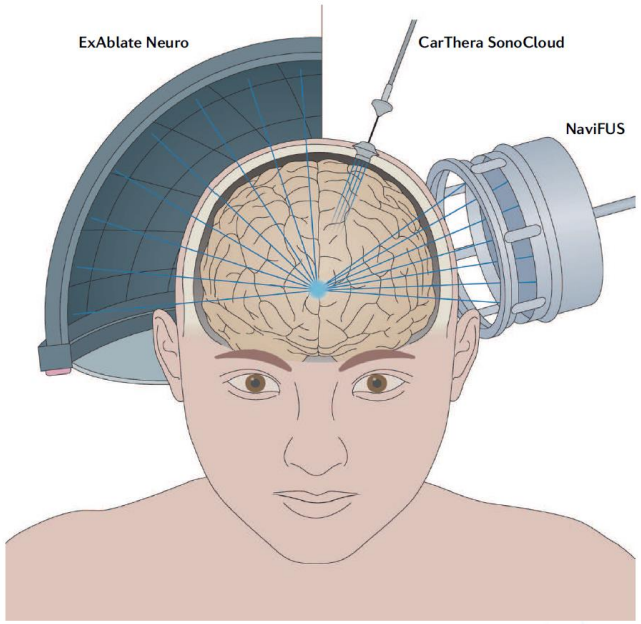
2025 Jocelyne Bloch est nommée directrice du service de neurochirurgie du CHUV, deux jours avant que Grégoire Courtine soit nommé directeur de l'Institut Neuro-X de l'EPFL.

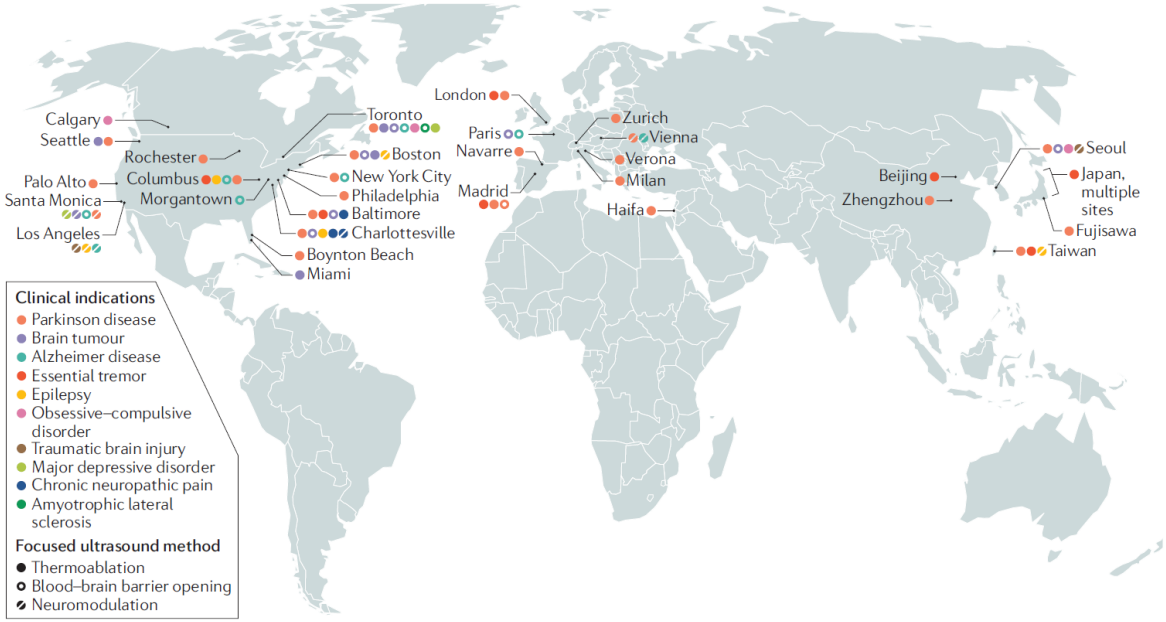
Jocelyne Bloch en train d'implanter le système de stimulation de la moelle épinière développé par Onward pour la première fois. *(COLLECTION PRIVÉE)*

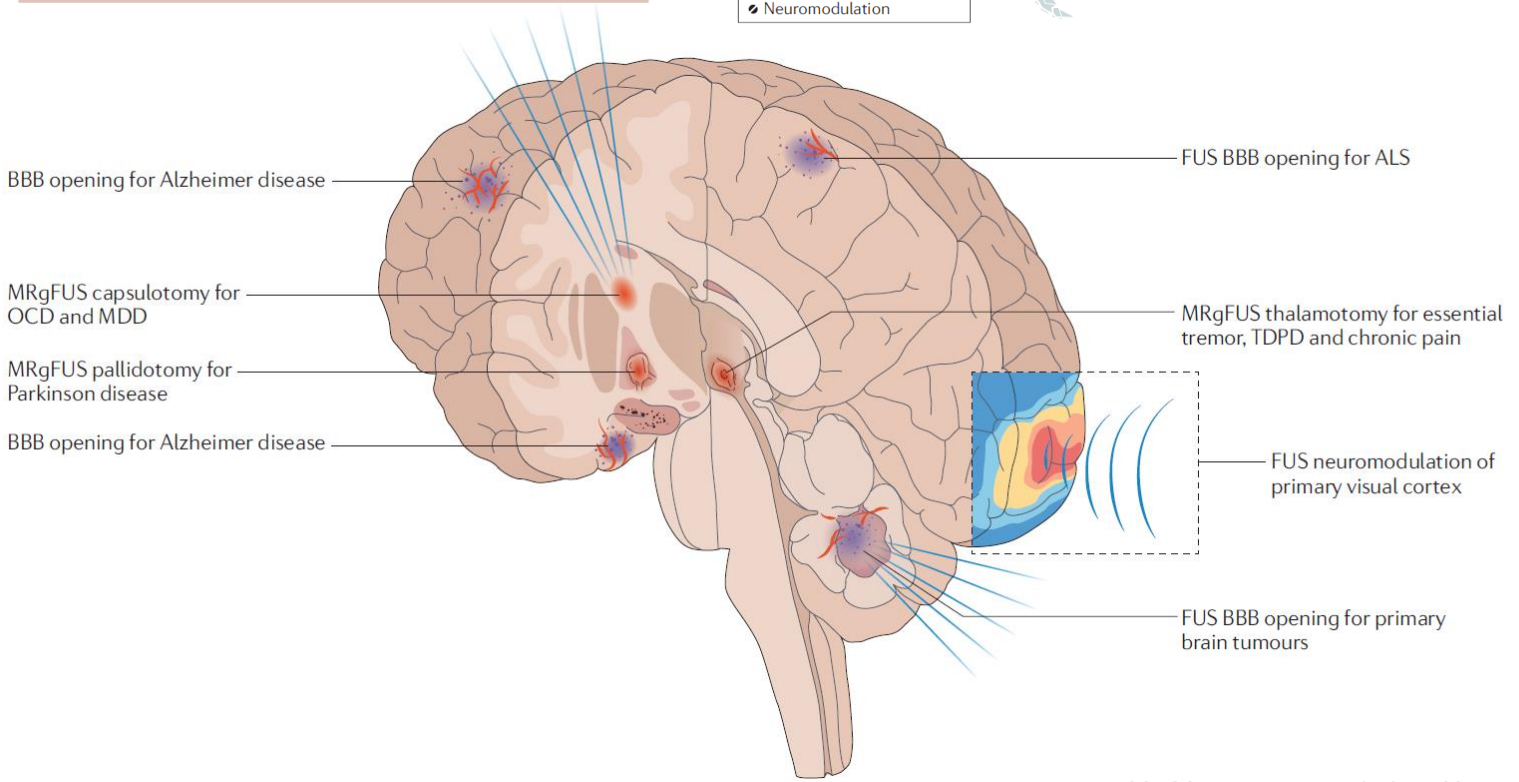
Grégoire Courtine: «C'est le premier rat paralysé qui a remarché avec une stimulation de la moelle épinière, ici à UCLA, où je finissais mon postdoc.» *(COLLECTION PRIVÉE)*

«Gert-Jan, le premier pilote d'essai pour le pont digital, avait pour rêve de pouvoir à nouveau se tenir debout devant un bar pour partager une bière avec des amis», se rappellent les deux scientifiques. *(COLLECTION PRIVÉE)*

Ultrasons à haute densité focalisés (HiFUS)







Y. Meng et al in Nat rev neurol 2021

FIG 2 **Déroulement de l'intervention par MRgHIFU**

A. Mise en place du cadre stéréotaxique sous anesthésie locale; **B.** Placement de la membrane siliconée; **C.** Installation du patient sur la table d'IRM. Sa tête est fixée sous le casque ultrasonique; **D.** Patient installé dans l'IRM durant la phase de calibrage de la machine IRM et du casque ultrasonique en fonction de l'anatomie du patient; **E.** Exemple d'une sonication sur la console d'intervention; **F.** Examen clinique entre deux sonications; **G.** Exemple de résultat immédiat après le traitement par MRgHIFU chez un patient avec tremblement essentiel.
MRgHIFU: Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound (ultrasons focalisés à haute intensité guidés par IRM); VIM: noyau ventral intermédiaire du thalamus.

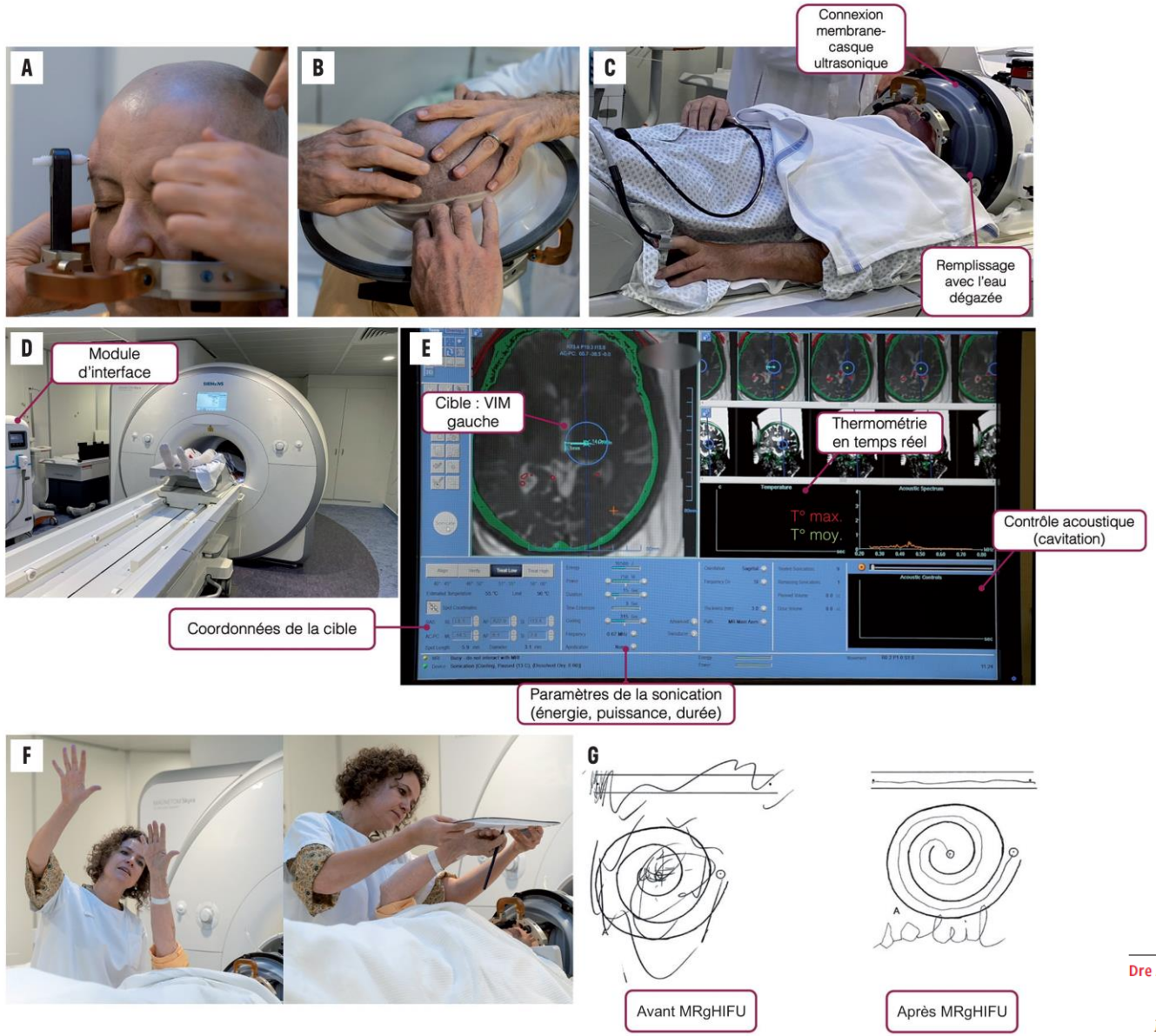


TABLEAU 2 **Effets indésirables du traitement par MRgHIFU du VIM**

MRgHIFU: Magnetic Resonance-Guided High-Intensity Focused Ultrasound (ultrasons focalisés à haute intensité guidés par IRM); VIM: noyau ventral intermédiaire du thalamus.

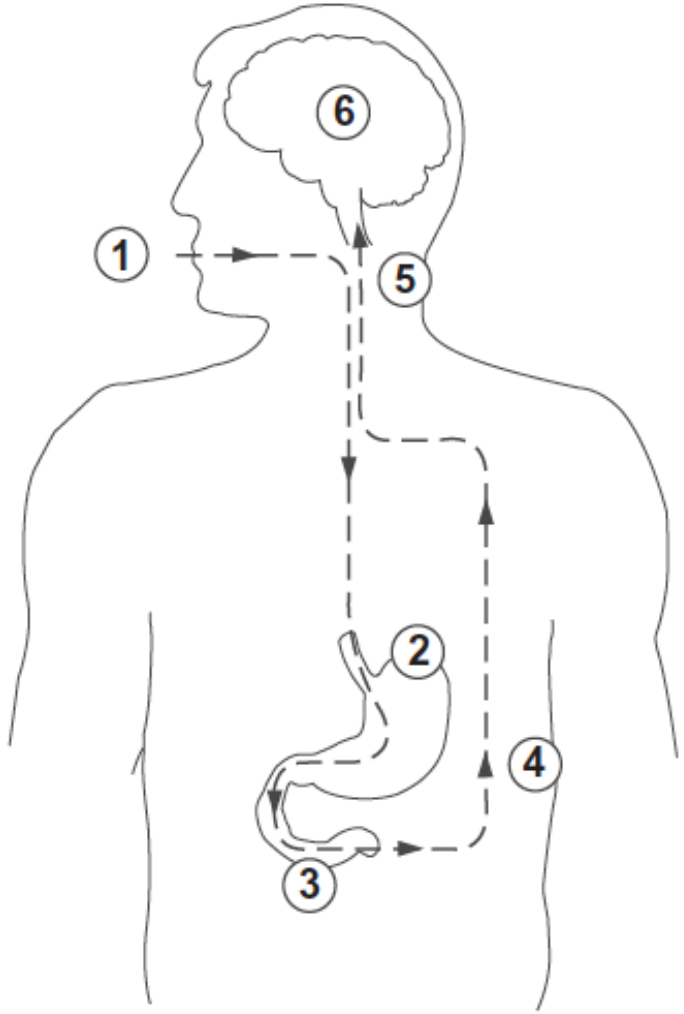
Type d'effets indésirables	Fréquence
Effets intraprocéduraux (transitoires)	
Céphalées	30%
Vertiges	21%
Nausées	20%
Vomissements	4%
Effets indésirables persistants à 12 mois	
Paresthésies au niveau péribuccal et de la main	14%
Troubles de la marche à type de sensation subjective d'instabilité ou d'ataxie	9% pour les troubles de la marche 5% pour la sensation subjective d'instabilité 4% pour l'ataxie à la marche
Dysarthrie	5%
Dysmétrie	4%
Dysgueusie	4%
Hémiparésie	5%

Dre ALMA LINGENBERG[a], Dre ORANE LORTON[b], Dr CHRISTO BRATANOV[a], EMILIE TOMKOVA[a], SABINA CATALANO CHIUVÉ[a], Pr SHAHAN MOMJIAN[b,c] et Dre VANESSA FLEURY[a,c]

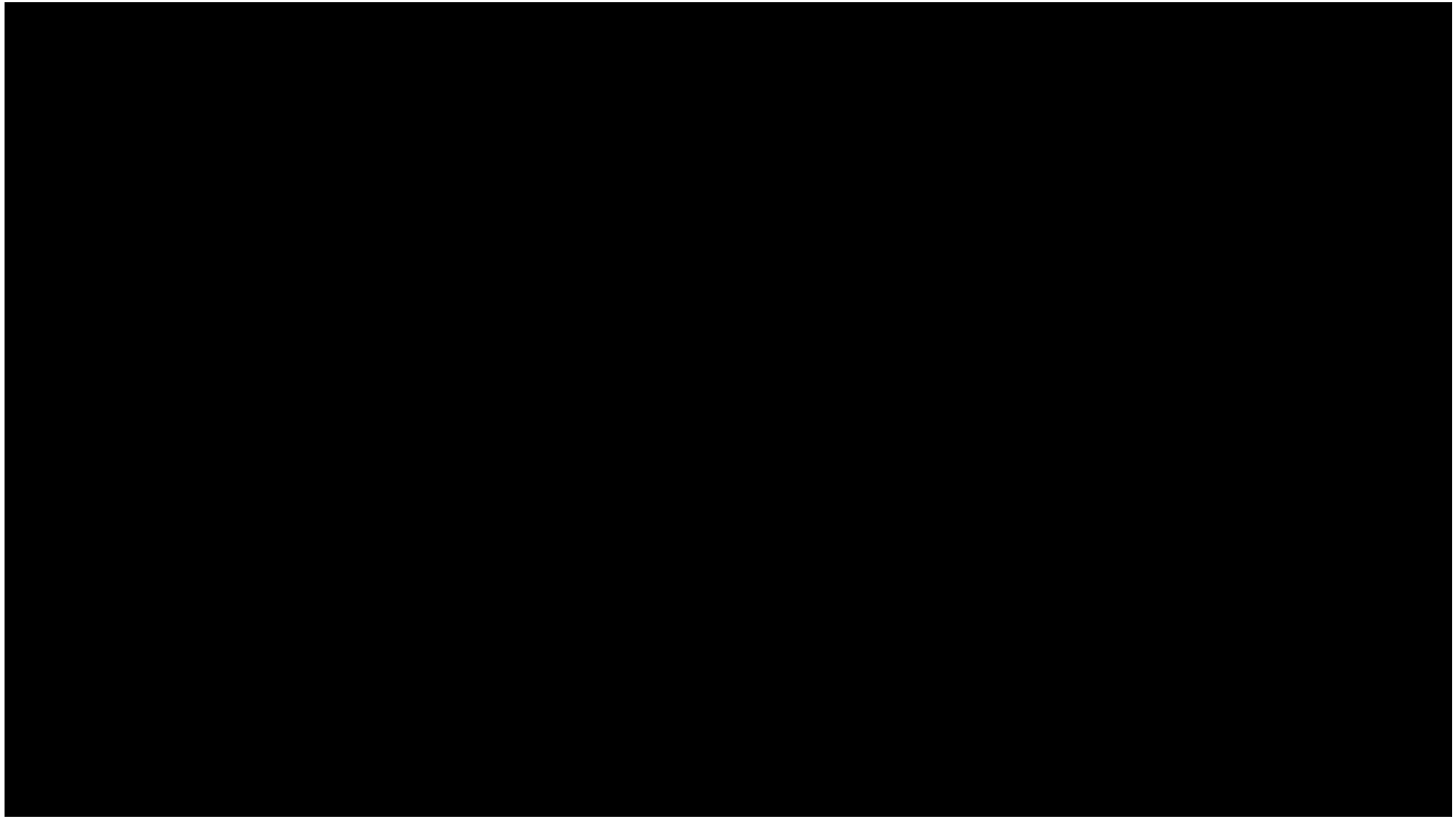
Rev Med Suisse 2025; 21: 838-43 | *DOI : 10.53738/REVMED.2025.21.915.47191*

RHNe

1. **Swallowing oral therapy**
   Impaired swallowing (dysphagia) in advanced disease
2. **Stomach**
   Variable absorption of levodopa due to irregular gastric emptying
3. **Jejunum**
   Competition with dietary amino acids for active transport across the intestinal wall
4. **Peripheral tissues**
   Reduced levodopa bioavailability due to enzymatic breakdown by AADC and COMT
5. **Blood–brain barrier**
   Competition for transport across the blood–brain barrier with large neutral amino acids limits the amount of levodopa reaching the striatum
6. **Striatum**
   Conversion of levodopa to dopamine



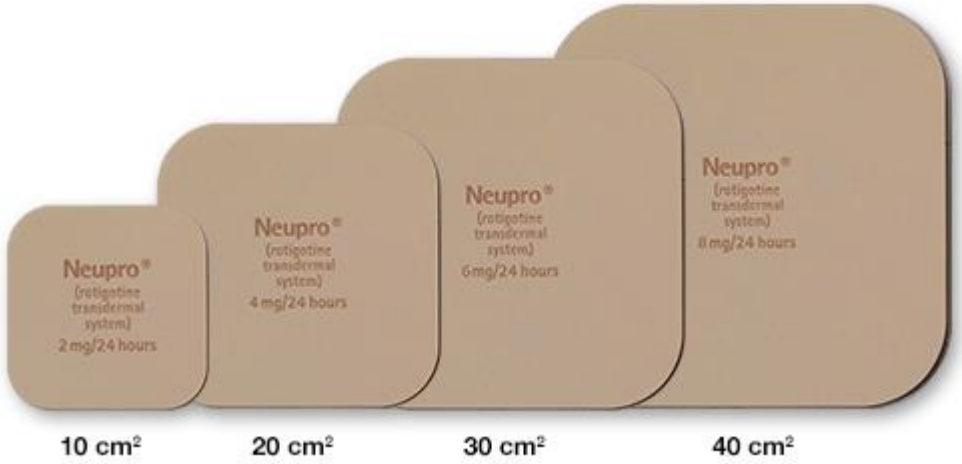
Poewe et al in Clinical Interventions in Aging 2010

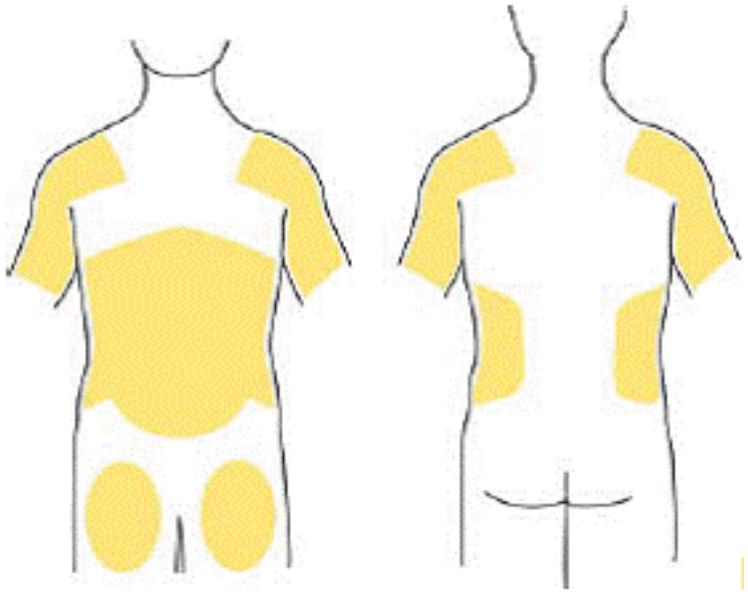


G. Umemoto et al in Neurology 2016

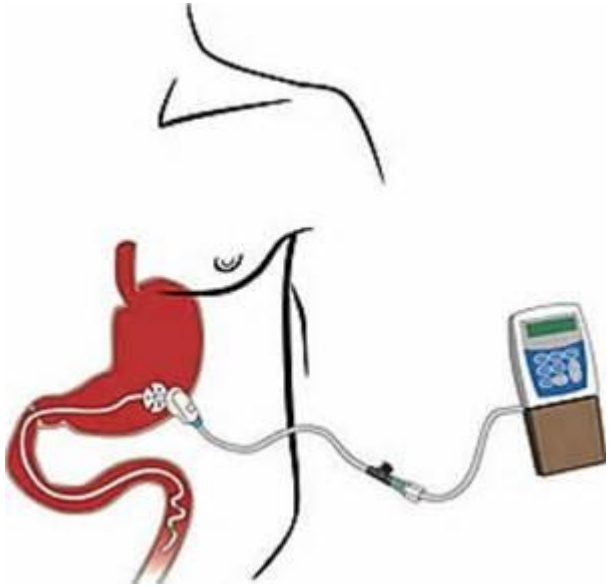
Stimulation dopaminergique continue

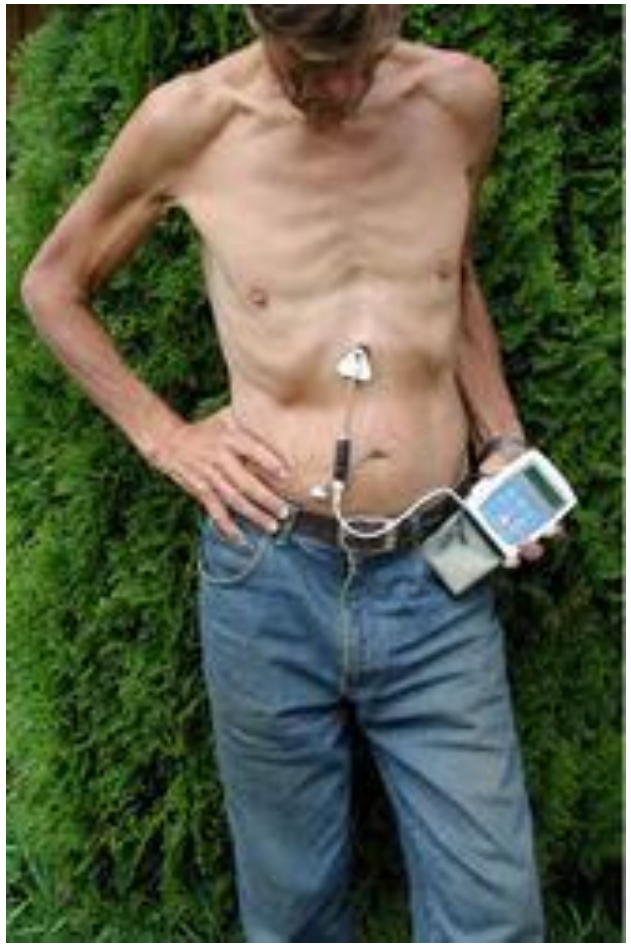
Patch transdermique rotigotine (Neupro®)

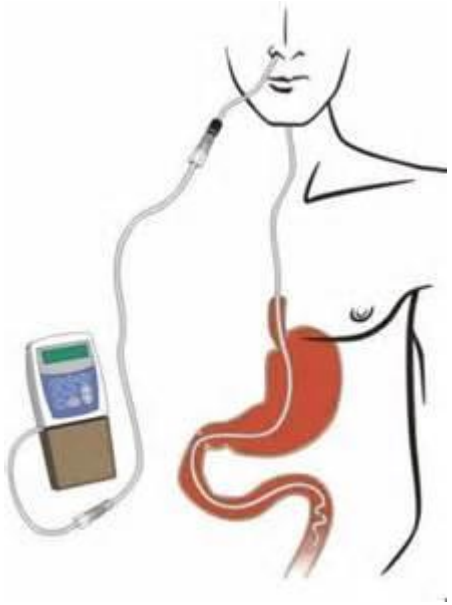




Infusion par Duodopa®



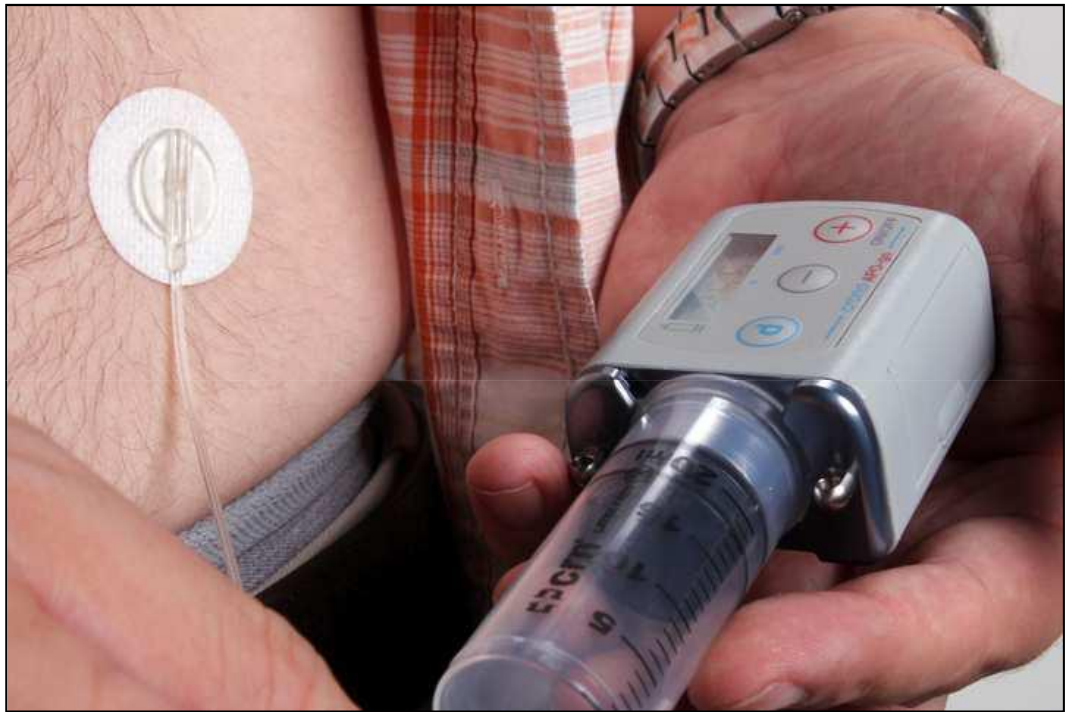


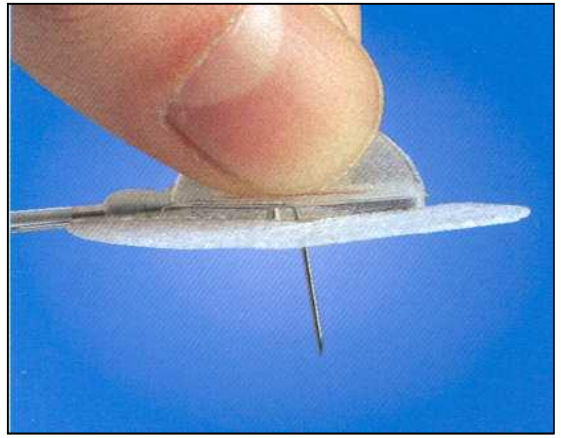


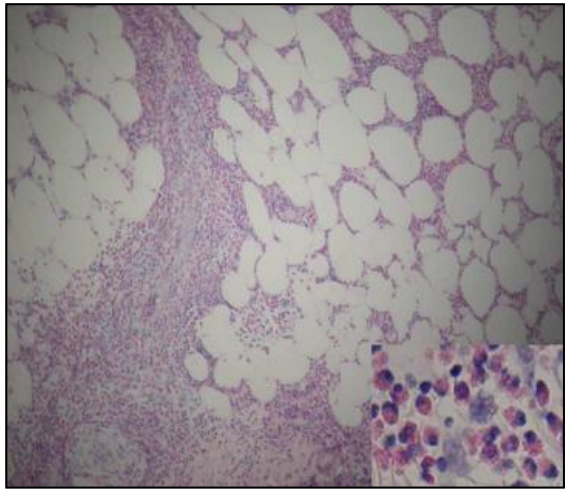
Infusion par Lecigon® (levodopa gel + entacapone)


STOP
START
EINGABE
LÖSCHEN
VORBE-
REITEN
MORGEN-
DOSIS
WEITER
EIN
AUS
EXTRA-
DOSIS
CADD-Legacy® Duodopa®

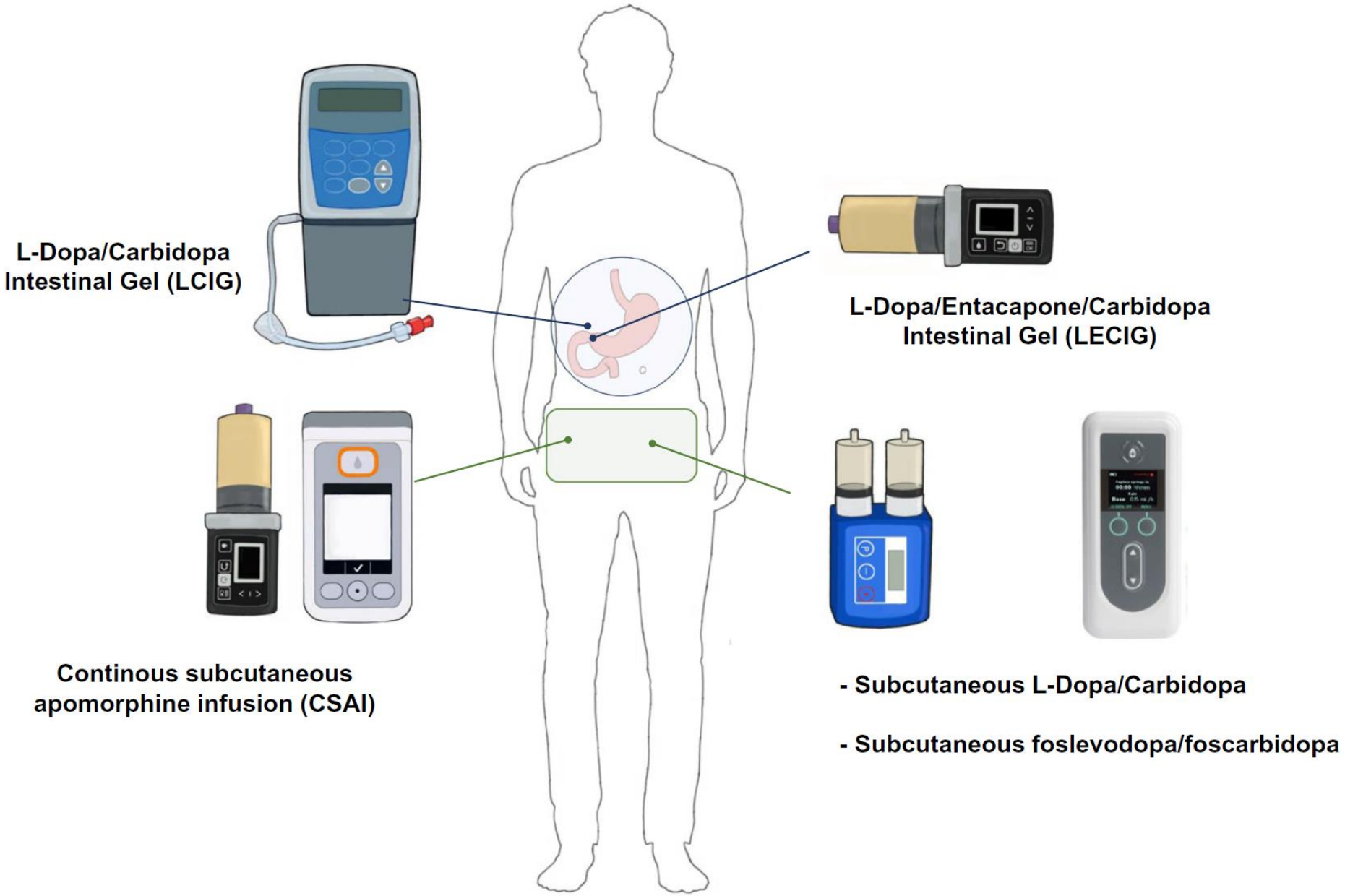
Administration sous-cutanée d'apomorphine (Apo-GO)







Indication: maladie avancée, fluctuations motrices, blocages imprévisibles, si stimulation cérébrale n'est pas possible


L-Dopa/Carbidopa
Intestinal Gel (LCIG)
L-Dopa/Entacapone/Carbidopa
Intestinal Gel (LECIG)
Continous subcutaneous
apomorphine infusion (CSAI)
- Subcutaneous L-Dopa/Carbidopa
- Subcutaneous foslevodopa/foscarbidopa

Safety and efficacy of continuous subcutaneous levodopa–carbidopa infusion (ND0612) for Parkinson's disease with motor fluctuations (BouNDless): a phase 3, randomised, double-blind, double-dummy, multicentre trial

Alberto J Espay*, Fabrizio Stocchi, Rajesh Pahwa, Alberto Albanese, Aaron Ellenbogen, Joaquim J Ferreira, Nir Giladi, Tanya Gurevich, Sharon Hassin-Baer, Jorge Hernandez-Vara, Stuart H Isaacson, Karl Kieburtz, Peter A LeWitt, Lydia Lopez-Manzanares, C Warren Olanow, Werner Poewe, Harini Sarva, Tami Yardeni, Liat Adar, Laurence Salin, Nelson Lopes, Nissim Sasson, Ryan Case, Olivier Rascol,* on behalf of the BouNDless Study Group†

Lancet Neurol 2024; 23: 465–76

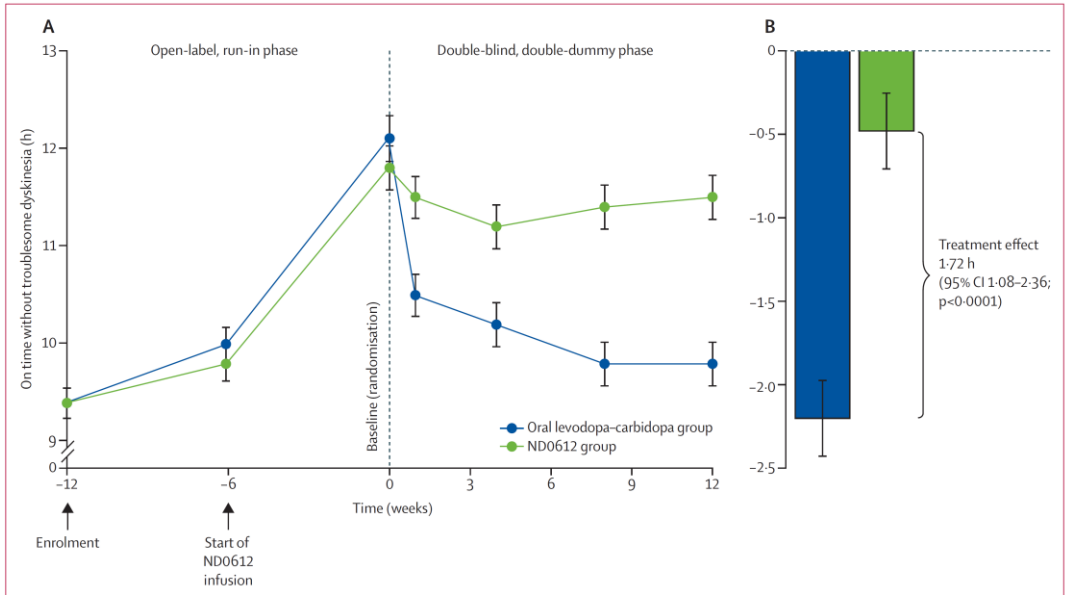


Figure 2: Change in on time without troublesome dyskinesia during the study (primary efficacy endpoint)

Figure 3: PGIC and CGI-I at week 12 (secondary endpoints)

	Open-label run-in phase (ND0612 [n=322])	Double-blind double-dummy phase	
		Oral levodopa–carbidopa (n=131)	ND0612 (n=128)
Overall			
Any adverse events	287 (89%)	97 (74%)	103 (80%)
Mild	167/287 (58%)	53/97 (55%)	62/103 (60%)
Moderate	108/287 (38%)	36/97 (37%)	36/103 (35%)
Severe	12/287 (4%)	8/97 (8%)	5/103 (5%)
Drug-related adverse events	275 (85%)	69 (53%)	86 (67%)
Serious adverse events	6 (2%)	5 (4%)	7 (5%)
Drug-related serious adverse events	3 (1%)	0	4 (3%)
Adverse events leading to death	0	0	1 (1%)*
Adverse events leading to discontinuation	26 (8%)	4 (3%)	7 (5%)
Adverse events leading to discontinuation in at least two participants			
Infusion site reactions†	19 (6%)	0	3 (2%)
On and off occurrence	1 (0%)	2 (2%)	2 (2%)
Fall	0	0	2 (2%)
Adverse events of special interest			
Infusion-site reactions†	266 (83%)	56 (43%)	73 (57%)
Mild	203/266 (76%)	48/56 (86%)	56/73 (77%)
Moderate	58/266 (22%)	7/56 (13%)	16/73 (22%)
Severe	5/266 (2%)	1/56 (2%)	1/73 (1%)
Hypersensitivity‡	1 (0%)	0	0
Polyneuropathy‡	1 (0%)	0	3 (2%)
Adverse events in ≥5% of participants			
Infusion-site nodule	206 (64%)	36 (27%)	33 (26%)
Infusion-site haematoma	205 (64%)	17 (13%)	39 (30%)
Infusion-site infection	18 (6%)	3 (2%)	13 (10%)
Infusion-site erythema	25 (8%)	3 (2%)	12 (9%)
Infusion-site pain	55 (17%)	9 (7%)	11 (9%)
Infusion-site haemorrhage	12 (4%)	7 (5%)	1 (1%)
Fall	17 (5%)	16 (12%)	9 (7%)
On and off occurrence	17 (5%)	13 (10%)	5 (4%)
Dyskinesia	30 (9%)	5 (4%)	3 (2%)
Anxiety	3 (1%)	9 (7%)	6 (5%)
Headache	7 (2%)	8 (6%)	2 (2%)

Data are n (%) or n/N (%). *One participant died due to a fall complicated with traumatic brain injury, which was not considered to be related to study treatment. †Grouped term including infusion-site nodule, infusion-site bruising or haematoma, infusion-site infection, infusion-site erythema, infusion-site pain, infusion-site eschar, and infusion-site swelling. ‡Adjudicated cases.

Table 3: Treatment-emergent adverse events

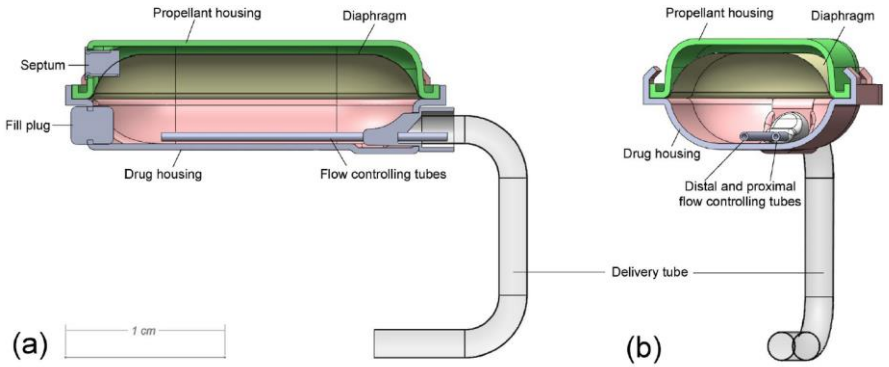
RHNe

Foslevodopa/Foscarbidopa: A New Subcutaneous Treatment for Parkinson's Disease

Matthew Rosebraugh, PhD,[1†] Eric A. Voight, PhD,[2†] Ehab M. Moussa, PhD,[3] Feroz Jameel, PhD,[3] Xiaochun Lou, MSc,[3] Geoff G. Z. Zhang, PhD,[3] Peter T. Mayer, PhD,[4] Deanne Stolarik, BS,[5] Robert A. Carr, PhD,[5] Brian P. Enright, PhD,[6] Wei Liu, PhD,[1] Maurizio F. Facheris, MD,[7] and Philip R. Kym, PhD[2]

Non-invasive, continuous oral delivery of solid levodopa-carbidopa for management of Parkinson's disease

William L. Murch✉, John Spiridigliozzi, Adam Heller & Ephraim Heller✉



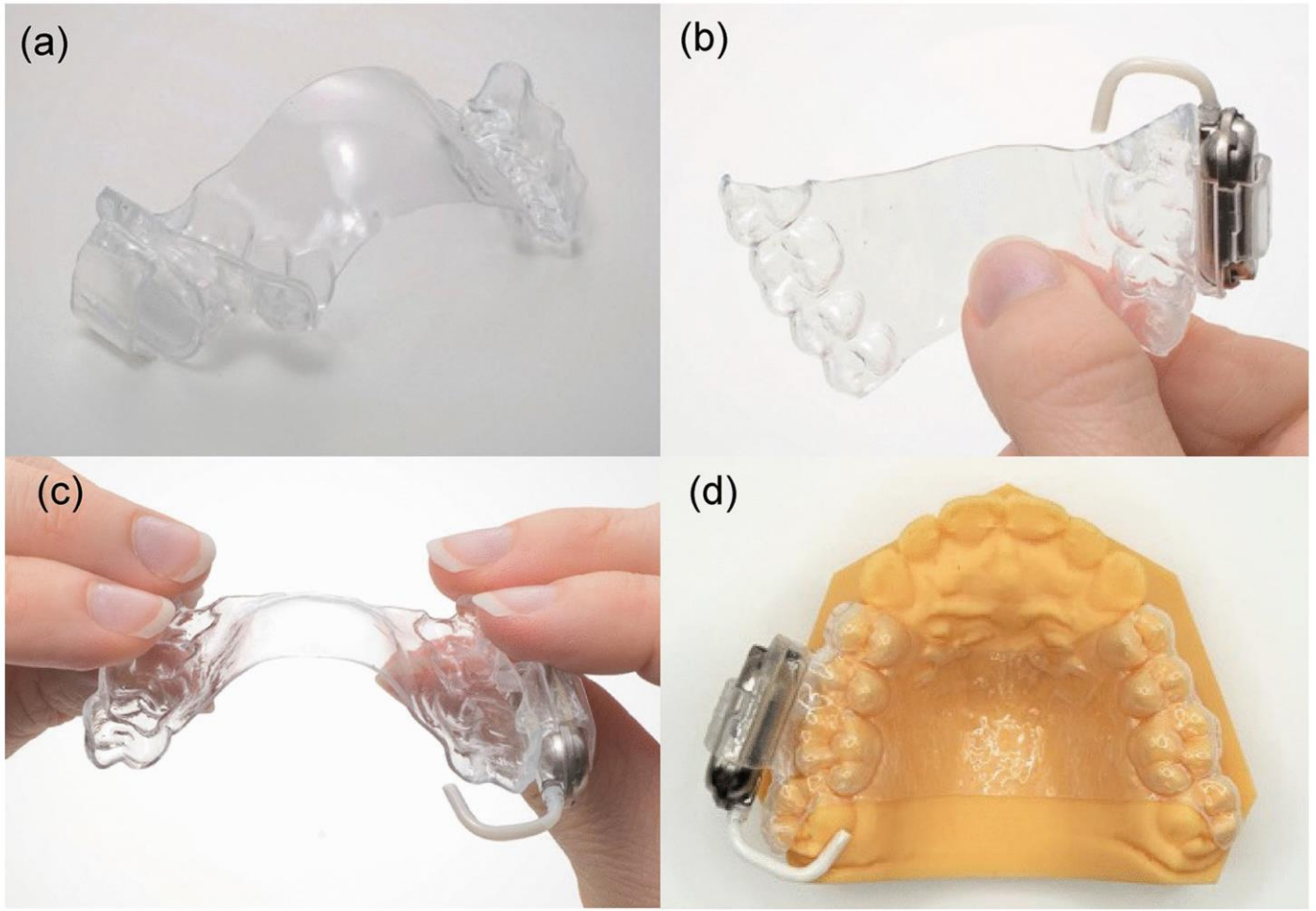
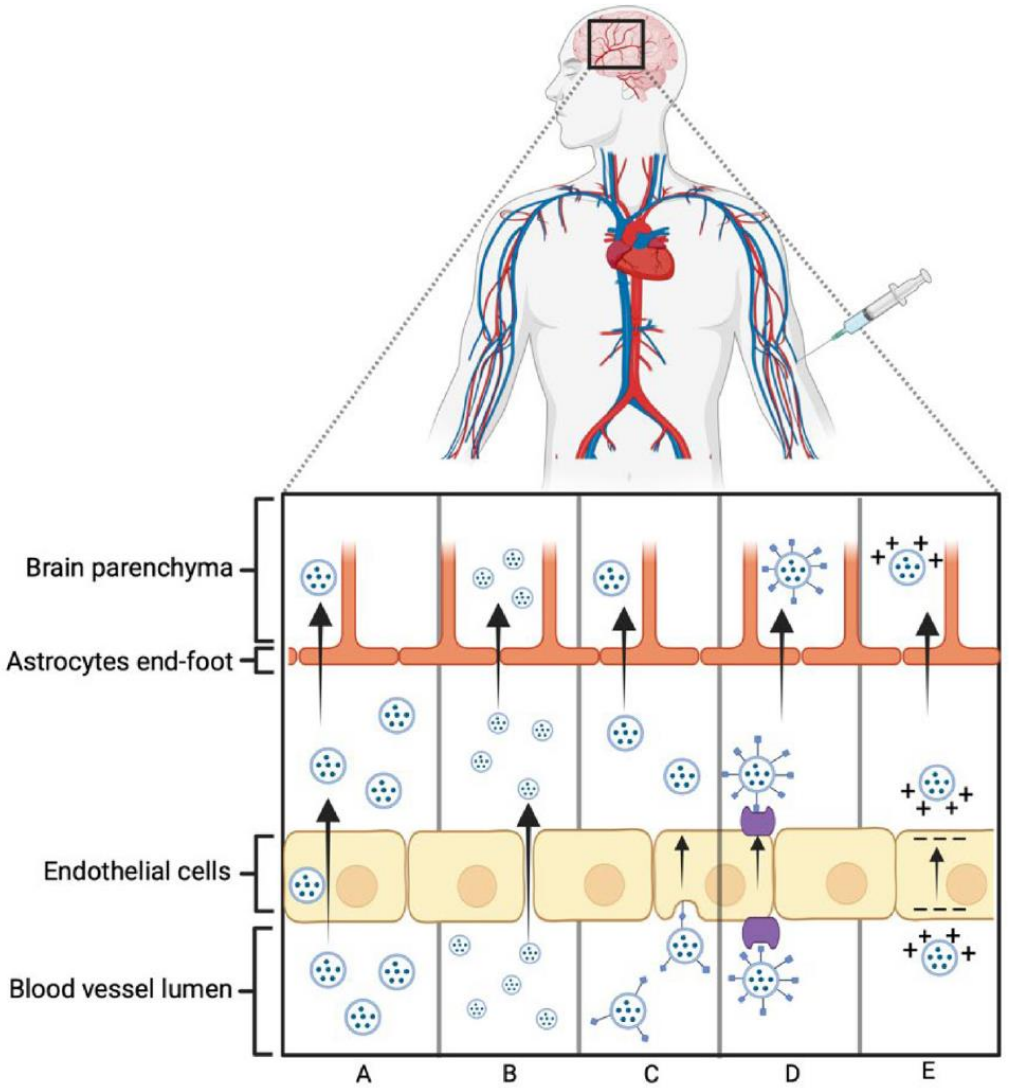
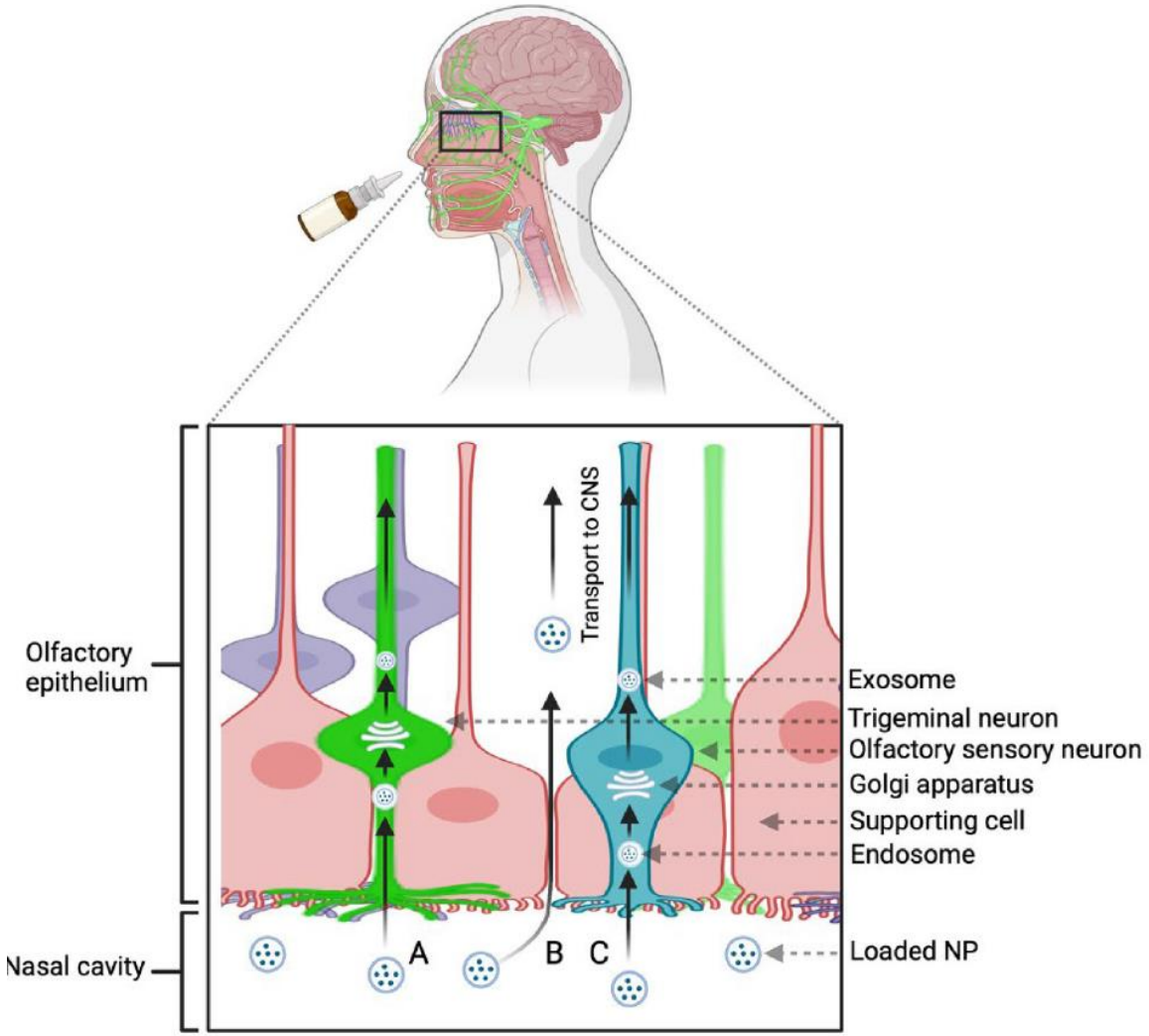


Fig. 1. The drug delivery system. Photographs of (**a**) the orthodontic retainer having a co-molded pocket; (**b-c**) the retainer with the disposable extruder in its pocket; and (**d**) the retainer residing in the cheek pocket with its delivery tube delivering paste on the lingual side of the upper molars, where it is mixed with frequently swallowed saliva.

Levodopa-loaded nanoparticles for the treatment of Parkinson's disease

Emile F. van Vliet [a], Maarten J. Knol [a], Raymond M. Schiffelers [b], Massimiliano Caiazzo [a,c], Marcel H.A.M. Fens [a,*]





RHNe

Why do 'OFF' periods still occur during continuous drug delivery in Parkinson's disease?

Silvia Rota[1,2,3*], Daniele Urso[1,4], Daniel J. van Wamelen[1,2,3,5], Valentina Leta[1,2], Iro Boura[1,6,7], Per Odin[8], Alberto J. Espay[9], Peter Jenner[10*] and K. Ray Chaudhuri[1,2]

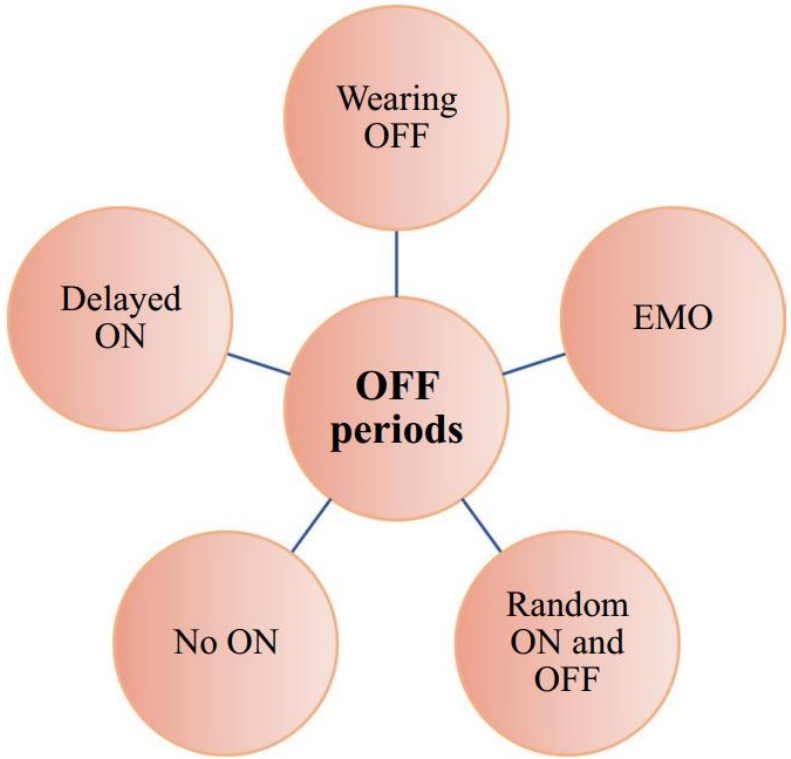


Fig. 1 OFF periods in Parkinson's disease. EMO: early morning off

Table 2 Reduction of daily 'OFF' time with continuous subcutaneous apomorphine infusion treatment

Study	Number of participants	Average follow-up duration (months)	Reduction of daily 'OFF' time (%)
Stibe et al. [68]	11	8	62
Chaudhuri et al. [69]	7	11	85
Frankel et al. [70]	25	22	55
Pollak et al. [71]	9	10	67
Hughes et al. [72] ±	22	36	59
Stocchi et al. [73]	10	12	58
Poewe et al. [74]	18	20	58
Kreczy-Kleedorfer et al. [75]	14	26	77
Gancher et al. [76]	6	3	58
Colzi et al. [77] ±	19	35	72
Pietz et al. [78] ±	25	44	50
Wenning et al. [79] ±	16	57	55
Kanovsky et al. [80]	12	24	80
Manson et al. [81] ±	64	34	49
Di Rosa et al. [82]	12	12	40
Morgante et al. [83]	12	24	60
Katzenschlager et al. [84]	12	6	38
De Gaspari et al. [85]	13	12	51
Garcia-Ruiz et al. [86]	82	20	80
Martinez-Martin et al. [87]	17	6	65
Antonini et al. [88]	12	60	49
Drapier et al. [89]	23	12	36
Borgemeester et al. [90]	45	26	45
Sesar et al. [91]	230	26	78
Sesar et al. [92]*	18	16	74
Papuc et al. [93] ±	9	24	86
Isaacson et al. [94]	99	3	47
Katzenschlager et al. [60]	84	52	53
Weighted average improvement in OFF time**			62.4

Data from open-label studies assessing the efficacy of continuous subcutaneous apomorphine infusion (CSAI) in reducing 'OFF' time in the treatment of patients with advanced Parkinson's disease. Only studies with reported reduction of daily 'OFF' time were included

±Studies in which CSAI monotherapy was achieved in the whole cohort or in a sub-group of patients

*Only the cohort before deep brain stimulation has been included

**Weighted for participant number per study

RHNe

Why do 'OFF' periods still occur during continuous drug delivery in Parkinson's disease?

Silvia Rota[1,2,3*], Daniele Urso[1,4], Daniel J. van Wamelen[1,2,3,5], Valentina Leta[1,2], Iro Boura[1,6,7], Per Odin[8], Alberto J. Espay[9], Peter Jenner[10*] and K. Ray Chaudhuri[1,2]

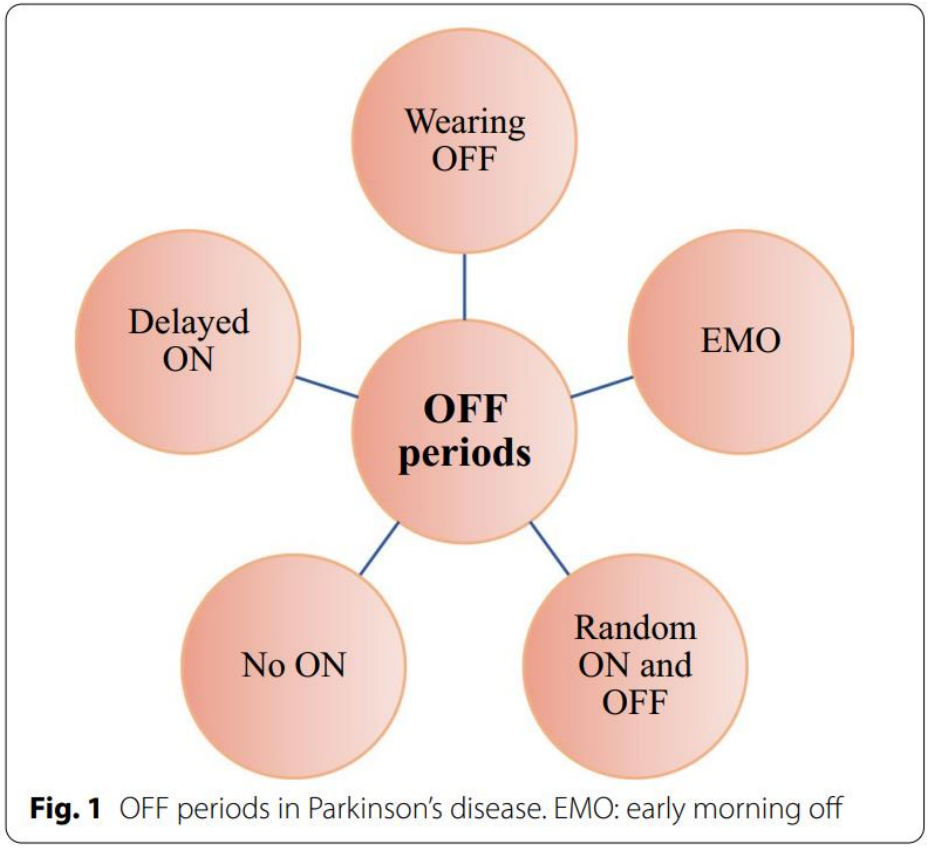


Fig. 1 OFF periods in Parkinson's disease. EMO: early morning off

Reasons for 'OFF' periods	Rotigotine	LCIG	CSAI
Drug- or Device-related			
Dose/Time	✓	✓	✓
Pump Failure	×	✓	✓
Line Blockage	×	✓	✓
Patch adhesion	✓	×	×
Tube/needle displacement/migration	×	✓	✓
Fibrosis/adhesion	×	✓	✓
Site-specific			
Local Peritonitis	×	✓	×
Sub-absorption	×	✓	×
H. Pylori infection	×	✓	×
Gastritis	×	✓	×
Duodenitis	×	✓	×
Small intestinal bacterial overgrowth	×	✓	×
Protein-rich meals or fasting	×	✓	×
Constipation	×	✓	×
Skin conditions/skin nodules	✓	×	✓
Central or Disease-related			
Brain penetration	?	?	?
Conversion to dopamine	×	✓	×
DA receptors stimulation	✓	✓	✓
Non-DA binding	?	?	?
Presynaptic storage	×	✓	×
Loss of long-duration response	✓	✓	×
Involvement of non-dopaminergic pathways	?	?	?
Others			
Infection (e.g., urinary tract infection)	✓	✓	✓
Emotional stressor	✓	✓	✓
Diurnal (circadian) pattern	?	✓	?

LCGI **levodopa-carbidopa intestinal gel,** ***CSAI*** **continuous subcutaneous apomorphine infusion**

Currently marketed apomorphine formulations in Parkinson's disease

Continuous administration

Continuous subcutaneous apomorphine infusion
Apomorphine pump

Indication

- Motor fluctuations ("on-off" phenomena)

Off-label use

- Nonmotor fluctuations
- Sleep disorders
- Terminal care
- Perioperative (including DBS surgery)
- Axial symptoms: freezing, posture, speech, falls (+/-)
- Camptocormia (+/-)
- Neuroleptic malignant-like syndrome
- Weaning from mechanical ventilation

On-demand therapies

Subcutaneous injection
Apomorphine pen

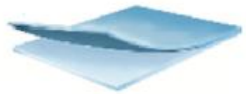
Indication

- Acute, intermittent treatment of OFF episodes

Off-label use

- Fluctuation-related pain
- Antecollis / head ptosis
- End-of-life and terminal care
- Perioperative (including DBS surgery)
- Weaning from mechanical ventilation
- Rigidity-associated postural instability

Sublingual film



Indication

- Acute, intermittent treatment of OFF episodes

Off-label use

- Erectile dysfunction ?
- Terminal care ?
- Perioperative use ?

M. Auffret in Parkinsonism and related disorders 2025

PRDOA 7 (2022) 100161

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Parkinsonism & Related Disorders

journal homepage: www.sciencedirect.com/journal/clinical-parkinsonism-and-related-disorders

Should "on-demand" treatments for Parkinson's disease OFF episodes be used earlier?

Stuart H. Isaacson [a,*], Fernando L. Pagan [b], Mark F. Lew [c], Rajesh Pahwa [d]

[a] Parkinson's Disease and Movement Disorders Center of Boca Raton, 951 NW 13th St, Bldg. 5-E, Boca Raton, FL 33486, USA
[b] Medstar Georgetown University Hospital, 3800 Reservoir Road NW, 7th Floor, PHC Building, Washington, DC 20007, USA
[c] Keck School of Medicine of USC, HCC2, Ste 3000, 1520 San Pablo Street, Health Sciences Campus, Los Angeles, CA 90033, USA
[d] University of Kansas Medical Center, 3599 Rainbow Blvd, Kansas City, KS 66103, USA

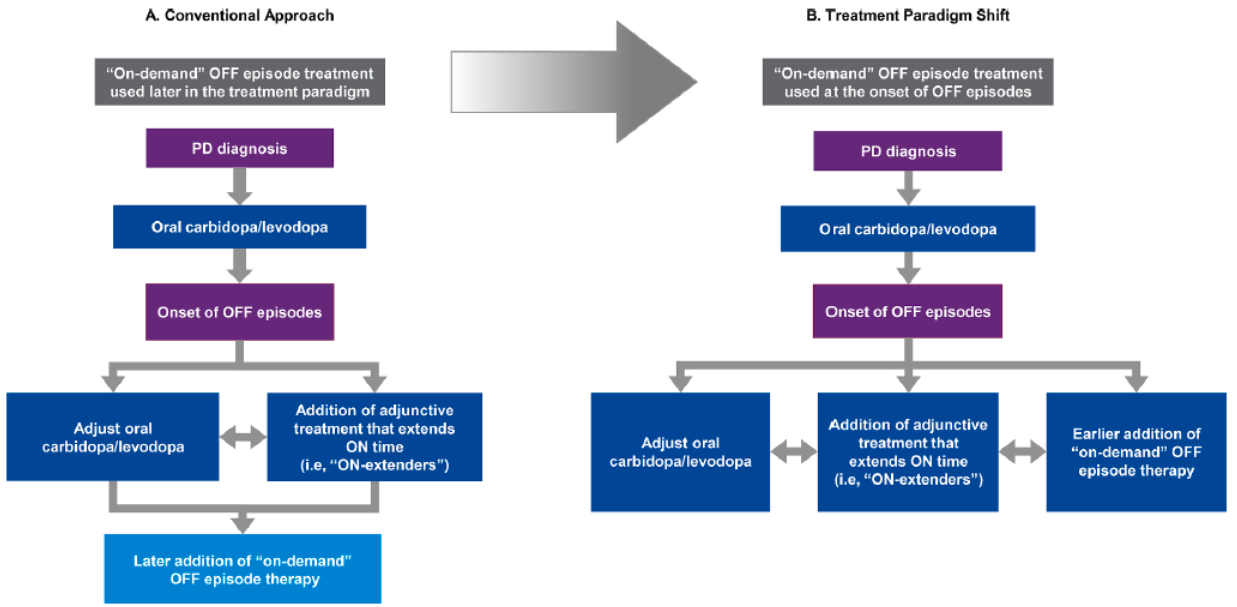


Fig. 1. Two pharmacologic approaches to manage OFF episodes in patients with PD. (A, Conventional Approach; B, Treatment Paradigm Shift) PD, Parkinson's disease.

Summary of reduction in OFF time for Parkinson's disease treatments.[a]

Medication	Baseline daily OFF time	OFF time reduction (difference vs placebo)
Carbidopa/levodopa formulations		
IR/ER/+ entacapone	5.9–6.8 h	1.0–2.2 h/day[b]
Dopamine agonists		
Pramipexole/ropinirole	6.0–6.4 h	0.6–2.0 h/day
Pramipexole ER/ropinirole XL/rotigotine	6.3–7.0 h[c]	0.7–1.8 h/day
Monoamine oxidase-B inhibitors		
Rasagiline/safinamide/ selegiline ODT	5.4–7.0 h	0.8–1.6 h/day
Catechol-O-methyltransferase inhibitors		
Entacapone/opicapone	6.2–6.8 h	0.9–1.0 h/day
Additional		
Amantadine ER [72,73]	2.6–3.2 h	0.8–1.1 h/day
Istradefylline	6.0–6.6 h	0.7–0.9 h/day

IR, immediate release; ER, extended release; XL, extended release; ODT, orally disintegrating tablets.

Approved "on-demand" treatments for OFF episodes [38–40,57,63].

Drug name	FDA approval/ development phase	Dosing[a]	Mean change in UPDRS Part III scores in pivotal study (active drug vs placebo)
Apomorphine hydrochloride injection (APOKYN®) [38,63]	Approved 2004	2–20 mg	20 min postdose[b]: −23.9 vs −0.1 ($p < 0.001$) Mean dose of active drug = 5.4 mg
Levodopa inhalation powder (INBRIJA®) [39,57]	Approved 2018	Maximum 84 mg/OFF period	30 min postdose at Week 12:−9.8 vs −5.9 ($p = 0.0088$) Randomized dose of active drug = 84 mg
Apomorphine sublingual film (KYNMOBI®) [35,40,63]	Approved 2020	10–30 mg	30 min postdose at Week 12:−11.1 vs −3.5 ($p = 0.0002$)[c]

Long-term safety, tolerability and efficacy of apomorphine sublingual film in patients with Parkinson's disease complicated by OFF episodes: a phase 3, open-label study

Jan Kassubek[1,2] · Stewart A. Factor[3] · Ernest Balaguer[4] · Johannes Schwarz[5] · K. Ray Chaudhuri[6] · Stuart H. Isaacson[7] · Stacy Wu[8] · Carmen Denecke Muhr[9] · Jaime Kulisevsky[10,11]

Received: 3 January 2024 / Revised: 5 March 2024 / Accepted: 10 March 2024 / Published online: 28 March 2024

Abstract

Background Apomorphine sublingual film (SL-APO) is an on-demand treatment for OFF episodes in patients with Parkinson's disease (PD).

Objective To assess the long-term (≥ 3 years) safety/tolerability and efficacy of SL-APO.

Methods Study CTH-301 (http://www.clinicaltrials.gov NCT02542696; registered 2015-09-03) was a phase 3, multicentre, open-label study of SL-APO in PD patients with motor fluctuations, comprised of a dose-titration and long-term safety phase. All participants received SL-APO. The primary endpoint was safety/tolerability (treatment-emergent adverse events [TEAEs]) during the long-term safety phase. Efficacy assessments included the Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) part III (motor examination), assessed at weeks 24, 36 and 48 during the first year of the long-term safety phase.

Results 496 patients were included and 120 (24.2%) completed the long-term safety phase. Mean duration of SL-APO exposure was 294.3 days. TEAEs related to study drug were experienced by 65.3% of patients (most common: nausea [6.0%], stomatitis [1.8%], lip swelling [1.8%], dizziness [1.6%], oral mucosal erythema [1.6%], mouth ulceration [1.6%]). TEAEs leading to study drug withdrawal were experienced by 34.0% of patients (most common: nausea [5.4%], lip swelling [4.5%], mouth ulceration [2.6%], stomatitis [2.3%]). A clinically meaningful reduction in MDS-UPDRS part III score was observed as soon as 15 min following administration of SL-APO, with peak effects observed approximately 30 min post-dose and sustained up to 90 min post-dose; results were consistent over 48 weeks.

Conclusions SL-APO was generally well tolerated and efficacious over the long term as an on-demand treatment for OFF episodes in patients with PD.

Keywords Apomorphine sublingual film · Motor fluctuations · OFF episodes · Parkinson's disease

Journal of Neurology (2024) 271:3554–3570

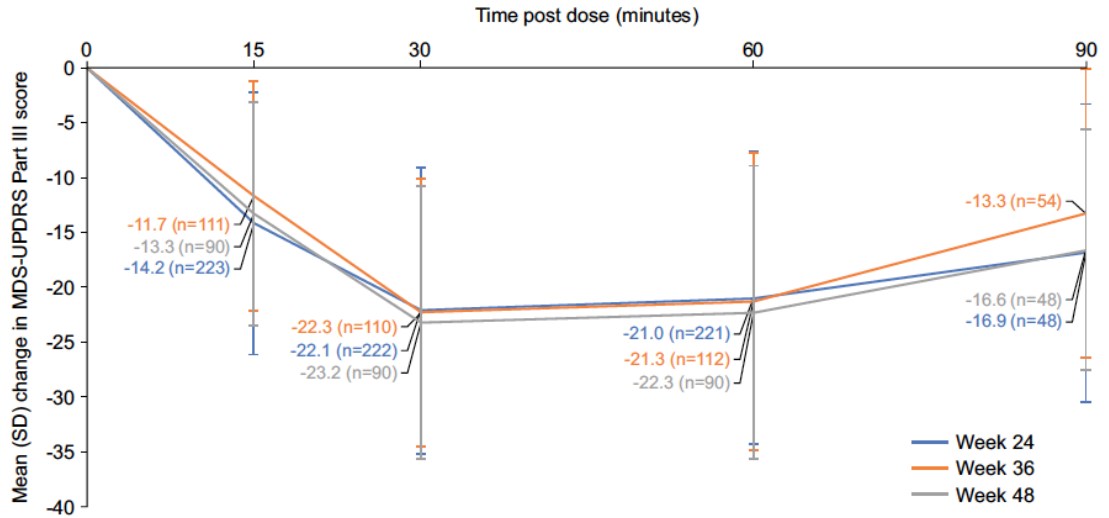


Fig. 4 Reduction in MDS-UPDRS Part III score 15, 30 and 60 min post-SL-APO dosing after 24, 36 and 48 weeks (full analysis set). *MDS-UPDRS* Movement Disorder Society-sponsored Unified Parkinson's Disease Rating Scale, *SD* standard deviation, *SL-APO* apomorphine sublingual film

Table 1. Indications for apomorphine treatment (not improving enough with oral treatments)
Apomorphine rescue injections:
• Predictable "OFF"s (end-of-dose worsening, etc.)
• Unpredictable "OFF"s ('ON-OFF' phenomenon)
• Presence of disabling non-motor complications (such as pain, mood disorders) associated with "OFF" periods
• Delayed gastric emptying (gastroparesis)
• Early morning akinesia or dystonia
Apomorphine infusion:
• Very frequent need for rescue doses of apomorphine injection (≥5 administrations/day)
• "OFF" periods longer than the duration of the effect of intermittent therapy
• Severe dyskinesias that cannot be controlled and negatively affect the daily life
• When levodopa-carbidopa intestinal gel infusion or deep brain stimulation (DBS) is contraindicated, or these invasive interventions are not accepted by the patient
• In the pre-DBS or perioperative period, which requires immediate dopaminergic drug administration, where no oral medication could be taken
• Nocturnal symptoms that cannot be controlled by oral therapy

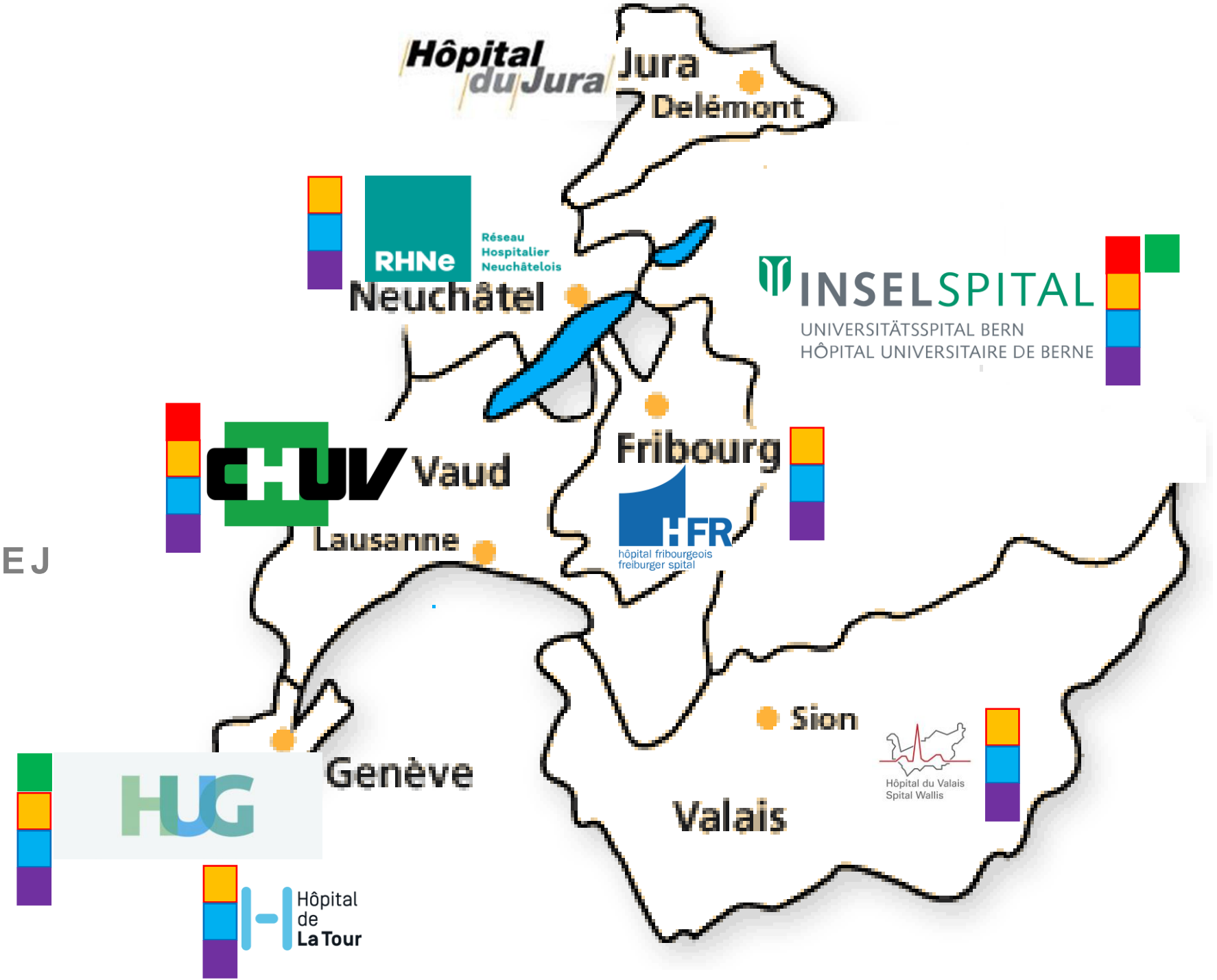
S. Ozkan et al in Turk J of Neurol 2021

Stimulation cérébrale profonde
Implantation
Contrôle

Hi-FUS

Pompe gastrostomie/PEJ
Duodopa / Lecigon

Pompe sc d'apomorphine
Apo-GO



Immunothérapie

ORIGINAL ARTICLE

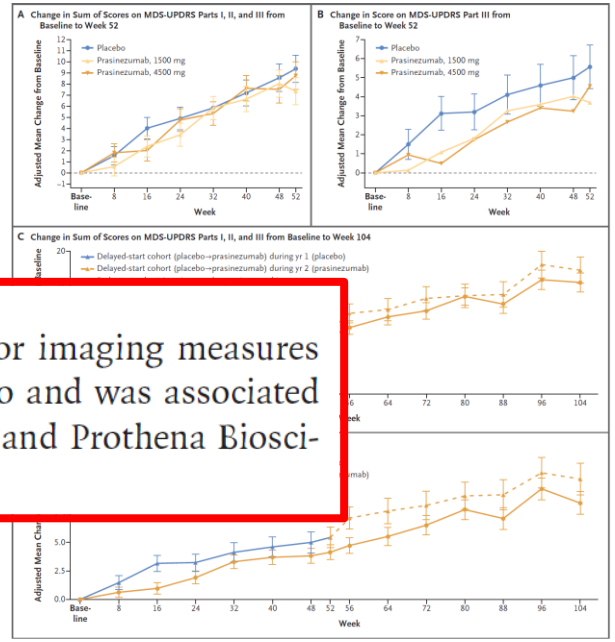
Trial of Prasinezumab in Early-Stage Parkinson's Disease

G. Pagano, K.J. Taylor, J. Anzures-Cabrera, M. Marchesi, T. Simuni, K. Marek, R.B. Po… L. López-Manzar… R.A. Hauser, T. G… J. Dukart, G. D'U… H. Svoboda, M. B… S. Dziadek, Š. Hol… D. Um…
for the PASADENA Investigators and Prasinezumab Study Group*

N ENGL J MED 387;5 NEJM.ORG AUGUST 4, 2022

CONCLUSIONS

Prasinezumab therapy had no meaningful effect on global or imaging measures of Parkinson's disease progression as compared with placebo and was associated with infusion reactions. (Funded by F. Hoffmann–La Roche and Prothena Biosciences; PASADENA ClinicalTrials.gov number, NCT03100149.)



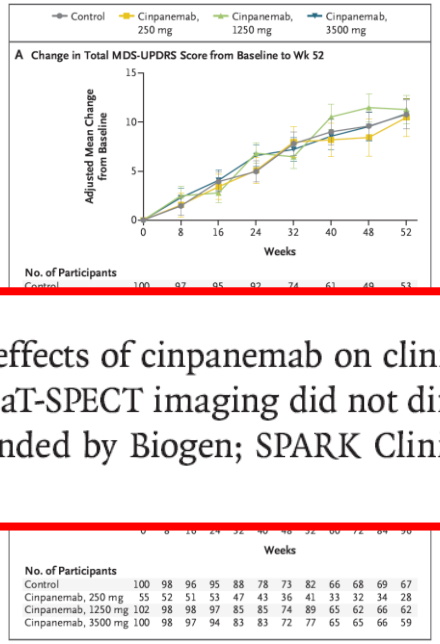
ORIGINAL ARTICLE

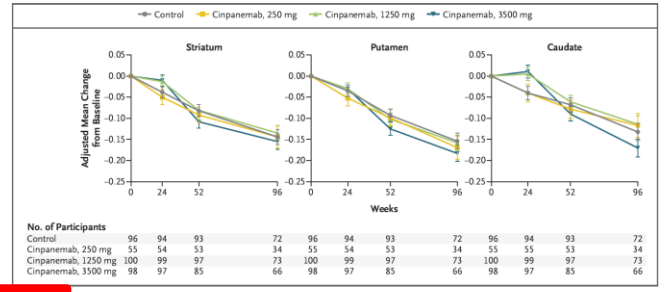
Trial of Cinpanemab in Early Parkinson's Disease

A.E. Lang, A.D. Side… O. Rascol, N. Gi… E. Tolosa, B. Mo… D.L. Graha… S. Budd Ha…
N EN…

CONCLUSIONS

In participants with early Parkinson's disease, the effects of cinpanemab on clinical measures of disease progression and changes in DaT-SPECT imaging did not differ from those of placebo over a 52-week period. (Funded by Biogen; SPARK Clinical Trials.gov number, NCT03318523.)





Antidiabétiques oraux anti Gpl-1

RHNe

ORIGINAL ARTICLE

Trial of Lixisenatide in Early Parkinson's Disease

W.G. Meissner, P. Remy, C. Giordana, D. Maltête, P. Derkinderen, J.-L. Houéto, M. Anheim, I. Benatru, T. Boraud, C. Brefel-Courbon, N. Carrière, H. Catala, O. Colin, J.-C. Corvol, P. Damier, E. Dellapina, D. Devos, S. Drapier, M. Fabbri, V. Ferrier, A. Foubert-Samier, S. Frismand-Kryloff, A. Georget, C. Germain, S. Grimaldi, C. Hardy, L. Hopes, P. Krystkowiak, B. Laurens, R. Lefaucheur, L.-L. Mariani, A. Marques, C. Marse, F. Ory-Magne, V. Rigalleau, H. Salhi, A. Saubion, S.R.W. Stott, C. Thalamas, C. Thiriez, M. Tir, R.K. Wyse, A. Benard, and O. Rascol, for the LIXIPARK Study Group*

ABSTRACT

ACKGROUND

ixisenatide, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist used for the treatment of diaetes, has shown neuroprotective properties in a mouse model of Parkinson's disease.

ETHODS

n this phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled trial, we assessed he effect of lixisenatide on the progression of motor disability in persons with arkinson's disease. Participants in whom Parkinson's disease was diagnosed less han 3 years earlier, who were receiving a stable dose of medications to treat ymptoms, and who did not have motor complications were randomly assigned in 1:1 ratio to daily subcutaneous lixisenatide or placebo for 12 months, followed y a 2-month washout period. The primary end point was the change from baseine in scores on the Movement Disorder Society–Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) part III (range, 0 to 132, with higher scores indicating greater motor disability), which was assessed in patients in the on-medication state at 12 months. Secondary end points included other MDS-UPDRS subscores at 6, 12, and 14 months and doses of levodopa equivalent.

RESULTS

A total of 156 persons were enrolled, with 78 assigned to each group. MDS-UPDRS part III scores at baseline were approximately 15 in both groups. At 12 months, scores on the MDS-UPDRS part III had changed by −0.04 points (indicating improvement) in the lixisenatide group and 3.04 points (indicating worsening disability) in the placebo group (difference, 3.08; 95% confidence interval, 0.86 to 5.30; P=0.007). At 14 months, after a 2-month washout period, the mean MDS-UPDRS motor scores in the off-medication state were 17.7 (95% CI, 15.7 to 19.7) with lixisenatide and 20.6 (95% CI, 18.5 to 22.8) with placebo. Other results relative to the secondary end points did not differ substantially between the groups. Nausea occurred in 46% of participants receiving lixisenatide, and vomiting occurred in 13%.

CONCLUSIONS

In participants with early Parkinson's disease, lixisenatide therapy resulted in less progression of motor disability than placebo at 12 months in a phase 2 trial but was associated with gastrointestinal side effects. Longer and larger trials are needed to determine the effects and safety of lixisenatide in persons with Parkinson's disease. (Funded by the French Ministry of Health and others; LIXIPARK ClinicalTrials.gov number, NCT03439943.)

Exenatide once a week versus placebo as a potential disease-modifying treatment for people with Parkinson's disease in the UK: a phase 3, multicentre, double-blind, parallel-group, randomised, placebo-controlled trial

Nirosen Vijiaratnam, Christine Girges, Grace Auld, Rachel McComish, Alexa King, Simon S Skene, Steve Hibbert, Alan Wong, Sabina Melander, Rachel Gibson, Helen Matthews, John Dickson, Camille Carroll, Abigail Patrick, Jemma Inches, Monty Silverdale, Bethan Blackledge, Jessica Whiston, Michele Hu, Jessica Welch, Gordon Duncan, Katie Power, Sarah Gallen, Jacqueline Kerr, K Ray Chaudhuri, Lucia Batzu, Silvia Rota, Edwin Jabbari, Huw Morris, Patricia Limousin, Nigel Greig, Yazhou Li, Vincenzo Libri, Sonia Gandhi, Dilan Athauda, Kashfia Chowdhury, Tom Foltynie

Lancet 2025; 405: 627–36

Summary

Background GLP-1 receptor agonists have neurotrophic properties in in-vitro and in-vivo models of Parkinson's disease and results of epidemiological studies and small randomised trials have suggested possible benefits for risk and progression of Parkinson's disease. We aimed to establish whether the GLP-1 receptor agonist, exenatide, could slow the rate of progression of Parkinson's disease.

Methods We did a phase 3, multicentre, double-blind, parallel-group, randomised, placebo-controlled trial at six research hospitals in the UK. Participants were aged 25–80 years with a diagnosis of Parkinson's disease, were at Hoehn and Yahr stage 2·5 or less when on dopaminergic treatment, and were on dopaminergic treatment for at least 4 weeks before enrolment. Participants were randomly assigned (1:1) using a web-based system with minimisation according to Hoehn and Yahr stage and study site to receive extended-release exenatide 2 mg by subcutaneous pen injection once per week over 96 weeks, or visually identical placebo. All participants and all research team members at study sites were masked to randomisation allocation. The primary outcome was the Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS) part III score, off dopaminergic medication at 96 weeks, analysed in the intention-to-treat population using a linear mixed modelling approach. This study is registered with ISRCTN (14552789), EudraCT (2018-003028-35), and ClinicalTrials.gov (NCT04232969).

Findings Between Jan 23, 2020, and April 23, 2022, 215 participants were screened for eligibility, of whom 194 were randomly assigned to exenatide (n=97) or placebo (n=97). 56 (29%) participants were female and 138 (71%) were male. 92 participants in the exenatide group and 96 in the placebo group had at least one follow-up visit and were included in analyses. At 96 weeks, MDS-UPDRS III OFF-medication scores had increased (worsened) by a mean of 5·7 points (SD 11·2) in the exenatide group, and by 4·5 points (SD 11·4) points in the placebo group (adjusted coefficient for the effect of exenatide 0·92 [95% CI −1·56 to 3·39]; p=0·47). Nine (9%) participants in the exenatide group had at least one serious adverse event compared with 11 (11%) in the placebo group.

Interpretation Our findings suggest that exenatide is safe and well tolerated. We found no evidence to support exenatide as a disease-modifying treatment for people with Parkinson's disease. Studies with agents that show better target engagement or in specific subgroups of patients are needed to establish whether there is any support for the use of GLP-1 receptor agonists for Parkinson's disease.

	Exenatide group (n=97)	Placebo group (n=97)	Total (n=194)
Age, years	61·02 (9·05)	60·35 (9·26)	60·68 (9·14)
Age at diagnosis, years	56·37 (9·60)	56·30 (9·53)	56·33 (9·54)
Weight, kg	79·57 (14·73)	78·39 (13·55)	78·98 (14·13)
Sex			
Female	28 (29%)	28 (29%)	56 (29%)
Male	69 (71%)	69 (71%)	138 (71%)
Ethnicity			
White	92 (95%)	88 (91%)	180 (93%)
Mixed	1 (1%)	1 (1%)	2 (1%)
Black or Black British	1 (1%)	0	1 (1%)
Asian or Asian British	3 (3%)	5 (5%)	8 (4%)
Other or prefer not to say	0	3 (3%)	3 (2%)
Hoehn and Yahr stage at randomisation			
≤2·0	83 (86%)	82 (85%)	165 (85%)
2·5	14 (14%)	15 (15%)	29 (15%)
BMI, kg/m²	25·80 (23·50–28·60)	25·20 (23·10–28·00)	25·60 (23·40–28·10)
Levodopa equivalent daily dose	475 (340–615)	475 (300–700)	475 (300–90)

Data are mean (SD), n (%), or median (IQR). All 194 randomly assigned participants were on Parkinson's disease medication at baseline.

Table 1: **Baseline characteristics**

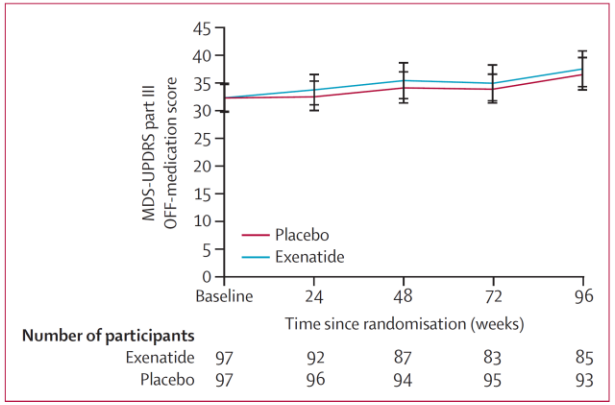
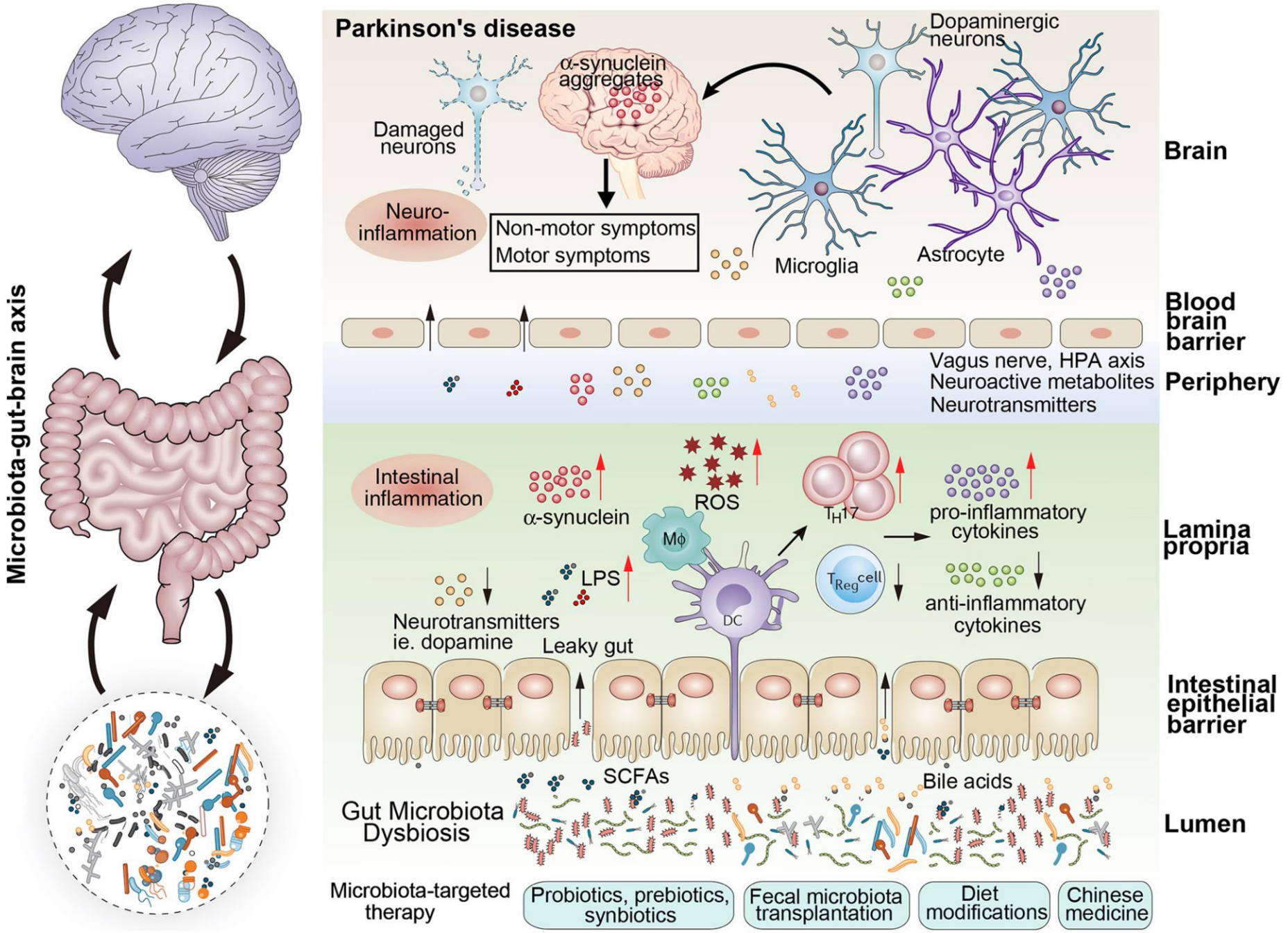


Figure 2: **Mean MDS-UPDRS part III OFF-medication score by group over**

Prébiotiques
Probiotiques
Transplantation de selles



Zhu M, Liu X, Ye Y, Yan X, Cheng Y, Zhao L, Chen F and Ling Z (2022) Gut Microbiota: A Novel Therapeutic Target for Parkinson's Disease. Front. Immunol. 13:937555.

Table 1. Different abundant taxa between Parkinson's disease (PD) patients an

Phylum	Family	Genus	Increased Abundance	Decreased Abundance
Actinobacteria			5	0
Actinobacteria	*Bifidobacteriaceae*		5	0
Actinobacteria	*Bifidobacteriaceae*	*Bifidobacterium*	6	2
Bacteroidetes			2	5
Bacteroidetes	*Prevotellaceae*		0	5
Bacteroidetes	*Prevotellaceae*	*Prevotella*	3	5
Firmicutes			3	4
Firmicutes	*Enterococcaceae*		3	1
Firmicutes	*Lachnospiraceae*		0	9
Firmicutes	*Lachnospiraceae*	*Roseburia*	0	10
Firmicutes	*Lachnospiraceae*	*Blautia*	0	6
Firmicutes	*Lactobacillaceae*		5	1
Firmicutes	*Lactobacillaceae*	*Lactobacillus*	5	1
Firmicutes	*Ruminococcaceae*		3	2
Firmicutes	*Ruminococcaceae*	*Faecalibacterium*	0	10
Proteobacteria			4	0
Proteobacteria	*Enterobacteriaceae*		6	0
Verrucomicrobia			6	0
Verrucomicrobia	*Verrucomicrobiaceae*		8	0
Verrucomicrobia	*Verrucomicrobiaceae*	*Akkermansia*	13	0

In situ continuous Dopa supply by responsive artificial enzyme for the treatment of Parkinson's disease

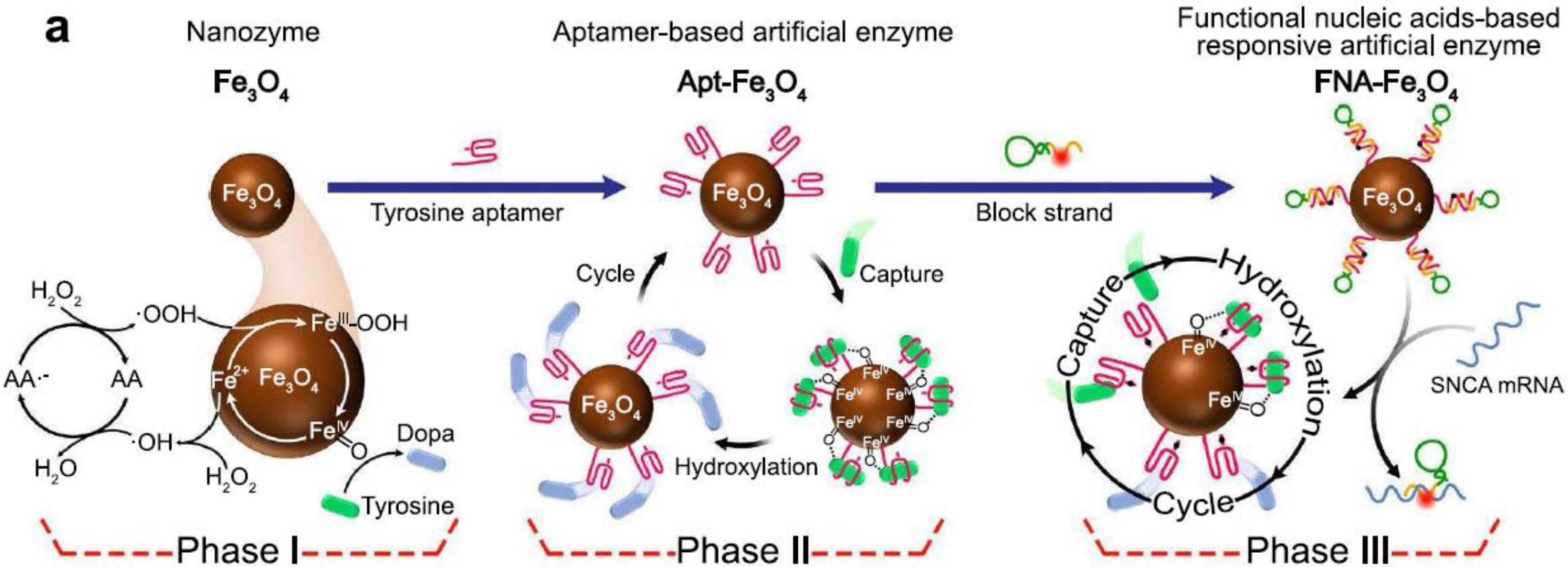
Received: 26 December 2022

Accepted: 26 April 2023

Published online: 09 May 2023

Xiao Fang[1], Meng Yuan[1], Fang Zhao[1], Aoling Yu[1], Qianying Lin[1], Shiqing Li[1], Huichen Li[1], Xinyang Wang[1], Yanbin Yu[1], Xin Wang[1], Qitian Lin[1], Chunhua Lu[1] ✉ & Huanghao Yang[1] ✉

[1]MOE Key Laboratory for Analytical Science of Food Safety and Biology, Fujian Provincial Key Laboratory of Analysis and Detection Technology for Food Safety, State Key Laboratory of Photocatalysis on Energy and Environment, College of Chemistry, Fuzhou University, Fuzhou 350108, P. R. China.


a
Nanozyme
Fe_3O_4
Aptamer-based artificial enzyme
Apt-Fe_3O_4
Functional nucleic acids-based responsive artificial enzyme
FNA-Fe_3O_4
Tyrosine aptamer
Block strand
H_2O_2
·OOH
Fe^{III}-OOH
AA·-
AA
Fe^{2+}
Fe_3O_4
Fe^{IV}=O
·OH
H_2O
H_2O_2
Dopa
Tyrosine
Cycle
Capture
Hydroxylation
Capture
Hydroxylation
Cycle
SNCA mRNA
Phase I
Phase II
Phase III

RHNe

Réseau
Hospitalier
Neuchâtelois

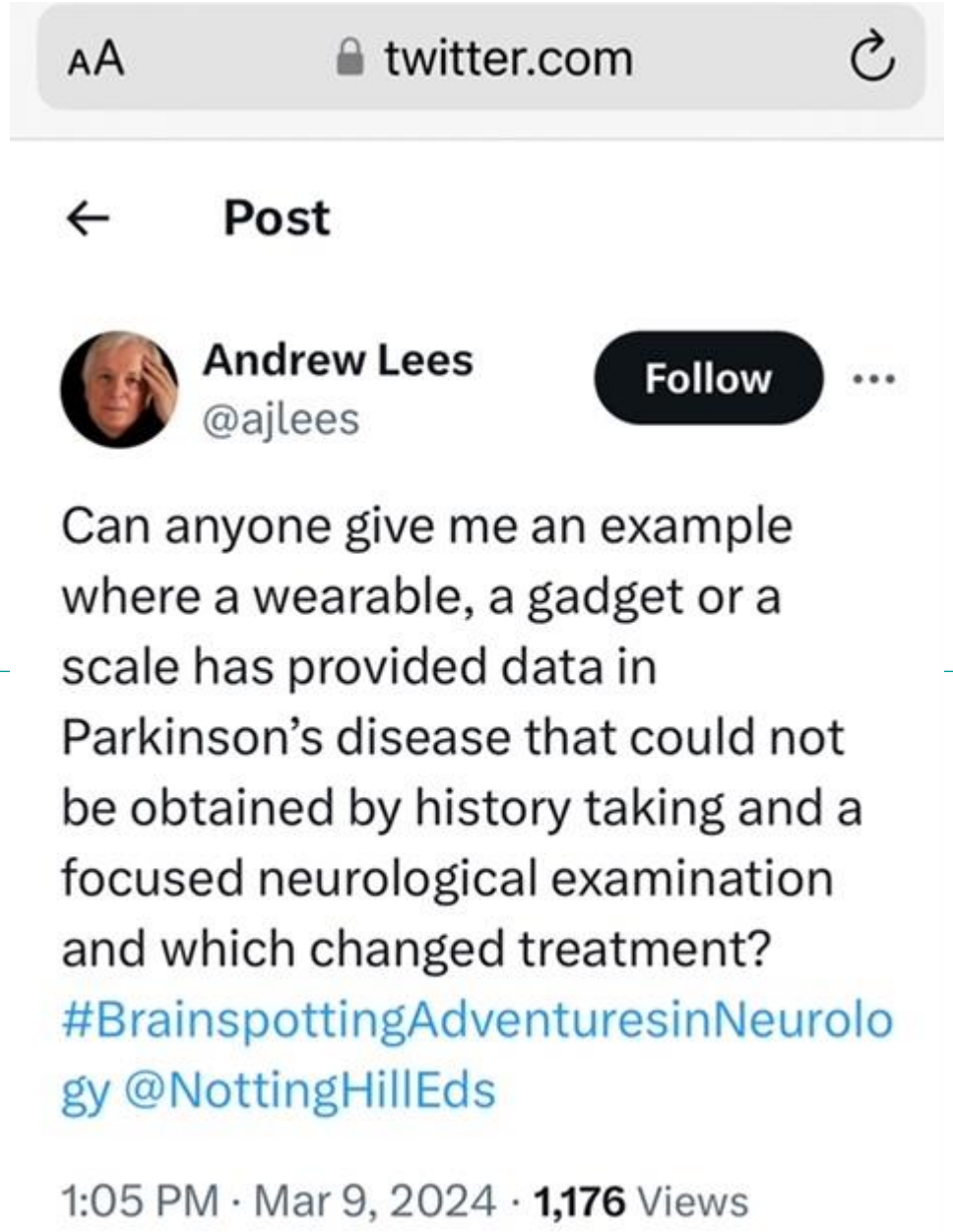


TABLEAU 1 Stratégies thérapeutiques modificatrices de la MP en cours d'essais cliniques au 31 janvier 2024

αSyn: alpha-synucléine; GBA: β-glucocérébrosidase; GLP-1: Glucagon-Like Peptide 1; LRRK2: Leucine-Rich Repeat Kinase 2; MP: maladie de Parkinson; PLK2: Polo-Like Kinase 2.

Thérapies modificatrices de la maladie en cours d'essais cliniques (2024)	Mécanismes d'action	Phase I	Phase II	Phase III	Total	% (environ)
Immunothérapies ciblant l'αSyn pathologique	Les approches immunothérapeutiques, telles que les anticorps monoclonaux et les vaccins, visent à réduire l'accumulation et la dissémination de l'αSyn pathologique. Ces stratégies agissent en favorisant son élimination par le système immunitaire et en atténuant sa neurotoxicité, afin de ralentir la progression de la maladie	1	8	0	9	7%
Thérapies antisens et à ARN ciblant l'αSyn endogène	Des approches pharmacologiques et génétiques ciblent la réduction de l'expression endogène de l'αSyn afin de prévenir son agrégation, ainsi que la formation et l'accumulation des corps de Lewy	1	0	1	2	1,5%
Agonistes des récepteurs du GLP-1	Initialement développées pour le traitement du diabète de type 2, ces molécules pourraient présenter des propriétés neuroprotectrices potentielles via la réduction de l'inflammation, l'amélioration de la fonction mitochondriale et la promotion de la survie neuronale	1	3	1	5	4%
Microbiote et système gastro-intestinal	L'axe intestin-cerveau est de plus en plus reconnu comme une cible thérapeutique prometteuse dans la MP. Des interventions visant à moduler le microbiote intestinal, telles que l'utilisation de probiotiques ou de prébiotiques et la transplantation fécale, sont explorées pour réduire l'inflammation systémique, restaurer l'équilibre microbien et potentiellement ralentir la progression de la maladie	2	3	1	6	4,5%
Thérapies cellulaires pour la régénération neuronale	L'utilisation de cellules souches pluripotentes, telles que les cellules embryonnaires et les cellules souches pluripotentes induites, est étudiée pour remplacer les neurones dopaminergiques perdus dans la MP. Ces approches visent à restaurer la production de dopamine et à améliorer les fonctions motrices en différenciant les cellules en neurones fonctionnels	11	0	0	11	8%
Facteurs neurotrophiques	Les approches thérapeutiques exploitant les facteurs neurotrophiques, tels que le facteur neurotrophique dérivé du cerveau et celui dérivé des cellules gliales, visent à protéger et restaurer les neurones dopaminergiques en stimulant leur survie, leur croissance et leur connectivité. Ces stratégies cherchent à ralentir la dégénérescence neuronale et à améliorer les fonctions motrices en renforçant les circuits dopaminergiques altérés	2	2	0	4	3%
Ciblage de la neuro-inflammation	Les approches ciblant la neuro-inflammation, notamment les inhibiteurs de cytokines pro-inflammatoires et les modulateurs immunitaires, visent à atténuer la réponse inflammatoire chronique qui exacerbe la neurodégénérescence	5	2	0	7	5,5%
Stratégies antioxydantes contre le stress oxydatif	Le stress oxydatif, causé par un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène et les défenses antioxydantes, entraîne des dommages aux lipides, aux protéines et à l'ADN dans les cellules du cerveau (neurones et cellules gliales). Il contribue à la dégénérescence des neurones dopaminergiques en induisant une dysfonction mitochondriale et une inflammation chronique. Des approches thérapeutiques visent à limiter ces effets en utilisant des antioxydants et des modulateurs mitochondriaux	0	2	0	2	1,5%
Amélioration des fonctions mitochondriale et énergétique	Des stratégies thérapeutiques ciblant le dysfonctionnement mitochondrial cherchent à améliorer la production d'énergie cellulaire, à réduire l'accumulation de radicaux libres et à restaurer l'homéostasie énergétique neuronale	0	4	0	4	3%
Inhibiteurs de kinases	Les kinases régulent des processus cellulaires clés, dont la phosphorylation de l'αSyn, impliquée dans la MP. Certaines, comme la LRRK2, favorisent la neurodégénérescence, tandis que d'autres, comme la PLK2, ont un effet protecteur en facilitant la dégradation de l'αSyn pathologique. Le ciblage sélectif de ces kinases par des inhibiteurs ou des activateurs représente une stratégie prometteuse pour ralentir la progression de la maladie et protéger les neurones dopaminergiques	1	4	0	5	4%
Interventions génétiques ciblant *GBA* et *LRRK2*	Des thérapies ciblées visent à restaurer l'activité enzymatique de GBA et à inhiber l'hyperactivation de LRRK2 pour ralentir la progression de la maladie. Les mutations du gène *GBA*, impliqué dans le métabolisme lysosomal, réduisent l'activité de la glucocérébrosidase, entraînant une accumulation de substrats toxiques favorisant l'agrégation de l'αSyn	GBA1 2	4	1	7	5,5%
	Les mutations du gène *LRRK2* augmentent l'activité kinase, perturbant des processus cellulaires tels que l'autophagie et l'inflammation neuronale	LRRK2 1	1	0	2	1,5%
Autres thérapies	Autres cibles	16	47	13	74	56%

(*ClinicalTrials.gov*)[3].