

# Nouvelles stratégies thérapeutiques dans la maladie de Parkinson

ANNE-LAURE MAHUL-MELLIER<sup>a</sup>, Dre CÉCILE HUBSCH<sup>b</sup>, Dre MAYTÉ CASTRO<sup>b</sup>,  
Dre MATHILDE D'ESNEVAL<sup>c</sup>, Dre VANESSA FLEURY<sup>c</sup> et Dr JULIEN F. BALLY<sup>b</sup>

Rev Med Suisse 2025; 21: 863-7 | DOI : 10.53738/REVMED.2025.21.915.47096

À ce jour, malgré de nombreux essais cliniques, aucune intervention n'a démontré sa capacité à modifier l'évolution de la maladie de Parkinson (MP). Toutefois, ces dernières décennies ont vu des avancées majeures dans la compréhension des mécanismes neurodégénératifs, permettant d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. L'immunothérapie, les oligonucléotides antisens et les petits ARN interférents (siARN) visent à limiter l'agrégation protéique pathologique, tandis que la thérapie cellulaire cherche à restaurer les neurones dopaminergiques. Les analogues du Glucagon-Like Peptide 1 pourraient être neuroprotecteurs, et la modulation du microbiote suscite un intérêt croissant. Bien que des défis persistent, l'espoir d'un tournant thérapeutique dans la prise en charge de la MP se renforce. Cet article propose un état des lieux des stratégies actuellement explorées dans cette quête.

## Emerging disease-modifying therapies for Parkinson's disease

*Despite extensive clinical research, no disease-modifying treatment has been proven to alter the progression of Parkinson's disease (PD). However, recent decades have seen significant advances in understanding its underlying neurodegenerative mechanisms, revealing new therapeutic targets. Immunotherapy, antisense oligonucleotides, and siRNA aim to prevent or reduce pathological protein aggregation and its spread throughout the brain, while cell therapy seeks to restore lost dopaminergic neurons. GLP-1 analogues hold promise for neuroprotection, and growing attention is being given to gut microbiota modulation. While challenges remain, these advances are driving renewed hope for a breakthrough in PD treatment. This article reviews the key strategies currently under investigation.*

## INTRODUCTION

La maladie de Parkinson (MP) est une pathologie neurodégénérative touchant 1 à 2% des personnes de plus de 65 ans, avec 10% de cas précoces survenant avant l'âge de 40 ans.<sup>1</sup> Son origine est multifactorielle, impliquant facteurs génétiques (10 à 15% des cas sous nos latitudes) et épigénétiques, facteurs environnementaux et vieillissement cellulaire. L'évolution est progressive et débute bien avant l'apparition des troubles moteurs par une phase non motrice marquée par des symptômes tels que constipation, perte olfactive, troubles du sommeil et

dépression. Avec le temps, la maladie entraîne une rigidité, une bradykinésie, un tremblement de repos, ainsi que des troubles de la marche et des troubles cognitifs et autonomiques, impactant fortement la qualité de vie. Cette diversité symptomatique souligne l'importance d'une prise en charge personnalisée.

## PHYSIOPATHOLOGIE ET PROPAGATION DE LA PATHOLOGIE

La MP se caractérise par l'agrégation anormale de la protéine alpha-synucléine ( $\alpha$ Syn) en corps de Lewy (CL) et par la dégénérescence des neurones dopaminergiques (figure 1).<sup>2</sup> Cette agrégation découle d'anomalies de repliement, d'un dysfonctionnement des systèmes de dégradation cellulaire et de processus inflammatoires. Les agrégats pathologiques se transmettent de neurone en neurone, ce qui accélère la propagation de la maladie dans l'ensemble du cerveau au fil du temps. Chez certains patients, des CL ont également été détectés dans le système nerveux périphérique, suggérant notamment une origine intestinale de la MP. L'absence de biomarqueurs fiables rend le diagnostic précoce difficile et empêche d'identifier clairement les différents sous-types de la maladie. Aujourd'hui, aucun traitement ne permet encore d'enrayer la progression de la maladie.

## STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES ACTUELLES ET ÉMERGENTES

Malgré les avancées, les traitements actuels restent symptomatiques, incluant les médicaments dopaminergiques et la stimulation cérébrale profonde.<sup>3</sup> Des formulations améliorant la biodisponibilité des traitements symptomatiques sont à l'étude (environ 56% des essais cliniques), mais elles ne freinent pas la progression de la maladie. Environ 44% des 136 essais en cours,<sup>3</sup> impliquant 17 000 patients, explorent des thérapies modifiant le cours de la maladie, qui ciblent les mécanismes neurodégénératifs (tableau 1).

Nous abordons ici les approches prometteuses, à savoir les thérapies ciblant l'agrégation de l' $\alpha$ Syn, les agonistes du récepteur du Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1), la modulation du microbiote intestinal et la thérapie cellulaire.

## Stratégies d'immunothérapie ciblant l'agrégation et la propagation de l' $\alpha$ Syn

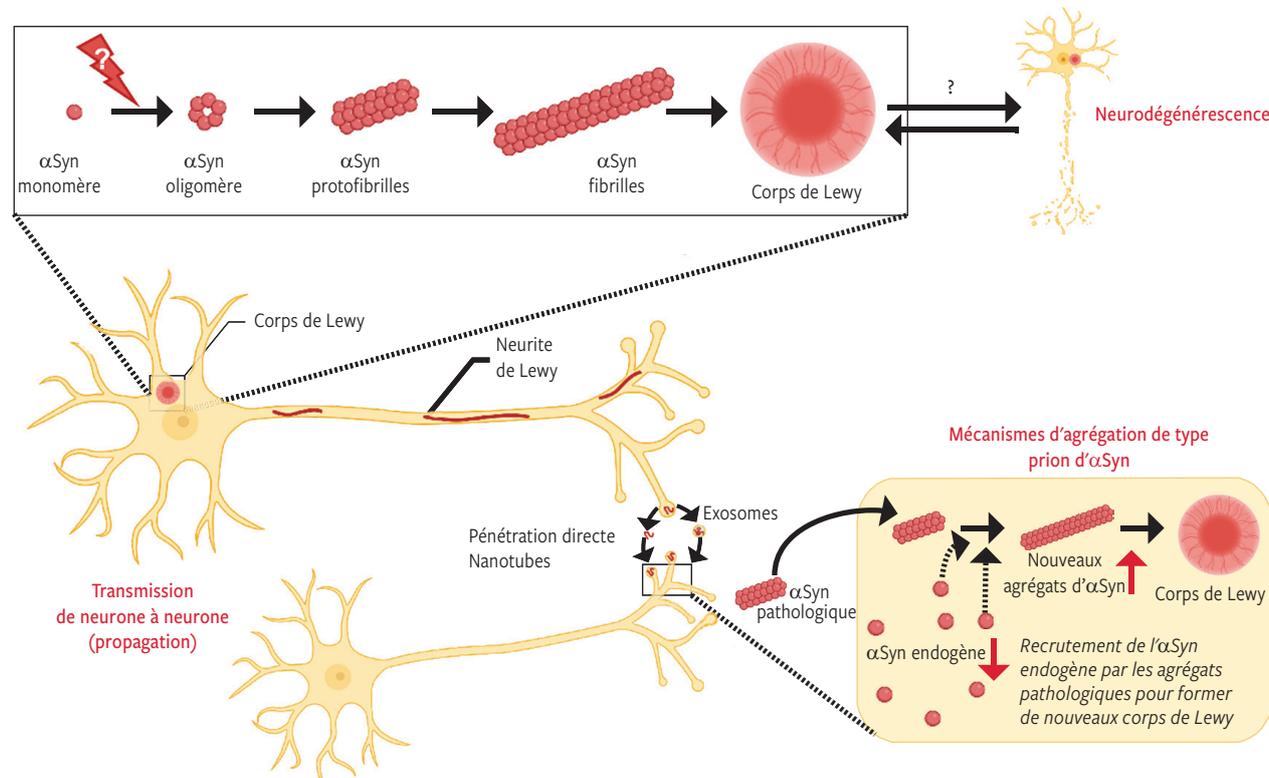
L'immunothérapie représente une approche prometteuse pour la MP, visant à ralentir sa progression en limitant l'agrégation et la toxicité de l' $\alpha$ Syn.<sup>4,5</sup>

<sup>a</sup>Laboratoire UPDANGELO, Institut de bioingénierie et Institut de santé globale, École polytechnique fédérale de Lausanne, 1015 Lausanne, <sup>b</sup>Unité des mouvements anormaux, Service de neurologie, Département des neurosciences cliniques, Centre hospitalier universitaire vaudois et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, <sup>c</sup>Division de neurologie, Département des neurosciences cliniques, Hôpitaux universitaires de Genève, 1211 Genève 14  
anne-laure.mahul@epfl.ch | cecile-alexandra.hubsch@chuv.ch  
mayte.castro-jimenez@chuv.ch | mathilde.desneval@hug.ch  
vanessa.fleurynissen@hug.ch | julien.bally@chuv.ch

**FIG 1** Propagation de la pathologie  $\alpha$ Syn dans la maladie de Parkinson

Schéma illustrant l'agrégation progressive de l' $\alpha$ Syn en oligomères, protofibrilles et fibrilles, formant des CL impliqués dans la neurodégénérescence. La propagation intercellulaire se fait par exosomes, pénétration directe ou nanotubes, où l' $\alpha$ Syn pathologique recrute l' $\alpha$ Syn endogène pour former de nouveaux agrégats, accélérant la progression de la maladie.

$\alpha$ Syn: alpha-synucléine; CL: corps de Lewy.



(Réalisée par A-L. Mahul-Mellier avec Biorender).

#### Immunothérapie passive (anticorps monoclonaux)

Prasinézumab: l'étude PASADENA (NCT03100149) n'a pas atteint son objectif principal, mais a montré un ralentissement modeste des symptômes moteurs chez les patients présentant une progression rapide de la maladie. Ces résultats ont conduit au lancement de l'étude PADOVA (phase IIb, NCT04777331) pour évaluer le prasinézumab en début de maladie.

Amlenetug: Lundbeck mène un essai de phase III (Lu AF82422) dans l'atrophie multisystématisée (AMS) (NCT06706622).<sup>6</sup>

D'autres anticorps ont montré une efficacité mixte, certains ayant été abandonnés en raison de leur efficacité insuffisante, comme celui évalué dans l'essai SPARK (NCT03318523).

#### Immunothérapie active (vaccins)

Vaccins AFFITOPE (PDO1A, PDO3A): les premiers essais ont démontré une bonne tolérance de ces vaccins et une réduction des oligomères d' $\alpha$ Syn dans le liquide céphalorachidien (LCR). Une nouvelle formulation (ACI-7104.056) est en phase II (NCT06015841).

UB-312: ce vaccin a montré une immunogénicité et une réduction des niveaux pathologiques d' $\alpha$ Syn dans le LCR en phase I, avec une bonne tolérance; la phase IIb est en cours (NCT05634876).

#### Perspectives

Les essais cliniques portant sur l'immunothérapie dans la MP montrent une efficacité limitée. Le passage restreint de la barrière hémato-encéphalique, la variabilité individuelle et l'absence de diagnostic précoce retardent l'intervention, réduisant ainsi l'impact des traitements. Les défis de l'immunothérapie incluent notamment le passage de la barrière hémato-encéphalique. Des approches innovantes, comme les nanobodies, les aptamères ou les anticorps bispécifiques, pourraient améliorer l'acheminement cérébral. L'ouverture temporaire de cette barrière par ultrasons est une option prometteuse.

#### Réduction de l' $\alpha$ Syn endogène pour prévenir l'agrégation pathologique

Limiter l'expression endogène d' $\alpha$ Syn est une approche prometteuse pour freiner la formation de CL et la progression de la pathologie. Actuellement, deux essais cliniques de phase I explorent cette stratégie.<sup>7</sup>

Essai NCT04165486: développé par Ionis Pharmaceuticals, l'oligonucléotide antisens ION464 cible l'ARN messager (ARNm) de l' $\alpha$ Syn pour en bloquer la production. Les études précliniques montrent une réduction de l' $\alpha$ Syn et l'absence de pathologie dans les modèles animaux de MP. Lancé

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

αSyn: alpha-synucléine; GBA: β-glucosidase; 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 glucosidase, 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)<sup>3</sup>.

en 2022, cet essai de phase I recrute 40 patients atteints d'AMS. Les injections intrathécales s'étendent sur 12 semaines, avec ensuite 72 semaines de suivi. L'étude, axée sur la sécurité et les niveaux d' $\alpha$ Syn, se terminera en décembre 2025.

Essai LY3962681: le petit ARN interférent administré par voie intrathécale inhibe directement la synthèse de l' $\alpha$ Syn. Les études précliniques ont montré une réduction dose-dépendante de l'ARNm et de la protéine  $\alpha$ Syn dans la substance noire et le striatum dorsal. L'essai de phase I montre une bonne tolérance chez des volontaires sains et des patients atteints de la MP. L'étude se terminera en mai 2029.

#### Perspectives

Ces thérapies innovantes visant à réduire l' $\alpha$ Syn pourraient ralentir la progression de la MP et d'autres synucléinopathies, ouvrant la voie à des traitements capables de modifier le cours de la maladie.

### Analogues du Glucagon-Like Peptide 1

Le diabète de type 2 augmente le risque de MP et pourrait en accélérer la progression. Les récepteurs du GLP-1 cérébraux moduleraient l'insuline et la transmission dopaminergique et pourraient prévenir la neurodégénérescence.<sup>8</sup>

Plusieurs essais cliniques ont évalué l'efficacité des analogues du GLP-1 dans la MP, en se basant sur l'amélioration des scores moteurs (Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale III (MDS-UPDRS III)) et des symptômes non moteurs.

Exénatide (NCT04232969): les premiers essais ont montré une amélioration des scores moteurs, même après 12 mois d'arrêt du traitement, suggérant un effet neuroprotecteur. Toutefois, les résultats de l'essai de phase III n'ont pas confirmé de manière significative ces bénéfices par rapport au placebo.

Liraglutide (NCT02953665): un essai de phase II randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo, ayant inclus 63 patients avec MP dont la moitié a reçu des injections quotidiennes de liraglutide pendant 56 semaines, a révélé des améliorations des symptômes non moteurs (fonction cognitive, qualité de vie), mais sans effet significatif sur les symptômes moteurs, nécessitant des études à plus grande échelle.

Lixisénatide (NCT03439943): un essai clinique de phase II, mené chez 156 patients, en double aveugle et contrôlé contre placebo, a montré un ralentissement de la progression des symptômes moteurs sur 12 mois. Toutefois, des données à long terme et des essais de phase III sont nécessaires.

#### Perspectives

Les essais cliniques ayant évalué les analogues du GLP-1 montrent des résultats variables.<sup>9</sup> Leurs effets secondaires gastro-intestinaux et leur coût limitent leur accessibilité. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer leur efficacité et évaluer leur rapport bénéfice/risque avant une adoption clinique.

### Thérapies ciblant le microbiote intestinal

Le microbiote intestinal influence la digestion, le métabolisme et l'immunité. Une dysbiose a été observée chez les patients atteints de la MP, avec une augmentation des bactéries pro-inflammatoires.<sup>10</sup> Cela ouvre la voie à des thérapies comme la transplantation de microbiote fécal (TMF).

Essai NCT03671785: Une étude pilote randomisée en double aveugle, ayant inclus 12 patients atteints de la MP, a montré que la TMF était bien tolérée et augmentait la diversité du microbiote intestinal. Cette amélioration était associée à une amélioration de la constipation et de motilité intestinale. Les participants ont également rapporté des améliorations subjectives des symptômes moteurs et non moteurs.

Essai NCT03808389: dans cet essai de phase II randomisé, contrôlé et en double aveugle, une TMF a été réalisée chez 46 patients via une sonde nasojéjunale, comparant un donneur sain (traitement actif) à des selles autologues (placebo). Aucun bénéfice clair n'a été observé à 6 mois, mais une amélioration significative des symptômes moteurs est apparue à 12 mois. La constipation progressait également plus lentement. La TMF était bien tolérée, avec une gêne abdominale comme principal effet indésirable.

Essai NCT04854291: cet essai randomisé, contrôlé et en double aveugle n'a pas montré d'amélioration du MDS-UPDRS III suite à la TMF par colonoscopie par rapport au placebo d'eau salée, mais a révélé une limitation de l'augmentation des besoins en L-dopa, suggérant un effet potentiel. La TMF était bien tolérée, avec une gêne abdominale comme principal effet indésirable.

#### Perspectives

Les recherches actuelles confirment la sécurité des TMF et ouvrent des perspectives thérapeutiques prometteuses.<sup>11</sup> Cependant, des études à plus grande échelle sont nécessaires pour affiner les protocoles, notamment en optimisant le profil du donneur, la composition du microbiote et la durée des effets. Par ailleurs, d'autres stratégies, telles que l'utilisation de probiotiques et l'adaptation de l'alimentation, pourraient également moduler le microbiote et offrir des alternatives thérapeutiques complémentaires.

### Thérapies cellulaires

La thérapie cellulaire vise à remplacer les neurones dopaminergiques lésés dans la MP en implantant des cellules souches différenciées en neurones producteurs de dopamine.<sup>12</sup> Cette approche cherche à restaurer les fonctions motrices et à ralentir la progression de la maladie. Deux essais cliniques en cours illustrent ces avancées.

Essai clinique NCT04802733: le bemandéprocel (BlueRock Therapeutics, Bayer AG) utilise des cellules souches différenciées en neurones dopaminergiques, implantées dans le putamen. L'essai de phase I, réalisé chez 12 patients avec MP, a montré l'intégration des cellules et une bonne tolérance à 12 mois, sans effets indésirables graves. À 24 mois, la sécurité et l'efficacité potentielle ont été validées. En 2024, la Food and Drug Administration américaine a accordé au

bemdanéprocel le statut de thérapie avancée, accélérant son passage en phase III en 2025.

Essai clinique NCT05635409: STEM-PD évalue sur 36 mois la sécurité et la tolérance de la transplantation de neurones dopaminergiques dérivés de cellules souches et leur survie, ainsi que les bénéfices cliniques, chez huit patients avec MP. Les quatre premiers participants ont reçu leur dose de cellules et se portent bien, sans effets secondaires préoccupants.

### Perspectives

Les thérapies cellulaires montrent des résultats prometteurs. Toutefois, il reste à confirmer leur efficacité sur le long terme et à optimiser les cellules transplantées pour éviter qu'elles ne développent la pathologie et garantir un bénéfice durable.

## CONCLUSION

Face à la complexité de la MP, seule une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques, couplée à une identification précoce au stade prodromal des futurs patients et à des traitements ciblés et personnalisés (par exemple, parkinsonisme génétique), permettra d'enrayer sa progression.<sup>13</sup> Les avancées scientifiques ouvrent la voie à des thérapies modifiant le cours de la maladie, dépassant le soulagement des symptômes moteurs et non moteurs, qui est certes essentiel, mais insuffisant à une prise en charge globale. L'identification de biomarqueurs fiables<sup>14</sup> et une meilleure stratification<sup>15</sup> des patients sont des étapes clés pour

personnaliser les traitements et maximiser leur efficacité. Transformer ces progrès en solutions concrètes repose sur une collaboration étroite entre chercheurs, cliniciens et industriels, avec un objectif clair: offrir aux patients une prise en charge efficace et durable.

**Conflit d'intérêts:** les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

**Remerciements:** A.-L. Mahul-Mellier est soutenue par l'EPFL et la Fondation Bru.

**ORCID ID:**

A.-L. Mahul-Mellier: <https://orcid.org/0000-0002-7830-5483>

C. A. Hubsch: <https://orcid.org/0000-0002-9091-7087>

M. Castro-Jimenez: <https://orcid.org/0000-0003-4165-4804>

V. Fleury: <https://orcid.org/0000-0001-5744-6829>

J. F. Bally: <https://orcid.org/0000-0002-0970-8844>

### IMPLICATIONS PRATIQUES

- Seuls des traitements symptomatiques (certes très efficaces et essentiels à la prise en charge) existent à l'heure actuelle pour la maladie de Parkinson.
- Le développement de traitements modifiant le cours de la maladie est en plein essor.
- Ces derniers visent notamment à empêcher l'agrégation pathologique d' $\alpha$ -synucléine dans les neurones.
- Des thérapies cellulaires visant à implanter dans le cerveau de nouvelles cellules dopaminergiques sont à l'étude.

1 \*Ben-Shlomo Y, Darweesh S, Llibre-Guerra J, et al. The epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet*. 2024 Jan 20;403(10423):283-92.  
2 Goedert M, Jakes R, Spillantini MG. The Synucleinopathies: Twenty Years On. *J Parkinsons Dis*. 2017;7(s1):S51-S69.  
3 McFarthing K, Buff S, Rafaloff G, et al. Parkinson's Disease Drug Therapies in the Clinical Trial Pipeline: 2024 Update. *J Parkinsons Dis*. 2024;14(5):899-912.  
4 Henriquez G, Narayan M. Targeting  $\alpha$ -synuclein aggregation with immunotherapy: a promising therapeutic approach for Parkinson's disease. *Explor Neuroprotective Ther*. 2023 August 25;3(4):207-34.  
5 \*Alfaidi M, Barker RA, Kuan WL. An update on immune-based alpha-synuclein

trials in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2024 Dec 12;272(1):21.  
6 Buur L, Wiedemann J, Larsen F, et al. Randomized Phase I Trial of the  $\alpha$ -Synuclein Antibody Lu AF82422. *Mov Disord*. 2024 Jun;39(6):936-44.  
7 Kuo G, Kumbhar R, Blair W, et al. Emerging targets of  $\alpha$ -synuclein spreading in  $\alpha$ -synucleinopathies: a review of mechanistic pathways and interventions. *Mol Neurodegener*. 2025;20(1):10.  
8 Athauda D, Foltynie T. The glucagon-like peptide 1 (GLP) receptor as a therapeutic target in Parkinson's disease: mechanisms of action. *Drug Discov Today*. 2016 May;21(5):802-18.  
9 \*Doggrell SA. Are glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists useful in treating Parkinson's disease

(PD)? Does the clinical trial with lixisenatide add anything? *Expert Opin Investig Drugs*. 2025 Jan-Feb;34(1-2):11-5.  
10 Kleine Bardenhorst S, Cereda E, Severgnini M, et al. Gut microbiota dysbiosis in Parkinson disease: A systematic review and pooled analysis. *Eur J Neurol*. 2023 Nov;30(11):3581-94.  
11 Zhang X, Tang B, Guo J. Parkinson's disease and gut microbiota: from clinical to mechanistic and therapeutic studies. *Transl Neurodegener*. 2023 Dec 15;12(1):59.  
12 \*Khandia R, Gurjar P, Priyanka, Romashchenko V, Al-Hussain SA, Zaki MEA. Recent advances in stem cell therapy: efficacy, ethics, safety concerns, and future directions focusing on neurodegenerative

disorders – a review. *Int J Surg*. 2024 Oct 1;110(10):6367-81.  
13 Höglinger GU, Adler CH, Berg D, et al. A biological classification of Parkinson's disease: the SynNeurGe research diagnostic criteria. *Lancet Neurol*. 2024 Feb;23(2):191-204.  
14 Arya R, Haque A, Shakya H, et al. Parkinson's Disease: Biomarkers for Diagnosis and Disease Progression. *Int J Mol Sci*. 2024 Nov 18;25(22):12379.  
15 Lee SH, Park SM, Yeo SS, et al. Parkinson's Disease Subtyping Using Clinical Features and Biomarkers: Literature Review and Preliminary Study of Subtype Clustering. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jan 4;12(1):112.

\* à lire