

## Systeme endocannabinoïde et maladie de Parkinson

Hélène Ollat, Sylvain Pirot

### A. Introduction

1. Les troubles moteurs de la maladie de Parkinson, comme ceux de la maladie de Huntington ou du syndrome de Gilles de la Tourette (envisagés dans le numéro suivant de cette revue), résultent d'un dysfonctionnement des circuits moteurs des ganglions de la base.

Les endocannabinoïdes (eCBs) – anandamide et 2-arachidonoylglycérol (2-AG) – ainsi que leurs récepteurs de type 1 (CB1) sont fortement exprimés dans ces circuits où ils agissent sur diverses transmissions synaptiques. Ceci conduit à des changements de l'activité motrice, et le plus souvent à une diminution de celle-ci.

En outre l'anandamide est également un agoniste des récepteurs vanilloïdes de type 1, dits *transient receptor potential vanilloid 1* (TRPV1). Ceux-ci sont aussi présents dans les ganglions de la base ainsi que dans la substance noire *pars compacta* (SNpc), et ils peuvent également agir sur la motricité.

2. La dégénérescence des neurones dopaminergiques de la SNpc, à l'origine de la maladie de Parkinson, s'accompagne de diverses modifications fonctionnelles du système endocannabinoïde dans les ganglions de la base. Certains visent à réduire les effets de la perte des neurones dopaminergiques sur la motricité, ou à s'opposer au développement de dyskinésies induites par l'administration prolongée de L-Dopa. Au contraire d'autres modifications peuvent aggraver les troubles parkinsoniens et les dyskinésies.

De plus les eCBs peuvent avoir des effets neuroprotecteurs ou neurotoxiques sur les neurones dopaminergiques de la SNpc.

### B. Ganglions de la base : organisation et système endocannabinoïde

1. **Organisation** (figure 1) (pour revues : 1, 2)

- Le striatum dorsal (noyau caudé et putamen) est la "structure d'entrée". Il contient des neurones de projection GABAergiques, dits "épineux"<sup>(a)</sup>, qui reçoivent sur leurs épines des afférences glutamatergiques issues du cortex moteur.

Le globus pallidus interne (Gpi) et la substance noire *pars reticulata* (SNpr) sont les "structures de sortie". Ils envoient des projections GABAergiques au thalamus moteur, qui à son tour donne des projections glutamatergiques au cortex moteur ainsi qu'au noyau pédonculopontin, correspondant à "l'aire locomotrice mésencéphalique".

- Deux voies parallèles, directe et indirecte, lient le striatum dorsal aux structures de sortie.

Dans la première des neurones épineux, exprimant aussi la substance P et la dynorphine, se projettent directement sur les neurones GABAergiques du Gpi et de la SNpr. Ainsi l'activation phasique de cette voie induit la désinhibition du thalamus moteur. Autrement dit l'activation de la voie directe facilite l'initiation des programmes moteurs.

Dans la voie indirecte d'autres neurones épineux, exprimant l'enképhaline, se projettent sur les neurones GABAergiques du globus pallidus externe (GPe). L'inhibition de ces derniers conduit à une hyperactivité des neurones glutamatergiques du noyau sous-thalamique (NST), d'où une hyperactivité des neurones GABAergiques du Gpi et de la SNpr, et finalement une inhibition des programmes moteurs.

- Ces deux voies sont contrôlées par la dopamine libérée dans le striatum dorsal. Les neurones épineux de la voie directe expriment surtout des récepteurs dopaminergiques de type 1 (DR1)<sup>(b)</sup>, dont la stimulation augmente leur activité. Inversement les neurones épineux de la voie indirecte expriment principalement des récepteurs dopaminergiques de type 2 (DR2)<sup>(b)</sup>, dont la stimulation réduit leur activité. Ainsi dans les deux cas la dopamine potentialise la transmission thalamo-corticale et donc facilite l'activité motrice.

- En outre

- des DR2 sont présents sur les terminaisons des afférences cortico-striatales et leur stimulation réduit la libération du glutamate, d'où une diminution de l'activité des neurones épineux striataux

- les neurones dopaminergiques de la SNpc étendent leurs dendrites dans la SNpr ; ainsi ces dendrites dopaminergiques peuvent recevoir des afférences du striatum dorsal et du NST.

(a) Neurones épineux : ainsi dénommés parce que leurs dendrites sont couvertes d'épines, qui reçoivent non seulement des afférences glutamatergiques, mais aussi des afférences GABAergiques, dopaminergiques et cholinergiques.

(b) Les récepteurs dopaminergiques sont des récepteurs métabotropiques agissant sur l'adénylate-cyclase. Ceux de type 1 (D1 et D5) activent cette enzyme et ceux de type 2 (D2, D3, D4) l'inhibent, d'où respectivement une augmentation et une diminution de la synthèse de l'AMPc.

## 2. Système endocannabinoïde (figure 1)

Le système endocannabinoïde a des effets complexes dans les circuits des ganglions de la base (pour revues : 3 - 8).

- Dans le striatum dorsal des CBR1 sont présents
  - i) sur les terminaisons des afférences glutamatergiques du cortex moteur. Leur stimulation aiguë réduit la libération du glutamate ; et leur stimulation prolongée peut induire une DLT<sup>(c)</sup> de la transmission cortico-striatale, qui a été impliquée dans l'apprentissage moteur
  - ii) sur les dendrites des neurones épineux de la voie directe et de la voie indirecte. Là les CBR1 sont co-localisés avec les DR1 et les DR2 des neurones épineux, et ils agissent sur leurs protéines G. Dans le premier cas l'activation des CBR1 inhibe l'activation de l'adénylate-cyclase par les DR1. Dans le second elle potentialise l'inhibition de l'adénylate-cyclase par les DR2. Chacun de ces effets peut réduire l'activité motrice.
- Dans le GPi et la SNpr les CBR1 sont situés sur les terminaisons GABAergiques issues du striatum dorsal et sur les terminaisons glutamatergiques issues du NST. Leur activation induit respectivement une diminution de la libération du GABA, ce qui peut réduire l'activité motrice, et une diminution de la libération du glutamate, ce qui peut augmenter l'activité motrice.
- Dans le GPe les CBR1 sont également situés sur les terminaisons des neurones épineux striataux, mais leur activation s'oppose à la recapture du GABA d'où une inhibition des neurones glutamatergiques du NST et possiblement une diminution de l'activité motrice.
- Enfin dans la SNpc l'activation des CBR1 situés sur les afférences striatales réduit la libération du GABA, d'où une augmentation de l'activité des neurones dopaminergiques.

Parallèlement l'anandamide peut activer des TRPV1 situés sur les corps cellulaires des neurones dopaminergiques ou sur les terminaisons de leurs afférences glutamatergiques (9, 10). Dans le premier cas l'activation des TRPV1<sup>(d)</sup> réduit l'activité des neurones dopaminergiques, d'où une diminution de l'activité motrice. Dans le second cas elle augmente la libération du glutamate par les terminaisons des afférences du NST, d'où une augmentation de l'activité motrice (11 - 15).

(c) DLT : dépression à long terme

(d) Les TRPV1 sont des récepteurs canaux cationiques non spécifiques

## C. Maladie de Parkinson et système endocannabinoïde

### 1. Introduction (16, 17)

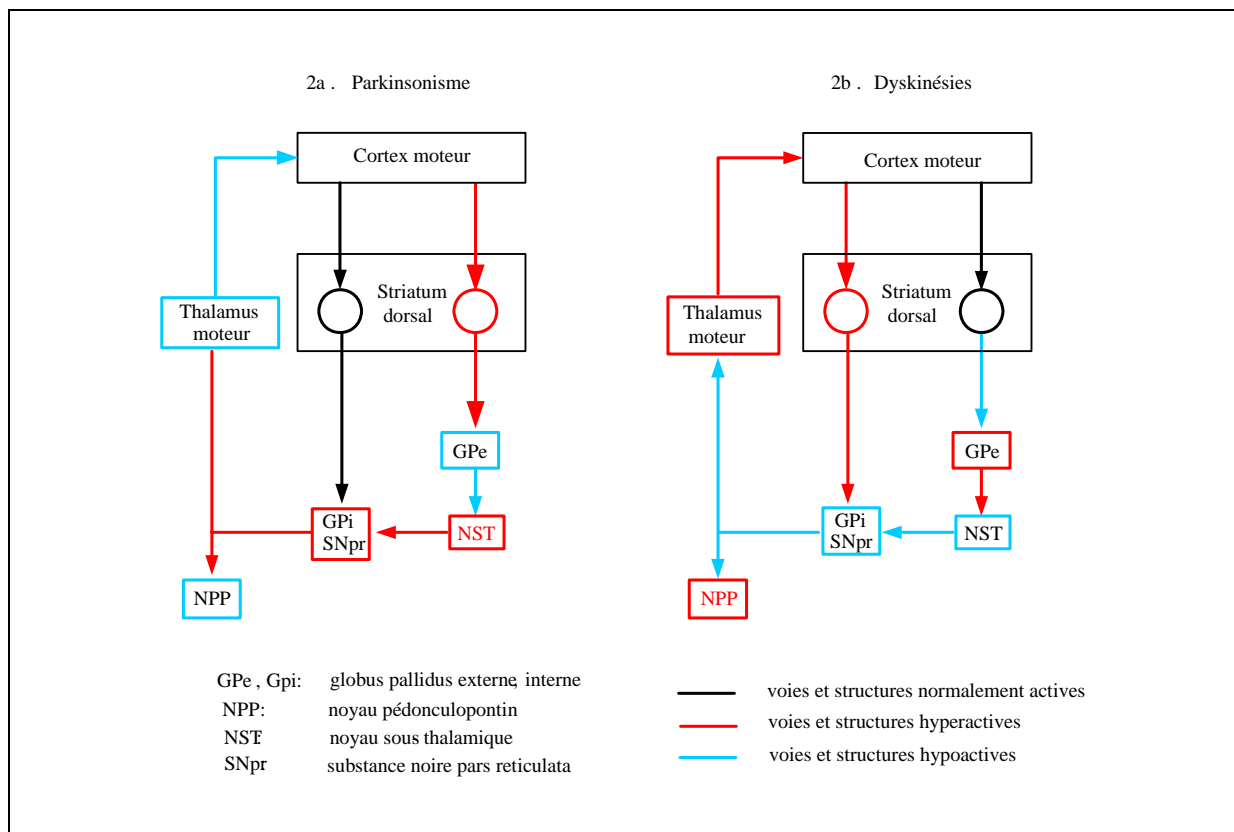
Les symptômes parkinsoniens (rigidité, bradykinésie et tremblement de repos) n'apparaissent qu'après une perte importante des neurones dopaminergiques de la SNpc (environ 80 %). Ceci témoigne de changements fonctionnels dans le circuit moteur des ganglions de la base visant à compenser la perte de la dopamine, et le système eCB pourrait contribuer à cette compensation.

Lorsque le seuil clinique de la perte de dopamine est franchi, les troubles parkinsoniens résultent d'autres changements, consécutifs à l'hyperactivité des afférences glutamatergiques corticales des neurones épineux striataux de la voie indirecte : i) hypoactivité des neurones GABAergiques du GPe ii) hyperactivité des neurones glutamatergiques du NST iii) hyperactivité des neurones GABAergiques du GPi et de la SNpr iv) et finalement une inhibition du thalamus moteur et du noyau pédonculopontin (figure 2a).

L'administration prolongée de la L-Dopa induit d'autres changements, responsables de dyskinésies. D'une part les afférences glutamatergiques corticales des neurones épineux striataux de la voie directe sont hyperactifs, d'où une hypoactivité des neurones GABAergiques du GPi et de la SNpr, et finalement une hyperactivité du thalamus moteur et du noyau pédonculopontin. D'autre part l'inhibition GABAergique du GPe est réduite d'où une hyperactivité des neurones GABAergiques du GPe, et une hypoactivité des neurones glutamatergiques du NST qui conduit aussi à une hypoactivité du GPi et de la SNpr (figure 2b).

Les études menées dans des modèles animaux de la maladie de Parkinson (rat 6-OHDA, rat réserpine et singe MPTP ; tableau 1) et quelques observations cliniques ont montré que le système eCB peut participer aux changements responsables des troubles parkinsoniens et des dyskinésies ou, au contraire les réduire. En outre il pourrait protéger les neurones dopaminergiques ou, au contraire, participer à leur dégénérescence.





**Figure 2.** Les changements des circuits moteurs des ganglions de la base responsables des symptômes parkinsoniens et des dyskésies induites par la L-Dopa.

### 1. Le "rat 6-OHDA"

La 6-OHDA (6-hydroxydopamine) inhibe les complexes I et III de la chaîne respiratoire mitochondriale, d'où l'ouverture du *Permeabilisation Transition Pore* mitochondrial et finalement la libération des protéines proapoptotiques situées dans l'espace intermembranaire mitochondrial. Ainsi son injection dans le striatum dorsal ou dans la substance noire *pars compacta* induit la mort des neurones dopaminergiques.

### 2. Le "rat réserpine"

La réserpine injectée dans le striatum dorsal s'y fixe aux vésicules dopaminergiques présynaptiques, ce qui bloque la recapture de la dopamine par ces dernières. Ainsi la dopamine s'accumule dans le cytosol, où elle induit un stress oxydatif et finalement l'apoptose des neurones dopaminergiques.

### 3. Le "singe MPTP"

Le 1-méthyl-4-phényl-1, 2, 3, 6 tétrahydropyridine (MPTP) est très lipophile et traverse aisément la barrière hémato-encéphalique, aussi est-il administré par voie systémique. Dans le tissu cérébral il est converti en 1-méthyl-4-phénylpyridium (MPP<sup>+</sup>). Ce dernier est transporté dans les terminaisons dopaminergiques par le système de recapture de la dopamine. Ensuite il y est concentré dans les mitochondries, grâce à un système de transport, où il inhibe le complexe I de la chaîne respiratoire, ce qui conduit à la mort des neurones dopaminergiques.

**Tableau 1.** Les modèles animaux de la maladie de Parkinson.

## 2. Système endocannabinoïde et parkinsonisme

### 2.1. Système endocannabinoïde et striatum dorsal

Chez le rat 6-OHDA on a généralement observé une augmentation de l'anandamide dans le striatum dorsal ; et cette augmentation est associée à une hypoactivité du transporteur de l'anandamide et de la FAAH<sup>(e)</sup>, ainsi qu'à une augmentation de l'activité spontanée des afférences glutamatergiques cortico-striatales (les *spontaneous excitatory post-synaptic currents*) ; et tous ces changements sont supprimés par la L-Dopa (18 - 20). En revanche le taux des eCBs reste normal dans le striatum dorsal du rat-réserpine (21).

Chez le singe MPTP l'anandamide et le 2-AG sont tous deux augmentés dans le striatum dorsal. Parallèlement le nombre des CBR1 et leur couplage aux protéines G sont aussi augmentés. Là aussi ces changements sont supprimés par la L-Dopa (22, 23).

En accord avec ces études on a observé une augmentation du taux d'anandamide dans le liquide céphalo-rachidien de malades parkinsoniens non encore traités (24). De plus une étude *post-mortem* de patients parkinsoniens, traités par la L-Dopa, a montré une augmentation importante des CBR1 dans le striatum dorsal ; et cette augmentation ne peut être attribuée à la L-Dopa puisqu'elle est aussi présente chez le singe MPTP non traité (22).

En conclusion l'hyperactivité du système eCB dans le striatum dorsal témoigne sans doute d'un processus visant à réduire les effets de la perte des neurones dopaminergiques, via la réduction de la transmission cortico-striatale et l'activation des protéines G normalement activées par les récepteurs dopaminergiques de type D2.

### 2.2. Système endocannabinoïde et globus pallidus externe

- Chez le rat réserpine on a montré une augmentation progressive du 2-AG dans le GPe, parallèle au développement de l'hyperlocomotricité (21). Chez le singe MPTP c'est l'anandamide qui augmente dans le GPe (22). L'hyperstimulation des CBR1 exprimés par les neurones GABAergiques du GPe peut contribuer aux troubles parkinsoniens, et donc des antagonistes des CBR1 pourraient réduire ces troubles.

Pourtant la seule administration d'un antagoniste CBR1 n'a pas amélioré la motricité chez le singe MPTP (25, 26). Une explication possible vient d'une étude menée chez le rat 6-OHDA (27) : les auteurs ont observé qu'un antagoniste CBR1 n'a des effets antiparkinsoniens que si la lésion de la SNpc est très importante, avec une perte neuronale de plus de 95 %. Donc un antagoniste CBR1

pourrait être un traitement utile lorsque la maladie de Parkinson est très sévère et qu'alors les patients ne répondent plus ou peu à la L-Dopa.

En revanche i) un antagoniste CBR1 a amélioré les effets d'une administration prolongée de la L-Dopa chez le singe MPTP (26) ii) et l'association d'un antagoniste CBR1 et d'un agoniste D2 a complètement restauré la motricité chez le rat réserpine (21).

- Cependant des études menées chez des patients parkinsoniens contredisent ces observations expérimentales i) le suivi d'une cohorte de 399 patients répondant à la L-Dopa a montré que 25 % d'entre eux ont consommé du cannabis et que la moitié de ces derniers en ont tiré un bénéfice, principalement du fait de la diminution de la bradykinésie (28) ii) l'administration d'un agoniste CBR1, le nabilone, douze heures et une heure avant la première prise de L-Dopa n'a pas modifié ses effets sur les symptômes parkinsoniens (29) iii) et l'administration du cannabis pendant un mois n'a pas non plus modifié les effets de la L-Dopa sur la bradykinésie (30).

## 3. Système endocannabinoïde et dyskinésies induites par la L-Dopa

Une étude menée chez le singe MPTP a montré qu'un agoniste CBR1 peut réduire les dyskinésies sans affecter les effets antiparkinsoniens de la L-Dopa (31). De même un agoniste CBR1 a réduit les dyskinésies de malades parkinsoniens, mais cette réduction est relativement faible (- 22 %) (29).

Cette amélioration peut résulter de l'augmentation de la transmission GABAergique dans le GPe (via l'inhibition de la recapture du GABA) et/ou de la diminution de la libération du glutamate par les afférences cortico-striatales des neurones épineux striataux de la voie directe (31).

Cependant i) la consommation de cannabis pendant un mois n'a pas réduit les dyskinésies de patients parkinsoniens (30) ii) dans deux autres études, menées respectivement chez le rat réserpine (32) et chez le singe MPTP (23), c'est un antagoniste CBR1 qui a réduit les dyskinésies iii) et dans une troisième étude l'antagonisme des CBR1 n'a pas agi sur les dyskinésies (26).

Bref, il reste à déterminer le rôle du système endocannabinoïde dans les dyskinésies induites par la L-Dopa.

(e) FAAH : fatty acid amide hydrolase, l'enzyme qui dégrade l'anandamide

#### 4. Système endocannabinoïde et survie des neurones dopaminergiques

4.1. Kim et coll. (33) ont montré que l'activation des TRPV1 par la capsaïcine<sup>(f)</sup> ou par l'anandamide peut induire la mort des neurones dopaminergiques de la SNpc. Celle-ci est initiée par une augmentation importante du taux de Ca<sup>2+</sup> intracellulaire, ce qui induit l'ouverture du *Permeabilisation Transition Pore* mitochondrial et finalement la libération des protéines proapoptotiques normalement séquestrées dans l'espace intermembranaire mitochondrial.

En outre ces auteurs ont observé que l'activation des CBR1 par l'anandamide peut aussi induire la mort des neurones dopaminergiques. Ceci peut s'expliquer par une augmentation du Ca<sup>2+</sup> intracellulaire, une activation des JNKs<sup>(g)</sup> et des p38 MAPK<sup>(h)</sup>, une activation de la PKA<sup>(i)</sup> ou encore une activation de la *nitric oxyde synthase* (34).

4.2. Chez le rat 6-OHDA Lastres-Becker et coll. (35) ont observé que l'administration du Δ9-THC<sup>(j)</sup>, un agoniste des CBR1 et des CBR2, pendant les quinze jours suivant l'injection de la 6-OHDA réduit la perte des neurones dopaminergiques, et ce de façon irréversible.

Les CBR1 pourraient contribuer à cette neuroprotection via la diminution de l'hyperactivité des afférences glutamatergiques issues du NST (36, 37), et/ou via l'activation des ERKs<sup>(k)</sup> et de la FAK<sup>(l)</sup> (34). Cependant les auteurs ont aussi observé i) que le cannabidiol, qui a une très faible affinité pour les CBR1 mais active les CBR2 des cellules gliales, a aussi des effets neuroprotecteurs, ii) et qu'un agoniste CBR1 ne protège les neurones dopaminergiques en culture que si ceux-ci sont exposés à un médium issu de cultures de cellules gliales. Donc les eCBs pourraient protéger les neurones dopaminergiques non seulement d'un stress oxydatif ou d'une excitotoxicité, mais aussi des réponses inflammatoires microgliales qui peuvent initier ou aggraver la dégénérescence des neurones dopaminergiques (38).

#### REFERENCES

- Blandini F., Nappi G., Tassorelli C., Martignoni E. Functional changes of the basal ganglia circuitry in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2000 ; 62 : 63-88.
- DeLong M.R., Wichmann T. Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch Neurol* 2007 ; 64 : 20-24.
- Bisogno T., Berrendero F., Ambroso G. et al. Brain regional distribution of endocannabinoids : implications for their biosynthesis and biological function. *Biochem Biophys Res Commun* 1999 ; 256 : 377-380.
- Howlett A.C., Barth F., Bonner T.I. et al. International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacol Rev* 2002 ; 54 : 161-202.
- Brotchie J.M. CB1 cannabinoid receptor signalling in Parkinson's disease. *Curr Opin Pharmacol* 2003 ; 3 : 54-61.
- Van der Stelt M., Di Marzo V. The endocannabinoid system in the basal ganglia and in the mesolimbic reward system : implications for neurological and psychiatric disorders. *Eur J Pharmacol* 2003 ; 480 : 133-150.
- Bennardo E. Endocannabinoids in basal ganglia circuits. *Neurology* 2007 ; 69 : 306-309.
- Ollat H., Pirot S. Système endocannabinoïde. *NPTD* 2008 ; 33 : 25-35.
- Mezey E., Tóth Z.E., Cortright D.N. et coll. Distribution of mRNA for vanilloid receptor subtype 1 (VR1), and VR1-like immunoreactivity, in the central nervous system of the rat and human. *PNAS* 2000 ; 97 : 3655-3660.
- Szabo T., Biro T., Gonzalez A.F., et coll. Pharmacological characterization of vanilloid receptor located in the brain. *Brain Res Mol Brain Res* 2002 ; 98 : 51-57.
- Marinelli S., Di Marzo V., Berrata N. et coll. Presynaptic facilitation of glutamatergic synapses to dopaminergic neurons of the rat substantia nigra by endogenous stimulation of vanilloid receptors. *J Neurosci* 2003 ; 23 : 3136-3144.
- De Lago E., de Miguel R., Lastres Becker I. et coll. Involvement of vanilloid-like receptors in the effects of anandamide on motor behavior and nigrostriatal Dopaminergic activity : *in vivo* and *in vitro* evidence. *Brain Res* 2004 ; 1007 : 152-159.
- Van der Stelt M., Di Marzo V. Endovanilloids. Putative endogenous ligands of transient receptor potential vanilloid 1 channels. *Eur J Biochem* 2004 ; 1827-1834.
- Marinelli S., Di Marzo V., Florenzano F. et coll. N-Arachidonoyl-Dopamine tunes synaptic transmission onto dopaminergic neurons by activating both cannabinoid and vanilloid receptors. *Neuropsychopharmacology* 2007 ; 32 : 298-308.

(f) La capsaïcine est la molécule du poivre rouge responsable de ses effets "piquants"

(g) JNKs : C-jun amino-terminal kinases

(h) p38 MAPKs : p38 mitogen activated protein kinases

(i) PKA : protéine-kinase A

(j) Δ9-THC : Δ9-tétrahydrocannabinol

(k) ERKs : extracellular signal regulated kinases

(l) FAK : focal adhesion kinase

15. Lee J., Di Marzo V., Brotchie J.M. A role for vanilloid receptor 1 (TRPV1) and endocannabinoid signalling in the regulation of spontaneous and L-Dopa induced locomotion in normal and reserpine treated rats. *Neuropharmacology* 2006 ; 51 : 557-565.
16. Brotchie J.M. CB<sub>1</sub> cannabinoid receptor signalling in Parkinson's disease. *Curr Opin Pharmacol* 2003 ; 3 : 54-61.
17. Brotchie J.M., Lee J., Venderova K. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2005 ; 112 : 359-391.
18. Romero J., Berrendero F., Perez-Rosado A. et coll. Unilateral 6-hydroxydopamine lesions of nigrostriatal dopaminergic neurons increased CB1 receptor mRNA levels in the caudate-putamen. *Life Sci* 2000 ; 66 : 485-494.
19. Gubellini P., Piconi B., Bari M. et coll. Experimental parkinsonism alters endocannabinoids degradation : implications for striatal glutamatergic transmission. *J Neurosci* 2002 ; 22 : 6900-6907.
20. Maccarrone M., Gribellini P., Bari M. et coll. Levodopa treatment reverses endocannabinoid system abnormalities in experimental parkinsonism. *J Neurochem* 2003 ; 85 : 1018-1025.
21. Di Marzo V., Hill M.P., Bisogno T. et coll. Enhanced levels of endogenous cannabinoids in the globus pallidus are associated with a reduction in movement in an animal model of Parkinson's disease. *FASEB J* 2000 ; 14 : 1432-1438.
22. Lastres-Becker I., Cebeira M., de Ceballos M.L. et coll. Increased cannabinoid CB1 receptor binding and activation of GTP-binding proteins in the basal ganglion of patients with parkinson's syndrome and of MPTP-treated marmosets. *Eur J Neurosci* 2001 ; 14 : 1827-1832.
23. Van der Stelt M., Fox S.H., Hill M. et coll. A role for endocannabinoids in the generation of parkinsonism and levodopa - induced dyskinesia in MPTP-lesioned non-human primates models of Parkinson's disease. *FASEB J* ; express article 10.1096/fj.04-3010 fje.
24. Pisani A., Fezza F., Galati S. et coll. High endogenous cannabinoid levels in the cerebrospinal fluid of untreated Parkinson's disease patients. *Ann Neurol* 2005 ; 57 : 777-779.
25. Meschler J.P., Howlett A.C., Madras B.K. Cannabinoid receptor agonist and antagonist effects on motor function in normal and 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (MPTP)-treated non-human primates. *Psychopharmacology* 2001 ; 156 : 79-85.
26. Cao X., Liang L., Hadcock J.R. et coll. Blockade of cannabinoid type 1 receptors augments the antiparkinsonian action of levodopa without affecting dyskinesias in 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine- treated rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 2007 ; 323 : 318-326.
27. Fernandez-Espejo E., Carabello I., Rodriguez de Fonseca F. et coll. Cannabinoid CB1 antagonists possess anti-parkinsonian efficacy only in rats with very severe nigral lesion in experimental parkinsonism. *Neurobiol Dis* 2005 ; 18 : 591-601.
28. Venderova K., Ruzicka E., Vorisek V., Visnovsky P. Survey on cannabis use in Parkinson's disease : subjective improvement of motor symptoms. *Mov Disord* 2004 ; 19 : 1102-1106.
29. Sieradzan K.A., Fox S.H., Hill M. et coll. Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in parkinson's disease : a pilot study. *Neurology* 2001 ; 57 : 2108-2111.
30. Carroll C.B., Bain P.G., Tear L. et coll. Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease. A randomized double-blind crossover study. *Neurology* 2004 ; 63 : 1245-1250.
31. Fox S.H., Henry B., Hill M. et coll. Stimulation of cannabinoid receptors reduces levodopa-induced dyskinesia in the MPTP-lesioned non human primate model of Parkinson's disease. *Mov Dis* 2002 ; 17 : 1180-1187.
32. Segovia G., Mora F., Crossmann A.R., Brotchie J.M. Effects of CB1 cannabinoid receptor modulating compounds on the hyperkinesia induced by high-dose levodopa in the reserpine-treated rat model of parkinson's disease. *Mov Disord* 2003 ; 18 : 138-149.
33. Kim S.R., Lee D.Y., Chung E.S. et coll. Transient Receptor Potential Vanilloid subtype 1 mediates cell death of mesencephalic dopaminergic neurons *in vivo* and *in vitro*. *J Neurosci* 2005 ; 25 : 662-671.
34. Guzman M., Sanchez C., Galve-Roperh I. Cannabinoids and cell fate. *Pharmacol Therap* 2002 ; 95 : 175-184.  
Beltramo M., Rodriguez de Fonseca F., Navarro M. et coll. Reversal of dopamine D2 receptor responses by an anandamide transport inhibitor. *J Neurosci* 2000 ; 20 : 3401-3407.
35. Lastres-Becker I., Molina-Holdago F., Ramos J.A. et coll. Cannabinoids provide neuroprotection against 6-hydroxy-dopamine toxicity *in vivo* and *in vitro* relevance to parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2005 ; 19 : 96-107.
36. Marsicano G., Goodenough S., Monory K. et coll. CB1 cannabinoid receptors and on-demand defense against excitotoxicity. *Science* 2003 ; 302 : 84-88.
37. Melis M., Pillola G., Bisogno T. et coll. Protective activation of the endocannabinoid system during ischemia in dopamine neurons. *Neurobiol Dis* 2006 ; 24 : 15-27.
38. Von Bohlen und Halbach O., Schober A., Krieglstein K. Genes, proteins, and neurotoxins involved in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol* 2004 . 73 : 151-177.

**Mots clés** : maladie de Parkinson ; système endocannabinoïde ; ganglions de la base.