

15

Cannabinoïdes et système nerveux central

Les effets comportementaux et centraux du cannabis sont dus aux actions agonistes de ses principes actifs (en particulier le Δ^9 -THC, cannabinoïde exogène) sur les récepteurs des cannabinoïdes endogènes (anandamide, 2-arachidonoylglycérol) présents dans les tissus nerveux du cerveau.

Localisation des récepteurs aux cannabinoïdes dans le système nerveux central

Les récepteurs aux cannabinoïdes exprimés dans le système nerveux central sont essentiellement du type CB1. Ces récepteurs CB1 sont parmi les récepteurs neuronaux les plus abondants du système nerveux central. Ils sont exprimés de manière hétérogène dans le cerveau et leur distribution est remarquablement bien corrélée aux effets comportementaux des cannabinoïdes sur la mémoire, la perception sensorielle et le contrôle des mouvements (tableau 15.I). La distribution des récepteurs CB1 a été déterminée par des techniques de liaison d'agonistes et d'antagonistes radioactifs, d'hybridation *in situ* et par immunohistochimie photonique et électronique à l'aide d'anticorps spécifiques.

Ainsi, les densités de récepteurs CB1 les plus importantes sont observées au niveau des noyaux de la base (substance noire réticulata et compacta, globus pallidus, noyaux entéropédonculaires, noyau caudé-putamen) et la couche moléculaire du cervelet. L'intense expression des récepteurs CB1 dans ces structures est en parfait accord avec les effets inhibiteurs des cannabinoïdes sur les performances psychomotrices et la coordination motrice. L'expression des récepteurs CB1 dans les couches I et IV du cortex et dans l'hippocampe où ils modulent des formes élémentaires d'apprentissage synaptique (potentialisation à long terme, par exemple) peut expliquer les effets délétères réversibles des cannabinoïdes sur la mémoire à court terme et les fonctions cognitives.

La quasi-absence de marquage CB1 au niveau du tronc cérébral qui contient les centres médullaires des contrôles cardiovasculaire et respiratoire explique l'absence de toxicité aiguë ou de dose létale des dérivés du cannabis (pas

Tableau 15.I : Localisation des récepteurs CB1 dans le système nerveux central et effets pharmacologiques corrélés

Structures	Marquage	Conséquences physiologiques	Références
Cerveau antérieur			Herkenham et coll., 1990
Amygdale	+		Herkenham, 1992
Systèmes olfactifs	+		Tsou et coll., 1998, 1999
Cortex cérébral	++	Effets cognitifs	Katona et coll., 1999
Noyaux de la base	++	Effets locomoteurs	Rinaldi-Carmona et coll., 1996
Hippocampe	++	Effets cognitifs (inhibition mémoire à court terme) et action antiépileptique	Matsuda et coll., 1990, 1993 Hohmann, 1999
Thalamus/hypothalamus	+	Effets endocriniens et antinociceptifs	Marsicano et Lutz, 1999 Westlake et coll., 1994
Cerveau médian	-		
Noyau gris	-		
Collicules	-		
Noyaux optiques	-		
Substances noire/aire tegmentale ventrale			
Cerveau postérieur			
Aire périaqueducule grise	+	Effets antinociceptifs	
Locus coeruleus	-		
Raphé	-		
Noyau ponté	-		
Tronc cérébral	-	Pas de dose létale, pas de mortalité aiguë	
Cervelet	++	Effets moteurs (équilibre)	

++: marquage abondant ; + : marquage intermédiaire ; - : marquage faible ou nul

d'*overdose*). Les récepteurs CB1 sont également exprimés de manière notable dans le bulbe olfactif, l'amygdale, le cortex pyriforme et les terminaisons périphériques, expliquant les effets sympathico-inhibiteurs des cannabinoïdes.

Les actions des cannabinoïdes sur les récepteurs CB1 exprimés dans le système thalamocortical participent certainement aux perturbations sensorielles et à certaines des propriétés analgésiques du cannabis. Les CB1s sont également exprimés au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire, expliquant leurs effets sur le système endocrinien.

Concernant les structures mésolimbiques impliquées classiquement dans le système endogène de la récompense et de la motivation, un marquage intermédiaire a été observé au niveau du noyau accumbens. L'absence de marquage des cellules dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale, et la forte expression dans le cortex préfrontal et dans les autres structures projetant vers la substance noire suggèrent la présence de récepteurs CB1 sur les fibres afférentes se terminant dans les noyaux dopaminergiques mésolimbiques. Ainsi, l'élévation de dopamine observée dans le noyau accumbens en réponse aux principes actifs du cannabis ne peut être expliquée que par des effets de circuit (inhibition des afférences inhibitrices de l'aire tegmentale ventrale, par exemple).

La stimulation par les agonistes des récepteurs CB1 (qu'ils soient des extraits naturels de cannabis ou des analogues synthétiques) présents dans les structures contrôlant la transmission nociceptive ascendante (aire périaqueducale grise, corne dorsale de la moelle épinière) et au niveau des terminaisons périphériques elles-mêmes participe à leurs forts pouvoirs antinociceptifs, suggérant un important potentiel thérapeutique antidouleur des composés cannabinoïdes.

Effets des cannabinoïdes sur la neurotransmission

D'une manière générale, les récepteurs CB1 sont présents sur tous les types de neurones. Bien qu'il semble exister une forte colocalisation entre les neurones GABAergiques (impliqués dans la transmission synaptique dite « inhibitrice ») et les récepteurs CB1, ces derniers sont également exprimés par des neurones glutamatergiques (transmission synaptique « excitatrice »), peptidergiques (système des peptides opioïdes endogènes...), cholinergiques et catécholaminergiques.

L'activation des récepteurs CB1 neuronaux est à l'origine d'une inhibition des canaux calciques et une stimulation des canaux potassiques présents à la fois sur les corps cellulaires et les prolongements axonaux de ces neurones. Ainsi, l'inhibition des canaux calciques portés par la terminaison axonale (ou « présynapse », zone responsable de la libération de neurotransmetteur) est à l'origine d'une diminution importante de la transmission synaptique. L'activation de conductances potassiques présynaptiques s'ajoute à l'inhibition des canaux calciques pour entraîner la diminution de la libération de neurotransmetteurs. Enfin, l'activation de conductances potassiques présentes sur les corps cellulaires tend à réduire la durée du potentiel d'action et la fréquence de décharge, et donc l'activité des neurones exprimant des récepteurs CB1. En conséquence, l'activation des récepteurs CB1 entraîne une diminution de l'activité neuronale et de la libération de neurotransmetteurs se traduisant par une mise sous silence transitoire et réversible (absence d'effets neurotoxiques) des neurones et synapses exprimant les récepteurs CB1 (« cibles primaires » de l'effet des cannabinoïdes).

Cependant, le fait que l'activation des récepteurs CB1 entraîne une inhibition de l'activité de neurones spécifiques ne signifie pas que les dérivés du cannabis ou les endocannabinoïdes soient « inhibiteurs » des fonctions cérébrales. En raison d'effets de circuits (notamment la « désinhibition » par laquelle les récepteurs CB1 peuvent activer un circuit par une action négative sur des voies inhibitrices), les cannabinoïdes peuvent *in fine* provoquer l'excitation de certaines populations neuronales ou noyaux cérébraux (« cibles secondaires »). Un exemple frappant de ces effets complexes des dérivés du cannabis est l'activation des cellules dopaminergiques de la voie mésolimbique observée après traitement par le Δ^9 -THC. Seule l'étude systématique de circuits

synaptiques intégrés et la mesure des effets au niveau de structures cérébrales complètes permettra de déterminer les effets physiologiques des cannabinoïdes et d'en préciser ainsi le potentiel thérapeutique.

Le tableau 15.II reprend les principaux effets des cannabinoïdes exogènes observés sur la neurotransmission.

La première mise en évidence des mécanismes d'activation et des rôles synaptiques du système endocannabinoïde a été effectuée en 2001 par trois équipes indépendantes. Ces expériences démontrent qu'au niveau des synapses excitatrices ou inhibitrices du cervelet (Kreitzer et Regher, 2001 ; Maejima et coll., 2001 ; Ohno-Shozaku et coll., 2001) et de l'hippocampe (Wilson et Nicoll, 2001 ; Wilson et coll., 2001) la dépolarisation de neurones postsynaptiques entraîne la production d'endocannabinoïdes. Ces endocannabinoïdes agissent « à contre-courant » du sens de la transmission synaptique et inhibent la libération de neurotransmetteur : on parle alors de messenger rétrograde. Ce type de rétrocontrôle négatif permettrait aux endocannabinoïdes de réguler de manière fine et transitoire (quelques dizaines de secondes) l'efficacité de la transmission synaptique. Ces résultats suggèrent un rôle majeur des endocannabinoïdes dans l'inhibition synaptique rétrograde.

Actions des cannabinoïdes sur le système neuroendocrinien

La présence de récepteurs aux cannabinoïdes le long de l'axe hypothalamohypophysaire, mais également au niveau des gonades mâles et femelles (Gerard et coll., 1991 ; Das et coll., 1995), fournit un support biologique aux observations démontrant des interactions complexes entre activation des récepteurs CB1, effets endocrines et régulation de l'expression des récepteurs CB1 par les hormones sexuelles (Roques, 1999).

En ce qui concerne l'axe hypothalamohypophysaire gonadotrope, il a été montré que les cannabinoïdes diminuent la libération de prolactine (subséquente à la libération de dopamine induite par les cannabinoïdes dans le système porte), et donc d'hormone lutéinisante (sous le contrôle de la prolactine) et de testostérone (Rodriguez De Fonseca et coll., 1992). Dans les modèles animaux, on a pu noter une certaine inhibition des comportements sexuels par les cannabinoïdes, très vraisemblablement causée par des effets inhibiteurs centraux (diminution de la coordination...) (Ferrari et coll., 2000). Enfin, Gonzalez et coll. (2000) suggèrent des différences sexuelles quant au niveau d'expression des récepteurs CB1 : les mâles exprimeraient plus d'ARN messagers codant pour le récepteur CB1 que les femelles ; l'expression du gène CB1 et des endocannabinoïdes serait sous le contrôle des hormones sexuelles stéroïdiennes chez les mâles et les femelles. Ces travaux suggèrent d'importantes variations interindividuelles des effets des cannabinoïdes, ayant pour origine d'une part des différences du taux d'expression des récepteurs aux cannabinoïdes eux-mêmes et d'autre part des variations d'expression de ces

Tableau 15.II : Effets des cannabinoïdes sur la transmission synaptique, l'activité neuronale et la libération de neurotransmetteurs

Effecteur	Structure/type neuronal/synapse	Conséquences	Références
Décharge neuronale	Noyau tractus solitaire	Modulation	Himmi et coll., 1998
	Cellules dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale et de la substance noire compacta	Activation	French, 1997 ; French et coll., 1997 ; Gessa et coll., 1998 ; Diana et coll., 1998a et b ; Gifford et coll., 1997 ; Wu et French, 2000
Transmission nociceptive ascendante	Tissus cutanés	Inhibition de la nociception	Calignano et coll., 1998
Contrôle spinal nociceptif (inflammation périphérique)	Corne dorsale de la moelle épinière	Analgsie	Drew et coll., 2000
Épilepsie	Hippocampe	Réduction	Corcoran et coll., 1973
Transmission GABAergique	Corpus striatum Rostral ventral medulla (raphe magnus) Globus pallidus Aire périaqueducule grise Hippocampe Substance noire reticulata Noyau accumbens Cellule de Purkinje	Inhibition	Szabo et coll., 1998 ; Vaughan et coll., 1999, 2000 ; Katona et coll., 1999 ; Chan et coll., 1998 ; Hoffman et Lupica, 2001, 2000 ; Takahashi et Linden, 2000 ; Irving et coll., 2000 ; Hajos et coll., 2000 ; Maneuf et coll., 1996 ; Manzoni et Bockaert, 2001
Libération de dopamine	Tranches de striatum et noyau accumbens	Pas d'effet	Szabo et coll., 1999
	Noyau accumbens (<i>in vivo</i>)	Augmentation	Tanda et coll., 1997
	Cortex préfrontal (<i>in vivo</i>)	Augmentation	Chen et coll., 1990
Libération d'acétylcholine	Cortex préfrontal /hippocampe (<i>in vivo</i>)	Augmentation	Acquas et coll., 2000
	Cortex préfrontal /hippocampe	Inhibition	Gessa et coll., 1998 ; Carta et coll., 1998
	Tranches d'hippocampe	Inhibition Inhibition	Gifford et Ashby, 1996 ; Gifford et coll., 2000
	Synaptosomes (hippocampe et cortex)		
Transmission glutamatergique	Plexus myentérique	Inhibition	Roth et coll., 1973
	Culture d'hippocampe	Inhibition	Kim et Thayer, 2000 ; Shen et coll., 1996 ; Shen et Thayer, 1999 ; Sullivan, 1999 ;
	Voie perforante/gyrus denté	Inhibition	Kirby et coll., 1995
	Aire périaqueducule	Inhibition	Vaughan et coll., 2000
	Substance noire reticulata	Inhibition	Szabo et coll., 2000 ; Sanudo-Pena et Walker, 1997
	Noyau accumbens	Inhibition	Robbe et coll., 2001
	Cervelet	Dépression à long terme	Takahashi et Linden, 2000 ; Levenes et coll., 1998
	Cortex préfrontal	Inhibition	Auclair et coll., 2000
	Hippocampe (CA3-CA1)	Inhibition	Terranova et coll., 1995 ; Stella et coll., 1997 ; Collins et coll., 1994 ; Al-Hayani et Davies, 2000 ; Ameri et coll., 1999

récepteurs au cours de la vie en réponse à des stimuli hormonaux (stress, cycle menstruel...).

Au niveau de l'axe hypothalamohypophysosurrénalien, les cannabinoïdes augmentent les taux hypophysaire et plasmatique de CRF (facteur libérateur de la corticotrophine), d'ACTH (corticotrophine) et de corticostéone, toutes hormones participant à la réponse au stress, de manière aiguë (Manzanares et coll., 1999). De plus, un traitement prolongé par les cannabinoïdes entraîne une augmentation des ARN messagers codant pour le CRF, ce qui suggère la participation des hormones du stress aux effets à long terme des cannabinoïdes (Corchero et coll., 1999a et b).

Il semble que les effets des cannabinoïdes exogènes et endogènes puissent être modulés par l'état hormonal de chaque individu et que, en retour, les récepteurs CB1 et les endocannabinoïdes soient capables de réguler l'activité hormonale. Il semble donc essentiel de poursuivre l'étude du rôle des récepteurs CB1 et des endocannabinoïdes dans les structures cérébrales importantes gouvernant la mémoire, la cognition, la récompense, la douleur et la motricité en tenant compte des différences interindividuelles liées aux systèmes endocriniens (comparaison mâle femelle, cycle menstruel, dérèglements hormonaux, effets du stress...).

Conséquences sur le système nerveux central d'un traitement chronique par les cannabinoïdes

Un élément essentiel à l'évaluation des effets des dérivés du cannabis est la compréhension des conséquences de la consommation chronique des cannabinoïdes. Le fait que le sevrage de cannabinoïdes n'entraîne pas de signes somatiques comme il est observé au cours des sevrages des opiacés, de l'alcool ou des benzodiazépines, ainsi que l'absence de neurotoxicité des dérivés du cannabis n'excluent pas que l'exposition régulière aux cannabinoïdes puisse être à l'origine de modifications adaptatives durables du système nerveux central.

Dans la grande majorité des travaux effectués à ce jour (chez les rongeurs principalement), les doses de cannabinoïdes utilisées sont de plusieurs ordres de grandeurs supérieures aux quantités consommées par des utilisateurs expérimentés. Ainsi, un traitement par du Δ^9 -THC à la dose de 10 mg/kg/2 fois par jour correspond à la quantité de principe actif contenue dans 575 cigarettes de cannabis ; ces traitements sont donc sans commune mesure avec les quantités consommées, même par d'éventuels « gros » consommateurs. Dans la plupart de ces expériences, les altérations biologiques observées peuvent être attribuées aux conséquences secondaires des effets délétères (médiés par les récepteurs CB1) des très hautes doses de cannabinoïdes utilisées : catalepsie et hypothermie peuvent être à l'origine de très nombreuses réponses adaptatives, sans relation avec les effets propres des cannabinoïdes.

Ces réserves étant faites, on peut néanmoins noter que le traitement prolongé par des doses considérables d'agonistes naturels ou synthétiques des récepteurs cannabinoïdes entraîne des adaptations de l'expression des récepteurs aux cannabinoïdes (diminution de leur expression membranaire puis retour à la normale), de l'activité des systèmes de transduction des récepteurs CB1 (la voie de l'adénylate cyclase en particulier) et de certains peptides endogènes (tableau 15.III).

Tableau 15.III : Conséquences sur le système nerveux central d'un traitement répété par les cannabinoïdes

Références	Traitement (molécule, dose, durée)	Effets
Mailleux et Vanderhaegen, 1994 ; Manzanares et coll., 1998	THC 5 à 10 mg/kg/j 21 jours	↗ ARNm de la substance P et de la proenképhaline dans le striatum, l'hypothalamus et le noyau accumbens
Rubino et coll., 1994	CP55940 0,4 mg/kg/j 11 jours	↘ (33 %) des ARNm des CB1r dans le striatum accompagnée d'une ↘ des effets hypolocomoteurs des cannabinoïdes
Romero et coll., 1995	THC 5 mg/kg/j Anandamide 3 mg/kg/j 5 jours	↘ des sites de liaison CB1 dans le striatum et ↗ dans l'hippocampe et le cervelet
Romero et coll., 1997, 1998a et b	THC 10 mg/kg/j 5 jours	↘ des sites de liaison CB1 dans le cervelet, l'hippocampe, le striatum, le noyau accumbens, l'amygdale, le cortex...
Zhuang et coll., 1998	THC 10 mg/kg/j Jusqu'à 21 jours	Après 21 jours de traitement tous les niveaux d'ARNm CB1 sont de nouveau normaux
Rubino et coll., 1997	CP55940 0,4 mg/kg/j 11 jours	↘ des ARNm des protéines G de transduction
Rodriguez de Fonseca et coll., 1997	HU210 0,1 mg/kg/j 14 jours	Le sevrage précipité est accompagné d'une forte ↗ du taux de CRF dans l'amygdale
Tzavara et coll., 2000	THC 10-20 mg/kg, 2 X j 6 jours	Le sevrage précipité est accompagné d'une forte ↗ de l'activité adénylate cyclase dans le cervelet
Rubino et coll., 2000	THC 15 mg/kg, 2 X j 6 jours	↘ de la liaison aux récepteurs CB1 ↗ de l'activité adénylate cyclase dans le cervelet, striatum et cortex
Diana et coll., 1998b ; Wu et French, 2000	THC 15 mg/kg, 2 X j 6 jours	↘ de l'activité des neurones dopaminergiques de la voie mésolimbique lors du sevrage
Kittler et coll., 2000	THC 10 mg/kg/j 1,7 ou 21 jours	Modification de l'expression de 49 gènes sur 24 456 étudiés dans l'hippocampe de rat

THC : Δ^9 -THC ; CRF : *corticotropin releasing factor*.

Le type de mesures biochimiques effectuées ne permet pas de présager des conséquences du traitement par les cannabinoïdes sur la transmission synaptique ou la physiologie cérébrale. Les rares études *in vivo* montrent une réduction de l'activité des cellules dopaminergiques de la voie mésolimbique de la récompense lors du sevrage (spontané ou précipité) des cannabinoïdes. Cet effet pourrait participer, en conjonction avec les actions sur les systèmes endocrines (« hormones du stress » en particulier), aux difficultés (irritabilité passagère, troubles du sommeil...) observées chez une minorité d'utilisateurs réguliers lors de la cessation de la prise de cannabis.

En conclusion, les récepteurs CB1 sont présents de manière hétérogène dans le système nerveux central et leur distribution est corrélée aux effets comportementaux des cannabinoïdes sur la mémoire, la perception sensorielle et le contrôle des mouvements. L'activation des récepteurs CB1 entraîne une diminution de l'activité neuronale et de la libération de neurotransmetteur, qui se traduit par une mise sous silence transitoire des neurones et synapses exprimant les récepteurs CB1. Toutefois, cette diminution d'activité peut se solder par une action finalement activatrice lorsque le type de neurones concernés est impliqué dans une voie inhibitrice. Les effets physiologiques des cannabinoïdes sur le fonctionnement cérébral ne peuvent donc être évalués qu'en tenant compte de l'ensemble des circuits synaptiques.

BIBLIOGRAPHIE

- ACQUAS E, PISANU A, MARROCU P, DI CHIARA G. Cannabinoid CB(1) receptor agonists increase rat cortical and hippocampal acetylcholine release in vivo. *Eur J Pharmacol* 2000, **401** : 179-185
- AL-HAYANI A, DAVIES SN. Cannabinoid receptor mediated inhibition of excitatory synaptic transmission in the rat hippocampal slice is developmentally regulated. *Br J Pharmacol* 2000, **131** : 663-665
- AMERI A, WILHELM A, SIMMET T. Effects of the endogenous cannabinoid, anandamide, on neuronal activity in rat hippocampal slices. *Br J Pharmacol* 1999, **126** : 1831-1839
- AUCLAIR N, OTANI S, SOUBRIE, CREPEL F. Cannabinoids modulate synaptic strength and plasticity at glutamatergic synapses of rat prefrontal cortex pyramidal neurons. *J Neurophysiol* 2000, **83** : 3287-3293
- CALIGNANO A, LA RANA G, GIUFFRIDA A, PIOMELLI D. Control of pain initiation by endogenous cannabinoids. *Nature* 1998, **394** : 277-281
- CARTA G, NAVA F, GESSA GL. Inhibition of hippocampal acetylcholine release after acute and repeated Delta9-tetrahydrocannabinol in rats. *Brain Res* 1998, **809** : 1-4
- CHAN GC, HINDS TR, IMPEY S, STORM DR. Hippocampal neurotoxicity of Delta9-tetrahydrocannabinol. *J Neurosci* 1998, **18** : 5322-5332

- CHEN JP, PAREDES W, LI J, SMITH D, LOWINSON J et coll. Delta 9-tetrahydrocannabinol produces naloxone-blockable enhancement of presynaptic basal dopamine efflux in nucleus accumbens of conscious, freely-moving rats as measured by intracerebral microdialysis. *Psychopharmacology* 1990, **102** : 156-162
- COLLINS DR, PERTWEE RG, DAVIES SN. The action of synthetic cannabinoids on the induction of long-term potentiation in the rat hippocampal slice. *Eur J Pharmacol* 1994, **259** : R7-R8
- CORCHERO J, FUENTES JA, MANZANARES J. Chronic treatment with CP-55,940 regulates corticotropin releasing factor and proopiomelanocortin gene expression in the hypothalamus and pituitary gland of the rat. *Life Sci* 1999a, **64** : 905-911
- CORCHERO J, MANZANARES J, FUENTES JA. Repeated administration of delta9-tetrahydrocannabinol produces a differential time related responsiveness on proenkephalin, proopiomelanocortin and corticotropin releasing factor gene expression in the hypothalamus and pituitary gland of the rat. *Neuropharmacology* 1999b, **38** : 433-439
- CORCORAN ME, MCCAUGHRAN JA JR, WADA JA. Acute antiepileptic effects of 9-tetrahydrocannabinol in rats with kindled seizures. *Exp Neurol* 1973, **40** : 471-483
- DAS SK, PARIA BC, CHAKRABORTY I, DEY SK. Cannabinoid ligand-receptor signaling in the mouse uterus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, **92** : 4332-4336
- DIANA M, MELIS M, GESSA GL. Increase in meso-prefrontal dopaminergic activity after stimulation of CB1 receptors by cannabinoids. *Eur J Neurosci* 1998a, **10** : 2825-2830
- DIANA M, MELIS M, MUNTONI AL, GESSA GL. Mesolimbic dopaminergic decline after cannabinoid withdrawal. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998b, **95** : 10269-10273
- 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
- FERRARI F, OTTANI A, GIULIANI D. Inhibitory effects of the cannabinoid agonist HU 210 on rat sexual behaviour. *Physiol Behav* 2000, **69** : 547-554
- FRENCH ED, DILLON K, WU X. Cannabinoids excite dopamine neurons in the ventral tegmentum and substantia nigra. *Neuroreport* 1997, **8** : 649-652
- FRENCH ED. Delta9-Tetrahydrocannabinol excites rat VTA dopamine neurons through activation of cannabinoid CB1 but not opioid receptors. *Neurosci Lett* 1997, **226** : 159-162
- GERARD CM, MOLLEREAU C, VASSART G, PARMENTIER M. Molecular cloning of a human cannabinoid receptor which is also expressed in testis. *Biochem J* 1991, **279** : 129-134
- GESSA GL, CASU MA, CARTA G, MASCIA MS. Cannabinoids decrease acetylcholine release in the medial-prefrontal cortex and hippocampus, reversal by SR 141716A. *Eur J Pharmacol* 1998, **355** : 119-124
- GIFFORD AN, ASHBY CR JR. Electrically evoked acetylcholine release from hippocampal slices is inhibited by the cannabinoid receptor agonist, WIN 55212-2, and is potentiated by the cannabinoid antagonist, SR 141716A. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **277** : 1431-1436

- GIFFORD AN, BRUNEUS M, GATLEY SJ, VOLKOW ND. Cannabinoid receptor-mediated inhibition of acetylcholine release from hippocampal and cortical synaptosomes. *Br J Pharmacol* 2000, **131** : 645-650
- GIFFORD AN, GARDNER EL, ASHBY CR JR. The effect of intravenous administration of delta-9-tetrahydrocannabinol on the activity of A10 dopamine neurons recorded in vivo in anesthetized rats. *Neuropsychobiology* 1997, **36** : 96-99
- GONZALEZ S, BISOGNO T, WENGER T, MANZANARES J, MILONE A et coll. Sex steroid influence on cannabinoid CB(1) receptor mRNA and endocannabinoid levels in the anterior pituitary gland. *Biochem Biophys Res Commun* 2000, **270** : 260-266
- HAJOS N, KATONA I, NAIEM SS, MACKIE K, LEDENT C et coll. Cannabinoids inhibit hippocampal GABAergic transmission and network oscillations. *Eur J Neurosci* 2000, **12** : 3239-3249
- HERKENHAM M, LYNN AB, LITTLE MD, JOHNSON MR, MELVIN LS et coll. Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990, **87** : 1932-1936
- HERKENHAM M. Cannabinoid receptor localization in brain : relationship to motor and reward systems. *Ann N Y Acad Sci* 1992, **654** : 19-32
- HIMMI T, PERRIN J, EL OUAZZANI T, ORSINI JC. Neuronal responses to cannabinoid receptor ligands in the solitary tract nucleus. *Eur J Pharmacol* 1998, **359** : 49-54
- HOFFMAN AF, LUPICA CR. Direct actions of cannabinoids on synaptic transmission in the nucleus accumbens : A comparison with opioids. *J Neurophysiol* 2001, **85** : 72-83
- HOFFMAN AF, LUPICA CR. Mechanisms of cannabinoid inhibition of GABA(A) synaptic transmission in the hippocampus. *J Neurosci* 2000, **20** : 2470-2479
- 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 hybridization study. *Neuroscience* 1999, **90** : 923-931
- IRVING AJ, COUTTS AA, HARVEY J, RAE MG, MACKIE K et coll. Functional expression of cell surface cannabinoid CB(1) receptors on presynaptic inhibitory terminals in cultured rat hippocampal neurons. *Neuroscience* 2000, **98** : 253-262
- KATONA I, SPERLAGH B, SIK A, KAFALVI A, VIZI ES et coll. Presynaptically located CB1 cannabinoid receptors regulate GABA release from axon terminals of specific hippocampal interneurons. *J Neurosci* 1999, **19** : 4544-4558
- KIM DJ, THAYER SA. Activation of CB1 cannabinoid receptors inhibits neurotransmitter release from identified synaptic sites in rat hippocampal cultures. *Brain Res* 2000, **852** : 398-405
- KIRBY MT, HAMPSON RE, DEADWYLER SA. Cannabinoids selectively decrease paired-pulse facilitation of perforant path synaptic potentials in the dentate gyrus in vitro. *Brain Res* 1995, **688** : 114-120
- KITTLER JT, GRIGORENKO EV, CLAYTON C, ZHUANG SY, BUNDEY SC et coll. Large-scale analysis of gene expression changes during acute and chronic exposure to Delta9-THC in rats. *Physiol Genomics* 2000, **3** : 175-185
- KREITZER AC, REGEHR WG. Cerebellar depolarization-induced suppression of inhibition is mediated by endogenous cannabinoids. *J Neurosci* 2001, **21** : RC174

LEVENES C, DANIEL H, SOUBRIE P, CREPEL F. Cannabinoids decrease excitatory synaptic transmission and impair long-term depression in rat cerebellar Purkinje cells. *J Physiol* 1998, **510** : 867-879

MAEJIMA T, OHNO-SHOSAKU T, KANO M. Endogenous cannabinoid as a retrograde messenger from depolarized postsynaptic neurons to presynaptic terminals. *Neurosci Res* 2001, **40** : 205-210

MAILLEUX P, VANDERHAEGHEN JJ. Delta-9-Tetrahydrocannabinol regulates substance P and enkephalin mRNAs levels in the caudate-putamen. *Eur J Pharmacol* 1994, **267** : R1-R3

MANEUF YP, CROSSMAN AR, BROTCHE JM. Modulation of GABAergic transmission in the globus pallidus by the synthetic cannabinoid WIN 55,212-2. *Synapse* 1996, **22** : 382-385

MANZANARES J, CORCHERO J, FUENTES JA. Opioid and cannabinoid receptor-mediated regulation of the increase in adrenocorticotropin hormone and corticosterone plasma concentrations induced by central administration of delta(9)-tetrahydrocannabinol in rats. *Brain Res* 1999, **839** : 173-179

MANZANARES J, CORCHERO J, ROMERO J, FERNANDEZ-RUIZ JJ, RAMOS JA, FUENTES JA. Chronic administration of cannabinoids regulates proenkephalin mRNA levels in selected regions of the rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 1998, **55** : 126-132

MANZONI OJ, BOCKAERT J. Cannabinoids inhibit GABAergic synaptic transmission in mice nucleus accumbens. *Eur J Pharmacol* 2001, **412** : R3-R5

MARSICANO G, LUTZ B. Expression of the cannabinoid receptor CB1 in distinct neuronal subpopulations in the adult mouse forebrain. *Eur J Neurosci* 1999, **11** : 4213-4225

MATSUDA LA, BONNER TI, LOLAIT SJ. Localization of cannabinoid receptor mRNA in rat brain. *J Comp Neurol* 1993, **327** : 535-550

MATSUDA LA, LOLAIT SJ, BROWNSTEIN MJ, YOUNG AC, BONNER TI. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. *Nature* 1990, **346** : 561-564

OHNO-SHOZAKU T, MAEJIMA T, KANO M. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signals from depolarized postsynaptic neurons to presynaptic terminals. *Neuron* 2001, **29** : 729-738

RINALDI-CARMONA M, PIALOT F, CONGY C, REDON E, BARTH F et coll. Characterization and distribution of binding sites for [3H]-SR 141716A, a selective brain (CB1) cannabinoid receptor antagonist, in rodent brain. *Life Sci* 1996, **58** : 1239-1247

ROBBE D, ALONSO G, DUCHAMP F, BOCKAERT J, MANZONI OJ. Localization and mechanisms of action of cannabinoid receptors at the glutamatergic synapses of the mouse nucleus accumbens. *J Neurosci* 2001, **21** : 109-116

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

RODRIGUEZ DE FONSECA F, FERNANDEZ-RUIZ JJ, MURPHY LL, CEBEIRA M, STEGER RW et coll. Acute effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on dopaminergic activity in several rat brain areas. *Pharmacol Biochem Behav* 1992, **42** : 269-275

ROMERO J, BERRENDERO F, GARCIA-GIL L, RAMOS JA, FERNANDEZ-RUIZ JJ. Cannabinoid receptor and WIN-55,212-2-stimulated [³⁵S]GTP gamma S binding and cannabinoid receptor mRNA levels in the basal ganglia and the cerebellum of adult male rats chronically exposed to delta 9-tetrahydrocannabinol. *J Mol Neurosci* 1998a, **11** : 109-119

ROMERO J, BERRENDERO F, MANZANARES J, PEREZ A, CORCHERO J et coll. Time-course of the cannabinoid receptor down-regulation in the adult rat brain caused by repeated exposure to delta9-tetrahydrocannabinol. *Synapse* 1998b, **30** : 298-308

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 delta 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 delta9-tetrahydrocannabinol on cannabinoid receptor binding and mRNA levels in several rat brain regions. *Brain Res Mol Brain Res* 1997, **46** : 100-108

ROQUES B. La dangerosité des drogues. Rapport au secrétariat d'État à la Santé. Odile Jacob éd, 1999

ROTH WT, GALANTER M, WEINGARTNER H, VAUGHAN TB, WYATT RJ. Marijuana and synthetic 9-trans-tetrahydrocannabinol : some effects on the auditory evoked response and background EEG in humans. *Biol Psychiatry* 1973, **6** : 221-233

RUBINO T, MASSI P, PATRINI G, VENIER I, GIAGNONI G, PAROLARO D. Chronic CP-55,940 alters cannabinoid receptor mRNA in the rat brain : an in situ hybridization study. *Neuroreport* 1994, **5** : 2493-2496

RUBINO T, PATRINI G, PARENTI M, MASSI P, PAROLARO D. Chronic treatment with a synthetic cannabinoid CP-55,940 alters G-protein expression in the rat central nervous system. *Brain Res Mol Brain Res* 1997, **44** : 191-197

RUBINO T, VIGANO D, MASSI P, SPINELLO M, ZAGATO E et coll. Chronic delta-9-tetrahydrocannabinol treatment increases cAMP levels and cAMP-dependent protein kinase activity in some rat brain regions. *Neuropharmacology* 2000, **39** : 1331-1336

SANUDO-PENA MC, WALKER JM. Role of the subthalamic nucleus in cannabinoid actions in the substantia nigra of the rat. *J Neurophysiol* 1997, **77** : 1635-1638

SHEN M, PISER TM, SEYBOLD VS, THAYER SA. Cannabinoid receptor agonists inhibit glutamatergic synaptic transmission in rat hippocampal cultures. *J Neurosci* 1996, **16** : 4322-4334

SHEN M, THAYER SA. Delta9-tetrahydrocannabinol acts as a partial agonist to modulate glutamatergic synaptic transmission between rat hippocampal neurons in culture. *Mol Pharmacol* 1999, **55** : 8-13

STELLA N, SCHWEITZER P, PIOMELLI D. A second endogenous cannabinoid that modulates long-term potentiation. *Nature* 1997, **388** : 773-778

SULLIVAN JM. Mechanisms of cannabinoid-receptor-mediated inhibition of synaptic transmission in cultured hippocampal pyramidal neurons. *J Neurophysiol* 1999, **82** :

- SZABO B, DORNER L, PFREUNDTNER C, NORENBORG W, STARKE K. Inhibition of GABAergic inhibitory postsynaptic currents by cannabinoids in rat corpus striatum. *Neuroscience* 1998, **85** : 395-403
- SZABO B, MULLER T, KOCH H. Effects of cannabinoids on dopamine release in the corpus striatum and the nucleus accumbens in vitro. *J Neurochem* 1999, **73** : 1084-1089
- SZABO B, WALLMICHRAH I, MATHONIA P, PFREUNDTNER C. Cannabinoids inhibit excitatory neurotransmission in the substantia nigra pars reticulata. *Neuroscience* 2000, **97** : 89-97
- TAKAHASHI KA, LINDEN DJ. Cannabinoid receptor modulation of synapses received by cerebellar Purkinje cells. *J Neurophysiol* 2000, **83** : 1167-80
- TANDA G, LODDO P, DI CHIARA G. Dependence of mesolimbic dopamine transmission on delta9-tetrahydrocannabinol. *Eur J Pharmacol* 1999, **376** : 23-26
- TANDA G, PONTIERI FE, DI CHIARA G. Cannabinoid and heroin activation of mesolimbic dopamine transmission by a common mu1 opioid receptor mechanism. *Science* 1997, **276** : 2048-2050
- TERRANOVA JP, MICHAUD JC, LE FUR G, SOUBRIE P. Inhibition of long-term potentiation in rat hippocampal slices by anandamide and WIN55212-2 : reversal by SR141716 A, a selective antagonist of CB1 cannabinoid receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1995, **352** : 576-579
- TSOU K, BROWN S, SANUDO-PENA MC, MACKIE K, WALKER JM. Immunohistochemical distribution of cannabinoid CB1 receptors in the rat central nervous system. *Neuroscience* 1998, **83** : 393-411
- TSOU K, MACKIE K, SANUDO-PENA MC, WALKER JM. Cannabinoid CB1 receptors are localized primarily on cholecystikinin-containing GABAergic interneurons in the rat hippocampal formation. *Neuroscience* 1999, **93** : 969-975
- TZAVARA ET, 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
- VAUGHAN CW, CONNOR M, BAGLEY EE, CHRISTIE MJ. Actions of cannabinoids on membrane properties and synaptic transmission in rat periaqueductal grey neurons in vitro. *Mol Pharmacol* 2000, **57** : 288-295
- 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
- WESTLAKE TM, HOWLETT AC, BONNER TI, MATSUDA LA, HERKENHAM M. Cannabinoid receptor binding and messenger RNA expression in human brain : an in vitro receptor autoradiography and in situ hybridization histochemistry study of normal aged and Alzheimer's brains. *Neuroscience* 1994, **63** : 637-652
- WU X, FRENCH ED. Effects of chronic delta9-tetrahydrocannabinol on rat midbrain dopamine neurons : an electrophysiological assessment. *Neuropharmacology* 2000, **39** : 391-398

YOUSIF MH, ORIOWO MA. Inhibitory effects of cannabinoid receptor ligands on electrically-evoked responses in rat isolated tracheal ring segments. *Pharmacol Res* 1999, **40** : 415-421

WILSON RI, NICOLL RA. Endogenous cannabinoids mediate retrograde signalling at hippocampal synapses. *Nature* 2001, **410** : 588-592

WILSON RI, KUNOS G, NICOLL RA. Presynaptic specificity of endocannabinoid signaling in the hippocampus. *Neuron* 2001, **31** : 453-462

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

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

ZYGMUNT PM, PETERSSON J, ANDERSSON DA, CHUANG H, SORGARD M et coll. Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide. *Nature* 1999, **400** : 452-457