

Santé / Maladies neurodégénératives / Innovation / Journée Mondiale Parkinson 11 avril

Maladie de Parkinson : comment initier le traitement pour en optimiser le rapport bénéfice-risque à court comme à long terme ?

Et si tout se jouait dès le début du traitement ? Une étude française menée par le réseau NS-PARK, labellisé F-CRIN, montre que l'association précoce d'un « vieux » médicament, l'amantadine, à la lévodopa permettrait de réduire de moitié l'apparition de mouvements involontaires. Il s'agit de l'une des complications fréquentes et parfois gênantes de la prise en charge au long cours de la maladie de Parkinson. Ces résultats, issus de l'essai clinique PREMANDYSK et de ceux d'une large cohorte nationale, suggèrent que les choix thérapeutiques initiaux influencent la survenue ultérieure de symptômes affectant certaines personnes atteintes par cette maladie.

Un enjeu majeur : limiter les complications liées aux traitements

La maladie de Parkinson touche **plus de 270 000 personnes en France**. Son traitement de référence, la lévodopa, permet d'en améliorer efficacement les symptômes depuis plus de 50 ans. Mais avec le temps, ce traitement peut entraîner l'apparition de mouvements involontaires, parfois handicapants au quotidien, appelés **dyskinésies**. Ces dyskinésies résultent de l'effet combiné de l'évolution de la maladie et de l'exposition à la lévodopa. Elles peuvent toucher **jusqu'à 1 patient sur 3 après quelques années**, et davantage à plus long terme.



Des stratégies thérapeutiques encore controversées, en raison de profils d'effets indésirables différents, que confirment en vie réelle les données de la cohorte française du réseau NS-PARK

Depuis des années, les médecins et les personnes atteintes de maladie de Parkinson sont confrontés, dès les premiers stades de la maladie, à un **dilemme thérapeutique encore irrésolu : débuter d'emblée par la lévodopa**, au risque de voir survenir ultérieurement des dyskinésies, **ou privilégier d'autres alternatives, comme les agonistes dopaminergiques, seuls ou en association**. Ces alternatives diminuent le risque de dyskinésies mais exposent en revanche à d'autres effets indésirables parfois plus gênants que les mouvements involontaires eux-mêmes, en particulier des troubles du contrôle des impulsions. Les résultats publiés récemment par les investigateurs du **réseau NS-PARK**, réseau national de recherche clinique d'excellence labellisé F-CRIN et spécialiste de la maladie de Parkinson et des mouvements anormaux, en analysant **les données de la cohorte nationale NS-PARK**, chez plus de 1 700 patients français suivis dans 26 centres experts entre 2011 et 2021, **confirment ce dilemme : les personnes traitées par lévodopa seule présentent en effet un risque plus élevé de développer des dyskinésies alors que celles bénéficiant de stratégies alternatives, principalement basées sur l'usage des agonistes dopaminergiques, développent moins de dyskinésies**. Néanmoins, ces personnes présentent davantage de modifications comportementales de type impulsif (Lanore et al, CNS Drugs 2025).

Pour tenter de mieux comprendre ces phénomènes et dans l'espoir de **mieux prédire et prévenir ces risques à l'avenir**, à court comme à long terme, le réseau NS-PARK suit actuellement de façon prospective et avec le soutien de l'**Association France Parkinson**, une **nouvelle cohorte de 2 500 personnes au début de leur maladie : la cohorte PRECISE-PD**. Cette cohorte a pour objectif d'identifier les facteurs cliniques, génétiques, biologiques et pharmacologiques associés à la survenue de ces différents effets indésirables, de façon à **faciliter et améliorer les choix thérapeutiques initiaux pour chaque individu dans une approche plus personnalisée qu'elle ne l'est actuellement**.

PREMANDYSK : des résultats encourageants en intervenant dès la première année

Dans ce contexte et dans l'attente des données issues de la cohorte PRECISE-PD, a été conduit l'**essai PREMANDYSK**. Cet essai a aussi été **coordonné par le réseau NS-PARK**, avec le soutien financier du Ministère de la Santé et grâce à la promotion du CHU de Toulouse. Cet essai avait pour objectif d'évaluer une nouvelle stratégie de traitement précoce de la maladie de Parkinson, en associant à la lévodopa dès les premiers mois de sa prescription un autre médicament, l'**amantadine**. Le choix de ce « vieux » médicament, commercialisé dès les années soixante mais dont l'usage en début de maladie de Parkinson est ensuite largement tombé en désuétude, reposait sur le fait que le réseau NS-PARK avait montré précédemment qu'il améliorait les dyskinésies lorsque celles-ci étaient présentes à un stade plus avancé de la maladie (*Ory-Magne et al, Neurology, 2014*). L'originalité du projet était donc de déterminer si l'association précoce de ce médicament à la lévodopa diminuait le risque ultérieur de survenue de dyskinésies chez des patients qui en étaient encore indemnes.

L'essai PREMANDYSK a pour cela impliqué **207 personnes en début de maladie de Parkinson, traitées par lévodopa depuis moins d'un an et ne présentant aucune dyskinésie en début d'étude. Après 18 mois de suivi, les résultats sont sans ambiguïté** : les participants ayant reçu l'association amantadine + lévodopa ont développé **deux fois moins de dyskinésies** que ceux traités par lévodopa seule (associée à un placebo) : 11 % dans le groupe amantadine contre 22 % dans le groupe placebo. Les patients recevant de l'amantadine nécessitaient également des augmentations de **doses plus faibles de lévodopa** au fil du temps. Par ailleurs, des **améliorations ont aussi été observées sur d'autres symptômes de la maladie**, comme la fatigue, ainsi que sur une échelle de qualité de vie (*Rascol et al, Mov Disorders, 2025*).

Ces résultats suggèrent donc **qu'une stratégie combinée, mise en place dès le début de la maladie**, pourrait permettre de limiter l'apparition de ce type de complications.

« Cela fait des années que nous travaillons au sein du réseau NS-PARK sur les possibilités de réduire le risque de survenue de certaines complications associées aux traitements de la maladie de Parkinson. Grâce aux données issues de notre cohorte et à ceux de l'essai PREMANDYSK, nous montrons qu'il est possible d'agir dans ce sens en début du traitement. C'est une avancée pour les personnes atteintes de cette maladie, ouvrant la voie à un changement potentiel de perspective dans leur prise en charge. Il convient cependant d'insister sur le fait que l'une des limites principales de l'essai PREMANDYSK réside dans le fait que la durée de suivi des participants à cette étude était limitée à 18 mois, en raison de contraintes matérielles, ce qui est court par rapport à l'histoire naturelle de cette maladie. Il sera nécessaire de disposer de données à plus long-terme pour confirmer que le bénéfice apporté par cette nouvelle stratégie persiste au-delà de l'échéance des 18 mois, avant de pouvoir recommander cette association en pratique courante. Par ailleurs, ici encore, il sera intéressant de déterminer si certains sujets bénéficient mieux que d'autres de cette stratégie, dans le cadre d'une approche plus personnalisée des choix thérapeutiques » explique le **Pr Olivier Rascol, neuro-pharmacologue à Toulouse, investigateur principal de l'essai PREMANDYSK et coordonnateur du réseau NS-PARK.**

En synthèse, ces nouvelles données rappellent que **les décisions prises dès les premières années de la maladie peuvent avoir des conséquences à long terme** et renforcent l'intérêt de poursuivre les efforts dans le sens d'une **prise en charge plus personnalisée, adaptée au profil de chaque patient**, afin de mieux équilibrer les bénéfices des traitements et leurs effets indésirables. Ces données illustrent aussi le **rôle clé des réseaux de recherche clinique labellisés par F-CRIN** dans le développement d'essais cliniques d'envergure et l'amélioration des pratiques médicales.

À propos de NS-PARK (F-CRIN)

Labellisé réseau d'excellence par F-CRIN en 2014, le réseau NS-PARK est un réseau national de recherche clinique sur la maladie de Parkinson et les mouvements anormaux. Il regroupe les investigateurs et cliniciens chercheurs de 27 centres français dont les 25 centres experts Parkinson français. NS-PARK a pour objectif de faciliter la recherche clinique dans le domaine de la maladie de Parkinson et des mouvements anormaux et de contribuer au développement de thérapies innovantes pour améliorer la prise en charge des patients atteints de ces pathologies. Le réseau est labellisé et financé par l'infrastructure nationale de recherche clinique F-CRIN. Il reçoit également un soutien financier annuel de l'Inserm et du ministère de la Santé dans le cadre du plan Maladie Neurodégénératives de la DGOS (plan MND). Plus d'informations sur : <https://parkinson.network/>

À propos de F-CRIN

Mise en place en 2012, F-CRIN (French Clinical Research Infrastructure Network) est une plateforme nationale dédiée au développement de la recherche clinique française. Elle est portée par l'Inserm en association avec les hôpitaux, les industriels en santé et les universités, et soutenue par l'Agence nationale de la Recherche et le ministère de la Santé. Sa mission est de fédérer les acteurs de la recherche clinique pour renforcer la compétitivité et l'attractivité de la recherche française à l'international, développer l'expertise des professionnels en mutualisant savoir-faire, ressources et moyens et, ainsi, accélérer l'appropriation de nouvelles pratiques et le développement de nouvelles solutions thérapeutiques. Aujourd'hui, F-CRIN repose sur un modèle fédératif structuré autour de 28 composantes : 26 réseaux thématiques de recherche et d'investigation clinique, une plateforme d'expertises de pointe à disposition des promoteurs et investigateurs pour accompagner leurs essais, et une unité de coordination nationale, siège de l'infrastructure, installée à Toulouse. Forte de plus de 2 000 professionnels unissant leurs expertises et leurs moyens, F-CRIN constitue également l'interface française du réseau européen de recherche clinique ECRIN pour favoriser la participation des équipes et centres français aux essais cliniques multinationaux. Plus d'informations sur : <https://www.fcrin.org>