

16

Modèles animaux pour l'étude de la préférence et de la dépendance

Un modèle parfait répliquant point par point l'alcoolisme humain n'existe pas, pas plus que pour la plupart des désordres neurobiologiques et comportementaux qui ne relèvent pas de mutations génétiques singulières.

Néanmoins, au cours des vingt dernières années ont été développés des modèles animaux présentant des analogies claires et pertinentes, révélant des aspects fort semblables au processus complexe menant à une alcoolisation importante. Ces modèles animaux apportent un éclairage particulier sur l'alcoolisme et permettent d'établir de nouvelles hypothèses de travail pouvant être testées de prime abord chez l'animal (Cicero, 1979). La validité de ces modèles animaux de consommation a longtemps été mise en doute, principalement parce que les modèles de consommation existants n'aboutissaient pas à des taux d'alcoolémie sanguine significatifs, à moins d'élaborer des manipulations expérimentales extrêmes comme la réduction de poids ou l'induction d'une polydipsie.

Modèles animaux étudiant la préférence pour une boisson alcoolisée

Les modèles animaux étudiés proviennent soit de lignées génétiquement sélectionnés pour leur préférence envers l'alcool, soit d'animaux ayant acquis cette préférence par apprentissage.

Modèle génétique

En 1940, certains chercheurs (Richter et Campbell, 1940) ont observé que certains rongeurs présentaient une préférence pour des solutions alcoolisées et que cette préférence pouvait être génétiquement influencée. Depuis, plusieurs souches de rats génétiquement sélectionnés ont été créées.

La procédure de sélection est identique pour toutes les lignées. Un grand groupe de rats effectue un libre choix entre deux bouteilles, l'une contenant de

l'eau et l'autre de l'eau additionnée d'alcool pour arriver à une concentration comprise entre 8 % et 12 % d'alcool. Les rats sont logés individuellement, les deux bouteilles sont placées sans discontinuité dans les cages pendant plusieurs semaines. La position des bouteilles est modifiée régulièrement et le volume des deux liquides consommés est relevé quotidiennement. La nourriture est présentée *ad libitum*. Les mâles et les femelles présentant une préférence élevée pour la solution alcoolisée sont alors couplés ; les mâles et les femelles avec une préférence nette pour l'eau sont également couplés, pour former le début des lignées d'animaux préférants et non préférants. Les générations suivantes sont couplées de la même manière pour former des lignées dont la consommation d'une boisson alcoolisée entre 8 % et 12 % est totalement divergente. Ces procédures de sélection génétique, à partir du seul phénotype de la préférence pour une consommation volontaire d'alcool ou d'eau, ont été développées à partir de rongeurs et plus particulièrement de rats. À ce jour, cinq grandes lignées de rats préférants et de rats non préférants envers l'alcool ont été établies par cette technique de reproduction sélective :

- UChB-UChA - *University of Chile B and A* (Chili) (Mardones et Segovia-Riquelme, 1983) ;
- AA-ANA - *Alko alcohol-Alko non alcohol* (Finlande) (Eriksson, 1968) ;
- HAD-LAD - *High-Low alcohol drinking* (États-Unis) (Gongwer et coll., 1989 ; Li et coll., 1993) ;
- P-NP - *Preferring-Non preferring* (États-Unis) (Lumeng et coll., 1977) ;
- SP-SNP - *Sardinian preferring-Sardinian non preferring* (Italie) (Fadda et coll., 1989).

Chez le rongeur, la préférence pour l'alcool est définie en grammes d'alcool/kg/jour et en pourcentage de la solution d'alcool consommée par rapport à la consommation totale de liquide. L'utilisation de ces deux critères tient donc compte du poids de l'animal et de sa consommation globale de liquide. Généralement, les lignées préférantes consomment plus de solution alcoolisée que d'eau et ingèrent ainsi plus ou moins 8 g/kg/jour d'alcool (Lumeng et coll. 1995). Néanmoins, ces lignées phénotypiquement sélectionnées à partir d'une consommation d'alcool supérieure à la norme de l'espèce varient entre elles pour d'autres caractéristiques associées également à la prise d'alcool. Ainsi, la consommation d'alcool de la lignée P n'est pas influencée par la présentation simultanée d'une solution édulcorée ou chocolatée (Lankford et coll., 1991), alors que les lignées HAD (Lankford et Myers, 1994) et SP (Colombo et coll., 1997) réduisent leur prise d'alcool de 70 % si une de ces dernières solutions douces leur est présentée en même temps que la solution alcoolisée. Par ailleurs, ces lignées se comportent différemment vis-à-vis de l'alcool (figure 16.1) si celui-ci est accessible à demeure ou si un travail est demandé en vue de son obtention (Samson et coll., 1998).

Ces lignées de rats, génétiquement sélectionnées pour leur préférence pour l'alcool, varient entre elles pour une série de caractéristiques qui, séparément, augmentent chacune la préférence, à savoir :

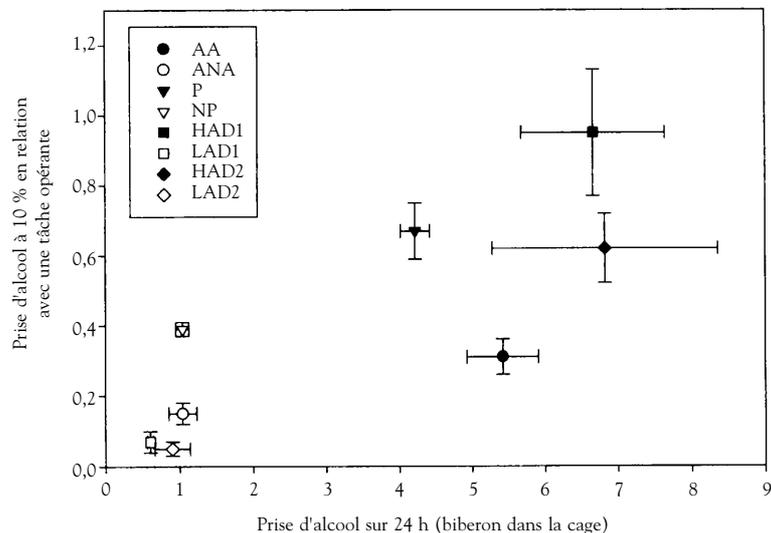


Figure 16.1 : Relation entre la consommation d'alcool 10 % lorsque le biberon est dans la cage (en abscisse) et lorsque le rat doit effectuer une tâche opérante pour obtenir l'alcool pendant un accès limité à 30 minutes (en ordonnée) (d'après Samson et coll., 1998)

Les symboles rappellent les différentes lignées de rats préférants et non préférants envers l'alcool. Elles divergent largement entre elles et au sein d'une même lignée, la relation entre ces types de mesure est divergente.

- la sensibilité initiale à l'alcool ;
- le niveau d'anxiété ;
- le taux de base des neurotransmetteurs cérébraux.

Ceci suggère que des génotypes différents contrôlent la préférence pour l'alcool et que la contribution de chaque génotype varie selon les lignées sélectionnées. Un nombre important d'études ont approfondi les différences neurobiologiques existant entre les rongeurs préférants et non préférants envers l'alcool. L'hypothèse sous-jacente guidant ces études est qu'il existe une relation directe entre la consommation d'alcool des différentes lignées de rongeurs préférants et les différences correspondantes au niveau du fonctionnement neurobiologique du SNC (système nerveux central). Le tableau 16.I résume les différences essentielles des principaux systèmes de neurotransmission entre rongeurs préférants et non préférants.

Comme on le constate, il n'existe pas de différence univoque associée à la préférence envers l'alcool, ce qui suggère que cette préférence dépend de mécanismes fort complexes au niveau du SNC et met en action beaucoup de chaînons neurobiologiques interdépendants. En effet, une modification ou même une légère altération de l'un de ces chaînons peut induire une consommation d'alcool. Les facteurs postingestifs sont par ailleurs très mal connus. Le

Tableau 16.1 : Différences neurobiologiques principales entre les lignées préférantes et non préférantes envers l'alcool (d'après McBride et Li, 1998)

Systèmes de neurotransmission et récepteurs	Différences
Système sérotoninergique (5-HT)	
Innervation 5-HT	NP > P ; LAD > HAD ; AA = ANA
récepteur post-synaptique 5-HT _{1A}	P > NP ; HAD = LAD ; AA = ANA ; W > FH
récepteur 5-HT _{1B}	NP > P
récepteur 5-HT ₂	NP > P ; HAD = LAD ; AA = ANA ; FH > W
récepteur 5-HT _{2C}	P > NP
récepteur 5-HT ₃	P = NP
Système dopaminergique (DA)	
Innervation DA	NP > P ; LAD > HAD ; DBA > C57 ; AA = ANA ; sP = sNP
récepteur D ₁	sNP > sP ; P = NP ; HAD = LAD
récepteur D ₂	sNP > sP ; NP > P ; HAD = LAD ; AA = ANA
récepteur D ₃	P = NP ; HAD = LAD
Système gabaergique	
Innervation / noyau accumbens	P > NP ; HAD > LAD
Récepteur GABA _A	
réponse aux agonistes	P = NP ; AA = ANA
réponse aux benzodiazépines	P > NP ; AA > ANA
réponse aux barbituriques	P > NP
Système opioïde	
β-endorphines	ANA ≥ AA
met-enképhalines	C57 = DBA
récepteur mu-opioïde	P > NP (inverse dans HIP) ; AA > ANA ; C57 > DBA
récepteur delta-opioïde	AA > ANA ; C57 > DBA
récepteur kappa-opioïde	DBA > C57

NP : lignée *alcohol-nonpreferring* ; P : lignée *alcohol-preferring* ; LAD : lignée *low alcohol-drinking* ; HAD : lignée *high alcohol-drinking* ; AA : lignée *Alko alcohol* ; ANA : lignée *Alko nonalcohol* ; W : rats *Wistar* ; FH : rats *Fawn hooded* ; DBA : souche de souris DBA ; C57 : souche de souris C57BL/6 ; sNP : lignée *Sardinian alcohol nonpreferring* ; sP : lignée *Sardinian alcohol preferring* ; HIP : hippocampe.

goût, l'odeur, la valeur calorique, la polydipsie, l'alcool ou le métabolisme de l'acétaldéhyde sont quelques exemples de facteurs pouvant modifier largement la préférence. Il semble donc important que, dans les recherches futures sur les différences neurobiologiques entre lignées, un certain nombre de caractéristiques comportementales soient prises en compte comme par exemple le nombre, le temps et le volume des prises de boissons, le niveau d'anxiété, la recherche de nouveauté et d'autres comportements qui sont supposés associés à l'alcoolisme. Il ressort néanmoins de ce tableau qu'une faiblesse globale des systèmes sérotoninergiques et dopaminergiques peut être observée chez les animaux préférants.

L'étude de la sensibilité initiale et de la tolérance aiguë doit être particulièrement mentionnée. En effet, dans la majorité des lignées de rongeurs préférents, une faible sensibilité et une forte tolérance aux premières ingestions d'alcool sont observées (Tabakoff et Ritzmann, 1979 ; Erwin et coll., 1980 ; Spuhler et Deitrich, 1984 ; Marfaing-Jallat et Le Magnen, 1985 ; Lê et Kiianmaa, 1988). Ce constat rejoint l'observation, chez l'être humain, qu'une faible réponse aux effets de l'alcool s'avère être prédictive d'une forte alcoolisation future (Schuckit, 1994). Par ailleurs, des études systématiques effectuées actuellement chez le singe *Macaque fascicularis* (Vivian et coll., 2001) montrent que les mâles consomment plus d'alcool que les femelles, ce qui les rapproche de l'être humain, à l'opposé des rongeurs dont les femelles consomment toujours plus que les mâles.

Modèles de préférence par apprentissage

Une préférence pour l'alcool peut également être obtenue par apprentissage. L'obtention d'alcool est associée soit à une quantité de travail donnée, soit à un environnement particulier.

Apprentissage de type skinnerien

L'animal s'auto-administre par voie orale, intragastrique (Waller et coll., 1984 ; Murphy et coll., 1988) ou même intracérébrale (Gatto et coll., 1994) une quantité de plus en plus importante d'alcool. L'alcool est alors utilisé comme un renforcement positif et la quantité d'alcool consommée sera reliée à la quantité de travail requise pour obtenir l'alcool. Outre la préférence pour l'alcool, ces techniques classiques de renforcement évaluent la motivation de l'animal pour obtenir une substance dans des conditions strictement définies. Néanmoins, même si ces techniques montrent que l'alcool peut être utilisé comme renforcement positif et maintenir la motivation de l'animal dans un comportement donné, les doses d'alcool en g/kg/jour restent faibles et en tout cas inférieures aux quantités bues par les animaux génétiquement sélectionnés.

Apprentissage de type pavlovien et effet de privation

L'environnement peut également être utilisé pour évaluer l'impact attractif ou répulsif d'administrations répétées d'alcool. Pour ce faire, un environnement particulier est associé à des injections d'alcool répétées chaque jour. Après 8 à 10 jours, les animaux ont la possibilité de choisir l'environnement préalablement associé à l'alcool ou un environnement totalement indépendant. On peut ainsi ranger selon un axe attractif-répulsif les différentes doses d'alcool. Aucune dose d'alcool n'est attractive chez le rongeur et, à partir de 0,5 g/kg, l'alcool s'avère être de plus en plus répulsif (Cunningham, 1981 ; Van der Kooy et coll., 1983 ; Stewart et Grupp, 1986 ; Quertemont et coll., 1998).

Chez la souris, le rat et le singe, une forte consommation d'alcool est observée après une période d'abstinence forcée allant de cinq jours à plusieurs semaines

(Le Magnen, 1960 ; Sinclair, 1979 ; Kornet et coll., 1991 ; Salimov et Salimova, 1993 ; Wolffgramm et Heyne, 1995 ; Spanagel et coll., 1996 ; Heyser et coll., 1997), c'est « l'effet de privation ». Par exemple, des rats sont entraînés à appuyer sur un levier pour obtenir une solution alcoolisée (10 %) ou ont accès pendant un temps limité à cette solution. Ensuite, pendant une période de privation d'alcool de 5 jours à 8 semaines, seul un biberon non alcoolisé est accessible. Après cette période de privation, le biberon d'alcool est à nouveau accessible et on observe une augmentation temporaire (2 ou 3 jours, voire une semaine) mais importante de la consommation d'alcool par rapport au niveau de référence. L'amorçage d'une préférence à l'alcool après sevrage peut également être obtenue par un choc électrique appliqué aux pattes de l'animal (stress) ou par injection d'une faible dose d'alcool (Lê et coll., 1998). Cette augmentation transitoire de la consommation ne semble pas liée à la manifestation de signes de sevrage mais refléter la modification des propriétés pharmacologiques de l'alcool. Grâce à ce modèle, on arrive à élever la consommation des lignées non préférantes au niveau de celle des lignées préférantes. En revanche, l'effet de privation ne modifie pas la consommation des lignées préférantes (Rodd-Henricks et coll., 2001).

Ce dernier modèle montre clairement que tout modèle de préférence à l'alcool, génétiquement sélectionné ou acquis par apprentissage ou encore conditionné par l'environnement ne dépasse pas les limites d'oxydation enzymatiques de l'espèce étudiée, à savoir aux alentours de 7-8 g/kg/jour d'alcool chez le rongeur de laboratoire.

Modèles animaux étudiant la dépendance à une boisson alcoolisée

En 1936, dans un rapport publié en français dans les Comptes-rendus de la Société de biologie, Le Breton définissait la dépendance à l'alcool par la conjonction simultanée de deux caractéristiques plutôt que par la simple présence de signes tangibles d'un sevrage au retrait de l'alcool. Ces deux caractéristiques sont :

- la préférence claire pour l'alcool si l'animal a le choix entre alcool (10 %) et eau ;
- une consommation d'alcool supérieure à la capacité enzymatique d'oxydation naturelle de l'espèce.

Même chez les rongeurs génétiquement sélectionnés, ces deux caractéristiques ne se rencontrent pas conjointement. Pour ce faire, il faut établir une dépendance forcée chez l'animal.

Plusieurs protocoles expérimentaux ont été bâtis sur la présentation d'une boisson alcoolisée comme seule source de liquide (Lumeng et coll., 1977), édulcorée (Waller et coll., 1982), mélangée de manière isocalorique à la

nourriture (Frye et coll., 1983 ; Devaud et coll., 1995 ; Morrow et coll., 1992) ou même directement infusée dans l'estomac (Deutsch et Koopmans, 1973). Une dépendance forte avec syndrome de sevrage clair à l'arrêt de l'alcoolisation est obtenue par inhalation de vapeur d'alcool. Cette procédure, initiée par Le Bourhis en 1977, est une technique fiable et reproductible, qui induit des alcoolémies sanguines de 2 g/l de manière constante, c'est-à-dire nuit et jour, et donne naissance à un choix pour l'alcool (10 %) dans une situation de libre choix alcool-eau lorsque l'alcool est stoppé.

Ce protocole nécessite un mélange progressif eau-alcool dans lequel la teneur en alcool est augmentée tous les deux jours, la tolérance se développant. Après un mois passé à respirer ce mélange dans des chambres spécialement conçues, les modifications neuroadaptatives des rongeurs peuvent être estimées.

Dépendance et acide aminé neuroinhibiteur GABA

Ces techniques de dépendance forcée ont clairement mis en évidence la modification structurale d'un acide aminé neuroinhibiteur, le GABA, et plus particulièrement le récepteur GABA_A. Ce récepteur possède une structure peptidique pentamérique regroupant cinq sous-unités α , β , γ , δ et ϵ , composées à leur tour de plusieurs sous-unités (MacDonald et Olsen, 1994 ; Yeh et Grigorenko, 1995 ; Grobin et coll., 1998). L'exposition chronique à l'alcool modifie principalement la sous-unité α dans le cerveau mais de manière différente selon la région cérébrale envisagée (Grobin et coll., 1998 ; 2000).

Les systèmes mésolimbique et mésocortical montrent des variations souvent bi-directionnelles, des sous-unités α_1 et α_4 selon que l'on étudie :

- le noyau accumbens, structure impliquée dans les effets renforçants des drogues ;
- ou le noyau amygdalien, substrat du comportement émotionnel (Davis, 1997), lié à la prise de drogues ;
- et le cortex cérébral (Devaud et coll. 1997 ; Grobin et coll. 2000 ; Matthews et coll. 1998).

Ainsi, par exemple, une consommation chronique d'alcool induit une diminution d'expression de la sous-unité α_4 dans le noyau accumbens, le noyau amygdalien, alors qu'il induit l'inverse dans le cortex cérébral, et une diminution de la sous-unité α_1 dans l'amygdale et le cortex cérébral, sans effet au niveau de l'accumbens et du VTA (*ventral tegmental area*) (Papadeas et coll., 2001 ; Fritschy et coll. 1992 ; Zhang et coll. 1998). Cette différence d'expression des sous-unités α_1 et α_4 entre les systèmes mésolimbique et mésocortical montre bien les effets différents et loco-régionaux spécifiques de l'alcool pouvant expliquer les effets multiples et différents que celui-ci exerce. Ces modifications structurales et fonctionnelles des récepteurs GABA_A jouent un rôle prépondérant dans la dépendance à l'alcool. Ainsi, la stimulation de ces récepteurs GABA_A par la micro-injection intracérébrale d'un agoniste

GABAergique, directement au niveau de l'amygdale, diminue l'auto-administration d'alcool chez le rat dépendant (Roberts et coll. 1996). Cette réduction indique clairement que des modifications des récepteurs GABA_A situés dans les noyaux amygdaliens de rats dépendants à l'alcool modifient la valeur renforçante de l'alcool (Roberts et Koob, 1997).

Chez l'animal, parmi les drogues psychoactives, les drogues ayant pour cible ce même récepteur GABA_A, comme les barbituriques et les benzodiazépines, sont associées aux effets sédatifs et anxiolytiques de l'alcool en partageant les mêmes caractéristiques d'euphorie, de désinhibition, de sédation et de réduction d'anxiété.

Sevrage et acide aminé neuroexcitateur glutamate

Les animaux sevrés d'alcool après exposition chronique montrent une augmentation significative des comportements associés à l'anxiété, tels qu'ils sont mesurés dans le test d'interaction sociale (File et coll., 1989) ou le test du labyrinthe surélevé en forme de « plus » (Baldwin et coll., 1991 ; Rassnick et coll., 1993 ; Kampov-Polevoy et coll., 2000). L'état affectif désagréable induit est caractérisé par un déficit des circuits neuronaux provoquant le renforcement et une augmentation des comportements associés à l'anxiété (Koob, 1996).

Ce sont probablement ces changements neuroadaptatifs d'une exposition chronique à l'alcool qui induisent les changements émotionnels et affectifs qu'entraîne progressivement l'alcool. Bien que l'alcool ne possède pas de récepteur nerveux cible spécifique, les modifications de plusieurs sous-unités du récepteur GABA_A vont entraîner l'adaptation concomitante de la transmission neuroexcitatrice en l'augmentant, principalement par l'intermédiaire du glutamate et de son récepteur NMDA. En effet, la consommation chronique d'alcool modifie les sous-unités NR1 et NR2A du récepteur NMDA, en augmentant ces sous-unités spécifiques (Trevisan et coll., 1994), ce qui a pour effet d'augmenter la fonction neuroexcitatrice du récepteur NMDA (Chandler et coll., 1997). Tant que l'alcool reste présent de manière constante, cette situation d'équilibre cérébral se maintient. Néanmoins, la tolérance métabolique et nerveuse s'installant rapidement, les doses d'alcool doivent être augmentées pour garder cet état d'équilibre. Le retrait d'alcool produit alors une augmentation fort importante de glutamate extracellulaire dans le striatum (Rossetti et Carboni, 1995) et le noyau accumbens (Dahchour et coll., 1996), régions dans lesquelles une augmentation des sous-unités du récepteur au glutamate est observée lors de la consommation chronique d'alcool.

Lors du sevrage, le cerveau se trouve donc dans un état d'hypofonctionnement des acides aminés inhibiteurs et d'hyperfonctionnement réactionnel des acides aminés excitateurs. Cet état est ressenti par l'animal comme très désagréable. Ainsi, les rats s'auto-administrent de l'alcool pendant le sevrage

voient leurs taux de dopamine et de sérotonine remonter à un niveau normal, alors que les rats n'ayant pas cette possibilité ont un taux anormalement bas pour ces neurotransmetteurs (Weiss et coll., 1996). Cette chute importante de la dopamine intracérébrale pendant le sevrage est responsable de ce que certains auteurs ont appelé « anhédonie », c'est-à-dire un dysfonctionnement des sensations de plaisir (Koob et Le Moal, 1997). Dans tous les modèles animaux étudiés, l'alcool représente un moyen immédiat et efficace, à la fois pour gommer les signes physiques de sevrage et retrouver le renforcement positif ; c'est dire son attrait pendant le sevrage et l'abstinence prolongée.

Le sevrage induit des comportements associés à tout événement stressant (Koob et coll., 1994) et active plus particulièrement un neuropeptide, le CRF (*corticotropin releasing factor*), au niveau du noyau central de l'amygdale (Merlo-Pitch et coll., 1995). La sécrétion de ce neuropeptide au niveau des structures cérébrales du système limbique (Lee et Davis, 1997), responsable de l'expression du comportement émotionnel lors du sevrage (Chalmers et coll., 1995), en fait un candidat majeur pour la vulnérabilité à la rechute. Ce CRF, qui augmente significativement l'anxiété (Heinrichs et coll., 1997 ; Radulovic et coll., 1999), peut être bloqué par l'infusion d'antagonistes spécifiques au niveau de l'amygdale (Baldwin et coll. 1991 ; Menzaghi et coll., 1994). Ce neuropeptide est donc un agent clé de la réponse comportementale face aux émotions aversives induites par le sevrage.

Sevrages répétés et embrasement

Des sevrages répétés avec ingestion intermittente d'alcool mènent à un effet d'« embrasement » cérébral, appelé « *kindling* » (Ballenger et Post, 1978), caractérisé par une surexcitation cérébrale (Veatch et Gonzales, 1996), parallèlement à une réduction constante de l'inhibition effectuée par le récepteur GABA_A (Kang et coll., 1996), rendant les traitements d'autant plus délicats et hasardeux. Des rats subissant de tels sevrages répétés présentent un embrasement de leur activité épileptiforme et cet effet peut être bloqué par l'administration de diazépam, une drogue augmentant l'activité GABAergique (Ulrichsen et coll., 1995). Ces adaptations progressives de la neurochimie du cerveau, à la fois lors de la prise chronique d'alcool, mais surtout lors des sevrages répétés, montrent la puissance de l'alcool. En effet, la recherche utilisant l'animal montre qu'une première dépendance diminue les seuils suivants d'obtention de la dépendance (Kokka et coll., 1993). Les animaux subissant des sevrages répétés avec réalcoolisations répétées présentent également des signes de sevrage de plus en plus accentués (Becker et Hale, 1993 ; Becker et coll., 1997). Ces dernières expériences suggèrent donc que la quantité « d'expériences alcooliques » conduit à une série d'altérations de plus en plus marquées.

En conclusion, il n'existe pas de modèle animal qui arrive à intégrer l'ensemble des caractéristiques neurobiologiques et comportementales de 359

l'alcoolisme humain. Néanmoins, c'est à partir des modèles animaux que nos connaissances concernant plusieurs composantes de l'alcoolisme se sont étoffées. En effet, il existe des modèles de « recherche active » de l'alcool, génétiquement élaborés ou utilisant des comportements appris par conditionnement. L'utilisation de ces modèles a permis de montrer que les animaux qui subissent des sevrages et des alcoolisations à répétition présentent des signes de sevrage de plus en plus sévères. Il semble que les « expériences alcooliques » fréquentes conduisent à une série d'altérations de plus en plus marquées, avec une modification profonde de sous-unités du récepteur GABA_A. Ces changements neuroadaptatifs prolongés se doivent encore d'être mieux connus et donc étayés par de plus amples recherches futures.

BIBLIOGRAPHIE

- BALDWIN HA, RASSNICK S, RIVIER J, KOOB GF, BRITTON KT. CRF antagonist reverses the « anxiogenic » response to ethanol withdrawal in the rat. *Psychopharmacology* 1991, **103** : 227-232
- BALLENGER JC, POST RM. Kindling as a model for alcohol withdrawal syndromes. *Br J Psychiatry* 1978, **133** : 1-14
- BECKER HC, HALE RL. Repeated episodes of ethanol withdrawal potentiate the severity of subsequent withdrawal seizures : an animal model of alcohol withdrawal « kindling ». *Alcohol Clin Exp Res* 1993, **17** : 94-98
- BECKER HC, DIAZ-GRANADOS JL, WEATHERSBY RT. Repeated ethanol withdrawal experience increases the severity and duration of subsequent withdrawal seizures in mice. *Alcohol* 1997, **14** : 319-326
- CHALMERS D, LOVENBERG T, DE SOUZA E. Localization of novel corticotropin-releasing factor receptor (CRF2) mRNA expression to specific subcortical nuclei in rat brain : comparison with CRF1 receptor mRNA expression. *J Neurosci* 1995, **15** : 6340-6350
- CHANDLER LJ, SUTTON G, NORWOOD D, SUMNERS C, CREWS FT. Chronic ethanol increases N-methyl-D-Aspartate-stimulated nitric oxide formation but not receptor density in cultured cortical neurons. *Mol Pharmacol* 1997, **51** : 733-740
- CICERO TJ. A Critique of animals analogues of alcoholism. *In* : Biochemistry and pharmacology of ethanol. Vol. 2. MAJCHROWICZ E, NOBLE EP eds, Plenum Press, New York, 1979 : 533-560
- COLOMBO G, AGABIO R, DIAZ G, FA M, LOBINA C et coll. Sardinian alcohol-preferring rats prefer chocolate and sucrose over ethanol. *Alcohol* 1997, **14** : 611-615
- CUNNINGHAM CL. Spatial aversion conditioning with ethanol. *Pharmacol Biochem Behav* 1981, **14** : 263-264
- DAHCHOUR A, QUERTEMONT E, DE WITTE P. Taurine increases in the nucleus accumbens microdialysate after acute ethanol administration to naïve and chronically alcoholised rats. *Brain Res* 1996, **735** : 9-19
- DAVIS M. Neurobiology of fear responses : the role of the amygdala. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997, **9** : 382-402

DEUTSCH JA, KOOPMANS HS. Preference enhancement for alcohol by passive exposure. *Science* 1973, **179** : 1242-1243

DEVAUD LL, SMITH FD, GRAYSON DR, MORROW AL. Chronic ethanol consumption differentially alters the expression of gamma-aminobutyric acid receptor subunit mRNAs in rat cerebral cortex : competitive, quantitative reverse transcriptase-polymerase chain reaction analysis. *Mol Pharmacol* 1995, **48** : 861-868

DEVAUD LL, FRITSCHY JM, SIEGHART W, MORROW AL. Bidirectional alterations of GABA(A) receptor subunit peptide levels in rat cortex during chronic ethanol consumption and withdrawal. *J Neurochem* 1997, **69** : 126-130

ERIKSSON K. Genetic selection for voluntary ethanol consumption in the albino rat. *Science* 1968, **159** : 739-741

ERWIN VG, MCCLEARN GE, KUSE AR. Interrelationships of alcohol consumption, actions of alcohol, and biochemical traits. *Pharmacol Biochem Behav* 1980, **13** (Suppl. 1) : 297-302

FADDA F, MOSCA E, COLOMBO G, GESSA GL. Effects of spontaneous ingestion of ethanol on brain dopamine metabolism. *Life Sci* 1989, **44** : 281-287

FILE SE, BALDWIN HA, HITCHCOTT PK. Flumazenil but not nitrendipine reverses the increased anxiety during ethanol withdrawal in the rat. *Psychopharmacology* 1989, **98** : 262-264

FRITSCHY JM, BENKE D, MERTENS S, OERTEL WH, BACHI T, MOHLER H. Five subtypes of type A gamma-aminobutyric acid receptors identified in neurons by double and triple immunofluorescence staining with subunit-specific antibodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, **89** : 6726-6730

FRYE GD, MCCOWN TJ, BREESE GR. Differential sensitivity of ethanol withdrawal signs in the rat to gamma-aminobutyric acid (GABA) mimetics : blockade of audiogenic seizures but not forelimb tremors. *J Pharmacol Exp Ther* 1983, **226** : 720-725

GATTO GJ, MCBRIDE WJ, MURPHY JM, LUMENG L, LI TK. Ethanol self-infusion into the ventral tegmental area by alcohol-preferring rats. *Alcohol* 1994, **11** : 557-564

GONGWER MA, MURPHY JM, MCBRIDE WJ, LUMENG L, LI TK. Regional brain contents of serotonin, dopamine, and their metabolites in the selectively bred high and low alcohol-drinking lines of rats. *Alcohol* 1989, **6** : 317-320

GROBIN AC, MATTHEWS DB, DEVAUD LL, MORROW AL. The Role of GABA(A) receptors in the acute and chronic effects of ethanol. *Psychopharmacology* 1998, **139** : 2-19

GROBIN AC, FRITSCHY JM, MORROW AL. Chronic ethanol administration alters immunoreactivity for GABA(A) receptor subunits in rat cortex in a region-specific manner. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 1137-1144

HEINRICHS SC, LAPSANSKY J, LOVENBERG TW, DE SOUZA EB, CHALMERS DT. Corticotropin-releasing factor CRF1, but not CRF2, receptors mediate anxiogenic-like behavior. *Regul Pept* 1997, **71** : 15-21

HEYSER CL, SCHULTEIS G, KOOB GF. Increased ethanol self-administration after a period of imposed ethanol deprivation in rats trained in a limited access paradigm. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 784-791

- KAMPOV-POLEVOY AB, MATTHEWS DB, GAUSE L, MORROW AL, OVERSTREET DH. P rats physical dependence on alcohol via voluntary drinking : changes in seizure thresholds, anxiety, and patterns of alcohol drinking. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 278-284
- KANG M, SPIGELMAN I, SAPP DW, OLSEN RW. Persistent reduction of GABA(A) receptor-mediated inhibition in rat hippocampus after chronic intermittent ethanol treatment. *Brain Res* 1996, **709** : 221-228
- KOKKA N, SAPP DW, TAYLOR AM, OLSEN RW. The Kindling model of alcohol dependence : similar persistent reduction in seizure threshold to pentylenetetrazol in animals receiving chronic ethanol or chronic pentylenetetrazol. *Alcohol Clin Exp Res* 1993, **17** : 525-531
- KOOB GF. Drug addiction : the yin and the yang of hedonic homeostasis. *Neuron* 1996, **16** : 893-896
- KOOB GF, HEINRICHS SC, MENZAGHI F, MERLO-PICH E, BRITTON KT. Corticotropin releasing factor, stress and behavior. *Semin Neurosci* 1994, **6** : 221-229
- KOOB GF, LE MOAL M. Drug abuse : hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 1997, **278** : 52-58
- KORNET M, GOOSEN C, VAN REE JM. Effect of naltrexone on alcohol consumption during chronic alcohol drinking and after a period of imposed abstinence in free-choice drinking rhesus monkeys. *Psychopharmacology* 1991, **104** : 367-376
- LANKFORD MF, ROSCOE AK, PENNINGTON SN, MYERS RD. Drinking of high concentrations of ethanol versus palatable fluids in alcohol-preferring (P) rats : valid animal model of alcoholism. *Alcohol* 1991, **8** : 293-299
- LANKFORD MF, MYERS RD. Genetics of alcoholism : simultaneous presentation of a chocolate drink diminishes alcohol preference in high alcohol drinking HAD rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1994, **49** : 417-425
- LE AD, KIIANMAA K. Characteristics of ethanol tolerance in alcohol drinking (AA) and alcohol avoiding (ANA) rats. *Psychopharmacology* 1988, **94** : 479-483
- LE AD, QUAN B, JUZYSTCH W, FLETCHER PJ, JOHARCHI N, SHAHAM Y. Reinstatement of alcohol-seeking by priming injections of alcohol and exposure to stress in rats. *Psychopharmacology* 1998, **135** : 169-174
- LE BOURHIS B. Sur l'établissement de la dépendance des rats à l'égard de l'alcool. *Physiol Behav* 1977, **18** : 475-478
- LE BRETON E. Influence du jeûne sur la vitesse d'oxydation de l'alcool éthylique. *CR Soc Biol* 1936, **122** : 330-332
- LEE Y, DAVIS M. Role of the hippocampus, the beld nucleus of the stria terminalis and the amygdala in the excitatory effects of corticotropin-releasing hormone on the acoustic startle reflex. *J Neurosci* 1997, **17** : 6434-6440
- LE MAGNEN J. Étude de quelques facteurs associés à des modifications de la consommation spontanée d'alcool éthylique par le rat. *J Physiol Paris* 1960, **52** : 873-884
- LI TK, LUMENG L, DOOLITTLE DP. Selective breeding for alcohol preference and associated responses. *Behav Genet* 1993, **23** : 163-170

- LUMENG L, HAWKINS DT, LI TK. New strains of rats with alcohol preference and nonpreference. *In* : Alcohol and aldehyde metabolizing systems. Vol. 3. THURMAN RG, WILLIAMSON JR, DROTT H, CHANCE B eds, Academic Press, New York, 1977 : 537-54
- LUMENG L, MURPHY JM, MCBRIDE WJ, LI TK. Genetic influence on alcohol preference in animals. *In* : The Genetics of alcoholism. BEGLEITER H, KISSIN B eds, Oxford University Press, New York, 1995 : 165-201
- MCBRIDE WJ, LI TK. Animal models of alcoholism : neurobiology of high alcohol-drinking behavior in rodents. *Crit Rev Neurobiol* 1998, **12** : 339-369
- MACDONALD RL, OLSEN RW. GABAA receptor channels. *Annu Rev Neurosci* 1994, **17** : 569-602
- MARDONES J, SEGOVIA-RIQUELME N. Thirty-two years of selection of rats for ethanol preference : UChA and UChB strains. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1983, **5** : 171-178
- MARFAING-JALLAT P, LE MAGNEN J. Relationship between initial sensitivity to ethanol and the high alcohol intake in dependent rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1985, **22** : 19-23
- MATTHEWS DB, DEVAUD LL, FRITSCHY JM, SIEGHART W, MORROW AL. Differential regulation of GABA(A) receptor gene expression by ethanol in the rat hippocampus versus cerebral cortex. *J Neurochem* 1998, **70** : 1160-1166
- MENZAGHI F, HOWARD RL, HEINRICHS SC, VALE W, RIVIER J, KOOB GF. Characterization of a novel and potent corticotropin-releasing factor antagonist in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1994, **269** : 564-572
- MERLO-PICH E, LORANG M, YEGANEH M, RODRIGUEZ DE FONSECA F, RABER J et coll. Increase of extracellular corticotropin-releasing factor-like immunoreactivity levels in the amygdala of awake rats during restraint stress and ethanol withdrawal as measured by microdialysis. *J Neurosci* 1995, **15** : 5439-5447
- MORROW SS, HERBERT JS, MONTPIED P. Differential effects of chronic ethanol administration on GABA_A receptor $\alpha 1$ and $\alpha 6$ subunit mRNA levels in rat cerebellum. *Mol Cell Neurosci* 1992, **3** : 251-258
- MURPHY JM, WALLER MB, GATTO GJ, MCBRIDE W, LUMENG L, LI TK. Effects of fluoxetine on the intragastric self-administration of ethanol in the alcohol preferring P line of rats. *Alcohol* 1988, **5** : 283-286
- PAPADEAS S, GROBIN AC, MORROW AL. Chronic ethanol consumption differentially alters GABA(A) receptor alpha1 and alpha4 subunit peptide expression and GABA(A) receptor-mediated $^{36}\text{Cl}(-)$ uptake in mesocorticolimbic regions of rat brain. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, **25** : 1270-1275
- QUERTEMONT E, GOFFAUX V, VLAMINCK AM, WOLF C, DE WITTE P. Oral taurine supplementation modulates ethanol-conditioned stimulus preference. *Alcohol* 1998, **16** : 201-206
- RADULOVIC J, RUHMANN A, LIEPOLD T, SPIESS J. Modulation of learning and anxiety by corticotropin-releasing factor (CRF) and stress : differential roles of CRF receptors 1 and 2. *J Neurosci* 1999, **19** : 5016-5025

- RASSNICK S, HEINRICHS SG, BRITTON KT, KOOB GF. Microinjection of corticotropin-releasing factor antagonist into the central nucleus of the amygdala reverses anxiogenic-like effects of ethanol withdrawal. *Brain Res* 1993, **605** : 25-32
- RICHTER CP, CAMPBELL KH. Alcohol taste thresholds and concentrations of solution preferred by rats. *Sciences* 1940, **91** : 507-508
- ROBERTS AJ, KOOB GF. The Neurobiology of addiction. *Alcohol Health Res World* 1997, **21** : 101-106
- ROBERTS AJ, COLE M, KOOB GF. Intra-amygdala muscimol decreases operant ethanol self-administration in dependent rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 1289-1298
- RODD-HENRICKS ZA, BELL RL, KUC KA, MURPHY JM, MCBRIDE WJ et coll. Effects of concurrent access to multiple ethanol concentrations and repeated deprivations on alcohol intake of alcohol-preferring rats. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, **25** : 1140-1150
- ROQUES B. La dangerosité des drogues. Rapport au secrétariat d'État à la Santé. Éditions Odile Jacob. *La Documentation française*, Paris 1999.
- ROSSETTI ZL, CARBONI S. Ethanol withdrawal is associated with increased extracellular glutamate in the rat striatum. *Eur J Pharmacol* 1995, **283** : 177-183
- SALIMOV RM, SALIMOVA NB. The Alcohol-deprivation effect in hybrid mice. *Drug Alcohol Depend* 1993, **32** : 187-191
- SAMSON HH, FILES FJ, DENNING C, MARVIN S. Comparison of alcohol-preferring and nonpreferring selectively bred rat lines. I. Ethanol initiation and limited access operant self-administration. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 2133-2146
- SCHUCKIT MA. Low level of response to alcohol as a predictor of future alcoholism. *Am J Psychiat* 1994, **151** : 184-189
- SINCLAIR JD. Alcohol-deprivation effect in rats genetically selected for their ethanol preference. *Pharmacol Biochem Behav* 1979, **10** : 597-602
- SPANAGEL R, HOLTER SM, ALLINGHAM K, LANDGRAF R, ZIEGLGANSBERGER W. Acamprosate and alcohol : I. Effects on alcohol intake following deprivation in the rat. *Eur J Pharmacol* 1996, **305** : 39-44
- SPUHLER K, DEITRICH RA. Correlative analysis of ethanol-related phenotypes in rat inbred strains. *Alcohol Clin Exp Res* 1984, **8** : 480-484
- STEWART RB, GRUPP LA. Conditioned place aversion mediated by orally self-administered ethanol in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1986, **5** : 609-613
- TABAKOFF B, RITZMANN RF. Acute tolerance in inbred and selected lines of mice. *Drug Alcohol Depend* 1979, **4** : 87-90
- TREVISAN L, FITZGERALD LW, BROSE N, GASIC GP, HEINEMANN SF et coll. Chronic ingestion of ethanol up-regulates NMDA-R1 receptor subunit immunoreactivity in rat hippocampus. *J Neurochem* 1994, **62** : 1635-1638
- ULRICHSEN J, BECH B, ALLERUP P, HEMMINGSEN R. Diazepam prevents progression of kindled alcohol withdrawal behaviour. *Psychopharmacology* 1995, **121** : 451-460
- VAN DER KOOY D, O'SHAUGHNESSY M, MUCHA RF, KALANT H. Motivational properties of ethanol in naive rats as studied by place conditioning. *Pharmacol Biochem Behav* 1983, **19** : 441-445
- 364 VEATCH LM, GONZALES P. Repeated ethanol withdrawal produces site-dependent increases in EEG spiking. *Alcohol Clin Exp Res* 1996, **20** : 262-267

VIVIAN JA, GREEN HL, YOUNG JE, MAJERSKY LS, THOMAS BW et coll. Induction and maintenance of ethanol self-administration in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) : long-term characterization of sex and individual differences. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, **25** : 1087-1097

WALLER MB, MCBRIDE WJ, LUMENG L, LI TK. Induction of dependence on ethanol by free-choice drinking in alcohol-preferring rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1982, **16** : 501-507

WALLER MB, MCBRIDE WJ, GATTO GJ, LUMENG L, LI TK. Intragastric self-infusion of ethanol by ethanol-preferring and -nonpreferring lines of rats. *Science* 1984, **225** : 78-80

WEISS F, PARSONS LH, SCHULTEIS G, HYYTIA P, LORANG MT et coll. Ethanol self-administration restores withdrawal-associated deficiencies in accumbal dopamine and 5-hydroxytryptamine release in dependent rats. *J Neurosci* 1996, **16** : 3474-3485

WOLFFGRAMM J, HEYNE A. From controlled drug intake to loss of control : the irreversible development of drug addiction in the rat. *Behav Brain Res* 1995, **70** : 77-94

YEH HH, GRIGORENKO EV. Deciphering the native GABAA receptor : is there hope ? *J Neurosci Res* 1995, **41** : 567-571

ZHANG L, RUBINOW DR, MA W, MARKS JM, FELDMAN AN et coll. GABA receptor subunit mRNA expression in brain of conflict, yoked control and control rats. *Brain Res Mol Brain Res* 1998, **58** : 16-26