

12

Effets comportementaux et antinociceptifs des cannabinoïdes

L'administration de Δ^9 -tétrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) et d'autres agonistes cannabinoïdes produit chez le rongeur une batterie de réponses bien définies, antinociception, hypothermie, hypolocomotion et catalepsie (Martin et coll., 1991). De telles réponses somatiques ont été observées après administration du principal cannabinoïde endogène, l'anandamide (Stein et coll., 1996 ; Costa et coll., 1999).

Réponses comportementales aux cannabinoïdes

L'administration de faibles doses de cannabinoïdes produit chez l'animal des réponses comportementales qui sont le produit d'un mélange d'effets stimulateurs et déprimeurs du système nerveux central (Dewey, 1986). Ainsi, des effets biphasiques et même triphasiques ont été observés après administration d'agonistes cannabinoïdes, en fonction de la dose, du temps d'observation après l'administration, de l'espèce animale et des paramètres comportementaux étudiés.

Effets moteurs

L'administration de faibles doses de Δ^9 -THC (0,2 mg/kg) diminue l'activité locomotrice chez le rat, ce qui pourrait être associé à des effets sur des récepteurs présynaptiques (Sañudo-Peña et coll., 2000a). Cependant, des doses plus élevées de Δ^9 -THC (1-2 mg/kg) augmentent l'activité locomotrice pendant un court laps de temps après l'administration, tandis que des doses encore plus élevées (2,5 mg/kg et plus) induisent une importante diminution de l'activité locomotrice qui est associée aux effets cataleptiques des cannabinoïdes. Ces réponses opposées pourraient être associées à des effets inhibiteurs de la libération de glutamate (1-2 mg/kg de Δ^9 -THC) ou de la libération de GABA (2,5 mg/kg et plus de Δ^9 -THC), respectivement (Sañudo-Peña et coll., 2000a). Des effets biphasiques ont également été observés après administration d'anandamide chez le rat. Ainsi, l'administration de doses faibles d'anandamide (0,01 mg/kg) peut augmenter l'activité locomotrice, tandis que

l'administration de doses plus élevées (10-100 mg/kg) induit une importante diminution de cette activité (Sulcova et coll., 1998).

À dose élevée, les effets de tous les agonistes cannabinoïdes sont de type dépresseurs (Dewey, 1986). Cependant, ils sont différents de ceux d'autres substances psychotropes. Ainsi, des doses élevées de cannabinoïdes induisent chez la souris une réponse caractéristique, le « *pop corn behavior* » : les souris restent dans un état de sédation apparente, mais sautent en l'air (*hyperreflexia*) et retombent les unes sur les autres après stimuli tactiles ou auditifs. Chez le rat, les doses élevées de cannabinoïdes induisent une conduite de rotation autour du corps, appelée « *barrel rotation* » (Dewey, 1986). Il est nécessaire de noter que l'ensemble de ces effets comportementaux est obtenu chez le rongeur après administration de doses très élevées des agonistes qui ne sont pas comparables aux doses utilisées lors de la consommation de cannabis chez l'homme.

Des études pharmacologiques ont montré que le SR-141716A, antagoniste sélectif des récepteurs CB1, bloque les effets induits par différents agonistes cannabinoïdes (Compton et coll., 1996) et l'anandamide (Costa et coll., 1999) sur une batterie de réponses somatiques. Des études réalisées avec des souris *knock-out* déficientes en récepteurs CB1 ont également montré que les récepteurs CB1 sont responsables de ces réponses aux cannabinoïdes (Ledent et coll., 1999 ; Zimmer et coll., 1999). L'antagoniste des récepteurs CB1, SR 141716A n'induit pas d'effets stimulateurs ni dépresseurs sur les réponses motrices chez le rongeur (Miller et Walker, 1998 ; Rodriguez de Fonseca et coll., 1998). Des effets variables ont été observés au niveau de l'activité locomotrice spontanée des souris *knock-out* déficientes en récepteurs CB1. Ainsi, une diminution de l'activité locomotrice a été observée dans une lignée de souris *knock-out* générée sur fond génétique C57Bl/6 (Zimmer et coll., 1999), tandis qu'une hyperlocomotion a été décrite dans une autre lignée générée sur fond génétique CD1 (Ledent et coll., 1999). Cependant, le fond génétique ne semble pas être la seule explication de cette différence comportementale. En fait, les souris *knock-out* déficientes en récepteurs CB1 générées sur fond génétique CD1 présentent également une diminution de l'activité locomotrice quand elles sont testées dans un environnement familial non stressant (Martin et coll., 2000).

Rôle physiologique du système cannabinoïde endogène

Les effets moteurs des agonistes cannabinoïdes ont permis de montrer le rôle spécifique que joue le système cannabinoïde endogène dans les structures cérébrales responsables de la motricité, et ont suggéré une nouvelle perspective thérapeutique pour ces composés. Les récepteurs cannabinoïdes sont très abondants dans ces structures motrices, tout particulièrement dans les ganglions de la base et dans le cervelet (Herkenham et coll., 1991 ; Mailleux et Vandergaeghen, 1992 ; Matsuda et coll., 1993). Des études pharmacologiques effectuées après administration intrastructure des agonistes cannabinoïdes ont

montré que le striatum joue un rôle très important dans les effets moteurs des cannabinoïdes (Souilhac et coll., 1995 ; Sañudo-Peña et coll., 1998). Le système cannabinoïde endogène joue un rôle inhibiteur sur le contrôle de la motricité, qui s'opposerait aux effets facilitateurs induits par la dopamine. Ainsi, l'activation des neurones du striatum dorsal ou l'administration locale d'agonistes des récepteurs dopaminergiques D2 produisent une libération d'anandamide dans le striatum (Giuffrida et coll., 1999). Ces récepteurs dopaminergiques D2 participent également à d'autres réponses pharmacologiques des cannabinoïdes, comme l'hypothermie (Nava et coll., 2000a). D'autres structures appartenant aux ganglions de la base, telles que le globus pallidus (Miller et Walker, 1998 ; Di Marzo et coll., 2000a), le noyau subthalamique (Miller et coll., 1998) et le colliculus supérieur (Sañudo-Peña et coll., 2000b), semblent également participer aux réponses motrices des cannabinoïdes. Le système cannabinoïde endogène peut être considéré comme un système régulateur de la neurotransmission au niveau des ganglions de la base. Ainsi, l'activation du système cannabinoïde peut induire des processus de nature opposée dans ces structures (augmentation ou diminution de l'activité adénylate cyclase) (Glass et Felder, 1997 ; Maneuf et Brotchie, 1997) et modifier la libération des neurotransmetteurs qui ont également une fonction physiologique opposée (glutamate et GABA) (Sañudo-Peña et coll., 1999). Ce système cannabinoïde endogène semble donc jouer un rôle très important dans les mécanismes homéostatiques qui permettent le bon fonctionnement des ganglions de la base (Rodriguez de Fonseca et coll., 1998). D'autre part, le cervelet participe également aux actions motrices des cannabinoïdes. Ainsi, le cortex cérébelleux est important pour l'ataxie et la perte de coordination motrice induites par l'administration de doses importantes de Δ^9 -THC (Dar, 2000 ; Patel et Hillard, 2001). Le rôle du système cannabinoïde endogène dans le contrôle de la motricité peut avoir un important intérêt thérapeutique. Des études pharmacologiques et neurochimiques ont proposé que la modulation pharmacologique de l'activité cannabinoïde au niveau des ganglions de la base pourrait être utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson (Di Marzo et coll., 2000a ; Giuffrida et Piomelli, 2000) et de la chorée de Huntington (Denovan-Wright et Robertson, 2000 ; Glass et coll., 2000 ; Page et coll., 2000).

Effets sur la mémoire

L'administration de cannabinoïdes a des effets importants sur la mémoire et l'apprentissage dans diverses espèces animales : diminution de l'acquisition d'un apprentissage et de la mémoire de travail chez le rat (Molina-Holgado et coll., 1995 ; Lichtman et coll., 1996 ; Ferrari et coll., 1999a ; Hernandez-Tristan et coll., 2000), le pigeon (Mansbach et coll., 1996) et le singe (Aigner, 1988 ; Schulze et coll., 1988 ; Winsauer et coll., 1999). Cependant, ils n'ont pas d'effet sur la mémoire de référence dans aucune de ces espèces animales.

Les modifications sont particulièrement importantes au niveau de la mémoire spatiale (Molina-Holgado et coll., 1995 ; Lichtman et coll., 1996 ; Ferrari et coll., 1999a) et de la mémoire à court terme (Molina-Holgado et coll., 1995). Chez le singe, les effets du Δ^9 -THC sont plus importants sur la mémoire de reconnaissance que sur la mémoire de discrimination (Aigner, 1988). Les récepteurs CB1 sont impliqués de façon sélective dans cette réponse. Ainsi, l'antagoniste CB1, le SR 141716A, bloque les réponses induites par les agonistes cannabinoïdes exogènes ou endogènes dans différents modèles comportementaux de mémoire (Brodkin et coll., 1997 ; Mallet et Beninger, 1998). Il faut tenir compte du fait que les effets hypolocomoteurs induits par les agonistes cannabinoïdes peuvent également diminuer la performance dans la plupart des modèles animaux de mémoire. Ceci est particulièrement important après l'administration de doses élevées de ces agonistes. Ainsi, certains effets des agonistes cannabinoïdes dans des modèles de comportement opérant ont été reliés aux effets moteurs de ces substances (Carriero et coll., 1998).

L'hippocampe serait la principale structure responsable des effets des cannabinoïdes sur la mémoire. L'administration locale de cannabinoïdes au niveau de l'hippocampe entraîne une diminution des performances dans des modèles de mémoire spatiale (Lichtman et coll., 1995). Les agonistes cannabinoïdes diminuent la potentialisation et la dépression à long terme observées dans les neurones de l'hippocampe (Nowicky et coll., 1987 ; Misner et Sullivan, 1999) et sont capables d'inhiber la formation de nouvelles synapses entre neurones de l'hippocampe en culture (Kim et Thayer, 2001). Une bonne corrélation a été montrée entre les effets comportementaux du Δ^9 -THC sur la mémoire et ses effets au niveau des paramètres électrophysiologiques qui déterminent la fréquence de décharge des neurones de l'hippocampe (Heyser et coll., 1993). Les effets induits par les agonistes cannabinoïdes sur la potentialisation à long terme des neurones de l'hippocampe sont bloqués par l'administration de l'antagoniste CB1, SR 141716A (Collins et coll., 1995). Les effets inhibiteurs des cannabinoïdes sur la potentialisation et la dépression à long terme des neurones de l'hippocampe ne sont pas dus à un effet direct sur les mécanismes postsynaptiques responsables de ces phénomènes de plasticité synaptique. Il semblerait que ces substances entraînent une diminution de la libération présynaptique des neurotransmetteurs, nécessaire à l'apparition de ces réponses adaptatives (Misner et Sullivan, 1999). En accord avec cette hypothèse, il a été montré que les agonistes cannabinoïdes induisent une diminution de la libération d'acétylcholine au niveau de l'hippocampe (Nava et coll., 2000b). De plus, les souris *knock-out* déficientes en récepteurs CB1 montrent une augmentation de la libération d'acétylcholine au niveau de l'hippocampe, mais pas au niveau du striatum (Kathmann et coll., 2001). L'inhibition de l'activité cholinergique est associée aux effets des cannabinoïdes sur les modèles comportementaux de mémoire : l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de dégradation de l'acétylcholine, la cholinestérase, est capable de bloquer les effets mnésiques des cannabinoïdes (Braidia et Sala, 2000). En contraste avec cet ensemble de résultats, une autre étude a montré une

augmentation de la libération d'acétylcholine au niveau de l'hippocampe après administration systémique d'agonistes cannabinoïdes (Acquas et coll., 2000). Le blocage des récepteurs dopaminergiques D2 semble être utile pour entraîner les déficits cognitifs et les effets neurochimiques au niveau de l'hippocampe induits par les agonistes cannabinoïdes (Nava et coll., 2000b). Les cannabinoïdes modifient également la transmission GABAergique au niveau de l'hippocampe, mais cette réponse semble n'avoir aucun lien avec ses effets sur la potentialisation à long terme (Paton et coll., 1998).

Les modifications induites par les cannabinoïdes sur le métabolisme de la dopamine au niveau du cortex préfrontal peuvent également participer aux déficits cognitifs induits par ces substances. Cette activité dopaminergique corticale joue un rôle très important dans la consolidation de la mémoire de travail (Durstewitz et coll., 1999). Ainsi, l'administration répétée (deux semaines) de doses très élevées de Δ^9 -THC (10 mg/kg) est capable de réduire le métabolisme de la dopamine au niveau du cortex préfrontal. Cependant, cet effet n'est pas observé lors de l'administration répétée de 5 mg/kg de Δ^9 -THC (Jentsch et coll., 1998). En revanche, l'administration aiguë de Δ^9 -THC (5 mg/kg) augmente le métabolisme de la dopamine et de la norépinéphrine, mais pas celui de la sérotonine, au niveau du cortex préfrontal (Jentsch et coll., 1997).

La plupart des études montrent que les modifications induites par les cannabinoïdes au niveau de la mémoire sont de caractère réversible chez l'animal d'expérimentation. L'administration aiguë de Δ^9 -THC a des effets comportementaux sur la mémoire qui peuvent être comparés d'un point de vue qualitatif aux lésions de l'hippocampe. Cependant, les effets aigus du Δ^9 -THC sont entièrement réversibles 24 heures après l'administration, à la différence des effets observés après lésion (Heyser et coll., 1993). La diminution de performance dans des modèles de mémoire spatiale induite par l'administration chronique (3 mois) de doses très élevées de Δ^9 -THC (5 mg/kg par jour) chez le rat est totalement réversible après un mois d'abstinence (Nakamura-Palacios et coll., 1991). Il faut tenir compte de la courte vie d'un rat (un mois de vie chez le rat représente plus de deux ans chez l'homme) et de la grande sensibilité aux effets du Δ^9 -THC des modèles de mémoire spatiale. Cependant, des études plus anciennes ont montré des modifications persistantes de la mémoire, mais après l'administration de doses extrêmes d'agonistes et dans certains modèles précis. Ainsi, un mois après l'administration chronique d'une dose très élevée de Δ^9 -THC (20 mg/kg par jour) pendant trois ou six mois, les rats présentaient une légère diminution de performance cognitive qui était surtout révélée lors de la réalisation de tâches complexes (Stiglick et Kalant, 1982).

Rôle physiologique du système cannabinoïde endogène

Le système cannabinoïde endogène semble jouer un rôle tonique important dans le contrôle physiologique de la mémoire. Ainsi, les cannabinoïdes endogènes, anandamide et 2-arachidonyleglycérol, sont libérés par la stimulation des neurones de l'hippocampe et, de la même façon que les agonistes exogènes, sont capables de diminuer la potentialisation à long terme dans cette structure (Stella et coll., 1997). En accord avec ces résultats, l'administration de l'antagoniste sélectif des récepteurs CB1, SR 141716A est capable d'augmenter la mémoire dans un test de reconnaissance sociale chez le rongeur et de réduire les déficits de mémoire observés chez le rat et la souris âgés (Terranova et coll., 1996). Cependant, le SR 141716A n'induit pas d'effets comportementaux sur d'autres modèles de mémoire chez le rat (Mansbach et coll., 1996 ; Brodtkin et Moerschbaecher, 1997 ; Mallet et Beninger, 1998) et certaines études ont même montré une diminution de la mémoire après administration de cet antagoniste dans des tests d'acquisition et de performance d'une réponse conditionnée chez le singe (Winsauer et coll., 1999 ; Nakamura-Palacios et coll., 2000). En accord avec le rôle physiologique des systèmes cannabinoïdes dans le contrôle de la mémoire, les souris *knock-out* déficientes en récepteurs CB1 présentent une augmentation de la mémoire dans un test de reconnaissance d'objet (Reibaud et coll., 1999), ainsi qu'une augmentation de la durée de la potentialisation à long terme dans les neurones de l'hippocampe (Bohme et coll., 2000).

Autres réponses comportementales

L'administration d'agonistes cannabinoïdes augmente le sommeil par l'intermédiaire d'un lipide capable d'induire le sommeil, l'oléamide. Ainsi, une augmentation de la phase lente du sommeil et du sommeil de type REM a été observée après administration d'anandamide. Ces effets sont accompagnés d'une diminution du temps d'éveil (Murillo-Rodriguez et coll., 1998). D'autre part, l'oléamide augmente la libération de sérotonine à travers sa fixation sur les récepteurs cannabinoïdes CB1. En accord avec ce résultat, l'antagoniste des récepteurs CB1 (SR 141716A) bloque les effets comportementaux induits par l'oléamide (Cheer et coll., 1999). De plus, des enregistrements électroencéphalographiques montrent que le SR 141716A est capable d'augmenter l'état d'éveil (Santucci et coll., 1996). Le système cannabinoïde endogène semble donc participer d'une façon physiologique au contrôle des états de sommeil et de vigilance.

Les effets des cannabinoïdes sur l'anxiété sont biphasiques. Des effets anxiogéniques ont été observés dans divers modèles animaux après administration de doses élevées de différents agonistes cannabinoïdes (Onaivi et coll., 1990 ; Navarro et coll., 1993 ; Rodriguez de Fonseca et coll., 1995 ; Chakrabarti et coll., 1998). Cet effet est bloqué par l'administration de flumazénil, antagoniste des récepteurs aux benzodiazépines, ce qui suggère une participation du

système GABAergique (Onaivi et coll., 1990). L'administration d'un antagoniste du CRF (*Corticotropin releasing factor*) est également capable de bloquer les effets anxiogéniques des cannabinoïdes (Rodriguez de Fonseca et coll., 1996). Un effet anxiogénique a également été observé après administration chronique de doses élevées d'agonistes cannabinoïdes (Giuliani et coll., 2000). À l'inverse, l'administration aiguë de doses faibles d'agonistes cannabinoïdes induit des effets anxiolytiques (Guimaraes et coll., 1994). D'autre part, l'administration de SR 141716A induit des effets anxiogéniques, ce qui suggère que le blocage du tonus cannabinoïde endogène puisse augmenter l'anxiété chez le rongeur (Navarro et coll., 1997). Il faut souligner que les doses d'agonistes cannabinoïdes capables d'induire des effets anxiogéniques diminuent l'activité locomotrice spontanée dans la plupart des cas, ce qui pourrait influencer la réponse émotionnelle dans ces modèles expérimentaux (Navarro et coll., 1993).

Des effets opposés ont également été décrits au niveau de l'agressivité. L'administration chronique de doses élevées de Δ^9 -THC induit une augmentation de l'agressivité chez le rat isolé. Cependant, il faut soumettre les animaux à une restriction alimentaire pour révéler ces effets des cannabinoïdes (Carlini et coll., 1972). Cette augmentation de l'agressivité a été observée après différents protocoles d'administration chronique de doses élevées de Δ^9 -THC (Carlini et Masur, 1969 ; Carlini et coll., 1972 ; Ueki et coll., 1972 ; Bac et coll., 1998), ainsi qu'après administration aiguë d'une seule dose de 11 mg/kg de Δ^9 -THC (Bac et coll., 1998). En revanche, l'administration de doses faibles de Δ^9 -THC, comparables aux doses consommées chez l'homme, induit une diminution de l'agressivité chez la souris, le rat et le singe (Miczek, 1978).

Réponses antinociceptives

Les agonistes cannabinoïdes CB1 et CB2 ont des effets antinociceptifs dans différentes espèces animales (souris, rat, lapin, chat, chien et singe) (Pertwee, 2001). Ces effets sont révélés dans plusieurs modèles expérimentaux : modèles thermiques du test de retrait de la queue (Buxbaum, 1972) et de la plaque chaude (Buxbaum, 1972 ; Martin, 1985 b ; Hutcheson et coll., 1998), modèles mécaniques mesurant des réponses motrices (Smith et coll., 1998b) ou réflexes (Gilbert, 1981), tests chimiques de crampes abdominales induites par la phénylbenzoquinone (Milne et coll., 1979 ; Welch et coll., 1995a), l'acide acétique ou l'acide formique (Bicher et Mechoulam, 1968) et modèles de stimulation électrique de la patte (Weissman et coll., 1982), du nerf sciatique (Bicher et Mechoulam, 1968) ou de la pulpe dentaire (Kaymakcalan et coll., 1974).

Caractéristiques des effets antinociceptifs

Des études électrophysiologiques ont largement confirmé ces effets antinociceptifs (Chapman, 1999 ; Drew et coll., 2000). Ceux-ci sont particulièrement intenses après administration intraveineuse : le Δ^9 -THC est dans ces conditions trois fois plus puissant que la morphine dans le test de retrait de la queue (Martin, 1985a). Les cannabinoïdes ont également été effectifs dans différents modèles de douleur inflammatoire tels que l'hyperalgie induite par la carragénine (Mazzari et coll., 1996), la capsaïcine (Li et coll., 1999), la formaline (Moss et Johnson, 1980 ; Calignano et coll., 1998 ; Jaggar et coll., 1998) et l'adjuvant de Freund (Martin et coll., 1999), ou l'inflammation de la vessie induite par la turpentine (Jaggar et coll., 1998). Les doses de cannabinoïdes nécessaires pour réduire l'hyperalgie induite par un processus inflammatoire sont plus faibles que les doses effectives dans d'autres modèles de douleur (Li et coll., 1999). En accord avec ce résultat, les cannabinoïdes ont des propriétés anti-inflammatoires dans divers modèles expérimentaux (Pertwee, 2001). Cependant, des résultats ont montré que l'efficacité des cannabinoïdes est similaire sur des tissus inflammatoires ou non inflammatoires (Smith et coll., 1998b), mais l'utilisation d'une seule dose de Δ^9 -THC limite l'interprétation de ces données. Les agonistes cannabinoïdes ont également montré une grande efficacité sur des douleurs d'origine neuropathique, telles que la douleur induite par la ligature unilatérale du nerf sciatique (Herzberg et coll., 1997 ; Mao et coll., 1995, 2000). Ainsi, à la différence des opiacés, l'activité antinociceptive des cannabinoïdes dans ce type de douleur n'est pas diminuée après administration répétée du produit (Thorat et Bhargava, 1994b) et semble être indépendante de l'activité des récepteurs NMDA (*N-methyl-D-aspartate*), importante pour l'éventuel développement de la tolérance aux effets antinociceptifs (Mao et coll., 2000). La disponibilité de nouveaux cannabinoïdes ayant des propriétés hydrosolubles et une puissante activité agoniste facilite les perspectives d'utilisation de ces composés dans le traitement de la douleur (Pertwee et coll., 2000).

Certaines réponses pharmacologiques telles que l'hypothermie, l'hypolocomotion et la catalepsie pourraient influencer les effets antinociceptifs des agonistes cannabinoïdes. Cependant, plusieurs résultats suggèrent que les effets antinociceptifs seraient indépendants des autres réponses comportementales des cannabinoïdes. Ainsi, les effets hypothermiques apparaissent chez la souris à des doses plus élevées que les effets antinociceptifs. Ces deux réponses apparaissent à des doses similaires chez le rat, mais dans cette espèce les cannabinoïdes ont montré des effets antinociceptifs dans plusieurs modèles dans lesquels la température corporelle n'a pas d'influence (modèles de douleur mécanique et chimique). Les effets hypolocomoteurs et surtout la réponse cataleptique sont observés à des doses plus élevées chez le rat et la souris que les effets antinociceptifs (Pertwee, 2001). D'autre part, l'administration intrathécale des cannabinoïdes induit des effets antinociceptifs sans produire de réponses motrices (Yaksh, 1981). De plus, certaines substances sont capables

de bloquer d'une façon indépendante les effets antinociceptifs des cannabinoïdes sans modifier leurs effets moteurs ou hypothermiques, et inversement (Smith et coll., 1994 ; Meng et coll., 1998 ; Thorat et Bhargava, 1994a).

L'administration intrathécale de l'antagoniste CB1 (SR 141716A) induit des effets hyperalgiques chez la souris, ce qui suggère l'existence d'un tonus cannabinoïde endogène au niveau spinal qui aurait des effets antinociceptifs (Richardson et coll., 1998). Les effets hyperalgiques du SR 141716A ont été également révélés dans des modèles de douleur neuropathique (Herzberg et coll., 1997) et dans des études électrophysiologiques de réponses des neurones nociceptifs dorsaux de la moelle épinière (Chapman, 1999). Cependant, le SR 141716A ne modifie pas la réponse nociceptive dans d'autres modèles de douleur (Lichtman et Martin, 1997 ; Pertwee, 2001). D'autre part, les études avec des souris *knock-out* pour le récepteur CB1 ne montrent pas de modifications des réponses nociceptives (Ledent et coll., 1999), ou montrent même une hypoalgie dans le test de la formaline (Zimmer et coll., 1999).

Mécanismes et structures cérébrales impliqués

Des mécanismes supraspinaux, spinaux et périphériques semblent participer aux effets antinociceptifs des cannabinoïdes. Ainsi, l'administration intracérébroventriculaire (Welch et coll., 1995b, 1998 ; Raffa et coll., 1999), intrathécale (Welch et coll., 1995b ; Martin et coll., 1999 ; Richardson et coll., 1998) et locale au niveau de la périphérie (Richardson et coll., 1998 ; Calignano et coll., 1998) est capable d'induire des réponses antinociceptives importantes. L'administration locale d'agonistes cannabinoïdes au niveau de différentes structures cérébrales a permis d'identifier les régions responsables de ces réponses. Ainsi, des réponses antinociceptives ont été observées après administration de cannabinoïdes au niveau de la substance grise périaqueducule (Lichtman et coll., 1996 ; Martin et coll., 1999), dans la partie rostro-ventromédiale du bulbe rachidien (Martin et coll., 1998), dans les noyaux submédius et postéromédial du thalamus (Martin et coll., 1996), le colliculus supérieur, les noyaux centraux et basolatéraux de l'amygdale et la région noradrénergique A5 (Martin et coll., 1998, 1999). Des études d'autoradiographie (Mailleux et Vanderhaeghen, 1992 ; Glass et coll., 1997) et d'immunocytochimie (Tsou et coll., 1998) ont montré que ces régions cérébrales sont riches en récepteurs CB1.

Une partie des effets antinociceptifs centraux des cannabinoïdes semble être due à la modulation de l'activité du système inhibiteur descendant (Meng et coll., 1998 ; Hohmann et coll., 1999). Cette modulation a été démontrée dans la partie rostro-ventromédiale du bulbe rachidien, qui contient le noyau du raphé magnus, et elle est indépendante des mécanismes opioïdes. Ainsi, une libération tonique de cannabinoïdes endogènes semble participer à l'activation du système inhibiteur descendant au niveau de cette structure cérébrale (Meng et coll., 1998). Au niveau de la substance grise périaqueducule, il existe également une libération d'anandamide lors de la stimulation nociceptive

périphérique, qui semble participer à l'inhibition de l'entrée des stimuli nociceptifs (Walker et coll., 1999). La portion dorsolatérale de la substance grise périaqueducule est impliquée dans cette action physiologique des cannabinoïdes endogènes, une région différente de celle impliquée dans les actions des opioïdes sur cette structure cérébrale (Lichtman et coll., 1996 ; Walker et coll., 1999). Les cannabinoïdes pourraient bloquer les influences inhibitrices qu'exerce le GABA sur ce système inhibiteur descendant par un mécanisme similaire à celui décrit pour les opioïdes (Vaughan et coll., 1999, 2000).

L'activité antinociceptive des cannabinoïdes est diminuée mais toujours préservée chez le lapin (Clarke et coll., 2001), le chien (Gilbert, 1981) et le rat (Hohmann et coll., 1999) spinalisés, ce qui montre la participation des mécanismes spinaux dans cette réponse antinociceptive. L'administration intrathécale d'agonistes cannabinoïdes bloque l'expression de *c-Fos* induite au niveau de la moelle épinière par un stimulus nociceptif (Hohmann et coll., 1999). Les récepteurs CB1 sont localisés dans les régions de la corne dorsale de la moelle épinière responsables de la transmission nociceptive (Hohmann et Herkenham, 1998) ainsi que dans les neurones afférents primaires (Hohmann et Herkenham, 1999b ; Ross et coll., 1999). Cependant, seule une minorité des récepteurs CB1 est placée dans les fibres afférentes de petit diamètre responsables de la transmission de la douleur et des récepteurs en densité plus importante sont localisés sur des fibres à gros diamètre responsables de la transmission non nociceptive (Hohmann et Herkenham, 1998). En accord avec cette hypothèse, les récepteurs CB1 dans la moelle épinière sont colocalisés d'une façon minoritaire avec des neuropeptides impliqués dans la transmission de la douleur tels que la substance P, la *calcitonin gene-related peptide* ou la somatostatine (Hohmann et Herkenham, 1999). Cette colocalisation est différente de celle des récepteurs opioïdes mu, majoritairement localisés dans les neurones exprimant aussi la substance P (Minami et coll., 1995). Malgré ce type de localisation des récepteurs, les cannabinoïdes sont plus efficaces pour inhiber la transmission des fibres nociceptives de petit diamètre (fibres C) que celles des fibres de plus gros calibre (Strangman et Walker, 1999), et pourraient diminuer la libération des neurotransmetteurs responsables de la transmission de la douleur tels que la substance P ou la *calcitonin gene-related peptide* (Pertwee, 2001). Les cannabinoïdes inhibent d'une manière sélective le phénomène de « *wind-up* » au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, à la différence de la morphine qui ne modifie le « *wind-up* » qu'après l'administration des doses modifiant également la transmission des fibres nociceptives C (Strangman et Walker, 1999). Le phénomène de « *wind-up* » est très important pour l'apparition de l'hyperalgie et l'allodynie (douleur ressentie à la suite d'une stimulation non nociceptive). Les récepteurs cannabinoïdes CB1 sont également localisés au niveau des terminaisons périphériques des neurones afférents primaires, et des mécanismes de transport antérograde entre les racines dorsales et les terminaisons périphériques ont été démontrés (Hohmann et Herkenham, 1999b).

Implication des récepteurs cannabinoïdes

Les récepteurs CB1 sont impliqués de façon sélective dans les mécanismes spinaux et supraspinaux responsables des réponses antinociceptives des cannabinoïdes. Ainsi, l'antagoniste cannabinoïde CB1, SR 141716A bloque les effets antinociceptifs des cannabinoïdes dans des différents modèles de douleur thermique, mécanique ou chimique (Pertwee, 2001). L'administration d'oligonucléotides contre le récepteur cannabinoïde CB1 (Edsall et coll., 1996) et l'administration centrale de toxine pertussique (Raffa et coll., 1999) sont également capables de bloquer les réponses antinociceptives des cannabinoïdes. D'autre part, les effets antinociceptifs des cannabinoïdes dans les modèles de douleur thermique sont supprimés chez la souris *knock-out* déficiente en récepteurs CB1 (Ledent et coll., 1999 ; Zimmer et coll., 1999). Cependant, le Δ^9 -THC était toujours effectif dans le modèle de retrait de la queue chez la souris déficiente en récepteur CB1 (Zimmer et coll., 1999). Le mécanisme d'action antinociceptive des cannabinoïdes implique, au moins en partie, une voie de signalisation intracellulaire indépendante de l'adénylate cyclase, puisque des inhibiteurs ou des activateurs de la protéine kinase A ne modifient pas cette réponse (Cook et coll., 1995). D'autres systèmes de neurotransmission, tels que les systèmes dopaminergique (Carta et coll., 1999) ou glutamatergique (Richardson et coll., 1998) pourraient également participer aux effets antinociceptifs centraux des cannabinoïdes.

Des récepteurs différents du récepteur CB1 pourraient également participer aux effets antinociceptifs des cannabinoïdes au niveau du système nerveux central. Ainsi, l'efficacité du SR 141716A à bloquer l'antinociception induite par l'administration intrathécale de cannabinoïdes est variable en fonction de l'agoniste utilisé (Welch et coll., 1998). D'autre part, des mécanismes différents semblent être impliqués dans les réponses antinociceptives induites par l'administration supraspinale (Raffa et coll., 1999) ou intrathécale (Smith et coll., 1994 ; Welch, 1993 ; Welch et coll., 1995b ; Pugh et coll., 1997) de Δ^9 -THC, anandamide ou des agonistes cannabinoïdes synthétiques.

Au niveau périphérique, les récepteurs CB1 et CB2 semblent tous les deux jouer un rôle physiologique dans le contrôle de la douleur. Ainsi, une libération d'anandamide et de palmityléthanolamine a été démontrée dans le modèle de douleur d'origine inflammatoire induite par la formaline. Ces cannabinoïdes endogènes semblent jouer un rôle synergique d'inhibition des stimuli nociceptifs à ce niveau périphérique. De plus, l'administration locale, dans des tissus inflammatoires, d'antagonistes sélectifs des récepteurs CB1 (SR 141716A) ou CB2 (SR 144528) induisent des effets hyperalgiques dans ce modèle de douleur inflammatoire (Calignano et coll., 1998). Une autre étude a également montré des effets hyperalgiques du SR 141716A dans le test de la formaline (Strangman et coll., 1998). D'autre part, l'administration locale au niveau des tissus périphériques de SR 141716A bloque les effets antinociceptifs du Δ^9 -THC dans l'inflammation induite par la capsaïcine (Ko et Woods, 1999). En accord avec ces résultats, un agoniste sélectif des récepteurs CB2, le

HU-308, induit des effets antinociceptifs dans le test de la formaline, qui sont bloqués par l'antagoniste sélectif des récepteurs CB2, le SR 144528 (Hanus et coll., 1999). Cet agoniste cannabinoïde CB2 est dépourvu d'effet antinociceptif dans des modèles de douleur mettant en jeu des mécanismes centraux (Hanus et coll., 1999). Le cannabinoïde endogène palmityléthanolamine induit également des effets antinociceptifs qui semblent être de nature périphérique dans des modèles de douleur viscérale et inflammatoire (Jaggar et coll., 1998). Cependant, le rôle des récepteurs cannabinoïdes périphériques dans le contrôle de la douleur a récemment été contesté. Ainsi, Beaulieu et coll. (2000) n'ont pas observé de modification du seuil nociceptif dans le test de la formaline après administration d'antagonistes sélectifs des récepteurs CB1 ou CB2. Ils n'ont pas non plus observé de libération d'anandamide ou de palmityléthanolamine après induction d'une douleur inflammatoire par la formaline.

Le mécanisme impliqué dans les effets antinociceptifs de l'anandamide semble en partie différent de celui des agonistes cannabinoïdes exogènes. Ainsi, le SR 141716A ne bloque pas les effets antinociceptifs de l'anandamide dans certains modèles de douleur thermique (Adams et coll., 1998) ou mécanique (Smith et coll., 1998b). L'anandamide est même capable de diminuer la puissance antinociceptive du Δ^9 -THC (Welch et coll., 1995a). D'autre part, les effets antinociceptifs de l'anandamide ne sont pas supprimés chez la souris *knock-out* déficiente en récepteurs CB1 : chez ces souris *knock-out*, l'anandamide est capable de stimuler la liaison du GTP γ S par un mécanisme indépendant des récepteurs CB1 et CB2 (Di Marzo et coll., 2000b). Les récepteurs vanilloïdes ont récemment été impliqués dans certaines réponses pharmacologiques de l'anandamide, comme les effets vasodilatateurs, et pourraient également être impliqués dans ses actions antinociceptives (Smart et coll., 2000).

Interactions entre les cannabinoïdes et les opioïdes au niveau de la nociception

Les cannabinoïdes et les opioïdes induisent certaines réponses pharmacologiques communes, telles que l'antinociception, l'hypothermie, la diminution de l'activité locomotrice, l'hypotension et l'inhibition de la motricité intestinale (Manzanares et coll., 1998). Des interactions aiguës entre ces deux systèmes ont été décrites, en particulier au niveau des réponses antinociceptives. Les antagonistes opioïdes sont capables de bloquer les réponses antinociceptives induites par les cannabinoïdes dans certaines conditions expérimentales. Diverses études ont observé que la naloxone, un antagoniste non sélectif mais préférentiel des récepteurs opioïdes mu, ne bloque pas les effets antinociceptifs du Δ^9 -THC ni d'autres agonistes cannabinoïdes, essentiellement dans les modèles de douleur thermique (Martin, 1985a ; Welch, 1993 ; Vivian et coll., 1998 ; Meng et coll., 1998 ; Calignano et coll., 1998). Cependant, d'autres études, en utilisant des doses extrêmement élevées de naloxone (jusqu'à

10 mg/kg), ont été capables de bloquer les réponses antinociceptives des cannabinoïdes dans des modèles de douleur thermique ou mécanique (Welch, 1993, 1994 ; Reche et coll., 1996a).

L'utilisation d'antagonistes sélectifs des récepteurs opioïdes mu, delta et kappa a permis d'étudier la participation sélective de chaque type de récepteur. L'administration d'antagonistes des récepteurs opioïdes kappa (Smith et coll., 1994 ; Reche et coll., 1996b ; Pugh et coll., 1996, 1997 ; Mason et coll., 1999a), d'oligonucléotides contre ces récepteurs (Pugh et coll., 1995 ; Rowen et coll., 1998) ou d'anticorps contre les dynorphines (Pugh et coll., 1996, 1997) diminue les réponses antinociceptives des cannabinoïdes. Les récepteurs opioïdes kappa semblent participer aux effets antinociceptifs des cannabinoïdes au niveau spinal, mais ne sont pas impliqués dans les réponses supraspinales (Reche et coll., 1996a et b). L'administration d'antagonistes sélectifs des récepteurs opioïdes mu suggère que ceux-ci participent aux effets antinociceptifs des cannabinoïdes au niveau supraspinal (Reche et coll., 1996a et b). Cependant, les réponses antinociceptives induites par les agonistes cannabinoïdes et opioïdes au niveau spinal chez le lapin semblent être complètement indépendantes. D'autre part, les réponses antinociceptives du Δ^9 -THC dans des modèles de douleur thermique ne sont pas modifiées chez la souris *knock-out* déficiente en récepteurs opioïdes mu, delta ou kappa (Ghozland et coll., 2000). Malgré l'absence de modifications des réponses du Δ^9 -THC après suppression d'un seul récepteur opioïde, une diminution des effets antinociceptifs du Δ^9 -THC a été observée dans le test de retrait de la queue chez la souris *knock-out* déficiente en préproenképhaline (Valverde et coll., 2000). Les doses d'antagonistes opioïdes utilisées pour les études pharmacologiques sont en général assez élevées, ce qui pourrait expliquer la contradiction apparente entre les résultats obtenus en utilisant des souris *knock-out* ou des antagonistes opioïdes sélectifs. Une synergie entre les effets antinociceptifs induits par les cannabinoïdes et différents opioïdes, y compris la morphine, a également été décrite (Welch et Stevens, 1992 ; Welch et coll., 1995b ; Pugh et coll., 1996, 1997 ; Smith et coll., 1998a ; Welch et Eads, 1999). Cette synergie a été observée après utilisation des voies intrathécale (Welch et Stevens, 1992 ; Welch et coll., 1995b ; Pugh et coll., 1996, 1997), intracérébroventriculaire (Welch et coll., 1995b), parentérale et orale (Smith et coll., 1998a). La morphine induit ses effets antinociceptifs par l'activation des récepteurs opioïdes mu (Matthes et coll., 1996). Cependant, la facilitation par le Δ^9 -THC des effets antinociceptifs de la morphine met en jeu la participation d'autres récepteurs opioïdes, les récepteurs delta et kappa (Pugh et coll., 1996). Ceci pourrait avoir un important intérêt thérapeutique. Une étude plus récente a également montré que les récepteurs opioïdes delta sont impliqués dans la facilitation induite par le Δ^9 -THC sur les réponses antinociceptives des opioïdes, mais n'a pas observé une participation des récepteurs opioïdes kappa dans cette interaction (Cichewicz et coll., 1999).

L'administration intrathécale aiguë de Δ^9 -THC et d'autres agonistes cannabinoïdes augmente la libération des dynorphines *in vivo* au niveau de la moelle épinière (Pugh et coll., 1996, 1997 ; Mason et coll., 1999a et b ; Welch et Eads, 1999). Ces dynorphines semblent jouer un rôle important dans l'initiation des effets antinociceptifs des cannabinoïdes au niveau spinal (Pugh et coll., 1997 ; Mason et coll., 1999b). Dans le cas du Δ^9 -THC, une libération spinale de dynorphine A participe à ses actions antinociceptives (Pugh et coll., 1996), tandis que la dynorphine B serait responsable des effets du CP55,940, un autre agoniste cannabinoïde (Pugh et coll., 1997). Cependant, l'anandamide n'est pas capable d'induire une libération de dynorphines au niveau du système nerveux central (Houser et coll., 2000). Une augmentation des taux d'ARNm responsables de la synthèse de prodynorphine et de proenképhaline a été observée au niveau de la moelle épinière et de certaines structures cérébrales comme l'hypothalamus, après administration répétée de Δ^9 -THC (Corchero et coll., 1997). D'autre part, l'administration systémique aiguë de Δ^9 -THC est capable d'augmenter la libération des enképhalines endogènes *in vivo* au niveau du noyau accumbens (Valverde et coll., 2001).

En conclusion, le Δ^9 -THC, comme les autres agonistes cannabinoïdes, induit chez l'animal, antinociception, hypothermie, hypolocomotion et catalepsie. Les récepteurs CB1 sont responsables de ces réponses, obtenues après administration de doses élevées d'agonistes. L'administration de cannabinoïdes induit également dans diverses espèces animales une diminution de l'acquisition d'un apprentissage et de la mémoire de travail (comparable à la mémoire à court terme), mais pas de la mémoire de référence, proche de la mémoire à long terme ; les modifications observées sont réversibles, même si des altérations à plus long terme de la mémoire ont été rapportées, après administration de doses extrêmes de cannabinoïdes et dans des modèles demandant la réalisation de tâches complexes.

Les effets antinociceptifs observés chez l'animal sont indépendants des autres réponses comportementales des cannabinoïdes. Certaines des structures impliquées dans ces effets antinociceptifs font partie du système de contrôle endogène de la douleur et participent également à l'analgésie induite par les opioïdes. Les récepteurs CB1 sont impliqués d'une façon sélective dans les mécanismes spinaux et supraspinaux responsables de ces réponses antinociceptives. Au niveau périphérique, les récepteurs CB1 et CB2 pourraient jouer un rôle physiologique dans le contrôle de la douleur, même si des études l'ont récemment contesté.

BIBLIOGRAPHIE

- ACQUAS E, PISANU A, MARROCU P, DI CHIARA G. Cannabinoid CB₁ receptor agonists increase rat cortical and hippocampal acetylcholin release *in vivo*. *Eur J Pharmacol* 2000, **401** : 179-185

- ADAMS IB, COMPTON DR, MARTIN BR. Assessment of anandamide interaction with the cannabinoid brain receptor : SR 141716A antagonism studies in mice and autoradiographic analysis of receptor binding in rat brain. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **284** : 1209-1217
- AIGNER TG. Delta-9-tetrahydrocannabinol impairs visual recognition memory but not discrimination learning in rhesus monkeys. *Psychopharmacology* 1988, **95** : 507-511
- BAC P, PAGES N, HERRENKNECHT C, PARIS M. Measurement of the three phases of muricidal behavior induced by delta9-tetrahydrocannabinol in isolated, fasting rats. *Physiol Behav* 1998, **63** : 815-820
- BEAULIEU P, BISOGNO T, PUNWAR S, FARQUHAR-SMITH WP, AMBROSINO G et coll. Role of the endogenous cannabinoid system in the formalin test of persistent pain in the rat. *Eur J Pharmacol* 2000, **396** : 85-92
- BICHER HI, MECHOULAM R. Pharmacological effects of two active constituents of marijuan. *Arch Int Pharmacodyn* 1968, **172** : 24-31
- BOHME GA, LAVILLE M, LEDENT C, PARMENTIER M, IMPERATO A. Enhanced long-term potentiation in mice lacking cannabinoid CB1 receptors. *Neuroscience* 2000, **95** : 5-7
- BRAIDA D, SALA M. Cannabinoid-induced working memory impairment is reversed by a second generation cholinesterase inhibitor in rats. *Neuroreport* 2000, **11** : 2025-2029
- BRODKIN J, MOERSCHBAECHER JM. SR141716A antagonizes the disruptive effects of cannabinoid ligands on learning in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1997, **282** : 1526-1532
- BUXBAUM DM. Analgesic activity delta9-tetrahydrocannabinol in the rat and mouse. *Psychopharmacology* 1972, **25** : 275-280
- CALIGNANO A, LA RANA G, GIUFFRIDA A, PIOMELLI D. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature* 1998, **394** : 277-281
- CARLINI EA, MASUR J. Development of aggressive behavior in rats by chronic administration of *Cannabis sativa* (marihuana). *Life Sci* 1969, **8** : 607-612
- CARLINI EA, HAMOUI A, MARTZ MW. Factors influencing the aggressiveness elicited by marihuana in food deprived rats. *Brit J Pharmacol* 1972, **44** : 794-804
- CARRIERO D, ABERMAN J, LIN SY, HILL A, MAKRIYANNIS A, SALAMONE JD. A detailed characterization of the effects of four cannabinoid agonists on operant lever pressing. *Psychopharmacology* 1998, **137** : 147-156
- CARTA G, GESSA GL, NAVA F. Dopamine D(2) receptor antagonists prevent delta(9)-tetrahydrocannabinol-induced antinociception in rats. *Eur J Pharmacol* 1999, **384** : 153-156
- CHAKRABARTI A, EKUTA JE, ONAIVI ES. Neurobehavioral effects of anandamide and cannabinoid receptor gene expression in mice. *Brain Res Bull* 1998, **45** : 67-74
- CHAPMAN V. The cannabinoid CB₁ receptor antagonist, SR141716A, selectively facilitates nociceptive responses of dorsal horn neurones in the rat. *Br J Pharmacol* 1999, **127** : 1765-1767
- CHEER JE, CADOGAN AK, MARSDEN CA, FONE KC, KENDALL DA. Modification of 5-HT₂ receptor mediated behaviour in the rat by oleamide and the role of cannabinoid receptors. *Neuropharmacology* 1999, **38** : 533-541

CICHEWICZ DL, MARTIN ZL, SMITH FL, WELCH SP. Enhancement mu opioid antinociception by oral delta9-tetrahydrocannabinol : dose-response analysis and receptor identification. *J Pharmacol Exp Ther* 1999, **289** : 859-867

CLARKE RW, HARRIS J, JENKINS S, WITTON SK. Cannabinoidergic and opioidergic inhibition of spinal reflexes in the decerebrated, spinalized rabbit. *Neuropharmacology* 2001, **40** : 570-577

COLLINS DR, PERTWEE RG, DAVIES SN. Prevention by the cannabinoid antagonist, SR141716A, of cannabinoid-mediated blockade of long-term potentiation in the rat hippocampal slice. *Br J Pharmacol* 1995, **115** : 869-870

COMPTON DR, ACETO MD, LOWE J, MARTIN BR. In vivo characterisation of a specific cannabinoid receptor antagonist (SR 141716A): inhibition of delta9-tetrahydrocannabinol-induced responses and apparent agonist activity. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **277** : 586-594

COOK SA, WELCH SP, LICHTMAN AH, MARTIN BR. Evaluation of cAMP involvement in cannabinoid-induced antinociception. *Life Sci* 1995, **56** : 2049-2056

CORCHERO J, AVILA MA, FUENTES JA, MANZANARES J. Delta-9-Tetrahydrocannabinol increases prodynorphin and proenkephalin gene expression in the spinal cord of the rat. *Life Sci* 1997, **61** : PL39-PL43

COSTA B, VAILATI S, COLLEONI M. SR 141716A, a cannabinoid receptor antagonist, reverses the behavioural effects of anandamide-treated rats. *Behav Pharmacol* 1999, **10** : 327-331

DAR MS. Cerebellar CB(1) receptor mediation of Delta(9)-THC-induced motor incoordination and its potentiation by ethanol and modulation by the cerebellar adenosinergic A(1) receptor in the mouse. *Brain Res* 2000, **864** : 186-194

DENOVAN-WRIGHT EM, ROBERTSON HA. Cannabinoid receptor messenger RNA levels decrease in a subset of neurons of the lateral striatum, cortex and hippocampus of transgenic Huntington's disease mice. *Neuroscience* 2000, **98** : 705-713

DEWEY WL. Cannabinoid pharmacology. *Pharmacol Rev* 1986, **38** : 151-178

DI MARZO V, HILL MP, BISOGNO T, CROSSMAN AR, BROTCHE JM. 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* 2000a, **14** : 1432-1438

DI MARZO V, BREIVOGEL CS, TAO Q, BRIDGEN DT, RAZDAN RK et coll. Levels, metabolism, and pharmacological activity of anandamide in CB1 cannabinoid receptor knockout mice : evidence for non - CB1, non-CB2 receptor mediated actions of anandamide in mouse brain. *J Neurochem* 2000b, **75** : 6

DREW LJ, HARRIS J, MILLNS PJ, KENDALL DA, CHAPMAN V. Activation of spinal cannabinoid 1 receptors inhibits C-fibre driven hyperexcitable neuronal responses and increases [35S]GTPgammaS binding in the dorsal horn of the spinal cord of noninflamed and inflamed rats. *Eur J Neurosci* 2000, **12** : 2079-2086

DURSTEWITZ D, KELC M, GUNTURKUN O. A neurocomputational theory of the dopaminergic modulation of working memory functions. *J Neurosci* 1999, **19** : 2807-2022

EDSALL SA, KNAPP RJ, VANDERAH TW, ROESKE WR, CONSROE P, YAMAMURA HI. Antisense oligodeoxynucleotide treatment to the brain cannabinoid receptor inhibits antinociception. *Neuroreport* 1996, **7** : 593-596

- FERRARI F, OTTANI A, VIVOLI R, GIULIANI D. Learning impairment produced in rats by the cannabinoid agonist HU 210 in a water-maze task. *Pharmacol Biochem Behav* 1999a, **64** : 555-561
- GHOZLAND S, FILLIOL D, SIMONIN F, MATTHES H, KIEFFER BL, MALDONADO R. Motivational effects of cannabinoids are mediated by mu-and kappa-opioid receptors. *J Neurosci*. In press
- GILBERT PE. A comparison of THC, nantradol, nabilone, and morphine in the chronic spinal dog. *J Clin Pharmacol* 1981, **21** : 311S-319S
- GIUFFRIDA A, PARSONS LH, KERR TM, RODRIGUEZ DE FONSECA F, NAVARRO M, PIOMELLI D. Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum. *Nature Neuroscience* 1999, **2** : 358-363
- GIUFFRIDA A, PIOMELLI D. The endocannabinoid system : a physiological perspective on its role in psychomotor control. *Chem Physics Lipids* 2000, **108** : 151-158
- GIULIANI D, FERRARI F, OTTANI A. The cannabinoid agonist HU 210 modifies rat behavioural responses to novelty and stress. *Pharmacol Research* 2000, **41** : 47-53
- GLASS M, FELDER CC. Concurrent stimulation of cannabinoid CB₁ and dopamine D₂ receptor augments cAMP accumulation in striatal neurons : evidence for a Gs linkage to the CB₁ receptor. *J Neurosci* 1997, **17** : 5327-5333
- GLASS M, DRAWGUNOW M, FAULL RLM. Cannabinoid receptors in the human brain : a detailed anatomical and quantitative autoradiographic study in the fetal, neonatal and adult human brain. *Neuroscience* 1997, **77** : 299-318
- GLASS M, DRAGUNOW M, FAULL RL. The pattern of neurodegeneration in Huntington's disease : a comparative study of cannabinoid, dopamine, adenosine and GABA(A) receptor alterations in the human basal ganglia in Huntington's disease. *Neuroscience* 2000, **97** : 505-519
- GUIMARAES FS, DE AGUIAR JC, MECHOULAM R, BREUER A. Anxiolytic effect of cannabidiol derivatives in the elevated plus-maze. *Gen Pharmacol* 1994, **25** : 161-164
- HANUS L, BREUER A, TCHILIBONS, SHILOAH S, GODENBERG D et coll. HU-308 : A specific agonist for CB₂, a peripheral cannabinoid receptor. *Proc Nat Acad Sci USA* 1999, **96** : 14228-14223
- HERKENHAM M, LYNN AB, JOHNSON MR, MELVIN LS, DE COSTA BR, RICE KC. Characterization and localization of cannabinoid receptors in rat brain : A quantitative in vitro autoradiographic study. *J Neurosci* 1991, **11** : 563-583
- HERNANDEZ-TRISTAN R, AREVALO C, CANALS S, LERET ML. The effects of acute treatment with delta9-THC on exploratory behaviour and memory in the rat. *J Physiol Biochem* 2000, **56** : 17-24
- HERZBERG U, ELIAV E, BENNETT GJ, KOPIN IJ. The analgesic effect of R(+)-Win 55,212-2 mesylate, a high affinity cannabinoid agonist, in a rat model of neuropathic pain. *Neurosci Lett* 1997, **221** : 157-160
- HEYSER CJ, HAMPSON RE, DEADWYLER SA. Effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on delayed match to sample performance in rats : alterations in short-term memory associated with changes in task specific firing of hippocampal cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1993, **264** : 294-307

- HOHMANN AG, HERKENHAM M. Regulation of cannabinoid and mu opioid receptors in rat lumbar spinal cord following neonatal capsaicin treatment. *Neurosci Lett* 1998, **252** : 13-16
- HOHMANN AG, HERKENHAM M. Localization of central cannabinoid CB1 receptor messenger RNA in neuronal subpopulations of rat dorsal root ganglia : a double-label in situ hybridation study. *Neurosci* 1999a, **90** : 923-931
- HOHMANN AG, HERKENHAM M. Cannabinoid receptors undergo axonal flow in sensory nerves. *Neurosci* 1999b, **92** : 1171-1175
- HOHMANN AG, TSOU K, WALKER JM. Cannabinoid suppression of noxious heat-evoked activity in wide dynamic range neurons in the lumbar dorsal horn of the rat. *J Neurophysiol* 1999, **81** : 575-583
- HOUSER SJ, EADS M, EMBREY JP, WELCH SP. Dynorphin B and spinal analgesia : induction of antinociception by the cannabinoids CP55,940, Delta(9)-THC and anandamide. *Brain Res* 2000, **857** : 337-342
- HUTCHESON DM, TZAVARA ET, SMADJA C, VALJENT E, ROQUES BP et coll. Behavioural and biochemical evidence for signs of abstinence in mice chronically treated with delta-9-tetrahydrocannabinol. *Br J Pharmacol* 1998, **125** : 1567-1577
- JAGGAR SI, HASNIE FS, SELLATURAY S, RICE AS. The anti-hyperalgesic actions of the cannabinoid anandamide and the putative CB2 receptor agonist palmitoylethanolamide in visceral and somatic inflammatory pain. *Pain* 1998, **76** : 189-199
- JENTSCH JD, ANDRUSIAK E, TRAN A, BOWERS MB JR, ROTH RH. Delta 9-tetrahydrocannabinol increases prefrontal cortical catecholaminergic utilization and impairs spatial working memory in the rat : blockade of dopaminergic effects with HA966. *Neuropsychopharmacology* 1997, **16** : 426-432
- JENTSCH JD, VERRICO CD, LE D, ROTH RH. Repeated exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol reduces prefrontal cortical dopamine metabolism in the rat. *Neurosci Lett* 1998, **246** : 169-172
- KATHMANN M, WEBER B, ZIMMER A, SCHLICKER E. Enhanced acetylcholine release in the hippocampus of cannabinoid CB1 receptor-deficient mice. *Brit J Pharmacol* 2001, **132** : 1169-1173
- KAYMAKCALAN S, TILKER RK, TILKER MN. Analgesic effects of delta9-tetrahydrocannabinol in the dog. *Psychopharmacology* 1974, **35** : 123-128
- KIM D, THAYER SA. Cannabinoids inhibit the formation of new synapses between hippocampal neurons in culture. *J Neuroscience* 2001, **21** : 1-5
- KO MC, WOODS JH. Local administration of delta9-tetrahydrocannabinol attenuates capsaicin-induced thermal nociception in rhesus monkeys : a peripheral cannabinoid action. *Psychopharmacology* 1999, **143** : 322-326
- LEDENT C, VALVERDE O, COSSU G, PETITET F, AUBERT JF et coll. Unresponsiveness to cannabinoids and reduced addictive effects of opiates in CB1 receptor knockout mice. *Science* 1999, **283** : 15
- LI J, DAUGHTERS RS, BULLIS C, BENGIAMIN R, STUCKY MW et coll. The cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 mesylate blocks the development of hyperalgesia produced by capsaicin in rats. *Pain* 1999, **81** : 25-33

- LICHTMAN AH, DIMEN KR, MARTIN BR. Systemic or intrahippocampal cannabinoid administration impairs spatial memory in rat. *Psychopharmacol* 1995, **119** : 282-290
- LICHTMAN AH, COOK SA, MARTIN BR. Investigation of brain sites mediating cannabinoid-induced antinociception in rats : evidence supporting periaqueductal gray involvement. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **276** : 585-593
- LICHTMAN AH, MARTIN BR. The selective cannabinoid antagonist SR 141716A blocks cannabinoid-induced antinociception in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1997, **57** : 7-12
- MAILLEUX P, VANDERGAEGHEN JJ. Distribution of neuronal cannabinoid receptor in the adult rat brain : a comparative receptor binding radioautography and in situ hybridization histochemistry. *Neuroscience* 1992, **48** : 655-668
- MALLET PE, BENINGER RJ. The cannabinoid CB1 receptor antagonist SR141716A attenuates the memory impairment produced by delta9-tetrahydrocannabinol or anandamide. *Psychopharmacology* 1998, **140** : 11-19
- MANEUF YP, BROTCHE JM. Paradoxical action of the cannabinoid WIN 55,212-2 in stimulated and basal cyclic AMP accumulation in rat globus pallidus slices. *Br J Pharmacol* 1997, **120** : 1397-1398
- MANSBACH RS, ROVETTI CC, WINSTON EN, LOWE JA. Effects of the cannabinoid CB1 receptor antagonist SR 141716A on the behavior of pigeons and rats. *Psychopharmacology* 1996, **124** : 315-322
- MANZANARES J, CORCHRO J, ROMERO J, FERNANDEZ-RUIZ JJ, RAMOS JA, FUENTES JA. Chronic administration of cannabinoids regulates proenkephalin mRNA levels in selected regions of the rat. *Mol Brain Res* 1998, **55** : 126-132
- MAO J, PRICE DD, MAYER DJ. Mechanisms of hyperalgesia and opiate tolerance : a current view of their possible interactions. *Pain* 1995, **62** : 259-274
- MAO J, PRICE DD, LU J, KENISTON L, MAYER DJ. Two distinctive antinociceptive systems in rats with pathological pain. *Neurosci Lett* 2000, **280** : 13-16
- MARTIN BR. Characterisation of the antinociceptive activity of intravenously administered delta9-tetrahydrocannabinol in mice. In : *Marihuana'84*. HARVEY DJ, ed. Proceeding of the Oxford Symposium on Cannabis, (Oxford, IRL Press), 1985a : 685-692
- MARTIN BR. Structural requirements for cannabinoid-induced antinociceptive activity in mice. *Life Sci* 1985b, **36** : 1523-1530
- MARTIN BR, COMPTON DR, THOMAS BF, PRESCOTT WR, LITTLE PJ et coll. Behavioral, biochemical, and molecular modeling evaluations of cannabinoid analogs. *Pharmacol Biochem Behav* 1991, **40** : 471-478
- MARTIN WJ, HOHMANN AG, WALKER JM. Suppression of noxious stimulus-evoked activity in the ventral posterolateral nucleus of the thalamus by a cannabinoid agonist : correlation between electrophysiological and antinociceptive effects. *J Neurosci* 1996, **16** : 6601-6611
- MARTIN WJ, TSOU K, WALKER JM. Cannabinoid receptor mediated inhibition of the rat tail-flick reflex after microinjection into the rostral ventromedial medulla. *Neuroscience Lett* 1998, **242** : 33-36

- MARTIN WJ, COFFIN PO, ATTIAS E, BALINSKY M, TSOU K, WALKER JM. Anatomical basis for cannabinoid-induced antinociception as revealed by intracerebral microinjections. *Brain Res* 1999, **822** : 237-242
- MARTIN M, LEDENT C, PARMENTIER R, MALDONADO O, VALVERDE. Cocaine but no morphine, induces conditioned place reference and sensitization to locomotor responses in CB-1 knockout mice. *Eur J Neurosci* 2000, **12** : 4038-4046
- MASON DJ JR, LOWE J, WELCH SP. Cannabinoid modulation of dynorphin A : correlation to cannabinoid-induced antinociception. *Eur J Pharmacol* 1999a, **378** : 237-248
- MASON DJ JR, LOWE J, WELCH SP. A diminution of delta9-tetrahydrocannabinol modulation of dynorphin A-(1-17) in conjunction with tolerance development. *Eur J Pharmacol* 1999b, **381** : 105-111
- MATSUDA LA, BONNER TI, LOLAIT SJ. Localization of cannabinoid receptor mRNA in rat brain. *J Comp Neurol* 1993, **327** : 535-550
- MATTHEES HW, MALDONADO R, SIMONIN F, VALVERDE O, SLOWE S et coll. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the μ -opioid-receptor gene. *Nature* 1996, **383** : 31
- MAZZARI S, CANELLA R, PETRELLI L, MARCOLONGO G, LEON A. N-(2-hydroxyethyl)hexadecanamide is orally active in reducing edema formation and inflammatory hyperalgesia by down-modulating mast cell activation. *Eur J Pharmacol* 1996, **300** : 227-236
- MENG ID, MANNING BH, MARTIN WJ, FIELDS HL. An analgesia circuit activated by cannabinoids. *Nature* 1998, **395** : 381-383
- MICZEK KA. Delta9-tetrahydrocannabinol : Antiaggressive effects in mice, rats, and squirrel monkeys. *Science* 1978, **199** : 1459-1461
- MILLER AS, WALKER JM. Local effects of cannabinoids on spontaneous activity and evoked inhibition in the globus pallidus. *Eur J Pharmacol* 1998, **352** : 199-205
- MILLER AS, SANUDO-PENA MC, WALKER JM. Ipsilateral turning behavior induced by unilateral microinjections of a cannabinoid into the rat subthalamic nucleus. *Brain Res* 1998, **793** : 7-11
- MILNE GM, KOE BK, JOHNSON MR. Stereospecific and potent analgesic activity for nantradol. A structurally novel, cannabinoid-related analgesic. In : Problems of Drug Dependence. HARRIS LS, ed. National Institute of Drug Abuse Research Monograph. 27. Rockville, MD, 1979 : 84-92
- MINAMI M, MAEKAWA K, YABUUCHI K, SATOH M. Double in situ hybridization study on coexistence of μ -, delta- and kappa-opioid receptors mRNAs preprotachykinin A mRNA in the rat dorsal root ganglia. *Brain Res Mol Brain Res* 1995, **30** : 203-210
- MISNER DL, SULLIVAN JM. Mechanism of cannabinoid effects on long-term potentiation and depression in hippocampal CA1 neurons. *J Neurosci* 1999, **19** : 6795-6805
- MOLINA-HOLGADO F, GONZALEZ MI, LERET ML. Effect of delta 9-tetrahydrocannabinol on short-term memory in the rat. *Physiol Behav* 1995, **57** : 177-179
- MOSS DE, JOHNSON RL. Tonic analgesic effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol as measured with the formalin test. *Eur J Pharmacol* 1980, **61** : 313-315

- MURILLO-RODRIGUEZ E, SANCHEZ-ALAVEZ M, NAVARRO L, MARTINEZ-GONZALEZ D et coll. Anandamide modulates sleep and memory in rats. *Brain Res* 1998, **812** : 270-274
- NAKAMURA-PALACIOS EM, DA SILVA EA, CONCILIO GV, WILKINSON DA, MASUR J. Reversible effects of acute and long-term administration of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) on memory in the rat. *Drug Alcohol Depend* 1991, **28** : 167-175
- NAKAMURA-PALACIOS EM, WINSAUER PJ, MOERSCHBAECHER JM. Effects of the cannabinoid ligand SR 141716A alone or in combination with Δ^9 -tetrahydrocannabinol or scopolamine on learning in squirrel monkeys. *Behv Pharmacol* 2000, **11** : 377-386
- NAVA F, CARTA G, GESSA GL. Permissive role of dopamine D(2) receptors in the hypothermia induced by delta(9)-tetrahydrocannabinol in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2000a, **66** : 183-187
- NAVA F, CARTA G, BATTASI AM, GESSA GL. D(2) dopamine receptors enable Delta(9)-tetrahydrocannabinol induced memory impairment and reduction of hippocampal extracellular acetylcholine concentration. *Br J Pharmacol* 2000b, **130** : 1201-1210
- NAVARRO M, FERNANDEZ-RUIZ JJ, DE MIGUEL R, HERNANDEZ ML, CEBEIRA M, RAMOS JA. An acute dose of delta 9-tetrahydrocannabinol affects behavioral and neurochemical indices of mesolimbic dopaminergic activity. *Behav Brain Res* 1993, **57** : 37-46
- NAVARRO M, HERNANDEZ E, MUNOZ RM, DEL ARCO I, VILLANUA MA et coll. Acute administration of the CB1 cannabinoid receptor antagonist SR 141716A induces anxiety-like responses in the rat. *Neuroreport* 1997, **8** : 491-496
- NOWICKY AV, TEYLER TJ, VARDARIS RM. The modulation of long-term potentiation by delta9-tetrahydrocannabinol in the rat hippocampus in vitro. *Brain Res Bull* 1987, **19** : 663-672
- ONAIWI ES, GREEN MR, MARTIN BR. Pharmacological characterization of cannabinoids in the elevated plus maze. *J Pharmacol Exp Ther* 1990, **253** : 1002-1009
- PAGE KJ, BESRET L, JAIN M, MONAGHAN EM, DUNNETT SB, EVERITT BJ. Effects of systemic 3-nitropropionic acid-induced lesions of the dorsal striatum cannabinoid and mu-opioid receptor binding in the basal ganglia. *Exp Brain Res* 2000, **130** : 142-150
- PATEL S, HILLARD CJ. Cannabinoid CB1 receptor agonists produce cerebellar dysfunction in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2001, **297** : 629-637
- PATON GS, PERTWEE RG, DAVIES SN. Correlation between cannabinoid mediated effects on paired pulse depression and induction of long term potentiation in the rat hippocampal slice. *Neuropharmacology* 1998, **37** : 1123-1130
- PERTWEE RG, GIBSON TM, STEVENSON LA, ROSS RA, BANNER WK et coll. O-1057, a potent water-soluble cannabinoid receptor agonist with antinociceptive properties. *Br J Pharmacol* 2000, **129** : 1577-1584
- PERTWEE RG. Cannabinoid receptors and pain. *Prog Neurobiol* 2001, **63** : 569-611
- PUGH G, ABOOD ME, WELCH SP. Antisense oligodeoxynucleotides to the κ -1 receptor block the antinociceptive effects of Δ^9 -THC in spinal cord. *Brain Res* 1995, **689** : 157-158

- PUGH G JR, SMITH PB, DOMBROWSKI DS, WELCH SP. The role of endogenous opioids in enhancing the antinociception produced by the combination of delta 9-tetrahydrocannabinol and morphine in the spinal cord. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **279** : 608-616
- PUGH G JR, MASON DJ JR, COMBS V, WELCH SP. Involvement of dynorphin B in the antinociceptive effects of the cannabinoid CP55,940 in the spinal cord. *J Pharmacol Exp Ther* 1997, **281** : 730-737
- RAFFA RB, STONE DJ JR, HIPPI SJ. Differential cholera-toxin sensitivity of supraspinal antinociception induced by the cannabinoid agonists delta9-THC, WIN 55,212-2 and anandamide in mice. *Neurosci Lett* 1999, **263** : 29-32
- RECHE I, FUENTES JA, RUIZ-GAYO M. A role for central cannabinoid and opioid systems in peripheral Δ^9 -tetrahydrocannabinol-induced analgesia in mice. *Eur J Pharmacol* 1996a, **301** : 75-81
- RECHE I, FUENTES JA, RUIZ-GAYO M. Potentiation of Δ^9 -tetrahydrocannabinol-induced analgesia by morphine in mice : involvement of μ - and κ -opioid receptors. *Eur J Pharmacol* 1996b, **318** : 11-16
- REIBAUD M, OBINU MC, LEDENT C, PARMENTIER M, BOHME GA, IMPERATO A. Enhancement of memory in cannabinoid CB1 receptor knock-out mice. *Eur J Pharmacol* 1999, **379** : R1-R2
- RICHARDSON JD, AANONSEN L, HARGREAVES KM. Hypoactivity of the spinal cannabinoid system results in NMDA-dependent hyperalgesia. *J Neurosci* 1998, **18** : 451-457
- RODRIGUEZ DE FONSECA FR, VILLANUA MA, MUNOZ RM, SAN-MARTIN-CLARK O, NAVARRO M. Differential effects of chronic treatment with either dopamine D1 or D2 receptor agonists on the acute neuroendocrine actions of the highly potent synthetic cannabinoid HU-210 in male rats. *Neuroendocrinology* 1995, **61** : 714-721
- RODRIGUEZ DE FONSECA F, RUBIO P, MENZAGHI F, MERLO-PICH E, RIVIER J et coll. Corticotropin-releasing factor (CRF) antagonist [D-Phe12,Nle21,38,C alpha MeLeu37]CRF attenuates the acute actions of the highly potent cannabinoid receptor agonist HU-210 on defensive-withdrawal behavior in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **276** : 56-64
- RODRIGUEZ DE FONSECA F, DEL ARCO I, MARTIN-CALDERON JL, GORRITI MA, NAVARRO M. Role of the endogenous cannabinoid system in the regulation of motor activity. *Neurobiol Dis* 1998, **5** : 483-501
- ROSS RA, COUTTS AA, MCFARLANES SM, IRVING AJ, PERTWEE RG et coll. Evidence for cannabinoid receptor-mediated inhibition of voltage-activated Ca^{2+} currents in neonatal rat cultured DRG neurones. *Br J Pharmacol* 1999, **128** : 735-743
- ROWEN DW, EMBREY JP, MOORE CH, WELCH SP. Antisense oligodeoxynucleotides to the kappa1 receptor enhance delta9-THC-induced antinociceptive tolerance. *Pharmacol Biochem Behav* 1998, **59** : 399-404
- SANTUCCI V, STORME JJ, SOUBRIE P, LEFUR G. Arousal-enhancing properties of the CB1 cannabinoid receptor antagonist SR 141716A in rats as assessed by electroencephalographic spectral and sleep-waking cycle analysis. *Life Sci* 1996, **58** : PL103-PL110

- SAÑUDO-PEÑA MC, FORCE M, TSOU K, MILLER AS, WALKER JM. Effects of intrastriatal cannabinoids on rotational behavior in rats : interactions with the dopaminergic system. *Synapse* 1998, **30** : 221-226
- SAÑUDO-PEÑA MC, TSOU K, WALKER JM. Motor actions of cannabinoids in the basal ganglia output nuclei. *Life Sci* 1999, **65** : 703-713
- SAÑUDO-PEÑA MC, ROMERO J, SEALE GE, FERNANDEZ-RUIZ JJ, WALKER JM. Activational role of cannabinoids on movement. *Eur J Pharmacol* 2000a, **391** : 269-274
- SAÑUDO-PEÑA MC, TSOU K, ROMERO J, MACKIE K, WALKER JM. Role of the superior colliculus in the motor effects of cannabinoids and dopamine. *Brain Res* 2000b, **853** : 207-214
- SCHULZE GE, MCMILLAN DE, BAILEY JR, SCALLET A, ALI SF et coll. Acute effects of Δ -9-tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys as measured by performance in a battery of complex operant tests. *J Pharmacol Exp Ther* 1988, **245** : 178-186
- SMART D, GUNTHORPE MJ, JERMAN JC, NASIR S, GRAY J et coll. The endogenous lipid anandamide is a full agonist at the human vanilloid receptor (hVR1). *Br J Pharmacol* 2000, **129** : 227-230
- SMITH PB, WELCH SP, MARTIN BR. Interactions between Δ^9 -tetrahydrocannabinol and kappa opioids in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1994, **268** : 1381-1387
- SMITH FL, CICHEWICZ D, MARTIN ZL, WELCH SP. The enhancement of morphine antinociception in mice by delta9-tetrahydrocannabinol. *Pharmacol Biochem Behav* 1998a, **60** : 559-566
- SMITH FL, FUJIMORI K, LOWE J, WELCH SP. Characterization of delta9-tetrahydrocannabinol and anandamide antinociception in nonarthritic and arthritic rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1998b, **60** : 183-191
- SOUILHAC J, PONCELET M, RINALDI-CARMONA M, LE FUR G, SOUBRIE P. Intrastriatal injection of cannabinoid receptor agonists induced turning behavior in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1995, **51** : 3-7
- STEIN EA, FULLER SA, EDGEMOND WS, CAMPBELL WB. Physiological and behavioural effects of the endogenous cannabinoid, arachidonylethanolamide (anandamide), in the rat. *Br J Pharmacol* 1996, **119** : 107-114
- STELLA N, SCHWEITZER P, PIOMELLI D. A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. *Nature* 1997, **388** : 773-778
- STIGLICK A, KALANT H. Learning impairment in the radial-arm maze following prolonged cannabis treatment in rats. *Psychopharmacology* 1982, **77** : 117-123
- STRANGMAN NM, PATRICK SL, HOHMANN AG, TSOU K, WALKER JM. Evidence for a role of endogenous cannabinoids in the modulation of acute and tonic pain sensitivity. *Brain Res* 1998, **813** : 323-328
- STRANGMAN NM, WALKER JM. Cannabinoid WIN 55,212-2 inhibits the activity-dependent facilitation of spinal nociceptive responses. *J Neurophysiol* 1999, **82** : 472-477
- SULCOVA E, MECHOULAM R, FRIDE E. Biphasic effects of anandamide. *Pharmacol Biochem Behav* 1998, **59** : 347-352

- TERRANOVA JP, STORME JJ, LAFON N, PERIO A, RINALDI-CARMONA M et coll. Improvement of memory in rodents by the selective CB1 cannabinoid receptor antagonist, SR 141716. *Psychopharmacology* 1996, **126** : 165-172
- THORAT SN, BHARGAVA HN. Evidence for a bidirectional cross-tolerance between morphine and Δ^9 -tetrahydrocannabinol in mice. *Eur J Pharmacol* 1994a, **260** : 5-13
- THORAT SN, BHARGAVA HN. Effects of NMDA receptor blockade and nitric oxide synthase inhibition on the acute and chronic actions of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in mice. *Brain Res* 1994b, **667** : 77-82
- TSOU K, BROWN S, SAÑUDO-PEÑA MC, MACKIE K, WALKER JM. Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB₁ receptors in the rat central nervous system. *Neurosciencie* 1998, **83** : 393-411
- UEKI S, FUJIWARA M, OGAWA N. Mouse killing behavior (muricide) induced by delta9-tetrahydrocannabinol in the rat. *Physiol Behav* 1972, **9** : 585-587
- VALVERDE O, MALDONADO R, VALJENT E, ZIMMER AM, ZIMMER A. Cannabinoid withdrawal syndrome is reduced in pre-proenkephalin knock-out mice. *J Neuroscience* 2000, **20** : 9284-9289
- VALVERDE O, NOBLE F, BESLOT F, DAUGE V, FOURNIE-ZALUSKI MC, ROQUES BP. Delta9-tetrahydrocannabinol releases and facilitates the effects of endogenous enkephalins : reduction in morphine withdrawal syndrome without change in rewarding effect. *Eur J Neurosci* 2001, **13** : 1816-1824
- VAUGHAN CW, MCGREGOR IS, CHRISTIE MJ. Cannabinoid receptor activation inhibits GABAergic neurotransmission in rostral ventromedial medulla neurons in vitro. *Br J Pharmacol* 1999, **127** : 935-940
- VAUGHAN CW, CONNOR M, BAGLEY EE, CHRISTIE MJ. Actions of cannabinoids of membrane properties and synaptic transmission in rat periaqueductal gray neurons in vitro. *Mol Pharmacol* 2000, **57** : 288-295
- VIVIAN JA, KISHIOKA S, BUTELMAN ER, BROADBEAR J, LEE KO, WOODS JH. Analgesic, respiratory and heart rate effects of cannabinoid and opioid agonists in rhesus monkeys : agonist effects of SR141716A. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **286** : 697-703
- WALKER JM, HUANG SM, STRANGMAN NM, TSOU K, SANUDO-PENA MC. Pain modulation by release of the endogenous cannabinoid anandamide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, **96** : 12198-12203
- WEISSMAN A, MILNE GM, MELVIN LS. Cannabimimetic activity from CP-47,497, a derivative of 3-phenylcyclohexanol. *J Pharmacol Exp Ther* 1982, **223** : 516-522
- WELCH SP, STEVENS DL. Antinociceptive activity of intrathecally administered cannabinoids alone, and in combination with morphine, in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1992, **262** : 10-18
- WELCH SP. Blockade of cannabinoid-induced antinociception by norbinaltorphimine but not N,N-diallyl-tyrosine-Aib-phenylalanine-leucine, ICI 174,864 or naloxone in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1993, **265** : 633-640
- WELCH SP. Blockade of cannabinoid-induced antinociception by naloxone benzoyldrazone (NalBZH). *Pharmacol Biochem Behav* 1994, **49** : 929-934

WELCH SP, DUNLOW LD, PATRICK GS, RAZDAN RK. Characterization of anandamide- and fluoroanandamide-induced antinociception and cross-tolerance to delta 9-THC after intrathecal administration to mice : blockade of delta 9-THC-induced antinociception. *J Pharmacol Exp Ther* 1995a, **273** : 1235-1244

WELCH SP, THOMAS C, PATRICK GS. Modulation of cannabinoid-induced antinociception after intracerebroventricular versus intrathecal administration to mice : possible mechanisms for interaction with morphine. *J Pharmacol Exp Ther* 1995b, **272** : 310-321

WELCH SP, HUFFMAN JW, LOWE J. Differential blockade of the antinociceptive effects of centrally administered cannabinoids by SR141716A. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **286** : 1301-1308

WELCH SP, EADS M. Synergistic interactions of endogenous opioids and cannabinoid systems. *Brain Res* 1999, **848** : 183-190

WINSAUER PJ, LAMBERT P, MOERSCHBAECHER JM. Cannabinoid ligands and their effects on learning and performance in rhesus monkeys. *Behav Pharmacol* 1999, **10** : 497-511

YAKSH TL. The antinociceptive effects intrathecally administered levonantradol and desacetyllevonantradol in the rat. *Clin Pharmacol* 1981, **21** : 334S-340S

ZIMMER A, ZIMMER AM, HOHMANN AG, HERKENHAM M, BONNER TI. Increased mortality, hypoactivity, and hypoalgesia in cannabinoid CB₁ receptor knockout mice. *Proc Nat Acad Sci USA* 1999, **96** : 5780-5785