



HAL
open science

Intérêt des cannabinoïdes dans le traitement des maladies neurodégénératives

Nassim Niazi

► **To cite this version:**

Nassim Niazi. Intérêt des cannabinoïdes dans le traitement des maladies neurodégénératives. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04104048v2

HAL Id: dumas-04104048

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04104048v2>

Submitted on 24 May 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

ANNEE 2023 – n° - 25-23-17

**INTERET DES CANNABINOIDES DANS LE TRAITEMENT DES MALADIES NEURODEGENERATIVES
(ALZHEIMER ET PARKINSON)**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement

le : 22 Mai 2023

Pour obtenir le Diplôme d'État de

DOCTEUR EN PHARMACIE

PAR Nassim NIAZI

Né(e) le 27/05/1992

Président : Pr Samuel LIMAT

Directeur de la thèse : Pr Eloi MAGNIN

Juges : Pr Fanchon BOURASSET

Dr Soufiane EL OUAZZANI



ANNEE 2023 – n° - 25-23-17

**INTERET DES CANNABINOIDES DANS LE TRAITEMENT DES MALADIES NEURODEGENERATIVES
(ALZHEIMER ET PARKINSON)**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement

le : 22 Mai 2023

Pour obtenir le Diplôme d'État de

DOCTEUR EN PHARMACIE

PAR Nassim NIAZI

Né(e) le 27/05/1992

Président : Pr Samuel LIMAT

Directeur de la thèse : Pr Eloi MAGNIN

Juges : Pr Fanchon BOURASSET

Dr Soufiane EL OUAZZANI



UNIVERSITÉ DE FRANCHE-COMTÉ
U.F.R. SCIENCES DE LA SANTE
BESANÇON

DIRECTEUR	PROFESSEUR THIERRY MOULIN	
DIRECTEURS ADJOINTS	PROFESSEUR XAVIER BERTRAND	DOYEN PHARMACIE
	PROFESSEUR EMMANUEL HAFFEN	DIRECTEUR DES ETUDES
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE	MME CAROLE COINTEAU	

DEPARTEMENT MEDECINE

PROFESSEUR Emmanuel HAFFEN	DIRECTEUR DES ÉTUDES
PROFESSEUR JEAN-PAUL FEUGEAS	ASSESEUR 1ER CYCLE
PROFESSEUR MARIE-FRANCE SERONDE	ASSESEURS 2EME CYCLE
PROFESSEUR CATHERINE CHIROUZE	ASSESEURS 3EME CYCLE
PROFESSEUR THIBAUT DESMETTRE	COORDINATEUR MEDECINE
PROFESSEUR BENOIT DE BILLY	COORDINATEUR CHIRURGIE
PROFESSEUR BENOIT DINET	COORDINATEUR MEDECINE GENERALE

DEPARTEMENT PHARMACIE

PROFESSEUR XAVIER BERTRAND	DOYEN PHARMACIE
PROFESSEUR LHASSANE ISMAILI	DIRECTEUR DES ETUDES
PROFESSEUR SAMUEL LIMAT	COORDINATEURS 3E CYCLE
PROFESSEUR VIRGINIE NERICH	

DEPARTEMENT MAÏEUTIQUE

BEATRICE LIEGEON VAN EIS (SAGE-FEMME)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
---------------------------------------	----------------------------

DEPARTEMENT ODONTOLOGIE

DOCTEUR EDOUARD EUVRARD (PAST)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
DOCTEUR SOPHIE PECHOUX (PAST)	
PROFESSEUR CHRISTOPHE MEYER	

DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION : ORTHOPHONIE

ALAIN DEVEVEY (MCF)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
PROFESSEUR ELOI MAGNIN	

DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION : KINESITHERAPIE

CHRISTOPHE DINET (KINÉSITHÉRAPIE - BESANÇON)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
ALEXANDRE KUBICKI (KINESITHERAPIE - MONTBELAIRD) (MCF)	
YOSHIMASA SAGAWA (MCF)	

DEPARTEMENT SCIENCES DES METIERS DE LA REEDUCATION : ERGOTHERAPIE/PSYCHOMOTRICITE

GAELE BLERVAQUE (MAST)	COORDINATRICES PEDAGOGIQUES
JULIE LAPREVOTTE (MAST)	

DEPARTEMENT SCIENCES INFIRMIERES

ALINE CHASSAGNE (MCF)	COORDINATEURS PEDAGOGIQUES
CHRISTINE MEYER (SOINS INFIRMIERS IFSI)	
DOCTEUR ANTOINE THIERY-VUILLEMIN (MCU-PH)	
PROFESSEUR FABRICE VUILLIER	COORDINATEUR PEDAGOGIQUE IPA

DEPARTEMENT DE PEDAGOGIE

PROFESSEUR CLEMENT PRATI	RESPONSABLE
PROFESSEUR SEBASTIEN PILI-FLOURY	CENTRE DE SIMULATION
PROFESSEUR BENOIT DINET	
DOCTEUR FRANK VERHOEVEN	
STEPHANIE PARIS (MAÏEUTIQUE)	
MARC PUDLO (PHARMACIE)	
ALAIN DEVEVEY (REEDUCATION)	
VERONIQUE GRATTARD (REEDUCATION)	
LAURENCE GANDON (INFIRMIER)	

RELATIONS HUMAINES DE L'UFR

PROFESSEUR SYLVIE NEZELOF	ASSESEUR
---------------------------	----------

COMMISSION SCIENTIFIQUE DE L'UFR

PROFESSEUR VIRGINIE WESTEEL	ASSESEUR RECHERCHE - PRESIDENTE
PROFESSEUR FREDERIC AUBER	VICE-PRESIDENT

CHARGES DE MISSIONS

<i>FORMATION CONTINUE</i>	COORDINATEURS
	MME SYLVIE DEVAUX (MCF)
<i>HISTOIRE DE LA MEDECINE</i>	COORDINATEURS
	PROFESSEUR LAURENT TATU
	DOCTEUR PHILIPPE MERCET
<i>RELATIONS INTERNATIONALES</i>	COORDINATEURS
	PROFESSEUR KATY JEANNOT
	DOCTEUR SOPHIE BOROT (MCU-PH)
	DOCTEUR OLEG BLAGOSKLONOV (MCU-PH)
<i>ALUMNI-USB</i>	COORDINATEUR
	PROFESSEUR GILLES CAPELLIER
	PROFESSEUR GABRIEL CAMELOT (EMERITE) PRESIDENT HONORAIRE

MÉDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	Olivier	ADOTEVI	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	AUBER	CHIRURGIE INFANTILE
M.	François	AUBIN	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
M.	Sébastien	AUBRY	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE (DISPONIBILITE)
M.	Jamal	BAMOULID	IMMUNOLOGIE
Mme	Cindy	BARNIG	PNEUMOLOGIE
Mme	Djamila	BENNABI	PSYCHIATRIE ADULTES
M.	Guillaume	BESCH	ANESTHESIE REANIMATION
M.	Frédéric	BIBEAU	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
Mme	Alessandra	BIONDI	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Christophe	BORG	CANCÉROLOGIE
M.	Hatem	BOULAHDOUR	BIOPHYSIQUE ET MÉDECINE NUCLÉAIRE
M	Gilles	CAPELLIER	MÉDECINE INTENSIVE RÉANIMATION
Mme	Catherine	CHIROUZE	MALADIES INFECTIEUSES
M.	Romain	CHOPARD	CARDIOLOGIE
M	Sidney	CHOCRON	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
Mme	Cécile	COURIVAUD	NÉPHROLOGIE
M.	Siamak	DAVANI	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
M.	Benoît	DE BILLY	CHIRURGIE INFANTILE
M.	Eric	DECONINCK	HÉMATOLOGIE
M	Eric	DELABROUSSE	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MÉDICALE
M.	Thibaut	DESMETTRE	MÉDECINE D'URGENCE
M.	Vincent	DI MARTINO	HÉPATOLOGIE
M.	Didier	DUCLOUX	NÉPHROLOGIE
M.	Jean-Paul	FEUGEAS	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
M	Patrick	GARBUIO	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
M.	Emmanuel	HAFFEN	PSYCHIATRIE d'ADULTES
M.	Georges	HERBEIN	VIROLOGIE
M.	Bruno	HEYD	CHIRURGIE GÉNÉRALE
M.	Didier	HOCQUET	HYGIÈNE HOSPITALIÈRE
Mme	Katy	JEANNOT	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
M	François	KLEINCLAUSS	UROLOGIE
M.	Paul	KUENTZ	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
M.	Zaher	LAKKIS	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE
M.	Daniel	LEPAGE	ANATOMIE
M.	Eloi	MAGNIN	NEUROLOGIE
Mme	Nadine	MAGY-BERTRAND	MEDECINE INTERNE
M.	Frédéric	MAUNY	BIostatistiques, INFORMATIQUE MÉDICALE
M.	Nicolas	MENEVEAU	CARDIOLOGIE
M.	Christophe	MEYER	CHIRURGIE MAXILLO FACIALE ET STOMATOLOGIE
M.	Fabrice	MICHEL	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION (DISPONIBILITE)
Mme	Laurence	MILLON	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
Mme	Elisabeth	MONNET	ÉPIDÉMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTÉ ET PRÉVENTION (RETRAITE LE 01/11/22)

M.	Thierry	MOULIN	NEUROLOGIE
M	Sylvie	NEZELOF	PÉDOPSYCHIATRIE
M	Laurent	OBERT	CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
M.	Andréas	PERROTTI	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE
M.	Sébastien	PILI-FLOURY	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
M.	Gaël	PITON	MEDECINE INTENSIVE REANIMATION
M.	Clément	PRATI	RHUMATOLOGIE
M	Jean-Luc	PRETET	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Rajeev	RAMANAH	GYNÉCOLOGIE - OBSTÉTRIQUE
M.	Simon	RINCKENBACH	CHIRURGIE VASCULAIRE
M.	Christophe	ROUX	BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M	Emmanuel	SAMAIN	ANESTHÉSIOLOGIE RÉANIMATION
M.	François	SCHIELE	CARDIOLOGIE
Mme	Marie-France	SERONDE	CARDIOLOGIE
M	Laurent	TATU	ANATOMIE
M.	Laurent	TAVERNIER	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
M.	Thierry	THEVENOT	HÉPATOLOGIE
M.	Laurent	THINES	NEUROCHIRURGIE
M.	Gérard	THIRIEZ	PÉDIATRIE
M.	Antoine	TRACQUI	MEDECINE LEGALE
M.	Pierre	TIBERGHIE	IMMUNOLOGIE
M.	Eric	TOUSSIROT	THÉRAPEUTIQUE
M.	Pierre	VANDEL	PSYCHIATRIE D'ADULTES
M.	Fabrice	VUILLIER	ANATOMIE
Mme	Lauriane	VULLIEZ COADY	PEDO-PSYCHIATRIE
Mme	Lucine	VUITTON	GASTRO-ENTEROLOGIE
M.	Daniel	WENDLING	RHUMATOLOGIE
Mme	Virginie	WESTEEL-KAULEK	PNEUMOLOGIE

PROFESSEURS EMÉRITES

M.	Jean-Luc	BRESSON	BIOLOGIE ET MÉDECINE DU DÉVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION
M.	Jean-Luc	CHOPARD	MEDECINE LEGALE
M.	Alain	CZORNY	NEUROCHIRURGIE
M.	Bernard	DELBOSC	OPHTALMOLOGIE
M.	Gilles	DUMOULIN	PHYSIOLOGIE
M.	Dominique	FELLMANN	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
M.	Georges	MANTION	CHIRURGIE GÉNÉRALE
Mme	Christiane	MOUGIN	BIOLOGIE CELLULAIRE
M.	Bernard	PARRATTE	ANATOMIE
M.	Patrick	PLESIAT	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
M.	Daniel	SECHTER	PSYCHIATRIE D'ADULTES
Mme	Dominique	VUITTON	IMMUNOLOGIE

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	Clotilde	AMIOT	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
Mme	Anne-Pauline	BELLANGER	PARASITOLOGIE
M.	Matthieu	BEREAU	THERAPEUTIQUE
Mme	Sophie	BOROT	ENDOCRINOLOGIE, DIABÈTE ET MALADIES MÉTABOLIQUES
Mme	Malika	BOUHADDI	PHYSIOLOGIE
M.	Kévin	BOUILLER	MALADIES INFECTIEUSES (DELEGATION MISSION D'ETUDE)
M.	Yann	CHAUSSY	CHIRURGIE INFANTILE
M.	Alain	COAQUETTE	VIROLOGIE
Mme	Elsa	CURTIT	CANCÉROLOGIE
M.	Etienne	DAGUINDAU	HEMATOLOGIE
M.	Maxime	DESMARETS	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMISE DE LA SANTE ET PREVENTION
Mme	Anne-Sophie	GAUTHIER	OPHTALMOLOGIE
M.	Quentin	LEPILLER	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE, HYGIENE HOSPITALIERE
M.	François	LOISEL	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
Mme	Elisabeth	MEDEIROS	NEUROLOGIE
M.	Nicolas	MOTTET	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
M	Patrice	MURET	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
Mme	Charlée	NARDIN	DERMATOLOGIE
M.	Fabien	PELLETIER	DERMATO-VÉNÉRÉOLOGIE
Mme	Isabelle	PLUVY	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE (DELEGATION MISSION D'ETUDE)
Mme	Anaïs	POTRON	BACTÉRIOLOGIE - VIROLOGIE
Mme	Lucie	SALOMON DU MONT	CHIRURGIE VASCULAIRE
M.	Antoine	THIERY-VUILLEMIN	CANCÉROLOGIE
M.	Frank	VERHOEVEN	RHUMATOLOGIE
Mme.	Delphine	WEIL- VERHOEVEN	HEPATOLOGIE

ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

M.	Régis	AUBRY	PR associé THÉRAPEUTIQUE
M.	Rémi	BARDET	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Francis	BERTHIER	PR associé ANESTHESIE-REANIMATION
Mme	Anne-Lise	BOLOT	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Benoit	DINET	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Edouard	EUVRARD	PR associé CHIRURGIE ORALE (ODONTOLOGIE)
M.	Chong Hun Stephano	KIM	PR associé ONCOLOGIE
Mme	Aurore	LEBEAU-JEUNET	MCF ASSOCIE MEDECINE GENERALE
M.	Thierry	LEPETZ	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	José-Philippe	MORENO	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Jean-Michel	PERROT	PR associé MÉDECINE GÉNÉRALE
M.	Thomas	RODRIGUEZ	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE
Mme	Esther	SZWARC	MCF associé SANTE AU TRAVAIL
Mme	Anne-Lise	TREMEAU	MCF associé MÉDECINE GÉNÉRALE

PHARMACIE

PROFESSEURS

M.	Xavier	BERTRAND	MICROBIOLOGIE - INFECTIOLOGIE
Mme	Céline	DEMOUGEOT	PHARMACOLOGIE
Mme	Francine	GARNACHE-OTTOU	HÉMATOLOGIE
Mme	Corine	GIRARD	PHARMACOGNOSIE
M.	Yann	GODET	IMMUNOLOGIE
M.	Frédéric	GRENOUILLET	PARASITOLOGIE-MYCOLOGIE
M.	Yves	GUILLAUME	CHIMIE ANALYTIQUE
M.	Lhassane	ISMAILI	CHIMIE ORGANIQUE
M.	Samuel	LIMAT	PHARMACIE CLINIQUE
M.	Frédéric	LIRUSSI	PHARMACOLOGIE - TOXICOLOGIE
M.	Dominique	MEILLET	PARASITOLOGIE – MYCOLOGIE
Mme	Virginie	NERICH	PHARMACIE CLINIQUE
M.	Yann	PELLEQUER	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Bernard	REFOUVELET	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
M.	Philippe	SAAS	IMMUNOLOGIE
Mme	Marie-Christine	WORONOFF-LEMSI	PHARMACIE CLINIQUE

PROFESSEUR EMÉRITE

Mme	Laurence	NICOD	BIOLOGIE CELLULAIRE
-----	----------	--------------	---------------------

MAITRES DE CONFÉRENCES

Mme	Aurélié	BAGUET	BIOCHIMIE
M.	Arnaud	BEDUNEAU	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Laurent	BERMONT	BIOCHIMIE
M.	Oleg	BLAGOSKLONOV	BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
Mme	Oxana	BLAGOSKLONOV	GÉNÉTIQUE
Mme	Céline	BOUVIER-SLEKOVEC	HYGIENE PREVENTION RISQUES INFECTIEUX
M.	Eric	CAVALLI	CHIMIE PHYSIQUE ET MINÉRALE
MME	Anne-Laure	CLAIRET	SCIENCES DU MEDICAMENT
M.	Jean-Patrick	DASPET	BIOPHYSIQUE
Mme	Sylvie	DEVAUX	PHYSIOLOGIE
Mme	Jeanne	GALAINÉ	SCIENCES BIOLOGIQUES, FONDAMENTALES ET CLINIQUES
Mme	Marie	KROEMER	SCIENCES DU MEDICAMENT ET AUTRES PRODUITS DE SANTE
Mme	Isabelle	LASCOMBE	BIOCHIMIE / ISIFC
Mme	Carole	MIGUET ALFONSI	TOXICOLOGIE
M.	Johnny	MORETTO	PHYSIOLOGIE
M.	Brice	MOULARI	PHARMACIE GALÉNIQUE
M.	Frédéric	MUYARD	PHARMACOGNOSIE
M.	Marc	PUDLO	CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
M.	Florian	RENOSI	SCIENCES BIOLOGIQUES, FONDAMENTALES ET CLINIQUES
MME	Nathalie	RUDE	BIOMATHÉMATIQUES ET BIostatISTIQUES
M.	François	SENEJOUX	PHARMACOGNOSIE
Mme	Perle	TOTOSON	PHARMACOLOGIE

ENSEIGNANTS ASSOCIÉS

M	Lionel	PAZART	PAST PHARMACIE SCIENCES DU MEDICAMENT
Mme	Florence	VAN LANDUYT	PAST PHARMACIE CLINIQUE – OFFICINE

PROFESSIONS DE SANTE

Mme	Aline	CHASSAGNE	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES INFIRMIERES
M.	Alain	DEVEVEY	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES LANGAGE- ORTHOPHONIE
M.	Alexandre	KUBICKI	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES DE REEDUCATION ET DE READAPTATION - KINESITHERAPIE
M.	Yoshimasa	SAGAWA JUNIOR	MAITRE DE CONFERENCES SCIENCES DE REEDUCATION ET DE READAPTATION - KINESITHERAPIE
MME	Geneviève	MERELLE	MAST EN ORTHOPHONIE
MME	Sophie	SALTARELLI	MAST EN ORTHOPHONIE
MME	Christine	BRET-LEGRAND	MAST EN ORTHOPHONIE
MME	Alice	BOULLAUD	PROFESSEUR CERTIFIEE - ERGOTHERAPIE
MME	Gaelle	BLERVAQUE	MAST ERGOTHERAPIE/PSYCHOMOTRICITE
MME	Julie	LAPREVOTTE	MAST ERGOTHERAPIE/PSYCHOMOTRICITE

AUTRES ENSEIGNANTS

MME	Lise	FIARDET	PROFESSEUR AGREGEE ANGLAIS
MME	Vanessa	MARTIN	PROFESSEUR AGREGEE ANGLAIS
M.	Nicolas	MICHAUD	PROFESSEUR AGREGE ANGLAIS
M.	Charles Dale	SANTANA	PROFESSEUR AGREGE ANGLAIS

Mise à jour 8/09/2022

Remerciements

En préambule de ma thèse, il convient de prendre le temps de remercier le jury de sa présence ce lundi 22 mai 2023 à 13H30. Ce jour est et restera un jour particulier pour moi puisqu'il scelle la fin de mes études.

Le professeur Samuel LIMAT, Président du Jury, qui au-delà d'avoir accepté cette fonction saura me faire part de son point de vue sur mon travail.

Le professeur Eloi MAGNIN, Directeur de Thèse, pour m'avoir encadré, conseillé, dirigé tout au long de ma thèse, le tout avec patience et bienveillance.

Le professeur Fanchon BOURASSET, Membre du jury, qui aura une vision avisée sur le sujet du fait de ses compétences.

Le Dr Soufiane EL OUZZANI, Membre du jury, pour son soutien pendant mes années universitaires et ses précieux conseils lors de mon stage de sixième année.

À mes parents, pour leur aide, leur soutien, leur éducation et tout l'amour qu'ils n'ont cessé de me prodiguer tout au long de ma vie. Le chemin a été long pour vous aussi, mais nous voyons enfin le bout de ce tunnel d'études.

Des milliers de pages de remerciement ne saurait vous rendre justice. Aujourd'hui et comme toujours, je n'ai qu'amour et gratitude à votre égard. Votre fils reste votre indéfectible obligé, à la vie, à la mort et à jamais.

À ma sœur et à mon frère, pour nos joies et nos peines partagées, nos moments de complicité et nos disputes animées. Tous ces moments gravés en moi, en nous, le temps ne saura les effacer.

Ma fratrie, un lien du cœur, un lien du sang, non ces termes sont trop faibles pour décrire les liens d'acier qui nous unisse. Votre grand frère sera toujours là pour vous écouter, vous soutenir et vous aimer dans ce long voyage éphémère, qu'on appelle la vie.

À Camile, mon ancien colocataire, mon meilleur ami, mon frère de cœur et d'esprit. Aujourd'hui, éloigné par la distance, les sentiments sincères que j'ai pour toi ne peuvent être altéré. Pour toute la magie que tu as insufflé dans ma vie. A jamais, ton plus fidèle ami. Bahi&Niazi®.

À mes amis d'enfance, Nacim, Lamine, Mohamed, Faouzi, Sofiane, Alan et tant d'autres, pour tous ces bons moments passés, ces rires et ces péripéties. On ne saurait qui l'on est sans savoir d'où l'on vient.

À Sacha, mon ancien colocataire et mon ami. Une année fugace passé ensemble mais une rencontre inoubliable.

À Christelle et Alexandra, deux collègues de travail qui ont su m'accueillir dans mon stage de 6ème année. Christelle, pour sa bienveillance, son énergie et ses bons petits plats. Alexandra, pour ses blagues et sa bonne humeur. On ne pouvait pas avoir de meilleur stage et une meilleure équipe avec Soufiane.

Beaucoup d'autres personnes mériteraient sans doute de figurer dans cette liste, hélas les listes ne sont pas infinies. Je réserve mes ultimes remerciant à la personne qui a accepté de partager ma vie.

À ma femme, Inès, pour son soutien, sa douceur, sa patience et son amour. Déjà plus d'un an que tu as fait de moi le plus heureux des hommes mais cela, tu le sais déjà. Un seul regard vaut mille mots entre nous.

SERMENT DE GALIEN

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Sommaire

Introduction	1
1 La maladie d'Alzheimer et de Parkinson	3
1.1 La maladie d'Alzheimer	3
1.2 La maladie de Parkinson	16
2 Cannabis et système endocannabinoïde	31
2.1 La plante de <i>Cannabis L Sativa</i> et les cannabinoïdes	31
2.2 Le Système endocannabinoïde	53
3 Intérêts et limites des cannabinoïdes dans les maladies neurodégénératives.....	65
3.1 Intérêts et limites dans la maladie d'Alzheimer	65
3.2 Intérêts et limites dans la maladie de Parkinson	85
Conclusion	107

Table des figures

Figure 1 (modifiée) : Activité des cellules gliales dans la neuro-inflammation de la MA.	6
Figure 2: Les chiffres importants de la MA en France.....	7
Figure 3 (modifiée) : Diagramme modélisant la dynamique des modifications des biomarqueurs et de la clinique dans la MA.....	11
Figure 4: Schéma du mécanisme d'action des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	13
Figure 5: Schéma des altérations des voies de transmission dans les noyaux gris centraux chez le parkinsonien	17
Figure 6 (modifiée) : Mécanismes responsables du stress oxydatif dans la MP	20
Figure 7: Dessin des sous espèces de Cannabis L Sativa.....	36
Figure 8: Planche botanique du Cannabis L Sativa.....	38
Figure 9: Photos de trichomes à l'échelle macroscopique (A), microscopique (B) et une représentation schématique (C).....	40
Figure 10 (modifiée) : Structure de quatre phytocannabinoïdes	42
Figure 11 (modifiée) : Structure du noyau résorcinol	43
Figure 12: Concentration du THC par rapport au temps suivant l'absorption selon les tissus	47
Figure 13 (modifiée) : Structure chimique des principes actifs de quatre médicaments utilisant les cannabinoïdes.....	53
Figure 14 (modifiée) : Structure de trois endocannabinoïdes	58
Figure 15: Synthèse de l'anandamide	59
Figure 16: Synthèse du 2-AG.....	61
Figure 17 (modifiée) : Schéma des cibles biologiques du CBD et leurs effets respectifs dans la MA	73
Figure 18 (modifiée) : Effets du THC selon l'âge et la dose.....	78
Figure 19 (modifiée) : Action des cannabinoïdes dans la neuroprotection	94
Figure 20 : Évaluation des biais pour les essais contrôlés randomisés (A) et les essais croisés (B) avec l'outil d'évaluation de risque de biais Cochrane.	102

Table des Tableaux

Tableau 1 (modifié) : Les différents agonistes dopaminergiques ergotés	26
Tableau 2 (modifié) : Les différents agonistes dopaminergique non ergotés.....	27
Tableau 3 : Les limites des cultures in vitro modélisant la MP.	96

Liste des abréviations

Ach : acétylcholine	MA : maladie d'Alzheimer
AEA : arachidonoyléthanolamide	MAGL : monoacylglycérol lipase
AMPC : adénosine monophosphate cyclique	MAPK : Mitogen Activated Protein Kinases
ATP : adenosine triphosphate	Momu : modèles murins
BDNF : <i>brain-derived neurotrophic factor</i>	MP : maladie de Parkinson
BHE : barrière hémato-encéphalique	MPTP : 1-methyl-4-phenyl-tetrahydropyridine
Ca ²⁺ : ion calcium	nAch : neurones cholinergiques
CBD : cannabidiol	NArPE : N-arachidonoyl phosphatidyléthanolamine
CBG : acide cannabigérolique	nDopa : neurones dopaminergiques
CBN : cannabinoïde	NF-KB : <i>nuclear factor-kappa B</i>
COX2 : cyclo-oxygénase 2	nGABA : neurones gabaergique
CYP : cytochromes p450	nGluta : neurones glutamatergiques
CB1r : récepteur 1 aux cannabinoïdes	PA : principe actif
CB2r : récepteur 2 aux cannabinoïdes	pAβ : peptides bêta-amyloïdes
DAG : diacylglycérol	PC12 : cellules issues de phéochromocytomes
DAGlip : diacylglycérol lipase	pGSK-3β : <i>glycogen synthase kinase-3β</i>
DIL : dyskinésies induites par la Levo-Dopa	PIP2 : phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate
eCBs : endocannabinoïdes	PPAR : <i>peroxisome proliferator-activated receptors</i>
EI : effets indésirables	pTau : protéine <i>Tubulin Associated Unit</i>
EMA : <i>European Medicines Agency</i>	RCPG : récepteurs couplés à une protéine G
FDA : <i>Federal Drug Administration</i>	rD1 : récepteur D1 à la dopamine
FAAH : <i>fatty acid amid hydrolase</i>	rD2 : récepteur D2 à la dopamine
GABA : acide γ-aminobutyrique	ROS : espèces réactives de l'oxygène
hpTau : protéine <i>Tau</i> hyperphosphorylées	SEC : système endocannabinoïde humain
ICOMT : inhibiteurs de catécol-O-méthyl transférase	SNC : le système nerveux central
IDDP : inhibiteur dopa-décarboxylase périphérique	TEP : <i>positron emission tomography</i>
IMAO B : inhibiteurs de la monoamine oxydase B	TGFβ : <i>transforming growth factor-β</i>
iNOS : oxyde nitrique synthase inductible	THC : Δ9-tétrahydrocannabinol
iPCs : <i>induced pluripotent stem cells</i>	THCV : Δ9-tétrahydrocannabivarine
IRM : imagerie par résonance magnétique	TNC : troubles neurocognitifs
LCR : liquide céphalorachidien	TRPV : <i>Transient receptor potential vanilloid</i>
L-Dopa : Lévodopa	2-AG : 2-arachidonoyl glycérol
LPS : lipopolysaccharides	6-OHDA : 6-hydroxydopamine

Introduction

La maladie d'Alzheimer (MA) et la maladie de Parkinson (MP) sont respectivement la première et la deuxième maladie neurodégénérative touchant les personnes âgées de plus de 65 ans.

Le vieillissement de la population dans les pays développés, comme la France, ainsi que l'absence de traitements curatifs, augmenteront inévitablement le nombre de cas dans les années à venir, selon les organismes de santé publique. (1)

Les traitements actuels n'ont qu'une visée symptomatique avec des effets indésirables (EI) plus ou moins importants. La recherche des médicaments pouvant prévenir et/ou freiner la progression de la neurodégénérescence est toujours en cours.

Récemment, les cannabinoïdes ont suscité un intérêt croissant en tant que traitement potentiel des maladies neurodégénératives. Les cannabinoïdes sont des composés présents naturellement dans la plante de *Cannabis L Sativa*, qui peuvent se lier à plusieurs cibles pharmacologiques d'intérêt et moduler le système endocannabinoïde humain (SEC). (2)

Dans ce contexte, cette thèse bibliographique propose tout d'abord de résumer les caractéristiques physiopathologiques et cliniques de la MA et de la MP, ainsi que leurs traitements médicamenteux.

Cette thèse fait ensuite un point sur les connaissances actuelles concernant le cannabis et les cannabinoïdes naturels et synthétiques déjà développés, ainsi que sur le rôle physiologique du SEC dans le cerveau et les différentes structures moléculaires qui le compose.

Enfin, cette thèse explore les altérations physiopathologiques du SEC dans les maladies neurodégénératives, ainsi que les intérêts et les limites présentés par les différentes études, sur l'utilisation des cannabinoïdes pour traiter et/ou prévenir la neurodégénérescence et les symptômes de la MA et de la MP.

1 La maladie d'Alzheimer et de Parkinson

1.1 La maladie d'Alzheimer

1.1.1 Physiopathologie

La MA est une maladie neurodégénérative chronique qui entraîne une perte progressive de la mémoire, des capacités cognitives et des fonctions sociales. La MA est la première source des troubles neurocognitifs (TNC) et la forme la plus courante de démence chez la personne âgée. Les TNC légers ne provoquent pas de perte d'autonomie contrairement à la démence. (3)

Historiquement, l'hypothèse cholinergique a été la première envisagée pour expliquer la physiopathologie de la MA.

En effet, l'acétylcholine (ACh) est un des principaux neurotransmetteurs utilisés dans les zones cérébrales contrôlant la cognition et la mémoire, respectivement le cortex et l'hippocampe. Il a été démontré que les sujets atteints de la MA ont une activité cholinergique cérébrale inférieure au sujet sain.

Les neurones cholinergiques (nACh) du noyau basal de Meynert innervent le cortex et l'hippocampe et jouent un rôle essentiel dans les phénomènes cognitifs.

Or, dans la MA, on observe une dégradation des synapses, des axones et une apoptose de ces neurones.

On pense que la neurodégénérescence des nACh du noyau de Meynert occasionne le déficit cholinergique initial dans la MA. Ce déficit conduirait à une altération de la plasticité des neurones du cortex et des autres zones innervées par le noyau de Meynert.

La diminution de la transmission cholinergique peut intervenir à un stade précoce de la maladie. (4)

Cependant elle ne permet d'expliquer à elle seule, la progression de la MA ainsi que les marqueurs lésionnels caractéristiques de celle-ci.

En effet la MA est caractérisée par l'accumulation de peptides bêta-amyloïdes ($pA\beta$) qui se déposent préférentiellement dans l'espace extracellulaire du cortex. Les neurones avec une forte activité synaptique vont libérer plus de $pA\beta$ qui s'agrègent en oligomère et finalement vont constituer des plaques amyloïdes insolubles.

Ces plaques perturbent la transmission synaptique en s'accumulant dans la fente synaptique, ce qui diminue le nombre de synapses corticales fonctionnelles. Ces plaques semblent provoquer une perte neuronale.

Un autre changement pathologique observé dans la MA est la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires composés de protéines *Tubulin Associated Unit* ($pTau$) hyperphosphorylées ($hpTau$). Dans des conditions physiologiques la $pTau$ sert à la stabilisation des microtubules du cytosquelette des cellules. Ces microtubules servent aussi au transport de neurotransmetteur et de nutriment dans le neurone.

Dans la MA, la $hpTau$ s'accumule et forme des neurofibrilles conduisant à la formation de neurites dystrophiques (axones ou dendrites dégénérés entourés de $pA\beta$) et à la neurodégénérescence. On regroupe les pathologies impliquant la $pTau$ sous le terme de tauopathies.

Contrairement aux plaques amyloïdes, les tauopathies débutent dans le lobe temporal médial qui contient l'hippocampe. Les $hpTau$ sont libérées au niveau synaptique et vont contaminer d'autres neurones de proche en proche.

Cependant dans la MA, la tauopathie progresse en dehors du lobe temporal médial uniquement chez les malades qui ont un taux de $pA\beta$ cérébral élevé. Les TNC et la démence reflètent l'expansion séquentielle de la tauopathie aux autres zones du cerveau.(5)

1.1.1.1 Implication de la neuro-inflammation

L'inflammation joue un rôle complexe dans la physiopathologie des maladies neurodégénératives comme la MA. La présence d'une inflammation chronique à bas bruit

dans le cerveau, également connue sous le nom de neuro-inflammation, a été observée chez des patients atteints de MA.

L'une des principales causes de neuro-inflammation dans la MA est l'accumulation de plaques amyloïdes dans le cerveau et d'hpTau.

L'accumulation de ces amas protéiques déclenche l'activation de la microglie, les cellules immunitaires résidentes du cerveau.

La microglie peut être suractivée pendant ce processus. Elle produit des cytokines pro-inflammatoires ainsi que des facteurs pro-oxydatifs, qui peuvent contribuer au dysfonctionnement synaptique, à la mort neuronale et à l'inhibition de la neurogenèse.(6)

Des études récentes indiquent que la microglie peut contribuer au dépôt initial de plaques amyloïdes. La sévérité de la démence dans la MA est corrélée avec l'activation microgliale.

La neuro-inflammation est considérée par certains, comme contribuant de manière égale à la progression de la MA par rapport aux agrégats protéiques. (7)

Les astrocytes sont des cellules macro-gliales spécialisées qui forment la structure de soutien de l'ensemble des neurones du cerveau.

Les astrocytes contribuent au maintien de la barrière hémato-encéphalique (BHE) avec les cellules endothéliales et forment des canaux, qui éliminent les déchets neurotoxiques, y compris les amas de pA β et de hpTau.

Ils permettent le maintien de l'homéostasie des neurotransmetteurs, l'induction de la formation de synapses, et de leur soutien métabolique et neurotrophique.

Dans la neuro-inflammation, les astrocytes passent d'un profil protecteur à un profil nocif. Ils expriment des médiateurs inflammatoires et diminuent la libération de facteurs neurotrophiques, appelés aussi facteur de croissance neuronal. Ils peuvent induire l'apoptose des neurones. Ces astrocytes libèrent du glutamate en excès, conduisant à une excitotoxicité.

Ils peuvent également altérer la fonction de la BHE, ce qui peut entraîner l'infiltration de cellules immunitaires périphériques telles que les lymphocytes T et les macrophages dans le cerveau, contribuant ainsi à une neuro-inflammation chronique.

La neuro-inflammation est considérée comme un facteur d'initiation et développement de la MA. (6)

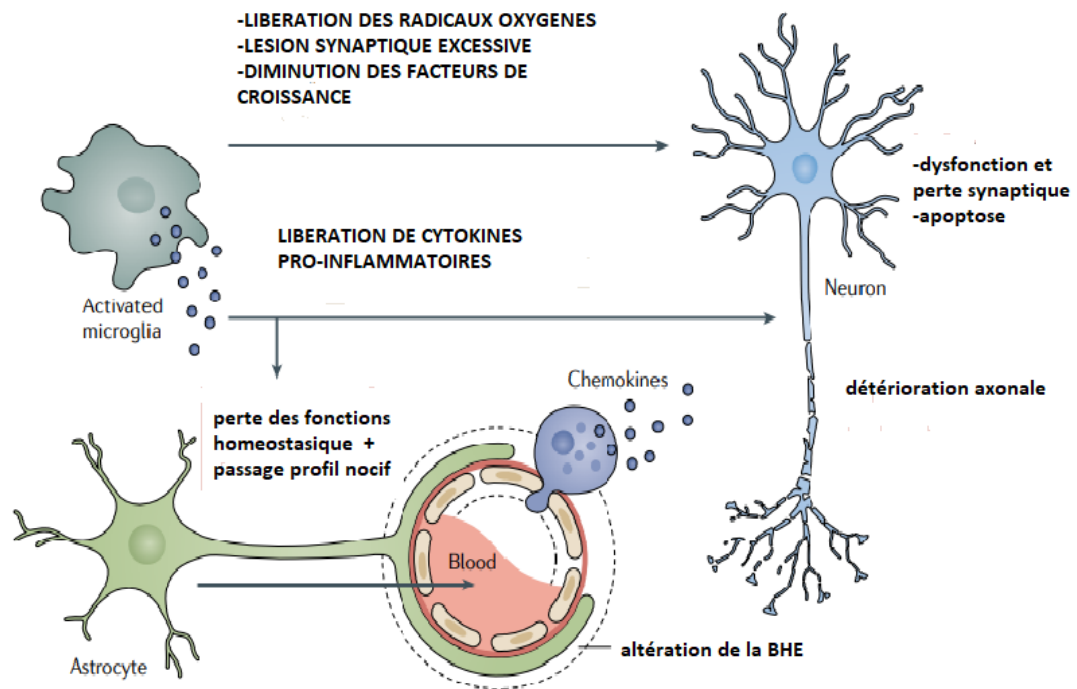


Figure 1 (modifiée) : Activité des cellules gliales dans la neuro-inflammation de la MA.

Source : (6)

1.1.2 Épidémiologie

La MA est un problème de santé publique important qui touche des millions de personnes dans le monde. L'épidémiologie de la MA varie en fonction de la région géographique et de facteurs démographiques tels que l'âge et le sexe. La MA serait responsable des deux tiers des démences toutes sources confondues.

À l'échelle mondiale, la prévalence de la MA augmente à mesure que la population vieillit. Selon l'Organisation mondiale de la santé, le nombre de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer devrait tripler d'ici 2050. En 2019, on estime que 55 millions de personnes sont atteintes de la maladie d'Alzheimer, et ce nombre devrait passer à 139 millions d'ici 2050.

En Europe, la MA est la cause la plus fréquente de démence et la deuxième cause la plus fréquente d'invalidité et de dépendance chez les personnes âgées. Selon un rapport de l'Union européenne, le nombre de personnes atteintes de démence dans l'Union serait de 14 millions soit près d'un quart des démences dans le monde. (8)

En France, la MA est un problème de santé publique important, avec environ 1,2 million de personnes vivant avec la maladie. Le nombre de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer devrait passer à environ 2 millions d'ici 2050. (9)

Concernant l'épidémiologie de la MA selon le sexe, des études ont montré que la prévalence de la MA est plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Cela peut être dû à une combinaison de facteurs, notamment une espérance de vie plus longue. (8)

Globalement, l'épidémiologie de la MA se caractérise par une prévalence croissante à mesure que la population vieillit, avec un impact significatif sur les systèmes publics de santé et de protection sociale. (9)

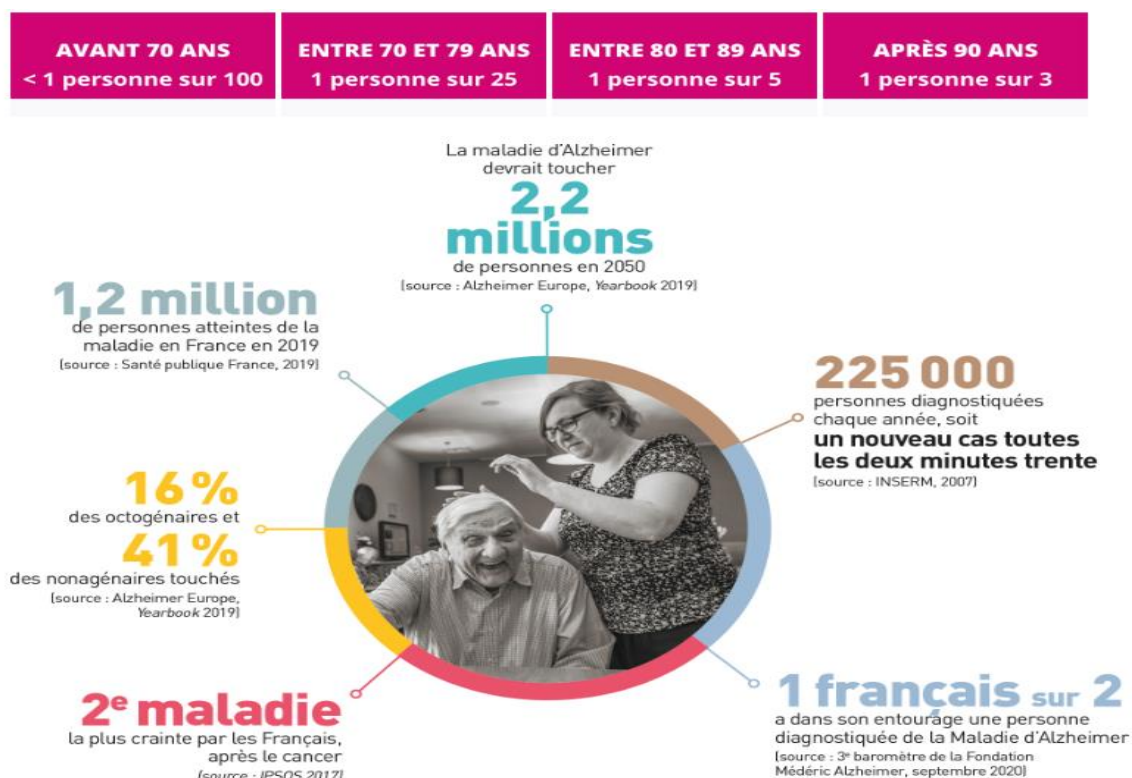


Figure 2: Les chiffres importants de la MA en France

Source : (9)

1.1.3 Signes cliniques

La maladie d'Alzheimer est une forme de démence qui se caractérise par une perte progressive de la mémoire, des capacités cognitives d'autres symptômes.

1.1.3.1 Principaux symptômes cognitifs

Pour décrire les symptômes de la MA, on utilise l'expression les 4 A : il s'agit de quatre manifestations de la maladie qui commencent toutes par un A.

1.1.3.1.1 L'amnésie

L'amnésie qui est en premier lieu, une perte de mémoire des événements récents. C'est ce qu'on appelle, une atteinte de la mémoire épisodique, qui est un des premiers motifs de consultation. Par exemple le malade oublie des personnes rencontrées récemment.

La mémoire procédurale, qui permet d'intégrer et de redéployer "des savoirs faire" comme faire du vélo. Cette mémoire est touchée plus tardivement.

Le malade peut aussi souffrir de désorientations spatiales et temporelles. Par exemple, se repérer dans un environnement familier ou confondre les saisons et les mois.

Enfin, la désorientation temporelle peut aboutir à un télescopage entre souvenir récent et ancien.

Ces phénomènes sont induits par l'atteinte de l'hippocampe, une structure essentielle pour la mémorisation.

1.1.3.1.2 L'aphasie

L'aphasie est un trouble du langage qui entraîne des difficultés à communiquer, allant d'une perte partielle à une perte totale. Ce symptôme inclut des difficultés à trouver les mots et l'utilisation de termes vagues. Le malade formera des phrases incomplètes ou confuses avec

des difficultés à comprendre une conversation. La lecture et l'écriture deviennent difficiles et désorganisées. Enfin l'aphasie peut aller jusqu'au mutisme.

1.1.3.1.3 L'apraxie et les tâches élaborées

Au début de la maladie, les patients peuvent rencontrer des difficultés à effectuer des activités nécessitant de l'attention et de la concentration. Ces tâches élaborées, comme la gestion d'un budget, la préparation des repas, et la conduite sont progressivement abandonnées.

Les patients ont de plus en plus de mal à accomplir plusieurs tâches en même temps et sont facilement distraits.

Ensuite, la MA entraîne des difficultés à effectuer des tâches quotidiennes nécessitant de la coordination et de la dextérité, comme l'écriture et l'utilisation d'appareils électroménagers. Ces tâches, qui ont été apprises auparavant, sont progressivement oubliées.

L'apraxie se manifeste par des difficultés à exécuter des gestes de plus en plus simples, comme utiliser des couverts, mâcher, et s'habiller. L'apraxie survient généralement tardivement dans la MA.

1.1.3.1.4 L'agnosie

L'agnosie est un trouble de la reconnaissance qui survient tardivement dans la MA. Ce trouble est lié à une altération des processus de reconnaissance des stimulus sensoriels (visuels, auditifs, tactiles, olfactifs...). Les patients peuvent présenter des difficultés à reconnaître les visages des proches et des objets, les bruits et les odeurs, ce qui peut entraîner de la confusion, de l'anxiété et de l'isolement. (10)

1.1.3.2 Autres symptômes

Hormis les quatre troubles cognitifs précédemment développés, le malade peut présenter des troubles de l'humeur et du comportement.

Les troubles de l'humeur varient selon les personnes. Ils peuvent se traduire par de l'anxiété, de l'apathie qui est un manque d'intérêt ou de motivation et de la dépression. De plus, ils peuvent entraîner une forte irritabilité ou une euphorie excessive. Ces troubles sont plus souvent rencontrés dans des stades intermédiaires de la MA.

La MA peut provoquer des comportements agressifs ou une désinhibition du malade. Le malade peut avoir des comportements moteurs aberrants, se traduisant par des déambulations entre autres.

Des troubles de l'appétit et du sommeil ainsi que des idées délirantes et des hallucinations (affectant les différents sens) ont été aussi observés. Ces troubles sont plus souvent rencontrés dans des stades avancés de la maladie. (5) (11)

1.1.4 Diagnostic

Le diagnostic des troubles cognitifs est essentiel pour une prise en charge efficace. Lorsqu'un dysfonctionnement ou un déclin cognitif est signalé par un patient, sa famille ou un professionnel de santé, un diagnostic clinique est effectué.

Le processus de diagnostic débute par une évaluation de la présence et de la gravité des troubles cognitifs, à l'aide de différentes échelles de mesures. On peut citer par exemple l'échelle *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*.

La MA n'est pas la seule cause de TNC. Ces troubles peuvent être dus à la dépression ou à un abus médicamenteux par exemple. Chez les personnes atteintes de TNC ou de démence, on effectue une analyse biologique des hormones thyroïdiennes et de la vitamine B12. On recherche aussi des lésions cérébrales structurelles comme des hématomes sous durax. (5)

Plusieurs maladies peuvent faire penser à la MA comme une encéphalopathie vasculaire, les démences à corps de Lewy, les dégénérescences fronto-temporales et la sclérose de l'hippocampe. La MA isolée représente environ un tiers des TNC. Le plus souvent, on observe des pathologies mixtes entre la MA et les autres pathologies précédemment citées. (3)

Pour caractériser la MA, la médecine moderne s'appuie sur la recherche de biomarqueurs couplée à la recherche de lésions par imagerie.

En effet, ces modifications sont observables une vingtaine d'années avant les premiers symptômes. Cette caractérisation est faite sur la base du système ATN un sigle pour Amyloïde, Tau, Neurodégénérescence.

La MA peut être mise en évidence par la diminution de la $pA\beta$ dans le liquide céphalorachidien (LCR) ou l'augmentation de la fixation des traceurs amyloïdes par *positron emission tomography* (TEP).

Ensuite, on peut la caractériser par l'augmentation de la hpTAU dans le LCR et/ou une augmentation de la fixation des traceurs de hpTau sur TEP.

Enfin, une neurodégénérescence peut être montrée par l'augmentation de la pTau totale dans le LCR et l'atrophie cérébrale vue par l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou d'autres procédés d'imagerie. (3) (5)

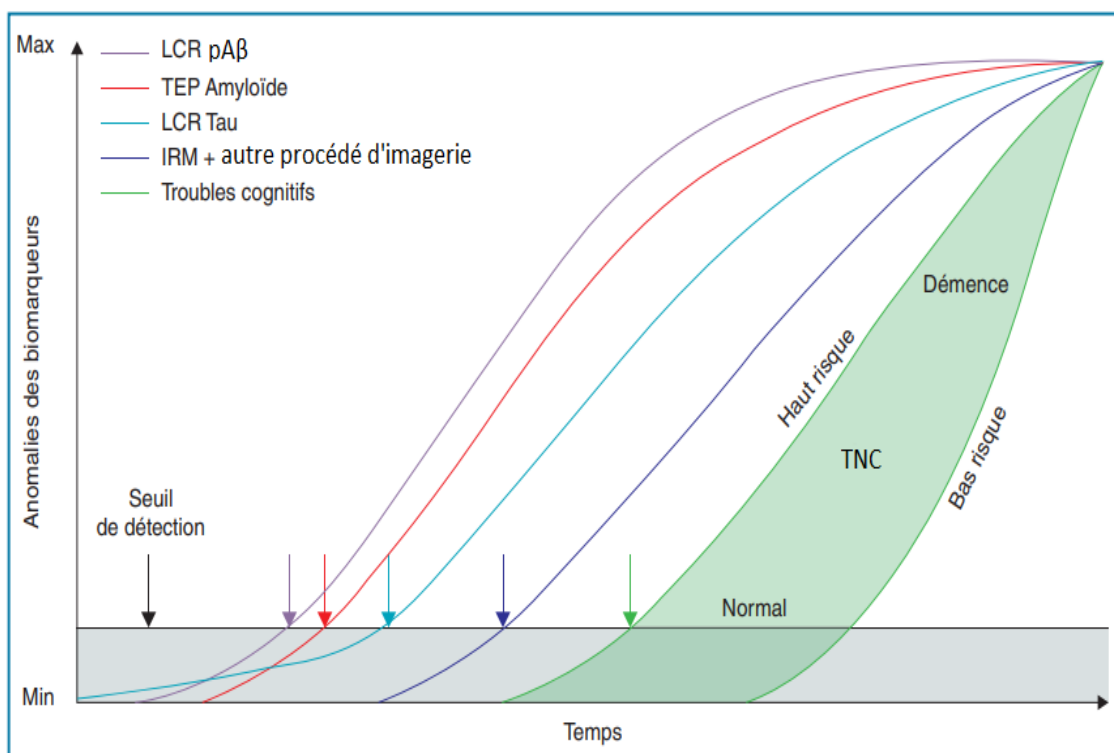


Figure 3 (modifiée) : Diagramme modélisant la dynamique des modifications des biomarqueurs et de la clinique dans la MA

Source : (3)

1.1.5 Traitements médicamenteux

Actuellement, les médicaments utilisés pour traiter de façon symptomatique la MA appartiennent à deux classes thérapeutiques : les inhibiteurs d'acétylcholinestérase et les antagonistes des récepteurs NMDA glutamatergiques.

Cependant, bien que les résultats soient controversés, des études ont montré un faible service médical rendu.

Depuis août 2018, ils ne sont plus remboursés en France et la Haute Autorité de Santé ne recommande plus leur utilisation dans le traitement de la MA, mais ils n'ont pas perdu pour autant leur autorisation de mise sur le marché. La pertinence de l'initiation ou de la poursuite de ces traitements est laissée au prescripteur.

1.1.5.1 Les inhibiteurs d'acétylcholinestérase

En 1970, trois laboratoires britanniques prouvent indépendamment la diminution des taux d'Ach dans le cerveau des sujets atteints de la MA. Suivant l'hypothèse cholinergique de la MA, des laboratoires ont mis au point des médicaments capables d'augmenter la disponibilité de l'Ach. (12)

1.1.5.1.1 Médicaments disponibles

Trois médicaments de cette classe sont disponibles actuellement :

- Donepezil ARICEPT[®] sous forme de comprimé orodispersible ou pelliculé de 5 et 10mg.
- Galantamine REMINYL[®] sous forme de gélule à libération prolongée de 8, 16 ou 24mg.
- Rivagstimine EXELON[®] sous forme de gélule de 1,5 à 6 mg ou sous forme de patch transdermique de 4,6mg/24h et 9,5mg/24h.

1.1.5.1.2 Mécanisme d'action

Toutes ces molécules sont des inhibiteurs compétitifs réversibles de l'enzyme appelée acétylcholinestérase. Elles permettent de limiter la dégradation de l'Ach dans la fente

synaptique par cette enzyme, et d'augmenter la neurotransmission cholinergique dans le cerveau.

On peut noter que la rivagstimine est un inhibiteur pseudo-irréversible dans le sens où la levée de son inhibition est bien plus lente que les deux autres médicaments de sa classe. Cette inhibition plus durable est due à sa nature chimique de carbamate. Elle est aussi un inhibiteur de la butyrylcholinestérase, une enzyme aussi capable de dégrader l'Ach.

La galantamine quant à elle possède une activité de modulateur allostérique des récepteurs nicotiques pré et postsynaptique, en plus de son action sur l'acétylcholinestérase. (13)

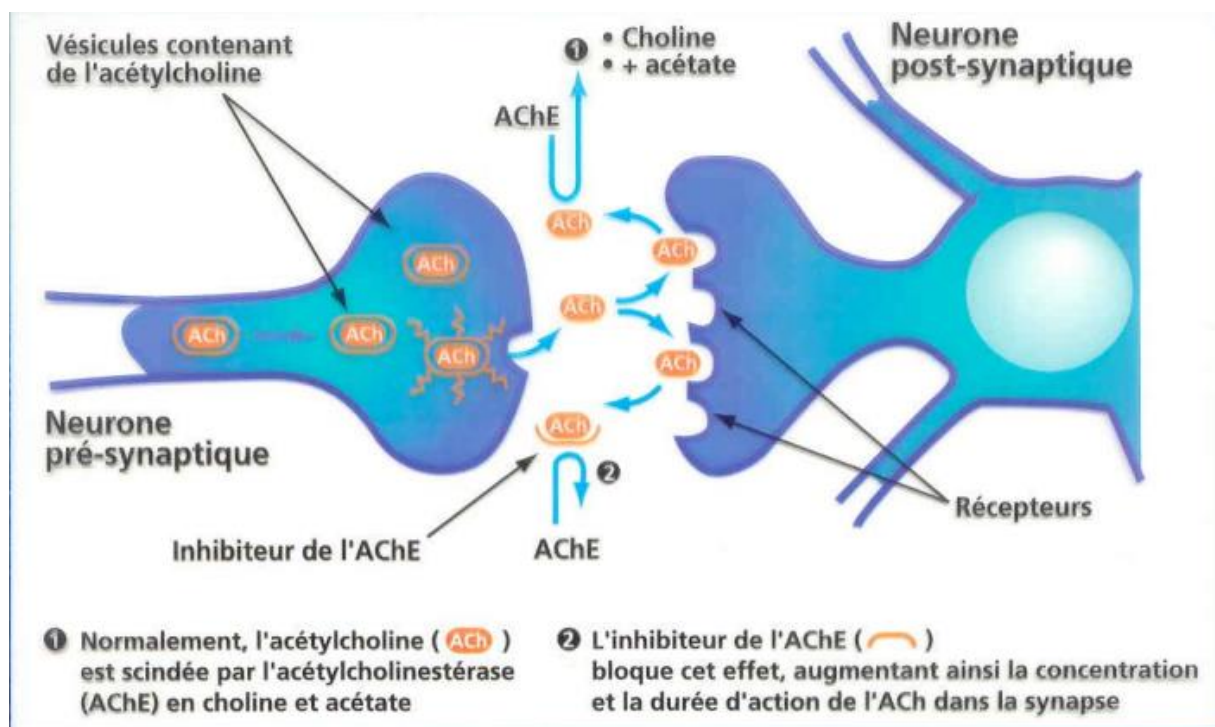


Figure 4: Schéma du mécanisme d'action des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Source : (13)

1.1.5.1.3 Indication

Les inhibiteurs d'acétylcholinestérase sont tous indiqués pour le traitement symptomatique de la MA dans leurs formes légères à modérément sévères.

Seul la rivastigmine à une indication dans le traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères d'une démence à corps de Lewy chez les patients parkinsoniens.

1.1.5.1.4 Effets indésirables (EI)

Globalement les inhibiteurs d'acétylcholinestérase partagent les mêmes EI.

Les EI gastro-intestinaux (nausée, vomissement, diarrhée) sont les plus fréquents en début de traitement. Les patients peuvent aussi souffrir de vertiges et de céphalées ou de crampes musculaires avec ces traitements.

Ces médicaments peuvent fréquemment provoquer des troubles du sommeil, de l'agitation ou parfois des hallucinations. (13)

1.1.5.2 Les antagonistes des récepteurs NMDA glutamatergiques.

1.1.5.2.1 Médicaments disponibles

Un seul médicament de cette classe est disponible pour le traitement de la MA

La mémantine EBIXA® disponible sous forme de comprimés de 10 et 20 mg ou en solution buvable en flacon pompe, chaque pression délivre 5mg de mémantine. (14)

1.1.5.2.2 Mécanisme d'action

Dans des conditions physiologiques, le glutamate, le principal neurotransmetteur exciteur du cerveau, est libéré de façon limitée dans la fente synaptique. Le glutamate se lie aux récepteurs NMDA. Ces récepteurs sont des récepteurs canaux, leur activation conduit à une entrée d'ion calcium dans les neurones.

Dans les maladies neurodégénératives comme la MA ou Parkinson, le glutamate est libéré en excès et se lie aux récepteurs NMDA, ce qui conduit à une entrée excessive d'ion calcium dans les neurones.

L'excès de calcium provoque une hyperstimulation continue et de faible intensité, responsable en partie des symptômes de la MA mais aussi de la neurodégénérescence à plus long terme. Ce phénomène est appelé l'excitotoxicité induite par le glutamate.

La mémantine est un antagoniste voltage-dépendant non compétitif des récepteurs NMDA d'affinité modérée. Elle module les effets des taux pathologiques de glutamate qui pourraient aboutir à un dysfonctionnement neuronal, sans pour autant empêcher la transmission glutamatergique physiologique.

1.1.5.2.3 Indication

La mémantine est indiquée dans le traitement symptomatique de la MA seulement dans les formes modérées à sévères. (13)

1.1.5.2.4 Effets indésirables (EI)

La mémantine peut provoquer fréquemment des EI comme une somnolence, des sensations vertigineuses et des maux de tête. Elle provoque également de la constipation et de l'hypertension artérielle. Dans les formes sévères de la MA, la mémantine peut induire des hallucinations chez le patient. (15)

1.2 La maladie de Parkinson

1.2.1 Physiopathologie

La MP est une maladie neurodégénérative chronique d'évolution lente se caractérisant principalement par des troubles moteurs. La physiopathologie de la MP est connue, elle correspond à une altération de la voie des ganglions de la base encore appelée noyaux gris centraux. Les ganglions de la base sont composés par :

- le putamen et le noyau caudé qui forment le striatum
- la substance noire divisée en deux parties la pars compacta et la pars réticula
- le globus pallidus externe et interne.
- le noyau sous thalamique

Ces structures jouent un rôle déterminant dans la réalisation des mouvements automatiques. La mort des neurones dopaminergiques (nDopa) de la substance noire pars compacta est la cause principale de ces troubles moteurs. En effet ces nDopa projettent sur le striatum et libèrent de la dopamine, un neurotransmetteur essentiel à l'activité normale du striatum. On estime que les premiers symptômes apparaissent au bout de 5 à 10 ans après l'installation de la maladie, lorsque les taux de dopamine ont baissé de 50% dans le striatum.

Dans le striatum on distingue deux voies de transmission du signal, la voie directe et la voie indirecte. Les neurones de la voie directe expriment majoritairement le récepteur D1 à la dopamine (rD1) qui est couplé à une protéine G stimulatrice. Les neurones de la voie indirecte expriment majoritairement le récepteur D2 à la dopamine (rD2) qui est couplé à une protéine G inhibitrice.

Le striatum exerce un tonus inhibiteur par la voie directe sur le globus pallidus interne. Si la concentration en dopamine diminue les neurones de la voie directe sont moins stimulés et ne peuvent plus inhiber le globus pallidus interne.

Au contraire, si les rD2 ne sont plus suffisamment activés, les neurones de la voie indirecte vont être suractivés. Ces neurones vont alors exercer un fort tonus inhibiteur sur le globus

pallidus externe. Cela va conduire à la suractivation du noyau sous thalamique, normalement inhibé par le globus pallidus externe. Le noyau sous thalamique hyperactif va alors surstimuler le globus pallidus interne.

Le manque de dopamine conduit donc à une hyperactivité du globus pallidus interne tant par la voie directe qu'indirecte. Cette hyperactivité va conduire à une diminution de l'activité du thalamus qui est lui-même lié au cortex moteur. Cette diminution de l'excitation des neurones du cortex moteur entraîne les signes cliniques moteurs de la MP. (16)

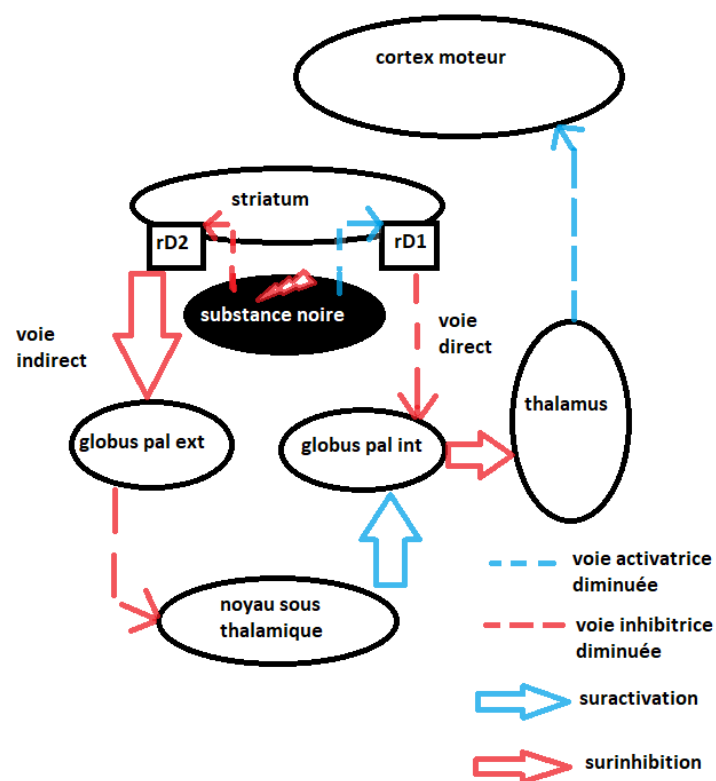


Figure 5: Schéma des altérations des voies de transmission dans les noyaux gris centraux chez le parkinsonien

La perte de dopamine conduit à un déséquilibre entre les différents neurotransmetteurs régulant l'activité des ganglions de la base. En effet, l'activité du striatum ne dépend pas que de la dopamine mais est régulée par un équilibre entre la dopamine et l'Ach. Ce déséquilibre semble lui aussi contribuer aux symptômes moteurs de la MP.

La neurotransmission entre la substance noire pars compacta, le striatum et les autres noyaux est régulée par des neurotransmetteurs comme le glutamate et l'acide γ -aminobutyrique (GABA).

La perte en dopamine tend à augmenter la libération de ces deux neurotransmetteurs (à différents niveaux de la voie directe et indirecte).

Ce déséquilibre des neurotransmetteurs peut s'étendre à d'autres parties du cerveau, entraînant des symptômes non moteurs.

Un déficit en Ach, dans d'autres parties du cerveau, peut être aussi présent et conduit à des symptômes cognitifs chez le patient parkinsonien.

Le déséquilibre affecte aussi des neurotransmetteurs comme la sérotonine et la noradrénaline ce qui peut conduire le malade à développer une dépression entre autres. (17)

Plusieurs mécanismes peuvent être corrélés à la neurodégénérescence des nDopa de la substance noire.

L'accumulation d'alpha-synucleine mal conformée est la constituante protéique majeure des corps de Lewi. Ces corps sont des inclusions cytoplasmiques de 5 à 25 microns, avec un cœur éosinophile dense et sont entourés d'un réseau d'alpha-synucleine. Ces accumulations de corps de Lewi sont neurotoxiques. Cependant ils ne sont pas spécifiques aux nDopa.

L'accumulation d'alpha-synucleine pourrait être due à une altération des organites responsables de la dégradation des protéines et des autres organites. (16) (18)

Une excitotoxicité médiée par la libération excessive de glutamate conduit aussi à des dommages sur les neurones des noyaux gris centraux induisant l'apoptose neurale. (17)

Un dysfonctionnement mitochondrial peut aussi expliquer la neurodégénérescence. En effet, les mitochondries jouent un rôle essentiel dans l'activité bioénergétique des cellules. Une altération de leur fonctionnement se traduit par un stress oxydatif accru et une mort neuronale. Le stress oxydatif accru sera développé dans la partie suivante.

De plus, il existe une neuro-inflammation dans la MP comme dans la MA. Dans la MP, les études post mortem montrent une suractivation de la microglie entraînant la formation de cytokine pro-inflammatoire avec une infiltration de lymphocyte T, à cause d'un stress oxydatif accru entre autres.

Cette suractivation peut être aussi due à l'accumulation d'alpha-synucléine qui a des effets pro-inflammatoires et à la libération de neuromélanine, un pigment donnant sa couleur à la substance noire qui est libérée à la mort des nDopa. (16) (19)

1.2.1.1 Implication du stress oxydatif

Le stress oxydatif est un processus biologique dans lequel les espèces réactives de l'oxygène (ROS) causent une altération de la structure et de la fonction des cellules, provoquant des dommages. Ces dommages oxydatifs peuvent entraîner une altération des protéines et des lipides cellulaires ou des acides nucléiques par exemple.

Le stress oxydatif accru est un phénomène lié à un déséquilibre entre la production excessive de ROS et les mécanismes de défense antioxydants qui sont saturés dans l'organisme.

Dans des conditions biologiques les mitochondries sont responsables de la formation des ROS par les réactions d'oxydoréductions de la chaîne respiratoire. (20)

Cependant dans un contexte pathologique comme la MP, on observe une altération mitochondriale qui semble liée à l'âge, avec une diminution de l'activité du complexe I de la chaîne respiratoire. Cette altération va être particulièrement délétère pour les mitochondries elles-mêmes, puisqu'elle entraîne l'augmentation de la libération de ROS, qui attaque l'ADN mitochondrial puis le neurone en général.

Dans la MP, l'altération des organites ou des enzymes responsables de la dégradation des protéines endommagées par les ROS conduit à la production de protéines aberrantes et dangereuses pour la survie des neurones. Cette altération peut être due à l'action des ROS sur les organites ou par l'agrégation d'alpha-synucléine et/ou des facteurs génétiques.

Le contexte inflammatoire va aussi contribuer à l'augmentation du stress oxydatif. En effet les cellules gliales activées expriment, l'oxyde nitrique synthase inducible (iNOS), une enzyme catalysant la formation d'oxyde nitrique.

L'oxyde nitrique inhibe les complexes I et IV de la chaîne respiratoire, ce qui augmente la dysfonction des mitochondries. La microglie libère aussi des ROS lors de l'inflammation. (21)

De plus l'oxyde nitrique peut former des oxydants puissants et diffusables dans d'autres neurones, en se couplant avec des radicaux libres. (20)

Pour conclure, les neurones possèdent une forte teneur en lipides, associée à une forte activité métabolique, les rendant particulièrement vulnérables aux dommages oxydatifs. Le stress oxydatif accru est un facteur déterminant dans la neurodégénérescence. (21)

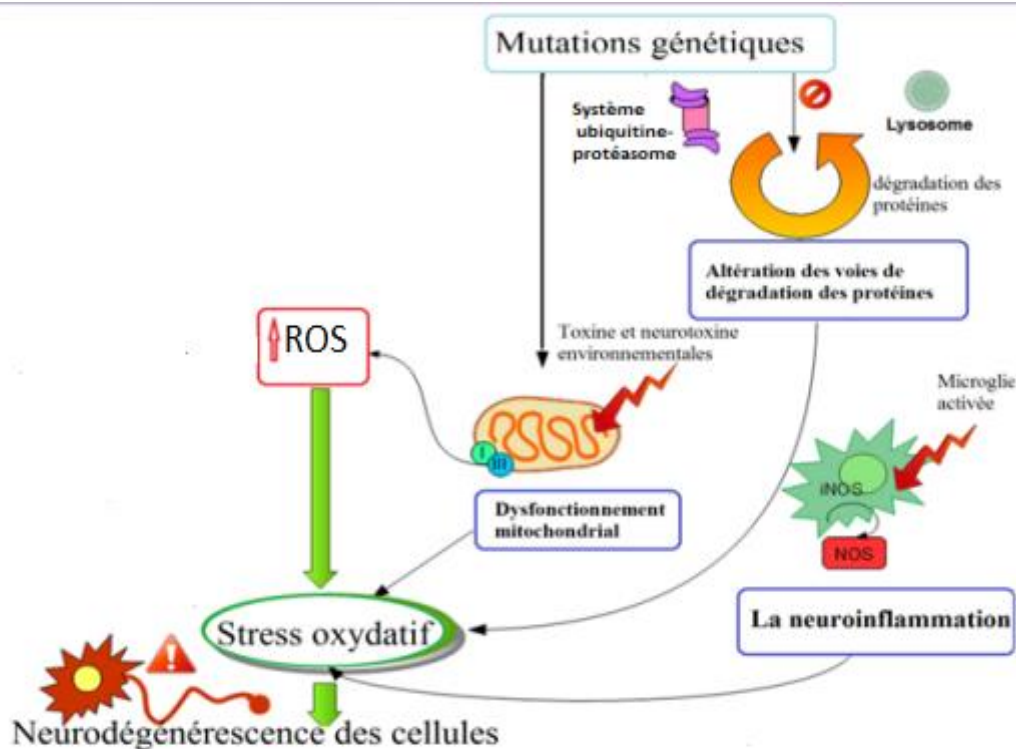


Figure 6 (modifiée) : Mécanismes responsables du stress oxydatif dans la MP

Source : (21)

1.2.2 Épidémiologie

La MP est une maladie liée à l'âge, c'est la seconde maladie neurodégénérative après la MA chez les plus de 65 ans dans le monde avec une incidence et une prévalence qui augmente avec l'âge. Le nombre de patient atteint de la MP dans le monde a plus que doublé en 25 ans passant de 2,5 millions en 1990 à plus de 6 millions en 2016. Avec le vieillissement de la population, en 2050 on estime à 12 millions le nombre de MP.

Au niveau mondial, on peut noter que 25 % des MP sont déclarées avant 65 ans et pour plus de 5 % avant 50 ans.

On estime à plus d'un million de cas le nombre total de personne souffrant de Parkinson en Europe. C'est une cause majeure de situation de handicap chez les personnes âgées.

En France, elle touche 1 % des plus de 65 ans avec un pic à l'âge de 70 ans. On estime qu'il y a entre 120 000 et 150 000 patients sur le territoire français et 8 000 nouveaux cas chaque année.

Outre l'âge, le sexe est aussi déterminant dans la MP, les hommes sont 1,5 à 2 fois plus atteints que les femmes. De plus, elles ont une apparition des premiers symptômes plus tardive que les hommes. (16) (22)

1.2.3 Signes cliniques

1.2.3.1 Symptômes moteurs

La MP se caractérise principalement par une tétrade de symptômes moteurs, qui sont :

- Les tremblements qui se définissent comme une oscillation rythmée autour d'un point fixe. Ils sont souvent les premiers signes moteurs qui apparaissent mais ils ne sont pas présents chez tous les malades. Ces tremblements se produisent surtout au repos ou lorsque le malade tend les bras vers l'extérieur.

- La rigidité qui se définit comme une résistance ou une raideur des muscles. Elle intervient surtout au niveau des membres qui restent fléchis au repos. On parle de rigidité en "tuyau de plombs" dans la MP.

- La bradykinésie qui est une lenteur des mouvements ou dans un cas plus extrême l'akinésie qui est une absence de mouvement. Ces symptômes peuvent intervenir lors de l'initiation ou dans la continuité d'un mouvement.

- L'instabilité posturale qui est une perte de l'équilibre dans une posture assise ou debout. Contrairement au précédent symptôme elle intervient tardivement dans la MP, lorsque les traitements sont insuffisants pour compenser la perte des nDopa. Ce symptôme est responsable de chute et signe une véritable perte d'autonomie chez le patient parkinsonien.

1.2.3.2 Symptômes non moteurs

Avant l'apparition de ces symptômes, on peut observer chez certains patients des symptômes avant-coureurs de la maladie comme une constipation, une anosmie (perte de l'odorat), ou des troubles du sommeil. Ces symptômes ne disparaissent pas après l'apparition des symptômes moteurs.

La MP est accompagnée de symptôme non moteur qui dégrade la qualité de vie du patient. Sans être exhaustif, on peut citer des symptômes :

- D'ordre neuropsychiatrique comme la dépression, l'anxiété, une psychose parfois accompagnée d'hallucination ou de trouble de l'attention.

- D'ordre cognitif comme des pertes de mémoires ou de la démence.

- Des troubles du système nerveux autonome se traduisant par des troubles gastro-intestinaux, une incontinence fécale et urinaire, des hypotensions orthostatiques ou une sudation excessive.

- Des troubles du sommeil ainsi que des troubles sensitifs comme des engourdissements ou des paresthésies accompagnés ou non de douleur. (23)

1.2.4 Diagnostic

Le diagnostic de la MP reste difficile et tardif. Le seul diagnostic fiable est l'examen histopathologique post-mortem qui permet de confirmer la présence de corps de Lewy riche en alpha-synucleine et la déplétion des nDopa dans la zone nigro-strié.

Il n'existe pas de biomarqueurs fiables permettant le diagnostic précoce. L'examen histopathologique révèle un diagnostic erroné pour 35 % des patients diagnostiqués avec la MP. (18)

Actuellement le diagnostic de la MP est essentiellement clinique et se base sur l'histoire personnelle du patient, la présence de symptômes moteurs et de la diminution de ces symptômes grâce au traitement par Levo-Dopa.

Des examens complémentaires comme des IRM, des examens sanguins ou des TEP scan sont prescrits, pour faire un diagnostic différentiel. Ils permettent de déterminer s'il y a des causes vasculaires ou tumorales ou si les symptômes sont dus à une autre affection neurologique ou une cause iatrogène. (22) (23)

1.2.5 Traitements médicamenteux

1.2.5.1 La Dopa-thérapie

La MP est caractérisée par une perte des nDopa de la substance noire. La Dopa-thérapie permet de compenser la perte de dopamine dans le cerveau. On utilise la LevoDopa (L-Dopa) qui est le précurseur de la dopamine comme traitement de substitution.

1.2.5.1.1 Médicament disponible

- DUODOPA® Levodopa + IDDP (Carbidopa) en gel administré par sonde entérale dans la MP avancée, il est indiqué pour les fluctuations motrices.
- SINEMET® Levodopa + IDDP (Carbidopa)
- MODOPAR® Levodopa + IDDP (Benzérazide)

Les inhibiteurs de la dopa-décarboxylase périphérique (IDDP) augmentent la biodisponibilité centrale de L-Dopa ce qui permet de diminuer les doses et d'améliorer la tolérance en diminuant les EI périphérique de la L-Dopa.

Ces médicaments agissent principalement sur l'akinésie et la rigidité mais ont peu d'efficacité sur les tremblements. (24)

1.2.5.1.2 Mécanisme d'action

La dopamine ne peut pas traverser la BHE et atteindre le cerveau ; c'est la L-Dopa, son précurseur qui est utilisé en association avec des IDDP.

Les IDDP vont empêcher la transformation de L-Dopa en dopamine au niveau périphérique. En effet la dopamine est majoritairement absorbée au niveau périphérique et seule une faible quantité atteint le cerveau.

La L-Dopa est une pro drogue et sera métabolisée en dopamine qu'après avoir franchi la BHE. Les IDDP quant à eux, sont incapables de traverser la BHE et ne réduisent pas à la production de dopamine dans le cerveau. (24)

1.2.5.1.3 Indication

C'est un traitement symptomatique initié en première intention chez le patient parkinsonien de plus de 70 ans présentant un handicap fonctionnel.

L'efficacité de la dopa thérapie est limitée dans le temps. Son efficacité pour limiter les symptômes de la MP est d'environ dix ans, c'est pourquoi son utilisation est discutée chez les patients jeunes.

Elle est initiée chez le patient de moins de 70 ans que s'il y a une intolérance aux agonistes dopaminergique. (23) (24)

1.2.5.1.4 Effets indésirables

La Dopa thérapie peut avoir plus EI à court terme et à plus long terme.

Les EI sont soit périphériques (dû à une décarboxylation périphérique mais réduit par les IDDP), avec des hypotensions à faibles doses ou une hypertension et arythmie à fortes doses, des troubles digestifs et vomissements, des atteintes hépatique et une coloration des urines.

Soit, ces EI peuvent être centraux, avec des complications motrices (fluctuations motrices et dyskinésie) ou des complications non motrices comme des troubles psychiques (hallucination, psychoses, confusions, insomnies), voire une addiction aux jeux et une hypersexualité.

On remarque que les EI moteurs sont rencontrés par les patients qui utilisent la Dopa-thérapie au long cours.

En effet la marge thérapeutique de la L-Dopa diminue avec le temps et l'évolution de la MP. Les pics plasmatiques entraînent des dyskinésies induites par la L-Dopa (DIL) alors que des fluctuations motrices (akinésie et rigidité) apparaissent en début et fin de dose. Les DIL correspondent à des mouvements anormaux et involontaires de type choréique, ballique et dystonique.

Normalement l'activité du striatum est régulée par le thalamus et le cortex moteur, afin que le striatum régule l'activité des noyaux gris centraux. Ce mécanisme permet la sélection et l'adaptation du contrôle des mouvements.

Au cours de la Dopa-thérapie, on observe une plasticité excessive des neurones du striatum conduisant à des connexions aberrantes avec une hyperactivation glutamatergique cortico-striatale et une altération moléculaire des ganglions de la base.

Cette altération correspond à une surexpression des rD1 et des modifications des voies de signalisation. Ensemble, ces modifications contribuent à l'apparition des DIL. (25)

1.2.5.2 Les agonistes dopaminergiques

1.2.5.2.1 Les agonistes dopaminergiques ergotés

Ces agonistes sont tous issus de l'ergoline et vont agir au niveau des récepteurs dopaminergiques striataux. Ils peuvent être initiés en monothérapie chez le patient jeune de moins de 65 ans ou en complément de la Dopa-thérapie dans un MP plus avancée.

Cependant à cause de leur EI et des suivis particuliers de ces traitements, on leur préfère aujourd'hui les agonistes synthétiques non ergotés.

Le tableau 1 résume les avantages et inconvénients de l'utilisation des agonistes dopaminergique ergotés.

Tableau 1 (modifié) : Les différents agonistes dopaminergiques ergotés

Sources : (26) (27)

Dénomination commune internationale et spécialité	Posologie et voie d'administration	Avantages	Inconvénients	Indication
Bromocriptine PARLODEL®	10 à 40 mg/j en 3 prises par voie orale	Utilisable en monothérapie au début de la MP, de retardé l'utilisation de la L-Dopa et l'apparition de complication motrice. Peuvent être utilisés en soutien de la Dopa-thérapie (action rapide) à un stade avancé de la MP.	EI dopaminergiques : Hypotension, œdème, nausées, vomissements, troubles psychiatriques et du sommeil. EI spécifique : Fibrose pulmonaire et cardiaque nécessitant un suivi particulier Moins bien toléré que la L-Dopa.	-En première intention (monothérapie) - En association avec la L-Dopa (fluctuations motrices)
Lisuride DOPERGINE®	0,8 à 2 mg/j en 3 à 4 prises par voie orale			- En association précoce avec la L-Dopa pour retarder l'apparition des fluctuations motrices ou en association tardive
Pergolide CELANCE®	0,75 à 5 mg/j en 3 prises par voie orale			-En association avec la L-Dopa. Si échec des autres agonistes dopaminergiques

1.2.5.2.2 Les agonistes dopaminergiques non ergotés

Ces molécules à l'exception de l'apomorphine sont indiquées en traitement de première intention chez le sujet de moins de 65 ans. Ils permettent de retarder l'utilisation de la L-Dopa et donc de prévenir l'apparition de complication motrice liée à la Dopa-thérapie.

Ces molécules restent moins efficaces sur les symptômes moteurs de la MP, mais peuvent être associées à la Dopa-thérapie pour diminuer les fluctuations motrices grâce à leur délai d'action rapide.

Les EI dopaminergiques sont les mêmes que leurs homologues ergotés mais ils ne présentent pas les risques de fibrose de ces derniers et nécessitent donc moins de suivi. On peut leur associer des molécules comme l'amantadine pour lutter contre la somnolence diurne ou le domperidone pour les nausées et vomissements.

Tableau 2 (modifié) : Les différents agonistes dopaminergique non ergotés

Sources : (27) (28)

Dénomination commune internationale et spécialité	Posologie et voie d'administration
Ropinirole REQUIP®	6 à 24 mg/j en 3 prises par voie orale.
Pramipexole SIFROL®	0,264 à 3,15 mg/ j en 3 prises par voie orale.
Piribédil TRIVASTAL®	80 à 250 mg/j en 3 à 5 prises par voie orale.
Rotigotine NEUPRO®	2 à 8 mg/j par voie transdermique.
Apomorphine APOKINONE®	Agit en 10 minutes après injection sous-cutanée d'une dose de 1 à 10 mg Peut s'administrer en en continue de 50 à 200mg/jour.

L'APOKINON® correspond au traitement d'appoint des fluctuations sévères d'activité de la L-Dopa au cours de la MP (phénomène "on-off").

L'injection se fait lors des phases "off" (akinésie et rigidité). L'apomorphine a cependant un fort pouvoir émétisant, peut provoquer des hypotensions et des comportements addictifs et psychotiques chez certains patients. Elle peut provoquer des dyskinésies dose dépendante. (25)

1.2.5.3 Les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO B)

Cette classe de médicament repose sur l'inhibition irréversible et sélective de la monoamine-oxydase B chargée de dégrader les catécholamines comme la dopamine. Les IMAO B permettent d'augmenter la biodisponibilité de la dopamine et de diminuer sa recapture. De plus il semble qu'ils ont une action antioxydante et neuroprotectrice.

Ils sont indiqués en première intention en association avec les agonistes dopaminergiques non ergotés chez le sujet jeune de moins de 65 ans ou en traitement adjuvant de la Dopa-thérapie au stade des fluctuations motrices.

Les médicaments disponibles sont la rasagiline AZILECT® et la sélégiline DEPRENYL® deux inhibiteurs irréversibles. Récemment une nouvelle molécule a été développée, la safinamide qui est un inhibiteur réversible et sélectif de la MAO B, uniquement indiqué en association avec la L-Dopa et d'autre antiparkinsonien chez le sujet présentant des fluctuations motrices intermédiaires ou importantes. (23) (25) (29)

1.2.5.4 Les inhibiteurs de catécol-O-méthyl transférase (ICOMT)

Les ICOMT permettent de diminuer la dégradation périphérique de la L-Dopa en 3-O-méthylDopa grâce à une inhibition sélective. Ils permettent d'augmenter la demi-vie plasmatique de la L-Dopa ainsi que sa biodisponibilité cérébrale.

Ils sont indiqués seulement en association avec la L-Dopa chez le sujet présentant des fluctuations motrices en fin de dose. Ils permettent de diminuer les doses de L-Dopa et d'augmenter les périodes "on".

Les médicaments disponibles sont l'entacapone COMTAN® seul ou directement en association avec la L-Dopa et le carbidopa sous le nom de STALEVO®, ainsi que le tolcapone TASMAR® qui lui a une action périphérique et centrale.

Les EI sont généralement les mêmes que ceux de la L-Dopa mais les ICOMT peuvent augmenter les dyskinésies. Le tolcapone nécessite un suivi hépatique régulier à cause de son hépatotoxicité. (23) (29)

En conclusion de cette partie, la MA et la MP sont les principales maladies neurodégénératives touchant la personne âgée. Avec le vieillissement de la population et le coût des soins pour la collectivité grandissant, ces maladies sont et deviendront plus encore un enjeu de santé publique important dans les prochaines années.

À l'heure actuelle, aucun traitement ne permet de freiner la progression de la neurodégénérescence, conduisant inéluctablement les malades à la perte de leur autonomie.

Cette réalité nous invite à explorer d'autres pistes dans le traitement de ces maladies. Aujourd'hui, les cannabinoïdes (naturels ou synthétiques) modulant le SEC humain font partie des pistes étudiées par la communauté scientifique.

2 Cannabis et système endocannabinoïde

2.1 La plante de *Cannabis L Sativa* et les cannabinoïdes

2.1.1 Histoire du cannabis médicinale

2.1.1.1 Antiquité

Les études en paléobotanique attribuent les premiers contacts entre l'Homme et le cannabis (*Cannabis L Sativa*) il y a environ 12000 ans, près des montagnes de l'Altaï en Asie centrale, ou possiblement en Asie du Sud-Est. Les tribus nomades ont disséminé les graines lors de leurs voyages, popularisant l'utilisation de la plante.

Originellement utilisé pour les qualités textiles de ses fibres, et les qualités nutritives de ses graines et de l'huile produite à partir de celles-ci. Cette hypothèse de la propagation depuis un point central s'appuie sur les similarités de dénomination de la plante à travers les différentes langues antiques et contemporaines.

La découverte des vertus curatives du cannabis est attribuée à l'empereur chinois Shen-Nung aussi appelé le Divin Fermier (2700 av J.C). Cette attribution reste toutefois discutable puisqu'elle est issue d'un corpus de pharmacopée compilé seulement au premier siècle de notre ère.

Dans ce corpus le cannabis est décrit comme un remède pour les douleurs des rhumatismes, les troubles gynécologiques féminins ou encore pour la constipation.

Aujourd'hui encore, les graines de cannabis font partie de la pharmacopée chinoise, utilisée pour leurs propriétés laxatives.

Les propriétés psychoactives des fleurs de cannabis étaient aussi connues des Chinois. L'utilisation religieuse des fleurs fumées dans la Chine antique rappelle son utilisation dans la culture hindouiste.

En effet dans la culture hindoue, le cannabis est l'aliment préféré du dieu Shiva. Des écrits de médecines ayurvédiques datant de mille ans avant J.-C décrivent son utilité contre des maux comme l'anxiété, l'insomnie, les douleurs, les nausées, la spasticité musculaire et son effet

euphorisant. Il était fumé sous forme de sommités florales séchées, appelé Ganja ou de résine récoltée sur les fleurs, appelée Charas.

Dans l'Égypte antique, le papyrus d'Ebers datant de 1500 avant J.C décrit l'utilisation du cannabis comme anti-inflammatoire local. Les Assyriens quant à eux l'utilisaient pour réduire les ecchymoses par voie topique déjà au neuvième siècle avant J.C. quand les Akkadiens l'utilisaient probablement pour traiter la dépression.

Chez les romains, des traités attribués à Pline l'Ancien et à Galien rapportent les qualités antalgique et anti-inflammatoire du cannabis sous forme de décoction.

2.1.1.2 Moyen âge

La conquête musulmane d'une partie de l'Espagne actuel permet de nombreux échanges de connaissances avec l'Europe. En plus de réintroduire de nombreux ouvrages philosophiques grecs dans l'Europe chrétienne, les Arabes enrichissent le savoir médical par leurs expérimentations et les connaissances acquises en Inde.

Ainsi en l'an 1000 environs, le philosophe et théologien Avicenne mentionne dans ses ouvrages le cannabis comme un possible diurétique et un traitement des douleurs auriculaires.

Quand en 1464, le médecin Ibn Al Badri rapporte que l'épilepsie du fils du calife fut traitée exclusivement avec du cannabis mais met en garde sur son potentiel addictif.

2.1.1.3 Du XIX au XX ème siècle

Lors de la colonisation de l'Afrique et de l'Inde par les empires français et britannique, le mouvement orientaliste prend de l'ampleur. De nombreux ouvrages ont été traduits par des académiciens comme Sylvestre de Sacy, suivit par les expérimentations des cliniciens de l'époque.

Parmi eux on peut citer le médecin irlandais William Brooke O'Shaughnessy qui servit en Inde en 1839, décrivant les formes galéniques traditionnelles. O'Shaughnessy expérimenta sur l'animal puis sur les êtres humains différentes préparations inhalées comme le Charas et la Ganja ou par voie orale comme le Majoon, qui est l'appellation indienne du Mah'Jun arabe, une préparation à base de beurre sucré infusé avec des fleurs de cannabis.

Il va plus loin en introduisant de nouvelles formes galéniques orales de cannabis, sous forme de teintures alcooliques, obtenues par macération. Les teintures étaient des formes déjà présentes en Europe et ont participé à la popularisation du cannabis dans la société.

La reine d'Angleterre Victoria l'utilisait pour ses menstruations douloureuses. O'Shaughnessy expose des expérimentations humaines fructueuses sur les rhumatismes, le tétanos, la rage ou encore les convulsions.

Le psychiatre français Jacques-Joseph Moreau de Tours, qui voyagea dans le moyen orient au milieu de XIXème siècle, popularisa aussi l'usage du cannabis. Il expérimenta d'abord sur lui-même et ses étudiants, puis avec des cercles d'intellectuels et d'écrivains comme Théophile Gautier.

En 1845 Moreau publie un livre "Du Hashich et de l'Aliénation mentale". Ce livre expose ses travaux sur les propriétés psychoactives du cannabis, la perte de repères spatiaux temporels, l'ivresse cannabique et la forme de psychose induite par cette plante.

Moreau écrit dans son livre qu'il voit dans le cannabis la possibilité de comprendre les mécanismes internes de la folie et des délires.

À la fin du XIXème siècle des laboratoires comme Merck ou Bristol-Meyers commercialisent des extraits ou teinture de cannabis. Ils sont alors indiqués pour leurs propriétés sédatives, antalgiques et pour leurs effets sur des infections diverses.

Cependant au début du XXème siècle, le cannabis tombe en disgrâce aux yeux de la communauté scientifique. La concentration en principe actif (PA) étant variable selon la variété, la provenance ou encore le mode de préparation, on juge que ces médicaments manquent de reproductibilité et sont peu fiables. À cela s'ajoute le fait que le PA du cannabis n'avait toujours pas été découvert.

Des médicaments synthétisables par l'industrie lui sont préférés dans ses indications. Les barbituriques introduits en 1904 le remplacent dans son indication sédative.

L'aspirine par voie orale et la morphine injectable, contrairement aux teintures de cannabis, le remplace pour leur effet antalgique.

La vaccination contre le tétanos par exemple achève le cannabis dans ses dernières indications.

Finalement le cannabis est criminalisé aux États-Unis en 1937 par la loi *Marihuana Tax Act*. Pour chaque once (28,3 grammes) de cannabis le patient devait payer un dollar si la prise était à des fins médicales et jusqu'à cent dollars pour toute autre raison. Quelques années plus tard le cannabis est retiré de la pharmacopée américaine.

Enfin dans les années 60, l'usage récréatif du cannabis connaît un rebond dans la population américaine. Le président Ronald Reagan déclare sa "guerre contre la drogue".

Le cannabis est ajouté à la liste des drogues illicites, au même titre que l'héroïne aux Etats Unis, et finalement par l'Organisation des Nations Unis.

Sous couvert d'une action de santé publique, le gouvernement américain criminalise des populations utilisant le cannabis comme le mouvement hippie qui était pacifique et contre la guerre du Vietnam, ainsi que la population afro-américaine affiliée au "Mouvement des Droits Civiques", luttant contre la ségrégation raciale pratiquée à cette époque.

Globalement en occident toute étude sur le cannabis devient très compliquée ou impossible.

Cependant en Israël, le professeur Mechoulam et ses collaborateurs continuent leurs recherches sur des échantillons de cannabis saisis par la police.

Le cannabidiol (CBD) avait déjà été isolé depuis 1940, mais laissé de côté car non psychoactif. En 1963, Mechoulam décrit sa structure complète.

En 1964, ils isolent et identifient la structure du principal PA psychoactif du cannabis, le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC). La composante psychoactive du THC est déterminée grâce à des études faites sur des singes puis sur des volontaires sains. (30) (31)

2.1.1.4 Des années 90 à nos jours

En 1990, Matsuda et al réalisent le clonage du récepteur 1 aux cannabinoïdes (CB1r) à partir des cellules du cerveau de rat.

En 1992, Devane et al caractérisent un ligand endogène à CB1r, l'anandamide contraction du mot Sanskrit Ananda qui signifie bonheur et de sa nature chimique d'amide.

En 1993 Munro et al identifie le récepteur 2 aux cannabinoïdes (CB2r) dit périphérique.

Ces découvertes permettent par la suite de caractériser un nouveau système de signalisation, le SEC. (32)

Au XXIème siècle, le statut du cannabis a changé. D'abord interdit dans la quasi-totalité des pays du monde, l'Uruguay légalise son usage médical et récréatif en 2013, suivie par le Canada et des états américains comme le Colorado ou la Californie. (33)

Face au nombre de publications scientifiques croissantes dans le monde, la légalisation de l'usage médical par nos voisins européens et outre Atlantique et la demande grandissante des patients, la France décide en 2018 de mettre en place un comité d'étude sur l'intérêt du cannabis médicale. En 2019 l'Assemblée nationale autorise les premières expérimentations du cannabis médical. Cinq indications sont retenues dont la spasticité dans les maladies neurologiques.

Une étude à l'hôpital de la Timone à Marseille portant sur l'utilisation du cannabis dans la MP entre autres, a débuté en 2019.

Cependant l'indication dans la MA n'a pas été retenue. Le rapport d'évaluation sera remis en septembre 2022 au parlement. (34)

La fin de l'étude est prévue pour mars 2023, la France rejoindra, elle, ses voisins européens dans l'utilisation du cannabis médical ?

2.1.2 Classification du cannabis

Le cannabis fait partie de la famille des *Cannabacéae*, divisée en deux genres : *Humulus*, le houblon fait partie de ce genre et Cannabis dont l'unique espèce représentante est *Cannabis Sativa*.

Pendant longtemps la taxonomie du cannabis a été débattue, la vision poly typique affirme qu'il y a trois espèces distinctes de cannabis. La vision mono typique affirme qu'il n'y a qu'une seule espèce de cannabis mais qu'il en existe bien trois sous-espèces. On détaille ici la version mono typique.

Les trois sous-espèces de cannabis reconnues sont :

- *Cannabis Sativa Sativa*, dont l'origine européenne ou chinoise est discutée par les botanistes. Cette sous-espèce se caractérise par une hauteur pouvant dépasser les 3 mètres, de longues feuilles et des internoeuds très espacés.

- *Cannabis Sativa Indica* plus couramment rencontré en Inde, au Pakistan ou en Afghanistan. Elle se caractérise par une structure beaucoup plus dense, des feuilles larges mais moins longues que la précédente et des internoeuds courts, lui donnant l'aspect de buisson.

- *Cannabis Sativa Ruderalis* originaire de Russie. À la différence des deux précédentes, cette sous-espèce a une floraison qui se déclenche indépendamment du changement de photopériode. (35) (36)

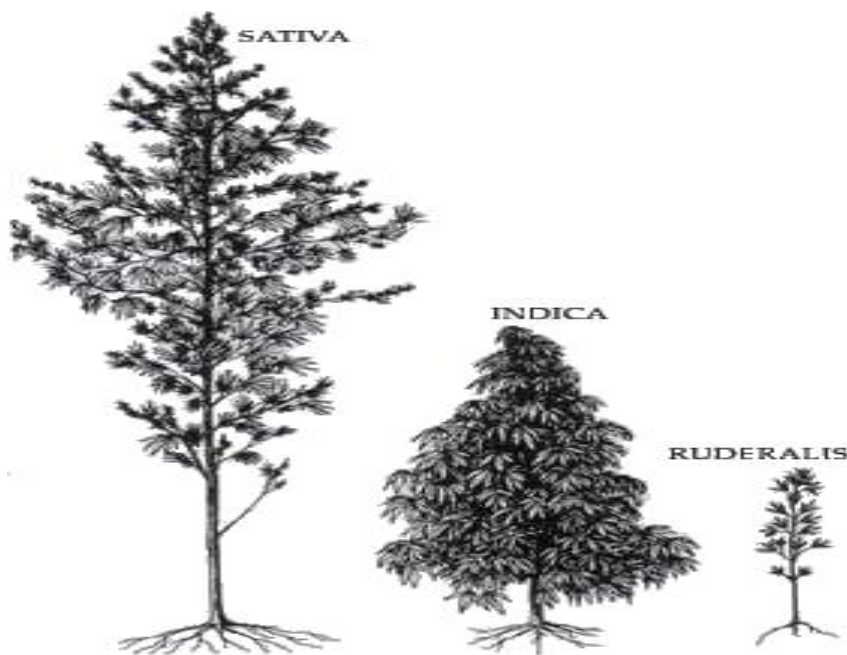


Figure 7: Dessin des sous espèces de Cannabis L Sativa

Source : (36)

La chimiotaxonomie du cannabis est intéressante du point de vue légal et pharmacologique. Elle permet de classer le cannabis en fonction du ratio de concentration en THC et cannabinoles (CBN) par rapport au CBD.

On utilise la formule : $X = ([THC] + [CBN]) / [CBD]$

Si X est supérieur à 10 on a un chimiotype de type 1, appelé aussi type drogue.

Si X est compris entre 0,2 et 10 on a un chimiotype de type 2.

Si X est inférieur à 0,2 on a un chimiotype de type 3, appelé aussi type fibre. C'est le cas du chanvre textile.

Il existe aujourd'hui de nombreux croisements entre sous espèces de cannabis, pouvant appartenir à tous ces chimiotypes. Il est difficile de trouver des cultivars purs représentants une de ces sous-espèces. (36)

2.1.3 Description botanique

2.1.3.1 Aspect macroscopique

Le cannabis est une plante annuelle, herbacée, majoritairement dioïque (les pieds mâles sont distincts des pieds femelles). Cependant, dans des conditions défavorables, la plante peut devenir monoïque (des fleurs mâles et femelles sont sur le même pied), on parle d'hermaphrodisme.

Selon le croisement des variétés et les conditions de culture, la hauteur de la plante peut varier entre 20 centimètres et 6 mètres. Le cannabis est une plante dicotylédone (la graine germée donne une plante à deux feuilles symétriques appelées cotylédons).

La tige est droite, cannelée, et peut se ramifier. Les tiges sont riches en fibre (chanvre textile). Les feuilles sont disposées de façon alternée sur la tige. Elles ont une forme caractéristique, palmatiséquées, formées de trois à treize folioles lancéolées et dentées. Les folioles sont plus petites sur les côtés de la feuille et deviennent plus grandes à mesure qu'on se rapproche de la foliole centrale (la plus grande de la feuille). La feuille a une couleur verte plus ou moins foncée selon la variété.

Le premier tiers apical de la plante porte généralement des feuilles à trois folioles quand les deux tiers suivants portent des feuilles avec beaucoup plus de lancéoles.

La plante mâle est d'aspect grêle, ses fleurs sont composées de cinq sépales et cinq étamines, regroupées en panicules de couleur verte.

La plante femelle est d'aspect plus compact et de taille plus importante. Ses fleurs sont regroupées en cymes compactes et drues entremêlées de feuilles appelées bractées. Les fleurs sont entourées par un calice qui protège un ovaire à deux carpelles.

Il est difficile de reconnaître les pieds femelles et mâles avant la floraison. La floraison est déclenchée par une diminution de la photopériode.

Après la pollinisation, les plantes femelles forment des akènes ovoïdes durs, luisants et marbrés. Les fruits sont appelés chènevis. (37) (38)



Figure 8: Planche botanique du Cannabis L Sativa

Source :(39)

2.1.3.2 Aspect microscopique

Toutes les parties de la plante de cannabis, hormis les racines, sont recouvertes de poils appelés trichomes. De nombreuses autres plantes possèdent ces protubérances.

On peut classer les trichomes selon leur fonction. Les non glandulaires ont un rôle de protection contre les changements de température ou l'évapotranspiration qui menacent la survie de la plante. Les glandulaires plus intéressants au niveau pharmacologique, sont de véritables usines à métabolites secondaires. En effet c'est dans ces trichomes glandulaires que les cannabinoïdes et les terpènes sont formés.

La concentration de trichomes glandulaires est nettement plus importante au niveau des inflorescences et des bractées que sur le reste de la plante.

Les précurseurs des cannabinoïdes servant à la protection de la plante contre les rayons ultraviolets. Leur dégradation en cannabinoïde permet de prévenir des dommages que peut causer ce rayonnement sur les organes reproducteurs de la plante. Les précurseurs acides des cannabinoïdes sont aussi toxiques pour les insectes.

Les terpènes quant à eux sont les molécules odorantes de la plante et servent à repousser les insectes prédateurs. Le ratio entre monoterpène et sesquiterpène modifie la viscosité de la résine. Cette résine sécrétée par les trichomes permet aussi de lutter contre les insectes entre autres.

Les trichomes sont composés d'un pied pluricellulaire de cellules épidermiques supportant un disque de cellules formant la base de la tête sphérique du trichome. Ce disque synthétise les précurseurs des cannabinoïdes et de certains terpènes. Puis ils sont acheminés, grâce à des organites appelés plastides, jusqu'à une vacuole commune.

Cette vacuole est la partie translucide de la tête. Les réactions de décarboxylation induites par les UV et la chaleur, transforment les précurseurs acides en cannabinoïdes neutres, le THC acide en THC et le CBD acide en CBD.

Les cannabinoïdes ne sont pas formés directement dans les cellules mais dans la vacuole car ils sont cytotoxiques pour les cellules de la plante mais aussi pour les insectes. La vacuole permet donc leur synthèse finale et leur stockage.

On peut noter qu'il existe deux sous types de trichomes glandulaires : les trichomes sessiles formés d'un pied court et d'une petite tête et les *Stalked* trichomes formés d'un pied plus long et d'une tête plus large.

La quantité de cannabinoïdes plus importante dans les *Stalked* et leur morphologie plus développée, peut faire penser que les trichomes sessiles sont en réalité des précurseurs de ces derniers. Les trichomes sessiles sont d'ailleurs plus présents sur les fleurs de cannabis immatures et les *Stalked* sur des fleurs matures. (40)

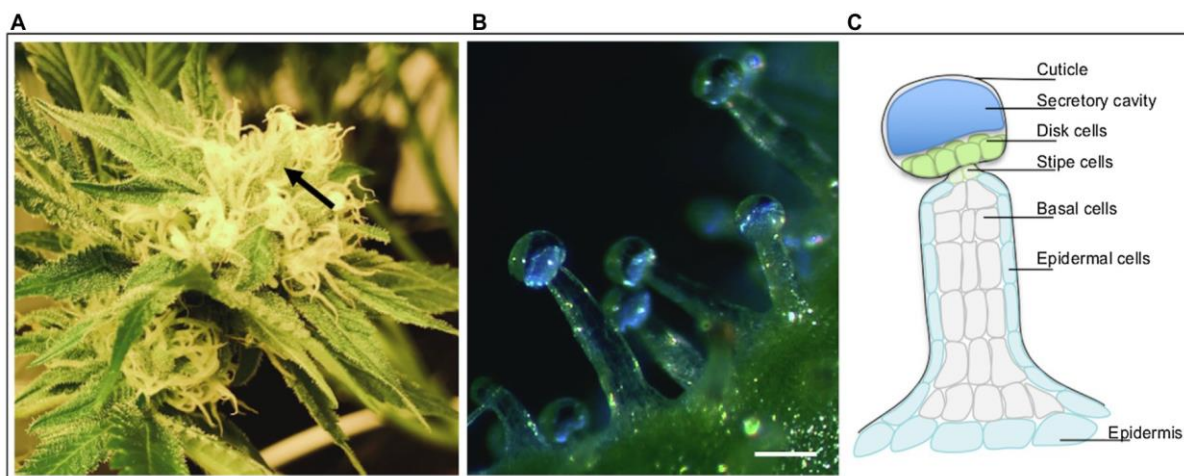


Figure 9: Photos de trichomes à l'échelle macroscopique (A), microscopique (B) et une représentation schématique (C)

Source : (40)

2.1.4 Principes actifs présent dans le cannabis

Parmi tous les composés produits par le cannabis, on peut distinguer trois grandes classes d'intérêt pharmacologique :

- Les phytocannabinoïdes
- Les terpènes
- Les flavonoïdes

2.1.4.1 Les phytocannabinoïdes

On a déjà identifié une centaine de phytocannabinoïdes dans la plante de cannabis.

On les définit comme des molécules exogènes d'origine végétale capables de se lier au récepteur du SEC. Leurs précurseurs sont tous sous la forme d'acide. Leur concentration varie en fonction de la variété et des conditions de culture. Les plus étudiées sont :

- Le THC, cannabinoïde le plus abondant dans la plante. Il est psychoactif et sa concentration oscille entre 0,3 et plus de 20 pourcents selon la variété.
- Le CBD, cannabinoïde qui est le deuxième plus abondant après le THC. Il est non psychoactif mais reste très étudié pour son activité sur les cellules de l'immunité.
- Le CBN est un produit de dégradation du THC dans la plante mature. C'est le deuxième composé psychoactif le plus présent après le THC. Cependant son activité psychoactive reste moins marquée que ce dernier.
- Le cannabichromène est le plus abondant dans la plante de cannabis jeune mais sa concentration peut devenir inférieure à un pourcent dans la plante mature. Il est non psychoactif.
- L'acide cannabigérolique est le précurseur commun de toutes les formes acides des cannabinoïdes précédemment cité. Il peut être présent sous forme de cannabigérol (CBG) en faible quantité dans la plante mature.
- Le Δ 9-tétrahydrocannabivarine (THCV) est non psychoactif à faible dose mais peut moduler les effets secondaires du THC en augmentant certains ou diminuant d'autres. (41)

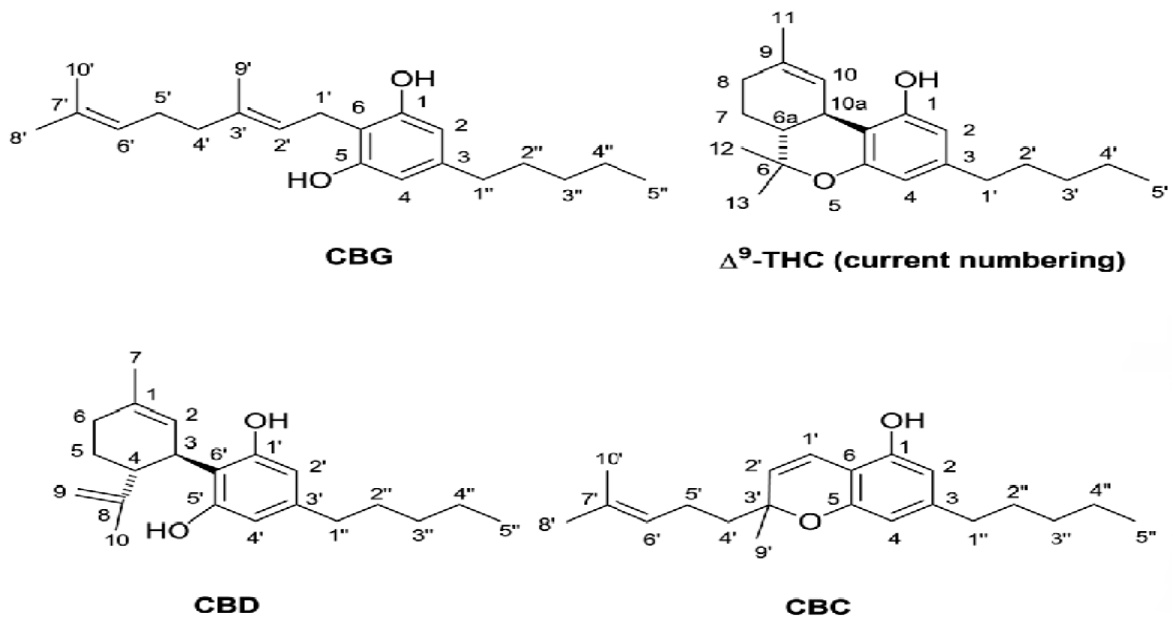


Figure 10 (modifiée) : Structure de quatre phytocannabinoïdes

Source : (42)

2.1.4.2 Les terpènes

On compte plus d'une centaine de terpènes identifiés dans le cannabis, ce sont les métabolites secondaires les plus produits par la plante. Ces molécules odorantes et volatiles sont principalement produites au niveau des fleurs et des feuilles.

Les terpènes sont classés en fonction du nombre d'unité isoprène qui est une chaîne de cinq carbones.

On distingue les monoterpènes composés d'un squelette de dix atomes de carbones, les sesquiterpènes à quinze carbones et les triterpènes à trente carbones.

Le cannabis produit ces trois types de terpènes en quantité variable. Ces molécules ont un intérêt pharmacologique.

Parmi les monoterpènes produits par le cannabis, on peut citer :

- Le D-limonène
- Le β-myrcène
- Le linalol

Ces monoterpènes possèdent plus ou moins tous de potentielles propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et anxiolytiques.

Les sesquiterpènes les plus présents dans le cannabis sont l' α - humulène et le β -caryophyllène. Ce dernier en particulier possède des propriétés anti-inflammatoires et gastro-protectrices. Il peut être considéré comme un cannabinoïde car il est capable de se lier au CB2r.

Les triterpènes sont plus présents au niveau des fibres des tiges et des graines que dans les fleurs et les feuilles contrairement aux deux précédentes classes de terpènes. Le cannabis produit majoritairement de la β -amyrin et du cycloartenol qui possèdent des propriétés antibactériennes et antifongiques en plus d'une activité anti-inflammatoire.

2.1.4.3 Les flavonoïdes

On compte plus d'une vingtaine de flavonoïdes dans le cannabis. Ces molécules font partie des composés phénoliques qui ont des propriétés qui rappellent ceux des terpènes.

Un régime riche en composés phénoliques peut être corrélé avec une diminution de l'incidence de certaines maladies chroniques comme les cancers ou les maladies neurodégénératives.

Parmi les flavonoïdes présents, on peut citer la cannflavine A et B spécifique au cannabis. Ces molécules ont montré un potentiel anti-inflammatoire, par inhibition des prostaglandines E2 et de la 5-lipoxygénase. (41)

2.1.5 Structure des phytocannabinoïdes

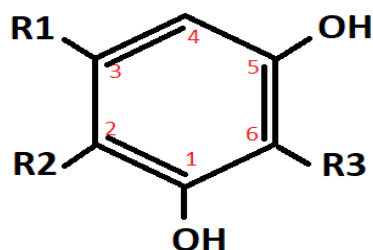


Figure 11 (modifiée) : Structure du noyau résorcinol

Source :(42)

Les cannabinoïdes issus du cannabis possèdent majoritairement une structure commune qui est un noyau résorcinol. On les classe selon la nature des groupements (R1, R2 ou R3 sur la figure 5) qui peuvent se lier à ce noyau commun.

Les phytocannabinoïdes présents dans le cannabis ont une chaîne carbonée alkyle au niveau du groupement R1. Le nombre de carbone de cet alkyle peut différer. La chaîne alkyle peut être composée d'un à cinq carbones, cependant les chaînes à cinq carbones (pentyle) sont majoritaires dans le cannabis. Le nombre de carbone permet de connaître la nature du précurseur utilisé pour former le cannabinoïde (l'acide olivetolique pour une chaîne de cinq carbones par exemple).

Le groupement R2 est une fonction acide. La forme acide est un précurseur du cannabinoïde qui sera neutralisé dans sa forme finale.

En ce qui concerne le groupement R3, il correspond à un isoprényle capable de se cycliser avec le noyau résorcinol ou de former des liaisons avec le groupement hydroxyle du carbone 5. Ce groupement permet aussi de déterminer la classe du cannabinoïde. (42)

2.1.5.1 Relation structure-activité

On prend ici le THC en exemple pour montrer la relation structure-activité avec les CB1r et CB2r.

Le THC est un agoniste partiel de ces deux récepteurs. On a montré que le principal pharmacophore du THC était la chaîne pentyle représenté par le groupement R1 dans la figure 9.

En effet une réduction du nombre de carbone de la chaîne réduit l'affinité, la sélectivité et la puissance du THC pour ces récepteurs. La puissance correspondant à l'affinité d'une molécule est exprimée en termes de quantité nécessaire pour produire un effet d'intensité donnée.

Par exemple en modifiant la chaîne pentyle en propyle, on transforme le THC en THCV. On observe une diminution de 75 % de la puissance sur le CB1r. Au contraire en augmentant la longueur de cette chaîne on augmente l'affinité pour les deux récepteurs.

La suppression ou la modification du groupement hydroxyle sur le premier carbone de la figure, montre une augmentation de la sélectivité du THC pour le CB2r. (43)

2.1.6 Pharmacocinétique des phytocannabinoïdes

La pharmacocinétique des cannabinoïdes est dépendante de leur voie d'administration ainsi que de la nature du composé étudié. On s'intéresse ici au THC et au CBD, les deux composés les plus présents dans le cannabis.

2.1.6.1 Absorption

Le THC et le CBD par voie inhalée ont une pharmacocinétique comparable à la voie intraveineuse en évitant l'effet de métabolisation hépatique. Leur absorption est rapide, des études montrant une détection plasmatique du THC deux minutes après inhalation. Cependant, on observe une différence de biodisponibilité selon la technique du consommateur. Les consommateurs réguliers présentent une biodisponibilité deux fois supérieure aux néophytes, cette différence est due à une meilleure technique d'inhalation.

Quand on parle d'inhalation, on doit distinguer la forme fumée par combustion et l'inhalation par vaporisation. Avec ces deux formes on obtient un pic plasmatique à environ 10 minutes cependant la biodisponibilité diffère. Sous forme fumée, le THC a une biodisponibilité comprise entre 10 et 30 % et le CBD aux alentours de 30 %. Sous forme vaporisée la biodisponibilité des deux cannabinoïdes peut atteindre jusqu'à 60 %.

Cette différence s'explique par la pyrolyse qui intervient lors de la combustion du cannabis (20 à 30 % des pertes), dégradant ces deux cannabinoïdes, par les pertes liées à la fumée secondaire qui n'est pas inhalée (40 à 50 % des pertes) ou dans les restes du mégot si le cannabis a été fumé comme une cigarette.

La forme vaporisée est quant à elle exempte de pyrolyse et de fumée secondaire grâce aux appareils permettant la vaporisation (type VOLCANO ou Mighty). De plus on peut noter que

la forme fumée augmente l'absorption de composés cancérigènes formés lors de la combustion du cannabis.

Par voie orale, ces deux cannabinoïdes ont un pic plasmatique équivalent, compris entre une à deux heures. Leur biodisponibilité semble plus faible que par la voie pulmonaire et peut être très variable selon les individus et la prise de nourriture concomitante (caractère lipophile des cannabinoïdes).

De plus ces cannabinoïdes subissent un fort effet de premier passage hépatique conduisant à la formation de métabolites actifs comme le 11-OH-THC qui a des effets comparables au THC. En comparaison avec la voie inhalée, le pic plasmatique de THC et CBD est obtenu en plus de temps et sera moins important. Cependant la formation de plusieurs métabolites actifs dont les concentrations plasmatiques sont importantes après quelques heures, permet une durée d'action supérieure à la voie inhalée. (44) (45) (46)

2.1.6.2 Distribution

Au niveau plasmatique le THC se lie à plus de 90 % aux protéines, essentiellement des lipoprotéines ou à moindre mesure à l'albumine, et 10 % dans les hématies. Les cannabinoïdes ont un grand volume de distribution et sont distribués rapidement aux organes fortement vascularisés comme les reins, la rate, le cœur, les poumons, et le cerveau. Cela explique leur forte décroissance au niveau plasmatique dans l'heure qui suit l'absorption. Ils sont ensuite distribués dans les organes moins vascularisés puis dans les graisses. Par ailleurs leur nature lipophile permet leur passage dans le lait maternel et le placenta. Lors d'un usage régulier, ils sont stockés par les adipocytes et relargués lentement dans la circulation sanguine.

Au moment du pic d'effet psychoactif, seulement une faible quantité de THC est détectable dans le cerveau. Cela est vraisemblablement dû à la forte vascularisation du cerveau qui permet l'apport mais aussi la sortie du THC du compartiment cérébral. On peut noter que le

11-OH-THC pénètre mieux la barrière hématoencéphalique que le THC car il est lié à l'albumine moins lourde que les lipoprotéines transportant le THC. (44) (45)

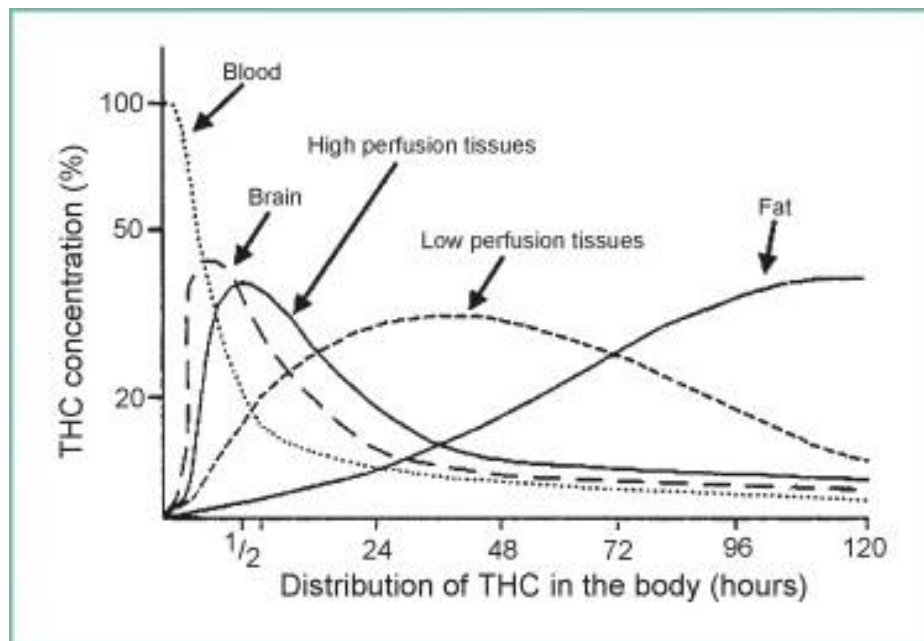


Figure 12: Concentration du THC par rapport au temps suivant l'absorption selon les tissus

Source : (45)

2.1.6.3 Métabolisation

Le métabolisme des cannabinoïdes reste complexe, pour le THC on ne compte pas moins de cent métabolites différents. Le métabolite actif majoritaire du THC étant le 11-OH-THC qui est formé par hydroxylation microsomiale des cytochromes p450 (CYP) hépatique (CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4). Ce 11-OH-THC est ensuite métabolisé en 11-COOH-THC inactif toujours au niveau hépatique.

Par ailleurs d'autres organes exprimant des CYP, comme l'intestin grêle et le cerveau, peuvent métaboliser le THC.

Il est important de noter que la métabolisation des cannabinoïdes dépend de la voie d'absorption. En effet la concentration plasmatique en 11-OH-THC est toujours inférieure à celle du THC lorsqu'il a été absorbé par voie pulmonaire.

Quand il est absorbé par voie orale, il sera hydroxylé par les enzymes de la muqueuse intestinale et lors du premier passage hépatique. Cela conduit à une concentration plasmatique en 11-OH-THC supérieur à celle du THC dans les heures suivant l'ingestion.

Le métabolisme du CBD est lui aussi principalement hépatique, le CBD subit un hydroxylation par les CYP2C19 et CYP3A4 pour donner principalement le 7-OH-CBD. Le rôle des métabolites du CBD reste mal connu encore aujourd'hui. Le 7-OH-CBD est encore métabolisé avant d'être éliminés. (44) (45)

2.1.6.4 Élimination

La demi-vie d'élimination du THC est multiphasique et difficile à estimer. La phase initiale est rapide (quelques dizaines de minutes) et correspond au passage du THC entre le compartiment plasmatique et les adipocytes le stockant. La phase finale est beaucoup plus longue (entre 25 à 36 heures) qui est dû à la redistribution du THC depuis les adipocytes vers le compartiment sanguin. La demi-vie finale d'élimination pour ses métabolites étant encore plus longue. Un consommateur régulier stock dans les tissus adipeux profonds augmentant la demi-vie d'élimination en comparaison avec un consommateur occasionnel.

L'élimination du THC est principalement fécale (65% à 80 %) et urinaire (20 % à 35%). Il est principalement excrété sous forme de 11-COOH-THC glucuroconjugué ou non. En effet après une administration orale, on retrouve 5 % de THC sous forme inchangé dans les fèces et 0,05 % dans les urines. Selon les seuils de détection pour un test urinaire (immuno-analyse) du 11-COOH-THC, un consommateur régulier peut être positif plus d'un mois après la dernière prise de THC.

Le CBD semble suivre la même pharmacocinétique élimination que le THC avec une demi-vie d'élimination finale après inhalation comprise en 24 et 31 heures et par les mêmes voies. (44) (45)

2.1.7 Pharmacodynamie des phytocannabinoïdes.

Les phytocannabinoïdes agissent au niveau physiologique comme les endocannabinoïdes (eCBs) en se liant aux récepteurs du SEC. Ils induisent les mêmes cascades de transduction du signal que leurs homologues endogènes.

Le THC est un agoniste partiel aux CB1r et CB2r, avec une affinité plus marquée pour CB1r. Pour le premier il agit comme un agoniste mais avec une activité moins importante qu'un agoniste complet synthétique. Pour CB2r en tenant compte du statut d'activation du récepteur et en comparaison avec un agoniste complet, le THC agit comme un antagoniste. De plus une utilisation chronique du THC entraîne une désensibilisation de ces récepteurs, entraînant une diminution de la transduction du signal.

Le THC produit des effets physiologiques comme des symptômes psychotiques, une augmentation de l'anxiété, des effets cognitifs avec des perceptions altérées et une diminution de la psychomotricité. Il peut être responsable d'hyperphagie selon la dose administrée. Ces effets sont principalement dus à sa liaison avec CB1r.

Pour sa part, le CBD a une très faible affinité pour les CB1r et CB2r. Il agirait en tant qu'antagoniste de ces récepteurs. Cependant le CBD serait un modulateur allostérique négatif des CB1r, diminuant les effets psychoactifs du THC. Les effets immunosuppresseurs et anti-inflammatoires seraient médiés par l'activité du CBD sur des récepteurs extérieurs au SEC, respectivement par les récepteurs à l'adénosine et à la glycine.

Des études *in vitro* montrent que le CBD peut bloquer la recapture de certains eCBs mais ne permettent pas de l'extrapoler à un modèle vivant.

Le CBN agirait comme un agoniste des CB1r et CB2r avec une plus grande affinité pour CB2r. Cependant son activité sur les CB2r reste débattue selon les études, la dose de CBN utilisé ou la conformation des récepteurs, le CBN peut être aussi un antagoniste.

Le CBN peut être aussi un potentiel agoniste de récepteur canaux cationiques.

Le THCV agit comme un agoniste partiel du CB2r dans les études *in vitro* et *in vivo*. Pour les CB1r, la dose de THCV détermine son action. À faible dose il agit comme un antagoniste mais à plus forte dose il agit comme un agoniste avec des effets psychoactifs. Il peut aussi, comme le CBN, avoir une action sur des canaux cationiques. (44) (47)

2.1.8 Synergie d'action du cannabis

Il existe une synergie d'action entre les différentes classes de PA présentes dans le cannabis pouvant s'expliquer par différents mécanismes d'action :

- Une modification de la pharmacocinétique
- Une activation de pro drogue ou l'inactivation de métabolites actifs
- Des activations synergiques des acteurs de la même cascade de signalisation
- La modulation des récepteurs aux cannabinoïdes

Un exemple de cette synergie d'action est l'utilisation de THC seul contre la spasticité. En effet, le THC utilisé seul soulage moins de la spasticité que l'utilisation d'extrait complet de cannabis selon les patients traités.

Cela peut être expliqué par la présence de cannabinoïdes comme le CBD qui permet au THC de passer plus facilement les membranes et donc d'augmenter la biodisponibilité au niveau des cellules cibles.

La CBD a aussi une action inhibitrice au niveau des cytochromes P450 hépatique chargée de métaboliser le THC en composé inactif. De plus le CBD par une modulation allostérique des CB1r permet de diminuer les effets psychoactifs du THC.

Les terpènes permettent une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique ce qui augmente la biodisponibilité des cannabinoïdes comme le THC au niveau cérébral.

Les flavonoïdes peuvent moduler la pharmacocinétique du THC grâce à l'inhibition de cytochromes hépatiques. (41)

2.1.9 Médicament à base de cannabinoïde

Au cours de ces dernières années, des agences de sûreté du médicament comme l'agence américaine *Federal Drug Administration* (FDA) et l'agence européenne *European Medicines Agency* (EMA) ont délivré des autorisations de mise sur le marché pour des médicaments à base de cannabinoïde. Ces médicaments d'origine synthétique ou naturelle permettent de traiter des maladies diverses.

2.1.9.1 Médicament d'origine synthétique

- Le Marinol® dont le PA est le dronabinol, une forme synthétique du THC présenté en capsule molle prise par voie orale. Il est approuvé par la FDA en 1985 puis par l'EMA pour les indications suivantes ; la perte de poids et l'anorexie des patients atteints par le VIH et pour les nausées/vomissements induits par la chimiothérapie. Il est listé comme un assimilé stupéfiant *Schedule III*.

- Le Cesamet® dont le PA est le nabilone, un analogue structural synthétique du THC présenté sous forme de gélules prises par voie orale. Il est approuvé par la FDA en 1985 puis par l'EMA pour l'indication suivante ; les nausées/vomissements induits par la chimiothérapie.

Sa psycho activité et les effets indésirables similaires au THC lui ont valu d'être classé dans la liste des stupéfiants *Schedule II*.

- L'Acomplia® dont le PA est le rimonabant, un antagoniste synthétique des CB1r présenté sous forme de comprimé pris par voie orale. Il a été approuvé par l'EMA en 2006 puis retiré du marché en 2009.

D'abord indiqué dans la perte de poids des personnes obèses et dans le sevrage tabagique, il fut retiré du marché à cause de ces effets indésirables. Il entraînait des cas de dépressions sévères et augmentait le risque suicidaire entre autres.

Hormis ces trois médicaments, de nombreux cannabinoïdes synthétiques ont été créés pour les études de structure-activité et pour tester l'affinité de ces composés avec les récepteurs

aux cannabinoïdes. On peut citer le WIN55212 un agoniste complet des CB1r et CB2r présentant la plus forte affinité connue à ce jour pour ces deux récepteurs.

2.1.9.2 Médicament d'origine naturelle

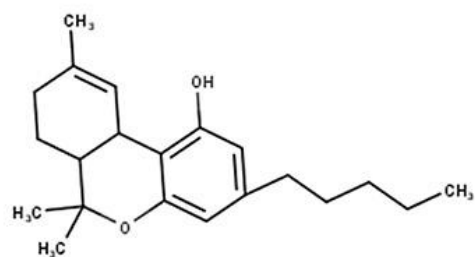
- Le Sativex® dont le PA est le nabiximol, un extrait de THC et CBD tiré du cannabis dans un ratio d'un pour un. Il est présenté sous forme d'un extrait alcoolique à pulvériser sur l'intérieur de la joue. Il est disponible en Europe depuis 2010, indiqué dans le traitement de la spasticité notamment dans la sclérose en plaques.

- L'Epidiolx® qui est un extrait de CBD d'origine naturelle purifié à 98 pourcents. Il est présenté sous forme de solution à prendre par voie orale. La FDA approuve ce médicament en 2018 dans l'indication de convulsion dans certaines formes d'épilepsie grave chez l'enfant. (48)

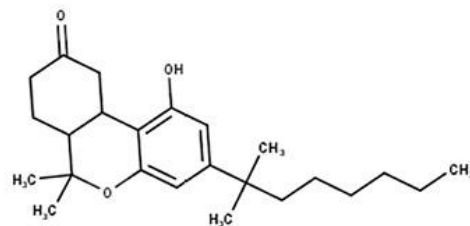
- Le laboratoire hollandais Bedrocan propose depuis plusieurs années une gamme de fleurs séchées autorisées par leur gouvernement à des fins médicales. Le laboratoire propose une gamme de cinq types de fleurs différentes selon leur ratio THC-CBD. Les fleurs peuvent être utilisées en inhalation par vaporisation ou pour la préparation de tisane. Certaines sont aussi proposées sous forme de granules enrobés pour la voie orale.

Hormis les Pays-Bas, plusieurs pays européens acceptent l'utilisation de ces fleurs à des fins médicale et autorise leur importation. Leurs indications varient selon les pays et le type de fleurs utilisé mais partage les indications des spécialités précédemment citées.

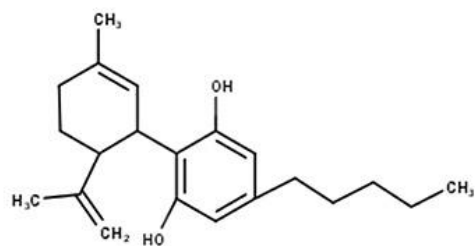
Les fleurs peuvent être aussi utilisées dans le traitement des douleurs neuropathiques chroniques. (49) (50)



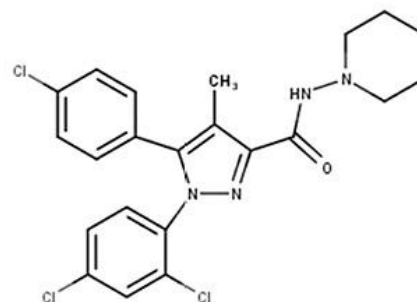
Δ^9 -THC/dronabinol/Marinol®/Syndros®



nabilone/Cesamet™



CBD/Epidiolex®



SR14116A/rimonabant/Acomplia®

Figure 13 (modifiée) : Structure chimique des principes actifs de quatre médicaments utilisant les cannabinoïdes

Source : (48)

2.2 Le Système endocannabinoïde

Le SEC est composé des récepteurs, des eCBs (leurs ligands endogènes) et les protéines permettant leur synthèse, transport, recapture et dégradation.

Le SEC reste un système largement conservé au cours de l'évolution chez les vertébrés. Il contribue à la régulation fine de processus biologiques tant dans les tissus nerveux centraux et périphériques que dans d'autres tissus, en effet sa présence est significativement importante dans le corps humain.

Le SEC joue un rôle important dans la plasticité synaptique en modulant la libération de neuromédiateur sur une courte durée et à la demande. Dans la majorité des cas il inhibe la libération, conduisant à l'arrêt de la transmission synaptique.

De plus, le SEC est impliqué dans la plasticité à long terme, favorisant la dépression synaptique à long terme et diminuant la potentialisation à long terme.

Le SEC contribue à la régulation de l'aspect énergétique des cellules par sa présence au niveau mitochondrial.

Il joue un rôle important dans la neurogenèse de l'adulte, en effet sa stimulation conduit à la prolifération et la différenciation de cellule souche neuronale dans des parties spécifiques du cerveau comme l'hippocampe. Le SEC est aussi impliqué dans le développement neural chez l'embryon et dans la maturation des réseaux neuronaux postnatal. Dans des conditions physiopathologiques comme dans les maladies neurodégénératives, la neurogenèse peut être diminuée, cependant la stimulation de récepteur du SEC permet d'atténuer cette diminution.

Son implication dans la plasticité neuronale va plus loin, le SEC contribue à réguler aussi les processus d'apoptose des neurones et leur élimination par les macrophages de la microglie.

Au niveau cérébral, le SEC joue un rôle important sur les cellules de la macroglie.

Il est impliqué dans la différenciation des précurseurs des astrocytes et dans la prolifération des précurseurs des oligodendrocytes. Sa stimulation chez les oligodendrocytes matures permet la production de protéine composant la gaine de myéline. Le SEC permet aussi en partie la communication bidirectionnelle entre les neurones et les astrocytes modulant la transmission synaptique.

Le SEC joue donc un rôle important dans la plasticité neuronale et contribue à l'homéostasie cérébrale. (51) (52)

2.2.1 Les récepteurs aux cannabinoïdes

Les CB1r et CB2r sont les principaux récepteurs du SEC, cependant les cannabinoïdes peuvent se lier ou moduler l'activité d'une grande variété de récepteur comme les *Transient receptor potential vanilloid* (TRPV), les *peroxisome proliferator-activated receptors* (PPAR), et d'autres récepteurs canaux.

Les cannabinoïdes peuvent aussi se lier à des récepteurs couplés à une protéine G (RCPG), dit orphelins, augmentant ainsi le nombre de cibles potentielles de ces molécules. (53) (54)
On décrit ici CB1r et CB2r.

2.2.1.1 Structure

Les récepteurs CB1 et CB2 présentent une structure à 7 domaines transmembranaires couplés à une protéine G. Ces deux récepteurs possèdent une partie amino-terminal (N terminal) extracellulaire glycosylée, et une partie carboxyl-terminal (C terminal) intracellulaire phosphorylée.

Les parties extra et intracellulaires sont formées respectivement de trois boucles chacune. Ces récepteurs comprennent environ 44% d'homologies dans leur structure.

Ces récepteurs possèdent aussi des sites allostériques pouvant augmenter ou diminuer leur affinité pour un ligand, par changement de la conformation du récepteur. Par exemple le CBD diminuerait l'affinité du THC pour CB1r. (52) (54)

2.2.1.2 Localisation

Le CB1r est globalement présent dans le système nerveux central (SNC) et le système nerveux périphérique. Il fait partie des récepteurs les plus abondants du cerveau. Il est aussi exprimé dans les tissus périphériques comme le cœur, le foie, la rate ou les poumons.

La distribution selon les aires du cerveau n'est pas homogène, ainsi leur densité est importante au niveau des neurones du cortex cérébral, noyaux de la base, hippocampe, thalamus/hypothalamus, et du cervelet.

Leur densité est moins importante au niveau de l'aire périaqueducule grise, et faible au niveau du tronc cérébrale.

Au niveau cellulaire CB1r est présent sur la majorité des neurones gabaergique (nGABA), sérotoninergique, noradrénergique, et des nAch.

Ils peuvent être plus faiblement présents sur les nDopa et sur les neurones glutamatergiques (nGluta). Le CB1r est majoritairement présent au niveau de la fente synaptique des neurones.

Cependant la densité de CB1r ne permet pas la corrélation avec l'importance de son activité dans ces neurones, ceci est dû à un *pool* de réserve inactif de ces récepteurs.

Les CB1r sont aussi présents sur les cellules macrogliales du SNC (astrocytes et oligodendrocytes) ainsi que les précurseurs des oligodendrocytes, et sur les macrophages de la microglie, et sont même décrits au niveau des cellules souches neurales chez l'adulte. Ils sont donc présents de façon ubiquitaire au niveau des différents types cellulaires du SNC.

De plus il a été démontré que CB1r est présent au niveau intracellulaire des neurones et des cellules gliales comme les astrocytes. Ils ont une activité dans les compartiments intracellulaires comme l'appareil de Golgi ou les endosomes, ainsi qu'au niveau des membranes nucléaires et mitochondriales.

Leur activité au niveau des mitochondries neurales a été étudiée et montre, lors de leur activation, une diminution de l'activité du complexe 1 entraînant avec lui une diminution de l'activité de toute la chaîne respiratoire. (52) (54) (55)

Le CB2r, quant à lui, est majoritairement exprimé dans les tissus lymphoïdes comme la rate, le thymus et les ganglions mais aussi dans des organes comme les poumons, les testicules ou même les os.

Cependant CB2r n'est pas cantonné aux tissus périphériques comme on le pensait il y a quelques années encore.

En plus de sa présence dans les cellules de la microglie, et des mastocytes cérébraux, des CB2r fonctionnels ont été découverts sur des neurones de l'hippocampe de souris exposés à un stress chronique par des techniques d'immunohistochimie.

Puis on a montré que les CB2r sont exprimés au niveau du cerveau lors de processus inflammatoire mais aussi dans des conditions non pathologiques. Leur densité et leur distribution restent toutefois nettement moins importantes que les CB1r dans les neurones. Des CB2r fonctionnels ont été localisés au niveau des somas des neurones. (52) (56)

2.2.2 Les ligands endogènes, les endocannabinoïdes.

Le premier eCBs l'arachidonoyléthanolamide (AEA) nommé anandamide a été découvert par Devane et al en 1992. Cette découverte fut suivie trois ans plus tard par la découverte d' un second eCBs, le 2-arachidonoyl glycérol (2-AG). Depuis de nombreux eCBs ont été isolés par des techniques de chromatographies liquides ou à gaz couplés à une analyse par spectrométrie de masse.

2.2.2.1 Structure

Les eCBs sont des dérivés de lipides membranaires, et plus particulièrement d'acides gras à longues chaînes poly-insaturés comme l'acide arachidonique.

Les eCBs et leurs dérivés sont repartis en deux classes de lipides, l'AEA et le 2-AG font partis respectivement des N-acyl-éthanolamines et des monoacylglycerols.

De manière générale, l'acide gras forme une liaison ether, ester ou amide avec un autre substrat qui peut être une amine, un neurotransmetteur comme la dopamine ou même un acide aminé comme la glycine. (57)

Les eCBs forment une classe assez hétérogène d'un point de vue structural et le nombre conséquent de dérivés ne permet pas de dresser une liste exhaustive ici.

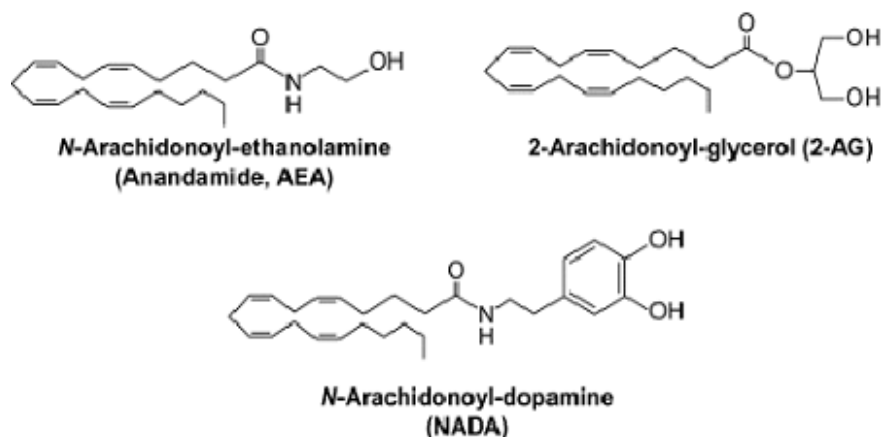


Figure 14 (modifiée) : Structure de trois endocannabinoïdes

Source : (57)

Le terme lipidome se réfère à la caractérisation structurale, la synthèse et, les fonctions de l'ensemble des lipides dans une cellule, un tissu ou un organisme. Par analogie, l'endocannabidome reste encore à élucider. (58)

On se concentre dans cette thèse sur l'AEA et le 2-AG car la littérature est beaucoup plus fournie à leur sujet.

2.2.2.2 Affinité

L'AEA a une forte affinité pour CB1r et un peu moins pour CB2r, sa liaison entraîne une activité modérée. Il est reconnu comme un agoniste partiel de ces deux récepteurs. L'AEA tend à être reconnu comme un agoniste complet des TRPV de type 1.

Le 2-AG, quant à lui, a une plus faible affinité pour CB1r et CB2r mais est un agoniste complet. Sa concentration est mille fois supérieure à celle de l'AEA, il est un des neuromédiateurs les plus répandus dans le SNC. (51) (59)

2.2.2.3 Synthèse de l'anandamide

Le précurseur de l'AEA est le N-arachidonoyl phosphatidyléthanolamine (NArPE) qui est lui-même formé grâce au transfert d'un groupement acyl d'un glycerophospholipide membranaire à un phosphatidyléthanolamine membranaire.

Le groupement acyl se lie à l'azote de l'amine primaire de la phosphatidyléthanolamine. Ce transfert peut être effectué par différentes N-acyltransférases calcium dépendantes ou non.

Le NArPE peut être hydrolysé par une phospholipase D calcium dépendante pour former directement l'AEA. Cette voie est dominante dans la formation d'AEA.

Cependant le NArPE formé peut être le substrat de différente phospholipase comme la phospholipase A2 ou la phospholipase C qui donneront des molécules intermédiaires nécessitant d'autres réactions enzymatiques pour former l'anandamide de façon indirecte. (60)

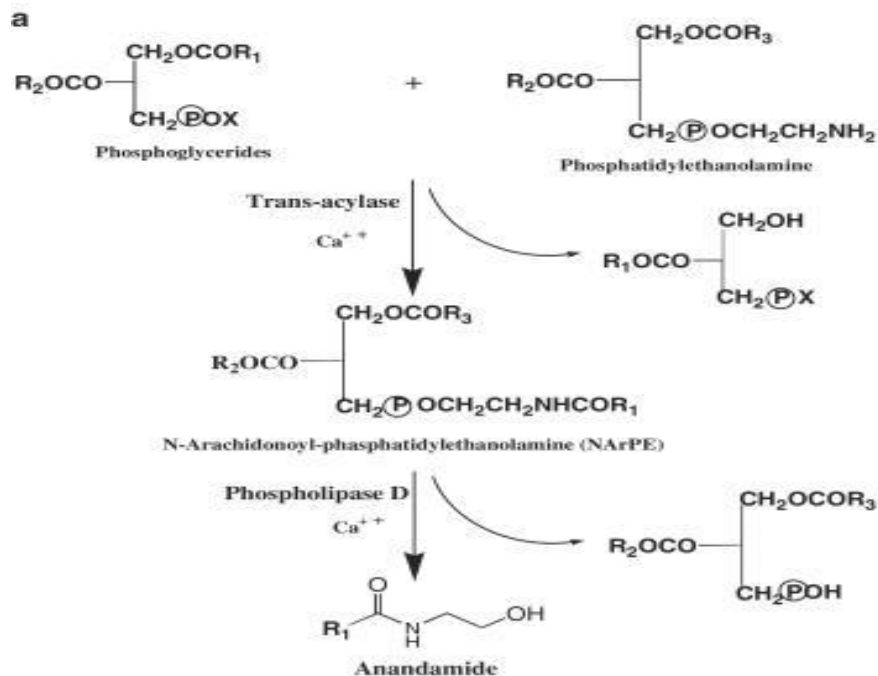


Figure 15: Synthèse de l'anandamide

Source : (61)

2.2.2.4 Synthèse du 2-AG

Le précurseur du 2-AG est le diacylglycerol (DAG), il est lui formé par l'hydrolyse d'un phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2) membranaire par une phospholipase C.

Le DAG formé va être ensuite hydrolysé en 2-AG par une diacylglycerol lipase (DAGlip). Cette voie semble être majoritaire au niveau neuronal.

On peut noter qu'il existe deux isoformes de la DAGlip, alpha et beta. Leur répartition semble être tissu spécifique et complémentaire au sein du SNC.

Les voies minoritaires de formation de 2-AG vont faire intervenir soit l'hydrolyse de PIP2 en phosphatidylinositol qui va être transformé en 2-arachadonoyl-lysophosphatidylinositol puis hydrolysé en 2-AG par une lyso-phospholypase C, soit par le 2- arachadonoyl-lysophosphatidylacide hydrolysé en 2-AG par une phosphatase.

Le métabolisme du 2-AG reste complexe, il est au carrefour métabolique de la synthèse et/ou de la dégradation de plusieurs phospholipides et peut être un précurseur dans la formation de prostaglandine pro-inflammatoire. (62)

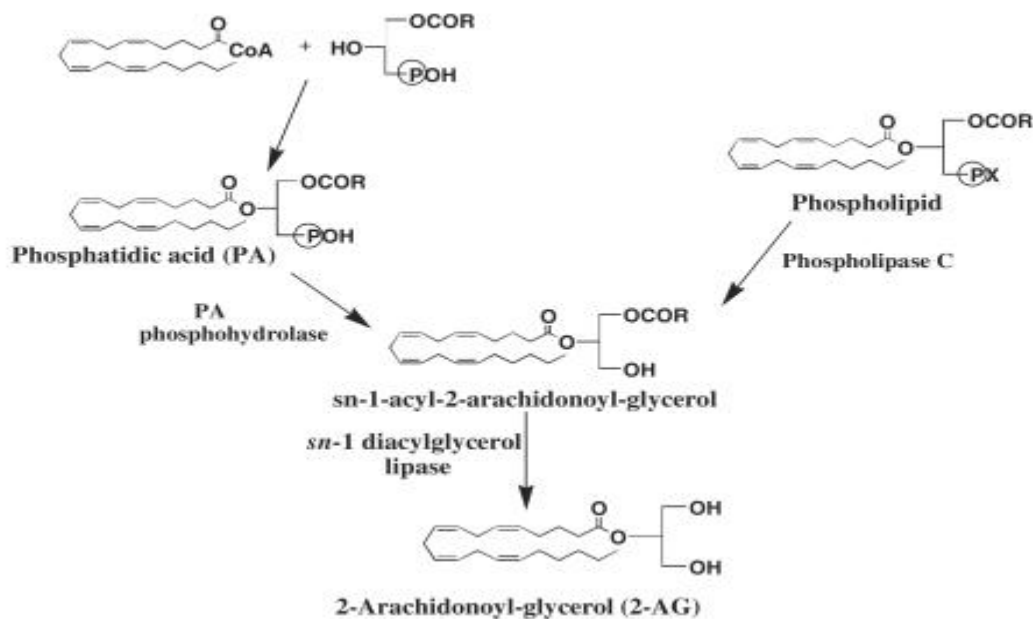


Figure 16: Synthèse du 2-AG

Source :(61)

2.2.2.5 Transport et recapture

La synthèse du 2-AG et de l'AEA est faite à la demande, lors de la stimulation d'un neurone post-synaptique par un neuromédiateur qui provoque une entrée d'ion calcium (Ca^{2+}) dans le compartiment intracellulaire, activant les enzymes responsables de leur synthèse.

Ce mécanisme a été détaillé en particulier pour le 2-AG, qui est l'eCBs le plus abondamment produit lors d'une stimulation.

Une fois synthétisés, les eCBs peuvent traverser la membrane plasmique par diffusion simple du fait de leur nature lipophile et non chargée vers le milieu extracellulaire, suivant le gradient de concentration.

Les eCBs (en particulier le 2-AG) se lient au CB1r qui est en majorité localisé sur la membrane du neurone présynaptique pour exercer un rétrocontrôle négatif sur la libération de neuromédiateur.

Ce rétrocontrôle est provoqué par la diminution de l'entrée de Ca^{2+} dans le neurone présynaptique. Ce mode d'action est particulièrement décrit au niveau des nGABA et nGluta.(62)

Le mécanisme de recapture et de passage à travers la membrane plasmique, des eCBs reste encore incertain. Plusieurs hypothèses sont proposées :

- Une diffusion simple grâce à une dégradation intracellulaire des eCBs permettant leur entrée suivant le gradient de concentration.
- Une diffusion facilitée grâce à un transporteur aux eCBs mais qui n'a pas encore été identifié.
- Une endocytose impliquant la caveoline.
- Une liaison à des protéines liant les acides gras appelés *fatty acid binding proteins* ou des protéines du choc thermique appelées *heat shock proteins*.

Le transporteur aux eCBs reste l'hypothèse la plus privilégiée. (60)

2.2.2.6 Dégradation

La dégradation des eCBs est faite dans le milieu intracellulaire. Les eCBs une fois internalisés subissent différentes réactions d'hydrolyses, d'oxydations ou même de phosphorylations. L'AEA est principalement hydrolysé par la *fatty acid amid hydrolase* (FAAH). Cette enzyme peut aussi hydrolyser le 2-AG de façon moindre.

La FAAH est une enzyme dimérique qu'on retrouve principalement au niveau de la face cytosolique de la membrane du reticulum endoplasmique et des mitochondries.

Elle hydrolyse l'EAE en acide arachidonique et en une molécule d'éthanolamine. (51) (62)

Le 2-AG est majoritairement hydrolysé par la monoacylglycerol lipase (MAGL).

Les études sur les souris *knock-out* MAGL^{-/-} montrent une augmentation de la concentration de 2-AG, 58 fois supérieur à la normal. Cette enzyme catalyse la dégradation du 2-AG en acide arachidonique et en glycérol.

Contrairement à la FAAH, sa localisation est présynaptique, au niveau de la membrane plasmique. Elle est préférentiellement juxtaposée au CB1r, ce qui montre l'importance du 2-AG dans le rétrocontrôle négatif de la transmission synaptique.

Le 2-AG peut être aussi phosphorylé au niveau de ses groupements hydroxyles libres par la MAG kinase. (51) (62)

L'AEA et le 2-AG peuvent être aussi le substrat de la cyclo-oxygénase 2 (COX2) et de la cyclo-oxygénase 1. Lors de l'inflammation, il y a une surexpression de COX2 entraînant l'oxydation de l'AEA et le 2-AG qui forment des précurseurs de prostaglandine pro-inflammatoire et de thromboxane A2.

Ces deux eCBs peuvent être aussi oxydés par des lipoxygénases et les cytochromes p450.(54) (60)

2.2.3 Transduction du signal

Les CB1r et CB2r sont des RCPG, par définition leur domaine sous membranaire est lié à une protéine G composé de trois sous unités (alpha, bêta, gamma). La sous unité alpha définit le type de protéine G. Les CB1r sont préférentiellement liés à des protéines G inhibitrices mais peuvent selon le type cellulaire et le ligand, se lier à des Gq/11 et plus rarement à des protéines G stimulatrices.

Concernant les CB2r, ils se lient exclusivement à des protéines G inhibitrices. Chacun de ces types de récepteurs entraîne une transmission du signal différente. De plus les CB1r ont la capacité de s'homodimeriser entre eux ou de s'hétérodimeriser avec un CB2r ou un récepteur à la dopamine ou avec des récepteurs tyrosine-kinase par exemple. Cette hétérodimerisation provoque un biais dans le signal transmis. (52) (54) (63)

2.2.3.1 Inhibition de l'adénylate cyclase

L'adénylate cyclase est une enzyme qui catalyse la cyclisation de l'adénosine triphosphate (ATP) en adénosine monophosphate cyclique (AMPC), un second messenger important pour la transduction du signal.

Une inhibition de cette enzyme au niveau neuronal entraîne une diminution de l'AMPC, inhibant ainsi l'activité de la protéine kinase AMPC dépendante et donc une diminution des protéines phosphorylées par celle-ci.

Les conséquences sont nombreuses, on peut citer son influence sur la perméabilité des canaux ioniques :

- La déphosphorylation des canaux potassiques voltage dépendant conduisant à leur activation et donc à une hyperpolarisation des neurones diminuant leur excitabilité.
- L'inhibition des canaux calciques voltage dépendant conduisant à la diminution de l'excitabilité neuronale et à la diminution de la libération de neurotransmetteur par les neurones présynaptiques.

2.2.3.2 La voie des Mitogen Activated Protein Kinases (MAPK)

L'activation des MAPK va conduire à la modulation de l'expression de certains gènes codants pour des protéines, notamment des protéines liées aux mécanismes d'inflammation ou d'apoptose des cellules. (51) (64)

En résumé, le cannabis est une source naturelle de PA utilisée depuis des millénaires. La découverte du rôle ubiquitaire du SEC dans le cerveau, ainsi que l'action des cannabinoïdes (synthétiques ou naturels) sur celui-ci, suscitent des interrogations sur le rôle de ce système dans les maladies neurodégénératives, mais encore plus sur l'intérêt et les limites de l'utilisation des cannabinoïdes dans le traitement de ces maladies.

3 Intérêts et limites des cannabinoïdes dans les maladies neurodégénératives

3.1 Intérêts et limites dans la maladie d'Alzheimer

3.1.1 Alteration du système endocannabinoïde dans la maladie d'Alzheimer

Dans la MA, les études montrent une altération du SEC, tout au long de la maladie.

Dans un premier temps, on observe une modification des concentrations des eCBs ainsi que des enzymes les dégradants.

In vivo, les souris transgéniques, qui servent de modèle dans la MA, montrent une diminution de la concentration d'AEA au niveau de l'hippocampe. (65)

La réduction de la concentration d'AEA et de son précurseur le NArPE a été confirmée, dans le lobe temporal et le cortex frontal, par des études post mortem sur des patients souffrants de MA. (66)

L'étude de Jung et al en 2012, montre une corrélation positive entre la diminution des taux d'AEA et la baisse du score des tests visant à évaluer la cognition.

Cette étude montre aussi une corrélation négative entre la concentration d'AEA et l'abondance de la pA β seulement. (7)

La concentration de FAAH, l'enzyme dégradant l'AEA, varie selon les tissus, le stade de la maladie et les études.

Au niveau périphérique, l'activité de la FAAH semble être augmentée dans la MA à un stade modéré.

Au niveau central, les études sont plus discordantes. Certaines affirment qu'il y a une augmentation de l'activité de la FAAH dans les régions hippocampales quand d'autres observent une diminution dans le cortex frontal ou aucun changement dans l'hippocampe.

Toutes ces études ont été réalisées sur des prélèvements post mortem de patient avec la MA. Les résultats sont difficiles à interpréter puisque plusieurs de ces études ne précisent pas le stade de la maladie. (66)

Cependant, il est intéressant de noter que l'expression et l'activité de la FAAH sont augmentées au niveau des astrocytes hypertrophiés et associés aux plaques amyloïdes. Cela laisse supposer que la libération de FAAH est plus influencée par les altérations pathologiques locales dans la MA. (7) (65) (66)

D'après Mulder et al, la concentration de la DAGlip β , l'enzyme synthétisant le 2-AG est augmentée localement dans les neurones de l'hippocampe, au niveau des plaques amyloïdes. La microglie activée qui entoure ces plaques commence à synthétiser la DAGlip β . L'expression de DAGlip β augmente à mesure que la MA progresse.

Les auteurs montrent aussi que, des voies minoritaires d'hydrolyses du 2-AG (niveau post-synaptique) sont altérées dans les neurones exprimant la hpTau en excès. Cependant à un stade avancé, la microglie activée exprime de plus en plus ces voies.

Comme pour les voies minoritaires, la voie majoritaire de dégradation du 2-AG (niveau pré-synaptique) représentée par la MAGL est « transférée » des neurones, exprimant la hpTau en excès, vers la microglie ainsi que les astrocytes activés.

Les auteurs concluent à une modification du métabolisme du 2-AG entre les neurones et les cellules gliales dans la MA. Ils suggèrent qu'à un stade avancé cette modification entraîne la perturbation de la signalisation rétrograde médiée par le 2-AG, qui a pour conséquence d'aggraver l'altération des synapses.

L'augmentation du 2-AG, au stade précoce de la MA, reste cependant neuroprotectrice grâce à son action sur la microglie. La liaison du 2-AG avec le CB2r microgliale entraîne une diminution de la libération de cytokine pro-inflammatoire par celle-ci. (67)

Dans un second temps, on observe des modifications de la concentration des CB1r et CB2r.

L'expression de CB1r dans la MA reste controversée.

En effet, selon les études, son expression peut apparaître comme modifiée ou inchangée. Selon les études qui observent une modification de l'expression de CB1r, le stade de la maladie est un facteur déterminant.

À un stade précoce de la MA, on observe une surexpression des CB1r dans les régions du cortex frontal, le cortex entorhinal qui est la zone de jonction entre le cortex et l'hippocampe et le noyau caudé des patients.

Cette surexpression dans la MA est interprétée comme un phénomène compensatoire .(66)

En effet, sur des modèles murins (MOMU) on observe que l'activation directe des CB1r entraîne la diminution du déficit cholinergique ainsi que des TNC lié à celui-ci. (68)

À un stade avancé, dans les études post-mortem, on observe le phénomène inverse avec une diminution de CB1r dans les régions du cortex préfrontal, entorhinal et de l'hippocampe.

(66) (68)

D'un point de vue tissulaire, l'expression des CB2r est augmentée dans le cortex frontal et l'hippocampe ainsi que les structures les reliant.

Au niveau cellulaire, le CB2r est majoritairement exprimé par les cellules gliales activées qui entourent les neurones exprimant les marqueurs protéiques de la MA et les plaques amyloïdes. (7) (66)

La microglie est capable d'interagir avec la transmission synaptique en produisant et libérant des eCBs et possède aussi le CB1r membranaire. L'activation de CB1r et/ou de CB2r par les eCBs permet aussi le passage vers un phénotype activé mais anti-inflammatoire.

La surexpression de CB2r semble être un marqueur du passage de la microglie à un phénotype inflammatoire. On observe que l'ablation de CB2r sur les cellules gliales inactivées les empêche de passer au phénotype inflammatoire activé.

Il a également été démontré que l'activation des CB2r microgliaux stimule la phagocytose de la pA β *in vitro* et *in vivo*. (7)

En conclusion, il est possible que les changements physiologiques du SEC, observé dans la MA, ont un but compensatoire et anti-inflammatoire visant à être neuroprotecteur au stade précoce de la maladie.

On peut prendre l'exemple des Momu (avec injection de pA β) ou les inhibiteurs de recapture des eCBs sont efficaces, seulement s'ils sont injectés au même moment que les pA β . (69)

De plus, certains pensent que ces changements dans le SEC, a un stade plus avancé de la MA, peuvent avoir un effet néfaste sur la transmission synaptique et la cognition. (67)

3.1.2 Intérêt des cannabinoïdes sur la neurodégénérescence dans la MA

La MA est caractérisée par l'augmentation de deux biomarqueurs, l'accumulation de pA β formant des plaques amyloïdes extracellulaires et l'accumulation de hpTau intracellulaire.

Ces deux formations protéiques sont considérées comme la base de la dégénérescence synaptique et l'apoptose neuronale.

En outre, plusieurs facteurs communs aux maladies neurodégénératives interviennent dans l'initiation et/ou le développement de la MA.

Ces facteurs communs sont par exemple, le stress oxydatif, la neuro-inflammation chronique et l'excitotoxicité induite par la libération de glutamate.

Dans le cas de la MA, le pA β en particulier peut initier et accentuer ces facteurs et crée un véritable cercle vicieux. Le point de départ de la neurodégénérescence reste encore sujet à débat.

3.1.2.1 Les cannabinoïdes de synthèse

Plusieurs cannabinoïdes de synthèse, grâce à leur sélectivité, sont utilisés dans les études *in vitro* et *in vivo* afin de déterminer plus clairement l'implication des différents récepteurs sensibles aux cannabinoïdes sur la neurodégénérescence.

3.1.2.1.1 Action sur les CB2r

Les conséquences de la modulation des CB2r sont les plus étudiées dans le contexte des maladies neurodégénératives.

Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* ont utilisé les cannabinoïdes synthétiques sur des modèles de la MA. Les études *in vitro* ont principalement utilisé des cellules gliales activées par des fibrilles de pA β ou des extraits de tissus de patients diagnostiqués avec la MA.

In vivo, elles ont utilisé des Momu soit transgéniques soit par injections de pA β .

Les cannabinoïdes synthétiques testés sont des agonistes non sélectifs (CB1r et CB2r) comme le WIN55212-2 et l'HU-210. Les études ont utilisé aussi des agonistes sélectifs des CB2r comme le JWH-015 ou le JWH-133, ainsi que des antagonistes comme le SR144528.

Un tableau résumant les études et leurs résultats est présenté en ANNEXE A. On peut retenir plusieurs propriétés de ces cannabinoïdes.

Les agonistes de CB2r entraînent une augmentation de l'élimination des fibrilles de pA β et baisse de l'agrégation de pA β ainsi qu'une baisse de la concentration de l'hpTau. L'élimination de pA β peut être la conséquence d'une augmentation de la phagocytose par la microglie. (70)

Cependant l'ablation génétique de CB2r chez les Momu transgéniques de la MA, n'entraîne pas une diminution de la viabilité des Momu, ni une augmentation de la hpTau aux alentours des plaques amyloïdes. Le lien entre l'activité de la microglie dans l'élimination de pA β grâce à l'activation de CB2r a été en revanche confirmé dans cette étude. (71)

Les CB2r sont aussi exprimés par les cellules endothéliales de la BHE et les lymphocytes circulant. Dans un contexte neuro-inflammatoire, il y a une rupture de l'étanchéité de la BHE qui provoque une infiltration leucocytaire augmentée (production de chimiokine par les cellules endothéliales qui attire les leucocytes circulants).

Les agonistes des CB2r grâce à leur propriété anti-inflammatoire et antioxydante permettent la restauration de la BHE, ainsi que la diminution de l'activation et de l'infiltration leucocytaire, de la production de chimiokine et des molécules d'adhérences par les cellules endothéliales. (70)

Les propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes, spécifiques à l'activation de CB2r, sont développées dans la partie sur la MP, pour éviter les redondances.

3.1.2.1.2 Action sur les CB1r

D'après Gajardo-Gómez et al, le WIN55,212 est capable de diminuer l'activation astrocytaire induite par la pA β grâce à son action spécifique sur les CB1r.

En effet il y a une diminution de l'expression de iNos, de la libération de cytokines pro-inflammatoires ainsi que l'exocytose astrocytaire de glutamate responsable de l'excitotoxicité. Ces actions permettent une meilleure survie des neurones. (72)

D'autres études ont montré que l'activation spécifique de CB1r peut entraîner la diminution de la production excessive de hpTau. (73)

In vivo, sur un Momu injecté avec des pA β , l'utilisation d'agoniste synthétique des CB1r, au stade précoce de la maladie, a montré des effets confirmant les résultats des tests *in vitro*.

La diminution de la production d'oxyde nitrique permet aussi une diminution de l'activité inflammatoire microgliale.

L'oxyde nitrique, en excès, en plus d'être un facteur pro-oxydant, induit l'apoptose des neurones en activant les macrophages de la microglie dans les situations d'inflammation. L'action sur l'excitotoxicité et l'augmentation de la survie neuronale ont aussi été confirmées. (74)

Enfin l'activation des CB1r au niveau présynaptique diminue la libération des neuromédiateurs (rétrocontrôle négatif) comme le glutamate par les nGluta et diminue donc aussi l'excitotoxicité. Cependant l'activation des CB1r constitue la source principale des EI psychoactifs des cannabinoïdes. (70)

D'autres propriétés des CB1r sur les astrocytes ont été observées dans les études sur la MP. Elles sont donc développées par la suite dans la partie sur la MP.

3.1.2.1.3 Action indépendante des CB1r et CB2r

In vitro, des tests concernant les capacités de neuroprotection des cannabinoïdes de synthèse (antagoniste ou agoniste des CB1r et CB2r), ou des analogues des eCBs, se sont montrés concluants sur des modèles de la MA.

Cependant ces molécules ont été testées sur des lignés neuronales n'exprimant pas les récepteurs aux cannabinoïdes, ce qui implique des mécanismes indépendants de la liaison aux CB1r et CB2r.

La nature lipidique des cannabinoïdes leur permet de s'insérer entre les lipides membranaires. La structure phénolique (noyau résorcinol) des cannabinoïdes leur permet de s'oxyder à la place de lipides ou des protéines. Cependant les autres mécanismes antioxydants et les différentes cibles moléculaires (autre que les récepteurs aux cannabinoïdes) des cannabinoïdes n'ont pas été approfondis dans ces tests. (75)

Les cannabinoïdes de synthèse peuvent se lier à d'autres récepteurs sensibles aux cannabinoïdes (PPAR, RCPG55) mais peu d'études ont été réalisées dans la MA. Les interactions avec ces récepteurs sont développées dans la partie sur l'intérêt des cannabinoïdes dans la MP.

Cependant un phytocannabinoïde a particulièrement été étudié pour ses propriétés neuroprotectrices dans la MA.

3.1.2.2 Les phytocannabinoïdes

3.1.2.2.1 L'exemple du CBD

Le CBD est le second phytocannabinoïde le plus présent dans le cannabis mais il est le plus étudié dans la MA, car il est non psychoactif et présente des propriétés intéressantes dans le contexte des maladies neurodégénératives.

Le CBD possède en outre, un bon profil d'innocuité et il est bien toléré lorsqu'il est administré aux animaux et aux patients, même à fortes doses (jusqu'à 1 500 mg/jour).

Le CBD à peu d'affinité pour les récepteurs aux cannabinoïdes, il est antagoniste des CB1r et CB2r, cependant il peut augmenter les taux d'AEA par inhibition de la FAAH et donc indirectement activer les TRPV-1.

Le CBD peut activer les PPAR- γ et il est un antagoniste des RCPG55. De plus il permet d'améliorer le potentiel d'activation des récepteurs à l'adénosine.

Ses propriétés semblent être dues à son activité agoniste des PPAR- γ et/ou l'activation indirecte de TRPV1 ainsi que son activité sur les récepteurs à l'adénosine.

In vitro, une étude montre que le CBD neutralise la surexpression de pA β et de son précurseur dans les cellules de neuroblastome humain.

Cela peut être dû à la liaison aux PPAR γ , qui stimule l'expression d'ubiquitine qui se lie au précurseur du pA β . L'ubiquitine forme un complexe avec le protéasome qui dégrade ce précurseur.

Ce complexe est aussi impliqué dans la réponse au stress oxydatif, par sa capacité de reconnaissance et de dégradation des protéines oxydées.

On remarque aussi une inhibition des gènes codant pour les enzymes qui forment le pA β .

In vivo, cet effet a été faiblement observé sur les Momi transgéniques.

En revanche, dans un modèle de la MA, utilisant des rats injectés avec des pA β fibrillaires, le CBD a favorisé la survie neuronale et augmente la neurogenèse hippocampale. Le CBD a aussi diminué l'activation microgliale dans ces modèles grâce à l'activation des PPAR γ .

Les effets anti-apoptotiques et neurotrophiques du CBD semblent être également médiés par la liaison aux PPAR γ .

In vitro, on observe que le CBD inhibe la phosphorylation de la pTau de façon dose dépendante. La phosphorylation de la pTau est assurée par plusieurs kinases comme, la *glycogen synthase kinase-3 β* (pGSK-3 β) ou encore les MAPK. L'activation de TRPV-1 inhibe les gènes responsables de la synthèse de la pGSK-3 β .

Par ailleurs, l'inhibition de pGSK-3 β améliore l'expression de gènes anti-apoptotiques. Cependant peu d'études *in vivo* ont été réalisées sur ce sujet.

In vitro, Le CBD a montré qu'il améliore la transmission du signal lié au récepteur à l'adénosine. L'activation de ce récepteur entraîne une réduction de l'activation, de la migration, et de la prolifération des cellules immunitaires, ainsi que la diminution de la cytotoxicité et de libération de la cytokine pro-inflammatoire.

La majeure partie des effets immunosuppresseifs, anti-inflammatoires et neuroprotecteur du CBD, relèverait de son action sur les récepteurs à l'adénosine. En effet, les effets du CBD sont presque complètement annulés lorsque l'on introduit un antagoniste des récepteurs à l'adénosine.

Enfin, le CBD peut réguler l'excès de Ca^{2+} intra neuronale, conséquence de l'excitotoxicité induite par le glutamate, et/ou de la déstabilisation de la membrane plasmique par les $pA\beta$. Il est démontré que l'excès de Ca^{2+} conduit à une dysfonction mitochondriale provoquant une perte de la balance énergétique du neurone, la formation de ROS et l'apoptose.

Pour éviter les redondances, une partie des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes du CBD est abordée dans la partie sur la MP avec des modèles animaux. Toutefois les observations faites dans la MP ont été aussi observées dans les modèles de MA. (69) (73) (76) (77)

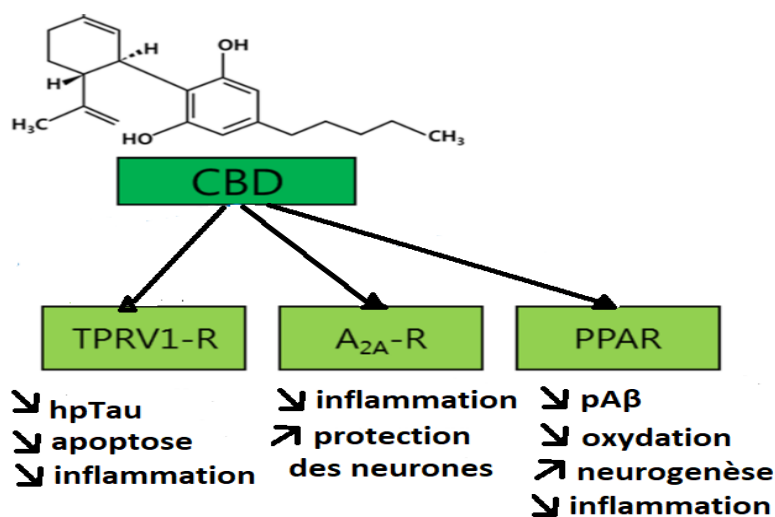


Figure 17 (modifiée) : Schéma des cibles biologiques du CBD et leurs effets respectifs dans la MA

Source : (73)

3.1.2.2.2 Le THC

In vitro, le THC diminue la concentration d'A β de manière dose-dépendante dans un modèle de la MA.

In vivo, le traitement au THC réduit la charge de pA β , ainsi que son agrégation chez les Momu transgéniques.

Le THC réduit la perte neuronale en restaurant le métabolisme cérébral du glucose dans l'hippocampe, sur un Momu de MA sporadique.

Cependant, l'utilisation de THC semble augmentée les facteurs et enzymes inflammatoires comme le NF-KB et la COX2, chez les Momu jeunes mais on observe une diminution chez les sujets âgés. L'activation de CB1r par le THC semble être à l'origine de ces effets neuroprotecteur mais aussi inflammatoire.

L'utilisation de SATIVEX® diminue l'accumulation d'hpTau, dans un Momu de tauopathie.(78)

Le THC peut aussi améliorer la neurogenèse de l'hippocampe des Momu de MA par l'activation spécifique des CB1r neuronaux. (79)

Le THC comme tous les agonistes CB1r diminue la libération glutaminergique des neurones par une action de rétrocontrôle négatif.

Enfin, comme le CBD, le THC a montré *in vitro* une capacité a diminué la toxicité induite par le glutamate ainsi que des propriétés antioxydantes. Ces effets sont indépendants de la liaison au CB1r. (80)

3.1.2.2.3 Autres phytocannabinoides

Dans une étude in vitro, Schubert et al ont étudié le potentiel des phytocannabinoides mineurs sur deux lignés neuronales (humaine et murine). Ils ont observé que le CBG, le CBN, le cannabichromène, la cannabidivarine ainsi que le CBD préviennent l'oxytose.

L'oxytose ne doit pas être confondue avec l'excitotoxicité, elle se définit comme une voie d'apoptose des cellules. L'oxytose est due à un excès de glutamate qui inhibe l'absorption

d'acide aminé comme la cystine, ce qui inhibe la formation de glutathion, augmente la formation des ROS et induit l'apoptose des neurones.

Tous les cannabinoïdes précédemment cités ont maintenu le niveau d'ATP dans les neurones, et préviennent donc la perte de la balance énergétique. À l'exception du CBG, ces cannabinoïdes ont aussi maintenu les neurones en vie malgré l'absence de facteur de croissance, ce qui relève d'une qualité neuroprotectrice.

De plus, tout ces cannabinoïdes, ont diminué l'accumulation intra-neuronale de pA β et diminué l'apoptose induite par le pA β .

Cependant les auteurs n'ont pas exploré les mécanismes liés à cette neuroprotection et aucune étude, sur des modèles *in vivo*, n'a été trouvée pour confirmer ces résultats. (2) (75)

Des études *in vivo*, sur l'effet neuroprotecteur des phytocannabinoïdes mineurs, sont présentées dans la partie sur l'intérêt des cannabinoïdes dans la MP.

3.1.3 Intérêt des cannabinoïdes sur les symptômes cognitifs de la MA.

Plusieurs cannabinoïdes de synthèse ainsi que des phytocannabinoïdes comme le CBD, et le THC, ont montré une amélioration des symptômes cognitifs sur les M^omu testés.

On a observé chez ces modèles, que les cannabinoïdes préviennent et/ou améliorent les déficits concernant les capacités d'apprentissages ainsi que la mémoire spatiale ou de travail, et la reconnaissance sociale ou des objets. (69) (70) (79)

La MA est une pathologie multifocale, la prévention/atténuation de la neurodégénérescence, l'amélioration de la neurogenèse, de la plasticité cérébrale ainsi que de la transmission synaptique cholinergique sont toutes des voies thérapeutiques afin de traiter les symptômes cognitifs.

Les cannabinoïdes sont une classe thérapeutique intéressante car ils peuvent interagir avec plusieurs récepteurs et produire une multitude d'effets permettant d'améliorer les symptômes cognitifs. (80)

3.1.3.1 L'effet paradoxal du THC

Le THC est un agoniste connu des CB1r, or la stimulation de ce récepteur par des agonistes synthétiques comme le HU-210, le WIN55212-2, le JWH-018 affecte la mémoire de travail ainsi que la reconnaissance spatiale, lorsqu'ils sont administrés par voie systémique ou par injection intra-hippocampale directe, sur des Momu.

On observe chez ces Momu, une inhibition de la transmission cholinergique dans l'hippocampe et de la transmission glutamatergique dans le cortex préfrontal. Cette inhibition de la transmission est mise en lien direct avec les déficits mémoriels et cognitifs.

De plus le JWH-018 aussi connu sous le nom de « *Spice* » est une drogue illégale synthétique qui entraîne une diminution du *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) dans l'hippocampe. Le BDNF est un facteur de croissance important pour les neurones qui permet la stimulation de la neurogenèse et de la synaptogenèse, des phénomènes importants pour la plasticité neurale, la mémoire et l'apprentissage. (80)

Ces agonistes synthétiques ont une affinité d'une dizaine à une centaine de fois supérieures pour les CB1r que le THC. (48)

Il est démontré que l'exposition aigue et chronique au cannabis est associée à des troubles dans : le maintien de l'attention, de la mémoire épisodique et de travail avec une flexibilité mentale diminuée, ainsi que de l'apprentissage de manière dose-dépendante avec la concentration en THC. Ces observations ont été faites sur des sujets jeunes et adultes, autant chez les animaux que chez les humains. (79) (81)

Cependant l'ablation génétique des CB1r sur les Momu transgéniques de la MA, montre que sans les CB1r la survie des Momu est très diminuée à cause d'un excès de transmissions excitatrices et inhibitrices. Plus encore, au stade présymptomatique et modéré, on observe une altération, des capacités cognitives et de la mémoire, supérieur au groupe témoin (groupe sans ablation de CB1r). (82)

Contrairement aux précédentes études sur le sujet, les études récentes sur le THC montrent des effets positifs sur la neurodégénérescence dans la MA, ainsi que dans l'amélioration des symptômes cognitifs dans la MA. Cet effet paradoxal est en réalité dose dépendante et âge dépendante.

En effet, la neurogenèse dans l'hippocampe est dépendante des CB1r, l'HU-210 (analogue du THC) ainsi que le THC, ont montré qu'à faible dose ils stimulent la production de BDNF. Cependant, à forte dose ils inhibent la neurogenèse. (79)

Le BDNF est aussi un facteur protecteur contre la toxicité du pA β . Ainsi on observe qu'une seule et faible dose de THC, améliore les capacités cognitives et la mémoire des Momu au stade précoce de la MA comme au stade avancé. L'administration chronique a montré des effets similaires sur des Momu très âgés. (78)

On observe d'ailleurs que chez les Momu très âgés la densité synaptique dans l'hippocampe est très diminuée par rapport aux sujets jeunes. L'utilisation chronique de faible dose de THC, rétablit la densité de synapse avec un effet positif direct sur la cognition, à un niveau comparable à celle des Momu jeunes. (83)

Une très faible dose de THC s'accompagne aussi d'une activation prolongée des voies de signalisation qui interviennent dans la plasticité neuronale, la survie et la prolifération. (78)

De plus, le THC est aussi un inhibiteur compétitif modeste de l'acétylcholinestérase. On observe que cette enzyme est impliquée dans l'agrégation de pA β dans la fente synaptique. Le THC permet de prévenir cette agrégation induite par l'acétylcholinestérase presque totalement en comparaison avec le Donépézil qui l'inhibe à 22%. Le THC peut donc aussi améliorer la transmission synaptique cholinergique dans la MA. (79)

Enfin, sur les Momu transgéniques, l'utilisation de CBD et de THC en combinaison montre des effets bénéfiques supérieurs à l'utilisation d'un seul de ces cannabinoïdes. En effet le CBD diminue les effets psychoactifs délétères du THC, par une modulation allostérique négative du CB1r.

La combinaison du THC et du CBD montre aussi de meilleurs effets sur la neuro-inflammation et l'élimination de $pA\beta$ par rapport à une utilisation isolée.

Ces effets sont particulièrement importants lorsqu'elle est administrée à un stade précoce de la MA.

À tous les stades de la MA, l'utilisation chronique de la combinaison THC et CBD améliore la transmission synaptique ainsi que les déficits cognitifs et mémoriels, mais elle a moins d'effet sur la neuro-inflammation dans les stades avancés. (79) (80)

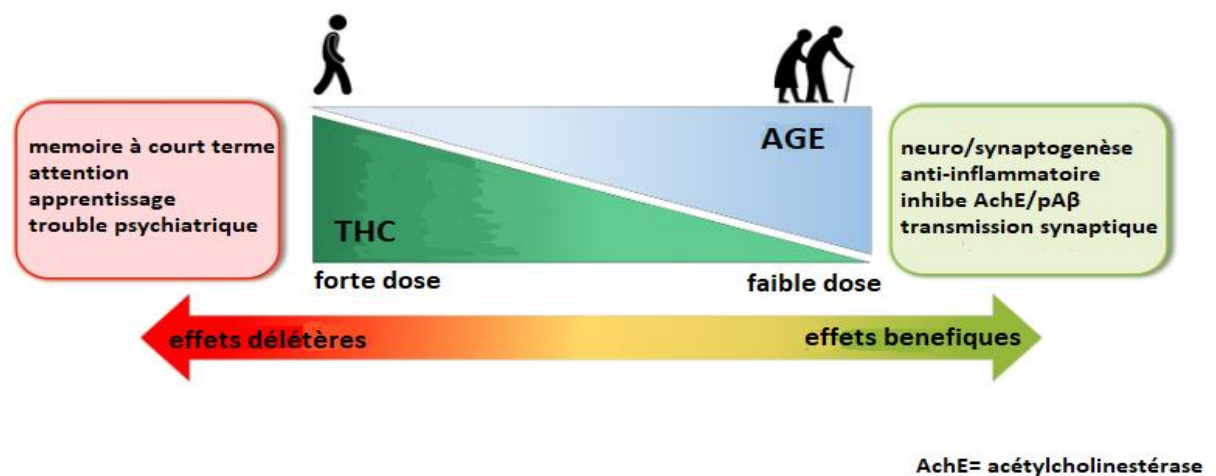


Figure 18 (modifiée) : Effets du THC selon l'âge et la dose

Source : (80)

3.1.3.2 Autres cannabinoïdes utilisés sur les symptômes cognitifs

On peut noter que sur les Momu, des agonistes non sélectifs comme le HU-210 et le WIN55212-2, en administration chronique à faible dose, ont produit des effets similaires au THC, sur la neurogenèse et l'amélioration de la cognition.

Par ailleurs, des agonistes sélectifs de CB2r, comme le MDA7, ont montré sur les Momu lésionnels une amélioration de la clairance de $pA\beta$ lié avec une amélioration de la cognition.

En 2019, Scheiner et al ont développé un composé hybride d'inhibiteur d'acétylcholinestérase avec un agoniste CB2r. Cet hybride, en plus de montrer des capacités neuroprotectrices, améliore la mémoire à court terme et long terme des Momu.

Enfin, le CBD est capable de stimuler la neurogenèse (agoniste PPAR) et administré oralement sur le long terme, le CBD a permis de prévenir l'apparition de trouble de la reconnaissance sociale chez des Momu transgéniques. (80)

3.1.4 Limites des études sur la neurodégénérescence et la cognition.

Les études *in vitro* et *in vivo* précédemment citées ont été réalisées grâce à des modèles expérimentaux de la MP. Cependant ces études présentent différentes limites selon le modèle cellulaire et animal utilisé ou par le mécanisme utilisé pour simuler la MA.

In vitro, les modèles employés fréquemment sont : des cellules pluripotentes induites, des cellules de phéochromocytomes, des cellules de neuroblastomes, des cultures organoïdes ou de lignées neuronales immortalisées utilisés dans la MA et dans la MP.

Ces modèles souffrent généralement d'une limitation à produire le pA β en quantité suffisante pour créer des plaques amyloïdes. De plus, pour les modèles en deux dimensions, ils ne reproduisent pas l'architecture (trois dimensions) cérébrale. Ils ne sont pas influencés par la BHE et ne montrent pas les modifications physiologiques liées à l'âge, ce qui empêche de modéliser parfaitement la MA.

Pour éviter les redondances les limites de ces modèles sont développées dans la partie sur la MP (Tableau 3).(84)

In vivo, les études sur la MA utilisent principalement des Momu. Deux types de modèles existent :

- Le modèle lésionnel avec l'injection de pA β dans une région spécifique du cerveau, permet de lier un déficit neuronal dans une région cérébrale avec un symptôme de la MA. Cependant ce modèle n'est pas une représentation réaliste de la complexité de

la MA et ne permet pas de comprendre les altérations physiopathologiques progressives qui surviennent en plusieurs décennies chez un patient.

- Le modèle génétique représente les mutations génétiques qui peuvent intervenir dans les formes familiales de MA. Ces modèles peuvent être classés en sous-catégorie selon le type et le nombre de mutation qu'ils possèdent.

Le modèle génétique est une représentation correcte seulement pour les formes familiales précoces.

Cependant, il est bon de rappeler que la forme sporadique de MA touche 95% des malades et que seulement 5% sont touchés par une forme familiale précoce.

Selon les modèles génétiques, les biomarqueurs de la MA sont plus ou moins représentés. Un tableau récapitulatif des différents modèles génétiques est présenté dans l'ANNEXE B. (85)

De plus, ce modèle a le désavantage de surexprimer beaucoup plus de protéines humaines mutantes. Le modèle génétique montre aussi une faible perte neuronale, ce qui ne permet pas de juger de manière optimale l'effet neuroprotecteur des molécules testés.

L'impact sur la cognition peut aussi être différent entre l'homme et les Momu qui présentent une perte neuronale réduite. Les études actuelles font peu la distinction entre une amélioration des capacités cognitives strictes et la neuroprotection.

Dans beaucoup d'études sur ces deux types de modèles, la molécule testée est administrée avant l'apparition des symptômes (génétique) ou en même temps que l'injection de pA β (lésionnel), ce qui diffère de la réalité chez le patient humain.

Enfin, très peu de molécules atteignent le stade des études clinique pour la MA. Cela peut être dû à la difficulté de trouver de biomarqueurs fiables pour juger l'état d'avancement de la maladie. Cela peut être aussi dû à la difficulté de former des populations homogènes pour les études.

Les Momu subissent des entraînements à certains tests cognitifs en même temps qu'on teste les PA, contrairement aux sujets humains dans les études, ce qui peut expliquer aussi des différences de résultats entre les études précliniques et cliniques.

Les résultats encourageants des cannabinoïdes sont encourageants sur les Momu. Cependant beaucoup d'autres classes thérapeutiques se révélaient efficaces sur les Momu mais inefficace dans le traitement de la MA chez le patient humain. (86)

Aucune étude clinique n'a été trouvée, sur l'effet des cannabinoïdes sur la neurodégénérescence et l'amélioration de la cognition chez le sujet atteint de MA.

3.1.5 Intérêt des cannabinoïdes sur les symptômes non cognitifs de la MA

Quelques études cliniques ont été réalisées sur le traitement, par les cannabinoïdes, des troubles neuropsychiatriques qui peuvent survenir chez le patient atteint de MA dans les phases plus avancées. Ces études ont exclusivement été réalisées avec des cannabinoïdes psychoactifs comme les analogues synthétiques du THC (le dronabilon ou le nabilone) ou le THC lui-même.

3.1.5.1 Les études cliniques sur le dronabilon

Dans une étude de cas sur une patiente atteinte de MA au stade de la démence (tardif), l'ajout d'une faible dose de dronabilon dans le traitement, a permis de remplacer des traitements antipsychotiques et anxiolytiques sédatifs, utilisés pour l'agitation et les comportements agressifs. Une amélioration significative de l'état émotionnel, l'agressivité et la sédation ont été observées. (87)

La première étude clinique randomisée en double aveugle (Volicer et al 1997), a montré que le traitement par dronabilon sur 12 semaines (contre placebo) a permis de diminuer significativement les troubles du comportement alimentaire (anorexie) ainsi que de l'agitation chez les sujets atteints de la MA. Un meilleur appétit et une prise de poids ont été constatés, la diminution de l'agitation peut être en partie responsable de ces résultats. (88)

Plusieurs autres études (deux études rétrospectives et deux études randomisées dont une en double aveugle) ont montré aussi une amélioration de l'agitation, des comportements agressifs et de résistance aux soins. Une amélioration du cycle circadien et des agitations nocturnes troublant le sommeil ont aussi été constatées chez certains patients. (80) (89)

3.1.5.2 Les études cliniques sur le nabilone et le THC

Les études cliniques sur le nabilone et le THC sont moins nombreuses que celle sur le dronablon. D'autres études de cas n'ont pas été incluses ici. (89) (90)

La seule étude sur le nabilone est un essai croisé en double aveugle sur 14 semaines, avec 38 patients. Elle conclut à des effets positifs statistiquement significatifs du nabilone sur l'agitation (évaluer sur deux échelles de mesure différentes), sans altération de l'état générale. Selon l'échelle de mesure utilisée pour mesurer l'état cognitif du patient, des résultats divergeant ont été observés sur la cognition. (89) (91)

Les essais cliniques croisés (randomisé en double aveugle) sur le THC ont utilisé le nabilone (THC en comprimé) sur une centaine de patients avec des doses allant de 1.5mg à 4.5mg par jour, toutes études confondues. Les résultats montrent qu'il n'y a pas d'amélioration significative des états d'agitation et d'agressivité avec le nabilone, contrairement aux autres études utilisant des cannabinoïdes psychoactifs cités précédemment. (89)

3.1.6 Limites des études sur les cannabinoïdes dans les symptômes non cognitifs

Deux méta-analyses ont été utilisées dans cette thèse, pour juger de l'effet significatif des cannabinoïdes psychoactifs dans le traitement des troubles neuropsychiatriques liés à la MA.

Les deux méta-analyses pointent des limitations et des biais dans les études sur les symptômes non-cognitifs.

Tout d'abord, les méta-analyses s'accordent sur le fait que le petit nombre d'études analysé, neuf pour chaque méta-analyse, et la population totale de toutes les études incluses sont des facteurs qui relativisent la solidité de leurs conclusions.

Les études sur les symptômes non cognitifs incluent des populations réduites, entre 2 et 50 sujets. Certaines études ont des populations hétérogènes, avec l'inclusion de patient avec des démences mixtes (études sur le THC) ou avec un niveau de gravité de la démence très différent dans les études et entre les études. La durée de l'intervention est aussi très disparate entre les études.

Les études n'ont pas le même critère principal d'évaluation, comme celle de Volicer et al qui se focussait sur la prise de poids. La prise de poids n'est pas significative quand on prend en compte l'ensemble des études. Les études anciennes (avant 2011) ont tendance à observer de meilleurs résultats que les études récentes.

Les termes d'agitation et d'agressivité, bien qu'ayant une définition différente, sont aussi fréquemment confondus entre les études.

Les études croisées, bien qu'étant un modèle solide d'études cliniques, peuvent souffrir du manque de temps de « nettoyage » entre le PA et le placebo. Les métabolites du THC et du nabilone peuvent être toujours présents au moins une semaine après l'administration du PA. L'utilisation concomitante de traitement, visant à réduire l'agitation, rend difficile l'évaluation de l'efficacité des cannabinoïdes utilisés.

Globalement les études sur les cannabinoïdes dans le traitement des symptômes non cognitifs, souffrent de plusieurs biais qui rendent difficile la conclusion d'une efficacité ou d'une inefficacité dans le traitement de ces symptômes. Le choix d'inclusion ou d'exclusion des études, dans les méta-analyses, aboutit à des conclusions différentes. Il y a une nécessité de développer de plus grands essais cliniques et de meilleure qualité. (89) (90)

3.1.7 Tolérance des patients atteints de la MA dans les études cliniques

Le traitement par les cannabinoïdes psychoactifs est en général bien toléré par les sujets des études cliniques. Sur une base de cinq essais cliniques regroupant plus de 200 participants, 93% ont réussi à finir les études, sans devoir être interrompue à cause d'un EI lié à la prise de cannabinoïdes. (90)

La sédation et la léthargie sont les EI les plus souvent décrits au cours de ces études. Les patients traités par le nabilone souffrent jusqu'à trois fois plus de ces EI que les patients traités par le THC ou le dronabon. Les traitements basés sur les cannabinoïdes sont jugés sûrs en comparaison avec les traitements antipsychotiques utilisés actuellement pour traiter les mêmes symptômes.

Cependant, les changements physiologiques qui apparaissent avec l'âge, comme la diminution du métabolisme hépatique et des autres organes, l'augmentation de la sensibilité du cerveau aux médicaments psychotropes ainsi que la réduction du volume cérébrale plus spécifique à la MA, nous adjoint à la prudence dans le traitement des personnes âgées par les cannabinoïdes.

Actuellement, très peu d'études ont été réalisées sur la pharmacocinétique des cannabinoïdes chez les personnes âgées. Cependant on sait que les cannabinoïdes sont fortement métabolisés par les CYP.

Les traitements concomitants fortement métabolisés comme par exemple, les antivitamines K, les antidiabétiques oraux ou les anticonvulsivants pourraient avoir de potentielles interactions médicamenteuses avec le traitement par cannabinoïde et nécessite une surveillance particulière.

Encore aujourd'hui, aucune recommandation n'a été formulée sur la prescription de cannabinoïdes chez la personne âgée. (92)

3.2 Intérêts et limites dans la maladie de Parkinson

3.2.1 Alteration du système endocannabinoïde dans la maladie de Parkinson

Dans la MP on observe une suractivation du SEC au niveau du SNC dans les modèles animaux ainsi que chez les patients parkinsoniens.

En effet il y a une augmentation de la concentration d'AEA dans le LCR qui revient à la normale avec un traitement par L-Dopa.

Ce changement de concentration peut être interprété comme un phénomène compensatoire à la diminution des concentrations en dopamine au niveau striatal.

L'induction de lésion nigrale par une neurotoxine, la 6-hydroxydopamine (6-OHDA), sur les Mmu va aussi dans ce sens puisqu'on observe une augmentation de la concentration en AEA au niveau striatal avec une diminution de la FAAH (l'enzyme chargé de la dégradation de l'AEA), mais sans incidence sur la concentration en 2-AG. (93)

Une étude menée par Di Marzo et al en 2000 montre une augmentation de la concentration de 2-AG dans le globus pallidus de rat après un traitement par réserpine, un alcaloïde provoquant une déplétion des catécholamines comme la dopamine.

Le traitement par des agonistes dopaminergiques ramène à la normale les concentrations en 2-AG. (65)

Le globus pallidus et la substance noire sont les deux structures où l'on retrouve la plus forte concentration en eCBs, parmi les noyaux gris centraux, en particulier l'AEA.

Les CB1r sont particulièrement présents sur ces deux structures, sur la terminaison présynaptique des nGABA et nGluta où leur activation conduit à un rétrocontrôle négatif et donc une diminution de l'exocytose de ces neuromédiateurs.

Les CB1r sont très peu exprimés par les nDopa de la voie nigro-striée, cependant ces neurones expriment fortement les TRPV-1 qui peuvent être activés par différentes molécules et stimulus dont l'AEA qui est un agoniste complet.

Les TRPV-1 semblent jouer un rôle dans la régulation de l'activité motrice par la modulation de la transmission dopaminergique. (94)

Les TRPV-1 sont co-localisés au niveau striatal avec les CB1r. Leur activation conduit à une augmentation de la libération de glutamate seulement. Des études montrent que l'activation des TRPV-1 et des CB1r a des effets opposés sur la libération de neurotransmetteur activateur ou inhibiteur respectivement. (93)

Les CB1r peuvent être coexprimés dans le striatum avec les rD2 et interagissent en formant des hétérodimères (apparemment au niveau des dendrites des nGABA). Des études sur le rat montrent que si on antagonise les CB1r de ces dimères, on potentialise l'activité des rD2. (94)

En outre, il a été montré que la liaison par des agonistes au CB1r et l'activation des protéines G qui en découle étaient significativement augmentées dans la région des ganglions de la base. Cela a été montré sur des primates grâce à des lésions induites par 1-méthyl-4-phenyl-tetrahydropyridine (MPTP) et par l'étude post mortem des cerveaux de patients parkinsoniens comparés avec des patients sains. Ce phénomène peut être réduit par un traitement de L-Dopa. (65) (93)

Au regard de toutes ces informations, le SEC joue un rôle déterminant dans l'homéostasie des voies de transmission des ganglions de la base tant par son implication dans la libération des différents neuromédiateurs que par sa présence dans toutes les structures composant les ganglions de la base. (93) (95)

De plus les CB2r, qui ont une concentration faible dans le SNC chez un sujet sain, voient leur concentration nettement augmentée dans des conditions physiopathologiques de neuro-inflammation. Celle-ci est une composante importante dans la neurodégénérescence liée à la MP.

Il semblerait que l'AEA, qui a normalement peu d'affinité pour CB2r, puisse l'activer dans des conditions physiopathologiques. (93)

A titre de comparaison, la concentration de CB2r, mesurée dans les prélèvements de ganglions basaux, chez des patients parkinsoniens est quatre fois supérieure celle de personne saine. (95)

En résumé, l'augmentation des concentrations en eCBs, l'activité de leurs récepteurs au niveau des ganglions de la base (montré par différentes études sur des modèles animaux et humains) et les possibilités d'intervention sur la neuro-inflammation, explique l'intérêt des chercheurs pour la compréhension du rôle du SEC dans la transmission dopaminergique au niveau des noyaux gris centraux. Ainsi que la modulation pharmacologique du SEC dans la MP.

3.2.2 Intérêt des cannabinoïdes sur la neurodégénérescence dans la MP

Actuellement le traitement de la MP est uniquement symptomatique et ne permet pas de protéger le patient de la neurodégénérescence inéluctable.

L'étiologie de cette neurodégénérescence n'est pas complètement établie dans la MP, cependant l'augmentation du stress oxydatif et la neuro-inflammation chronique associée à l'activation des cellules de la microglie entre autres semblent jouer un rôle important.

La modulation du SEC par les cannabinoïdes est une piste intéressante pour réduire ces phénomènes.

3.2.2.1 Les cannabinoïdes de synthèse

3.2.2.1.1 Action sur les CB2r

Dans les études sur la MP, le CB2r est lui aussi le plus étudié pour son implication importante dans la neuro-inflammation.

L'injection de lipopolysaccharides (LPS) à des souris est une façon courante de produire un modèle de neuro-inflammation avec l'activation microgliale. On observe dans ce modèle une augmentation des CB2r de la microglie.

Par ailleurs le modèle de souris lésé par MPTP, spécifique à la MP, produit lui aussi une augmentation des CB2r.

Cependant le modèle par injection de 6-OHDA ne produit qu'une faible augmentation de ces récepteurs.

Globalement, les agonistes sélectifs et non sélectifs de CB2r ont montré une diminution de l'activité inflammatoire et pro-oxydante des cellules gliales (astrocyte et microglie).

La microglie libère moins de cytokines inflammatoires comme l'interleukine 1 et 6, et pro-apoptotique comme le *tumor necrosis factor α* en inhibant son facteur de transcription nucléaire, le *nuclear factor-kappa B* (NF-KB). Le NF-KB est aussi responsable de la surexpression d'enzyme comme la COX2 qui induit la formation de prostaglandine inflammatoire ainsi que de iNOS.(93) (94)

Les souris traitées avec l'AM630, un antagoniste CB2R ont montré la régulation à la baisse du glutathion, de la superoxyde dismutase, des enzymes clé dans la lutte contre le stress oxydatif, ainsi qu'une augmentation de la peroxydation lipidique. L'ajout d'agoniste des CB2r augmente l'activation de ces enzymes.

Une augmentation de la survie des nDopa a été constatée dans ces modèles. L'atténuation des dommages à la BHE a aussi été mis en avant pour expliquer cette survie. Ces phénomènes étant réversibles lors de l'injection d'antagonistes synthétiques aux CB2r. (96)

3.2.2.1.2 Action sur les CB1r

Dans la littérature, l'action sur les CB1r dans la neurodégénérescence de la MP est moins développée que pour les CB2r.

Une étude *in vitro*, sur des neurones exposés à un cation toxique, a montré qu'en présence de rimonabant (un antagoniste des CB1r) les neurones survivent même après ajout d'agoniste des CB1r. (95)

Une dose relativement faible (0,1mg/kg) de rimonabant administré à des souris traitées par 6-OHDA a montré une diminution de la perte neurale dopaminergique ainsi que de l'inflammation. (96)

Ce qui laisse supposer des propriétés indépendantes de la liaison au CB1r pour le rimonabant comme pour le CBD par exemple.

Hormis, la diminution de l'activité inflammatoire des astrocytes présentée dans la partie précédente, sur les CB1r dans la MA.

Des études sur des modèles de MP *in vitro*, de cellules en cocultures avec des astrocytes, où on introduit de l'HU-210 (agoniste non sélectif CB1r et CB2r) ont montré une meilleure neuroprotection que les cultures de cellules seules. (95)

Les astrocytes peuvent agir grâce à la libération de molécules anti-inflammatoires comme les antagonistes à l'interleukine 1 et la libération de *transforming growth factor-β* (TGFβ) comme facteur de survie. Cependant, il n'est pas encore déterminé si cette libération fait intervenir une liaison à CB1r ou CB2r ou les deux. (94)

Le WIN55212-2 par la liaison aux CB1r des progéniteurs neuronaux contribuerait aussi à la synthèse de facteurs de croissance comme le BDNF qui permet la stimulation de la neurogenèse. (93)

3.2.2.1.3 Action sur les PPAR

Les PPAR sont des facteurs de transcription nucléaire qui peuvent être liés par des cannabinoïdes endogènes ou exogènes.

Comme le CBD, le WIN55212-2 a montré une capacité de liaison au PPAR et un effet anti-inflammatoire sur les modèles *in vivo* de MP. (96)

Des agonistes des PPAR-γ (sans être des cannabinoïdes) ont montré une diminution de la libération de cytokine pro-inflammatoire (lié à la répression du facteur NF-KB) par les astrocytes et la microglie ainsi qu'une diminution de la perte des nDopa chez des souris traitées par MPTP.

La pioglitazone (agoniste PPAR-γ) a montré des effets neuroprotecteurs en réduisant la neuro-inflammation et diminuant la mortalité des souris traitées par 6-OHDA. L'action anti-inflammatoire et neuroprotectrice des eCBs comme l'AEA, via les PPAR, reste cependant à confirmer. (93)

3.2.2.1.4 Action sur le RCPG55

Le RCPG55 est un récepteur dit orphelin (l'agoniste endogène reste inconnu) qui est très répandu dans le cerveau en particulier dans le striatum. Il peut être activé par les eCBs et les phytocannabinoïdes. Il est parfois considéré dans la littérature comme le troisième récepteur aux cannabinoïdes.

Des souris utilisées pour des études sur la MP, ont montré une diminution des RCPG55 striatal. Elles ont été traitées par un isomère synthétique du CBD (agoniste des RCPG55) qui a montré un effet neuroprotecteur sur les nDopa ainsi qu'une amélioration des symptômes moteurs. Le RCPG55 comme cible pour la MP reste encore à l'étude. (94)

3.2.2.2 Les phytocannabinoïdes

Parmi les nombreux phytocannabinoïdes présent dans le cannabis, trois sont particulièrement cités dans la littérature pour leurs actions sur la neurodégénérescence dans la MP.

3.2.2.2.1 Le CBD

Les études *in vitro* avec des modèles cellulaires traités par un cation toxique, en présence de CBD, montre une augmentation de la survie cellulaire, de la différenciation et l'expression de protéine impliquée dans la plasticité neuronale.

D'autres études *in vitro* montrent une diminution de l'activation de la microglie dans des cultures traitées par des LPS en présence de CBD.

Le CBD a une action neuroprotectrice grâce à ses propriétés anti-inflammatoire et antioxydante. Les études précliniques, sur la MP, montrent que le CBD diminue l'expression gliale de NF-KB et donc la production d'enzymes et cytokines pro-inflammatoires.

Comme dans la MA, l'activation des PPAR et/ou des TRPV-1 est mise en avant puisque le CBD a une faible affinité pour les CB1r et CB2r.

De plus l'étude sur des Momu traités par 6-OHDA montre une augmentation de l'expression de superoxyde dismutase, indépendante de la liaison aux CB1r et CB2r, responsable de la diminution des ROS. Hormis la diminution d'iNOS, cette propriété de stimulation de la superoxyde dismutase est un facteur clé pour expliquer l'action antioxydante des cannabinoïdes en général.

Cependant, la diminution de la déplétion dopaminergique, médiée par le CBD, semble dépendre du moment de son administration.

Il agit quand il est injecté immédiatement après l'injection de 6-OHDA mais n'a aucun effet sur la déplétion s'il est injecté une semaine après.

Les résumés de plusieurs études précliniques sont récapitulés dans le tableau de l'ANNEXE C.(93)

Une étude récente (2022) faite sur des nématodes transgéniques montre une activité dose dépendante du CBD sur la perte des nDopa. L'étude a la particularité de montrer une dose dépendance entre l'augmentation de la durée de vie des nématodes et la diminution de l'agrégation d'alpha-synucléine.

Cette diminution est liée à la stimulation, par le CBD, du complexe ubiquitine-protéasome qui dégrade les protéines endommagées. (97)

3.2.2.2.2 Le CBG et ses dérivés

Le CBG a une faible affinité pour CB1r et il est un agoniste partiel des CB2r. Ses dérivés synthétiques comme le VCE-003 et le VCE-003.2 (formés par l'oxydation du CBG) ont une faible affinité pour les récepteurs aux cannabinoïdes. Ils peuvent tous interagir avec les TRPV. Ils ne sont pas psychoactifs.

Leur propriété anti-inflammatoire réside dans leur capacité à activer les PPAR- γ . Cela a été confirmé par Garcia et al en 2018 par l'ajout d'un antagoniste aux PPAR sur un Momu de la MP. Le CBG et ses dérivés montrent une plus forte affinité pour les PPAR que le CBD et le THC.

Le CBG et le VCE-003.2 ont montré des propriétés neuroprotectrices dose-dépendante par rapport à l'activation des PPAR- γ sans être cytotoxique comme le VCE-003.

In vitro, les modèles de neuro-inflammation induits par LPS ont montré que le CBG et le VCE-003.2 diminuent la libération microgliale de cytokine et de prostaglandine pro-inflammatoire ainsi que de *tumor necrosis factor α* et de iNOS.

De plus ils peuvent diminuer l'excitotoxicité induite par le glutamate. Un traitement préventif par le CBG montre aussi une augmentation de la survie des cellules dans ce modèle.

Les études sur les modèles *in vivo* de la MP tendent à confirmer ces résultats mais sont néanmoins moins nombreuses que les études sur les modèles de la maladie d'Huntington. Sur la maladie d'Huntington, les résultats des études précliniques sur la diminution de l'inflammation et de l'activation microgliale sont encourageants. (2) (98)

3.2.2.2.3 Le THCv

Le THCv en plus de son activité sur les récepteurs aux cannabinoïdes précédemment décrite semble posséder une activité agoniste sur les RCPG55. Seulement quelques études décrivent ses propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. (94)

Sur les Mmu traités par 6-OHDA ou par LPS, le THCv a montré un effet neuroprotecteur des nDopa ainsi qu'une diminution de l'activité microgliale. (2)

Ces effets sur la microglie semblent être dus à l'activité agoniste du THCv sur les CB2r. Son activité neuroprotectrice semble indépendante de la liaison aux CB2r puisque les souris CB2r *Knock out* conservent cet effet.

Les auteurs émettent l'hypothèse que les propriétés antioxydantes du THCv comme celle du CBD sont indépendantes de la liaison aux CB2r et responsable de la neuroprotection chez les souris traitées par 6-OHDA.

Actuellement aucune étude ne peut relier son activité antagoniste à faible dose pour les CB1r à des propriétés neuroprotectrices. (99)

Dans ces mêmes études on observe que le THCV préserve les neurones exprimant la tyrosine hydroxylase (les nDopa), cette enzyme catalyse la transformation de la tyrosine en L-Dopa dans le cerveau.

Cette propriété semble être due à la stimulation de CB2r, puisqu'on a observé la même protection avec des agonistes synthétiques sélectifs de CB2r. (2)

3.2.2.2.4 Autres cannabinoïdes et terpènes présents dans le cannabis

Le THC a montré aussi des effets anti-oxydant et neuroprotecteur. En effet, les études *in vivo* et *in vitro* sur le THC ont démontré une augmentation de l'expression et de l'activité de la tyrosine hydroxylase ainsi qu'une diminution des marqueurs de stress oxydatif.(93) (100)

Ses propriétés sont liées à l'activité d'agoniste des CB1r ainsi que sa capacité à activer les PPAR. L'activation des PPAR par le THC, chez des souris traitées par LPS a montré une diminution de l'inflammation. Une diminution de la toxicité glutamatergique a été constatée *in vitro* en présence de THC, un mécanisme sans doute lié à l'activité sur les CB1r. (96)

Le β -caryophyllène est un terpène présent dans l'huile essentielle de cannabis et d'autre plante. Il peut être considéré comme un phytocannabinoïde mineur car il possède une activité agoniste sur CB2r.

Le β -caryophyllène a montré *in vivo*, sur des Momi, une action neuroprotectrice par la diminution de la perte en nDopa et la stimulation de l'expression de la tyrosine hydroxylase. Il possède une activité anti-inflammatoire en diminuant la libération de cytokines gliales pro-inflammatoires ainsi qu'une activité antioxydante par la stimulation de la production d'enzyme antioxydante comme la superoxyde dismutase et le glutathion. (96) (100)

3.2.2.3 Les inhibiteurs des enzymes de dégradation des eCBs

Plusieurs stratégies de modulation du SEC sont proposées afin de limiter la perte des nDopa. Parmi celles-ci l'inhibition des enzymes de dégradation des eCBs montre des résultats qui peuvent diverger selon la méthodologie employée.

L'URB597 un inhibiteur de la FAAH administré (tous les trois jours sur trente jours à une dose de 0,2mg/kg) à des souris lésées par le MPTP a montré une augmentation indirecte de la concentration en AEA ainsi qu'une diminution de la perte des nDopa, une réduction de l'activité microgliale et une amélioration des symptômes moteurs dus au MPTP.

Cependant une autre étude montre qu'avec une dose de 1mg/kg injecté à des souris lésées aussi par MPTP pendant cinq semaines, il n'y a pas d'effet neuroprotecteur.

L'inhibition chronique de la MAGL (enzyme dégradant le 2-AG) a montré quant à elle une augmentation de la concentration en 2-AG, avec un effet neuroprotecteur sur la voie nigro-striée, une modulation de l'activité astrocytaire, et une amélioration des symptômes moteurs.(93)

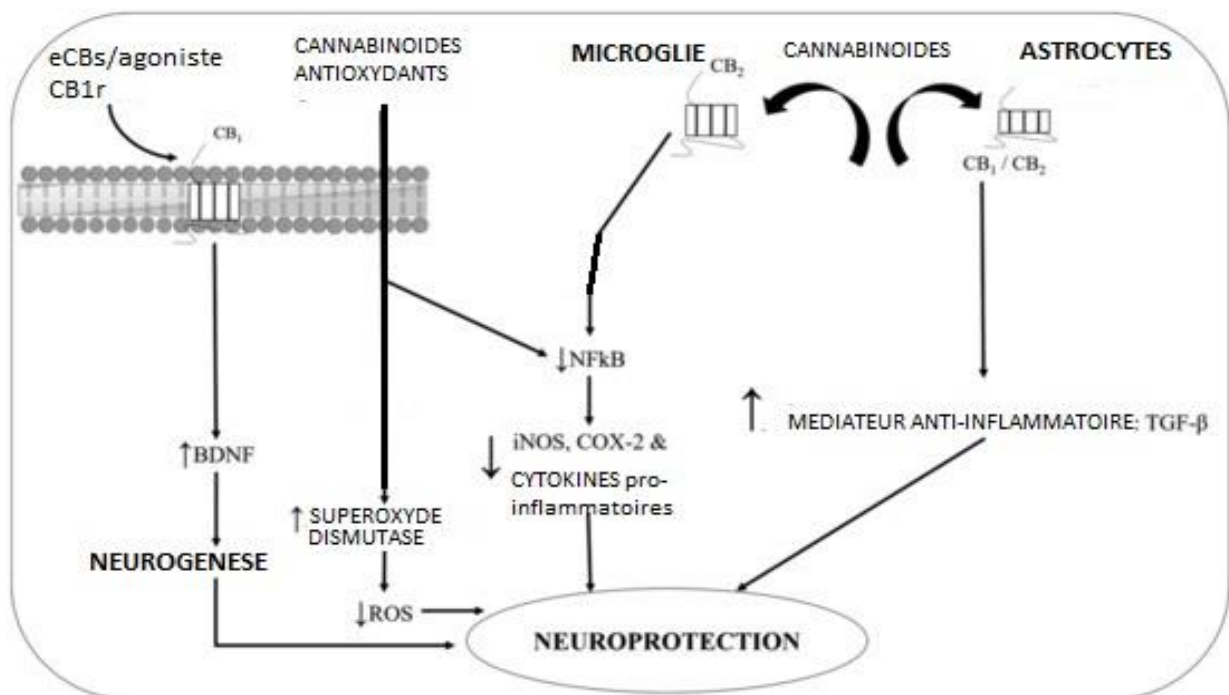


Figure 19 (modifiée) : Action des cannabinoïdes dans la neuroprotection

Source : (94)

3.2.3 Limites des études sur les cannabinoïdes dans la neurodégénérescence.

Les études *in vitro* et *in vivo* précédemment citées ont été réalisées grâce à des modèles expérimentaux de la MP. Cependant ces études présentent différentes limites selon le modèle cellulaire et animal utilisé ou par le mécanisme utilisé pour simuler la MP.

In vitro les modèles employés fréquemment sont :

- Les SH-SY5Y sont des cellules issues de neuroblastomes humains à un stade indifférencié ou différencié.
- Les cellules issues de phéochromocytomes (PC12) extraits de la médullosurrénale de rat.
- Les *induced pluripotent stem cells* (iPCs), sont des cellules pluripotentes immortalisées induites pour se différencier en neurones ou en cellules gliales.
- Les *Lund human mesencephalic* des cellules mésencéphaliques embryonnaires humaines, en coculture avec des cellules gliales dans un modèle en 3 dimensions.
- Les cultures de neurones primaires sont des préparations extraites de tissus cérébraux embryonnaires de rongeur.
- Les cultures organoïdes faites à partir de coupes cérébrales animales maintenues en vie et conservant l'architecture nerveuse. On peut les qualifier de *ex vivo* et est une forme plus évoluée de la culture de neurones primaires.

Hormis le coût financier et temporel plus ou moins élevé des différentes cultures, chacune présente des limites spécifiques exposées dans le Tableau 3 :

Tableau 3 : Les limites des cultures in vitro modélisant la MP.

Source : (84)

Type de culture	Inconvénients et limites
SH-SY5Y	<ul style="list-style-type: none"> -manque de standardisation dans les protocoles de maintien en culture et de différenciation -peuvent se différencier en plusieurs types de neurones -difficulté de dépistage à grande échelle -origine des souches influence leurs propriétés -ne reproduit pas l'architecture du SNC (sans cellule gliale)
PC12	<ul style="list-style-type: none"> -cellule non humaine extraite d'une tumeur animale qui peut altérer les voies de signalisation -ne reproduit pas l'architecture du SNC (2 dimensions et sans cellule gliale)
Lund	<ul style="list-style-type: none"> -peu de désavantages hormis le coût et la difficulté de transfection stable d'un gène.
iPCs	<ul style="list-style-type: none"> -difficulté de sélection des cellules qui représentent le mieux le phénotype pathologique. -manque de standardisation dans les protocoles de différenciation -ne reproduit pas l'architecture du SNC (si modèle en 2 dimensions) -ne reproduit pas les changements liés à l'âge.
Neurones primaires	<ul style="list-style-type: none"> -la dissection et la préparation des cultures provoquent des variabilités expérimentales - Variabilité anatomique, métabolique, et génétique de l'espèce par rapport à l'homme
Cultures organoïdes	<ul style="list-style-type: none"> -Précision élevée des coupes difficilement reproductible -manque de standardisation dans les protocoles de maintien en culture - Variabilité anatomique, métabolique, et génétique de l'espèce par rapport à l'homme

Les modèles *in vivo* décrits précédemment sont majoritairement des rongeurs et des petits primates. Hormis la variabilité anatomique, métabolique, et génétique par rapport à l'homme, les moyens employés pour simuler une MP comportent des limites.

Deux grands types de modèles sont utilisés, les modèles génétiques et ceux par injection de neurotoxines. La partie précédente ne s'appuyant que sur des études avec des modèles "neurotoxines", nous ne développerons pas les modèles génétiques.

La 6-OHDA injectée directement dans le striatum de rongeurs provoque des dommages rapides (quelques semaines) au striatum puis à la substance noire. Dans la MP, la perte de nDopa de la substance noire conduit à la dysfonction du striatum. Ces dommages sont provoqués par la libération de ROS.

La 6-OHDA n'induit pas la formation de corps de Lewy, un marqueur spécifique dans la physiopathologie de la MP.

De plus, la neurodégénérescence reste localisée au niveau nigro-strial sans affecter les autres parties du cerveau comme dans une MP avancée. (101)

La 6-OHDA provoque une neuro-inflammation secondaire, moins importante que la MPTP ou les LPS. Pourtant la neuro-inflammation joue un rôle clé dans la MP. (99)

Le MPTP est métabolisé en cation toxique qui inhibe le complexe 1 de la chaîne respiratoire mitochondriale entraînant une dysfonction de celle-ci et la mort progressive (quelques mois) mais massive des nDopa. Ce cation est directement utilisé dans les études *in vitro*. Comme avec la 6-OHDA, le MPTP ne produit pas de corps de Lewy et affecte peu les autres parties du cerveau. (101)

Ces neurotoxines ne permettent donc pas de répliquer parfaitement la neurodégénérescence impliquée dans la MP. Leur rapidité d'action (semaine ou mois), ne reproduit pas l'évolution progressive (décennies) ainsi que la chronologie des symptômes de la MP. Leur efficacité à reproduire une déplétion avancée ne permet pas de conclure à l'effet protecteur des cannabinoïdes à un stade précoce ou intermédiaire de la MP. (100)

3.2.4 Intérêt sur les symptômes moteurs et les dyskinésies induites par Levo-Dopa.

Dans cette partie nous abordons l'effet des cannabinoïdes dans le traitement des symptômes moteurs de la MP (bradykinésie, rigidité, tremblements) ainsi que leurs effets sur la DIL.

Les études précliniques montrent des résultats encourageants, mais peuvent être divergentes, tant sur l'atténuation des symptômes moteurs que sur les DIL, chez les modèles traités par neurotoxines. Ces atténuations semblent être dépendantes de la modulation du CB1r et/ou des récepteurs TRPV-1. (95)

Nous nous intéresserons par la suite, aux résultats des quelques études cliniques menées sur le sujet.

3.2.4.1 Intérêts démontrés par les études *in vivo*

3.2.4.1.1 Sur les symptômes moteurs

La diminution des symptômes moteurs, par les cannabinoïdes, semble être modulée par l'activité antagoniste sur les CB1r. Cette diminution est somme toute relative à l'avancement de la déplétion dopaminergique.

En effet, on observe chez les rats avec des lésions nigrales sévères (plus 95% de perte en nDopa) une amélioration des symptômes, mais pas chez les rats avec moins de perte.

Les auteurs de ces études estiment que cette divergence est due à un effet stimulateur des CB1r sur la libération dopaminergique nigrale qui vient contrebalancer l'effet inhibiteur des CB1r striataux.

Lorsque la substance noire est très lésée, l'effet disparaît au profit de l'inhibition et les antagonistes des CB1r peuvent déployer leurs effets positifs sur les symptômes moteurs.

Dans cette optique, les cannabinoïdes antagonistes de CB1r comme le THCV et le rimonabant à faible dose (0,1mg/kg), ont diminué les symptômes moteurs sur les modèles animaux de la MP. Le CBD n'a montré que peu d'effet sur les symptômes moteurs. (93)

Le THC quant à lui, peut aggraver les symptômes moteurs par son activité agoniste des CB1r.(99)

In vivo, l'AMG9810 (agoniste synthétique des TRPV-1) provoque une diminution des symptômes moteurs. Les inhibiteurs synthétiques des enzymes de dégradation des eCBs provoquent aussi une diminution des symptômes moteurs, possiblement médiée par l'augmentation des eCBs comme l'AEA (agoniste endogène des TRPV-1).(96)

3.2.4.1.2 Sur les DIL

La diminution des effets dyskinétiques de la L-Dopa par les cannabinoïdes semble reposer sur la modulation du CB1r et des récepteurs TRPV-1. *In vivo*, les agonistes et les antagonistes des CB1r semblent partager des effets anti-dyskinétiques reposant sans doute sur des mécanismes différents.(93) (94)

Des agonistes synthétiques comme le WIN55212, le HU-210 ou le nabilon (analogue du THC) ont montré une diminution de la durée et/ou de la sévérité des DIL sur différents modèles.

Cependant les souris transgéniques, CB1r déficiente, présentent des DIL moins sévères que les autres. Le traitement par le rimonabant (antagoniste des CB1r) concomitant à la L-Dopa sur des modèles primates a montré une diminution de la sévérité des DIL, en préservant les effets bénéfiques de la L-Dopa.(93)

Les inhibiteurs de la FAAH semblent être incapables de diminuer les DIL sans être associés avec un antagoniste des TRPV-1. Les antagonistes TRPV-1 utilisés seuls, selon l'étude et la molécule ont montré des résultats positifs ou négatifs sur la diminution des DIL. (93) (94)

3.2.4.2 Intérêts démontrés par les études cliniques

Malgré les intérêts démontrés par les études précliniques, les résultats cliniques positifs de l'utilisation de cannabinoïdes sur les symptômes moteurs et les DIL sont plus disparates.

La partie suivante se base sur une méta-analyse publiée en 2021, dont le critère principal d'inclusion est porté sur l'efficacité des cannabinoïdes sur les symptômes moteurs et les LID. Ces études ont été réalisées entre 2000 et 2020.

Au total quinze études sont retenues, regroupant 3079 patients pour le critère principal. Six études sont des études randomisées (dont deux en double aveugles et trois avec des essais croisés), neuf sont des études d'observations.

Les produits testés sont le CBD, le cannabis (fleurs séchées en inhalation), le CANNADOR® (extrait alcoolique standardisé de cannabis contenant du THC et du CBD), l'AEA, le nabilone et le rimonabant. Tous les patients, d'un âge moyen de 68 ans, sont traités par les traitements classiques de la MP. Avec une MP diagnostiquée il y a dix ans en moyenne.

Les études randomisées utilisent différentes échelles de mesure comme *Unified Parkinson Disease Rating Scale* pour évaluer l'amélioration des symptômes moteurs ou la *Rush dyskinesia disability scale* pour les DIL. Les études d'observations utilisent aussi ces échelles ou des questionnaires rétrospectifs sur le ressenti des patients. Toutes les études décrivent des effets sur les symptômes moteurs et/ou les DIL.

Cependant au niveau statistique, peu d'études démontrent une amélioration significative. On peut citer l'étude randomisée en double aveugle de Sieradzan et al, qui a montré une amélioration statistiquement significative, sur les DIL des patients traités par nabilone. Le résumé des études et de leurs résultats est présenté dans l'ANNEXE D.

Les auteurs concluent que pour l'instant les résultats des études cliniques sont insuffisants pour envisager l'ajout de cannabinoïdes, dans le traitement des symptômes moteurs et des DIL, chez les patients parkinsoniens.(102)

3.2.5 Limites des études sur les symptômes moteurs et les DIL.

La limite des études *in vivo*, précédemment évoquée, concerne l'efficacité des cannabinoïdes à réduire les symptômes moteurs, seulement sur les modèles animaux avec des lésions nigrales très sévères. Cela ne représente pas la réalité des patients atteints de la MP à un stade précoce ou intermédiaire. (93)

Les études cliniques comportent elles aussi différentes limites.

Tout d'abord le nombre d'études cliniques, proportionnellement très inférieur aux études précliniques, ainsi que le peu d'études randomisées sur le sujet.

Ces études randomisées, en plus d'être effectuées sur un petit nombre de patients (une vingtaine en moyenne), comportent plus ou moins des biais.

On observe aussi un manque de standardisation des voies d'administrations, des posologies, des formes galéniques et de la durée de traitement ainsi que les différentes manières de mesurer les résultats obtenus (échelles ou auto-questionnaires). Ce manque de standardisation rend difficile la comparaison entre les études. (102) (103)

De plus, les différents traitements usuels de la MP, pris par les patients au cours de ces études, pourraient être un facteur de divergence dans les résultats. Peu d'études détaillent ces traitements.(102)

Le choix de recrutement des patients est discutable, puisque certaines études comme celle de Mesnage et al, par exemple, utilise des patients qui répondent bien à la L-Dopa, avec des lésions nigrales moins importantes que celles des modèles animaux.

Or, les cannabinoïdes n'ont montré des effets positifs sur les symptômes moteurs qu'avec des lésions sévères (>95 %) dans les études *in vivo*. (99)

Enfin, en moyenne, les patients inclus dans ces études ont une MP diagnostiquée depuis dix ans. Les études ne prennent donc pas en compte le potentiel préventif neuroprotecteur des cannabinoïdes à un stade précoce de la MP. (102)

Les différents biais des études cliniques sur le sujet sont résumés dans la figure 20 suivante.

(A)

Study	Selection Bias		Performance Bias	Detection Bias	Attrition Bias	Reporting Bias	Other Bias
	Random Sequence Generation	Allocation Concealment	Blinding of Participants & Personnel	Blinding of Outcome Assessment	Incomplete Outcome Data	Selective Reporting	Sample Size
Mesnage 2004	?	?	?	+	+	+	-
Chagas 2014	?	?	?	?	+	+	-
Peball 2020	+	+	+	+	+	+	-

Scoring: + low risk of bias, - high risk of bias, ? unclear risk of bias

(B)

Study	Selection Bias		S	Performance Bias	Detection Bias	Attrition Bias	Reporting Bias	Other Bias
	Random Sequence Generation	Allocation Concealment	Carryover and Period Effects	Blinding of Participants & Personnel	Blinding of Outcome Assessment	Incomplete Outcome Data	Selective Reporting	Sample size
Sieradzan 2001	?	?	?	+	+	-	-	-
Carroll 2004	+	?	?	-	?	-	-	-
de Faria 2020	?	?	?	?	?	+	+	-

Scoring: + low risk of bias, - high risk of bias, ? unclear risk of bias

Figure 20 : Évaluation des biais pour les essais contrôlés randomisés (A) et les essais croisés (B) avec l’outil d’évaluation de risque de biais Cochrane.

Source : (102)

3.2.6 Intérêt et limites sur les symptômes non moteurs.

En accord avec la littérature scientifique, les cannabinoïdes possèdent des propriétés pouvant atténuer des symptômes non moteurs de la MP. L’action des cannabinoïdes sur le sommeil, les douleurs et les troubles neuropsychiatriques sont les plus documentés à l’heure actuelle. Ce sont des facteurs importants pour l’amélioration de la qualité de vie du patient parkinsonien. (92) (103)

Les données d’une enquête auprès de 568 volontaires, de plus de 65 ans avec diverses pathologies, ont montré que pour les personnes âgées, la consommation de cannabis était liée à la gestion des troubles précédemment évoqués plutôt qu’à des fins récréatives. (92)

3.2.6.1 Trouble du sommeil dans la MP

Les troubles du sommeil sont fréquents chez les patients atteints de MP et ont un effet défavorable sur la qualité de vie, avec une prévalence rapportée allant de 25 % à 98 %. De nombreux facteurs potentialisent les troubles du sommeil de la MP, notamment la neurodégénérescence ou les médicaments utilisés pour traiter la MP. Ces troubles peuvent être :

- l'insomnie
- le trouble du comportement pendant le sommeil paradoxal
- le syndrome des jambes sans repos
- la somnolence diurne excessive et d'autres troubles. (94)

Leur traitement est difficile car ils sont multifactoriels et dans la majorité, aucune cause définie n'est identifiée. Les produits à base de cannabis ont été fréquemment étudiés concernant les problèmes de sommeil dans différentes pathologies.(103)

Les études cliniques sur des patients parkinsoniens sont plutôt rares. Chagas et al, dans une étude de série de cas sur quatre patients parkinsoniens atteints de troubles du sommeil paradoxal, rapportent une amélioration des symptômes avec un traitement journalier de CBD. (94) (103)

Une étude randomisée en double aveugle, faite par la même équipe, sur 21 patients a montré une amélioration du sommeil et de la qualité de vie avec le traitement à base de CBD. Ces résultats ont été évalués grâce au *Parkinson's Disease Questionnaire*. Cependant ces effets disparaissent après arrêt du traitement. (92)

Deux autres études ont été menées, sur le sujet, avec le CBD. Elles sont peu concluantes sur la diminution des troubles du sommeil paradoxal. Cependant, elles rapportent un sommeil plus satisfaisant d'après l'avis des patients, ou de la qualité du sommeil grâce à des échelles de mesure plus objectives. (103)

D'autre part, les études cliniques faites avec le nabilone, le CANNADOR®, ou le cannabis inhalé ont montré une amélioration des autres troubles du sommeil en général, et une amélioration de la qualité de vie chez le patient parkinsonien. (102)

3.2.6.2 Les douleurs dans la MP

La douleur est un problème courant dans la MP, d'origine hétérogène et avec seulement une réponse partielle au traitement dopaminergique.

La réduction de la douleur, reflétée par des améliorations sur une échelle d'évaluation de la douleur, a été rapportée dans l'étude observationnelle de Lotan et al, avec 0,5g de cannabis inhalé.

Shohet et al ont examiné les sensations de douleur, avec des conclusions similaires (Ici 1g de cannabis fumé). Les auteurs ont rapporté une diminution des seuils de douleur au froid et au chaud.

Dans les deux articles, des évaluations ont été réalisées avant et trente minutes après avoir fumé du cannabis. Cependant, les patients connaissaient le traitement reçu. (102) (103)

Les essais cliniques sur le CANNADOR® et le nabilone ont aussi montré des résultats positifs, concernant les douleurs dans la MP. (102)

Actuellement, aucune recommandation n'est publiée concernant la prescription de cannabinoïdes, contre les douleurs, pour les personnes âgées comme les patients atteints de Parkinson.

En 2021, une recommandation consensuelle a été publiée dans le *Journal of Cannabis Research*, sur le dosage et l'administration de composés issus du cannabis pour la douleur chronique. (92)

3.2.6.3 Les troubles neuropsychiatriques dans la MP

Les cannabinoïdes peuvent avoir un intérêt pour traiter les troubles neuropsychiatriques liés à la MP. On retrouve dans la littérature des articles présentant leurs effets sur : l'humeur anxieuse, les psychoses, et la dépression.

Une humeur anxieuse ou des psychoses peuvent être constatées chez les patients parkinsoniens, altérant leur qualité de vie.

De Faria et al ont réalisé une étude randomisée sur l'efficacité du CBD (300 mg) sur l'anxiété liée à la MP. Les auteurs ont montré que l'anxiété et les tremblements induits par l'anxiété chez les sujets, ont été significativement réduits. Ces résultats ont été mesurés lors d'un test de prise de parole en public simulé.

Dans leur étude, Peball et al ont aussi rapporté que le nabilone agit sur l'humeur anxieuse des sujets parkinsoniens. Les résultats ont été évalués cette fois grâce au premier volet de l'*Unified Parkinson Disease Rating Scale*.

Alors que la psychose est un critère d'exclusion dans la majorité des essais, Zuardi et al ont rapporté des améliorations des psychoses chez six patients parkinsoniens traités avec du CBD (150 à 400 mg), sans aucun autre traitement antipsychotique supplémentaire. Ces résultats ont été mesurés grâce à deux échelles différentes (*the Parkinson Psychosis Questionnaire* et *the Brief Psychiatric Rating Scale*).

Cependant, les deux études sur le CBD ont été réalisées par le même groupe de recherche brésilien, sur une population réduite. (92) (102) (103)

Aucun essai clinique n'a été trouvé sur les cannabinoïdes et la dépression chez le patient parkinsonien. Cependant il a été montré que les antagonistes des CB1r, comme le rimonabant, induisent des symptômes dépressifs. De plus, le polymorphisme du gène codant pour le CB1r a été lié à la dépression chez les patients atteints de MP.

Le THC à faible dose, sur des modèles animaux, a montré une augmentation de l'activité sérotoninergique. De plus, l'inhibition de la FAAH conduit à une augmentation de l'activité sérotoninergique et noradrénergique dans le cerveau.

Les antidépresseurs actuels ont le même but sans passer par les mêmes mécanismes. La modulation du SEC pourrait être une piste intéressante pour traiter la dépression chez les patients parkinsoniens.

Cependant plusieurs études font un lien entre la consommation excessive de cannabis et le développement de symptômes dépressifs chez les utilisateurs. (94)

3.2.7 Tolérance des patients parkinsoniens dans les études cliniques.

Sur douze études cliniques, regroupant 2266 sujets et dont le critère secondaire était la tolérance vis-à-vis du cannabis ou des cannabinoïdes, seulement 15 sujets (soit 0,66%) ont dû arrêter les essais à cause d'EI ou par manque d'efficacité.

Le cannabis et ses dérivés ont été largement bien tolérés dans toutes les études, bien que ces études se soient généralement appuyées sur l'auto-évaluation du patient et sur une durée courte (moins d'un mois en moyenne).

Les EI fréquemment observés lors de ces études sont principalement : la fatigue, la perte d'équilibre et des étourdissements. (102)

D'autres EI comme une somnolence, des diarrhées et nausées, des tachycardies et des hypotensions orthostatiques ou une sensation de bouche sèche ont été aussi rapportés chez certains patients.

Des altérations psycho-cognitives comme la désorientation, la confusion, des altérations de l'humeur et des hallucinations, sont aussi observés avec les cannabinoïdes psychoactifs comme le THC. Tous ces EI chez la personne âgée atteinte de la MP, sont susceptibles d'exacerber des symptômes déjà préexistants. (103)

Conclusion

La MA et la MP sont des maladies neurodégénératives multifactorielles qui ont des physiopathologies et des manifestations cliniques différentes.

Cependant, des phénomènes pathologiques communs se produisent dans ces deux maladies. Ces phénomènes communs sont la neuro-inflammation, le stress oxydatif, l'excitotoxicité, la diminution de la dégradation des protéines aberrantes et d'autres phénomènes.

Ces phénomènes sont interconnectés et s'amplifient l'un l'autre, créant un environnement propice à la neurodégénérescence. Cependant, leur rôle précis dans l'initiation et/ou le développement de la MA et de la MP reste encore à étudier.

Ces trente dernières années, la découverte du rôle majeur du SEC dans la plasticité cérébrale, l'homéostasie des transmissions nerveuses et l'importance du SEC dans la modulation de l'activité des cellules gliales, a conduit les chercheurs à s'intéresser aux cannabinoïdes comme traitement des maladies neurodégénératives.

Les études précliniques sur les cannabinoïdes dans le traitement de la MA et de la MP montrent que les cannabinoïdes ont des propriétés neuroprotectrices.

Cette neuroprotection semble être principalement due à leurs propriétés anti-inflammatoires dépendantes ou indépendantes de la liaison aux récepteurs cannabinoïdes gliaux et leurs propriétés antioxydantes. Les propriétés antioxydantes des cannabinoïdes peuvent être dues directement à leur structure chimique phénolique ou à l'augmentation des enzymes dégradant les ROS.

Les cannabinoïdes peuvent en outre stimuler la neurogenèse, lutter contre l'excitotoxicité ainsi qu'augmenter l'élimination des amas de protéines aberrantes.

Cependant, les modèles précliniques de la MA et de la MP ne permettent pas de modéliser parfaitement les pathologies humaines. Pour l'instant, il semble qu'aucune étude clinique n'a été réalisée pour confirmer les résultats des études précliniques, sur les propriétés neuroprotectrices des cannabinoïdes.

Les études cliniques portant sur l'effet des cannabinoïdes sur les symptômes de ces maladies sont plus nombreuses. Cependant, on observe une hétérogénéité des résultats selon les études et les molécules utilisées, aussi bien dans la MA que dans la MP.

Ces études souffrent de plusieurs biais et sont pour la plupart de faible qualité. Des études à plus grande échelle et plus standardisées sont nécessaires pour déterminer l'efficacité ou l'inefficacité des cannabinoïdes sur les symptômes de ces maladies.

La tolérance au traitement par cannabinoïdes chez les personnes âgées est jugée bonne. Les EI principaux restant la fatigue ou la somnolence chez la majorité des sujets, très peu d'EI graves ont été rapportés pendant les essais cliniques.

L'utilisation de cannabinoïdes chez la personne âgée doit cependant être faite avec prudence, du fait de leur forte métabolisation, du peu d'études pharmacocinétiques réalisées sur des sujets âgés, et des possibles interactions médicamenteuses de patients souvent polymédiqués.

AD model	AD inducer	Model	CB2 receptor modulators			Biochemical effects	Authors and year of publication
			CB2 selective agonist	CB1 and CB2 dual agonist	CB2 Antagonists/ Inverse agonist		
A β ₁₋₄₂ fibrils	Microglial cell culture		JWH-015	-	-	<ul style="list-style-type: none"> ↑IFN mediated CD40 expression ↓TNF-α production ↓Phagocytosis of Aβ ↓NO 	Ehrhart et al. (2005)
A β ₂₅₋₃₅ and A β ₁₋₄₀ fibrils	Microglial rat primary culture		JWH-133	WIN55,212-2	-	<ul style="list-style-type: none"> ↑Neuronal survival ↓Microglial reactivity to Aβ ↓TNF-α levels ↑Cognitive performance 	Ramirez (2005)
A β ₁₋₄₀ fibrils	Microglial cell culture		-	THC	-	<ul style="list-style-type: none"> AChE inhibition ↓Aβ aggregation 	Eubanks et al. (2006)
A β ₁₋₄₂ fibrils	C6 rat glioma cells and PC12 neurons		JWH-015	WIN55,212-2	SR144528	<ul style="list-style-type: none"> ↓NOS levels NO Production ↓Phosphorylated tau levels 	Esposito et al. (2006)
A β ₁₋₄₂ fibrils	C6 rat glioma cells and Adult rats		JWH-015	-	SR144528	<ul style="list-style-type: none"> ↑Aβ-induced astrocytic proliferation(CB2 agonist) ↓Aβ-induced astrocytic proliferation(CB2 antagonist) 	Esposito et al. (2007)
A β ₁₋₄₂ fibrils	THP1human macrophages, U373human astrocytoma and Human AD tissue sections		JWH-015	-	SR144528	<ul style="list-style-type: none"> Aβ plaque removal ↓Aβ Phagocytosis 	Tolón et al. (2009)
A β ₁₋₄₂ fibrils	N13, Bv-2 microglial cells and Rat primary microglial cultures Adult mice		JWH-133	WIN55,212-2	SR144528	<ul style="list-style-type: none"> Microglial migration ↓NO Production ↑Cognitive performance ↓TNF-α and Il-6 expression 	Martin-Moreno et al. (2011)
A β ₁₋₄₂ fibrils	Adult rats		-	WIN55,212-2	SR144528	<ul style="list-style-type: none"> ↑Cognitive performance ↓TNF-α and nuclear NF-κB levels ↓Active caspase3 levels 	Fakhfouri et al. (2012)
-	TgAPP-2576 mice		JWH-133	WIN55,212-2	-	<ul style="list-style-type: none"> ↑Cognitive performance ↑Glucose uptake in the brain ↓Microglial response to Aβ ↓Aβ deposition ↓TNF-α and COX-2 levels 	Martin-Moreno et al. (2012)

Annexe A

Annexes

Annexe B

Table 1: Mouse models of Alzheimer's Disease				
Gene(s) involved	Model	Mutation	Phenotype	Reference
<i>Single transgene</i>				
APP	PDAPP	V717F (Indiana)	Robust plaque pathology. Synapse loss but no overt cell loss and no NFT pathology	(Games et al. 1995)
	Tg2576	K670N, M671L (Swedish)	Cognitive deficits but no cell loss or NFT pathology	(Hsiao et al. 1996)
	APP23	K670N, M671L (Swedish)	Hippocampal neuronal loss associated with amyloid plaque formation	(Sturchler-Pierrat et al. 1997)
	APP _{Dutch}	APP751	Severe cerebral amyloid angiopathy, smooth muscle cell degeneration, haemorrhages and neuroinflammation.	(Herzig et al. 2004)
PS1	PS1 _{M146v} or PS1 _{M146L}	M146v or M146L	No abnormal pathology but altered mitochondrial activity and dysregulation of calcium homeostasis	(Duff et al. 1996)
MAPT	JNPL3	P301L	Mice show marked tangle pathology, cell loss, age-dependent motor impairments and motor neuron loss in spinal cord	(Lewis et al. 2000)
	Tau _{p301S}	P301S	Lower limb paralysis and widespread neurofibrillary pathology in brain and spinal cord and neuronal loss in the spinal cord	(Yoshiyama et al. 2007)
	Tau _{V337M}	V337M	Development of neurofibrillary pathology	(Tanemura et al. 2002)
	Tau _{R406W}	R406W	Impaired associative memory	(Tatebayashi et al. 2002)
	rTg4510	P301L	Abnormal <i>MAPT</i> pathology, progressive NFT pathology, cell loss, cognitive deficits evident from 2.5 months of age. Mice possess an inducible <i>MAPT</i> and turning off the transgene improves cognitive performance, but NFT pathology worsens	(Santacruz et al. 2005)
<i>Double transgene</i>				
APP, PS1	PSAPP	Tg2576 with M146L	Co-expression of <i>APP</i> and <i>PS1</i> mutation causes accelerated development of plaques compared to single transgenic mice. <i>PS1</i> -driven elevation of A β	(Holcomb et al. 1998)
APP	TgCRND8	K670N/M671L with V717F	Rapid extracellular plaque development coinciding with cognitive deficits.	(Chishti et al. 2001)
APP	J20	K670N/M671L with V717F	Age-dependent plaque formation, impaired spatial learning and memory, and poor long-term object recognition memory	(Mucke et al. 2000)
MAPT	Htau	Human tau and disrupted exon one of tau	Hyperphosphorylated <i>MAPT</i> from 6 months of age and develop NFT by 15months	(Andorfer et al. 2003)
<i>Triple transgene</i>				
APP, PS1, MAPT	3xTgAD	Swedish, M146V and P301L	Retention/retrieval deficits occurring prior to plaques and tangles. Progressive neuropathology with plaques appearing first before evidence of tangles at 6 months	(Oddo et al. 2003)

Annexe C

Preclinical Studies

Model	Dose/concentration and administration route	Main findings	References
6-OHDA lesion (rats)	3 mg/kg, i.p.	Treatment with CBD for 2 weeks following the 6-OHDA-induced lesion prevented dopamine depletion and decreased tyrosine hydroxylase enzyme activity in the striatum.	Lastres-Becker et al. 2005
6-OHDA lesion (rats)	3 mg/kg, i.p.	Treatment with CBD for 2 weeks following the 6-OHDA-induced injury prevented dopamine depletion and decreased tyrosine hydroxylase enzyme activity in the striatum. CBD increased the expression of the antioxidant enzyme Cu Zn-superoxide dismutase.	Garcia-Arencibia et al. 2007
6-OHDA lesion (rats)	Equivalent to 3 mg/kg, i.p.	Treatment with CBD-enriched botanical extract for 2 weeks following the 6-OHDA-induced injury prevented the decrease in tyrosine hydroxylase immunostaining as well as the increased expression of microglial cells in the <i>substantia nigra</i> .	Garcia et al. 2011
PC12 cells treated with MPP+	1 μ M	CBD increased cell viability and prevented the MPP+-induced caspase-3 activation and decrease of NGF levels. CBD treatment also induced cell differentiation even in the presence of MPP+. These effects on neuritogenesis appear to depend on TrkA receptors.	Santos et al. 2015
Mesencephalic cultures treated with MPP+	10 μ M	CBD protected dopaminergic neurons against MPP(+) induced cell death through antioxidant properties. No significant preservation or recovery of neurite outgrowth to control values could be observed.	Moldzio et al. 2012

Annexe D

Study	Study design	Study setting	Treatment	Concomitant treatment	Duration	Outcomes
Controlled trials						
Sieradzan et al. ³⁰	RCT double-blind, placebo-crossover study	England	Nabilone or placebo (0.03 mg/kg) in 2 split doses 12h and 1h before levodopa administration	No antiparkinsonian meds from 9 pm the previous evening Levodopa, mean 582 mg Pergolide (n = 6), mean 2.9 mg Apomorphine 25 mg (n = 1)	Two levodopa challenges performed 2 weeks apart	Effect on LID
Carroll et al. ³¹	RCT double-blind, placebo-crossover study	England	Cannador (ethanolic extract of <i>Cannabis sativa</i> standardized to 3.5 mg Δ ⁹ -THC and 1.25 mg cannabidiol per capsule) dosed based on body weight: mean dose 0.146 mg/kg/day Placebo capsules contained synthetic oil	No antiparkinsonian meds from 9 pm the previous evening *Normal anti-PD meds in supplementary table, unavailable	Two treatment phases each 4 weeks long separated by a 2-week washout period	<ul style="list-style-type: none"> Effect on severity and duration dyskinesia Effect on function, quality of life, sleep, pain and overall parkinsonism
Message et al. ³²	Randomized control trial	France	Anandamide, SR141716 20 mg Placebo Neurotensin SR 48692 180 mg Neurokinin B SR 142801 200 mg	Levodopa treatment + single suprathreshold dose of levodopa (50 mg higher than the usual effective dose) before and at the end of treatments/placebo	16 days	<ul style="list-style-type: none"> Effect on motor symptoms Effect on LID
Chagas et al. ³³	Randomized control trial	Brazil	Placebo and CBD in identical capsules CBD 75 mg and 300 mg (powdered form 99.9% purity, dissolved in corn oil, placed in gelatin capsules)	Stable doses of anti-Parkinson medication for at least 30 days before the trial	6 weeks	<ul style="list-style-type: none"> Effect on motor symptoms, dyskinesia and overall parkinsonism Effect on well-being and quality of life Possible neuroprotective effects
de Faria et al. ³⁴	Randomized controlled trial crossover	Brazil	Placebo and CBD in identical capsules 300 mg (powdered form 99.9% purity, dissolved in corn oil, placed in gelatin capsules)	Levodopa (n = 19) Pramipexole (n = 11) Amantadine (n = 8) Selegiline (n = 3) Biperiden (n = 2) Entacapone (n = 1)	Two 3-h sessions separated by a 15-day interval	<ul style="list-style-type: none"> Effect on anxiety measures Effect on tremor induced by a Simulated Public Speaking Test
Peball et al. ³⁵	Randomized control trial	Austria	Nabilone dose titrated in phase I Placebo corn starch (identical to nabilone)	Steady medication for >30 days prior to screening	4 weeks	<ul style="list-style-type: none"> Effect on mentation, behavior and mood aspects of parkinsonism Effect on motor symptoms and overall parkinsonism Effect on quality of life, sleep and pain

Annexe D (suite)

Study	Study design	Study setting	Treatment	Concomitant treatment	Duration	Outcomes
Observational studies						
Venderova et al. ²⁶	Observational retrospective questionnaire-based study	Prague	~0.5 tsp of fresh/dried leaves orally (n = 1 inhaled) Frequency once a day 52.9%	Continued anti-parkinsonian therapy	32% (n=27) used for <3 months 6.4% (n=54) used for ≥3 months	<ul style="list-style-type: none"> • Descriptors of use • Self-reported effect on motor symptoms, overall parkinsonism, dyskinesia and pain
Zuardi et al. ²⁷	Observational open-label pilot study	Brazil	150 mg CBD tablet (CBD in powder, approximately 99.9% pure dissolved in corn oil) Dose increased weekly by 150 mg depending on the clinical response	Stable doses of anti-PD medication for at least 7 days Median levodopa 1050 mg/day	4 weeks	<ul style="list-style-type: none"> • Effect on psychosis • Effect on motor symptoms, dyskinesia and overall parkinsonism
Lotan et al. ²⁸	Observational open-label study	Israel	Smoked their regular dose of cannabis (0.5 g inhaled)	Baseline assessment done w/o taking regular meds Levodopa (n = 19) Rasagiline (n = 7) Amantadine (n = 6) Anticholinergics (n = 6) Pramipexole (n = 4) Sialevo (n = 1)	30 mins	<ul style="list-style-type: none"> • Effect on motor symptoms • Effect on non-motor symptoms
Finseth et al. ²⁹	Observational retrospective questionnaire-based study	USA	Unknown	PD medications, not described	Unknown	<ul style="list-style-type: none"> • Descriptors of use • Self-reported effect on quality of life, mood, sleep, energy and motor symptoms
Shohet et al. ³⁰	Observational open-label study	Israel	1 g prescribed cannabis RoA: - Smoking (n = 18) - Vaporizer (n = 2)	Levodopa (n = 14), mean 608 ± 410 mg (R 250–1000) Anticholinergic agents (n = 5) Dopamine agonists (n = 6) Amantadine (n = 3) Rasagiline (n = 5)	30 min	<ul style="list-style-type: none"> • Effect on pain • Effect on motor symptoms
Balash et al. ⁴⁰	Observational retrospective questionnaire-based study	Israel	Cannabis sativa flowers/leaves or oil Mean daily dose 0.9 ± 0.5 g 80.9% (n = 38) smoked	Unknown	Duration of MC use 19.1 ± 17.0 months	<ul style="list-style-type: none"> • Descriptors of use • Self-reported effect on motor and non-motor symptoms
Kindred et al. ⁴¹	Observational retrospective questionnaire-based study	USA	Formulation unspecified RoA: - Smoke only 40.9% - Edibles only 6.3% - Smoke + edibles 19.5%	Unknown	Use lasted longer than 12 mo: 69.8% 4.6 (2.4) days/week	<ul style="list-style-type: none"> • Descriptors of use • Self-reported effect on motor and non-motor symptoms
Micheli et al. ²⁸	Observational retrospective questionnaire-based study	Argentina	Cannabis oil 96.7% (115/121)	Concomitant PD treatment 91.7% (111/121)	66.54 ± 84.24 days	<ul style="list-style-type: none"> • Descriptors of use • Self-reported effect on motor and non-motor symptoms
Yenilmez et al. ⁴²	Observational retrospective questionnaire-based study	Germany	Doses unknown THC as gum extract or leaves (inhaled primarily) CBD oil/liquid drops or capsules	Unknown	Unknown	<ul style="list-style-type: none"> • Descriptors of use • Self-reported effect on motor and non-motor symptoms
LID, levodopa-induced dyskinesia; RCT, randomized controlled trial; THC, tetrahydrocannabinol; PD, Parkinson's disease; CBD, cannabidiol; RoA, route of administration.						

Annexe D (suite)

Study	Scale	Motor function and dyskinesia data	Effect estimates
Controlled trials			
Sieradzian et al. ³⁰	Rush dyskinesia disability scale On-period duration % on-period dyskinesia	Median total dyskinesia score Levodopa + nabilone: 17 [R 11–25] Levodopa + placebo: 22 [R 16–26] Mean on-period duration (SEM) Levodopa + nabilone: 1:59.6 [24.1] minutes Levodopa + placebo: 1:56.7 [116.2] minutes % on-period dyskinesia (SEM) Levodopa + nabilone: 98.2% [0.1%] Levodopa + placebo: 96.1% [1.7%]	$p < 0.05$: nabilone significantly reduced total levodopa-induced dyskinesia compared with placebo $p > 0.5$ no difference in on-period duration $p > 0.5$ no difference in % on-period dyskinesia
Carroll et al. ³¹	UPDRS IV dyskinesia score Rush dyskinesia scale Bain dyskinesia scale	Size of treatment effect UPDRS IV score 0.52 [95% CI -0.1 to 1.1] Size of treatment effect Rush dyskinesia score -1.5 [95% CI -5.5 to 2.5] Size of treatment effect Bain dyskinesia score -0.7 [95% CI -11.9 to 10.6]	$p = 0.09$, not significant worsening in UPDRS dyskinesia score with cannabis $p = 0.44$, not significant improvement in Rush dyskinesia score with cannabis $p = 0.90$, not significant improvement in Bain dyskinesia score with cannabis
Mesnage et al. ³²	UPDRS III motor score variation [baseline-final] Severity of dyskinesia	Mean UPDRS III motor score (baseline – final) CBD: -3 [5] Placebo: -0.5 [8.51] Severity of dyskinesia, score/min CBD Baseline: 2.6 [1.6] → Final: 2.8 [1.9] Placebo Baseline: 3.1 [1.3] → Final: 3 [1.4]	No difference in percentage of parkinsonian motor improvement and severity of levodopa-induced dyskinesias between cannabinoid antagonists and placebo Kruskal-Wallis test: $p = 0.675$ No significant difference between mean score variations among the three groups for UPDRS III ANOVA: $F = 0.644$, Kruskal-Wallis: $p = 0.538$ No significant difference between mean score variations among the three groups for UPDRS IV
Chagas et al. ³³	UPDRS III motor score variation [baseline-final] UPDRS IV score variation [baseline-final]	CBD 75 mg UPDRS III 3.85 [5.37] UPDRS IV -0.43 [1.99] CBD 300 mg UPDRS III 3.00 [5.16] UPDRS IV 0.43 [2.64] Placebo UPDRS III 2.17 [8.23] UPDRS IV -1.00 [2.19]	ANOVA showed significant differences for the drug only in the PSP variable lamplitude of fundamental frequency of movement, $p = 0.022$, not the PSE [$p = 0.216$] or PSPF [$p = 0.899$] variables: amplitude of tremor reduced significantly, but not frequency In the tapping test no effect was observed from the drug, $p = 0.701$
de Faria et al. ³⁴	Simulated public speaking test accelerometer data Tapping test	Power spectrum peak (PSP) F [1, 20] = 6.19 Power spectrum entropy (PSE) F [1, 20] = 1.63 Power spectrum peak frequency (PSPF) F [1, 20] = 0.02 TT (bradykinesia) F [1, 21] = 0.15	
Peball et al. ³⁵	UPDRS III [baseline – final] UPDRS motor score [baseline – final]	Nabilone UPDRS III -0.53 [95% CI -2.24 to 3.29] UPDRS motor -1.00 [95% CI -2.16 to 4.16] Placebo UPDRS III -2.63 [95% CI 0.25-5.02] UPDRS motor -3.53 [95% CI 0.78-6.28]	UPDRS III $p = 1.000$, UPDRS motor $p = 0.790$ both scores worsened in the nabilone arm, not significant Placebo UPDRS III $p = 0.034$, UPDRS motor $p = 0.018$ both scores significantly worsened in the placebo arm
Observational studies			
Venderova et al. ³⁶	Muscle rigidity, bradykinesia, tremor, dyskinesia subjective changes rated	Bradykinesia alleviation : 38 [44.7%] Muscle rigidity Alleviation : 32 [37.7%] Rest tremor alleviation : 26 [30.6%] L-dopa-induced dyskinesia alleviation : 12 [14.1%]	With ≥ 3 months use reported significantly more often improvement in: ● Bradykinesia [$p < 0.01$, χ^2 test] ● Muscle rigidity [$p < 0.01$, χ^2 test] ● Resting tremor, [$p < 0.01$, χ^2 test] ● No relationship between length of cannabis use and dyskinesia patients using cannabis \geq once/day reported improvement in dyskinesia significantly more often than those using \leq once/day, $p < 0.05$, χ^2 test

Annexe D (suite et fin)

Study	Scale	Motor function and dyskinesia data	Effect estimates
Zuardi et al. ³⁷	UPDRS motor score	UPDRS III total motor score Baseline: 44.5 [20.5–62] → Final: 36 [31–64] UPDRS IV score Baseline: 3 [1–7] → Final: 2.5 [0–7]	Improvement in UPDRS III motor score, not statistically significant, $Z = 1.2$, Wilcoxon signed rank test Improvement in UPDRS IV score, not statistically significant, $Z = 0.4$, Wilcoxon signed rank test
Lotan et al. ³⁸	UPDRS III motor score	UPDRS III total motor score Baseline: 33.1 [13.8] → Final: 23.3 [10.5] UPDRS III tremor sub-score Baseline: 7.55 [4.79] → Final: 3.64 [2.8] UPDRS III rigidity sub-score Baseline: 7.55 [3.79] → Final: 6.48 [3.56] UPDRS III bradykinesia sub-score Baseline: 13.12 [6.88] → Final: 8.62 [5.5] UPDRS III posture sub-score Baseline: 1.90 [1.58] → Final: 1.55 [1.1]	Significant improvement in mean total UPDRS motor score, $t = 5.8$, $p < 0.001$ Significant improvement in mean UPDRS tremor sub-score, $p = 0.000$ Improvement in mean UPDRS rigidity sub-score, $p = 0.004$ Significant improvement in mean UPDRS bradykinesia sub-score, $p = 0.000$ Improvement in mean UPDRS posture sub-score, $p = 0.056$
Finseth et al. ³⁹	Subjective motor symptom improvement	$N = 2$ [22%] reported benefits in motor symptoms	∅
Shohet et al. ³⁹	UPDRS III motor score	UPDRS III total motor score Baseline: 38.1 [18] → Final: 30.4 [15.6]	Significant improvement in mean UPDRS motor score, $p < 0.0001$ Findings consistent between 2 raters, intra-class correlation coefficient 0.91
Balash et al. ⁴⁰	Falls, muscle stiffness, tremor (subjective 5-point clinical global impressions scale)	Fall complaints Prior to MC use: $n = 22/47$ [46.8%] With MC use: $n = 6/18$ [33.3%] Reported reduction in muscle stiffness $n = 32/44$ [72.7%] Reported reduction in tremor $n = 30/41$ [73.2%]	Significant reduction in complaints of falling, $p < 0.05$, $r^2 = 0.89$ Significant reduction in reports of general muscle stiffness, $p < 0.001$, $r^2 = 0.62$ Significant reduction in reports of tremor $p < 0.001$, $r^2 = 0.64$
Kindred et al. ⁴¹	Subjective overall effectiveness (0–7 Likert scale) Guy's Neurological Disability Scale (subjective)	Effectiveness 6.2 [1.8] GNDs arm/hand sub-scale Use: 9.8 [1.1] Non: 9.9 [1.2] GNDs mobility sub-scale Use: 2.1 [1.4] Non: 2.2 [1.3]	Effectiveness Likert scale not specific to motor symptoms No significant difference between users and non-users in terms of GNDs motor sub-scales
Michell et al. ²⁸	Overall symptom improvement Improvement in: stiffness, gait, tremor, motor slowness, other motor symptoms, falls, dyskinesias	Motor symptom improvement: 42 [34.7%] Stiffness: 15 [12.4%] Gait: 11 [9.1%] Tremor: 8 [6.6%] Motor slowness: 6 [5%] Other motor symptoms: 5 [4.1%] Falls: 1 [0.8%] Dyskinesias: 1 [0.8%]	∅
Yenilmez et al. ⁴²	PD motor symptom improvement	Stiffness: 21 [18.6%] Freezing: 13 [11.5%] Tremor: 17 [15.0%] Postural instability: 6 [5.3%] Dyskinesia: 2 [1.8%] Falls: 1 [0.88%] Nighttime involuntary Movements: 0 [0%] Restless legs: 6 [5.3%]	Efficacy on stiffness/immobility/akinesia was more frequently reported in the THC group (8/16 [50%]) versus 4/26 [15.4%], $p = 0.03$ Better efficacy compared with dopaminergic agents reported more frequently in THC group, non-Significant [12/15 [80.0%] versus 7/20 [35.0%], $p = 0.06$]

SEM, standard error of the mean; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale; CBD, cannabidiol; THC, tetrahydrocannabinol; PD, Parkinson's disease; GNDs, Guy's Neurological Disability Scale; ANOVA, analysis of variance.

Bibliographie

1. Maladies neurodégénératives [Internet]. [cité 9 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives>
2. Stone NL, Murphy AJ, England TJ, O'Sullivan SE. A systematic review of minor phytocannabinoids with promising neuroprotective potential. *British Journal of Pharmacology*. 2020;177(19):4330-52.
3. Krolak-Salmon P. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer : le rôle central de la plaque amyloïde et de la protéine Tau. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. 1 déc 2020;20(120, Supplement):120S2-6.
4. Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*. juill 2018;141(7):1917-33.
5. Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, Chételat G, Holtzman DM, Hyman BT, et al. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers*. 13 mai 2021;7(1):1-21.
6. Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nat Rev Neurol*. mars 2021;17(3):157-72.
7. Young AP, Denovan-Wright EM. The Dynamic Role of Microglia and the Endocannabinoid System in Neuroinflammation. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2022 [cité 3 févr 2023];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.806417>
8. Maladie d'Alzheimer : les chiffres de la pathologie [Internet]. Fondation pour la Recherche Médicale. [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.frm.org/recherches-maladies-neurologiques/maladie-d-alzheimer/alzheimer-en-chiffres>
9. Les chiffres clés [Internet]. Fondation Médéric Alzheimer. 2017 [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.fondation-mederic-alzheimer.org/les-chiffres-cles>
10. Les symptômes de la maladie d'Alzheimer : comprendre les troubles pour faire face [Internet]. France Alzheimer. [cité 26 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.francealzheimer.org/comprendre-la-maladie/la-maladie-dalzheimer/symptomes-comprendre-faire-face/>
11. Signes d'alerte et symptômes de la maladie d'Alzheimer [Internet]. Fondation Recherche Alzheimer. [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/symptomes-et-diagnostic/signes-dalertes-symptomes/>
12. Buée L. Histoire des traitements de la maladie d'Alzheimer. 2.

13. traitements_des_demences.pdf [Internet]. [cité 27 janv 2023]. Disponible sur: http://dr.piechnik.free.fr/site_original/doc/reims/janvier_2005/traitements_des_demences.pdf
14. EBIXA [Internet]. VIDAL. [cité 28 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/ebixa-22289.html>
15. Résumé des caractéristiques du produit - MEMANTINE HCS 20 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 28 janv 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64500146&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>
16. Dehay B. Chapitre 3 - Pathogénie et physiopathologie de la maladie de Parkinson. :10.
17. Barone P. Neurotransmission in Parkinson's disease: beyond dopamine. *European Journal of Neurology*. 2010;17(3):364-76.
18. Nwabufo CK, Aigbogun OP. Diagnostic and therapeutic agents that target alpha-synuclein in Parkinson's disease. *J Neurol*. 1 nov 2022;269(11):5762-86.
19. Dheen ST, Kaur C, Ling EA. Microglial activation and its implications in the brain diseases. *Curr Med Chem*. 2007;14(11):1189-97.
20. Stress oxydant, RMLg, 2007.pdf [Internet]. [cité 3 févr 2023]. Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/8914/1/Stress%20oxydant%2c%20RMLg%2c%2007.pdf>
21. Hadjira S, Bouchouf B, Pharmacien Industriel, Secteur privé., Menad A, Ameddah S. Parkinson's disease, a neurodegenerative disorder that continues to be a challenge for scientific development. *Batna J Med Sci*. 4 juin 2021;8(1):59-65.
22. Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease. *The Lancet*. 12 juin 2021;397(10291):2284-303.
23. Zesiewicz TA. Parkinson Disease. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. août 2019;25(4):896-918.
24. Fahn S. Levodopa in the treatment of Parkinson's disease. In: Parvez H, Riederer P, éditeurs. *Oxidative Stress and Neuroprotection* [Internet]. Vienna: Springer; 2006 [cité 12 déc 2022]. p. 1-15. (*Journal of Neural Transmission. Supplementa*). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-211-33328-0_1
25. Bastide MF, Meissner WG, Picconi B, Fasano S, Fernagut PO, Feyder M, et al. Pathophysiology of L-dopa-induced motor and non-motor complications in Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology*. 1 sept 2015;132:96-168.
26. Gazewood JD, Richards DR, Clebak K. Parkinson Disease: An Update. *afp*. 15 févr 2013;87(4):267-73.
27. Gérard Ph. Place des agonistes dopaminergiques dans le traitement de la maladie de Parkinson. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. 1 févr 2007;7(37):34-6.

28. Cesaro P. Maladie de Parkinson : les enjeux du traitement.
29. Defebvre L, Moreau C. Traitements médical et chirurgical de la maladie de Parkinson. La Presse Médicale. 1 mars 2017;46(2, Part 1):218-24.
30. Zuardi AW. History of cannabis as a medicine: a review. Braz J Psychiatry. juin 2006;28:153-7.
31. Crocq MA. History of cannabis and the endocannabinoid system. Dialogues in Clinical Neuroscience. 30 sept 2020;22(3):223-8.
32. Venance L, Maldonado R, Manzoni O. Le système endocannabinoïde central. Med Sci (Paris). 1 janv 2004;20(1):45-53.
33. Decorte T, Lenton S, Wilkins C. Legalizing Cannabis: Experiences, Lessons and Scenarios. Routledge; 2020. 431 p.
34. Dossier thématique - Cadre et mise en oeuvre de l'expérimentati - ANSM [Internet]. [cité 2 juill 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/cannabis-a-usage-medical/cadre-et-mise-en-oeuvre-de-lexperimentation-du-cannabis-medical>
35. McPartland JM. Cannabis Systematics at the Levels of Family, Genus, and Species. Cannabis and Cannabinoid Research. déc 2018;3(1):203-12.
36. Hartsel JA, Eades J, Hickory B, Makriyannis A. Chapter 53 - Cannabis sativa and Hemp. In: Gupta RC, éditeur. Nutraceuticals [Internet]. Boston: Academic Press; 2016 [cité 3 juill 2022]. p. 735-54. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012802147700053X>
37. Chandra S, Lata H, Khan IA, ElSohly MA. Cannabis sativa L.: Botany and Horticulture. In: Chandra S, Lata H, ElSohly MA, éditeurs. Cannabis sativa L - Botany and Biotechnology [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 5 juill 2022]. p. 79-100. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-319-54564-6_3
38. Klumpers LE, Thacker DL. A Brief Background on Cannabis: From Plant to Medical Indications. J AOAC Int. 1 mars 2019;102(2):412-20.
39. *Cannabis sativa*. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 16 sept 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Cannabis_sativa&oldid=195095016
40. Tanney CAS, Backer R, Geitmann A, Smith DL. Cannabis Glandular Trichomes: A Cellular Metabolite Factory. Frontiers in Plant Science [Internet]. 2021 [cité 7 juill 2022];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpls.2021.721986>
41. Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. Frontiers in Plant Science [Internet]. 2016 [cité 3 août 2022];7. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpls.2016.00019>
42. Hanuš LO, Meyer SM, Muñoz E, Tagliabue S, Scafati O, Appendino G. Phytocannabinoids: a unified critical inventory. Nat Prod Rep. 23 nov 2016;33(12):1357-92.

43. Prandi C, Blangetti M, Namdar D, Koltai H. Structure-Activity Relationship of Cannabis Derived Compounds for the Treatment of Neuronal Activity-Related Diseases. *Molecules*. juill 2018;23(7):1526.
44. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2018;84(11):2477-82.
45. Goullé JP, Sausseureau E, Lacroix C. [Delta-9-tetrahydrocannabinol pharmacokinetics]. *Ann Pharm Fr*. août 2008;66(4):232-44.
46. Dosages, formes et voies d'administration : données galéniques et pharmacocinétiques [Internet]. 2019 [cité 9 août 2022]. Disponible sur: <https://www.youtube.com/watch?v=D4OYTSPXJWg>
47. Turner SE, Williams CM, Iversen L, Whalley BJ. Molecular Pharmacology of Phytocannabinoids. In: Kinghorn AD, Falk H, Gibbons S, Kobayashi J, éditeurs. *Phytocannabinoids: Unraveling the Complex Chemistry and Pharmacology of Cannabis sativa* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 23 août 2022]. p. 61-101. (Progress in the Chemistry of Organic Natural Products). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-3-319-45541-9_3
48. Legare CA, Raup-Konsavage WM, Vrana KE. Therapeutic Potential of Cannabis, Cannabidiol, and Cannabinoid-Based Pharmaceuticals. *PHA*. 2022;107(3-4):131-49.
49. Krcevski-Skvarc N, Wells C, Häuser W. Availability and approval of cannabis-based medicines for chronic pain management and palliative/supportive care in Europe: A survey of the status in the chapters of the European Pain Federation. *European Journal of Pain*. 2018;22(3):440-54.
50. Cannabis products by Bedrocan [Internet]. [cité 17 août 2022]. Disponible sur: <https://bedrocan.com/cannabis-products/>
51. Zou S, Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *International Journal of Molecular Sciences*. mars 2018;19(3):833.
52. Lutz B. Neurobiology of cannabinoid receptor signaling. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 30 sept 2020;22(3):207-22.
53. Kim SR, Chung YC, Chung ES, Park KW, Won SY, Bok E, et al. Roles of transient receptor potential vanilloid subtype 1 and cannabinoid type 1 receptors in the brain: neuroprotection versus neurotoxicity. *Mol Neurobiol*. juin 2007;35(3):245-54.
54. Ye L, Cao Z, Wang W, Zhou N. New Insights in Cannabinoid Receptor Structure and Signaling. *Current Molecular Pharmacology*. août 2019;12(3):239.
55. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - 2001 - Cannabis - quels effets sur le comportement et la .pdf [Internet]. [cité 8 juin 2022]. Disponible sur: <https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01570677/document>

56. Discovery of the presence and functional expression of cannabinoid CB2 receptors in brain - PubMed [Internet]. [cité 11 juin 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17105950/>
57. Piscitelli F, Bradshaw HB. Chapter One - Endocannabinoid Analytical Methodologies: Techniques That Drive Discoveries That Drive Techniques. In: Kendall D, Alexander SPH, éditeurs. *Advances in Pharmacology* [Internet]. Academic Press; 2017 [cité 14 juin 2022]. p. 1-30. (Cannabinoid Pharmacology; vol. 80). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1054358917300406>
58. Bisogno T, Piscitelli F, Di Marzo V. Lipidomic methodologies applicable to the study of endocannabinoids and related compounds: Endocannabinoidomics. *European Journal of Lipid Science and Technology*. 2009;111(1):53-63.
59. Joshi N, Onaivi ES. Endocannabinoid System Components: Overview and Tissue Distribution. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1162:1-12.
60. Biringer RG. The rise and fall of anandamide: processes that control synthesis, degradation, and storage. *Mol Cell Biochem*. juill 2021;476(7):2753-75.
61. Petrocellis LD, Cascio MG, Marzo VD. The endocannabinoid system: a general view and latest additions. *British Journal of Pharmacology*. 2004;141(5):765-74.
62. Murataeva N, Straiker A, Mackie K. Parsing the players: 2-arachidonoylglycerol synthesis and degradation in the CNS. *British Journal of Pharmacology*. 2014;171(6):1379-91.
63. Hua T, Li X, Wu L, Iliopoulos-Tsoutsouvas C, Wang Y, Wu M, et al. Activation and Signaling Mechanism Revealed by Cannabinoid Receptor-Gi Complex Structures. *Cell*. 20 févr 2020;180(4):655-665.e18.
64. Howlett AC. Cannabinoid Receptor Signaling. In: Pertwee RG, éditeur. *Cannabinoids* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2005 [cité 21 août 2022]. p. 53-79. (Handbook of Experimental Pharmacology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/3-540-26573-2_2
65. Basavarajappa BS, Shivakumar M, Joshi V, Subbanna S. Endocannabinoid system in neurodegenerative disorders. *J Neurochem*. sept 2017;142(5):624-48.
66. Berry AJ, Zubko O, Reeves SJ, Howard RJ. Endocannabinoid system alterations in Alzheimer's disease: A systematic review of human studies. *Brain Research*. 15 déc 2020;1749:147135.
67. Mulder J, Zilberter M, Pasquaré SJ, Alpár A, Schulte G, Ferreira SG, et al. Molecular reorganization of endocannabinoid signalling in Alzheimer's disease. *Brain*. 1 avr 2011;134(4):1041-60.
68. Thompson KJ, Tobin AB. Crosstalk between the M1 muscarinic acetylcholine receptor and the endocannabinoid system: A relevance for Alzheimer's disease? *Cellular Signalling*. 1 juin 2020;70:109545.
69. Karl T, Garner B, Cheng D. The therapeutic potential of the phytocannabinoid cannabidiol for Alzheimer's disease. *Behavioural Pharmacology*. 1 avr 2017;28(2):142-60.

70. Magham SV, Thaggikuppe krishnamurthy P, Shaji N, Mani L, Balasubramanian S. Cannabinoid receptor 2 selective agonists and Alzheimer's disease: An insight into the therapeutic potentials. *Journal of Neuroscience Research*. 2021;99(11):2888-905.
71. Aso E, Andrés-Benito P, Carmona M, Maldonado R, Ferrer I. Cannabinoid Receptor 2 Participates in Amyloid- β Processing in a Mouse Model of Alzheimer's Disease but Plays a Minor Role in the Therapeutic Properties of a Cannabis-Based Medicine. *Journal of Alzheimer's Disease*. 1 janv 2016;51(2):489-500.
72. Gajardo-Gómez R, Labra VC, Maturana CJ, Shoji KF, Santibañez CA, Sáez JC, et al. Cannabinoids prevent the amyloid β -induced activation of astroglial hemichannels: A neuroprotective mechanism. *Glia*. janv 2017;65(1):122-37.
73. Xiong Y, Lim CS. Understanding the Modulatory Effects of Cannabidiol on Alzheimer's Disease. *Brain Sciences*. sept 2021;11(9):1211.
74. Patricio-Martínez A, Sánchez-Zavaleta R, Angulo-Cruz I, Gutierrez-Praxedis L, Ramírez E, Martínez-García I, et al. The Acute Activation of the CB1 Receptor in the Hippocampus Decreases Neurotoxicity and Prevents Spatial Memory Impairment in Rats Lesioned with β -Amyloid 25–35. *Neuroscience*. 15 sept 2019;416:239-54.
75. Schubert D, Kepchia D, Liang Z, Dargusch R, Goldberg J, Maher P. Efficacy of Cannabinoids in a Pre-Clinical Drug-Screening Platform for Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol*. 1 nov 2019;56(11):7719-30.
76. Elsaid S, Kloiber S, Le Foll B. Chapter Two - Effects of cannabidiol (CBD) in neuropsychiatric disorders: A review of pre-clinical and clinical findings. In: Rahman S, éditeur. *Progress in Molecular Biology and Translational Science* [Internet]. Academic Press; 2019 [cité 9 févr 2023]. p. 25-75. (Molecular Basis of Neuropsychiatric Disorders: from Bench to Bedside; vol. 167). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187711731930095X>
77. Cassano T, Villani R, Pace L, Carbone A, Bukke VN, Orkisz S, et al. From Cannabis sativa to Cannabidiol: Promising Therapeutic Candidate for the Treatment of Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2020 [cité 6 févr 2023];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.00124>
78. Nitzan K, Ellenbogen L, Bentulila Z, David D, Franko M, Break EP, et al. An Ultra-Low Dose of Δ^9 -Tetrahydrocannabinol Alleviates Alzheimer's Disease-Related Cognitive Impairments and Modulates TrkB Receptor Expression in a 5XFAD Mouse Model. *International Journal of Molecular Sciences*. janv 2022;23(16):9449.
79. Calabrese EJ, Rubio-Casillas A. Biphasic effects of THC in memory and cognition. *European Journal of Clinical Investigation*. 2018;48(5):e12920.
80. Abate G, Uberti D, Tambaro S. Potential and Limits of Cannabinoids in Alzheimer's Disease Therapy. *Biology*. juin 2021;10(6):542.
81. Kroon E, Kuhns L, Cousijn J. The short-term and long-term effects of cannabis on cognition: recent advances in the field. *Current Opinion in Psychology*. 1 avr 2021;38:49-55.

82. Aso E, Andrés-Benito P, Ferrer I. Genetic deletion of CB1 cannabinoid receptors exacerbates the Alzheimer-like symptoms in a transgenic animal model. *Biochemical Pharmacology*. 1 nov 2018;157:210-6.
83. Ozaita A, Aso E. The cannabis paradox: when age matters. *Nat Med*. juin 2017;23(6):661-2.
84. Slanzi A, Iannoto G, Rossi B, Zenaro E, Constantin G. In vitro Models of Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* [Internet]. 2020 [cité 30 déc 2022];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2020.00328>
85. Cheng D. The therapeutic potential of the phytocannabinoid cannabidiol for Alzheimer s disease [Internet] [Thesis]. UNSW Sydney; 2014 [cité 19 févr 2023]. Disponible sur: <http://hdl.handle.net/1959.4/53839>
86. Franco R, Cedazo-Minguez A. Successful therapies for Alzheimer’s disease: why so many in animal models and none in humans? *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2014 [cité 6 févr 2023];5. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2014.00146>
87. Defrancesco M, Hofer A. Cannabinoid as Beneficial Replacement Therapy for Psychotropics to Treat Neuropsychiatric Symptoms in Severe Alzheimer’s Dementia: A Clinical Case Report. *Front Psychiatry*. 2020;11:413.
88. Volicer L, Stelly M, Morris J, McLaughlin J, Volicer BJ. Effects of Dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer’s disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 1997;12(9):913-9.
89. Paunescu H, Dima L, Ghita I, Coman L, Ifteni PI, Fulga I, et al. A Systematic Review of Clinical Studies on the Effect of Psychoactive Cannabinoids in Psychiatric Conditions in Alzheimer Dementia. *American Journal of Therapeutics*. juin 2020;27(3):e249.
90. Bahji A, Meyyappan AC, Hawken ER. Cannabinoids for the Neuropsychiatric Symptoms of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Psychiatry*. 1 juin 2020;65(6):365-76.
91. Herrmann N, Ruthirakuhan M, Gallagher D, Verhoeff NPLG, Kiss A, Black SE, et al. Randomized Placebo-Controlled Trial of Nabilone for Agitation in Alzheimer’s Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 1 nov 2019;27(11):1161-73.
92. Costa AC, Joaquim HPG, Pedrazzi JFC, Pain A de O, Duque G, Aprahamian I. Cannabinoids in Late Life Parkinson’s Disease and Dementia: Biological Pathways and Clinical Challenges. *Brain Sciences*. déc 2022;12(12):1596.
93. Junior NCF, Dos-Santos-Pereira M, Guimarães FS, Del Bel E. Cannabidiol and Cannabinoid Compounds as Potential Strategies for Treating Parkinson’s Disease and L-DOPA-Induced Dyskinesia. *Neurotox Res*. janv 2020;37(1):12-29.
94. Behl T, Kaur G, Bungau S, Jhanji R, Kumar A, Mehta V, et al. Distinctive Evidence Involved in the Role of Endocannabinoid Signalling in Parkinson’s Disease: A Perspective

on Associated Therapeutic Interventions. *International Journal of Molecular Sciences*. janv 2020;21(17):6235.

95. Reddy V, Grogan D, Ahluwalia M, Salles ÉL, Ahluwalia P, Khodadadi H, et al. Targeting the endocannabinoid system: a predictive, preventive, and personalized medicine-directed approach to the management of brain pathologies. *EPMA J*. 15 avr 2020;11(2):217-50.
96. Baul HS, Manikandan C, Sen D. Cannabinoid receptor as a potential therapeutic target for Parkinson's Disease. *Brain Research Bulletin*. 1 mars 2019;146:244-52.
97. Muhammad F, Liu Y, Wang N, Zhao L, Zhou Y, Yang H, et al. Neuroprotective effects of cannabidiol on dopaminergic neurodegeneration and α -synuclein accumulation in *C. elegans* models of Parkinson's disease. *NeuroToxicology*. 1 déc 2022;93:128-39.
98. Nachnani R, Raup-Konsavage WM, Vrana KE. The Pharmacological Case for Cannabigerol. *J Pharmacol Exp Ther*. févr 2021;376(2):204-12.
99. García C, Palomo-Garo C, García-Arencibia M, Ramos J, Pertwee R, Fernández-Ruiz J. Symptom-relieving and neuroprotective effects of the phytocannabinoid Δ^9 -THCV in animal models of Parkinson's disease. *British Journal of Pharmacology*. 2011;163(7):1495-506.
100. Prakash S, Carter WG. The Neuroprotective Effects of Cannabis-Derived Phytocannabinoids and Resveratrol in Parkinson's Disease: A Systematic Literature Review of Pre-Clinical Studies. *Brain Sciences*. 28 nov 2021;11(12):1573.
101. Hamadjida A, Frouni I, Kwan C, Huot P. Classic animal models of Parkinson's disease: a historical perspective. *Behavioural Pharmacology*. 1 juin 2019;30(4):291-310.
102. Thanabalasingam SJ, Ranjith B, Jackson R, Wijeratne DT. Cannabis and its derivatives for the use of motor symptoms in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:17562864211018560.
103. Figura M, Kozirowski D, Sławek J. Cannabis in Parkinson's Disease — the patient's perspective versus clinical trials: a systematic literature review. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2022;56(1):21-7.

Plan détaillé

Introduction	1
1 La maladie d'Alzheimer et de Parkinson	3
1.1 La maladie d'Alzheimer	3
1.1.1 Physiopathologie	3
1.1.1.1 Implication de la neuro-inflammation.....	4
1.1.2 Épidémiologie	6
1.1.3 Signes cliniques.....	8
1.1.3.1 Principaux symptômes cognitifs	8
1.1.3.1.1 L'amnésie.....	8
1.1.3.1.2 L'aphasie.....	8
1.1.3.1.3 L'apraxie et les taches élaborées.....	9
1.1.3.1.4 L'agnosie.....	9
1.1.3.2 Autres symptômes.....	9
1.1.4 Diagnostic.....	10
1.1.5 Traitements médicamenteux.....	12
1.1.5.1 Les inhibiteurs d'acétylcholinestérase	12
1.1.5.1.1 Médicaments disponibles	12
1.1.5.1.2 Mécanisme d'action.....	12
1.1.5.1.3 Indication	13
1.1.5.1.4 Effets indésirables (EI)	14
1.1.5.2 Les antagonistes des récepteurs NMDA glutamatergiques.....	14
1.1.5.2.1 Médicaments disponibles	14
1.1.5.2.2 Mécanisme d'action.....	14
1.1.5.2.3 Indication	15
1.1.5.2.4 Effets indésirables (EI)	15
1.2 La maladie de Parkinson	16
1.2.1 Physiopathologie	16
1.2.1.1 Implication du stress oxydatif.....	19
1.2.2 Épidémiologie	21

1.2.3	Signes cliniques.....	21
1.2.3.1	Symptômes moteurs.....	21
1.2.3.2	Symptômes non moteurs.....	22
1.2.4	Diagnostic.....	23
1.2.5	Traitements médicamenteux.....	23
1.2.5.1	La Dopa-thérapie.....	23
1.2.5.1.1	Médicament disponible.....	23
1.2.5.1.2	Mécanisme d'action.....	24
1.2.5.1.3	Indication.....	24
1.2.5.1.4	Effets indésirables.....	25
1.2.5.2	Les agonistes dopaminergiques.....	26
1.2.5.2.1	Les agonistes dopaminergiques ergotés.....	26
1.2.5.2.2	Les agonistes dopaminergiques non ergotés.....	27
1.2.5.3	Les inhibiteurs de la monoamine oxydase B (IMAO B).....	28
1.2.5.4	Les inhibiteurs de catécol-O-méthyl transférase (ICOMT).....	28
2	Cannabis et système endocannabinoïde	31
2.1	La plante de <i>Cannabis L Sativa</i> et les cannabinoïdes	31
2.1.1	Histoire du cannabis médicinale	31
2.1.1.1	Antiquité	31
2.1.1.2	Moyen âge.....	32
2.1.1.3	Du XIX au XX ème siècle	32
2.1.1.4	Des années 90 à nos jours	34
2.1.2	Classification du cannabis.....	35
2.1.3	Description botanique	37
2.1.3.1	Aspect macroscopique	37
2.1.3.2	Aspect microscopique	39
2.1.4	Principes actifs présent dans le cannabis.....	40
2.1.4.1	Les phytocannabinoïdes.....	41
2.1.4.2	Les terpènes	42
2.1.4.3	Les flavonoïdes	43
2.1.5	Structure des phytocannabinoïdes.....	43
2.1.5.1	Relation structure-activité.....	44
2.1.6	Pharmacocinétique des phytocannabinoïdes.....	45
2.1.6.1	Absorption.....	45

2.1.6.2	Distribution	46
2.1.6.3	Métabolisation.....	47
2.1.6.4	Élimination.....	48
2.1.7	Pharmacodynamie des phytocannabinoïdes.....	49
2.1.8	Synergie d'action du cannabis.....	50
2.1.9	Médicament à base de cannabinoïde	51
2.1.9.1	Médicament d'origine synthétique.....	51
2.1.9.2	Médicament d'origine naturelle	52
2.2	Le Système endocannabinoïde	53
2.2.1	Les récepteurs aux cannabinoïdes	54
2.2.1.1	Structure	55
2.2.1.2	Localisation.....	55
2.2.2	Les ligands endogènes, les endocannabinoïdes.....	57
2.2.2.1	Structure	57
2.2.2.2	Affinité	58
2.2.2.3	Synthèse de l'anandamide.....	59
2.2.2.4	Synthèse du 2-AG	60
2.2.2.5	Transport et recapture	61
2.2.2.6	Dégradation.....	62
2.2.3	Transduction du signal	63
2.2.3.1	Inhibition de l'adénylate cyclase.....	64
2.2.3.2	La voie des Mitogen Activated Protein Kinases (MAPK).....	64
3	Intérêts et limites des cannabinoïdes dans les maladies neurodégénératives.....	65
3.1	Intérêts et limites dans la maladie d'Alzheimer	65
3.1.1	Alteration du système endocannabinoïde dans la maladie d'Alzheimer.....	65
3.1.2	Intérêt des cannabinoïdes sur la neurodégénérescence dans la MA.....	68
3.1.2.1	Les cannabinoïdes de synthèse	68
3.1.2.1.1	Action sur les CB2r	68
3.1.2.1.2	Action sur les CB1r	70
3.1.2.1.3	Action indépendante des CB1r et CB2r	71
3.1.2.2	Les phytocannabinoïdes.....	71
3.1.2.2.1	L'exemple du CBD	71

3.1.2.2.2	Le THC	74
3.1.2.2.3	Autres phytocannabinoïdes.....	74
3.1.3	Intérêt des cannabinoïdes sur les symptômes cognitifs de la MA.....	75
3.1.3.1	L'effet paradoxal du THC	76
3.1.3.2	Autres cannabinoïdes utilisés sur les symptômes cognitifs	78
3.1.4	Limites des études sur la neurodégénérescence et la cognition.	79
3.1.5	Intérêt des cannabinoïdes sur les symptômes non cognitifs de la MA.....	81
3.1.5.1	Les études cliniques sur le dronabillon	81
3.1.5.2	Les études cliniques sur le nabilone et le THC	82
3.1.6	Limites des études sur les cannabinoïdes dans les symptômes non cognitifs	82
3.1.7	Tolérance des patients atteints de la MA dans les études cliniques.....	84
3.2	Intérêts et limites dans la maladie de Parkinson	85
3.2.1	Alteration du système endocannabinoïde dans la maladie de Parkinson	85
3.2.2	Intérêt des cannabinoïdes sur la neurodégénérescence dans la MP	87
3.2.2.1	Les cannabinoïdes de synthèse	87
3.2.2.1.1	Action sur les CB2r	87
3.2.2.1.2	Action sur les CB1r	88
3.2.2.1.3	Action sur les PPAR	89
3.2.2.1.4	Action sur le RCPG55	90
3.2.2.2	Les phytocannabinoïdes.....	90
3.2.2.2.1	Le CBD.....	90
3.2.2.2.2	Le CBG et ses dérivés	91
3.2.2.2.3	Le THCV	92
3.2.2.2.4	Autres cannabinoïdes et terpènes présents dans le cannabis	93
3.2.2.3	Les inhibiteurs des enzymes de dégradation des eCBs.....	93
3.2.3	Limites des études sur les cannabinoïdes dans la neurodégénérescence.....	95
3.2.4	Intérêt sur les symptômes moteurs et les dyskinésies induites par Levo-Dopa. 98	
3.2.4.1	Intérêts démontrés par les études <i>in vivo</i>	98
3.2.4.1.1	Sur les symptômes moteurs	98
3.2.4.1.2	Sur les DIL.....	99
3.2.4.2	Intérêts démontrés par les études cliniques.....	99
3.2.5	Limites des études sur les symptômes moteurs et les DIL.....	100
3.2.6	Intérêt et limites sur les symptômes non moteurs.	102
3.2.6.1	Trouble du sommeil dans la MP	103

3.2.6.2	Les douleurs dans la MP	104
3.2.6.3	Les troubles neuropsychiatriques dans la MP.....	105
3.2.7	Tolérance des patients parkinsoniens dans les études cliniques.....	106
Conclusion	107
Annexes	109
Bibliographie	117

RÉSUMÉ

Nom – Prénom : NIAZI Nassim

Thèse soutenue le : 22 mai 2023

Titre de la thèse : Intérêt des cannabinoïdes dans le traitement des maladies neurodégénératives (Alzheimer et Parkinson)

Résumé :

La Maladie d'Alzheimer et de Parkinson sont les deux maladies neurodégénératives les plus courantes chez la personne âgée. Leur traitement actuel est uniquement symptomatique. Avec le vieillissement de la population, ces pathologies seront de plus en plus récurrentes. Les recherches de nouveaux traitements sont en constante évolution. Parmi celle-ci, nous explorons ici la piste des cannabinoïdes.

Les cannabinoïdes naturels, issue de la plante de cannabis, ou synthétiques sont des principes actifs qui peuvent se lier aux récepteurs du système endocannabinoïde humain et à plusieurs autres récepteurs. Le système endocannabinoïde joue un rôle central dans le contrôle de l'homéostasie cérébrale.

On observe une altération du système endocannabinoïde dans les deux maladies. Les cannabinoïdes possèdent des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes. Les études précliniques montrent un intérêt des cannabinoïdes dans le traitement de la neurodégénérescence pour les deux maladies. Cependant on ne peut pas présumer des mêmes résultats chez l'homme car les modèles expérimentaux ne reproduisent pas la réalité physiopathologique exacte de ces maladies.

L'effet sur les symptômes est mitigé selon le cannabinoïde utilisé et les études cliniques. La plupart des études sont de faibles qualités et ne permettent pas de conclure sur l'intérêt des cannabinoïdes dans le traitement symptomatique de ces maladies.

La tolérance est bonne, cependant il n'y a pas encore d'étude sur la pharmacocinétique des cannabinoïdes chez la personne âgée. Le métabolisme des cannabinoïdes peut être une source d'interactions médicamenteuses avec d'autres traitements.

Mots clés : Cannabinoïde, maladies neurodégénératives, maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson.