

## Bases biologiques d'un effet possible du cannabidiol dans la maladie de Parkinson

[Nilson C. Ferreira-Junior](#), <sup>1,2</sup> [Alline C. Campos](#), <sup>1</sup> [Francisco S. Guimarães](#), <sup>1</sup> [Elaine Del-Bel](#), <sup>2</sup> [Patrícia M. da R. Zimmermann](#), <sup>3</sup> [Liberato Brum, Junior](#), <sup>3</sup> [Jaime E. Hallak](#), <sup>4</sup> [José A. Crippa](#), <sup>4</sup> ans et [Antonio W. Zuardi](#) <sup>4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Farmacologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

<sup>2</sup>Departamento de Morfologia Fisiologia e Patologia Básica, Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto (FORP), USP, Ribeirão Preto, SP, Brazil

<sup>3</sup>Prati Donaduzzi & Cia Ltda., Toledo, PR, Brazil

<sup>4</sup>Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, FMRP, USP, Ribeirão Preto, SP, Brazil

Correspondence: Antônio W. Zuardi, Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Av. Bandeirantes, 3900, CEP 14049-900, Ribeirão Preto, SP, Brazil. E-mail: [awzuardi@fmrp.usp.br](mailto:awzuardi@fmrp.usp.br)

Received 2019 Feb 20; Accepted 2019 Apr 8.

### [Copyright notice](#)

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License, which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

### Abstrait

La pharmacothérapie actuelle de la maladie de Parkinson (MP) est palliative et incapable de modifier la progression de la neurodégénérescence. Des traitements pouvant améliorer la qualité de vie des patients avec moins d'effets secondaires sont nécessaires, mais pas encore disponibles. Le cannabidiol (CBD), le principal constituant non psychotomimétique du cannabis, a fait l'objet d'une attention considérable au cours de la dernière décennie. Dans ce contexte, nous visions à examiner de manière critique la littérature sur les effets thérapeutiques potentiels du CBD dans la MP et à discuter des preuves cliniques et précliniques soutenant les mécanismes neuroprotecteurs putatifs du CBD. Nous avons recherché dans MEDLINE (via PubMed) des articles indexés publiés en anglais du début à 2019. Les mots-clés suivants ont été utilisés: cannabis; cannabidiol et neuroprotection; endocannabinoïdes et noyaux gris centraux; Modèles animaux de la maladie de Parkinson; Histoire de la maladie de Parkinson; Parkinson et cannabidiol. Peu d'études ont abordé les bases biologiques des effets supposés du CBD sur la MP. Six études précliniques ont montré des effets neuroprotecteurs, tandis que trois ciblaient les effets antidyskinétiques du CBD. Trois études humaines ont testé le CBD chez des patients atteints de MP: une étude ouverte, une série de cas et un essai contrôlé randomisé. Ces études ont rapporté des effets thérapeutiques du CBD sur les symptômes non moteurs. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour élucider l'efficacité potentielle du CBD dans la MP et les mécanismes sous-jacents impliqués. et un essai contrôlé randomisé. Ces études ont rapporté des effets thérapeutiques du CBD sur les symptômes non moteurs. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour élucider l'efficacité potentielle du CBD dans la MP et les mécanismes sous-jacents impliqués. et un essai contrôlé randomisé. Ces études ont rapporté des effets thérapeutiques du CBD sur les symptômes non moteurs. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour élucider l'efficacité potentielle du CBD dans la MP et les mécanismes sous-jacents impliqués.

**Mots clés:** Cannabidiol, CBD, Parkinson, neurodégénérescence, neuroprotection

## Physiopathologie de la maladie de Parkinson

Dans «Un essai sur la paralysie tremblante» (1817), James Parkinson a d'abord décrit un état d'apparition insidieuse avec un cours progressif et invalidant caractérisé par des tremblements au repos, une posture fléchie et une démarche festinante. [1](#) Martin Charcot a par la suite ajouté de nombreux détails aux observations de Parkinson, identifiant la bradykinésie et la rigidité comme des symptômes clés de la maladie. [2](#) En 1895, Brissaud a émis l'hypothèse que la substantia nigra (SN) était le principal noyau cérébral affecté dans la maladie de Parkinson (MP), [3](#) et Friedrich Heinrich Lewy a décrit des agrégats de protéines dans les zones cérébrales des patients atteints de MP, y compris le globus pallidus, le noyau le vague et le locus coeruleus. [4](#) Peu de temps après, en 1919, Tretiakoff a validé l'hypothèse de Lewy en décrivant les agrégats de protéines observés dans le tissu cérébral post-mortem de patients atteints de MP, qu'il a appelés corps de Lewy. [5](#)

Sur le plan pathologique, la MP est caractérisée par la mort précoce des neurones dopaminergiques dans le SN *pars compacta* (SNpc), entraînant une carence en dopamine dans les noyaux gris centraux et un trouble du mouvement constitué des symptômes moteurs parkinsoniens classiques. Cependant, la MP est également associée à de multiples symptômes non moteurs, dont certains précèdent le dysfonctionnement moteur de plus d'une décennie. Le pilier de la gestion de la MP est un traitement symptomatique avec des médicaments qui augmentent les concentrations de dopamine dans le cerveau ou stimulent directement les récepteurs de la dopamine.

Comme indiqué ci-dessus, la MP commence des années avant le diagnostic clinique, implique plusieurs régions cérébrales et entraîne des symptômes moteurs et non moteurs. Il s'agit d'un trouble neurodégénératif lent et progressif d'étiologie multifactorielle, résultant d'une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux. Par exemple, bien que toujours controversé, les fumeurs sont deux fois plus susceptibles de développer une MP, [6](#) les consommateurs de caféine ont une incidence plus faible de la maladie, [7](#) et l'association entre l'obésité et l'exposition aux herbicides semble être un facteur de risque de neurodégénérescence dopaminergique. [8](#) Du point de vue génétique, des études ont montré que des mutations dans différents gènes - tels que Parkin, *PINK1*, DJ-1, *LRRK2*, *GBA* et *ATP13A2* - sont impliqués dans plusieurs types de parkinsonisme ainsi que dans la MP. [9](#) - [11](#) La MP héréditaire est classée comme dominante ou récessive; la majorité des cas génétiquement associés présentent une apparition précoce (rarement, même juvénile). [11](#), [12](#)

Dans la littérature, les facteurs génétiques associés à la MP ont souvent été liés à des mécanismes causaux tels que le stress oxydatif, l'excitotoxicité du glutamate, le dysfonctionnement mitochondrial, la neuroinflammation, l'apoptose et une sensibilité accrue des neurones dopaminergiques du SNpc aux neurotoxines. [9](#), [10](#) Une hypothèse importante propose que le stress oxydatif génère des radicaux libres, comme la dopamine quinone, qui peuvent réagir avec la protéine cytoplasmique  $\alpha$ -synucléine, produisant des protofibrilles qui ne peuvent pas être dégradées par le système ubiquitine-protéasome. Ces protofibrilles s'accumulent et génèrent des inclusions cytoplasmiques éosinophiles (corps de Lewy), provoquant la mort des neurones dopaminergiques dans la voie nigrostriatale. [10](#), [11](#), [13](#)

Bien que la compréhension de la physiopathologie de la MP se soit nettement améliorée depuis sa caractérisation initiale, un traitement pharmacologique efficace pour prévenir ou ralentir la progression de la dégénérescence neuronale dopaminergique doit encore être développé. La pharmacothérapie de la MP continue d'être palliative, visant à restaurer les niveaux réduits de dopamine dans le striatum. [14](#), [15](#) Le traitement standard est basé sur l'acide (S) -2 amino-3- (3,4-dihydroxyphényl) propionique, également appelé lévodopa (L-DOPA). [14](#), [15](#) L-DOPA est considéré comme un médicament sûr et efficace pour réduire les symptômes moteurs de la MP, avec seulement des effets secondaires légers, tels que nausées, vomissements et hypotension orthostatique. [14](#), [15](#) Cependant, l'efficacité à long terme de la L-DOPA est limitée par le développement de complications motrices invalidantes telles que la dyskinésie induite par la L-DOPA, un ensemble de mouvements involontaires anormaux qui incluent la chorée, l'hémiballisme et l'athétose. [16](#)

Dans ce contexte, la recherche de traitements plus efficaces et tolérables est impérative. La recherche préclinique offre des opportunités pour la découverte de nouveaux médicaments contre la MP, et des modèles animaux qui imitent certains aspects de la MP ont été utilisés pour tenter de décrire des agents candidats prometteurs. Nous avons recherché dans MEDLINE (via PubMed) des articles indexés publiés en anglais du début à 2019. Les mots-clés suivants ont été utilisés: cannabis; cannabidiol et neuroprotection; endocannabinoïdes et noyaux gris centraux; Modèles animaux de la maladie de Parkinson; Histoire de la maladie de Parkinson; Parkinson et cannabidiol.

## Modèles animaux pour l'étude de la maladie de Parkinson

### Modèles basés sur les toxines

Les modèles basés sur les neurotoxines sont utiles pour comprendre les mécanismes sous-jacents à la neurobiologie de la MP et à la perte neuronale dopaminergique observée dans la MP, grâce à l'utilisation de neurotoxines telles que les analogues de la dopamine (par exemple, la 6-hydroxydopamine [6-OHDA]), les contaminants de l'héroïne synthétique (par exemple, 1-méthyl-4-phényl-1,2,3,6-tétrahydropyridine [MPTP]), herbicides (par exemple, roténone), métaux lourds (par exemple, manganèse et fer) et lipopolysaccharide (LPS).

La première substance signalée comme causant des lésions dans la voie nigrostriatale chez le rat était le 6-OHDA. [17](#) Cette toxine s'accumule dans le cytosol des neurones et favorise la formation de peroxyde d'hydrogène, d'autres espèces réactives de l'oxygène et de quinines par auto-oxydation. [18](#) 6-OHDA est un composé hydrophile et ne peut pas traverser la barrière hémato-encéphalique. Il est administré par injection directe dans le SNpc, le faisceau médial du cerveau antérieur ou le striatum, selon l'objectif du chercheur (taux et étendue de la blessure). [19](#) Même si 6-OHDA a été le modèle le plus commun dans la recherche pré-clinique, il est non sélectif pour les transporteurs de la dopamine, et est généralement co-administré avec noradrénaline absorption bloquants pour prévenir la perte de neurones noradrénergiques. [20](#) Un autre inconvénient de l'utilisation du 6-OHDA repose sur son incapacité à produire des inclusions de type corps de Lewy. [21](#)

Le MPTP est une neurotoxine qui est convertie en un métabolite intermédiaire par l'action de la monoamine oxydase B dans les cellules gliales, puis oxydée en 1-méthyl-4-phénylpyridinium (MPP+). [22](#) MPP+ a une affinité élevée pour le transporteur de la dopamine, mais une affinité plus faible pour les transporteurs de noradrénaline et de sérotonine. [23](#) Dans les neurones dopaminergiques, le MPP+ est séquestré dans les vésicules synaptiques ou concentré dans les mitochondries, où il bloque la chaîne de transport d'électrons. [24](#) Chez le singe, l'administration de MPTP produit Lewy corps en forme des inclusions, et la susceptibilité aux lésions induites par la MPTP augmente avec l'âge. [25](#)

La roténone est un pesticide qui agit en bloquant la chaîne de transport d'électrons mitochondriale, la mitose et la prolifération cellulaire. [26](#) L'exposition systémique chronique à la roténone chez le rat provoque de nombreuses caractéristiques de la MP, y compris la dégénérescence nigrostriatale et les inclusions de type corps de Lewy, mais ce modèle est difficile à reproduire en raison de la mortalité élevée des animaux. [26](#), [27](#) Un autre pesticide utilisé pour étudier la MP est le paraquat, l'un des herbicides les plus utilisés en agriculture. [26](#) Il partage une similitude structurelle avec MPP+. [26](#) Le paraquat génère des inclusions de type corps de Lewy, [26](#) mais il a une faible spécificité pour les neurones dopaminergiques et provoque une mort cellulaire variable. [26](#), [28](#)

Le paraquat a été utilisé en association avec l'éthylène-bis-dithiocarbamate de manganèse (manèbe), un fongicide dont il a été démontré qu'il potentialise les effets toxiques du paraquat et du MPTP. [26](#) Les résultats ont montré que le manèbe peut, à lui seul, diminuer l'activité locomotrice et entraîner une perte de neurones dans la substance noire. [29](#) L'exposition chronique au manèbe produit des signes d'intoxication au manganèse, [30](#) suivis d'un syndrome neurologique avec des anomalies cognitives, psychiatriques et du mouvement qui ressemblent à certaines caractéristiques cliniques de la MP. [31](#) Maneb semble traverser la barrière hémato-encéphalique et inhiber le complexe mitochondrial III. [32](#), [33](#) Le modèle paraquat / manèbe peut induire des troubles du comportement et du moteur, une dégénérescence significative liée à la dopamine et une réactivité altérée au traitement dopaminergique. Inversement, il a été rapporté que de multiples variantes de ce modèle animal n'évoquent ni formation

de corps de Lewy ni symptômes non moteurs. [33](#) Par ailleurs, certains effets périphériques non spécifiques et indésirables sont rapportés, principalement au niveau des poumons (détresse respiratoire), ce qui limite l'utilisation de ces toxines. [33](#)

### Modèles génétiques

Une vaste étude d'analyse du génome a impliqué 28 variantes indépendantes à travers 24 *loci* dans la pathogenèse de la MP familiale. [31](#) Cinq gènes associés à la MP familiale ont été largement étudiés et utilisés comme modèles génétiques de la MP chez les rongeurs:  $\alpha$ -synucléine, *PINK1*, Parkin, DJ-1 et *LRKK2*. [26](#), [34](#), [35](#) Considérant que les formes les plus répandues de MP impliquent plusieurs gènes et des altérations de nombreuses fonctions génétiques, [26](#), [36](#) on s'attend à ce que les modèles monogéniques de MP soient moins efficaces que les modèles induits par la toxine pour provoquer une perte dans la voie nigrostriatale dopaminergique. Cependant, les modèles génétiques sont des outils intéressants pour aider à reconnaître si un gène mutant est associé à la progression de la MP chez l'homme, vérifier l'implication de gènes inconnus dans la maladie et comprendre les mécanismes génétiques les plus courants de la MP. [26](#)

Plusieurs études ont démontré la contribution des facteurs génétiques au développement de la MP. Une méta-analyse a évalué l'interaction entre le diagnostic de la MP et les facteurs de risque. L'association la plus forte avec un diagnostic plus tardif de la MP a été trouvée chez les patients ayant un premier degré ou tout parent atteint de MP, ce qui suggère un risque accru de diagnostic de MP chez les patients ayant des antécédents familiaux de MP. [37](#) D'autres preuves convaincantes de la contribution des facteurs génétiques à la MP ont été fournies par la découverte de formes monogéniques de la maladie. Le gène *SNCA*, qui code pour l' $\alpha$ -synucléine, a été le premier à être associé à la MP héréditaire. [38](#) Des mutations dans les gènes *LRRK2* et Parkin ont été associées respectivement à la MP héritée de façon dominante et récessive. [39](#), [40](#) À l'heure actuelle, le facteur de risque génétique le plus important pour le développement DP semble être une mutation dans le *GBA* gène qui code pour  $\beta$ -glucocérébrosidase. [40](#), [41](#)

### Endocannabinoïdes et noyaux gris centraux

Des études précliniques ont suggéré que la signalisation endocannabinoïde joue un rôle important dans les circuits des noyaux gris centraux. [42](#) - [45](#) Les endocannabinoïdes sont des neurotransmetteurs dérivés de phospholipides membranaires produits à la demande par des enzymes exprimées dans tout le système nerveux central (SNC). [46](#), [47](#) Les principaux ligands endogènes sont l'anandamide (AEA) et le 2-arachidonoylglycérol (2-AG). [46](#), [47](#) Les endocannabinoïdes se lient à la fois aux récepteurs cannabinoïdes des sous-types 1 (CB<sub>1</sub>) et 2 (CB<sub>2</sub>) [46](#), [47](#) L'AEA est synthétisée par la N-acyl phosphatidyléthanolamine phospholipase D (NAPE-PLD) et dégradée par l'amidase d'acide gras hydrolase (FAAH), [46](#), [47](#) tandis que la 2-AG est synthétisée par la diacylglycérol lipase (DGL) et dégradée par la monoacylglycérol lipase. [46](#), [47](#)

Dans le striatum, CB<sub>1</sub> est exprimé à de faibles niveaux dans les terminaisons glutamatergiques et à des niveaux élevés dans les neurones GABAergiques dans les neurones à projection épineuse D1 (substance P) et D2 (enképhaline). [48](#) La co-localisation des interneurons CB<sub>1</sub> et GABAergiques est controversée. L'hybridation *in situ* à double marquage a révélé que ni les interneurons somatostatinerigiques ni cholinergiques n'exprimaient les récepteurs CB<sub>1</sub>, [49](#) tandis que l'immunohistochimie GABAergique montrait une immunoréactivité CB<sub>1</sub> élevée dans le péricaryon et les axones des interneurons parvalbuminergiques, et de faibles niveaux dans l'oxyde nitrique synthase (NOS) / somatostatine positive. interneurons. [48](#) D'autre part, une autre étude a montré que l'expression la plus élevée de CB1 se produit dans les interneurons de la calbindine, avec moins d'expression dans les neurones positifs à la parvalbumine. [50](#) Aucune immunocoloration CB<sub>1</sub> n'a été trouvée dans les neurones calrétnine ou cholécystokinine. [48](#)

L'AEA synthétisée dans les neurones GABAergiques post-synaptiques striataux peut agir sur les terminaux présynaptiques glutamatergiques, [51](#) en diminuant la libération de glutamate des zones corticales. [52](#) La stimulation du récepteur striatal CB<sub>1</sub> est critique pour la dépression à long terme (LTD) dans les synapses corticostriatales, [52](#), [53](#) réduisant ainsi l'efficacité synaptique

glutamatergique. Les neurones dopaminergiques n'expriment pas de récepteurs CB<sub>1</sub>, [54](#) mais le système endocannabinoïde peut interagir indirectement avec la neurotransmission dopaminergique dans le striatum, interférant avec le contrôle des mouvements volontaires. [55](#), [56](#) L'application d'agonistes cannabinoïdes à des tranches striatales ne produit aucun effet ou une diminution de la libération de dopamine évoquée par stimulation électrique, [57](#), [58](#) tandis que l'administration systémique d'un agoniste CB<sub>1</sub> conduit à l'inhibition de la libération de dopamine évoquée par la stimulation par train d'impulsions du faisceau de cerveau antérieur médial. [59](#)

Les récepteurs CB<sub>1</sub> dans le striatum interviennent dans les déficits moteurs induits par les cannabinoïdes. [60](#) Le principal composant psychoactif du cannabis, le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol (THC), exerce ses effets sur le SNC via l'activation des récepteurs CB<sub>1</sub>. [61](#) Conformément aux effets sur la fonction des noyaux gris centraux, l'activation du CB<sub>1</sub> par le THC (ou d'autres agonistes cannabinoïdes) altère les performances motrices de manière dose-dépendante, variant d'une mobilité accrue [62](#), [63](#) à l'inhibition de l'activité spontanée, [64](#), [65](#) locomotion irrégulière, ou même l'immobilité (catalepsie). [62](#), [66](#), [67](#)

D'autre part, l'activation du récepteur CB<sub>1</sub> atténue l'hyperlocomotion induite par les amphétamines, ainsi que l'augmentation de la libération de dopamine et de glutamate dans le striatum. [68](#) Les récepteurs striataux CB<sub>1</sub> diminuent également l'entrée GABAergique des neurones dopaminergiques du SNpc, modulant ainsi l'activité de déclenchement de ces neurones. [69](#) Partant, il a été admis que le système endocannabinoïde modifie le fonctionnement striatal et interfère avec le contrôle moteur.

### Cannabidiol et neuroprotection

Contrairement au THC, qui provoque des effets subjectifs en se liant aux récepteurs CB<sub>1</sub>, le cannabidiol (CBD), le principal composant non psychotomimétique de *Cannabis sp.*, a une faible affinité pour les récepteurs cannabinoïdes. [61](#), [70](#) CBD a été isolé par Adams et al. en 1940 [71](#) et sa structure a été identifiée 23 ans plus tard par Mechoulam & Shvo. [72](#) La concentration de CBD dans le cannabis est très variable, en fonction du phénotype de la plante, des conditions de culture et de la partie de la plante utilisée pour obtenir l'extrait. [73](#)

Le CBD exerce une variété d'effets chez les animaux de laboratoire et les humains, y compris sédatif / hypnotique, [74](#), [75](#) anticonvulsivant, [76](#), [77](#) neuroprotecteur, [78](#), [79](#) cardiovasculaire, [80](#), [81](#) et anti-inflammatoire. [78](#), [82](#) Ces actions ne semblent pas dépendre des récepteurs cannabinoïdes. [61](#) De plus, on ne sait pas complètement si ces effets sont liés au CBD ou à d'autres composés organiques présents dans les extraits de *cannabis*, tels que le myrcène et d'autres terpénoïdes. [83](#) Par conséquent, d'autres études utilisant du CBD pur sont nécessaires pour confirmer les effets du CBD chez les animaux et les humains.

Le CBD se lie aux récepteurs cannabinoïdes uniquement à des concentrations micromolaires ( $\geq 10$   $\mu$ M), [61](#) agissant comme un agoniste de faible puissance, un agoniste inverse, un antagoniste ou même comme un modulateur allostérique du récepteur cannabinoïde CB<sub>1</sub>. [61](#), [84](#), [85](#) Certains effets du CBD sont antagonisés par les agonistes inverses des récepteurs CB<sub>1</sub>, [61](#) suggérant que ce médicament peut exercer un «agonisme indirect» sur les récepteurs CB<sub>1</sub>. Des études montrent que le CBD peut augmenter la concentration d'AEA en bloquant le transporteur de membrane AEA (AMT) ou l'enzyme FAAH, qui catalyse l'hydrolyse de l'AEA. [61](#), [86](#), [87](#) CBD améliore également la fluidité de la membrane, [88](#) 2-AG augmente les niveaux [89](#) et régule à la hausse CB<sub>1</sub> l'expression du récepteur. [90](#)

Plusieurs études ont démontré les propriétés neuroprotectrices du CBD dans différentes conditions, telles que l'encéphalopathie hypoxique-ischémique du nouveau-né, [79](#) l'hypoperfusion cérébrale chronique, [91](#) surcharge en fer néonatale, [92](#) et les crises induites par l'acide kaïnique. [93](#) Les propriétés neuroprotectrices du CBD ne semblent pas dépendre de l'activation directe des récepteurs CB<sub>1</sub>, [94](#) mais peuvent être liées à une réduction de l'excitotoxicité du glutamate et du stress oxydatif, [79](#) diminution de la neuroinflammation, [91](#) action anti-apoptotique, [92](#) ou modulation / polarisation de cellules gliales. [93](#)

Malgré l'implication des récepteurs CB<sub>2</sub> dans l'effet neuroprotecteur du CBD dans un modèle d'hypoxie-ischémique chez la souris nouveau-née, [79](#) la possibilité de son action directe sur ces récepteurs reste controversée. [86](#), [87](#) CBD interagit également avec plusieurs autres cibles. [61](#), [87](#) L'un d'eux est une famille de récepteurs ionotropes perméables aux cations monovalents et au calcium appelé vanilloïde de potentiel de récepteur transitoire (TRPV). [87](#), [95](#) À de faibles concentrations (échelle sous-micromolaire), le CBD se lie au transporteur de nucléosides équilibrant (ORL), au potentiel de récepteur transitoire de la mélastatine de type 8 (TRPM8), au récepteur de la sérotonine 1A (5-HT<sub>1A</sub>), aux récepteurs de la glycine A<sub>1</sub> et A<sub>3</sub> et au potentiel de récepteur transitoire de l'anhydrase type-1 (TRPA1). [46](#), [61](#) D'autre part, à des concentrations élevées (échelle micromolaire), le CBD active les récepteurs TRPV2, TRPV3 et TRPV4 et le récepteur  $\gamma$  activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR- $\gamma$ ). [61](#), [87](#) Le CBD est également un antagoniste du récepteur orphelin GPR55 [96](#) et il peut également augmenter le calcium intracellulaire dans des conditions physiologiques mais le diminuer dans des conditions d'excitabilité neuronale élevée. [61](#), [87](#)

## Cannabidiol et maladie de Parkinson

---

### Etudes précliniques

Plusieurs expériences *in vitro* ont démontré des effets neuroprotecteurs prometteurs du CBD dans des modèles PD. Dans l'un de ces modèles, en utilisant des cellules PC12 et SH-SY5Y traitées avec MPP<sup>+</sup>, le CBD a augmenté la viabilité cellulaire, la différenciation et l'expression des protéines axonales (GAP-43) et synaptiques (synaptophysine et synapsine I). Ces effets neuroprotecteurs dépendaient de l'activation des récepteurs de la tropomyosine récepteur kinase A (TrkA). [97](#) CBD a également protégé les cellules SH-SY5Y contre les diminutions induites par le LPS et la  $\beta$ -amyloïde de la viabilité cellulaire, tout en augmentant la viabilité des cellules SH-SY5Y incubées avec des milieux conditionnés dérivés de microglies préalablement activées avec le LPS. [98](#) Dans une autre étude, le CBD a atténué les augmentations induites par l'ATP de la génération intracellulaire de calcium et de nitrite évoquée par le LPS dans les cellules microgliales N13 et dans la microglie primaire du rat. Les auteurs ont suggéré que la réduction de l'activation des cellules microgliales favorisée par le CBD dépend à la fois des récepteurs cannabinoïdes et adénosine. [99](#)

Les études *in vivo* ont cependant produit des résultats contradictoires. Un modèle neurotoxique de MP utilisant le MPTP a démontré que l'administration de CBD (5 mg / kg) pendant 5 semaines ne réduisait pas les déficits moteurs ou la perte neuronale dopaminergique dans la voie nigrostriatale. [100](#) D'autre part, l'administration quotidienne de CBD (3 mg / kg) pendant 14 jours a diminué à la fois la déplétion de la dopamine et l'expression de la tyrosine hydroxylase dans le striatum des rats ayant reçu du 6-OHDA. [101](#) Ces effets neuroprotecteurs étaient associés à une régulation à la hausse des taux d'ARNm de Cu<sup>2+</sup> / Zn superoxyde dismutase, une enzyme clé nécessaire au contrôle endogène du stress oxydatif. [102](#)

Au-delà de ces effets neuroprotecteurs, une étude a suggéré un effet antidyskinétique putatif du CBD chez des souris hémiparkinsoniennes traitées de manière chronique par la L-DOPA. Il convient de noter que bien que l'administration de CBD ne réduit pas la dyskinésie induite par la L-DOPA, lorsqu'elle est associée à la capsazépine, un antagoniste du récepteur TRPV1, un effet antidyskinétique significatif a été observé (la capsazépine seule n'a pas non plus réussi à diminuer la dyskinésie). [Le CBD \[103 a\]\(#\)](#) également empêché le comportement cataleptique induit par l'administration répétée de réserpine [91](#) ou d'halopéridol. Dans ce dernier cas, le CBD a également produit une réduction de l'expression de la protéine c-Fos dans le striatum dorsal via l'activation des récepteurs de la sérotonine 5-HT<sub>1A</sub>. [104](#), [105](#)

### Etudes cliniques

Une étude pilote ouverte menée chez des patients atteints de MP a montré que des doses orales de CBD allant de 150 à 400 mg / jour, associées à des agents antiparkinsoniens classiques, réduisaient les symptômes psychotiques évalués par différentes échelles (la Brief Psychiatric Rating Scale [BPRS] et

le Parkinson Psychosis Questionnaire [PPQ]) sans influence sur les signes cognitifs et moteurs et sans effets secondaires graves. [106](#) Dans une série de cas avec quatre patients, le CBD a réduit la fréquence des événements liés au trouble du comportement du sommeil paradoxal. [107](#)

Dans un essai clinique ultérieur, 300 mg / jour de CBD ont amélioré la mobilité, le bien-être émotionnel, la cognition, la communication et l'inconfort corporel par rapport au placebo. Les auteurs suggèrent que cet effet pourrait être lié aux propriétés anxiolytiques, antidépresseurs et antipsychotiques du CBD. [108](#) Puisque le CBD est bien toléré chez l'homme, ces effets positifs suggèrent qu'il pourrait être une alternative prometteuse pour la pharmacothérapie de la MP.

Par conséquent, des essais randomisés en double aveugle, contrôlés par placebo, avec des échantillons plus importants de patients atteints de MP sont nécessaires pour élucider l'efficacité et les mécanismes possibles impliqués dans le potentiel thérapeutique du CBD dans ce trouble du mouvement. Cela comprendra également les effets putatifs du CBD sur la prévention des effets secondaires graves induits par la L-DOPA et la prévention de la progression de la MP. En outre, des études menées spécifiquement pour évaluer le profil de sécurité du CBD chez les patients atteints de MP (y compris la sécurité à long terme), les interactions possibles avec d'autres médicaments antiparkinsoniens et les effets secondaires possibles, ainsi que la fenêtre thérapeutique pour les symptômes moteurs et non moteurs de la MP sont également nécessaires.

## Divulgation

---

JAC, FSG et AWZ sont les co-inventeurs (Mechoulam R, Crippa JA, Guimaraes FS, Zuardi A, Hallak, JE, et Breuer A) du brevet «Composés de CBD fluorés, leurs compositions et leurs utilisations. Pub. N °: WO / 2014/108899. Numéro de la demande internationale: PCT / IL2014 / 050023 »Def. NOUS Reg. 62193296; 29 juillet 2015; INPI du 19 août 2015 (BR1120150164927). L'Universidade de São Paulo a concédé le brevet à Phytects Pharm (résolution USP n ° 15.1.130002.1.1). L'USP a conclu un accord avec Prati-Donaduzzi (Toledo, Brésil) pour «développer un produit pharmaceutique contenant du CBD synthétique et prouver son innocuité et son efficacité thérapeutique dans le traitement de l'épilepsie, de la schizophrénie, de la maladie de Parkinson et des troubles anxieux». Les autres auteurs ne signalent aucun conflit d'intérêts.

## Remerciements

---

Cette étude a été soutenue en partie par des subventions de la Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP; subvention 2015 / 05551-0 accordée à l'ACC); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES); Fundação de Apoio ao Ensino, Pesquisa e Assistência (FAEPA), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo (USP); Núcleo de Apoio à Pesquisa em Neurociência Aplicada (NAPNA), USP; et Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia Translacional em Medicina (INCT-TM; CNPq / FAPESP).

FSG, JAC et AWZ sont bénéficiaires de bourses de productivité CNPq 1A. ACC est récipiendaire de la bourse de productivité CNPq 2. ED-B est récipiendaire de la bourse de productivité CNPq. JAC a reçu une aide au voyage et est le conseiller médical du SCBD Center; et a reçu une subvention du University Global Partnership Network (UGPN) - «Priorités mondiales dans l'excellence de la recherche sur les cannabinoïdes.» JAC est membre du conseil consultatif international du Centre australien pour l'excellence clinique et de la recherche sur les cannabinoïdes (ACRE), financé par le Conseil national de la santé et de la recherche médicale par le biais du Centre d'excellence en recherche.

## Notes de bas de page

---

**Comment citer cet article:** Ferreira-Junior NC, Campos AC, Guimarães FS, Del-Bel E, Zimmermann PMR, Brum Junior L, et al. Bases biologiques d'un effet possible du cannabidiol dans la maladie de Parkinson. *Psychiatrie Braz J.* 2020; 42: 218-224. <http://dx.doi.org/10.1590/1516-4446-2019-0460>

## Références

---