

## 12

## Conduite d'agression chez l'animal de laboratoire

La nosographie du trouble des conduites de l'enfant et de l'adolescent décrit des variables et des comportements devant lesquels le biologiste des comportements ne peut qu'exprimer sa perplexité, voire son trouble, tant ces descripteurs semblent saturés en composantes juridiques et morales, l'infraction à la règle constituant l'ossature générale de ces manifestations (infraction aux règles sociales, cruauté envers des personnes ou des animaux, destruction des biens d'autrui...). La question qui se pose immédiatement est de savoir si un modèle animal de ces traits est envisageable. Pourtant, de tous les comportements sur lesquels, les éthologistes d'abord, puis les biologistes du comportement se sont penchés, l'agression est celui qui a donné lieu au plus grand nombre d'écrits, et à juste titre, puisque ces conduites constituent probablement l'un des moteurs de l'évolution des espèces (Scott, 1946 et 1966) et de la structuration des territoires (Farrington, 1992). Après une période « d'accalmie » relativement longue, l'étude des conduites agressives chez le petit animal de laboratoire connaît aujourd'hui un regain d'activité scientifique, principalement pour la recherche de phénotypes comportementaux liés à des mutations génétiques chez la souris, comme en témoignent les dizaines de lignées mutantes *knock-out* ou transgéniques testées sous cet aspect (Miczeck et coll., 2001) ainsi que les quelques lignées sélectionnées directionnelles. Ces dernières sont des couples de lignées obtenues en croisant d'une part les individus les plus « attaquants » d'une population hétérogène, et d'autre part les « moins, ou non attaquants », jusqu'à obtenir deux phénotypes stables et bien différenciés (« plateau de sélection »). C'est le cas des lignées *Turku aggressive* et *Turku non aggressive* (Lagerspetz, 1964) ou les *Short attack latency* (SAL aggressive) et *Long attack latency* (LAL peu aggressive) obtenues à partir de souris sauvages (Van Ootmerssen et Bakker, 1981).

L'usage presque exclusif du rongeur de laboratoire (rat, souris et accessoirement hamster) tant en génétique qu'en neurophysiologie oblige à concentrer l'analyse sur ces espèces qui, malgré l'étroitesse des segments comportementaux mis en jeu dans l'agression ont une valeur heuristique évidente et permettent d'ouvrir des perspectives de recherche sur le trouble des conduites chez l'homme.

L'étude des conduites agonistiques chez l'animal permet la mise en évidence d'un ensemble de corrélats comportementaux qui bénéficie à la compréhension du trouble des conduites chez l'homme. L'hyperactivité motrice et les conduites impulsives liées à des troubles attentionnels constituent des domaines récemment abordés chez l'animal de laboratoire. Une part importante de ce chapitre est également consacrée au décodage différentiel de la peur et de l'anxiété, pour autant que la peur induite par la menace est un des principaux moteurs de la conduite agressive chez l'animal de laboratoire.

## Fonction de l'agression chez l'animal de laboratoire

Les éthologistes (Uhrich, 1938 ; Collias, 1944) puis les biologistes et les généticiens ont opéré deux grandes classifications des conduites agonistiques en distinguant l'agression défensive délivrée en réponse à des attaques, de l'agression offensive typique de l'interaction entre mâles (Blanchard et Blanchard, 1977 ; Adams, 1979 ; Blanchard et coll., 2003 ; Delville et coll., 2003). À ce second type d'agression, il est possible d'associer l'agression de prédation (*predatory aggression*) au terme de laquelle le sujet attaqué est tué et mangé, parfois indépendante de la motivation alimentaire de faim proprement dite (Karli, 1956). Cependant, le catalogue de ces conduites (Blanchard et coll., 2003) révèle des types d'agression relativement indépendants de l'alternative « défensif-offensif » : l'agression ludique des sujets pré-pubères (*play fighting*), l'agression maternelle (*maternal aggression*) caractéristique de la femelle allaitante (Cohen-Salmon, 1988 ; Pardon et coll., 2000b). En effet, contrairement aux autres conduites agonistiques, l'agression ludique (Pellis et Pellis, 1988a et 1991) ne donne lieu à aucune blessure. Quant à l'agression maternelle, on pourrait raisonnablement la classifier comme défensive puisqu'à l'évidence elle a comme fonction de défendre la portée contre un mâle agressif qui chez le rat ou la souris développe des conduites infanticides face à des nouveau-nés (Pardon et coll., 2000b).

## Description et mesure de l'agression chez l'animal de laboratoire

Très tôt, l'intérêt des généticiens s'est porté sur les conduites d'agression et leurs déterminants endogènes et exogènes, notamment au sein du *Jaxson Laboratory* (Philadelphie, Université de Pennsylvanie), lieu où est née véritablement la génétique de la souris de laboratoire. C'est dans ce cadre que dès les années 1940, des auteurs comme Ginsburg (1942), Scott (1946), Fredericson (1952) avaient déjà codifié des protocoles de mesure de l'agression qui n'ont que peu changé depuis (Scott et Fredericson, 1951 ; Carlier et coll., 1991 ; Miczek et coll., 2001 ; Roubertoux, 2005).

Les méthodes d'observation et de mesure diffèrent selon le type de conduite d'agression. L'agression ludique du sujet prépubère relève de l'observation de type éthographique des interactions des jeunes entre eux dans une situation de groupe. On aurait pu se demander si la fréquence ou l'intensité de l'agression ludique ne pourrait pas faire partie des prédicteurs d'un statut de dominant dans le groupe et/ou d'une plus grande propension à développer ultérieurement des conduites d'agression offensive. En réalité, il semble qu'il n'en soit rien et qu'au contraire ces conduites soient reliées aux types de relations sociales du groupe, qui peuvent varier d'une espèce à l'autre (Pellis et Pellis, 1991). En revanche, on verra que la privation de ce comportement peut avoir ultérieurement des conséquences importantes dans la mise en place de ces relations sociales.

L'agression maternelle (de type défensif) et sa mesure seront décrites en détail plus loin. Il s'agit d'une situation standardisée mettant en présence la femelle allaitante et sa portée d'un intrus de sexe mâle.

Le type d'agression majoritairement mesurée en biologie des comportements comme en génétique (Scott et coll., 1951 ; Miczeck et coll., 2001 pour revue) reste cependant l'agression offensive du sujet mâle. Le protocole très standardisé est celui de « l'opposant standard », dans lequel une souris mâle est mise en présence d'un sujet de génotype standard de faible combativité sur un terrain neutre, c'est-à-dire une cage dont la litière neuve ne comporte aucune odeur. Après introduction de l'opposant, on mesure alors les conduites précédant l'attaque, c'est-à-dire principalement la latence et la durée de séquences balayages rapides de la queue (*rattling*) caractéristiques de la « pré-attaque », la latence d'attaque, sa durée et le nombre de morsures. On prend note aussi des comportements comme les toilettes (*grooming*), le labourage de la litière (*digging*) qui peuvent être interprétés comme des conduites anxieuses et des redressements sur les pattes arrière (*rearing*) assimilables à des conduites exploratoires (Michard et Carlier, 1985).

Dans un double but de standardisation de la mesure et d'éthique du vivant, Van Oortmersen et Bakker (1981) ont construit une cage standard d'agression constituée de compartiments successifs dans laquelle le sujet testé est mis en présence progressive de l'opposant. Se fondant sur la valeur « nécessaire et suffisante » de la latence d'attaque comme marqueur fiable de l'agressivité (Catlet, 1961), cette variable unique est mesurée, sans qu'il soit nécessaire d'aller jusqu'à la morsure. C'est grâce à cette méthode que Van Oortmersen et Bakker (1981) ont réalisé leur sélection directionnelle différenciant les souris *Short attack latency* (SAL agressive) et *Long attack latency* (LAL peu agressive) à partir d'un stock de souris sauvages.

Afin de majorer la passivité de l'opposant, on choisit un sujet appartenant à un génotype peu combatif comme le sont les sujets A/J ou CBA/H. On pourra également amplifier cette passivité en isolant quelque temps cet opposant. En effet, une période d'isolement du mâle adulte induira ce que

Valzelli (1973) définit comme un « syndrome d'isolement ». On notera avec intérêt qu'un isolement précoce aura chez l'adulte des effets totalement différents sur la conduite d'agression.

Cette description vaut pour ce protocole de « l'opposant standard passif » construit pour augmenter la probabilité des conduites d'attaque chez le sujet testé. Dans des conditions différentes, la probabilité d'attaque sera considérablement réduite : confronté à un opposant non passif, l'interaction pourra dans la grande majorité des cas se réduire à des comportements sociaux non agressifs comme des conduites d'intimidation et/ou des reniflements et lèchements ano-génitaux. Si le sujet est introduit dans le territoire d'un résident, c'est ce dernier qui initiera l'agression à laquelle l'intrus répondra normalement par des postures de soumission qui ont dans ce cas un effet pacificateur pour la mise en place de relations sociales ultérieures.

### Écueils

L'analyse de la littérature montre que la fréquence ou l'amplitude de l'acte agressif dans cette situation dyadique peut être diminuée ou amplifiée par un certain nombre de facteurs d'environnement.

Le mode de stabulation des sujets en isolement ou en groupe est une condition qui revêt une importance toute particulière. En effet, la stabulation en groupe va générer des hiérarchies dans le groupe (sujets dominants et dominés) et c'est le résultat de cette hiérarchisation que l'on mesurera, sans que celle-ci soit connue à moins d'avoir effectué préalablement un éthogramme du groupe. D'autre part, l'isolement agissant comme facteur de stress mobilisera l'axe corticotrope du sujet ; mais en supposant que cette réponse endocrinienne n'est pas identique pour toutes les lignées (Roubertoux, 2005), il sera impossible de savoir si l'on mesure le niveau d'agression du sujet ou l'interaction entre cette conduite et la réactivité à l'isolement. Ainsi, l'isolement aura un effet minorant sur l'agression chez les souris de génotype C57BL/6 et majorant chez les souris de génotype DBA/2 (Roubertoux, 2005).

Enfin, sur le plan génétique, des travaux montrent que l'agression en situation d'isolement est liée à des gènes de la partie spécifique du chromosome Y, alors que l'agression spontanée est liée à un gène (codant pour la stéroïde sulfatase) de la partie recombinante non spécifique du chromosome Y (Guillot et coll., 1995 ; Le Roy et coll., 1999 ; Maxson, 1998 ; Nicolas et coll., 2001 ; Roubertoux, 2005).

La question du génotype de l'opposant (identique ou différent de l'individu testé) est une question méthodologique qui revêt la plus grande importance quant à la validité, la fidélité et la reproductibilité des modèles d'agression chez le rongeur. Comme le relève Roubertoux (2005) : « la souris testée

réagit... aux messages de la lignée qu'on lui oppose. Pour contourner cet obstacle... dans les travaux qui utilisent la souris, les opposants, en règle générale, appartiennent à une même lignée de souris... C'est la stratégie de l'opposant standard ». D'autre part, les résultats les plus fiables sont obtenus avec un opposant standard de faible combativité (Carlier et coll., 1990 ; Guillot et coll., 1995) comme les lignées A/J ou CBA/H. Or, une analyse des travaux récents de l'agression chez la souris (tableau 12.I) montrent, d'une part, une grande hétérogénéité des opposants, et d'autre part l'emploi de génotypes hétérogènes incluant une composante de la lignée 129 très utilisée pour la construction de souris *knock-out* et qui sont en réalité un ensemble de 17 sous-lignées qui toutes présentent un haut niveau d'agressivité spontanée (Le Roy et coll., 2000).

**Tableau 12.I : Génotype de l'opposant lors des épreuves d'agression**

Références	Génotypes
Michard et Carlier, 1985 ; Carlier et coll., 1991 ; Roubertoux et coll., 1994 ; Guillot et coll., 1995	A/J
Cases et coll., 1995 ; Sallinen et coll., 1998	BALB/c
Roubertoux et Carlier, 1988 ; Sluyter et coll., 2003	CBA/H
Konig et coll., 1996 ; Ledent et coll., 1997 ; Gammie et Nelson, 1999 ; Ogawa et coll., 1999	CD1
DeVries et coll., 1997	CF1
Cases et coll., 1995	C3H
Inoue et coll., 1996 ; Stork et coll., 1997 ; Yanai et coll., 1998 ; Demas et coll., 1999 ; Gammie et Nelson, 1999 ; Stork et coll., 2000	C57BL/6
Ogawa et coll., 2000	OBX
Ogawa et coll., 1999	OVX
Silva et coll., 1992 ; Huang et coll., 1993* ; Chen et coll., 1994 ; Saudou et coll., 1994 ; Nelson et coll., 1995* ; Ogawa et coll., 1998* ; Fischer et coll., 2000 ; Ogawa et coll., 2000*	Het

Het : Génotype hétérogène ; les autres symboles caractérisent des lignées consanguines.

\*: génotype incluant une composante « 129 »

Une stratégie capable de contourner cet écueil est l'utilisation du *Round Robin Test* (Beeman et Allee, 1945), soit trois lignées A, B et C (ou plus), et chacun de ces génotypes sera confronté à un opposant des deux autres lignées :

- AA AB AC
- BA BB BC
- CA CB CC

On pourrait ainsi isoler des génotypes dont la conduite d'agression est invariante quel que soit l'opposant et/ou isoler des facteurs (mode d'élevage, stress préalable...) qui rendent ou non l'agression dépendante de la nature de l'opposant. Cette approche de la conduite agressive dans sa complexité

présente un intérêt incontestable dans la mesure où on aborde là une approche différentielle, les lignées consanguines pouvant être considérées comme des différences interindividuelles reproductibles.

## **Stress physique et social et agression chez l'animal de laboratoire**

Dans le cadre de ce chapitre, le « stress » est abordé dans sa dimension dysfonctionnante, c'est-à-dire décrivant les limites d'adaptation de l'axe corticotrope dépassées et son entrée dans le champ de la pathologie (Selye, 1946). Bien que les réactions de l'axe du stress soient par définition non spécifiques, on distinguera deux catégories de stress largement décrites dans la littérature : le stress physique et le stress social se différenciant par la nature des stressseurs (inanimés ou vivants).

### **Dimensions du stress**

Un stress (physique ou social) appliqué à un organisme a essentiellement deux dimensions :

- une dimension énergétique dans laquelle les stressseurs se distribuent sur une échelle d'intensité et qui décrit la force du stress (en lux, décibels, unités de chaleur, de pression, de tension...);
- une dimension temporelle décrivant le rythme ou la répétition du ou des stressseurs. On pourra ainsi appliquer un stress unique ou aigu (*acute stress*), unique dans sa nature mais répété, ou des événements multiples répétés plus ou moins aléatoirement (Katz, 1981 ; Willner et coll., 1987 ; Pardon et coll., 2000).

L'un des plus connus et de loin le plus utilisé des protocoles de stress est le stress de contention (*restraint stress*) initié par Ward (1972). Il consiste en une immobilisation motrice totale de l'animal (rat ou souris) dans un cylindre ou un harnais pendant un certain temps (en général des sessions de 45 minutes). Le protocole (Ward, 1972 ; Maccari et coll., 1995) associe à la contention une source lumineuse de 1 000 lux à la verticale de la tête de l'animal. Ce stress, qui augmente notablement la corticostérone circulante, peut être délivré de manière aiguë (une fois) ou répétée, voire chronique. Or, c'est cette dimension temporelle qui semble déterminer les conséquences de ce stress sur l'agression.

### **Stress physique et agression offensive mâle**

À ce titre, le travail de Wood et coll. (2003) est éclairant : des rats adultes sont soumis à cette procédure de contention de manière aiguë ou chronique

selon le groupe. Les résultats montrent que les sujets stressés chroniquement présentent davantage de comportements d'agression que les sujets témoins, alors que les rats stressés de manière unique (une contention de 6 heures) voient leur agressivité diminuer. Cet exemple démontre l'importance de l'étude de la dimension temporelle du stress dans ses effets sur les conduites agonistiques. L'interaction de cette dimension temporelle du stress (la chronicité) avec sa dimension énergétique (l'intensité) semble participer à l'étiologie de l'hyperactivité motrice, des processus d'attention et des phénomènes de désinhibition si souvent associés chez l'homme au trouble des conduites.

### **Stress physique, hyperactivité et troubles attentionnels**

De nombreux résultats de la littérature montrent un effet de certaines procédures de stress sur l'activité locomotrice et exploratoire. Ainsi, chez le rat, un stress chronique multiple imprévisible et d'intensité très modérée durant trois à huit semaines (Pardon et coll., 2000a) augmente l'exploration et l'activité. À l'inverse, la procédure de Katz (1981) fondée elle aussi sur des facteurs de stress variés et réputés imprévisibles, mais beaucoup plus sévères, réduit l'activité motrice. Quant à l'exposition aiguë à un stress de contention pendant un temps relativement court, elle induit une augmentation de la locomotion sans affecter les mesures exploratoires. Mais lorsque cette contrainte dure notablement, les rats présentent 24 heures plus tard une diminution globale de l'activité locomotrice.

On peut donc admettre l'existence d'une liaison stress-motricité, mais on conçoit la difficulté à prédire le sens de cette liaison. Cependant, une constatation en forme d'hypothèse émerge de la littérature : la motricité serait fonction de la nature des paradigmes de stress. La motricité pouvant être conçue comme une dimension agitation-ralentissement en fonction de la sévérité des stress, les conduites motrices du sujet s'orienteraient vers le pôle ralentissement ou agitation en fonction de la sévérité énergétique du stress. Ainsi les stress chroniques sembleraient avoir un effet inverse et plus complexe, entraînant les sujets vers un pôle « impulsivité » de la dimension psychomotrice, compatible avec une baisse de la sérotonine (5-HT) cérébrale.

Dans un protocole de prise de décision dans laquelle l'animal doit choisir dans une situation de conflit entre un trajet à risque et un trajet sans risque, des souris adultes soumises préalablement à un régime de stress chronique imprévisible de très faible intensité témoignent d'une facilitation de la prise de décision et d'une équiprobabilité des choix entre réponses sécurisante et insécurisante, comme si les animaux opéraient leur choix « sans réfléchir » aux conséquences de leur action. En outre, soumises à une épreuve classique d'*Open-field*, ces souris stressées ont manifesté une augmentation de leur

activité ambulatoire, à la fois en zone périphérique (sécurisante) et en zone centrale (anxiogène) (Archer, 1973 ; Pardon et coll., 2000a).

Les travaux de Negroni et coll. (2004) vont dans le même sens en montrant plus clairement encore ce phénomène de désinhibition : dans une situation de marche forcée sur une barre tournante (Lepicard et coll., 2000) générant des modifications posturales, un ralentissement de l'ambulation et des chutes, les souris stressées chroniquement selon le même protocole ne tombent pas et ne témoignent pas d'un ralentissement moteur.

Ces effets du stress peuvent aussi être envisagés sous l'angle des processus attentionnels. Dans diverses tâches attentionnelles à choix multiples, qui impliquent la détection d'un bref stimulus lumineux (associé à un renforcement) distribué aléatoirement dans l'une des localisations spatiales, les rats « distractibles » présentent un pattern de perturbations comportementales similaire à celui obtenu chez des sujets stressés par un protocole de stress chronique multiple et imprévisible de très faible intensité (CUMS, *Chronic ultra mild stress*) et confrontés à la tâche de conflit évoquée plus haut (Pardon et coll., 2000c). Une « désinhibition » est associée à des erreurs d'anticipation (réponses avant la présentation du stimulus). Ce profil comportemental étant exacerbé en présence de distracteurs, Muir et coll. (1996) concluent qu'une atteinte des processus inhibiteurs attentionnels serait la cause sous-jacente à ces perturbations.

Ces résultats permettent de conclure que le stress chronique de faible intensité a un effet majeur sur l'attention sélective et se manifeste par une désinhibition comportementale importante. Ces données suggèrent également que l'augmentation de la réactivité psychomotrice des animaux peut être abordée sous l'angle des processus attentionnels.

### **Stress physique et agression défensive maternelle**

L'agression maternelle fut l'une des premières conduites maternelles à être étudiée en laboratoire (Causey et Waters, 1936 ; Svare et Gandelman, 1976 ; Carlier et coll., 1982 ; Cohen-Salmon, 1988 pour revue). C'est une conduite agonistique défensive typique de la femelle allaitante qui répond à une tendance du rat ou de la souris mâle à développer des conduites infanticides envers des nouveau-nés dans la mesure où ce mâle n'a pas assisté à la mise bas (Cohen-Salmon, 1988). Le protocole est le suivant : au 6<sup>e</sup> ou 7<sup>e</sup> jour d'allaitement, on introduit un mâle dans la cage où se trouvent la femelle et sa portée. Dans la plupart des cas, la femelle adopte une posture d'intimidation qui décourage le mâle. Si ces postures ne suffisent pas, la femelle entre alors dans une conduite d'attaque parfaitement semblable à celle du mâle lors d'une agression offensive, dirigée vers le bas ventre et les flancs de l'intrus. Dans le cas d'une femelle passive, le mâle pénètre dans le nid et se comporte de manière violente avec les nouveau-nés qu'il disperse

dans la cage à l'aide de ses mâchoires. L'intensité de la réponse de la femelle, qui constitue un indice discriminant les femelles « maternelles » des « non maternelles » (Ostermeyer, 1983) et qui est une condition essentielle à la survie de la descendance (Maestriperi et Alleva, 1990), a donné lieu à un protocole parfaitement codifié (Pardon et coll., 2000b) permettant de mesurer rigoureusement cette conduite, grâce à quoi l'effet de différents types de stress a pu être évalué. Un stress chronique de très faible intensité délivré à la femelle durant sa gestation n'a pas eu d'effet sur les conduites de soins de base comme la construction du nid ou l'allaitement mais a totalement inhibé les conduites de défense des petits menacés par l'intrus infanticide. Quant au stress chronique sévère (contention), il inhibe également les conduites de défense et d'attaque maternelles tout en augmentant à la fois l'anxiété de la femelle et la quantité des soins délivrés aux petits (Maestriperi et coll., 1991).

Ces travaux montrent que le stress chronique (sévère comme léger) a un effet minorant sur cette conduite agressive particulière, ce qui indique clairement la conséquence non univoque des stress sur la conduite agressive, ces modifications d'environnement pouvant majorer ou minorer la conduite agonistique selon l'état du sujet stressé. On peut conclure en outre à une indépendance entre les variables relevant des soins aux jeunes proprement dit (comme l'allaitement) et celles relevant de l'agression ; il existe également une indépendance entre cette conduite d'agression et les processus anxieux, phénomène qui sera discuté ultérieurement à propos de l'agression offensive mâle. En outre, les déterminants endocriniens de cette conduite maternelle étant assez bien connus (Ghiraldi et coll., 1993), ce type d'agression particulière relativement peu étudié, qui possède un caractère très adaptatif et dont les dérégulations ont des conséquences dramatiques pour la survie de la descendance peut constituer un modèle très fécond dans le champ de l'endocrinologie de l'agression (et de la passivité).

### **Stress social et conséquences de la cohabitation avec la violence**

Avant de décrire les conséquences d'un stress de nature sociale sur les conduites agonistiques, il est nécessaire d'anticiper sur les variables mesurant l'agression et de décrire une partie de sa phénoménologie. On doit à l'éthologie la caractérisation des modes et des stratégies d'attaque. Ce mode d'observation des conduites connaît aujourd'hui un regain d'intérêt grâce principalement aux travaux de Blanchard et coll. (2003). Ces auteurs ont caractérisé les endroits du corps sur lesquels se portent les attaques, en fonction du mode d'agression ; ainsi, le museau et la tête sont les cibles d'une agression offensive, alors que l'agression défensive dirigée vers un adversaire ou un prédateur a comme cibles les flancs et le dos (Blanchard et Blanchard, 1977 ; Blanchard et coll., 1977 et 1980). Cette classification n'aurait qu'un simple intérêt documentaire si la nature de la cible n'était pas également

fonction des stades de développement de l'animal. La mise en évidence de la nature développementale des patterns d'agression a été possible grâce à l'observation d'une espèce peu utilisée en biologie des comportements à cause de sa faible valeur dans le domaine de la génétique. Il s'agit du hamster doré (*Mesocricetus auratus*). L'intérêt majeur de cette espèce réside dans le mode de vie solitaire et territorial de ses membres (Dieterlen, 1959) et surtout dans le caractère très stable des patterns d'agression au cours du développement du mâle (Johnston, 1985 ; Pellis et Pellis, 1988b). Du sevrage (20<sup>e</sup> jour post-naissance, ou P20) au début de la puberté (P40), les attaques ont essentiellement pour cible la face et les joues. Cette phase, qui correspondrait à la période d'agression ludique juvénile chez le rat et la souris, est suivie d'une période de transition qui dure jusqu'à la mi-puberté (P40 à P50) pendant laquelle les attaques se concentrent sur les flancs. Puis les animaux adultes passent à un profil d'agression caractérisé par des morsures orientées vers le ventre et le dos de l'adversaire. On peut ainsi suivre le décours de ces différents profils et isoler les variables capables d'en accélérer, d'en ralentir ou d'en supprimer l'apparition, ou bien d'en modifier l'intensité. Il est évident qu'un raccourcissement de la période d'agression juvénile et l'apparition précoce du stade agonistique adulte, si facilement identifiable, pourrait être d'un grand intérêt pour le problème posé ici. L'équipe de Delville (Austin, Texas) s'est particulièrement intéressée à cette espèce et à ce paradigme particulier des rythmes d'apparition des différents profils d'agression en fonction de modifications de l'environnement social. Comme les changements majeurs dans les stratégies d'agression se situent lors de la puberté, les auteurs (Delville et coll., 2003 ; Wommack et coll., 2003) ont modifié l'environnement social des sujets au début et la fin de la puberté en les confrontant de manière répétée pendant ces deux périodes distinctes à des adultes agressifs. Les résultats montrent que l'exposition des jeunes animaux à « la violence » dès le début de la puberté accélère l'apparition des profils adultes d'agression, au détriment de l'agression ludique et augmente la fréquence de ces comportements. Quant au même régime appliqué à la fin de la puberté, il a pour conséquence d'inhiber les conduites agonistiques ultérieures. Ce dernier résultat confirme et affine ceux obtenus par Potegal et coll. (1993) et Jasnow et coll. (1999) qui avaient observé une diminution de l'agression chez des hamsters confrontés chroniquement à l'âge adulte à un autre mâle agressif, et cela même en présence d'un opposant plus petit, plus faible ou plus jeune. Selon Delville et coll. (2003), cet ensemble de résultats implique des modifications dans la réactivité à un environnement social violent au cours de la puberté. Des résultats obtenus parallèlement sur les effets d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et sur des mesures du cortisol sérique chez les différents groupes de sujets suggèrent également l'existence de modifications significatives des mécanismes biologiques sous-tendant cette réactivité pendant la période pubertaire. Ces données refléteraient peut-être une modification de la réactivité au stress en général pendant cette phase du développement. En effet un travail de Gomez et coll.

(2002) met en évidence des différences de réponses endocriniennes et métaboliques à un stress répété de contention pendant et après la puberté.

### **Effets de l'isolement social précoce**

De nombreux travaux ont montré de manière claire que l'élevage en isolement pouvait avoir des conséquences durables sur le comportement de l'animal, et particulièrement sur les réponses au stress social. Le rat isolé durant ses 4<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> semaines de vie présente à l'âge adulte une inhibition quasi-totale des conduites de soumission lorsqu'il est introduit dans le territoire d'un congénère adulte (Van den Berg, 1999a et b). Rappelons que lorsque le sujet est introduit dans le territoire d'un résident, c'est ce dernier qui initiera l'agression à laquelle l'intrus répondra normalement par des postures de soumission qui ont dans ce cas un effet pacificateur pour la mise en place de relations sociales normales. Ce sont donc les conditions nécessaires à la mise en place de relations sociales normales qui sont mises en cause par un isolement précoce. Rappelons également qu'un isolement tardif à l'âge adulte aura un effet opposé sur la réponse à l'agression (Valzelli, 1973).

Cependant, la même équipe (Holl et coll., 1999) montre que seul l'isolement pendant la 4<sup>e</sup> semaine a un effet sur cette conduite, mettant en évidence l'existence d'une « période critique » pendant le développement concernant la mise en place de certaines conduites sociales. Les auteurs suggèrent que c'est la privation de conduites d'agression ludique juvénile pendant cette période qui sous-tendrait ces modifications comportementales. Les travaux de Wommack et Delville (2002 et 2003) sur le hamster, suggèrent également l'existence d'une période critique au cours de la puberté, avant ou après laquelle le stress social aboutirait à des effets inverses sur l'agression.

### **Stress social, subordination et dominance**

La grégarité liée au caractère très territorial du groupe constitue un mode d'organisation sociale cohérent avec une défense du territoire, se manifestant par des marquages olfactifs (Desjardins et coll., 1973) et des conduites agressives (posturales et agonistiques) envers un intrus (Poole et coll., 1976), principalement de la part des individus mâles (Berry et coll., 1992). Cette organisation sociale est structurée par une hiérarchisation des sujets mâles en sujets dominants et subordonnés, hiérarchie si robuste qu'elle résiste aux conditions d'élevage en laboratoire (Uhrich, 1938).

Les travaux des éthologistes avaient montré que cette hiérarchie s'exprimait de manière instable, le statut d'un même individu pouvant s'inverser d'un groupe à l'autre, un même individu pouvant aussi être alternativement dominant ou subordonné à l'intérieur d'un même groupe (Uhrich, 1938).

Une telle instabilité du profil comportemental est en apparence contradiction avec les corrélats biologiques et comportementaux de la dominance, tant ces caractéristiques semblent témoigner de traits stables. Les sujets dominants, comparés aux subordonnés, se caractérisent en effet par un plus haut niveau d'anxiété (Ferrari et coll., 1998) ainsi qu'une réponse élevée de l'axe corticotrope (corticotérostérone) lorsqu'ils sont soumis à un stress aigu. D'autre part, leur testostérone plasmatique est plus élevée (Machida et coll., 1981), leur glande préputiale plus volumineuse (Bronson et Marsden, 1973) et ils possèdent dès la puberté une motilité plus importante de leur spermatozoïdes (Koyama et Kamimura, 1999). Cependant, Koyama et Kamimura (2003) montrent que cette différence apparaissant après l'âge de dix semaines est probablement due à des facteurs d'environnement liés probablement au stress (rixes, odeurs...). Cette donnée remet évidemment en question la nature essentiellement génétique des facteurs étiologiques responsables de l'état de dominance ou de subordination (puisque à l'évidence il s'agit bien d'un état et non d'un trait). Il est intéressant de constater à ce propos que, soumis à un stress aigu (contention motrice), certains individus, principalement subordonnés, ne présentent pas de réactivité endocrinienne au stress (Blanchard et coll., 1993a) ; ainsi, ces auteurs pensent que la subordination chez l'animal constitue un modèle particulièrement propice à l'étude des mécanismes du stress. Un travail ultérieur de D'Amato et coll. (2001) montre de manière élégante l'effet de la dominance et de la subordination sur la réponse au stress social chez la souris : après avoir déterminé le statut social dans des couples cohabitants de souris mâles, ils font en sorte que le dominant assiste, sans pouvoir intervenir, à des rapports entre son colocataire (de statut subordonné) et une femelle, et cela pendant neuf jours. À la fin de ce stress chronique, on donne l'opportunité aux dominants (spectateurs et contrôles non stressés) d'interagir avec une femelle pendant 30 min. Les résultats montrent une diminution des conduites sexuelles chez les dominants stressés, comparés à des dominants non stressés. Cet ensemble de travaux suggère d'une part que les effets du stress social sont fonction du statut social des individus dans le groupe, mais que les manifestations phénotypiques de la dominance sont également fonction de l'environnement. On peut se demander également, (sur la base des travaux de Blanchard et coll., 1993a, montrant une indifférence endocrinienne au stress aigu de la part de certains sujets subordonnés) si la dominance (et donc l'agressivité liée à ce statut) ne constitue pas une adaptation cohérente et plastique aux variations et au devenir du groupe social. Sans opérer une stricte analogie avec la dominance, on peut évoquer, à titre de modèle, les traits comportementaux de la lignée NZB. Ce profil se caractérise à la fois par une agressivité constante et impulsive (Roubertoux, 2005) associée à une faible capacité d'apprentissage (Roubertoux et coll., 2003) ou à une quasi incapacité à délivrer des soins adaptés aux nouveau-nés (Cohen-Salmon, 1988 pour revue) qui peut être interprétée comme une difficulté à s'adapter à des situations complexes (Pardon et coll., 2000c). Comparée à l'agressivité liée à la domi-

nance, cette agressivité constituerait un autre modèle (pathologique) d'agressivité-trait, caractérisée par une absence de plasticité et d'adaptation.

## Agression : peur ou anxiété ?

La mise en confrontation des approches épidémiologique et neurobiologique du trouble des conduites dans cette expertise a permis de mettre en évidence un phénomène important, tant aux plans fondamental que clinique et pharmacologique : c'est l'indépendance, voire la relation inverse entre conduites agressives et anxiété. Les travaux sur le rat et la souris permettent non seulement de conforter ces résultats mais d'ouvrir un champ explicatif grâce au décryptage possible de deux variables essentielles dans l'agression qui sont la peur et l'anxiété.

### Du paradoxe « *flight or freeze* » à la décision « fuir ou attaquer »

L'étude des marqueurs expérimentaux de l'anxiété chez l'animal témoigne d'une liaison étroite entre motricité et anxiété. En effet, la plupart du temps l'animal a le choix entre une réponse d'immobilité passive et une fuite active. La question qui surgit naturellement est alors de savoir si dans toutes ces épreuves où sont mesurées des conduites motrices, c'est l'immobilité (*freezing*) ou à l'inverse un haut niveau d'ambulation qui signe un trait ou un état anxieux.

Cette question nous fait aborder un paradoxe relevé par plusieurs auteurs, dont Panksepp (1990), celui du « *freeze or flight* ». En effet, la peur s'exprime chez l'animal par deux comportements opposés : l'immobilisation (*freezing*) qui est un évitement passif, ou la fuite (*flight*) ou évitement actif. « Comment deux conduites apparemment antithétiques peuvent-elles s'intégrer de manière cohérente dans une théorie de l'anxiété grâce à deux types de comportements couramment acceptés comme indicateurs de la peur ? », se demande Panksepp (1990).

La question perdrait son caractère de paradoxe si l'on pouvait montrer qu'en réalité chez l'animal, ces deux conduites ont des rôles distincts. Si la fuite répond de manière inconditionnelle à une menace imminente (réponse d'autant plus évidente que l'animal perçoit dans son champ visuel une voie de fuite), l'immobilité constitue davantage une réponse conditionnelle à une menace imminente. En d'autres termes, la fuite serait la réponse naturelle immédiate à une menace proche (dans l'espace et le temps), l'immobilité à une menace éloignée. Dans des environnements naturels, on peut constater le phénomène : la fuite (ou l'attaque lorsque la fuite n'est pas possible) ne survient que lorsque le prédateur franchit la distance critique qui le sépare de sa proie potentielle. Avant le franchissement de cette limite, cette der-

nière adopte en général la posture d'immobilité caractéristique de son espèce. Ces réactions comportementales pourraient définir assez bien la peur et l'anxiété : la peur étant conçue comme la réaction immédiate à un danger perçu, l'anxiété comme la représentation et donc l'anticipation de cette menace. À première vue donc, on aurait affaire à un processus d'anticipation dans le cas de l'anxiété et à un processus de réaction à la stimulation dans le cas de la peur. Selon Eibl-Eibesfeldt, un des fondateurs de l'éthologie, ces conduites d'évitement, de défense et de fuite se retrouvent dans tout le règne animal : « les animaux évitent le danger lorsqu'ils le peuvent, fuient lorsque l'évitement n'a pas suffi, et se défendent, en général de manière agressive, lorsque la fuite est difficile ou impossible » (Eibl-Eibesfeldt et Süterlin, 1990).

### **Analyse en laboratoire de l'anxiété et de la peur**

On doit à Blanchard et Blanchard (1989) une parfaite opérationnalisation de ce paradigme « fuite-agression-immobilisation » par la construction d'une procédure de laboratoire permettant une analyse du comportement du rat (Blanchard et Blanchard, 1989) et de la souris (Blanchard et Blanchard, 1990) par le dispositif de « l'abri observable » (*Visible burrow system*, Blanchard et Blanchard, 1989). Ce dispositif consiste en une vaste enceinte dans laquelle nourriture et boisson sont disponibles, et où l'expérimentateur introduit parfois un prédateur parfaitement reconnu comme tel par le rongeur. Cette arène est connectée à un réseau d'abris transparents dans lesquels les rats peuvent se réfugier, y compris de manière prolongée, car ils y trouvent boisson et nourriture. Dans la phase expérimentale, on introduit un chat (ou son odeur) dans la partie ouverte de l'enceinte pendant un court laps de temps. Toutes les catégories de comportements sont recueillies et quantifiées, aussi bien les réponses immédiates engendrées par la présence du prédateur lorsque le chat (ou son odeur) est introduit dans l'enceinte que les réponses à plus long terme, une fois le chat parti. Dans ces conditions, la vision du chat produit une séquence de comportements reproductibles : d'abord des réponses de combat, puis de fuite (dans les abris), suivies par une période d'immobilité totale (*freezing*) qui se maintient environ 24 heures après que le chat ait été retiré du dispositif. On note aussi des variables non proprement défensives comme une longue inhibition de la prise alimentaire ainsi que des émissions ultrasonores typiques de la situation d'alarme (Cohen-Salmon et coll., 1985).

Les réactions caractéristiques qui s'expriment dans l'abri après la fuite sont dites « conduites d'évaluation du risque » (*risk assessment*) caractérisées par des tentatives d'approche, par des redressements sur les pattes arrières, par de brèves explorations de l'enceinte ouverte. Puis le comportement des animaux retourne progressivement à la normale, les individus à statut dominant récupérant plus rapidement une conduite habituelle dans l'arène.

Aucun des traitements anxiolytiques (pas plus que leurs agonistes) donnés aux animaux (Blanchard et coll., 1993b pour revue) n'a eu d'effet significatif sur les conduites d'évitement du prédateur, la fuite ou les morsures. En revanche, les substances pharmacologiques ont modifié les conduites d'évaluation du risque et les comportements non défensifs.

Pour reprendre la distinction conceptuelle peur/anxiété en fonction de la proximité spatio-temporelle du stimulus agresseur, les effets de ces substances ne peuvent pas être attribués à une action sur la peur. Dans les troubles anxieux, ce serait donc les conduites marquant l'évaluation du risque et probablement à des degrés divers les conduites de sur-évaluation du risque, qui seraient liées spécifiquement aux mécanismes de l'anxiété. Ces conduites seraient d'ailleurs modulées par les récepteurs des benzodiazépines (Griebel et coll., 1995), ce qui confirme la spécificité de ces comportements et explique leur réponse sélective aux anxiolytiques. En revanche, les conduites de fuite et d'agression seraient liées à des mécanismes de peur insensibles aux anxiolytiques.

Ces travaux montrent que l'anxiété est la représentation du danger, la peur (générant l'agression) la réponse immédiate au danger. La question que les modèles animaux posent au psychiatre est alors la suivante : la face agressive du trouble des conduites serait-elle due à un état chronique de peur (et non d'anxiété) face à un environnement chroniquement menaçant ? En ce sens, pour prendre appui sur une autre pathologie, le trouble anxieux généralisé pourrait être appréhendé comme un état dans lequel le sujet se représente continuellement le danger du monde, alors que dans le trouble des conduites le sujet perçoit constamment le monde comme un danger. La question corollaire à la précédente serait : y aurait-il dans le trouble des conduites une faiblesse du système de représentation (et son hypertrophie dans le trouble anxieux généralisé) ?

**En conclusion,** l'utilisation de modèles animaux du trouble des conduites constituait d'emblée une gageure tant le segment comportemental accessible chez le petit animal de laboratoire majoritaire en génétique et neurobiologie (rat et souris) était étroit comparé à l'étendue du spectre nosographique du trouble chez l'humain. Pourtant, ce segment comportemental constitué essentiellement de la réaction agonistique d'attaque (ou de son absence) a permis de clarifier un certain nombre de problèmes et d'ouvrir des perspectives tant aux plans fondamental que pharmacologique. L'étude critique de la littérature a en effet pu mettre en évidence :

- des effets de l'environnement (stress) majorant ou minorant la réponse agressive selon l'état du sujet (âge, état hormonal) ;
- des effets différentiels du stress sur l'agression selon qu'il est subi de manière aiguë ou chronique par le sujet, ouvrant des perspectives quant à l'analyse étiopathologique des événements de vie dans leur dimension temporelle (durée, répétition, chronicité) ;

- des périodes de vulnérabilité à l'environnement (stress physique, cohabitation avec la violence, isolement social), en l'occurrence les périodes prénatale et pubertaire ;
- des modifications par les stress des capacités attentionnelles de l'animal, responsables de troubles de l'impulsivité et de la décision, pouvant être mis en relation avec l'hyperactivité de l'enfant ;
- une indépendance entre agression et anxiété (comme entre agression et substances anxiolytiques) et une relation directe entre agressivité et peur, elle-même indépendante des réactions anxieuses. Ce résultat (conforté par des résultats en neurobiologie et en épidémiologie) peut ouvrir des voies pharmacologiques nouvelles au trouble des conduites.

## BIBLIOGRAPHIE

ADAMS DB. Brain mechanisms for offense, defense and submission. *Behav Brain Sci* 1979, **2** : 201-241

ARCHER J. Tests for emotionality in rats and mice: a review. *Anim Behav* 1973, **21** : 205-235

BEEMAN EA, ALLEE WC. Some effects of thiamin on the winning of social contacts in mice. *Physiol Zool* 1945, **18** : 195-221

BERRY RJ, BRONSON FH. Life history and bioeconomy of the house mouse. *Biol Rev* 1992, **67** : 519-550

BLANCHARD RJ, BLANCHARD DC. Aggressive behavior in the rat. *Behav Biol* 1977, **21** : 197-224

BLANCHARD RJ, TAKAHASHI LK, FUKUNAGA KK, BLANCHARD DC. Functions of the vibrissae in the defensive and aggressive behavior of the rat. *Aggress Behav* 1977, **3** : 231-240

BLANCHARD RJ, KLEINSCHMIDT CF, FUKUNAGA-STINSON C, BLANCHARD DC. Defensive attack behavior in male and female rats. *Anim Learn Behav* 1980, **8** : 177-183

BLANCHARD RJ, BLANCHARD DC. Anti-predator defensive behaviors in a visible burrow system. *J Comp Psychol* 1989, **10** : 70-82

BLANCHARD RJ, BLANCHARD DC. An ethoexperimental analysis of defence, fear and anxiety. In : Anxiety. MCNAUGHTON n, ANDREWS G eds, Otago University Press, Dunedin 1990

BLANCHARD DC, SAKAI RR, MCEWEN B, WEISS SM, BLANCHARD RJ. Subordination stress: behavioral, brain, and neuroendocrine correlates. *Behav Brain Res* 1993a, **58** : 113-121

BLANCHARD R, YUDKO JEB, RODGERS RJ, BLANCHARD DC. Defense system psychopharmacology: an ethological approach to the pharmacology of fear and anxiety. *Behav Brain Res* 1993b, **58** : 155-165

BLANCHARD RJ, WALL PM, BLANCHARD DC. Problems in the study of rodent aggression. *Horm Behav* 2003, **44** : 161-170

BRONSON FH, MARSDEN HM. The preputial gland as an indicator of social dominance in male mice. *Behav Biol* 1973, **9** : 625-628

CARLIER M, ROUBERTOUX P, COHEN-SALMON C. Differences in patterns of pup care in *Mus musculus domesticus*. I Comparisons between eleven strains. *Behav Neural Biol* 1982, **35** : 205-210

CARLIER M, ROUBERTOUX PL, KOTTLER ML, DEGRELLE HY. Chromosome and aggression in strains of laboratory mice. *Behav Genet* 1990, **20** : 137-156

CARLIER M, ROUBERTOUX PL, PASTORET C. The Y chromosome effect on intermale aggression in mice depends on the maternal environment. *Genetics* 1991, **129** : 231-236

CASES O, SEIF I, GRIMSBY J, GASPAR P, CHEN K et coll. Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science* 1995, **268** : 1763-1766

CATLETT RH. An evaluation of methods for measuring fighting behaviour with special reference to *Mus musculus*. *Anim Behav* 1961, **9** : 8-10

CAUSEY D, WATERS RH. Parental care in mammals with special reference to the carrying of young by the albino rat. *J Comp Psychol* 1936, **22** : 241-254

CHEN C, RAINNIE DG, GREENE RW, TONEGAWA S. Abnormal fear response and aggressive behavior in mutant mice deficient for alpha-calcium-calmodulin kinase II. *Science* 1994, **265** : 291-294

COHEN-SALMON C, CARLIER C, ROUBERTOUX P, JOUHANEAU J, SEMAL C, PAILLETTE M. Differences of patterns of pup care in mice. Pup ultrasonic emissions and pup care behaviour. *Physiol Behav* 1985, **35** : 167-174

COHEN-SALMON C. What role does sensory perception play in the onset and maintenance of pup care behaviour in laboratory rodents? *Eur Bull Cognitive Psychol* 1988, **8** : 53-94

COLLIAS NE. Aggressive behaviour among vertebrate animals. *Physiol Zool* 1944, **17** : 83-123

D'AMATO FR, RIZZI R, MOLES A. A model of social stress in dominant mice: effects on sociosexual behaviour. *Physiol Behav* 2001, **73** : 421-426

DELVILLE Y, DAVID JT, TARAVOSH-LAHN K, WOMMACK JC. Stress and the development of agonistic behavior in golden hamsters. *Horm Behav* 2003, **44** : 263-270

DEMAS GE, KRIEGSFELD LJ, BLACKSHAW S, HUANG P, GAMMIE SC et coll. Elimination of aggressive behavior in male mice lacking endothelial nitric oxide synthase. *J Neurosci* 1999, **19** : RC30

DESJARDINS C, MARUNIAK JA, BRONSON FH. Social rank in house mice: differentiation revealed by ultraviolet visualization of urinary marking patterns. *Science* 1973, **182** : 939-941

DE VRIES AC, YOUNG WS, NELSON RJ. Reduced aggressive behaviour in mice with targeted disruption of the oxytocin gene. *J Neuroendocrinol* 1997, **9** : 363-368

DIETERLEN F. Das Verhalten des Syrischen Goldhamsters (*Mesocricetus auratus* Waterhouse). *Z Tierpsychol* 1959, **16** : 47-103

EIBL-EIBESFELDT I, SÜTERLIN C. Fear, defense and aggression in animals and man: some ethological perspectives. In : Fear and defense. BRAIN PF, PARMIGIANI S, BLANCHARD R, MAINARDI R eds, Harwood, London 1990 : 381-408

FARRINGTON DP. Trends in English juvenile delinquency and their explanation. *Int J Comp Applied Crim Justice* 1992, **16** : 151-163

FERRARI PF, PALANZA P, PARMIGIANI S, RODGERS RJ. Interindividual variability in Swiss male mice: relationship between social factors, aggression, and anxiety. *Physiol Behav* 1998, **63** : 821-827

FISCHER HS, ZERNIG G, SCHULIGOI R, MICZEK KA, HAUSER KF, GERARD C et coll. Alterations within the endogenous opioid system in mice with targeted deletion of the neutral endopeptidase ('enkephalinase') gene. *Regul Peptides* 2000, **96** : 53-58

FREDERICSON E. Aggressiveness in female mice. *J Comp Physiol Psychol* 1952, **45** : 254-257

GAMMIE SC, NELSON RJ. Maternal aggression is reduced in neuronal nitric oxide synthase-deficient mice. *J Neurosci* 1999, **19** : 8027-8035

GHIRALDI LL, PLONSKY M, SVARE BB. Postpartum aggression in mice: the role of ovarian hormones. *Horm Behav* 1993, **27** : 251-268

GINSBURG B, ALLEE WC. Some effects of conditioning on social dominance and subordination in inbred strains of mice. *Physiol Zool* 1942, **15** : 485-506

GOMEZ F, HOUSHYAR H, DALMAS MF. Marked regulatory shifts in gonadal, adrenal, and metabolic system responses to repeated restraint stress occur within a 3-week period in pubertal male rats. *Endocrinology* 2002, **13** : 102-107

GRIEBEL G, BLANCHARD DC, JUNG A, BLANCHARD AR. A model of "antipredator" defence in Swiss-Webster mice: Effects of benzodiazepine receptor ligands with different intrinsic activities. *Behav Pharmacol* 1995, **6** : 732-745

GUILLOT PV, CARLIER M, MAXSON SC, ROUBERTOUX PL. Intermale aggression tested in two procedures, using four inbred strains of mice and their reciprocal congenics: Y chromosomal implications. *Behav Genet* 1995, **25** : 357-360

HOLL T, VAN DEN BERG CL, VAN REE JM, SPRUIJT BM. Isolation during the play period in infancy decreases adult social interactions in rats. *Behav Br Res* 1999, **100** : 91-97

HUANG PL, DAWSON TM, BREDT DS, SNYDER SH, FISHMAN MC. Targeted disruption of the neuronal nitric oxide synthase gene. *Cell* 1993, **75** : 1273-1286

INOUE I, YANAI K, KITAMURA D, TANIUCHI I, KOBAYASHI T et coll. Impaired locomotor activity and exploratory behavior in mice lacking histamine H1 receptors. *Proc Natl Acad Sci* 1996, **93** : 13316-13320

JASNOW AM, BANKS MC, OWENS EC, HUHMANN KL. Differential effects of two corticotropin-releasing factor antagonists on conditioned defeat in male Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Brain Res* 1999, **486** : 122-128

JOHNSTON RE. Communication. In : The Hamster. SIEGEL HI ed, Plenum, New York 1985 : 121-154

KARLI P. The Norway rat's killing response to the white mouse: an experimental analysis. *Behaviour* 1956, **10** : 81-103

KATZ RJ, ROTH KA, CARROLL BJ. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implication for a model of depression. *Neurosci Biobehav Rev* 1981, **5** : 247-251

KONIG M, ZIMMER AM, STEINER H, HOLMES PV, CRAWLEY JN, BROWNSTEIN MJ et coll. Pain responses, anxiety and aggression in mice deficient in pre-proenkephalin. *Nature* 1996, **383** : 535-538

KOYAMA S, KAMIMURA S. Lowered sperm motility in mice of subordinate social status. *Physiol Behav* 1999, **65** : 665-669

KOYAMA S, KAMIMURA S. Study on the development of sperm motility and social dominance of male mice. *Physiol Behav* 2003, **80** : 267-22

LAGERSPETZ K. Studies on the aggressive behaviour of mice. *Annales Academiae Scientiarum Fennicae* 1964, **131** : 1-131

LE ROY I, MORTAUD S, TORDJMAN S, DONSEZ-DARCEL E, CARLIER M et coll. Correlation between expression of the steroid sulfatase gene, mapped on the pairing region of the Y-chromosome, and initiation of attack behavior in mice. *Behavior Genetics* 1999, **29** : 131-136

LE ROY I, POTHION S, MORTAUD S, CHABERT C, NICOLAS L et coll. Loss of aggression, after transfer onto a C57BL/6J background, in mice carrying a targeted disruption of the neuronal nitric oxide synthase gene. *Behav Genet* 2000, **30** : 367-373

LEDENT C, VAUGEOIS JM, SCHIFFMANN SN, PEDRAZZINI T, EL YACOUBI M et coll. Aggressiveness, hypoalgesia and high blood pressure in mice lacking the adenosine A(2a) receptor. *Nature* 1997, **388** : 674-678

LEPICARD EM, VENAULT P, PEREZ-DIAZ F, JOUBERT C, BERTHOZ A, CHAPOUTHIER G. Balance control and posture differences in the anxious BALB/cByJ mice compared to the non anxious C57BL/6J mice. *Behav Brain Res* 2000, **117** : 185-195

MACCARI S, PIAZZA V, KABBAJ M, BARBAZANGES A, SIMON H, LE MOAL M. Adoption reverses the long-term impairment in glucocorticoid feedback induced by prenatal stress. *J Neuroscience* 1995, **15** : 110-116

MACHIDA T, YONEZAWA Y, NOUMURA T. Age-associated changes in plasma testosterone levels in male mice and their relation to social dominance or subordination. *Horm Behav* 1981, **15** : 238-245

MAESTRIPIERI D, ALLEVA E. Maternal aggression and litter size in the female house mouse. *Ethology* 1990, **84** : 27-34

MAESTRIPIERI D, BADIANI A, PUGLISI-ALLEGRA S. Prepartal chronic stress increases anxiety and decreases aggression in lactating female mice. *Behav Neurosci* 1991, **105** : 663-668

MAXSON SC. Homologous genes, aggression and animal models. *Devel Neuropsychol* 1998, **14** : 143-156

MICHARD C, CARLIER M. Les conduites d'agression intraspécifique chez la souris domestique: Différences individuelles et analyses génétiques. *Biol Behav* 1985, **10** : 123-146

MICZEK KA, MAXSON SC, FISH EW, FACCIDOMO S. Aggressive behavioral phenotypes in mice. *Behav Brain Res* 2001, **125** : 167-181

MUIR JL, EVERITT BJ, ROBBINS TW. The cerebral cortex of the rat and visual attentional function: dissociable effects of mediofrontal, cingulate, anterior dorsolateral, and parietal cortex lesions on a five-choice serial reaction time task. *Cerebral Cortex* 1996, **3** : 470-480

NEGRONI J, VENAULT P, PARDON MC, PEREZ-DIAZ F, CHAPOUTHIER G, COHEN-SALMON C. Chronic ultra-mild stress improves locomotor performance of B6D2F1 mice in a motor risk situation. *Behav Brain Res* 2004, **155** : 265-273

NELSON RJ, DEMAS GE, HUANG PL, FISHMAN MC, DAWSON VL et coll. Behavioural abnormalities in male mice lacking neuronal nitric oxide synthase. *Nature* 1995, **378** : 383-386

NICOLAS L, PINOTEAU W, PAPOT S, ROUTIER S, GUILLAUMET G, MORTAUD S. Aggressive behavior induced by the steroid sulfatase inhibitor COUMATE and by DHEAS in CBA/H mice. *Brain Research* 2001, **20** : 216-222

OGAWA S, WASHBURN TF, TAYLOR J, LUBAHN DB, KORACH KS, PFAFF DW. Modifications of testosterone-dependent behaviors by estrogen receptor- $\alpha$  gene disruption in male mice. *Endocrinology* 1998, **139** : 5058-5069

OGAWA S, CHAN J, CHESTER AE, GUSTAFSSON JA, KORACH KS, PFAFF DW. Survival of reproductive behaviors in estrogen receptor  $\beta$  gene-deficient ( $\beta$  ERKO) male and female mice. *Proc Natl Acad Sci* 1999, **96** : 12887-12892

OGAWA S, CHESTER AE, CURTIS HEWITT S, WALKER VR, GUSTAFSSON JA et coll. Abolition of male sexual behaviours in mice lacking estrogen receptors  $\alpha$  and  $\beta$  ( $\alpha$   $\beta$  ERKO). *Proc Natl Acad Sci* 2000, **97** : 14737-14741

OSTERMEYER M. Maternal aggression. In : Parental behavior of rodents. ELWOOD R ed, Wiley, New-york 1983 : 151-179

PANKSEPP J. The psychoneurology of fear: evolutionary perspectives and the role of animal models in understanding human anxiety. In : The Neurology of Anxiety. BURROWS GD, ROTH M, NOYES JR R eds, vol 3, Elsevier, Amsterdam 1990

PARDON MC, PEREZ-DIAZ F, JOUBERT C, COHEN-SALMON C. Influence of a chronic ultramild stress procedure on decision-making in B6D2F1 mice. *J Psychiatry Neurosci* 2000a, **25** : 167-176

PARDON MC, PEREZ-DIAZ F, JOUBERT C, COHEN-SALMON C. Age dependent effects of a chronic ultramild stress procedure (CUMS) on open-field behaviour in B6D2F1 female. *Physiol Behav* 2000b, **7** : 7-13

PARDON MC, GERARDIN P, JOUBERT C, PEREZ-DIAZ F, COHEN-SALMON C. The effects of prepartal chronic ultra-mild stress on maternal pup care behavior in mice. *Biol Psychiatry* 2000c, **47** : 858-863

PELLIS SM, PELLIS VC. Identification of the possible origin of the body target that differentiates play fighting from serious fighting in Syrian Golden hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Aggress Behav* 1988a, **14** : 437-450

PELLIS SM, PELLIS VC. Play-fighting in the Syrian golden hamster *Mesocricetus auratus* Waterhouse, and its relationship to serious fighting during postweaning development. *Dev Psychobiol* 1988b, **21** : 323-337

PELLIS SM, PELLIS VC. Role reversal changes during the ontogeny of play fighting in male rats: attack versus defense. *Aggress Behav* 1991, **17** : 179-189

POOLE TB, MORGAN HDR. Social and territorial behavior of laboratory mice (*Mus musculus* L.) in small complex areas. *Anim Behav* 1976, **24** : 476-480

POTEGAL M, HUHMANN KL, MOORE T, MEYERHOFF J. Conditioned defeat in the Syrian golden hamster (*Mesocricetus auratus*). *Behav Neural Biol* 1993, **60** : 93-102

ROUBERTOUX PL, CARLIER M, DEGRELLE H, HASS-DUPERTUIS MC, PHILLIPS J et coll. Co-segregation of intermale aggression with the pseudoautosomal region of the Y chromosome in mice. *Genetics* 1994, **135** : 225-230

ROUBERTOUX PL, SLUYTER F, CARLIER M, MARCET B, MAAROUF-VERAY F et coll. Mitochondrial DNA modifies cognition in interaction with the nuclear genome and age in mice. *Nature Genetics* 2003, **35** : 65-69

ROUBERTOUX PL, CARLIER M. Differences between CBA/H and NZB on intermale aggression II-Maternal effects. *Behavior Genetics* 1988, **18** : 175-184

ROUBERTOUX PL. Existe-t-il des gènes du comportement? Éditions Odile Jacob, 2005

SALLINEN J, HAAPALINNA A, VIITAMAA T, KOBILKA BK, SCHEININ M. Adrenergic alpha2c receptors modulate the acoustic startle reflex, prepulse inhibition and aggression in mice. *J Neurosci* 1998, **18** : 3035-3042

SAUDOU F, AMARA DA, DIERICH A, LEMEUR M, RAMBOZ S, SEGU L et coll. Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT1B receptor. *Science* 1994, **265** : 1875-1878

SCOTT JP. Incomplete adjustment caused by frustration of untrained fighting mice. *J Comp Psychol* 1946, **39** : 379-390

SCOTT JP, FREDERICSON E. The causes of fighting in mice and rats. *Physiol Zool* 1951, **24** : 273-309

SCOTT JP. Agonistic behavior of mice and rats: a review. *Am Zool* 1966, **6** : 683-701

SELYE H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J Clin Endocrinol* 1946, **6** : 177-230

SILVA AJ, PAYLOR R, WEHNER JM, TONEGAWA S. Impaired spatial learning in gamma-calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science* 1992, **257** : 206-211

SLUYTER F, ARSENEAULT L, MOFFITT TE, VEENEMA AH, DE BOER S, KKLHAAS JM. Toward an animal model for antisocial behavior: parallels between mice and humans. *Behav Genet* 2003, **33** : 563-574

STORK O, WELZL H, CREMER H, SCHACHNER M et coll. Increased intermale aggression and neuroendocrine response in mice deficient for the neural cell adhesion molecule (NCAM). *Eur J Neurosci* 1997, **9** : 1117-1125

STORK O, JI FY, KANEKO K, STORK S, YOSHINOBU Y. Postnatal development of a GABA deficit and disturbance of neural functions in mice lacking GAD65. *Brain Res* 2000, **865** : 45-58

SVARE B, GANDELMAN R. A longitudinal analysis of maternal aggression in Rockland-Swiss albino mice. *Dev Psychobiol* 1976, **9** : 437-446

UHRICH J. The social hierarchy in albino mice. *J Comp Psychol* 1938, **25** : 373-413

VALZELLI L. The 'Isolation syndrome' in mice. *Psychopharmacologia* 1973, **31** : 305-320

VAN DEN BERG CL, HOL T, VAN REE JM, SPRUIJT BM, EVERTS H, KOOLHAAS JM. Play is indispensable for an adequate development of coping with social challenges in the rat. *Dev Psychobiol* 1999a, **34** : 129-138

VAN DEN BERG CL, VAN REE JM, SPRUIJT BM. Sequential analysis of juvenile isolation-induced decreased social behaviour in adult mice. *Physiology and Behavior* 1999b, **67** : 483-488

VAN OORTMERSEN GA, BAKKER TCM. Artificial selection for short and long attack latencies in wild. *Mus musculus domesticus*. *Behav Genet* 1981, **11** : 115-126

WARD IL. Prenatal stress feminizes and demasculinizes the behavior of males. *Science* 1972, **175** : 82-84

WILLNER P, TOWELL A, SAMPSON S, SOKHOLEOUS S. Reduction of sucrose preference by chronic unpredictable mild stress and its restoration by a tricyclic antidepressant. *Psychopharmacology* 1987, **93** : 358-364

WOMMACK JC, DELVILLE Y. Chronic social stress during puberty enhances tyrosine hydroxylase immunoreactivity within the limbic system in golden hamsters. *Brain Res* 2002, **933** : 139-143

WOMMACK JC, DELVILLE Y. Repeated social stress and the development of agonistic behavior: individual differences in coping responses in male golden hamsters. *Physiol Behav* 2003, **80** : 303-308

WOOD GE, YOUNG LT, REAGAN LP, MCEWEN BS. Acute and chronic restraint stress alter the incidence of social conflict in male rats. *Horm Behav* 2003, **43** : 205-213

YANAI K, SON LZ, ENDOU M, SAKURAL E, NAKAGAWASAI O, TADANO T et coll. Behavioral characterization and amounts of brain monoamines and their metabolites in mice lacking histamine H1 receptors. *Neuroscience* 1998, **87** : 479-487