

13

Tolérance et dépendance aux cannabinoïdes chez l'animal

La tolérance à une substance psychoactive est explorée chez l'animal par la recherche d'une diminution ou non des effets observés pour une dose donnée de produit, après administration répétée, ainsi que par le déplacement ou non d'une courbe dose-réponse vers la droite. Le potentiel addictif est quant à lui déterminé sur la base des propriétés discriminatives et renforçantes (conditionnement spatial, autostimulation et autoadministration), ainsi que par l'éventuelle apparition d'un syndrome de sevrage lors du retrait d'un traitement chronique.

Tolérance

Lors de l'administration répétée de différents agonistes cannabinoïdes, une tolérance est observée pour la plupart des réponses pharmacologiques dans diverses espèces animales (rongeur, pigeon, chien et singe) : nociception (Martin, 1985 ; Hutcheson et coll., 1998), activité locomotrice (Magour et coll., 1977 ; Karler et coll., 1984 ; Abood et coll., 1993 ; Hutcheson et coll., 1998), hypothermie (Thompson et coll., 1974 ; Hutcheson et coll., 1998), catalepsie (Pertwee, 1974), interruption d'une réponse conditionnée (Korsersky et coll., 1974 ; Lamb et coll., 2000), effets sur la motilité gastro-intestinale (Anderson et coll., 1974) et sur le poids corporel (Hutcheson et coll., 1998), effets cardiovasculaires (Birmighan, 1973 ; Adams et coll., 1976), activité anticonvulsivante (Colasanti et coll., 1982), ataxie (Martin et coll., 1976) et libération des corticoïdes (Miczek et Dihit, 1980).

L'instauration de la tolérance est extrêmement rapide pour la plupart des réponses, et la deuxième administration d'un agoniste cannabinoïde induit déjà une réponse pharmacologique très inférieure à celle induite par la première administration (McMillan et coll., 1971 ; Abood et Martin, 1992). Le degré maximal de tolérance est atteint assez rapidement et cette tolérance n'augmente plus au cours d'un traitement prolongé. Ainsi, la tolérance observée après 7 administrations d'une dose élevée de Δ^9 -THC (10 mg/kg) est plus importante que celle observée après 13 injections de la même dose (Bass et

Martin, 2000). Il faut souligner que les doses d'agonistes cannabinoïdes utilisées pour développer une tolérance chez l'animal d'expérimentation sont d'habitude très élevées et ne sont donc pas comparables aux doses consommées par l'homme.

Mécanismes impliqués

La tolérance aux effets pharmacologiques des cannabinoïdes semble être d'origine pharmacodynamique. Des modifications pharmacocinétiques (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) peuvent également participer, mais leur rôle semble mineur (Dewey et coll., 1973 ; Martin et coll., 1976 ; Magour et coll., 1977). Une diminution du nombre des récepteurs cannabinoïdes CB1 (B_{max}) a été décrite dans certaines structures cérébrales, telles que le striatum et le système limbique, après administration chronique de cannabinoïdes (Oviedo et coll., 1993 ; Rodriguez de Fonseca et coll., 1994). Cependant, d'autres études n'ont pas trouvé de modifications (Abood et coll., 1993) et une augmentation du nombre des récepteurs CB1 a été également décrite au niveau de l'hippocampe et du cervelet après administration chronique de cannabinoïdes (Romero et coll., 1995). Une augmentation des taux d'ARNm codant pour les récepteurs CB1 a également été observée au niveau du cervelet après traitement chronique par le Δ^9 -THC (Zhuang et coll., 1998), mais d'autres études n'ont pas trouvé de modifications d'ARNm au niveau de cette structure (Romero et coll., 1997). L'administration chronique de l'agoniste cannabinoïde CP-55,940 induit également une augmentation des taux d'ARNm et une diminution du nombre de récepteurs CB1 au niveau du cervelet (Fan et coll., 1996). Des modifications des concentrations endogènes d'anandamine ont été observées au niveau du striatum et du système limbique chez des rats qui ont reçu un traitement chronique au Δ^9 -THC (Di Marzo et coll., 2000). Une diminution de l'ARNm codant pour différentes sous-unités de protéines G alpha a été observée chez le rat tolérant aux cannabinoïdes, ce qui pourrait montrer l'existence d'une désensibilisation des récepteurs CB1 (Rubino et coll., 1998). Une telle désensibilisation a également été retrouvée lors du développement de la tolérance après administration chronique d'anandamide (Rubino et coll., 2000). Ces taux d'ARNm pour les protéines G alpha retournent à un niveau de base très rapidement après le sevrage cannabinoïde (Rubino et coll., 1998). D'autres études ont également montré que les modifications induites par l'administration chronique de Δ^9 -THC sur les propriétés des récepteurs cannabinoïdes sont réversibles après l'arrêt du traitement chronique, même après des administrations d'une très longue durée (3 mois chez le rat ou 7 mois chez le singe) (Westlake et coll., 1991). En accord avec ce résultat, la tolérance induite par l'administration chronique de Δ^9 -THC disparaît entre 7 et 11 jours après arrêt du traitement cannabinoïde (Bass et Martin, 2000).

Tolérance croisée

Les différents agonistes cannabinoïdes exogènes montrent une tolérance croisée pour toutes les réponses pharmacologiques étudiées : hypolocomotion, catalepsie, antinociception et hypothermie (Pertwee et coll., 1993 ; Fan et coll., 1994). Cette tolérance croisée n'est pas toujours observée dans le cas de l'anandamide. Ainsi, l'administration répétée d'anandamide chez la souris femelle induit une tolérance et une tolérance croisée avec le Δ^9 -THC pour les effets locomoteurs, antinociceptifs, cataleptiques et hypothermiques (Fride, 1995). Cependant, la tolérance croisée entre l'anandamide et différents agonistes cannabinoïdes exogènes, y compris le Δ^9 -THC, n'est pas observée chez la souris mâle dans le cas de l'hypothermie (Pertwee et coll., 1993). L'anandamide n'a pas montré non plus de tolérance croisée avec le Δ^9 -THC pour les effets antinociceptifs chez le rat (Welch, 1997).

Le Δ^9 -THC et la morphine montrent une tolérance croisée pour les effets antinociceptifs (Hine, 1985 ; Thorat et Bhargava, 1994a) et la bradycardie (Hine, 1985) chez la souris. Cependant, d'autres études ont décrit une potentialisation des effets antinociceptifs des cannabinoïdes chez le rat dépendant à la morphine (Melvin et coll., 1993). Une tolérance croisée pour les effets antinociceptifs des agonistes opioïdes kappa et du Δ^9 -THC a également été décrite (Smith et coll., 1994 ; Welch, 1997 ; Rowen et coll., 1998). D'autre part, l'administration d'oligonucléotides dirigés contre les récepteurs opioïdes kappa augmente la tolérance induite par l'administration répétée de Δ^9 -THC (Rowen et coll., 1998). Cependant, d'autres études ont montré qu'il n'y a pas de corrélation entre la libération de dynorphine A et le développement de la tolérance aux effets antinociceptifs induit par l'administration répétée de doses élevées de Δ^9 -THC par voie intrathécale (Mason et coll., 1999). Le développement de la tolérance aux effets antinociceptifs de l'anandamide semble impliquer des mécanismes différents de la tolérance au Δ^9 -THC. Ainsi, les animaux rendus tolérants à l'anandamide ne montrent pas de tolérance croisée avec les agonistes opioïdes mu, delta ou kappa, alors que les animaux tolérants au Δ^9 -THC montrent une tolérance croisée avec les agonistes opioïdes kappa (Welch, 1997).

Dépendance physique et syndrome de sevrage

Des signes somatiques de sevrage spontané ne sont pas observés après l'administration chronique de Δ^9 -THC, même à des doses très élevées, chez le rongeur, le pigeon, le chien ou le singe (McMillan et coll., 1970, 1971 ; Dewey et coll., 1972 ; Cheshier et Jackson, 1974 ; Harris et coll., 1974 ; Leite et Carlini, 1974 ; Diana et coll., 1998). D'autres études avaient suggéré l'existence d'un syndrome de sevrage spontané après l'administration intraveineuse de doses élevées de Δ^9 -THC chez le chien (Kaymakcalan, 1973) et le singe (Deneau et Kaymakcalan, 1971). Cependant, l'interprétation de ces résultats

a été fortement contestée, car les manifestations de sevrage ne disparaissaient pas après une nouvelle administration de Δ^9 -THC (Abood et Martin, 1992). Malgré l'absence de manifestations somatiques, le sevrage spontané de Δ^9 -THC peut interrompre un comportement opérant chez le singe : la performance pour l'obtention de la nourriture dans une boîte d'apprentissage. Cette diminution de la réponse opérante pourrait représenter une manifestation comportementale du sevrage de Δ^9 -THC (Beardsley et coll., 1986). Une absence de syndrome de sevrage spontané a été également rapportée avec d'autres agonistes cannabinoïdes (Young et coll., 1981). Cependant, une étude récente montre l'existence d'un sevrage modéré après interruption d'un traitement chronique avec des doses très élevées de l'agoniste cannabinoïde WIN55212-2, qui a une demi-vie relativement courte (Aceto et coll., 2001).

L'administration de l'antagoniste des récepteurs CB1, le SR 141716A, peut déclencher un syndrome de sevrage physique chez des animaux (souris, rat et chien) qui ont reçu un traitement chronique avec des doses élevées de Δ^9 -THC. Ce sevrage est caractérisé chez le rongeur par la présence de divers signes somatiques et l'absence de signes végétatifs. Les signes caractéristiques du sevrage chez le rongeur sont les ébrouements, les tremblements des pattes, l'ataxie, le tremblement général, la posture anormale, la ptose, la piloérection, la mastication, une diminution de l'activité locomotrice, le griffement, un frottement vigoureux et le lèchement (Tsou et coll., 1995 ; Aceto et coll., 1996, 2001 ; Hutcheson et coll., 1998 ; Cook et coll., 1998 ; Ledent et coll., 1999 ; Tzavara et coll., 2000). Dans ce syndrome, il faut souligner l'incidence importante de signes associés à des problèmes de coordination motrice (Hutcheson et coll., 1998 ; Tzavara et coll., 2000). Chez le chien recevant une administration chronique de Δ^9 -THC, certaines manifestations végétatives de sevrage cannabinoïde ont été décrites après administration de SR 141716A : diarrhée, vomissement, salivation, tremblements, inquiétude et diminution de l'interaction sociale (Lichtman et coll., 1998). L'administration de SR 141716A est également capable d'interrompre un comportement opérant chez le rat dépendant au Δ^9 -THC, ce qui pourrait être une manifestation d'un état de malaise lors du sevrage (Beardsley et Martin, 2000).

Les résultats concernant la capacité de l'anandamide à induire une dépendance physique chez le rongeur sont contradictoires. L'interruption d'un traitement chronique avec des doses élevées d'anandamide ou l'administration de l'antagoniste SR 141716A chez ces animaux n'induisent pas de manifestations comportementales de sevrage (Aceto et coll., 1998, 2001). Cependant, une autre étude, ayant évalué un nombre plus grand de signes comportementaux, suggère l'existence d'un syndrome de sevrage spontané ou déclenché par le SR 141716A chez des animaux qui ont reçu une administration chronique d'anandamide (Costa et coll., 2000).

Mécanismes impliqués

Le syndrome de sevrage aux cannabinoïdes est associé à des modifications dans les mécanismes de signalisation intracellulaire au niveau du cervelet (Hutcheson et coll., 1998). Ainsi, une corrélation a été démontrée entre l'activité de la voie de signalisation de l'adénylate cyclase au niveau du cervelet et l'expression des signes somatiques de sevrage aux cannabinoïdes (Tzavara et coll., 2000). D'autre part, une augmentation de la libération de CRF (*Corticotropin releasing factor*) accompagnée d'une activation du protooncogène *Fos* a été observée au niveau du noyau central de l'amygdale pendant le sevrage aux cannabinoïdes (Rodriguez de Fonseca et coll., 1997). Cette modification endocrine pourrait être associée à l'état d'irritabilité ou de malaise observé lors du sevrage cannabinoïde. En accord avec cette hypothèse, une diminution de l'activité dopaminergique mésolimbique a été décrite lors du sevrage cannabinoïde (Diana et coll., 1998). Cependant, la modification de l'activité dopaminergique ne semble pas participer à l'expression des manifestations somatiques du syndrome de sevrage cannabinoïde (Sañudo-Peña et coll., 1999).

Les récepteurs CB1 sont responsables de manifestations somatiques du sevrage cannabinoïde : l'administration de SR 141716A n'induit aucune manifestation de sevrage chez la souris *knock-out* déficiente en récepteurs CB1 traitée chroniquement avec des doses massives de Δ^9 -THC (20 mg/kg deux fois par jour) (Ledent et coll., 1999). Il est important de souligner que les doses de Δ^9 -THC nécessaires pour induire un état de dépendance sont extrêmement élevées et ne sont pas comparables aux doses consommées par l'homme. Par exemple, les doses nécessaires pour obtenir un syndrome de sevrage sévère dans la plupart des études chez le rongeur oscillent entre 10 et 100 mg/kg par jour (Tsou et coll., 1995 ; Aceto et coll., 1996, 2001 ; Hutcheson et coll., 1998 ; Cook et coll., 1998 ; Ledent et coll., 1999 ; Tzavara et coll., 2000). Si l'on considère que la consommation d'un « joint » représente une dose approximative de 30 à 100 μ g/kg de Δ^9 -THC (Tanda et coll., 2000), les doses utilisées pour induire une dépendance chez le rongeur sont équivalentes à une consommation de 300 à 1 000 joints par jour.

Interactions avec les opioïdes

Des interactions bidirectionnelles entre la dépendance aux cannabinoïdes et aux opioïdes ont été décrites. Ainsi, l'administration de l'antagoniste cannabinoïde SR 141716A est capable de déclencher certaines manifestations comportementales et endocrines de sevrage opioïde chez des animaux dépendants à la morphine (Navarro et coll., 1998). De la même façon, la naloxone est capable de précipiter certaines manifestations comportementales de sevrage chez des animaux dépendants à des agonistes cannabinoïdes (Kaymakalan et coll., 1977 ; Navarro et coll., 1998). Cependant, la sévérité du sevrage dans ces deux conditions expérimentales a été plus faible que le sevrage déclenché par l'antagoniste homologue de chaque système : administration de

SR 141716A chez le rat dépendant aux cannabinoïdes et administration de naloxone chez le rat morphinodépendant (Navarro et coll., 1998). En accord avec ce résultat, une diminution importante de la sévérité du syndrome de sevrage morphinique a été observée chez la souris *knock-out* déficiente en récepteur CB1 cannabinoïde (Ledent et coll., 1999). D'autre part, l'administration de Δ^9 -THC (Hine et coll., 1975a et b) ou d'anandamide (Vela et coll., 1995) diminue la sévérité du syndrome de sevrage opioïde. Néanmoins, les structures cérébrales impliquées dans les phénomènes d'abstinence aux cannabinoïdes et aux opioïdes semblent être différentes. Le locus coeruleus et d'autres structures comme la substance grise périaqueducule représentent le substrat neurobiologique de la dépendance physique aux opioïdes (Maldonado et coll., 1992). Le cervelet semble quant à lui jouer un rôle important dans l'expression de la dépendance aux cannabinoïdes (Hutcheson et coll., 1998 ; Tzavara et coll., 2000).

Le prétraitement chronique avec une forte dose de Δ^9 -THC (10 mg/kg par jour pendant trois semaines) avant de commencer à induire la dépendance opioïde diminue les manifestations somatiques du syndrome de sevrage à la morphine ainsi que ses effets renforçants (Valverde et coll., 2001). L'absence de facilitation des réponses comportementales associées aux propriétés addictives des opioïdes après exposition chronique au Δ^9 -THC montre que les cannabinoïdes n'augmentent pas la susceptibilité individuelle à une addiction aux opioïdes.

Effets subjectifs et renforçants

Ces effets sont expérimentalement explorés afin de définir les propriétés motivationnelles reliées au potentiel addictif d'une substance psychoactive.

Discrimination

Les études de discrimination de drogues ont montré que les agonistes cannabinoïdes induisent des effets subjectifs spécifiques chez le rat (Balster et Prescott, 1992 ; Wiley et coll., 1993, 1995a et b ; Barret et coll., 1995) et le singe (Wiley et coll., 1993, 1995a et b). Cependant, ces modèles expérimentaux permettent seulement de révéler l'existence d'un effet subjectif du produit, sans pouvoir identifier le caractère agréable ou désagréable de cette sensation. La discrimination induite par les cannabinoïdes est bloquée par l'administration de l'antagoniste SR 141716A, ce qui indique une participation sélective des récepteurs CB1 (Wiley et coll., 1995a).

Le stimulus discriminatif induit par les cannabinoïdes est assez spécifique : on n'observe pas de discrimination croisée entre les cannabinoïdes et les opioïdes (Barret et coll., 1995 ; Wiley et coll., 1995b ; Järbe et coll., 1998 ; Järbe et Lamb, 1999). Très peu de substances ont montré une discrimination croisée

avec les cannabinoïdes : on peut toutefois citer le diazépam (Barret et coll., 1995 ; Wiley et Martin, 1999) et dans une moindre mesure la phencyclidine et la MDMA (méthylène dioxyméthamphétamine) (Barret et coll., 1995). La discrimination croisée entre le Δ^9 -THC et le diazépam n'implique pas les récepteurs CB1 et suggère une participation de mécanismes GABAergiques (Wiley et Martin, 1999). Une discrimination croisée entre les différents agonistes cannabinoïdes est observée (Wiley et coll., 1995b). Cependant, elle est très difficile à montrer concernant les agonistes cannabinoïdes exogènes et l'anandamide (Wiley et coll., 1997, 1998) : ainsi, il faut administrer des doses très élevées d'anandamide (45 mg/kg) pour observer une discrimination croisée avec le Δ^9 -THC (3 mg/kg) (Wiley et coll., 1998). Or, cette dose d'anandamide est capable d'induire des réponses non spécifiques dans ce modèle de discrimination (Wiley et coll., 1998 ; Wiley, 1999). Les dérivés métaboliquement stables de l'anandamide tels que la méthanandamide (Burkey et Nation, 1997 ; Järbe et coll., 1998) et la fluoroanandamide méthylée (Wiley et coll., 1997) montrent une discrimination croisée avec de faibles doses de Δ^9 -THC. La méthanandamide ne montre qu'une discrimination partielle avec des doses élevées de Δ^9 -THC (Järbe et coll., 2000). Cet ensemble de résultats suggère que l'absence de discrimination croisée entre l'anandamide et le Δ^9 -THC ne semble pas être complètement due à des facteurs pharmacocinétiques, et l'existence de mécanismes d'action différents entre l'anandamide et le Δ^9 -THC est une fois de plus proposée (Wiley, 1999).

Conditionnement spatial

Une méthode largement utilisée pour mesurer les effets renforçants d'une substance psychoactive est le modèle de conditionnement spatial (préférence de place conditionnée). Dans ce modèle, les effets motivationnels d'une molécule sont associés à un compartiment d'un labyrinthe expérimental. Les effets renforçants d'un produit vont se manifester par la présence d'une préférence pour le compartiment associé à cette molécule. À l'inverse, les effets aversifs d'une substance seront révélés par l'évitement du compartiment associé à la molécule.

L'administration des agonistes cannabinoïdes induit en général des effets aversifs (Parker et Gillies, 1995 ; McGregor et coll., 1996 ; Sañudo-Peña et coll., 1997 ; Chaperon et coll., 1998 ; Hutcheson et coll., 1998 ; Mallet et Beninger, 1998), tandis que l'administration d'anandamide n'induit aucun effet (Mallet et Beninger, 1998). Les effets aversifs des cannabinoïdes sont bloqués par l'administration de l'antagoniste CB1 SR 141716A, qui est également capable de bloquer l'acquisition d'une préférence de place à d'autres substances, comme la cocaïne ou la morphine, ou à des stimuli naturels tels que la nourriture (Chaperon et coll., 1998). Le SR 141716A peut induire une préférence de place dans certaines conditions expérimentales (Sañudo-Peña et coll., 1997), mais d'autres études n'ont pas pu retrouver cette réponse (Hutcheson et coll., 1998).

Des effets renforçants du Δ^9 -THC ont également été observés dans ce test, en utilisant des doses plus faibles que celles induisant des effets dysphoriques et en offrant aux rats, entre chaque conditionnement, une période de 24 heures sans substance psychoactive (Lepore et coll., 1995). Une autre procédure utilisée pour révéler les effets renforçants des cannabinoïdes dans ce modèle a consisté à éviter les effets aversifs de la première exposition au produit. Ainsi, seules les souris ayant reçu une première administration de Δ^9 -THC dans la cage de stabulation présenteront une préférence de place pour le compartiment où elles ont reçu les administrations successives de Δ^9 -THC (Valjent et Maldonado, 2000). L'administration de l'antagoniste SR 141716A après chaque période de conditionnement au Δ^9 -THC ne modifie pas la préférence de place dans ce test. Les résultats de cette injection de SR 141716A, qui limite la durée des effets du Δ^9 -THC à la période de conditionnement, montrent que la longue demi-vie du Δ^9 -THC n'est pas importante pour révéler un conditionnement de place (Valjent et Maldonado, 2000).

Autostimulation intracrânienne

Les propriétés renforçantes des cannabinoïdes ont également été observées dans le test d'autostimulation intracrânienne, à des doses similaires à celles utilisées pour induire une préférence de place conditionnée (Gardner et coll., 1988). Dans ce modèle, une électrode est implantée dans une région du cerveau impliquée dans les circuits de récompense. L'animal est ensuite introduit dans une boîte de Skinner où il va apprendre à pousser une pédale pour recevoir une stimulation *via* l'électrode, qui va activer le circuit endogène de récompense. L'administration de Δ^9 -THC est capable de faciliter ce comportement d'autostimulation, ce qui est révélé par une diminution du seuil de courant électrique nécessaire pour induire cette autostimulation (Gardner et coll., 1988 ; Lepore et coll., 1996). Les effets renforçants du Δ^9 -THC dans le modèle d'autostimulation sont variables en fonction de la souche de rat : ainsi, le rat Lewis, mais pas le rat Fisher 344, est sensible aux effets renforçants du Δ^9 -THC dans ce modèle expérimental (Lepore et coll., 1996). La même différence génétique entre ces deux souches de rats a été observée pour les effets renforçants d'autres substances d'abus (Gardner et Lowinson, 1991). Les antagonistes opioïdes sont capables de bloquer les effets comportementaux des cannabinoïdes dans le modèle d'autostimulation intracrânienne (Gardner et Lowinson, 1991).

Autoadministration

La capacité d'une substance à induire un comportement d'autoadministration peut être également étudiée chez l'animal d'expérimentation. Ces tests sont d'une grande validité pour connaître la capacité d'une substance à induire une conduite addictive chez l'homme. Ce sont les seules techniques permettant d'évaluer directement les propriétés renforçantes d'une molécule. Diverses

études ont montré que le Δ^9 -THC n'induit de comportement d'autoadministration dans aucune espèce animale (Kaymackcalan, 1973 ; Pickens et coll., 1973 ; Corcoran et Amit, 1974 ; Harris et coll., 1974 ; Leite et Carlini, 1974 ; Carney et coll., 1977 ; Van Ree et coll., 1978 ; Gardner et Lowinson, 1991 ; Mansbach et coll., 1994). Il n'est pas non plus capable de rétablir un comportement d'autoadministration appris pour d'autres substances d'abus (Harris et coll., 1974 ; Carney et coll., 1977 ; Mansbach et coll., 1994). Une étude ancienne (Takahashi et Singer, 1979) avait montré une autoadministration de Δ^9 -THC chez le rat, mais ce résultat n'a jamais été confirmé.

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer l'absence d'autoadministration de Δ^9 -THC : longue demi-vie plasmaticque, apparition des effets psychotropes non immédiate, prédominance des effets aversifs chez l'animal, moindre capacité que d'autres substances à induire des phénomènes de récompense (Gardner et Lowinson, 1991 ; Martellotta et coll., 1998). Les propriétés pharmacocinétiques du Δ^9 -THC semblent jouer un rôle important dans ce modèle expérimental. Ainsi, le WIN 55,212-2, un agoniste cannabinoïde ayant une demi-vie plus courte que le Δ^9 -THC est autoadministré chez la souris (Martellotta et coll., 1998). Le CP55,940, un autre agoniste cannabinoïde, est capable d'induire un comportement d'autoadministration directement au niveau du ventricule latéral chez le rat (Brida et coll., 2001). L'autoadministration de CP55,940 est bloquée par le SR 141716A mais également par l'antagoniste opioïde naloxone (Brida et coll., 2001). D'autre part, une étude récente a montré que des singes ayant appris un comportement d'autoadministration de cocaïne peuvent apprendre à s'autoadministrer une dose faible de Δ^9 -THC, comparable à celle utilisée par l'homme (2-4 $\mu\text{g}/\text{kg}$) (Tanda et coll., 2000). Cependant, le comportement, et même l'état fonctionnel des circuits de récompense sont différents chez les animaux qui s'autoadministrent la cocaïne et chez les animaux naïfs. Ces derniers ne parviennent pas à apprendre un comportement d'autoadministration de Δ^9 -THC.

Effets biochimiques et électrophysiologiques

Les effets renforçants des substances psychoactives et d'autres stimuli ont été associés à une libération de dopamine dans certaines structures limbiques, tout particulièrement dans le « *shell* » du noyau accumbens. Des études biochimiques ont montré que les cannabinoïdes sont capables d'altérer le métabolisme de la dopamine au niveau du système limbique (Navarro et coll., 1993). Des études plus récentes ont utilisé la technique de microdialyse *in vivo* pour montrer une augmentation de la libération de dopamine au niveau du « *shell* » du noyau accumbens après une administration aiguë de Δ^9 -THC (Tanda et coll., 1997). Les cannabinoïdes sont également capables d'augmenter l'activité des neurones dopaminergiques mésolimbiques (Gessa et coll., 1998 ; Gessa et Diana, 2000 ; Melis et coll., 2000). D'autre part, une diminution de l'activité des neurones mésolimbiques a été observée lors du syndrome de sevrage cannabinoïde (Diana et coll., 1998). Cette diminution de l'activité

dopaminergique mésolimbique a également été observée lors de l'abstinence à d'autres substances d'abus et a été reliée à un état aversif/dysphorique. Les antagonistes opioïdes bloquent les effets des cannabinoïdes sur la libération de dopamine dans le « *shell* » du noyau accumbens (Tanda et coll., 1997) et sur l'activation de circuits de récompense de la voie mésolimbique (Gardner et Lowinson, 1991). Cependant, d'autres auteurs ont montré que la naloxone n'était pas capable de bloquer l'augmentation de l'activité électrique des neurones dopaminergiques de la voie mésolimbique (French, 1997 ; Gessa et Diana, 2000 ; Melis et coll., 2000) et de la voie nigrostriée (Gessa et Diana, 2000) induite par l'administration de Δ^9 -THC.

En conclusion, les études expérimentales montrent que l'animal développe une tolérance aux effets des cannabinoïdes pour la plupart des réponses pharmacologiques. En revanche, aucun signe de syndrome de sevrage spontané au Δ^9 -THC n'a pu être expérimentalement observé. Les cannabinoïdes induisent des effets subjectifs chez l'animal, objectivés dans les tests de conditionnement spatial. En revanche, les études d'autoadministration, permettant seules d'évaluer directement les propriétés renforçantes d'une substance psychoactive, montrent que le Δ^9 -THC n'est autoadministré chez aucun des animaux naïfs testés.

BIBLIOGRAPHIE

- ABOOD ME, MARTIN BR. Neurobiology of marijuana abuse. *Trends Pharmacol Sci* 1992, **13** : 201-207
- ABOOD ME, SAUSS C, FAN F, TILTON CL, MARTIN BR. Development of behavioral tolerance to delta 9-THC without alteration of cannabinoid receptor binding or mRNA levels in whole brain. *Pharmacol Biochem Behav* 1993, **46** : 575-579
- ACETO MD, SCATES SM, LOWE JA, MARTIN BR. Dependence on delta 9-tetrahydrocannabinol : studies on precipitated and abrupt withdrawal. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **278** : 1290-1295
- ACETO MD, SCATES SM, RAZDAN RK, MARTIN BR. Anandamide, an endogenous cannabinoid, has a very low physical dependence potential. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **287** : 598-605
- ACETO MD, SCATES SM, MARTIN BB. Spontaneous and precipitated withdrawal with a synthetic cannabinoid, WIN 55212-2. *Eur J Pharmacol* 2001, **416** : 75-81
- ADAMS MD, CHAIT LD, EARNHARDT JT. Tolerance to the cardiovascular effects of delta9-tetrahydrocannabinol in the rat. *Br J Pharmacol* 1976, **56** : 43-48
- ANDERSON PF, JACKSON DM, CHESHER GB. Interaction of delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on intestinal mortality in mice. *J Pharm Pharmacol* 1974, **26** : 136-137
- BALSTER RL, PRESCOTT WR. Delta 9-tetrahydrocannabinol discrimination in rats as a model for cannabis intoxication. *Neurosci Biobehav Rev* 1992, **16** : 55-62

BARRETT RL, WILEY JL, BALSTER RL, MARTIN BR. Pharmacological specificity of delta 9-tetrahydrocannabinol discrimination in rats. *Psychopharmacology* 1995, **118** : 419-424

BASS CE, MARTIN BR. Time course for the induction and maintenance of tolerance to Delta(9)-tetrahydrocannabinol in mice. *Drug Alcohol Depend* 2000, **60** : 113-119

BEARDSLEY PM, BALSTER RL, HARRIS LS. Dependence on tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1986, **239** : 311-319

BEARDSLEY PM, MARTIN BR. Effects of the cannabinoid CB(1) receptor antagonist, SR141716A, after Delta(9)-tetrahydrocannabinol withdrawal. *Eur J Pharmacol* 2000, **387** : 47-53

BIRMIGHAN MK. Reduction by delta9-tetrahydrocannabinol in the blood pressure of hypertensive rats bearing regenerated adrenal glands. *Brit J Pharmacol* 1973, **48** : 169-171

BRAIDA D, POZZI M, PAROLARO D, SALA M. Intracerebral self-administration of the cannabinoid receptor agonist CP 55,940 in the rat : interaction with the opioid system. *Eur J Pharmacol* 2001, **413** : 227-234

BURKEY RT, NATION JR. (R)-methanandamide, but not anandamide, substitutes for delta 9-THC in a drug-discrimination procedure. *Exp Clin Psychopharmacol* 1997, **5** : 195-202

CARNEY JM, UWAYDAH MI, BALSTER RL. Evaluations of a suspension system for intravenous self-administration studies of water-insoluble compounds in the rhesus monkey. *Pharmacol Biochem Behav* 1977, **7** : 357-364

CHAPERON F, SOUBRIE P, PUECH AJ, THIEBOT MH. Involvement of central cannabinoid (CB1) receptors in the establishment of place conditioning in rats. *Psychopharmacology* 1998, **135** : 324-332

CHAPERON F, THIEBOT MH. Behavioral effects of cannabinoid agents in animals. *Crit Rev Neurobiol* 1999, **13** : 243-281

CHESHER GB, JACKSON DM. The effect of withdrawal from cannabis on pentylentetrazol convulsive threshold in mice. *Psychopharmacologia* 1974, **40** : 129-135

COLASANTI B, LINDAMOOD C, CRAIG C. Effects of marijuana cannabinoids on seizure activity in cobalt-epileptic rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1982, **16** : 573-578

COOK SA, LOWE JA, MARTIN BR. CB1 receptor antagonist precipitates withdrawal in mice exposed to Delta9-tetrahydrocannabinol. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **285** : 1150-1156

CORCORAN ME, AMIT Z. Reluctance of rats to drink hashish suspensions : free choice and forced consumption, and the effects of hypothalamic stimulation. *Psychopharmacologia* 1974, **352** : 129-147

COSTA B, GIAGNONI G, COLLEONI M. Precipitated and spontaneous withdrawal in rats tolerant to anandamide. *Psychopharmacology* 2000, **149** : 121-128

DENAU GA, KAYMAKCALAN S. Physiological and psychological dependence to synthetic Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) in rhesus monkeys. *Pharmacologist* 1971, **13** : 246

- DEWEY WL, JENKINS J, O'ROURKE T, HARRIS LS. The effects of chronic administration of trans- Δ^9 -tetrahydrocannabinol on behavior and the cardiovascular system of dogs. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1972, **198** : 118-131
- DEWEY WL, MCMILLAN DE, HARRIS LS, TURK RF. Distribution of radioactivity in brain of tolerant and nontolerant pigeons treated with 3H-delta9-tetrahydrocannabinol. *Biochem Pharmacol* 1973, **22** : 399-405
- DIANA M, MELISM, MUNTONI AL, GESSA GL. Mesolimbic dopaminergic decline after cannabinoid withdrawal. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, **95** : 10269-10273
- DI MARZO V, BERRENDERO F, BISOGNO T, GONZALEZ S, CAVALIERE P et coll. Enhancement of anandamide formation in the limbic forebrain and reduction of endocannabinoid contents in the striatum of delta9-tetrahydrocannabinol-tolerant rats. *J Neurochem* 2000, **74** : 1627-1635
- FAN F, COMPTON DR, WARD S, MELVIN L, MARTIN BR. Development of cross-tolerance between delta 9-tetrahydrocannabinol, CP 55,940 and WIN 55,212. *J Pharmacol Exp Ther* 1994, **271** : 1383-1390
- FAN F, TAO Q, ABOOD M, MARTIN BR. Cannabinoid receptor down-regulation with alteration of the inhibitory effect of CP-55,940 on adenylyl cyclase in the cerebellum of CP-55,940-tolerant mice. *Brain Res* 1996, **706** : 13-20
- FRENCH ED. Delta9-tetrahydrocannabinol excites rat VTA dopamine neurons through activation of cannabinoid CB1 but not opioid receptors. *Neurosci Lett* 1997, **226** : 159-162
- FRIDE E. Anandamides : tolerance and cross-tolerance to delta 9-tetrahydrocannabinol. *Brain Res* 1995, **697** : 83-90
- GARDNER EL, PAREDES W, SMITH D, DONNER A, MILLING C et coll. Facilitation of brain stimulation reward by delta 9-tetrahydrocannabinol. *Psychopharmacology* 1988, **96** : 142-144
- GARDNER EL, LOWINSON JH. Marijuana's interaction with brain reward systems : update 1991. *Pharmacol Biochem Behav* 1991, **40** : 571-580
- GESSA GL, MELIS M, MUNTONI AL, DIANA M. Cannabinoids activate mesolimbic dopamine neurons by an action on cannabinoid CB1 receptors. *Eur J Pharmacol* 1998, **341** : 39-44
- GESSA GL, DIANA M. Different mechanisms for dopaminergic excitation induced by opiates and cannabinoids in the rat midbrain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000, **24** : 993-1006
- HARRIS RT, WATERS W, MCLENDON D. Evaluation of reinforcing capability of delta-9-tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys. *Psychopharmacologia* 1974, **37** : 23-29
- HINE B, FRIEDMAN E, TORRELIO M, GERSHON S. Tetrahydrocannabinol-attenuated abstinence and induced rotation in morphine-dependent rats : possible involvement of dopamine. *Neuropharmacology* 1975a, **14** : 607-610
- 278 HINE B, FRIEDMAN E, TORRELIO M, GERSHON S. Morphine-dependent rats : blockade of precipitated abstinence by tetrahydrocannabinol. *Science* 1975b, **187** : 443-445

HINE B. Morphine and delta 9-tetrahydrocannabinol : two-way cross tolerance for antinociceptive and heart-rate responses in the rat. *Psychopharmacology* 1985, **87** : 34-38

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

JÄRBE TU, LAMB RJ, MAKRIYANNIS A, LIN S, GOUTOPOULOS A. Delta9-THC training dose as a determinant for (R)-methanandamide generalization in rats. *Psychopharmacology* 1998, **140** : 519-522

JÄRBE TU, LAMB RJ. Effects of lithium dose (UCS) on the acquisition and extinction of a discriminated morphine aversion : tests with morphine and delta9-THC. *Behav Pharmacol* 1999, **10** : 349-358

JÄRBE TU, LAMB RJ, LIN S, MAKRIYANNIS A. Delta9-THC training dose as a determinant for (R)-methanandamide generalization in rats : a systematic replication. *Behav Pharmacol* 2000, **11** : 81-86

KARLER R, CALDER LD, SANGDEE P, TURKANIS SA. Interaction between delta9-tetrahydrocannabinol and kindling by electrical and chemical stimuli in mice. *Neuropharmacology* 1984, **23** : 1315-1320

KAYMAKCALAN S. Tolerance to and dependence on cannabis. *Bull Narc* 1973, **25** : 39-47

KAYMAKCALAN S, AYHAN IH, TULUNAY FC. Naloxone-induced or postwithdrawal abstinence signs in Δ^9 -tetrahydrocannabinol-tolerant rats. *Psychopharmacology* 1977, **55** : 243-249

KOSERSKY DS, MCMILLAN DE, HARRIS LS. Delta9-tetrahydrocannabinol and 11-hydroxy-delta9-tetrahydrocannabinol : behavioral effects and tolerance development. *J Pharmacol Exp Ther* 1974, **189** : 61-65

LAMB RJ, JÄRBE TU, MAKRIYANNIS A, LIN S, GOUTOPOULOS A. Effects of Delta9-tetrahydrocannabinol, (R)-methanandamide, SR 141716, and d-amphetamine before and during daily Delta9-tetrahydrocannabinol dosing. *Eur J Pharmacol* 2000, **398** : 251-258

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

LEITE JL, CARLINI EA. Failure to obtain « cannabis directed behavior » and abstinence syndrome in rats chronically treated with cannabis sativa extracts. *Psychopharmacologia* 1974, **36** : 133-145

LEPORE M, VOREL SR, LOWINSON J, GARDNER EL. Conditioned place preference induced by delta 9-tetrahydrocannabinol : comparison with cocaine, morphine, and food reward. *Life Sci* 1995, **56** : 2073-2080

LEPORE M, LIU X, SAVAGE V, MATALON D, GARDNER EL. Genetic differences in delta 9-tetrahydrocannabinol-induced facilitation of brain stimulation reward as measured by a rate-frequency curve-shift electrical brain stimulation paradigm in three different rat strains. *Life Sci* 1996, **58** : PL365-PL372

- LICHTMAN AH, WILEY JL, LAVECCHIA KL, NEVIASER ST, ARTHUR DB et coll. Effects of SR 141716A after acute or chronic cannabinoid administration in dogs. *Eur J Pharmacol* 1998, **357** : 139-148
- MAGOUR S, COPER H, FAHNDRICH C. Is tolerance to delta-9-THC cellular or metabolic ? The subcellular distribution of delta-9-tetrahydrocannabinol and its metabolites in brains of tolerant and non-tolerant rats. *Psychopharmacology* 1977, **51** : 141-145
- MALDONADO R, STINUS L, GOLD LH, KOOB GF. Role of different brain structures in the expression of the physical morphine withdrawal syndrome. *J Pharmacol Exp Ther* 1992, **261** : 669-677
- MALLET PE, BENINGER RJ. Delta9-tetrahydrocannabinol, but not the endogenous cannabinoid receptor ligand anandamide, produces conditioned place avoidance. *Life Sci* 1998, **62** : 2431-2439
- MANSBACH RS, NICHOLSON KL, MARTIN BR, BALSTER RL. Failure of Δ^9 -tetrahydrocannabinol and CP 55,940 to maintain intravenous self-administration under a fixed-interval schedule in rhesus monkeys. *Behav Pharmacol* 1994, **5** : 210-225
- MARTELOTTA MC, COSSU G, FATTORE L, GESSA GL, FRATTA W. Self-administration of the cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 in drug-naive mice. *Neuroscience* 1998, **85** : 327-330
- MARTIN BR, DEWEY WL, HARRIS LS, BELCKNER JS. 3H-delta9-tetrahydrocannabinol tissue and subcellular distribution in the central nervous system and tissue distribution in peripheral organs of tolerant and nontolerant dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 1976, **196** : 128-144
- 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), 1985 : 685-692
- 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* 1999, **381** : 105-111
- MCGREGOR IS, ISSAKIDIS CN, PRIOR G. Aversive effects of the synthetic cannabinoid CP 55,940 in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1996, **53** : 657-664
- MCMILLAN DE, HARRIS LS, FRANKENHEIM JM, KENNEDY JS. L- Δ^9 -tetrahydrocannabinol in pigeons : tolerance to the behavioral effects. *Science* 1970, **169** : 501-503
- MCMILLAN DE, DEWEY WL, HARRIS LS. Characteristics of tetrahydrocannabinol tolerance. *Ann NY Acad Sci* 1971, **191** : 83-99
- MELIS M, GESSA GL, DIANA M. Different mechanism for dopaminergic excitation induced by opiates and cannabinoids in the rat midbrain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000, **24** : 993-1006
- MELVIN LS, MILNE GM, JOHNSON MR, SUBRAMANI MB, WILKEN GH, HOWLETT AC. Structure-activity relationship for cannabinoid receptor-binding and analgesic activity : studies of bicyclic cannabinoid analogs. *Mol Pharmacol* 1993, **44** : 1008-1015
- MICZEK KA, DIHIT BN. Behavioral and biochemical effects of chronic delta9-tetrahydrocannabinol in rats. *Psychopharmacology* 1980, **67** : 195-202

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, CHOWEN J, ROCIO A CARRERA M, DEL ARCO I et coll. CB1 cannabinoid receptor antagonist-induced opiate withdrawal in morphine-dependent rats. *Neuroreport* 1998, **9** : 3397-3402

OVIDO A, GLOWA J, HERKENHAM M. Chronic cannabinoid administration alters cannabinoid receptor binding in rat brain : a quantitative autoradiographic study. *Brain Res* 1993, **616** : 293-302

PARKER LA, GILLIES T. THC-induced place and taste aversion in lewis an sprague-dawley rats. *Behav Neurosci* 1995, **109** : 71-78

PERTWEE R. Tolerance to the effect of delta9-tetrahydrocannabinol on corticosterone levels in mouse plasma produced by repeated administration of cannabis extract or delta9-tetrahydrocannabinol. *Brit J Pharmacol* 1974, **51** : 391-397

PERTWEE RG, STEVENSON LA, GRIFFIN G. Cross-tolerance between delta-9-tetrahydrocannabinol and the cannabimimetic agents, CP 55,940, WIN 55,212-2 and anandamide [published erratum appears in *Br J Pharmacol* 1994, **111** : 968]. *Br J Pharmacol* 1993, **110** : 1483-1490

PICKENS R, THOMPSON T, MUCHOW DC. Cannabis and phencyclidine self-administration by animals. In : Bayer symposium IV, psychic dependence. GOLDBERG L, HOFFMEISTER F, eds. Berlin : Springer-Verlag 1973 : 78-86

RODRIGUEZ DE FONSECA F, GORRITI MA, FERNANDEZ-RUIZ JJ, PALOMO T, RAMOS JA. Downregulation of rat brain cannabinoid binding sites after chronic delta 9-tetrahydrocannabinol treatment. *Pharmacol Biochem Behav* 1994, **47** : 33-40

RODRIGUEZ DE FONSECA F, CARRERA MRA, NAVARRO M, KOOB GF, WEISS F. Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. *Science* 1997, **276** : 2050-2054

ROMERO J, GARCIA L, FERNANDEZ-RUIZ JJ, CEBEIRA M, RAMOS JA. Changes in rat brain cannabinoid binding sites after acute or chronic exposure to their endogenous agonist, anandamide, or to Δ^9 -tetrahydrocannabinol. *Pharmacol Biochem Behav* 1995, **51** : 731-737

ROMERO J, GARCIA-PALOMERO E, CASTRO JG, GARCIA-GIL L, RAMOS JA, FERNANDEZ-RUIZ JJ. Effects of chronic exposure to Δ^9 -tetrahydrocannabinol on cannabinoid receptor binding and mRNA levels in several rat brain regions. *Mol Brain Res* 1997, **46** : 100-108

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

RUBINO T, PATRINI G, MASSI P, FUZIO D, VIGANO D et coll. Cannabinoid-precipitated withdrawal : a time-course study of the behavioral aspect and its correlation with cannabinoid receptors and G protein expression. *J Pharmacol Exp Ther* 1998, **285** : 813-819

RUBINO T, VIGANO D, ZAGATO E, SALA M, PAROLARO D. In vivo characterization of the specific cannabinoid receptor antagonist, SR141716A : behavioral and cellular responses after acute and chronic treatments. *Synapse* 2000, **35** : 8-14

SAÑUDO-PEÑA MC, TSOU K, DELAY ER, HOHMAN AG, FORCE M, WALKER JM. Endogenous cannabinoids as an aversive or counter-rewarding system in the rat. *Neuroscience Letters* 1997, **223** : 125-128

SAÑUDO-PEÑA MC, FORCE M, TSOU K, MCLEMORE G, ROBERTS L, WALKER JM. Dopaminergic system does not play a major role in the precipitated cannabinoid withdrawal syndrome. *Acta Pharmacol Sin* 1999, **20** : 1121-1124

SMITH PB, WELCH SP, MARTIN BR. Interactions between Δ^9 -tetrahydrocannabinol and kappa opioids in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1994, **268** : 1381-1387

TAKAHASHI RN, SINGER G. Self-administration of delta 9-tetrahydrocannabinol by rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1979, **11** : 737-740

TANDA G, PONTIERI FE, DI CHIARA G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common μ_1 opioid receptor mechanism. *Nature* 1997, **276** : 2048-2050

TANDA G, MUNZAR P, GOLDBERG SR. Self-administration behavior is maintained by the psychoactive ingredient of marijuana in squirrel monkeys. *Nature* 2000, **3** : 11

THOMPSON G, FLEISCHMAN R, ROSENKRANTZ H, BRAUDE M. Oral and intravenous toxicity of delta9-tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol* 1974, **27** : 648-665

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

TSOU K, PATRICK SL, WALKER JM. Physical withdrawal in rats tolerant to delta 9-tetrahydrocannabinol precipitated by a cannabinoid receptor antagonist. *Eur J Pharmacol* 1995, **280** : R13-R15

TZAVARA ETH, VALJENT E, FIRMO C, MAS M, BESLOT F et coll. Cannabinoid withdrawal is dependent upon PKA activation in the cerebellum. *Eur J Neurosci* 2000, **12** : 1038-1046

VALJENT E, MALDONADO R. A behavioural model to reveal place preference to delta 9-tetrahydrocannabinol in mice. *Psychopharmacology* 2000, **147** : 436-438

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

VAN REE JM, SLANGEN J, DE WIED D. Intravenous self-administration of drugs in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1978, **20** : 547-557

VELA G, RUIZ-GAYO M, FUENTES JA. Anandamide decreases naloxone-precipitated withdrawal signs in mice chronically treated with morphine. *Neuropharmacology* 1995, **34** : 665-668

WELCH SP. Characterization of anandamide-induced tolerance : comparison to delta 9-THC-induced interactions with dynorphinergic systems. *Drug Alcohol Depend* 1997, **45** : 39-45

WESTLAKE TM, HOWLETT AC, ALI SF, PAULE MG, SCALLET AC, SLIKKER W JR. Chronic exposure to delta 9-tetrahydrocannabinol fails to irreversibly alter brain cannabinoid receptors. *Brain Res* 1991, **544** : 145-149

WICKELGREN I. Marijuana : harder than thought ? *Science* 1997, **276** : 1967-1968

WILEY JL, BARRETT RL, BRITT DT, BALSTER RL, MARTIN BR. Discriminative stimulus effects of delta 9-tetrahydrocannabinol and delta 9-11-tetrahydrocannabinol in rats and rhesus monkeys. *Neuropharmacology* 1993, **32** : 359-365

WILEY JL, LOWE JA, BALSTER RL, MARTIN BR. Antagonism of the discriminative stimulus effects of delta 9-tetrahydrocannabinol in rats and rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1995a, **275** : 1-6

WILEY JL, HUFFMAN JW, BALSTER RL, MARTIN BR. Pharmacological specificity of the discriminative stimulus effects of delta 9-tetrahydrocannabinol in rhesus monkeys. *Drug Alcohol Depend* 1995b, **40** : 81-86

WILEY JL, GOLDEN KM, RYAN WJ, BALSTER RL, RAZDAN RK, MARTIN BR. Evaluation of cannabimimetic discriminative stimulus effects of anandamide and methylated fluoroanandamide in rhesus monkeys. *Pharmacol Biochem Behav* 1997, **58** : 1139-1143

WILEY JL, RYAN WJ, RAZDAN RK, MARTIN BR. Evaluation of cannabimimetic effects of structural analogs of anandamide in rats. *Eur J Pharmacol* 1998, **355** : 113-118

WILEY JL. Cannabis : discrimination of « internal bliss » ? *Pharmacol Biochem Behav* 1999, **64** : 257-260

WILEY JL, MARTIN BR. Effects of SR141716A on diazepam substitution for delta9-tetrahydrocannabinol in rat drug discrimination. *Pharmacol Biochem Behav* 1999, **64** : 519-522

YOUNG AM, KATZ JL, WOODS JH. Behavioral effects of levonantradol and nantradol in the rhesus monkey. *J Clin Pharmacol* 1981, **21** : 348S-360S

ZHUANG S, KITTLER J, GRIGORENKO E, KIRBY M, SIML J et coll. Effects of long-term exposure to delta9-THC on expression of cannabinoid receptor (CB1) mRNA in different rat brain regions. *Mol Brain Res* 1998, **62** : 141-149