

17

Modèles animaux pour l'étude des relations entre consommation et stress

L'un des objectifs des recherches actuelles qui s'adressent aux modèles animaux est de mettre en évidence les mécanismes neurobiologiques systémiques, cellulaires et moléculaires qui contribuent à la consommation d'alcool, en particulier au niveau des systèmes motivationnels. L'usage de l'alcool peut résulter de ses propriétés de renforcement positif, voire de plaisir (effets gustatifs et pharmacologiques centraux), de son action sur l'humeur (propriétés euphorisantes), de l'amélioration des états émotionnels négatifs (action anxiolytique) et de la cessation des états aversifs engendrés par la privation d'alcool (sevrage).

Dans cette perspective, l'étude des relations entre stress et consommation d'alcool est particulièrement pertinente, en raison de leurs interactions nombreuses, tant au niveau psychologique que biologique. Ces relations peuvent être envisagées de nombreux points de vue parmi lesquels trois questions principales se dégagent.

- Existe-t-il des relations entre les caractéristiques individuelles de réactivité au stress et la consommation d'alcool ?
- Les situations de stress influencent-elles la consommation d'alcool ? L'alcool influence-t-il les réponses de stress ?
- Quel est le rôle des systèmes dopaminergiques qui sont à la fois très réactifs au stress et impliqués dans les processus de renforcement positif ?

Réactivité comportementale au stress et consommation d'alcool

Les relations entre la réactivité émotionnelle et comportementale des animaux étudiés et leur consommation d'alcool présentent des variations à la fois individuelles et entre les différentes souches.

Différences individuelles

Les variations interindividuelles de consommation d'alcool sont larges et plusieurs études ont recherché les traits de réactivité émotionnelle associés. C'est ainsi que Spanagel et coll. (1995) ont montré que les rats les plus anxieux dans un labyrinthe en croix surélevé boivent plus d'alcool que les non anxieux. En revanche, Sandbak et Murison (1996) sont arrivés à la conclusion inverse en évaluant l'anxiété à l'aide d'un autre test (*defensive burying*).

Chez les primates non humains, Higley et Bennett (1999) retrouvent des typologies proches de celles décrites chez l'homme par Cloninger (1987). La consommation d'alcool est plus importante chez les animaux les plus anxieux et sensibles au stress, d'une part (alcoolisme de type I), et chez les animaux qui montrent le plus d'impulsivité et d'agression sociale, d'autre part (alcoolisme de type II).

Variations génétiques

Certaines souches d'animaux de laboratoire qui diffèrent pour leur réactivité comportementale à des stimulations aversives divergent aussi pour leur consommation d'alcool. Il faut cependant mentionner la difficulté de bien définir actuellement la réactivité émotionnelle des animaux. En effet, les modèles multidimensionnels développés par les psychologues sont encore peu utilisés en psychologie expérimentale (Ramos et Mormède, 1998). Le but est de rechercher des modèles qui correspondraient aux différents « types » d'alcoolisme décrits chez l'homme (Cloninger, 1987), afin d'en analyser les mécanismes psychobiologiques et neurochimiques.

Des souches d'animaux de laboratoire sélectionnées sur la base de leur réactivité comportementale divergent aussi pour leur consommation d'alcool. Par exemple, les lignées de rats *Roman high-* (RHA) et *low-* (RLA) *avoidance* ont été sélectionnées selon leur performance dans un test d'évitement actif. Ces souches diffèrent pour leur consommation d'alcool (RHA > RLA) mais aussi pour leur préférence vis-à-vis de la quinine. Alors que pour les RLA, la quinine est aversive en raison de son goût amer, les rats RHA préfèrent une solution de quinine à l'eau. Ces animaux ont d'ailleurs des caractéristiques de « chercheurs de sensations ». Les rats « Wistar Kyoto » (WKY) et « Wistar Kyoto Hyperactifs » (WKHA) ont été sélectionnés pour leur comportement locomoteur en environnement nouveau. Les WKHA sont plus renforcés par la saccharine (Razafimanalina et coll. 1996) et boivent plus d'alcool en administration forcée ou en libre choix. Cependant, les données divergent selon les auteurs pour ce qui concerne la consommation d'alcool par les WKY (Paré et coll., 1999 ; Cailhol et Mormède, 2000, 2001, 2002), selon le sexe, le protocole d'alcoolisation et probablement d'autres facteurs non contrôlés. Cette difficulté à caractériser les comportements de consommation d'alcool sont bien illustrés par les travaux menés avec les souches de rats Maudsley

sélectionnées en *open field* pour leur niveau de défécation, supposé proportionnel à leur réactivité émotionnelle. La souche « *Maudsley reactive* » à défécation élevée, consomme spontanément de grandes quantités d'alcool, par rapport à la souche « *Maudsley non reactive* » (Satinder, 1975 ; Adams et coll., 1991). Cependant, des divergences existent dans la littérature et un travail récent de Adams et coll. (2001) sur ces souches et plusieurs souches recombinantes consanguines issues de celles-ci montre l'importance des facteurs de procédure dans les différences entre ces souches et entre les sexes.

Un cas particulier est représenté par l'association entre l'appétence pour les solutions au goût sucré (sucre ou saccharine) et la consommation d'alcool, qui a été montrée autant chez les animaux d'expérience qu'en clinique. Cette association pourrait avoir une origine génétique. Ces données suggèrent qu'il existe des mécanismes communs aux processus de renforcement par l'alcool et les solutions sucrées, en particulier en concentration élevée. En outre, il y a compétition entre ces deux sources de renforcement, et la consommation de solutions au goût sucré réduit la consommation d'alcool et le désir de boire chez les abstinents (voir revue dans Kampov-Polevoy et coll., 1999).

Des souches sélectionnées pour leur consommation d'alcool diffèrent pour leur réactivité émotionnelle. À partir d'une littérature abondante, Overstreet et coll. (1997) ont réalisé une méta-analyse multifactorielle. Le premier facteur de l'analyse en composantes principales associe les variables liées à l'alcool et l'appétence pour la saccharine à quelques rares facteurs de réactivité (défécation en *open field* et vocalisations ultrasoniques lors de stress sont corrélées négativement avec la prise et la préférence d'alcool alors que l'immobilité en piscine est corrélée positivement). Il ne semble donc pas exister de relation générale entre les mesures de réactivité émotionnelle et la consommation d'alcool. De telles relations peuvent cependant exister dans des populations particulières. Cependant, la question demeure posée de la réalité de ces associations, souvent basées sur la comparaison de deux souches, et il serait intéressant de les analyser dans des populations ségrégantes.

Relations entre activité/réactivité endocrinienne et consommation d'alcool

En étudiant des rats génétiquement sélectionnés pour leur consommation d'alcool (P/NP), ainsi que les variations individuelles dans une population de rats Sprague-Dawley, Prasad et Prasad (1995) ont montré que les animaux consommant spontanément le plus d'alcool avaient une production de corticostérone surrénalienne plus élevée. Les souches de rats Lewis et Fischer 344 ont été bien étudiées à cet égard. Ces deux souches de rats diffèrent pour l'activité/réactivité de leur axe corticotrope (Sternberg et coll., 1992). Ils diffèrent également dans leur appétence pour l'alcool et leur réponse à différentes drogues d'abus (Suzuki et coll., 1988). Ils représentent un modèle intéressant pour l'étude des relations entre ces caractères.

Sexe et consommation d'alcool

Lorsqu'il existe une différence (en fonction de la souche), ce sont les femelles qui boivent le plus chez les rongeurs de laboratoire (Li et Lumeng, 1984). Les mécanismes intervenant dans cette différence sont mal connus (Cailhol et Mormède, 2001) mais pourraient impliquer les hormones de l'axe corticotrope. En effet, l'activité corticotrope est beaucoup plus élevée chez les femelles dans ces espèces, et les hormones sexuelles ont des effets activateurs et organisateurs sur l'axe (Atkinson et Waddell, 1997 ; McCormick et coll., 1998). En revanche, diverses situations existent chez les singes, selon l'espèce et la procédure d'initiation. Chez des singes macaques, par exemple, Vivian et coll. (2001) montrent une grande stabilité de la consommation, plus élevée chez les mâles que chez les femelles (2,6 g/kg/jour *versus* 1,7 g/kg/jour), avec des différences individuelles importantes et stables dans le temps, qui permettent l'étude des relations entre consommation d'alcool et traits comportementaux.

Stress et consommation d'alcool

La part du stress dans la consommation d'alcool est influencée par divers facteurs comme les vulnérabilités individuelles, la position sociale ou l'environnement.

Aspects neuroendocriniens

Lors d'administration forcée (inhalation, addition à la nourriture, injection ou gavage), l'alcool active l'axe corticotrope. Cette activation s'observe à tous les niveaux de l'axe (augmentation de l'expression du CRF – *corticotropin-releasing factor*, ou corticolibérine – hypothalamique, libération d'ACTH – adrénocorticotrophine – hypophysaire et de corticostérone surrénalienne) et la réponse augmente avec la dose administrée. En administration forcée, l'alcool se comporte donc comme un agent stressant (Tabakoff et coll., 1978 ; Rivier et coll., 1990 ; Spencer et McEwen, 1990). De fait, à l'exception des souches génétiquement sélectionnées en fonction de leur appétence pour l'alcool, la plupart des animaux de laboratoire ont une aversion spontanée pour l'alcool, et il est possible d'induire une aversion gustative conditionnée par des injections d'alcool (Cailhol et Mormède, 2002). L'intensité de la réponse est influencée par des facteurs génétiques, et des locus chromosomiques impliqués ont été identifiés chez la souris (Roberts et coll., 1995). Elle est aussi influencée par des facteurs d'environnement précoce. Ainsi, la manipulation des rats femelles pendant la gestation réduit-elle la sensibilité de leur descendance aux effets biologiques de l'alcool, en particulier la réponse de l'axe corticotrope (Deturck et Pohorecky, 1987).

370 La réponse corticotrope aiguë s'atténue progressivement lors d'administrations répétées (Spencer et McEwen, 1990 ; Zhou et coll., 2000 ; Lee et coll.,

2001). En revanche, la réponse à un stress extéroceptif (contrainte, choc électrique) n'est pas modifiée après administration répétée d'alcool (Spencer et McEwen, 1990 ; Lee et Rivier, 1997). La réduction de la réponse est donc spécifique du stimulus, et ne traduit pas une diminution généralisée de la fonction corticotrope. De fait, l'administration répétée induit des signes de stress chronique, avec diminution de la croissance, augmentation de la taille des glandes surrénales et diminution du poids du thymus (Spencer et McEwen, 1990 ; Rasmussen et coll., 2000). Cette diminution des effets de l'alcool a été décrite pour de nombreuses autres actions biologiques et comportementales de l'alcool. Elle est connue sous le nom de tolérance fonctionnelle et traduit l'adaptation du système nerveux central aux effets de l'alcool, mécanisme qui pourrait être en rapport avec le développement de la dépendance (Leblanc et coll., 1975 ; Crabbe et coll., 1979). On peut noter que l'adaptation de la réponse corticotrope à l'administration répétée d'éthanol ne s'observe pas chez les rats âgés (Spencer et McEwen, 1997).

Les données cliniques montrent l'existence d'anomalies fonctionnelles de l'axe corticotrope chez les patients alcooliques, le plus souvent une diminution de la réponse au CRF et à divers stimulus tels que l'hypoglycémie insulinaire, ainsi que la résistance à l'inhibition par la dexaméthasone. Ces modifications sont proches de celles décrites chez les patients déprimés et pourraient persister longtemps lors d'abstinence, après une période transitoire d'hyperactivité au début du sevrage (voir Costa et coll., 1996, pour revue). Cependant, de nombreux paramètres peuvent expliquer la variabilité des résultats obtenus, comme la durée de la période d'abus (et/ou de privation) et le niveau de consommation, l'existence d'une variabilité individuelle préexistante et de troubles psychiatriques (dépression). Il serait souhaitable que des études expérimentales puissent être menées chez les animaux de laboratoire dans des conditions plus proches de la situation clinique, lors de consommations volontaires et de longue durée.

En retour, les hormones glucocorticoïdes peuvent influencer la consommation d'alcool mais ces effets restent modestes (Fahlke et coll., 1994 ; Fahlke et coll., 1995). Au-delà de son rôle central dans le fonctionnement de l'axe corticotrope, le CRF est également présent dans des circuits nerveux extrahypothalamiques (hippocampe, amygdale, striatum ventral, cortex frontal) impliqués dans la physiopathologie des troubles de l'humeur, anxiété et dépression (Swanson et coll., 1983 ; Nemeroff, 1996). La privation d'alcool après une administration chronique s'accompagne d'une libération accrue de CRF dans l'amygdale (Merlo Pich et coll., 1995) et induit des comportements de type anxieux (Rasmussen et coll., 2001) qui peuvent être supprimés par l'administration préalable d'un antagoniste du CRF (Baldwin et coll., 1991 ; Rassnick et coll., 1993). Ces mêmes effets ont été décrits lors de privation de cocaïne (Sarnyai et coll., 1995 ; Richter et Weiss, 1999), ce qui suggère que le CRF pourrait jouer un rôle plus général dans la physiopathologie du sevrage des drogues d'abus. Ces mêmes circuits pourraient aussi être impliqués dans les

effets du stress sur la consommation d'alcool (Lê et coll., 2000 ; Sillaber et coll., 2002).

Influence du stress sur la consommation d'alcool

La littérature concernant l'influence du stress sur la consommation d'alcool est très abondante (voir Pohorecky, 1981 et 1990, pour revue). Les agressions physiques (chocs électriques, stress de contrainte par exemple) tendent à augmenter la consommation d'alcool, mais cet effet est très variable selon les individus et leur consommation initiale, selon le protocole utilisé, et, dans tous les cas, il reste d'intensité modeste. Le fait que l'augmentation de la consommation se développe non pas pendant les périodes de stress mais plutôt durant les jours ou les semaines qui suivent, suggère qu'elle pourrait être en rapport avec un état d'anxiété chronique induite par le stress (Nash et Maickel, 1985). Des données récentes renforcent cette hypothèse. Sillaber et coll. (2002) montrent en effet que des souris dont le gène codant la synthèse du récepteur CRH1 (l'un des récepteurs au CRF) a été inactivé (*knock-out*), développent une consommation élevée d'alcool à partir de la troisième semaine après plusieurs séances de nage forcée, alors que les souris témoins ne modifient pas leur consommation. Cette expérience montre que cet effet tardif du stress dépend de vulnérabilités individuelles, et on a vu ci-dessus que le CRF est impliqué dans la régulation des comportements qui s'apparentent aux troubles de l'humeur. Des expériences ultérieures devront en préciser les mécanismes.

Plusieurs travaux montrent que la consommation d'alcool est très influencée par le statut social. Les animaux en position de soumission consomment des quantités plus élevées (Ellison, 1987 ; Hilakivi-Clarke et Lister, 1992). L'isolement augmente aussi la consommation d'alcool, par rapport à l'élevage en groupe (Wolffgramm, 1990). L'enrichissement du milieu dans le jeune âge augmente la consommation d'alcool mesurée ultérieurement en cages individuelles, par rapport à des animaux élevés en cages individuelles depuis le sevrage (s'agit-il d'un enrichissement ou d'un effet de contraste ?) (Rockman et Borowski, 1986 ; Rockman et coll., 1988). Chez des singes rhésus, la privation maternelle pendant les six premiers mois augmente la consommation ultérieure d'alcool, ainsi que les comportements d'anxiété (Higley et coll., 1991). Toutes ces expériences montrent le rôle important des facteurs d'environnement, depuis la conception jusqu'au moment de l'étude, dans le comportement des animaux vis-à-vis de l'alcool. Ces influences sont en interaction avec des facteurs d'origine génétique liés à la réactivité émotionnelle, l'appétence pour l'alcool et la sensibilité à ses effets. Cette multiplicité des facteurs susceptibles d'influencer le développement d'une conduite de consommation abusive, voire d'une addiction, devrait être intégrée dans le développement de modèles animaux pour l'étude des mécanismes psychobiologiques de la vulnérabilité individuelle.

Alcool et dopamine

Les systèmes dopaminergiques sont une des cibles principales de l'action pharmacologique des drogues d'abus et le support neurobiologique de leurs propriétés renforçantes (Di Chiara, 1995 ; Robbins et Everitt, 1996). Ces mêmes systèmes sont impliqués dans les propriétés renforçantes des stimulus naturels tels que la nourriture, la boisson, le sexe. Ces systèmes neurochimiques sont également activés par le stress et les stimulations désagréables, et représentent l'une des cibles de l'action des hormones glucocorticoïdes sur les processus de renforcement et la consommation de drogues d'abus (Piazza et Le Moal, 1997 et 1998). Il est donc important de préciser le rôle de ces systèmes dans les comportements de consommation d'alcool.

L'alcool, administré par voie intrapéritonéale chez le rat, active la libération de dopamine (et de sérotonine) dans le noyau accumbens, mesurée par microdialyse *in vivo*. Cet effet ne s'observe qu'aux doses les plus élevées (1 g/kg et 2 g/kg), et l'action de l'alcool ne diffère pas significativement entre les souches de rats HAD/LAD ou AA/ANA sélectionnées en raison de leur préférence divergente vis-à-vis de l'alcool (Yoshimoto et coll., 1992 ; Kiianmaa et coll., 1995). Une étude similaire a été réalisée chez les rats Lewis (consommateurs) et Fischer 344 (non consommateurs). Dans ce cas, les rats Lewis se sont montrés complètement résistants à l'effet de l'alcool sur la libération de dopamine mesurée par microdialyse dans le noyau accumbens (Mocsary et Bradberry, 1996). Chez les rats sP (souche sélectionnée pour une consommation élevée d'alcool), les concentrations tissulaires de Dopac et HVA (respectivement acide 3,4-dihydroxyphénylacétique et acide homovanillique, métabolites de la dopamine) sont augmentées et les concentrations de DA diminuées dans diverses projections DA (noyau caudé, cortex préfrontal médial, tubercule olfactif) par l'administration intrapéritonéale d'éthanol, de façon plus marquée que chez les rats sNP (non consommateurs). L'auto-administration d'alcool (3,1 g/kg) par les rats sP produit les mêmes modifications (Fadda et coll., 1989). Il n'existe donc pas de relation claire entre l'action de l'alcool sur les systèmes dopaminergiques et l'appétence pour l'alcool.

Certains auteurs ont exploré la possibilité que la consommation d'alcool résulte d'une hypo-activité des systèmes dopaminergiques ou des récepteurs à la dopamine, l'activité de ce système étant considérée comme un reflet de l'état de bien-être de l'organisme (*hedonic set-point* : Ahmed et Koob, 1998 ; Ahmed et coll., 2002). En effet, la privation de drogues d'abus (alcool, morphine, amphétamine, morphine) s'accompagne d'une hypoactivité du système dopaminergique qui pourrait être à l'origine du syndrome de manque (Rossetti et coll., 1992). Il faut cependant remarquer que pour ce qui concerne l'alcool, ces résultats ont été obtenus après administration de doses très élevées. Fadda et coll. (1989) n'ont pas mis en évidence de différences entre les souches sP/sNP dans les taux de base de dopamine et/ou de ses métabolites. En revanche, plusieurs études chez la souris (George et coll., 1995) et le rat

(Murphy et coll., 1987 ; McBride et coll., 1995) ont montré que les animaux consommant plus d'alcool présentaient des concentrations plus faibles de dopamine ou de ses métabolites. La réactivité des neurones DA a été testée par l'intensité de la réponse locomotrice à l'amphétamine. Celle-ci (ainsi que la libération de corticostérone) est plus marquée chez les rats préférants (moyenne : 2,66 g/kg) par rapport aux non-préférants (moyenne : 0,39 g/kg) de souche Wistar, différenciés par leur consommation spontanée d'alcool (Fahlke et coll., 1995). Ces rats préférants sont également plus réactifs aux doses faibles d'apomorphine (Bisaga et Kostowski, 1993). La question se pose cependant de l'influence des différences d'alcoolisation préalable, puisque des rats préférants (souches sélectionnées) sans contact préalable avec l'alcool se sont montrés plus réactifs à l'amphétamine que les souches non préférantes (Waller et coll., 1986).

Les rats sP (consommateurs) ont aussi des niveaux plus faibles de récepteurs dopaminergiques D2 dans diverses zones de projection (Stefanini et coll., 1992). Cependant, les effets de la manipulation expérimentale du niveau d'expression des récepteurs D2 dans le noyau accumbens ne sont pas clairs. En effet, leur surexpression par administration locale d'un vecteur adénoviral réduit la consommation spontanée d'alcool mais de façon non spécifique selon la consommation initiale (Thanos et coll., 2001). La diminution de leur expression par administration d'un ARN antisens réduit également la consommation élevée des rats HEP (Myers et Robinson, 1999). Par ailleurs, des souris dont le gène codant le récepteur D2 a été invalidé, ont une préférence réduite pour l'alcool (Phillips et coll., 1998). George et coll. (1995) montrent par ailleurs, chez la souris C57/BL6, que les traitements pharmacologiques qui augmentent l'activité dopaminergique réduisent la consommation spontanée d'alcool et inversement. La lésion des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale ou du noyau accumbens par la 6OHDA (6-hydroxydopamine) ne modifie ni la consommation d'alcool (Rassnick et coll., 1993 ; Fahlke et coll., 1994) ni son auto-administration intraveineuse (Lyness et Smith, 1992), bien que certains auteurs aient montré une diminution (Jankowska et coll., 1995) ou une augmentation (Quarfordt et coll., 1991) de la consommation. Finalement, la sensibilisation des neurones dopaminergiques par administration répétée de cocaïne ne modifie pas la consommation d'alcool (Cailhol et Mormède, 2000).

En conclusion, cette rapide revue de la littérature questionne l'hypothèse d'un rôle central des systèmes dopaminergiques dans les processus de renforcement liés à la consommation d'alcool et dans la vulnérabilité au développement d'une consommation abusive. Elle met en évidence l'importance d'une grande exigence dans les procédures expérimentales, ne serait-ce que par la prise en considération des propriétés antagonistes de l'alcool (et des autres drogues d'abus), aversives en administration forcée et renforçantes lors d'ingestion spontanée.

BIBLIOGRAPHIE

- ADAMS N, SHIHABI ZK, BLIZARD DA. Ethanol preference in the Harrington derivation of the Maudsley reactive and nonreactive strains. *Alcohol Clin Exp Res* 1991, **15** : 170-174
- ADAMS N, OLDHAM TD, BRISCOE JT, HANNAH JA, BLIZARD DA. Ethanol preference in Maudsley and RXNRA recombinant inbred strains of rats. *Alcohol* 2001, **24** : 25-34
- AHMED SH, KOOB GF. Transition from moderate to excessive drug intake : change in hedonic set point. *Science* 1998, **282** : 298-300
- AHMED SH, KENNY PJ, KOOB GF, MARKOU A. Neurobiological evidence for hedonic allostasis associated with escalating cocaine use. *Nat Neurosci* 2002, **5** : 625-626
- ATKINSON HC, WADDELL BJ. Circadian variation in basal plasma corticosterone and adrenocorticotropin in the rat : sexual dimorphism and changes across the estrous cycle. *Endocrinology* 1997, **138** : 3842-3848
- BALDWIN HA, RASSNICK S, RIVIER J, KOOB GF, BRITTON KT. CRF antagonist reverses the « anxiogenic » response to ethanol withdrawal in the rat. *Psychopharmacology (berl)* 1991, **103** : 227-232
- BISAGA A, KOSTOWSKI W. Individual behavioral differences and ethanol consumption in wistar rats. *Physiol Behav* 1993, **54** : 1125-1131
- CAILHOL S, MORMÈDE P. Effects of cocaine-induced sensitization on ethanol drinking : sex and strain differences. *Behav Pharmacol* 2000, **11** : 387-394
- CAILHOL S, MORMÈDE P. Sex and strain differences in ethanol drinking : effects of gonadectomy. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, **25** : 594-9
- CAILHOL S, MORMÈDE P. Conditioned taste aversion and alcohol drinking : strain and gender differences. *J Stud Alcohol* 2002, **63** : 91-99
- CLONINGER C. Neurogenic adaptive mechanisms in alcoholism. *Science* 1987, **236** : 410-416
- COSTA A, BONO G, MARTIGNONI E, MERLO P, SANCES G, NAPPI G. An assessment of hypothalamo-pituitary-adrenal axis functioning in non-depressed, early abstinent alcoholics. *Psychoneuroendocrinology* 1996, **21** : 263-275
- CRABBE JC, RIGTER H, UIJLEN J, STRIJBOS C. Rapid development of tolerance to the hypothermic effect of ethanol in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 1979, **208** : 128-133
- DETURCK KH, POHORECKY LA. Ethanol sensitivity in rats : effect of prenatal stress. *Physiol Behav* 1987, **40** : 407-410
- DI CHIARA G, ACQUAS E, TANDA G. Ethanol as a neurochemical surrogate of conventional reinforcers : the dopamine-opioid link. *Alcohol* 1996, **13** : 13-17
- ELLISON G. Stress and alcohol intake : the socio-pharmacological approach. *Physiol Behav* 1987, **40** : 387-392
- FADDA F, MOSCA E, COLOMBO G, GESSA GL. Effect of spontaneous ingestion of ethanol on brain dopamine metabolism. *Life Sci* 1989, **44** : 281-287
- FAHLKE C, HANSEN S, ENGEL JA, HARD E. Effects of ventral striatal 6-OHDA lesions or amphetamine sensitization on ethanol consumption in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1994, **47** : 345-349

FAHLKE C, HARD E, ERIKSSON CJ, ENGEL JA, HANSEN S. Amphetamine-induced hyperactivity : differences between rats with high or low preference for alcohol. *Alcohol* 1995, **12** : 363-367

GEORGE SR, FAN T, NG GY, JUNG SY, O'DOWD BF, NARANJO CA. Low endogenous dopamine function in brain predisposes to high alcohol preference and consumption : reversal by increasing synaptic dopamine. *J Pharmacol Exp Ther* 1995, **273** : 373-379

HIGLEY JD, BENNETT AJ. Central nervous system serotonin and personality as variables contributing to excessive alcohol consumption in non-human primates. *Alcohol Alcohol* 1999, **34** : 402-18

HIGLEY JD, HASERT MF, SUOMI SJ, LINNOILA M. Nonhuman primate model of alcohol abuse : effects of early experience, personality, and stress on alcohol consumption. *Proc Natl Acad Sci* 1991, **88** : 7261-7265

HILAKIVI-CLARKE L, LISTER RG. Social status and voluntary alcohol consumption in mice : interaction with stress. *Psychopharmacology* 1992, **108** : 276-282

JANKOWSKA E, BIDZINSKI A, KOSTOWSKI W. Alcohol drinking in rats injected ICV with 6-OHDA : effect of 8-OHDPAT and tropisetron (ICS 205930). *Alcohol* 1995, **12** : 121-126

KAMPOV-POLEVOY AB, GARBUTT JC, JANOWSKY DS. Association between preference for sweets and excessive alcohol intake : a review of animal and human studies. *Alcohol Alcohol* 1999, **34** : 386-395

KIIANMAA K, NURMI M, NYKÄNEN I, SINCLAIR JD. Effect of ethanol on extracellular dopamine in the nucleus accumbens of Alcohol-Preferring AA and Alcohol-Avoiding ANA rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1995, **52** : 29-34

LE AD, HARDING S, JUZYTSCH W, WATCHUS J, SHALEV U, SHAHAM Y. The role of corticotrophin-releasing factor in stress-induced relapse to alcohol-seeking behavior in rats. *Psychopharmacology* 2000, **150** : 317-324

LE AD, HARDING S, JUZYTSCH W, WATCHUS J, SHALEV U, SHAHAM Y. The role of corticotrophin-releasing factor in stress-induced relapse to alcohol-seeking behavior in rats. *Psychopharmacology (berl)* 2000, **150** : 317-324

LEBLANC AE, GIBBINS RJ, KALANT H. Generalization of behaviorally augmented tolerance to ethanol, and its relation to physical dependence. *Psychopharmacologia* 1975, **44** : 241-246

LEE S, RIVIER C. An initial, three-day long treatment with alcohol induces a long-lasting phenomenon of selective tolerance in the activity of the rat hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Neurosci* 1997, **17** : 8856-8866

LEE S, SCHMIDT ED, TILDERS FJ, RIVIER C. Effect of repeated exposure to alcohol on the response of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of the rat : I. Role of changes in hypothalamic neuronal activity. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, **25** : 98-105

LI TK, LUMENG L. Alcohol preference and voluntary alcohol intakes of inbred rat strains and the National institutes of health heterogeneous stock of rats. *Alcohol Clin Exp Res* 1984, **8** : 485-6

LYNESS WH, SMITH FL. Influence of dopaminergic and serotonergic neurons on intravenous ethanol self-administration in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1992, **42** : 187-192

- MCBRIDE WJ, BODART B, LUMENG L, LI TK. Association between low contents of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens and high alcohol preference. *Alcohol Clin Exp Res* 1995, **19** : 1420-1422
- MCCORMICK CM, FUREY BF, CHILD M, SAWYER MJ, DONOHUE SM. Neonatal sex hormones have 'organizational' effects on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of male rats. *Brain Res Dev Brain Res* 1998, **105** : 295-307
- 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
- MOCSARY Z, BRADBERRY CW. Effect of ethanol on extracellular dopamine in nucleus accumbens : comparison between Lewis and Fischer 344 rat strains. *Brain Res* 1996, **706** : 194-198
- MURPHY JM, MCBRIDE WJ, LUMENG L, LI TK. Contents of monoamines in forebrain regions of Alcohol-Preferring (P) and -Nonpreferring (NP) lines of rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1987, **26** : 389-392
- MYERS RD, ROBINSON DE. Mu and D2 receptor antisense oligonucleotides injected in nucleus accumbens suppress high alcohol intake in genetic drinking HEP rats. *Alcohol* 1999, **18** : 225-233
- NASH JF JR, MAICKEL RP. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis in post-stress induced ethanol consumption by rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1988, **12** : 653-671
- NEMEROFF CB. The corticotropin-releasing factor (CRF) hypothesis of depression : new findings and new directions. *Mol Psychiatry* 1996, **1** : 336-342
- OVERSTREET DH, HALIKAS JA, SEREDENIN SB, KAMPOV-POLEVOY AB, VIGLINSKAYA IV et coll. Behavioral similarities and differences among Alcohol-Preferring and -Nonpreferring rats : confirmation by factor analysis and extension to additional groups. *Alcohol Clin Exp Res* 1997, **21** : 840-848
- PARE AM, PARE WP, KLUCZYNSKI J. Negative affect and voluntary alcohol consumption in Wistar-Kyoto (WKY) and Sprague-Dawley rats. *Physiol Behav* 1999, **67** : 219-25
- PHILLIPS TJ, BROWN KJ, BURKHART-KASCH S, WENGER CD, KELLY MA et coll. Alcohol preference and sensitivity are markedly reduced in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nat Neurosci* 1998, **1** : 610-615
- PIAZZA PV, LE MOAL M. Glucocorticoids as a biological substrate of reward : physiological and pathophysiological implications. *Brain Res Brain Res Rev* 1997, **25** : 359-72
- PIAZZA PV, LE MOAL M. The role of stress in drug self-administration. *Trends Pharmacol Sci* 1998, **19** : 67-74
- POHORECKY LA. The interaction of alcohol and stress. A review. *Neurosci Biobehav Rev* 1981, **5** : 209-229
- POHORECKY LA. Interaction of alcohol and stress at the cardiovascular level. *Alcohol* 1990, **7** : 537-546

- PRASAD C, PRASAD A. A relationship between increased voluntary alcohol preference and basal hypercorticosteronemia associated with an attenuated rise in corticosterone output during stress. *Alcohol* 1995, **12** : 59-63
- QUARFORDT SD, KALMUS GK, MYERS RD. Ethanol drinking following 6-OHDA lesions of nucleus accumbens and tuberculum olfactorium of the rat. *Alcohol* 1991, **8** : 211-217
- RAMOS A, MORMÈDE P. Stress and emotionality : a multidimensional and genetic approach. *Neurosci Biobehav Rev* 1998, **22** : 33-57
- RASMUSSEN DD, BOLDT BM, BRYANT CA, MITTON DR, LARSEN SA, WILKINSON CW. Chronic daily ethanol and withdrawal : 1. Long-term changes in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 1836-1849
- RASMUSSEN DD, MITTON DR, GREEN J, PUCHALSKI S. Chronic daily ethanol and withdrawal : 2. Behavioral changes during prolonged abstinence. *Alcohol Clin Exp Res* 2001, **25** : 999-1005
- RASSNICK S, HEINRICHS SC, BRITTON KT, KOOB GF. Microinjection of a corticotropin-releasing factor antagonist into the central nucleus of the amygdala reverses anxiogenic-like effects of ethanol withdrawal. *Brain Res* 1993, **605** : 25-32
- RAZAFIMANALINA R, MORMEDE P, VELLE L. Gustatory preference-aversion profiles for saccharin, quinine and alcohol in Roman high- and low-avoidance lines. *Behav Pharmacol* 1996, **7** : 78-84
- RICHTER RM, WEISS F. In vivo CRF release in rat amygdala is increased during cocaine withdrawal in self-administering rats. *Synapse* 1999, **32** : 254-261
- RIVIER C, IMAKI T, VALE W. Prolonged exposure to alcohol : effect on CRF mRNA levels, and CRF- and stress-induced ACTH secretion in the rat. *Brain Research* 1990, **520** : 1-5
- ROBBINS TW, EVERITT BJ. Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Curr Opin Neurobiol* 1996, **6** : 228-236
- ROBERTS AJ, PHILLIPS TJ, BELKNAP JK, FINN DA, KEITH LD. Genetic analysis of the corticosterone response to ethanol in BXD recombinant inbred mice. *Behav Neurosci* 1995, **109** : 1199-1208
- ROCKMAN GE, BOROWSKI TB. The effects of environmental enrichment on voluntary ethanol consumption and stress ulcer formation in rats. *Alcohol* 1986, **3** : 299-302
- ROCKMAN GE, HALL AM, MARKERT LE. Influence of rearing conditions on voluntary ethanol intake and response to stress in rats. *Behav Neural Biol* 1988, **49** : 184-191
- ROSSETTI ZL, HMAIDAN Y, GESSA GL. Marked inhibition of mesolimbic dopamine release : a common feature of ethanol, morphine, cocaine and amphetamine abstinence in rats. *Eur J Pharmacol* 1992, **221** : 227-234
- SANDBAK T, MURISON R. Voluntary alcohol consumption in rats : relationships to defensive burying and stress gastric erosions. *Physiol Behav* 1996, **59** : 983-989
- SARNYAI Z, BIRO E, GARDI J, VECSENYES M, JULESZ J, TELEGDY G. Brain corticotropin-releasing factor mediates « anxiety-like » behavior induced by cocaine withdrawal in rats. *Brain Res* 1995, **675** : 89-97
- SATINDER KP. Interactions of age, sex and long-term alcohol intake in selectively bred strains of rats. *J Stud Alcohol* 1975, **36** : 1493-1507

SILLABER I, RAMMES G, ZIMMERMANN S, MAHAL B, ZIEGLGANSBERGER W et coll. Enhanced and delayed stress-induced alcohol drinking in mice lacking functional CRH1 receptors. *Science* 2002, **296** : 931-933

SPANAGEL R, MONTKOWSKI A, ALLINGHAM K, STOHR T, SHOAB M et coll. Anxiety : a potential predictor of vulnerability to the initiation of ethanol self-administration in rats. *Psychopharmacology* (Berl) 1995, **122** : 369-73

SPENCER RL, MCEWEN BS. Adaptation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to chronic ethanol stress. *Neuroendocrinology* 1990, **52** : 481-489

SPENCER RL, MCEWEN BS. Impaired adaptation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to chronic ethanol stress in aged rats. *Neuroendocrinology* 1997, **65** : 353-359

STEFANINI E, FRAU M, GARAU MG, GARAU B, FADDA F, GESSA GL. Alcohol-Preferring rats have fewer dopamine D2 receptors in the limbic system. *Alcohol* 1992, **27** : 127-130

STERNBERG EM, GLOWA JR, SMITH MA, CALOGERO AE, LISTWAK SJ et coll. Corticotropin releasing hormone related behavioral and neuroendocrine responses to stress in Lewis and Fischer rats. *Brain Res* 1992, **570** : 54-60

SUZUKI T, GEORGE FR, MEISCH RA. Differential establishment and maintenance of oral ethanol reinforced behavior in Lewis and Fischer 344 inbred rat strains. *J Pharmacol Exp Ther* 1988, **245** : 164-170

SWANSON LW, SAWCHENKO PE, RIVIER J, VALE W. Organization of ovine corticotropin-releasing factor immunoreactive cells and fibers in the rat brain : an immunohistochemical study. *Neuroendocrinology* 1983, **36** : 165-186

TABAKOFF B, JAFFE RC, RITZMANN RF. Corticosterone concentrations in mice during ethanol drinking and withdrawal. *J Pharm Pharmacol* 1978, **30** : 371-374

THANOS PK, VOLKOW ND, FREIMUTH P, UMEGAKI H, IKARI H et coll. Overexpression of dopamine D2 receptors reduces alcohol self-administration. *J Neurochem* 2001, **78** : 1094-1103

VIVIAN JA, GREEN HL, YOUNG JE, MAJERKSY 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, MURPHY JM, MCBRIDE WJ, LUMENG L, LI TK. Effect of low dose ethanol on spontaneous motor activity in Alcohol-Preferring and -Nonpreferring lines of rats. *Pharmacol Biochem Behav* 1986, **24** : 617-623

WOLFFGRAMM J. Free choice ethanol intake of laboratory rats under different social conditions. *Psychopharmacology* 1990, **101** : 233-239

YOSHIMOTO K, MCBRIDE WJ, LUMENG L, LI TK. Alcohol stimulates the release of dopamine and serotonin in the nucleus accumbens. *Alcohol* 1992, **9** : 17-22

ZHOU Y, FRANCK J, SPANGLER R, MAGGOS CE, HO A, KREEK MJ. Reduced hypothalamic POMC and anterior pituitary CRF1 receptor mRNA levels after acute, but not chronic, daily « binge » intragastric alcohol administration. *Alcohol Clin Exp Res* 2000, **24** : 1575-1582