

UNIVERSITE DU QUEBEC

MEMOIRE
PRESENTÉ A
L'UNIVERSITE DU QUEBEC A TROIS-RIVIERES
EN SATISFACTION PARTIELLE
DE LA MAITRISE EN PSYCHOLOGIE

PAR
SYLVIE BELLEVILLE

L'EFFET DU NALOXONE SUR LA TOLERANCE NERVEUSE
ET L'AVERSION CONDITIONNÉE ENVERS L'ETHANOL
CHEZ LA SOURIS C57/BL

Université du Québec à Trois-Rivières

Service de la bibliothèque

Avertissement

L'auteur de ce mémoire ou de cette thèse a autorisé l'Université du Québec à Trois-Rivières à diffuser, à des fins non lucratives, une copie de son mémoire ou de sa thèse.

Cette diffusion n'entraîne pas une renonciation de la part de l'auteur à ses droits de propriété intellectuelle, incluant le droit d'auteur, sur ce mémoire ou cette thèse. Notamment, la reproduction ou la publication de la totalité ou d'une partie importante de ce mémoire ou de cette thèse requiert son autorisation.

Table des matières

Sommaire	iv
Introduction	1
Chapitre premier - Contexte théorique et expérimental.	4
Chapitre II - La méthode.....	34
Chapitre III - Analyse des résultats.....	53
Chapitre IV - Discussion.....	103
Conclusion.....	125
Appendice - Résultats bruts.....	127
Remerciements.....	144
Références.....	145

Sommaire

L'existence d'un mécanisme commun entre l'action de l'éthanol et des opiacés au niveau du système nerveux central représente un champ d'investigation d'intérêt parmi les recherches portant sur la toxicomanie. Plusieurs études en faveur de cette hypothèse ont été basées sur la capacité du naloxone, un antagoniste spécifique des récepteurs opiacés du cerveau, à renverser certains symptômes induits par l'intoxication éthylique.

Le principal objectif de la présente étude est d'examiner chez la souris C57/BL l'effet du naloxone sur 1) la tolérance nerveuse envers l'éthanol telle que mesurée par le test du Rotarod et du temps de sommeil et 2) la consommation volontaire ultérieure dans une situation de choix entre deux bouteilles éthanol/eau. Cette étude vise également à vérifier le rôle de certaines variables (dose de naloxone, modalités temporelles d'injection, mesure comportementale) dans l'interaction alcool/naloxone.

Les résultats obtenus chez les différents groupes de souris ayant reçu des injections intrapéritonéales de saline, d'éthanol et/ou de naloxone, ne permettent pas de conclure à une action claire et constante du naloxone sur la tolérance nerveuse envers l'éthanol. Aucune action du naloxone sur la

tolérance nerveuse n'est démontrée sauf dans le cas où il antagonise les effets induits par de très fortes doses d'alcool sur le test du temps de sommeil. Par ailleurs, la sélection ou l'ingestion volontaire d'éthanol dans certaines conditions, est diminuée par l'administration combinée du naloxone à l'alcool. Des mécanismes liés d'une part à la capacité de l'éthanol à conditionner l'aversion gustative et d'autre part, aux actions hypernociceptives du naloxone envers les stimuli aversifs et stressants, sont avancés afin d'expliquer l'effet d'interaction sur la consommation éthylique.

Ces résultats sont indicatifs d'une action différente du naloxone sur les diverses fonctions liées à l'intoxication éthylique. Ces variations peuvent être inhérentes à l'action hétérogène de l'éthanol sur les différentes fonctions altérées par cette drogue.

Introduction

Depuis les travaux de Pert et Snyder portant sur l'existence d'opiacés endogènes (1973), un certain nombre de données convergentes ont suggéré un mécanisme commun entre l'action des opiacés et de l'alcool sur le système nerveux central. Afin de vérifier cette hypothèse, certaines recherches ont porté sur la capacité du naloxone, un antagoniste spécifique des récepteurs opiacés du cerveau, à renverser certains symptômes comportementaux induits par l'intoxication éthylique. Cette action antagoniste du naloxone est mesurée, notamment, au niveau de la tolérance nerveuse envers les effets d'intoxication de l'alcool et de l'habituatation envers ces effets (accoutumance ou acquisition de tolérance nerveuse) ainsi qu'au niveau de la consommation volontaire de cette drogue.

Cependant, les résultats dérivés de ces travaux d'interaction comportementale éthanol/naloxone, ne permettent pas de conclure de manière satisfaisante à l'existence d'un tel mécanisme commun aux actions de l'alcool et des opiacés. Alors que les premières études retrouvaient chez l'homme et l'animal, un effet antagoniste du naloxone sur la tolérance nerveuse éthylique (pour revue, voir Blum, 1978), les résultats plus récents sont beaucoup plus divergents. Toutefois, certaines

contradictions retrouvées dans la littérature peuvent, en partie, être expliquées par des différences d'ordre méthodologique. Ces différences sont liées soit à la dose de naloxone, aux modalités temporelles d'injection, à la nature des mesures comportementales utilisées ou à l'espèce étudiée. D'autre part, en ce qui concerne l'effet du naloxone sur la consommation éthylique, peu d'études se sont penchées sur cet aspect du problème qui reste, par conséquent, à être clairement élucidé.

Le but principal de la présente étude est d'examiner l'effet du naloxone sur deux phénomènes comportementaux modifiés par l'intoxication éthylique, à savoir, la tolérance nerveuse et la consommation volontaire d'éthanol. Elle vise également à vérifier l'effet de diverses variables expérimentales (dose, périodicité et durée du traitement) sur le potentiel du naloxone à renverser ces deux aspects de l'intoxication éthylique. Les données permettront de vérifier l'hypothèse de l'existence d'un mécanisme central commun aux actions opio-éthyliques.

Chapitre premier
Contexte théorique et expérimental

Les recherches sur les mécanismes neurologiques impliqués dans le domaine de la toxicomanie ont récemment mis en évidence des similitudes entre le mode d'action dans le système nerveux central de diverses drogues, notamment entre l'éthanol et les opiacés. Ces dernières entraîneraient, au niveau central, une modification de la tolérance envers la drogue (habituation) et l'acquisition d'une dépendance physique.

Cependant, les recherches n'ont pu confirmer ni infirmer clairement la notion d'un mécanisme commun à l'alcool et aux opiacés. Une explication possible des divergences observées dans la littérature est liée à une trop grande disparité dans les différents schèmes expérimentaux.

Le contexte théorique et expérimental entourant cette problématique est abordé dans ce premier chapitre. En raison de la multiplicité des variables impliquées dans ce type d'étude, les deux premières parties du chapitre traiteront de certains problèmes spécifiquement liés à la consommation éthylique. D'une part, il s'agit de la tolérance nerveuse envers l'éthanol et de ses modifications. D'autre part, il est question de l'aversion éthylique, telle que liée au phénomène plus global de la sélection alimentaire, de ses modifications

et de ses liens avec la tolérance nerveuse envers l'éthanol.

Une troisième partie du chapitre expose les mécanismes d'action des opiacés, notamment la théorie des endorphines et les expériences effectuées à l'aide de l'antagoniste spécifique des récepteurs opiacés du cerveau, le naloxone. Cette dernière partie traite également l'hypothèse des mécanismes d'actions communs à l'alcool et aux opiacés, les effets du naloxone sur les mécanismes physiologiques liés à l'alcool et sur les deux phénomènes précédemment décrits: la tolérance nerveuse et l'aversion éthylique.

La tolérance nerveuse envers l'éthanol

Les termes alcool, éthanol ou alcool éthylique désignent ici les dérivés de l'éthane obtenus par distillation de liquides fermentés et dont la formule est $C_2 H_5 OH$. Les effets liés à la consommation éthylique chez l'humain ou l'animal sont multiples. On note un effet éthylique généralement stimulant à faible dose et dépresseur à forte dose (voir revue Pohorecky, 1977). En général, ces effets liés à la consommation éthylique varient selon plusieurs facteurs dont la quantité d'éthanol ingérée, les conditions environnementales d'ingestion, l'âge du sujet, son sexe ou sa race, son expérience antérieure de l'alcool ou d'autres drogues, sa réaction psychologique

face à l'alcool, la signification sociale qu'il lui prête et sa tolérance nerveuse et métabolique envers l'alcool. Tous ces facteurs ne s'excluent d'ailleurs pas l'un de l'autre. Ainsi, il est possible qu'un des facteurs varie ou se modifie par l'effet d'un autre.

Dans leur étude des réactions de l'organisme face à l'éthanol et de ses variations, divers auteurs ont identifié deux facteurs déterminants, la tolérance métabolique et la tolérance nerveuse envers l'éthanol (Kalant et al., 1971; Miceli et Le Magnen, 1979a).

La tolérance métabolique désigne la capacité d'élimination de l'éthanol par l'organisme. Cette tolérance métabolique influence donc le pouvoir d'action de l'éthanol sur les récepteurs du système nerveux central en déterminant la quantité et la durée d'action de l'éthanol dans le sang. La mesure de la tolérance métabolique effectuée à l'aide d'une injection d'éthanol par cathéter dans la jugulaire est représentée par le temps nécessaire à l'organisme pour éliminer tout l'alcool du corps (Miceli et Le Magnen, 1979a). La tolérance métabolique est alors illustrée par des courbes d'alcoolémie représentant les pentes d'élimination de l'éthanol par l'organisme.

Alors que la tolérance métabolique module la quantité d'éthanol agissant sur le système nerveux central, la

tolérance nerveuse reflète la sensibilité du même système à une quantité donnée d'alcool (LeBlanc et al., 1973; Miceli et Le Magnen, 1979a). Les types de mesure de la tolérance nerveuse sont variés et basés sur l'étude des effets de l'éthanol sur des fonctions généralement modifiées par cette drogue. Ces multiples mesures, effectuées chez l'homme comme chez l'animal, évaluent, entre autres, l'effet hypnotique de l'éthanol, son effet sur les réflexes, le temps de sommeil, les fonctions cognitives supérieures (ex. situations d'apprentissage) et l'activité spontanée. Certains tests mesurent l'effet de l'éthanol sur des aspects moteurs spécifiques et ce, à l'aide de divers appareils dont, chez l'animal, le tilted plane (Arvola et al., 1958), le test du moving belt (Gibbins et al., 1968), des appareils de saut (Tullis et al., 1977) et le Rotarod (Dunham et Miya, 1957).

Plusieurs études ont examiné le comportement inter-individuel de la tolérance métabolique d'une part, de la tolérance nerveuse d'autre part et de l'interaction entre ces deux tolérances. Il semble clair qu'il existe de grandes différences interindividuelles de tolérance nerveuse et métabolique que ce soit chez l'animal (Miceli et Le Magnen, 1979a) ou chez l'homme (Schaefer, 1978). Certains auteurs lient la sensibilité envers l'alcool à des facteurs tels le sexe, la race ou l'ethnie (Ewing et al., 1974; Hanna, 1978; Reed, 1978;

Schaefer, 1978) sans toutefois identifier les bases physiologiques de ces différences.

Des travaux indiquent que chez l'animal naïf, c'est-à-dire n'ayant jamais reçu d'alcool, il existe une corrélation positive entre la tolérance métabolique et nerveuse envers l'éthanol (Collins et al., 1975). Toutefois, d'autres études démontrent que certaines espèces ou souches d'animaux présentant une tolérance métabolique similaire arborent des degrés de tolérance différents (Heston et al., 1974; Riley et al., 1976, 1977). Dans le même sens, des recherches plus récentes ne retrouvent aucune corrélation entre la tolérance nerveuse et métabolique envers l'alcool chez le rat (Miceli et Le Magnen, 1979a).

D'autres auteurs se sont intéressés aux modifications subies par ces tolérances, particulièrement par la tolérance nerveuse.

Modification de la tolérance nerveuse envers l'éthanol

Bien qu'elles soient considérées comme facteurs fondamentalement génétiques, les tolérances nerveuse et métabolique peuvent subir des modifications liées à la consommation même de l'éthanol. En ce qui concerne la tolérance métabolique, il existe peu de concordances entre les résultats des recherches sur sa modification après l'ingestion ou administration

d'éthanol. En effet, certains auteurs notent une augmentation de la tolérance métabolique envers l'éthanol après son administration chez le rat (Hawkins et al., 1966; Mezey, 1972; Miceli et Le Magnen, 1979a; Videla et al., 1973) et chez l'homme (Mezey et Tobon, 1971). D'autres ne retrouvent aucune modification, notamment chez le rat (Majchrowicz et al., 1968; Samson et al., 1976) et l'homme (Mendelson, 1968), alors que certains notent une diminution de la tolérance métabolique envers l'éthanol lors de son administration (Troshina, 1957).

En ce qui concerne la tolérance nerveuse envers l'éthanol, les recherches sont unanimes à démontrer son augmentation lors d'une administration chronique d'éthanol (Kalant et al., 1971; LeBlanc et al., 1973; Miceli et Le Magnen, 1979a). L'effet de la tolérance métabolique sur la mesure de la tolérance nerveuse envers l'éthanol doit être pris en considération et utilisé comme facteur de correction afin d'isoler la tolérance nerveuse réelle. Certains auteurs ont utilisé ce facteur de correction et ont pu mettre en évidence que la tolérance nerveuse réelle subissait effectivement une forte augmentation attribuable à des modifications intrinsèques au niveau du système nerveux central. Ils ont également démontré que la tolérance métabolique ne contribuait, ni n'affectait de manière significative les modifications de tolérance nerveuse produites par un traitement à l'éthanol (Miceli et Le Magnen,

1979a). Ceci permet de considérer les valeurs déterminées par les mesures comportementales comme fidèles et représentatives de la tolérance nerveuse envers l'éthanol.

Dans les mesures de tolérance nerveuse, il existe différentes doses optimales permettant d'obtenir l'effet d'accroissement de la tolérance. En effet, une dose trop faible peut ne laisser apparaître aucun effet si le test n'est sensible qu'à de fortes augmentations de cette tolérance. Inversement, une dose élevée peut, dans le cas d'un test très sensible aux faibles changements de tolérance, masquer l'effet de la mesure ou créer un plafonnement des résultats. Le test du temps de sommeil, consistant à mesurer la latence à l'éveil des animaux suivant l'injection d'une dose anesthésiant d'éthanol, fait partie de la première catégorie de mesures puisqu'il ne réagit qu'à une forte dose d'éthanol. En revanche, le test de Rotarod développé par Dunham et Miya (1957) et couramment employé dans les études portant sur l'effet de diverses drogues, dont l'éthanol, mesure le nombre de chutes d'un animal posé sur un cylindre rotatif et sur lequel il doit marcher de deux à trois minutes. Ce test répond à des doses plus faibles d'éthanol (Miceli et Le Magnen, 1979b).

L'alcool agit sur diverses fonctions spécifiques de l'organisme. Le type de test utilisé pour mesurer la tolérance

nerveuse définit la fonction par laquelle les modifications de tolérance nerveuse s'expriment ou non. Ainsi, le test du Rotarod mesure spécifiquement les fonctions motrices et de coordination de l'animal, tandis que le test du temps de sommeil évalue l'effet anesthésique de l'éthanol. Ce dernier mesure l'impact de l'éthanol sur la réaction d'éveil ou le niveau d'éveil cortical généralisé de l'animal, sur sa motricité globale puisque, couché sur le dos, ce dernier doit se retourner sur lui-même et finalement, sur ses fonctions réflexes (réflexes de redressement).

Un autre aspect important de la recherche portant sur les réactions de l'organisme envers l'éthanol et plus particulièrement sur la tolérance nerveuse, est lié à l'aversion gustative que manifeste cet organisme envers la drogue. Par ailleurs, les mécanismes centraux impliqués et déterminant le niveau d'aversion éthylique correspondent à ceux qui contrôlent le choix ou la sélection des aliments en général.

L'aversion gustative envers l'éthanol

Le phénomène de sélection alimentaire

Tout être vivant animal ou humain se comporte comme un système fortement intégré au milieu dont il fait partie et auquel il réagit constamment. Ces réactions de l'organisme

sont homéostatiquement modulées en concordance avec ses besoins et les conditions du milieu. Cette nature régulatrice du fonctionnement des systèmes vivants assure leur survie en intervenant sur des fonctions vitales dont l'alimentation. Dès 1938, des expériences confirment qu'un animal rejette les matières inertes et non-calorifiques et choisit ses aliments selon ses besoins en énergie et en éléments nutritifs (Richter et al., 1938a). De même, dans le cas d'une modification expérimentale de la disponibilité interne d'un élément nutritif essentiel, sa sélection alimentaire se modifie immédiatement pour corriger cette carence (Harris et al., 1933; Richter, 1936, 1942; Richter et Schmidt, 1941; Richter et al., 1938a, 1938b). Dans le même sens, un poison à faible dose n'est pas consommé, un aliment devenant toxique après un certain taux d'ingestion est refusé au-delà de cette dose et ce, chez l'humain comme chez l'animal (Bernstein, 1977; Richter, 1941; Richter et Campbell, 1940).

Les mécanismes impliqués dans la sélection alimentaire relèvent de plusieurs facteurs, mais d'abord et avant tout de l'état de l'animal en terme de faim et de satiété face à un nutriment spécifique ou non (Richter et al., 1938a). Ils relèvent également de la valeur de l'aliment offert en terme de palatabilité. La palatabilité d'un aliment représente sa valeur en terme de préférence ou d'aversion pour l'animal à

qui il est offert (Rozin et Kalat, 1971). Chaque espèce possède un répertoire inné ou génétiquement déterminé de goûts alimentaires qui se manifeste par exemple en une préférence spontanée pour les solutions sucrées et salées et une aversion pour les solutions amères (Le Magnen et al., 1981; Rozin et Kalat, 1971). Toutefois, au-delà de ces caractéristiques générales de préférence et d'aversion, chaque aliment acquiert pour l'animal une palatabilité spécifique (Rozin et Kalat, 1971). Cette palatabilité acquise l'est par conditionnement où l'effet post-ingestif de l'aliment sur l'animal agit comme stimulus inconditionné (SI) (Le Magnen, 1977). La couleur, la consistance, l'odeur et le goût de l'aliment constituent les stimuli sensoriels de l'aliment, le stimulus conditionné (SC) (Le Magnen, 1977). Cet apprentissage de la sélection alimentaire permet à l'animal de se réajuster constamment au rapport besoin alimentaire/offre du milieu.

Le comportement de toxicophobie, c'est-à-dire le refus d'ingestion d'un aliment au-delà d'une dose où se manifeste sa toxicité apparaît donc comme une réaction comportementale normale et régulatrice. Alors que ce principe est déjà reconnu depuis longtemps pour la plupart des agents toxiques, ce n'est qu'en 1970 que des recherches ont démontré l'induction d'un tel comportement aversif envers les substances éthyliques (Lester et al.).

L'aversion spontanée envers l'éthanol

Des expériences effectuées chez le rat et la souris ont démontré que même une faible dose d'alcool injectée pour la première fois, immédiatement après la consommation d'une solution sucrée, induisait une aversion pour cette solution lorsqu'elle est offerte subséquemment (Deutsch et Eisner, 1977; Lester *et al.*, 1970). En effet, il s'agit d'un conditionnement classique dans lequel les effets post-ingestifs de l'alcool (SI) sont associés à la saveur sucrée (SC). Des expériences ultérieures ont retrouvé cette induction d'aversion envers l'éthanol lors de son injection par voie intraperitoneale (IP). Cette injection parentérale d'éthanol génère un renforcement négatif (SI) et, par la sécrétion salivaire et l'excrétion pulmonaire (Bradley et Mistretta, 1971; Buresova et Bures, 1977), stimule les récepteurs sensoriels de l'animal et produit le stimulus conditionné (SC) entraînant une aversion à l'éthanol (RC) (Cunningham, 1978; Le Magnen *et al.*, 1980b; Miceli *et al.*, 1981). Ces résultats concordent avec les données suggérant qu'une solution éthylique offerte au rat ou à la souris n'est pas consommée au-delà d'une dose infratoxique (Le Magnen, 1975; Richter, 1941; Richter et Campbell, 1940).

En terme quantitatif, une injection de 1,5 g/kg suffit, chez le rat, à établir une aversion dans un conditionnement avec une solution rapide offerte oralement (Le Magnen

et al., 1980a; Le Magnen et al., 1981; Miceli et al., 1979). Par ailleurs, une dose aussi faible que 1,0 g/kg administrée par voie IP suffit, par son activité post-ingestive, à augmenter l'aversion spontanée de l'animal pour l'éthanol (Miceli et al., 1981). Le niveau de consommation sub-toxique maintenu naturellement par l'animal correspondrait à la capacité maximale d'oxydation de l'éthanol chez le rat et la souris. Ceci permettrait à l'animal de ne pas atteindre un niveau d'intoxication élevé (seuil d'alcoolémie) et, par conséquence, de ne pas développer de syndrome de dépendance. En effet, comme c'était le cas pour la tolérance nerveuse envers l'alcool, le niveau d'aversion peut subir certaines modifications au cours de la vie.

Modification de l'aversion envers l'éthanol

La dépendance comportementale envers l'éthanol se définit comme le comportement de toxicophilie, inhabituel chez l'humain et l'animal sain, et qui l'amène à rechercher et à ingérer spontanément des doses toxiques d'éthanol. Alors que, chez l'homme, les conditions psychosociales stimulent la consommation de doses toxiques d'alcool éthylique, des méthodes d'administration forcée doivent être employées afin d'atteindre ce même résultat chez l'animal.

Lorsqu'un rat ou une souris est traité à l'alcool de manière continue pendant une certaine période de temps, l'aversion naturelle au breuvage éthylique se transforme en préférence (Goldstein et Pal, 1971; Le Magnen et al., 1980a; Majchrowicz et Hunt, 1976) qui se manifeste par une auto-intoxication comportementale. Il peut donc y avoir chez l'animal comme chez l'homme, une modification du processus d'aversion spontanée envers l'alcool par la consommation ou l'administration chronique d'éthanol. Par ailleurs, existe-t-il une relation entre les variations d'une part de la tolérance nerveuse et, d'autre part, de l'aversion envers l'éthanol?

Tolérance nerveuse envers l'alcool et aversion éthylique

Des expériences ont établi que lors d'une administration d'éthanol chez l'animal ou chez l'homme, non seulement survrait-il des modifications de l'aversion éthylique, mais également des modifications de tolérance nerveuse (Le Magnen et al., 1981; Miceli et al., 1980). Il a été suggéré qu'une corrélation négative existe entre la tolérance nerveuse et l'aversion gustative envers l'alcool. Ceci a été confirmé par des expériences où l'aversion éthylique est correlée avec la durée du temps de sommeil après l'injection d'une dose anesthésique d'éthanol (Heston et al., 1974; Kakihana et al., 1966; Schneider et al., 1973). Des différences dans les tolérances nerveuses

à l'alcool pourraient donc expliquer les importantes variations inter-souches et interindividuelles en terme de consommation éthylique. La tolérance nerveuse interviendrait sur l'aversion éthylique en déterminant la quantité d'éthanol pouvant être ingérée avant d'entraîner la réponse toxicophobique. Ainsi, la dose produisant une réponse d'aversion, donc de rejet, chez un sujet ayant une faible tolérance nerveuse envers l'éthanol serait inférieure à celle produisant le même effet chez le sujet plus tolérant. Le processus de défense de l'organisme tel que précédemment décrit protégerait donc, à des niveaux différents et possiblement liés à ceux de la tolérance nerveuse, d'une consommation éthylique chronique et toxique et de l'apparition d'un comportement de dépendance envers l'éthanol (Le Magnen et al., 1980b).

Toutes les substances toxiques ne mènent pas à ce comportement de dépendance physique rencontré dans le cas de l'hyper-consommation éthylique. Le comportement de toxicophilie est spécifique à certains agents modificateurs du système nerveux central. En ce sens, plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer les mécanismes d'action de l'éthanol sur le système nerveux central dont celle de l'existence d'un mécanisme d'action commun aux opiacés et à l'éthanol.

Mécanisme d'action des opiacés et ses
parallèles avec ceux de l'éthanol

Théorie des endorphines

Ce n'est que dans la dernière décennie que l'hypothèse suggérant que les opiacés exercent leur action par l'occupation de sites récepteurs au niveau du système nerveux central, fut validée expérimentalement (Pert et Snyder, 1973; Simon et al., 1973; Terenius, 1973). Les récepteurs possèdent la capacité de se lier à de purs agonistes et antagonistes (ou inhibiteurs), ceux-ci agissant par compétition pour les mêmes sites (Cowie et al., 1968). Les purs antagonistes opiacés possèdent une constitution chimique très semblable aux agonistes et n'en diffèrent que par la substitution d'un ou deux éléments (Snyder, 1975).

Des recherches n'ont retrouvé ces récepteurs opiacés que chez les vertébrés, aucun invertébré n'en possédant (Pert et al., 1974). Elles ont également mis en évidence, d'une espèce à l'autre, des caractéristiques similaires dans les types de liaison des récepteurs opiacés. Ces résultats suggéraient la possibilité d'un rôle physiologique commun aux divers récepteurs opiacés mais indépendant de la fonction de réponse aux alcaloïdes exogènes (Olson et al., 1980).

C'est ainsi qu'est apparue la théorie des endorphines selon laquelle une substance endogène interagit spécifiquement avec les récepteurs opiacés. Hugues (1975) réussit le premier à isoler une substance agissant spécifiquement sur les récepteurs opiacés, à partir des cerveaux de lapins, cochons d'Inde, rats et cochons. Cette substance, l'enképhaline, est alors identifiée comme un peptide. Plus tard, une seconde substance différente de l'enképhaline, l'endorphine, est identifiée (Bradbury et al., 1976). Les peptides opiacés endogènes se caractérisent par leur aptitude à se lier aux récepteurs opiacés. De plus, préparés pharmacologiquement, l'enképhaline et l'endorphine possèdent les mêmes propriétés biologiques que la morphine, incluant la capacité de développer une tolérance et une dépendance (Tregear et Coghlan, 1981).

Tout comme la morphine, il semble donc que l'endorphine et l'enképhaline entraînent, par suite d'injection soutenue, le développement d'une tolérance et d'une dépendance chez l'individu. La théorie des sites récepteurs et de ses ligands endogènes a grandement contribué à l'élaboration et à l'exploration de nouvelles hypothèses visant à la compréhension des mécanismes liés à la tolérance et à la dépendance morphiniques.

Il est généralement accepté que l'exposition chronique aux narcotiques morphiniques entraîne une baisse de

sensibilité à l'activité agoniste au niveau des récepteurs opiacés (Way et al., 1969). Plusieurs propositions furent faites pour expliquer une telle évolution de la sensibilité des sites récepteurs opiacés. L'hypothèse selon laquelle une diminution du nombre ou de l'affinité des sites récepteurs opiacés suit l'injection de la morphine fut avancée et confirmée (Collier, 1966; Davis et al., 1975; Frederickson et al., 1974; Takemori, 1974) bien qu'également infirmée de nombreuses fois (Bonnet et al., 1976; Coyle et Pert, 1976; Höllt et al., 1975; Klee et Streaty, 1974). La modification de la sensibilité morphinique est également expliquée par une diminution de la demande de production morphinique endogène causée par l'apport extérieur de substances opiacées (Kosterlitz et Hugues, 1975; Wei et Loh, 1976). Ainsi, le retrait de l'apport opiacé exogène provoquerait, par un délai ou une perturbation du rétablissement des fonctions productrices d'endorphine et d'enkephaline, les symptômes de sevrage caractéristiques de l'état de dépendance.

D'autres hypothèses ont suggéré l'existence d'une implication hormonale sur l'action des opiacés (Herz et Bläsig, 1978). Il semble en effet que les ligands opiacés endogènes et exogènes influencent et voient leur action modulée par certaines glandes hormonales et par l'hypothalamus par le biais de l'adrénaline (Fishman, 1978). Enfin, certains auteurs

(Herz et Bläsig, 1978; Klee, 1978) supposent que les tissus vivent un constant état de dépendance envers les substances opiacées endogènes et que le développement de la tolérance et de la dépendance morphiniques ne reflète, par un processus adaptatif et homéostatique, qu'une déviation quantitative plutôt que qualitative de la normalité.

Au-delà de ces caractéristiques, les opiacés endogènes sont impliqués dans divers processus physiologiques dont celui de la douleur et du stress. Il semble en effet que la distribution des récepteurs opiacés corresponde en certains points aux voies de la douleur (Olson *et al.*, 1980) et du stress (Akil *et al.*, 1976; Madden *et al.*, 1977).

Le naloxone

Pour étudier l'action d'un agoniste opiacé, les schèmes expérimentaux utilisent les inhibiteurs spécifiques des récepteurs opiacés. Le naloxone est un pur antagoniste morphinique n'exerçant aucun effet généralement attribué à la morphine (Carruthers, 1980) et est l'antagoniste le plus couramment utilisé dans les recherches sur l'action des opiacés endogènes et exogènes (Höllt et Wüster, 1978; Olson *et al.*, 1980; Teschemacher, 1978; Treager et Coghlan, 1981). Le critère utilisé pour relier une fonction aux ligands endogènes ou une substance aux récepteurs opiacés consiste en un blocage ou un

renversement des effets liés à cette fonction ou à cette substance par le naloxone.

L'hypothèse d'un mécanisme d'action commun
entre l'alcool et les opiacés

C'est également en employant le naloxone que l'hypothèse de l'existence d'un mécanisme commun aux opiacés et à l'éthanol est vérifiée. Cette hypothèse fut d'abord envisagée parce que le développement de la dépendance à l'alcool et à la morphine et les symptômes de sevrage aux deux drogues présentent des similitudes suggérant un processus biochimique commun. Davis et Walsh (1970) avancent l'hypothèse selon laquelle la bio-synthèse de l'alcool en acétaldéhyde interagit sur le métabolisme d'une amine biogénique, la dopamine. Cette réaction produit un alcaloïde biochimiquement similaire à la morphine, le tetrahydroisoquinoline (TIQ), dont les deux variantes présentant la plus grande similarité structurale à la morphine sont le tetrahydropapaveroline (THP) et le solsolinol (SAL) (Tregear et Coghlan, 1981).

Ces hypothèses furent fortement critiquées. Toutefois, de plus en plus d'évidences, particulièrement la découverte de l'existence d'une tolérance et d'une dépendance croisées entre la morphine et l'éthanol (Blum, 1978; Venho et al., 1955), ont stimulé cette orientation de la recherche. La

découverte des opiacés endogènes et des multiples formes de récepteurs opiacés a inspiré l'idée de la possibilité d'une reconnaissance des TIQ, structurellement similaires à la morphine, par les récepteurs ou par un certain type de récepteurs opiacés (Tregear et Coghlan, 1981). Afin de vérifier cette hypothèse, des recherches examinent la capacité du naloxone à renverser diverses altérations physiologiques et comportementales produites par l'éthanol.

Effet du naloxone sur les mécanismes physiologiques liés à l'éthanol

L'éthanol, tout comme la morphine d'ailleurs, réduit significativement le niveau cérébral de calcium lorsqu'injecté à des doses toxicantes. Cette caractéristique commune aux deux drogues, de même que l'effet inhibiteur du naloxone sur le diminution de l'apport en calcium, induit par l'éthanol (Blum, 1978; Blum et al., 1977), appuie l'hypothèse d'un mécanisme commun entre les opiacés et l'éthanol. Cependant, des études touchant l'effet du naloxone sur les altérations comportementales produites par l'éthanol s'imposent afin d'en préciser la nature.

Effet du naloxone sur la tolérance nerveuse envers l'éthanol

La tolérance nerveuse exprimant la sensibilité du système nerveux central envers l'éthanol, plusieurs expériences

ont utilisé ce paradigme pour étudier l'hypothèse d'un mécanisme commun entre l'alcool et les opiacés. Malgré ces nombreuses études, l'état actuel de la recherche en ce domaine est insatisfaisant et offre peu d'évidences, en particulier par la présence de résultats contradictoires.

Chez l'homme, de premières observations cliniques démontrent un effet antagoniste du naloxone sur l'état comateux induit par une très forte consommation volontaire d'alcool (Barros et Rodriguez, 1981; Sørensen et Mattisson, 1978). Après vérification expérimentale de ces résultats, on retrouve, dans certains cas, un renversement de l'effet perturbateur de l'éthanol sur certaines fonctions psychomotrices (Jeffcoate et al., 1979) et, dans d'autres cas, aucune action antagoniste du naloxone sur les fonctions psychomotrices et sensori-motrices (Catley et al., 1981; Mattila et al., 1981). Selon Jeffcoate et al. (1981), l'impossibilité chez certains auteurs de reproduire l'effet antagonisant du naloxone sur l'éthanol est tributaire des variations de la dose de naloxone injectée. De trop fortes doses ne réussiraient pas à antagoniser l'effet de l'éthanol (Jeffcoate et al., 1981). D'autres expériences apportent l'hypothèse d'une relation entre les opiacés et l'éthanol. Celles-ci démontrent, en mesurant par radiorécepteur l'activité opiacée sur les sites de liaison, une très forte augmentation de cette activité 60 minutes après l'injection

d'éthanol à des sujets volontaires (Naber et al., 1981). Quoi qu'il en soit, il est difficile, chez l'humain, de comparer les observations cliniques aux résultats dérivés des expérimentations puisqu'elles utilisent, pour des raisons d'éthique, des doses différentes d'alcool et de naloxone. En revanche, le modèle animal s'avère plus utile en permettant d'examiner une plus grande variété de facteurs.

Certains auteurs notent, chez l'animal, une atténuation de l'effet de l'alcool sur la tolérance nerveuse par le naloxone, alors que d'autres n'en retrouvent aucun. Plusieurs paramètres, dont la dose de naloxone utilisée, le moment d'injection, la fonction comportementale mesurée et la combinaison de ces facteurs, varient cependant d'une expérience à l'autre. Il a été suggéré que la variation de ces paramètres soit déterminante dans les différences observées des effets de naloxone sur les perturbations causées par l'éthanol (Harris et Erickson, 1978; Miceli et al., 1980).

En effet, l'examen des diverses expériences permet de noter des différences quantitatives dans la dose de naloxone injectée. Quelques auteurs retrouvent des effets antagonistes du naloxone sur certaines fonctions avec des doses aussi minimes que 0,4 et 0,5 mg/kg (Boada et al., 1981; Mc Givern et al., 1980), alors que d'autres (Jørgensen et Hole, 1981; Winter, 1975) ne retrouvent pas d'effet avec des doses

équivalentes. L'utilisation de doses moyennes de naloxone (1 à 9 mg/kg) antagonise selon certaines expérimentations (Blum et al., 1977; Boada et al., 1981; Lorens et Sainati, 1978; Mc Givern et al., 1980; Tissot, 1981) et n'apporte aucune modification selon d'autres (Althuser et al., 1981; Jørgensen et Hole, 1981; Vogel et al., 1981). Certains auteurs ne notent aucun renversement des effets de l'éthanol avec une dose intermédiaire de 10 mg/kg (Althuser et al., 1981; Harris et Erickson, 1978; Le Magnen et al., 1980c; Miceli et al., 1980; Sinclair et al., 1981); d'autres le retrouvent (Ho et Ho, 1979). En utilisant des doses variant de 5 à 60 mg/kg de naloxone, Vogel et al. (1981) ne réussissent à provoquer un renversement de certains effets de l'éthanol qu'avec de fortes quantités injectées (20 à 60 mg/kg).

Par ailleurs, outre les différences quantitatives de la dose de naloxone, les expériences dénotent des variantes dans le délai temporel entre l'injection de naloxone et l'administration d'éthanol. Alors que la plupart des auteurs procèdent à des injections simultanées (Harris et Erickson, 1978; Le Magnen et al., 1980c; Miceli et al., 1980; Sinclair et al., 1981), certains injectent le naloxone de cinq à vingt minutes antérieurement (Blum et al., 1977; Lorens et Sainati, 1978; Mc Givern et al., 1980) ou ultérieurement (Boada et al., 1981) à l'alcool. Il est à noter que les auteurs dont le schème

expérimental inclut un décalage entre les deux injections, retrouvent plus facilement un effet antagoniste du naloxone sur les altérations causées par l'éthanol (Blum et al., 1977; Boada et al., 1981; Lorens et Sainati, 1978; Mc Givern et al., 1980).

L'utilisation de tests mesurant des fonctions différentes peut aussi être à l'origine des contradictions rencontrées dans l'étude des liens entre le naloxone et l'éthanol. Une grande variété de tests est utilisée pour mesurer l'effet du naloxone sur les altérations causées par l'alcool. Il est possible que le naloxone n'affecte pas de la même manière toutes les fonctions influencées par l'éthanol (Miceli et al., 1980). Toutefois, même s'ils mesurent des fonctions similaires, certains auteurs notent un effet antagoniste du naloxone sur le temps de sommeil (Blum, 1978; Ho et Ho, 1979; Mc Givern et al., 1980; Vogel et al., 1981), alors que d'autres n'en retrouvent aucun (Harris et Erickson, 1978; Jørgensen et Hole, 1981); certains notent une amélioration des fonctions motrices (Vogel et al., 1981) et d'autres, aucune (Harris et Erickson, 1978; Jørgensen et Hole, 1981; Le Magnen et al., 1980c; Miceli et al., 1980). En ce qui concerne le développement de la tolérance nerveuse, les quelques études sur le sujet ne rapportent aucune modification de l'évolution de la tolérance à l'éthanol par le naloxone (Le Magnen et al., 1980c; Miceli et al., 1980).

Les résultats des recherches concernant l'effet du naloxone sur la tolérance envers l'éthanol apparaissent donc très contradictoires. Cependant, ces discordances peuvent relever de l'hétérogénéité des variables expérimentales telles que la dose de naloxone, le critère de mesure utilisé et la séquence temporelle de traitement. Existe-t-il le même type de contradiction au niveau des résultats concernant un phénomène différent lié à la consommation éthylique: le comportement de préférence ou d'aversion envers l'alcool?

L'effet du naloxone sur l'aversion gustative à l'alcool

Bien que plusieurs études analysent son effet sur la tolérance nerveuse, l'action des antagonistes opiacés sur l'aversion éthylique et sur son développement a été sommairement examinée. Le schème expérimental des études portant sur ce sujet utilise deux modèles particuliers. Le premier est un paradigme de conditionnement, tel que décrit à la section portant sur l'aversion et dans lequel le naloxone est injecté à la phase de conditionnement. Dans le second modèle, l'injection de naloxone et la mesure de la consommation éthylique sont effectuées presque simultanément (situation aiguë) et ce, chez l'animal naïf ou dépendant.

Avec un modèle de conditionnement, les études sont unanimes à démontrer une augmentation dans le développement et

le maintien de l'aversion gustative envers l'éthanol avec 10 mg/kg de naloxone chez le rat (Le Magnen et al., 1980; Miceli et al., 1979, Miceli et al., 1981).

Lorsque la mesure de la consommation est effectuée en situation aiguë, les résultats, quoique peu nombreux, sont plus contradictoires. En effet, bien que certains retrouvent un effet de diminution de la consommation éthylique chez le rat naïf ou dépendant (Le Magnen et al., en préparation; Myers et Crichter, 1982), Opitz (1977) note une augmentation de cette consommation et Blum (1978), une diminution suivie d'une augmentation, tous deux chez le hamster.

Par ailleurs, il a été démontré (Myers et Crichter, 1982) que la réduction de la consommation éthylique par le naloxone dépend de certaines variables dont les paramètres d'injection d'éthanol et de naloxone (dose, périodicité, durée du traitement).

En fait, les recherches sur l'effet des antagonistes opiacés sur l'aversion éthylique sont si peu nombreuses que des études subséquentes s'imposent notamment pour vérifier la teneur des résultats obtenus dans le paradigme de conditionnement en regard de variables expérimentales diverses.

Puisque 1) il est possible d'attribuer les différences observées dans les effets du naloxone sur la tolérance

nerveuse envers l'éthanol et sur l'aversion éthylique à des différences dans certaines modalités expérimentales; 2) ces diverses modalités expérimentales, quoique présentes dans les expériences antérieures, n'ont jamais été systématiquement étudiées et contrôlées; 3) plusieurs facteurs demeurent inconnus dans les mécanismes d'actions communs aux opiacés et à l'alcool; l'objectif du présent travail est de vérifier, dans un cadre plus constant, l'effet de ces variables expérimentales sur l'action du naloxone. Cette recherche examinera donc chez la souris, les effets comportementaux des variations des doses et des modalités d'injection du naloxone sur l'aversion éthylique et la tolérance nerveuse. Elle étudiera également dans quelle mesure le naloxone agit différemment lorsque les effets de l'alcool sont mesurés soit par le test du temps de sommeil, soit par le test du Rotarod.

Formulation des hypothèses

Il est postulé que la tolérance nerveuse telle que mesurée par les tests du Rotarod et du temps de sommeil, de même que l'aversion gustative envers l'alcool, sera modifiée lors d'un traitement éthylique, s'il y a variation de la dose de naloxone injectée et variation de l'intervalle d'injection entre l'alcool et le naloxone. Voici les hypothèses rattachées aux différentes expériences de l'étude:

Expérience 1

L'administration de naloxone lors d'un traitement à l'éthanol augmente la tolérance nerveuse initiale à cette drogue et son développement telle que mesurée par le test du Rotarod. Par ailleurs, le naloxone agit sur l'acquisition d'une aversion gustative dans le sens d'une augmentation de l'aversion éthylique conditionnée.

Expérience 2

Dans les interactions naloxone/éthanol, il semble exister une relation entre la dose de naloxone administrée et l'intensité des effets qu'induit cet agent sur les symptômes d'intoxication. Par conséquent, lors d'un traitement éthylique, plus la dose de naloxone est élevée (de 2,5 à 10,0 mg/kg), plus les effets antagonistes sur la tolérance nerveuse telle que mesurée par le test du Rotarod et plus l'aversion gustative conditionnée envers l'alcool sont élevés.

Expérience 3

L'interaction entre l'alcool et le naloxone implique une association temporelle de ces deux différents stimuli. Donc, un traitement de naloxone effectué simultanément au traitement à l'alcool augmente la tolérance nerveuse telle que mesurée par le test du Rotarod ainsi que l'aversion gustative de

manière plus marquée que lorsque le traitement de naloxone a lieu huit heures auparavant (c'est-à-dire dissociation dans le temps des stimuli éthanol et naloxone).

Expérience 4

Une dissociation temporelle d'une heure entre l'administration du naloxone puis de l'éthanol suffit pour diminuer les capacités du naloxone à modifier les effets comportementaux induits par l'alcool. Ainsi, le naloxone injecté simultanément à un traitement éthylique augmente davantage la tolérance nerveuse telle que mesurée par le test du Rotarod ou du temps de sommeil et l'aversion gustative que lorsque le même traitement de naloxone s'effectue une heure auparavant.

De plus, le naloxone n'agit pas de la même manière sur l'ensemble des fonctions comportementales altérées par l'éthanol. Il devrait donc exister des différences dans les modifications de la tolérance nerveuse envers l'éthanol lors d'un traitement au naloxone selon que la mesure de l'intoxication s'effectue au niveau moteur par le test du Rotarod, ou au niveau anesthésique par le test du temps de sommeil.

Chapitre II

La méthode

La méthode expérimentale utilisée dans le cadre de cette expérience s'inspire de celles couramment appliquées dans la littérature. Cette méthode a l'avantage de permettre la mesure de la tolérance nerveuse et l'induction du conditionnement aversif lors d'une même expérimentation. Les méthodes de mesure de la tolérance nerveuse utilisées sont celles mises au point par Dunham et Miya (1957), le Rotarod et le test du temps de sommeil tel qu'utilisé notamment par Harris et Erickson (1981).

Pour présenter le schème expérimental, par ailleurs relativement complexe, ce chapitre expose dans un premier temps, les caractéristiques communes aux quatre expériences en ce qui a trait aux sujets et au matériel (appareils, traitements et mesure). Dans un deuxième temps, ce chapitre décrit la procédure employée spécifiquement à l'intérieur de chacune des quatre expériences.

Sujets

Pour chaque expérience, les groupes sont constitués de souris adultes (41 à 47 jours) de même sexe et dont le poids varie entre 16 et 23 g. Les souris sont de souche

génétique C57BL et elles proviennent du laboratoire Charles River, par l'intermédiaire de la ferme d'élevage FLEC à Saint-Constant, (P.Q.).

Matériel

Appareils et instruments

Lorsqu'elles arrivent au laboratoire universitaire, les souris sont aussitôt placées dans des cages individuelles. Ces cages métalliques et grillagées mesurent 20 cm de haut, 23 cm de large et 28,5 cm de profondeur. Les souris sont alors nourries de Rat-Chow Purina ad libitum. Un biberon placé à leur droite sur la grille avant de la cage, procure aux souris de l'eau fraîche ad libitum.

Toutes les cages sont situées dans la même pièce où est maintenu un cycle de lumière constant, i.e., une période de 12 heures de lumière, débutant à huit heures a.m., suivie d'une période de 12 heures d'obscurité. La température de la pièce est également maintenue constante (20 à 22° C), car des fluctuations importantes de la température ambiante peuvent influencer la consommation liquide quotidienne des souris. La pièce est dotée d'un système permettant une bonne ventilation.

Avant chaque expérimentation, l'animal est pesé afin de pouvoir suivre son état nutritionnel et d'établir la

dose exacte d'alcool à injecter en fonction du poids. De même, chaque matin, les biberons d'eau sont pesés afin de constater la quantité de liquide consommée quotidiennement par chaque souris. Ces mesures de poids, à soit 0,1, soit 0,01 g de précision, sont effectuées à l'aide d'une balance digitale Mettler PSN lors de la première expérimentation et avec une balance Mettler P4400 lors des expérimentations suivantes.

Un biberon Girton modèle 8 - 38 s (240 ml) fournit l'eau aux animaux pendant tout le déroulement de l'expérience à l'exception des périodes de mesure de l'aversion conditionnée. Pendant cette dernière phase, des biberons d'eau d'une capacité de 35 ml sont utilisés, munis toutefois du même type d'embout que le biberon Girton 8 - 38 s.

Des seringues tuberculin no 5626 sont utilisées pour l'injection des doses inférieures à 1 cc. Les doses dépassant 1 cc sont injectées à l'aide d'une seringue Luer-Lok no 5585 ayant une capacité totale de 3 cc. Pour les deux types de seringues, des aiguilles Luer-Lok no 5111-26G1/2 sont utilisées.

Traitements

Quotidiennement, les souris subissent deux injections de saline, naloxone ou éthanol par voie intrapéritonéale. Ces deux injections sont faites de part et d'autre de la ligne médiiane de l'abdomen. La quantité relative de liquide délivrée

par ces deux injections est toujours inégale, de sorte que le site abdominal d'injection est varié quotidiennement afin d'éviter une injection trop massive d'un seul côté. Le naloxone utilisé est gracieusement offert par les laboratoires Endo (New York). La dose de naloxone est injectée dans un volume de 0,2 ml et peut varier de $2,5 \pm 0,2$ mg/kg à $10 \pm 0,2$ mg/kg. Les souris subissent des injections de doses variables d'éthanol déterminées en fonction du poids. Les doses d'éthanol varient entre 0,0 et 4,5 g/kg; et son volume entre 0,0 et 1,36 ml. La concentration de la solution d'éthanol injectée est de 10% (v/v) et est préparée à partir d'une solution de 94% diluée dans du salin. Cette concentration est assez faible pour être bien tolérée en injection par voie i.p. (Miceli et Le Magnen, 1979a).

Mesures

A. Tolérance nerveuse

1. Rotarod: Le Rotarod permet de mesurer la tolérance nerveuse envers l'éthanol en terme de déficits locomoteurs induits par la drogue. Le Rotarod est un appareil constitué d'un cylindre de 25,5 cm de long et de 6 cm de diamètre. Ce cylindre est placé sur un cadre dont la hauteur est de 25 cm. Le cylindre comporte cinq divisions permettant d'y placer plusieurs souris à la fois, sans interférence. Toutefois, dans

le cadre de ces expériences, un maximum de deux souris sont simultanément testées.

Lorsque l'appareil est mis en marche, le cylindre tourne sur lui-même à une vitesse constante de 6,6 rpm. L'expérimentateur place l'animal sur le cylindre et répète l'opération après chaque chute. Placé sur le cylindre, l'animal doit marcher dans le sens inverse du mouvement du cylindre et maintenir son équilibre afin de ne pas tomber. La tolérance nerveuse est représentée par le nombre de chutes de l'animal dans un intervalle de temps pré-déterminé. Environ à six pouces sous le cylindre, est placé un récipient de plastique muni d'une cloison centrale, afin que les deux souris testées tombent dans des compartiments différents. La hauteur du Rotarod et la constitution matérielle du récipient donnent au test un aspect suffisamment motivant pour que les souris effectuent l'exercice requis (Dunham et Miya, 1957). Une horloge-chronomètre est reliée au Rotarod et se déclenche automatiquement lorsque l'appareil est mis en marche. Ce même chronomètre est utilisé comme référent temporel pendant l'expérience complète.

Dans une phase préliminaire à la mesure, les souris doivent s'acclimater au Rotarod afin que leur performance lors du traitement ne subisse pas de biais par la nouveauté de la tâche. Chaque animal est donc posé sur l'appareil en marche pendant deux à trois minutes, une fois par jour. Lors de cette

phase d'habituat, l'animal ne subit aucun traitement. Deux jours suffisent afin d'obtenir une adaptation complète au test car le deuxième jour, les animaux ont une performance quasi parfaite (moins d'une chute par session). Certaines souris peuvent être éliminées de l'expérience si leur performance s'avère déficiente pendant cette phase.

En raison du nombre important de souris utilisées dans chaque expérience ($n = 20$ à 45) et du fait que seules deux souris à la fois sont testées sur l'appareil Rotarod, le déroulement de la phase de mesure de la tolérance nerveuse nécessite que des paires d'animaux soient testées successivement à des intervalles de temps donnés. Donc, après la phase d'habituat, les souris sont injectées quotidiennement, deux par deux, à des intervalles de temps de quatre minutes pour la première expérience et de trois minutes dans le cas des expériences suivantes. L'injection est toujours effectuée dans la première minute de cet espace de temps. La tolérance nerveuse des souris est mesurée, par le Rotarod, vingt minutes après l'injection. Les deux souris ayant reçu leurs injections les premières sont donc évaluées au Rotarod vingt minutes après le début de l'expérimentation. Deux souris sont testées simultanément sur le Rotarod par les mêmes deux expérimentateurs. Dans toutes les expériences, sauf la première, les deux expérimentateurs se partagent les souris de chaque groupe, les mêmes souris étant

testées par le même expérimentateur pendant toute l'expérience. Cependant, lors de la première expérience, chaque expérimentateur teste toutes les souris du même groupe en alternant quotidiennement les groupes. Dans les deux cas, le nombre de chutes enregistré pour chaque souris est calculé sur deux jours en une moyenne, ce qui permet d'éliminer le biais de l'expérimentateur sur la mesure.

Dans le but de déterminer un temps de test optimal au Rotarod, le calcul des chutes est effectué à deux moments lors de la première expérience. La première prise de mesure est exécutée deux minutes après le début du test et la seconde, une minute plus tard. Les souris sont donc testées au Rotarod sur une période totale de trois minutes par jour. Les expérimentateurs disposent d'une minute pour replacer les souris testées dans leur cage et chercher les prochaines à être évaluées, complétant ainsi une période totale de quatre minutes (trois minutes de Rotarod et une minute pour le changement des souris). Les résultats de la première expérience n'ayant pas fourni de différences significatives entre les performances des souris à deux et trois minutes de test, les sujets sont testés pendant une période totale de deux minutes par jour (deux minutes de Rotarod et une minute pour le changement des souris) lors des expériences suivantes.

2. Test du temps de sommeil: Certaines expériences déterminent la tolérance nerveuse à l'aide d'un test qui mesure la sensibilité à l'effet anesthésiant de l'éthanol lors de l'administration d'une importante dose de cette drogue (Harris et Erickson, 1978). Ce test consiste à injecter à l'animal une dose d'alcool suffisamment forte pour induire le sommeil. Ce test débute seize minutes après l'injection i.p., soit le temps moyen pris par l'alcool pour diffuser complètement dans le compartiment aqueux de l'organisme et atteindre une alcoolémie maximale. L'animal est placé sur le dos, dans le creux d'une fente formée par deux faces en dièdre, à 90° d'angle, afin de le maintenir dans sa position couchée. L'expérimentateur chronomètre la latence d'éveil de la souris, représentée par deux renversements consécutifs dans un intervalle d'une minute. Ce critère est utilisé car certains mouvements réflexes peuvent survenir durant la phase de sommeil, provoquant un faux renversement spontané. La tolérance nerveuse s'exprime donc en nombre de minutes de sommeil induites par l'alcool i.e. la latence entre l'injection d'éthanol et l'atteinte du critère d'éveil. Le test de temps de sommeil peut être effectué quasi simultanément sur un grand nombre de souris en espaçant dans le temps les injections d'éthanol.

B. Test de préférence/aversion envers l'éthanol

Le test de préférence/aversion envers l'éthanol mesure la quantité d'éthanol ingérée volontairement par les animaux. Dans cette étude, ce test est utilisé pour évaluer le degré d'aversion induit préalablement dans un traitement de conditionnement. Le test débute à 10 heures a.m. et s'étend sur une période de six à dix jours consécutifs. Lors de cette étape, les souris ont le choix entre deux biberons identiques placés côte à côte. Ces biberons sont les seuls à fournir du liquide aux animaux, remplaçant les biberons Girton. Un des biberons contient une solution d'éthanol à 5% (v/v) et l'autre, de l'eau du robinet. Afin d'éviter le biais d'une préférence de latéralisation des bouteilles, ces dernières sont interverties quotidiennement.

Chaque jour, à la même heure, les biberons (alcool et eau) sont pesés, à deux décimales près, afin de déterminer pour chacun la quantité de liquide bué par l'animal. La préférence envers l'éthanol s'exprime par le pourcentage du volume de solution éthylique consommé sur la consommation totale de fluide. Le calcul de ce pourcentage s'effectue sur une base de deux jours en raison de l'alternance de la position des biberons.

Procédure

Expérience 1

Le but de cette expérience est d'examiner l'effet du naloxone sur la tolérance nerveuse initiale, son évolution et la tolérance nerveuse acquise ainsi que sur l'aversion conditionnée envers l'éthanol.

A. Traitements et description des groupes

De manière aléatoire, 44 souris mâles, pesant en moyenne $18,5 \pm 0,2$ g, sont également réparties dans quatre groupes ($n = 11$). Chacun de ces groupes reçoit des combinaisons différentes des agents suivants: éthanol (E), saline (S) ou naloxone (N). Suite à une étude préalable utilisant diverses doses d'éthanol, la dose test d'éthanol est fixée à 3,0 g/kg. Cette dose permet l'induction de déficits sensori-moteurs sans qu'une perte de conscience ne survienne. Les groupes reçoivent deux injections intrapéritonéales dont l'une se compose d'éthanol ($E = 3,0$ g/kg) ou de saline (S) et l'autre, de naloxone ($N = 10 \pm 0,02$ mg/kg) ou de saline (S). Les souris reçoivent donc les traitements suivants: S - S (souris 1 à 10'), S - N (souris 11 à 20'), E - S (souris 21 à 30') et E - N (souris 31 à 40').

Toutes les souris sont soumises aux mêmes conditions de test, qu'il s'agisse de la mesure de la tolérance nerveuse

sur le Rotarod ou de la mesure de la préférence/aversion par le test du choix entre deux biberons éthanol/eau.

B. Déroulement de l'expérience

1. Phase TN (tolérance nerveuse): La phase TN débute après deux jours d'habituation au test du Rotarod. Du jour 1 au jour 10, à partir de dix heures, des paires de souris reçoivent quotidiennement leur double injection successivement à quatre minutes d'intervalle et sont testées au Rotarod vingt minutes après les injections.

Les premiers groupes à être injectés et testés sont les groupes S - S et S - N. Deux souris, soit une de chaque groupe, subissent la mesure au Rotarod et sont testées simultanément par chaque expérimentateur. Cette procédure est continuée, de paire en paire, pour les quatre groupes (voir section A-1).

2. Phase de l'aversion: Les derniers tests et injections de la phase TN ont lieu au jour 10. Le changement de biberons marquant le début de la phase d'aversion ne se fait donc qu'au jour 11. Le délai constitue une période de récupération de la phase TN pour les animaux, avant de subir le choix éthanol/eau de la phase de l'aversion. Le poids des biberons est donc mesuré et enregistré quotidiennement du jour 11 au jour 21 (dix jours).

3. Phase TN acquise: Après une journée de récupération de la phase d'aversion (jour 21), il y a injection quotidienne d'alcool (3,0 g/kg) à tous les groupes et mesure de la tolérance nerveuse à l'aide du Rotarod, les jours 22 et 23, selon l'ordre établi à la phase TN. Ceci permet de mesurer l'acquisition de tolérance nerveuse envers l'alcool chez les groupes E - S et E - N par rapport aux groupes contrôles (S - S et S - N) ainsi que le degré de maintien de la tolérance nerveuse induite chez ces groupes pendant la phase TN (jour 1 à jour 10). Il est à noter ici que les groupes S - S et S - N n'ont pas reçu d'éthanol pendant la phase TN.

Expérience 2

Le but de cette expérience est de déterminer les effets d'une variation de la dose de naloxone sur différents aspects de la tolérance nerveuse et de l'aversion conditionnée.

A. Traitements et description des groupes

Trente souris mâles dont le poids moyen est de 18,0 \pm 0,29, sont réparties de manière aléatoire dans cinq groupes ($n = 6$). Les souris de chacun de ces groupes reçoivent la même dose d'éthanol (E), c'est-à-dire 2,75 g/kg. Toutefois, les cinq groupes reçoivent différents traitements de naloxone (N) soit 10,0 mg/kg, 7,5 mg/kg, 5,0 mg/kg, 2,5 mg/kg ou 0 mg/kg (2 ml saline). Les souris reçoivent donc deux injections

intrapéritonéales dont l'une est composée d'éthanol et l'autre de naloxone à doses variées. La constitution des groupes est la suivante: E - N₁₀ (souris 1 à 6), E - N_{7,5} (souris 7 à 12), E - S (groupe contrôle, souris 13 à 18), E - N_{5,0} (souris 19 à 24) et E - N_{2,5} (souris 25 à 30).

B. Déroulement de l'expérience

1. Phase TN: Après la période d'habituation, la phase TN débute au jour 1. Quotidiennement, du jour 1 au jour 6, les souris reçoivent à heure constante leurs injections et voient leur tolérance nerveuse mesurée par le Rotarod. Le procédé expérimental débute à dix heures et s'étale sur des périodes de trois minutes chacune. Les souris sont injectées et testées en ordre numérique, deux par deux, pour les cinq groupes.

2. Phase de l'aversion: Les dernières mesures de la tolérance nerveuse ont lieu au jour 6. Afin de permettre aux animaux de récupérer avant la phase du choix des biberons éthanol/eau, le changement des biberons ne se fait qu'au jour 7. Le poids des biberons est mesuré et enregistré quotidiennement du jour 7 au jour 13 (six jours).

Expérience 3

Le but de cette expérience est de vérifier si une dissociation temporelle de huit heures entre des injections

d'éthanol et de naloxone influence l'effet de ce dernier sur divers aspects de la tolérance nerveuse et sur l'aversion conditionnée.

A. Traitements et description des groupes

Cette troisième expérience utilise deux groupes, chacun aléatoirement composé de dix souris femelles ($n = 10$) dont le poids moyen atteint $19,1 \pm 1$ g. Chaque groupe reçoit un traitement équivalent d'injection soit 3,0 g/kg d'éthanol et $10,0 \pm 0,02$ mg/kg de naloxone (0,2 ml). Le premier groupe reçoit l'injection de naloxone à partir de neuf heures a.m., et l'injection d'alcool à partir de 16 heures p.m. (groupe AM - PM, souris 1 à 10). Le second groupe reçoit les deux injections, éthanol et naloxone, simultanément, à partir de 16 heures 15 (groupe PM - PM, souris 11 à 20). Pour ces deux groupes, la mesure de la tolérance nerveuse par le Rotarod est effectuée en après-midi, vingt minutes après leur injection d'alcool.

B. Déroulement de l'expérience

1. Phase TN: Après deux jours d'adaptation au Rotarod, la phase TN débute au jour 1. Pendant dix jours, du jour 1 au jour 10, les souris subissent quotidiennement, à heure constante, leurs injections et leur mesure de la tolérance nerveuse.

A partir de neuf heures le matin, à raison de deux souris par période de trois minutes, les sujets 1 à 10 reçoivent leur injection de naloxone. A partir de 16 heures, le même procédé préalablement décrit à la section A-1 est poursuivi pour la mesure de la tolérance nerveuse. A des intervalles de trois minutes, des paires de souris des groupes AM-PM et PM-PM reçoivent respectivement des injections d'éthanol ou d'éthanol et de naloxone. Les animaux des deux groupes sont testés sur le Rotarod par paires et en ordre numérique, vingt minutes après les injections.

Aux jours 9 et 10, à cause de la très grande sensibilité des souris à la dose d'éthanol donnée et des faibles niveaux de tolérance nerveuse développés démontrés par ces mesures, le test de Rotarod est effectué une seconde fois, 60 minutes après l'injection d'éthanol.

2. Phase d'aversion: Le onzième jour, les biberons sont changés, marquant ainsi le début de la phase d'aversion. Les biberons sont pesés et leur poids enregistré quotidiennement, du jour 11 au jour 17 (6 jours d'aversion).

Expérience 4

Cette expérience a comme premier but de vérifier si une dissociation temporelle d'une heure entre les injections

d'éthanol et de naloxone influence l'effet de ce dernier sur divers aspects de la tolérance nerveuse et de l'aversion conditionnée. Le second but poursuivi par cette expérience est de vérifier l'effet du naloxone sur la tolérance nerveuse selon que celle-ci est mesurée par le Rotarod ou par le test du temps de sommeil.

A. Traitements et description des groupes

Lors de cette expérience, 45 souris, dont le poids moyen est de $18,3 \pm 0,7$ g, sont réparties également et aléatoirement dans cinq groupes ($n = 9$). Chacun des cinq groupes reçoit des traitements différents d'éthanol (E), de naloxone (N) ou de saline (S) à heure variable. La dose d'éthanol injectée lors des jours où la mesure est faite par le Rotarod est de 3,0 g/kg. Lors des jours où le test du temps de sommeil est utilisé pour mesurer la tolérance nerveuse, une dose d'éthanol de 4,5 g/kg est injectée. Un pré-test effectué sur deux souris du même type que les sujets utilisés ici, a démontré que cette dose, tout en induisant le sommeil, était bien tolérée par les animaux.

Les groupes reçoivent deux injections intrapéritonéales dont l'une se compose d'éthanol (E) ou de saline à 3,0 g/kg ou 4,5 g/kg et l'autre de naloxone (N) ou de saline (S) à $10 \pm 0,02$ mg/kg (0,2 ml). Les groupes reçoivent leur

double injection simultanément ou subissent l'injection de naloxone une heure avant l'injection d'éthanol (N_{AV}). La constitution des groupes est donc la suivante: E - N_{AV} (souris 1 à 9), E - N (souris 10 à 18), E - S (souris 19 à 27), S - N (souris 28 à 36) et S - S (souris 37 à 45).

B. Déroulement de l'expérience

1. Phase TN: Après deux jours d'adaptation au test du Rotarod, la phase TN débute au jour 1. A 13 heures, les sujets du groupe E - N_{AV} subissent l'injection de naloxone à raison de deux souris par période de trois minutes. A partir de quatorze heures, tous les sujets subissent en ordre numérique à raison d'une paire par période de trois minutes, leurs injections correspondantes. Les jours 1 - 3 - 6 - 8, les souris subissent le test du Rotarod alors que les jours 2 - 4 - 7 - 9, leur tolérance nerveuse est mesurée selon le test du temps de sommeil. Les souris ne reçoivent aucun traitement et ne subissent aucune mesure au jour 5. Ce jour permet aux sujets de récupérer, car les doses d'éthanol injectées lors de cette expérience sont élevées.

2. Phase de l'aversion: Les biberons sont changés au jour 10, marquant ainsi le début de la phase d'aversion. Le poids des biberons est mesuré et enregistré du jour 10 au jour 18 (huit jours).

3. Phase TN acquise: Le jour 19 constituant une période de récupération de la phase précédente, il y a mesure de la tolérance nerveuse pour tous les groupes, par le Rotarod et le test du temps de sommeil, ainsi qu'injection des doses correspondantes, les jours 20 et 21 respectivement.

Chapitre III
Analyse des résultats

Ce troisième chapitre présente les résultats ainsi que leur analyse statistique et est constitué de cinq parties majeures. La première partie décrit les méthodes d'analyse statistique utilisées afin d'établir la validité des données. Les quatre parties suivantes décrivent individuellement les résultats obtenus dans chacune des quatre expériences. Un certain nombre de divisions compose chacune de ces dernières parties. Les divisions traitent notamment les résultats liés à la tolérance nerveuse initiale, son évolution temporelle pendant la phase TN et, ultérieurement, pendant la phase de TN acquise. Elles traitent également des effets des divers traitements sur l'aversion gustative envers l'éthanol.

Méthode d'analyse

Afin de vérifier la pertinence des hypothèses pour chacune des expérimentations, une moyenne de groupe est calculée à partir des résultats individuels des sujets combinés sur une base de deux jours. Ceci permet de comparer les groupes entre eux, soit pour tous les jours de mesure, soit pour deux jours en particulier. Ce dernier cas survient notamment pour l'analyse de la tolérance nerveuse initiale mesurée aux

deux premiers jours de la phase TN, l'analyse de la tolérance nerveuse acquise mesurée aux deux jours de la phase TN acquise et l'analyse de l'aversion initiale mesurée les deux premiers jours de la phase de préférence/aversion. Par ailleurs, dans certains cas où l'analyse de variance sur les résultats globaux montre une tendance vers la signification, une analyse plus circonscrite peut être effectuée pour clarifier les résultats deux jours par deux jours. Puisque les groupes utilisés sont constitués d'un nombre restreint de sujets, que les variances des groupes peuvent être élevées et leur distribution peu homogène, le test de rang non-paramétrique U de Mann-Whitney est utilisé.

Lorsqu'il y a présence de deux variables, l'analyse de variance (ANOVA) à deux facteurs avec mesure répétée est employée. L'effet du facteur Groupe représente l'effet d'éthanol et/ou de naloxone sur la tolérance nerveuse ou l'aversion conditionnée. Le facteur jour reflète le degré de développement ou d'extinction de ces deux phénomènes. Les différences entre groupes en ce qui concerne l'évolution temporelle de la tolérance nerveuse ou de l'aversion conditionnée sont indiquées par l'interaction Groupe-Jour.

Expérience 1

Tolérance nerveuse

A. Tolérance nerveuse initiale

Les valeurs moyennes de tolérance nerveuse initiale obtenues par les groupes E - S et E - N après deux et trois minutes de test sur le Rotarod sont présentées dans le tableau 1. Dans certains groupes (E - S, E - N; n = 10), les résultats d'une souris ont dû être omis puisque leur état de santé ne leur a pas permis de compléter l'expérience. Un nombre plus faible de chutes sur le Rotarod, ce qui suggère une tolérance nerveuse initiale plus forte, est observée chez le groupe traité à la saline combinée à l'alcool et ce, après deux et trois minutes de test. Une analyse statistique confirme que le résultat de $9,8 \pm 1,8$ ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$) tombées pour le groupe E - S est significativement inférieur à celui du groupe E - N, atteignant $14,3 \pm 0,8$ tombées à deux minutes de test (Mann-Whitney U Test; 10/10, U = 23, $p < 0,05$). Les résultats obtenus après trois minutes de test démontrent une tendance similaire corroborée par l'analyse statistique. En effet, les groupes E - S et E - N obtiennent des résultats respectifs de $15,7 \pm 2,5$ et $21,8 \pm 1,3$ statistiquement différents (10/10, U = 25, $p < 0,05$).

B. Evolution de la tolérance nerveuse

Tel que prévu, le nombre moyen de chutes obtenu par les sujets n'ayant subi aucun traitement à l'éthanol (groupes S - S et S - N) se maintient à un niveau inférieur à un. Pour ce qui est des groupes E - S et E - N, la figure 1 illustre leurs résultats enregistrés lors des dix jours de test de la phase TN. Il permet de noter qu'après un effet de plateau de quatre et six jours, respectivement pour E - S et E - N, les deux groupes semblent connaître une amélioration notable de leur tolérance nerveuse.

Le tableau 1 expose les résultats détaillés obtenus par les deux groupes lors de la phase TN. Aux jours 3-4, après deux minutes de test, les groupes E - S et E - N obtiennent des résultats respectifs de $10,0 \pm 1,8$ et $14,2 \pm 1,1$.

Aux jours 5-6, les deux groupes atteignent sensiblement le même niveau de performance, soit une moyenne de 9,9 chutes ($\pm 2,1$ pour E - S et $\pm 1,7$ pour E - N). Aux jours suivants, les moyennes des résultats obtenus par les deux groupes s'approchent également, soit pour les jours 7-8, $7,8 \pm 2,2$ et $7,1 \pm 2,1$ respectivement pour les groupes E - S et E - N et pour les jours 9-10, $5,7 \pm 2,0$ et $6,2 \pm 2,0$ après deux minutes de test. Une analyse de variance effectuée sur les résultats bruts n'indique aucun effet significatif de Groupes

Tableau 1

Nombre moyen de chutes au test du Rotarod et erreur-type des groupes E-S et E-N de l'expérience 1,
aux jours 1 à 10 de la phase TN

Mesure effectuée après deux minutes de test										
	J 1-2		J 3-4		J 5-6		J 7-8		J 9-10	
	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$								
E - S	9,8	1,8	10,0	1,8	9,9	2,1	7,8	2,2	5,7	2,0
E - N	14,3	0,8	14,2	1,1	9,9	1,7	7,1	2,1	6,2	2,0

Mesure effectuée après trois minutes de test										
	J 1-2		J 3-4		J 5-6		J 7-8		J 9-10	
	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$								
E - S	15,7	2,5	16,1	2,6	14,1	3,0	11,1	3,2	8,4	3,1
E - N	21,8	1,3	20,8	1,5	14,4	2,6	10,3	3,1	8,9	2,8

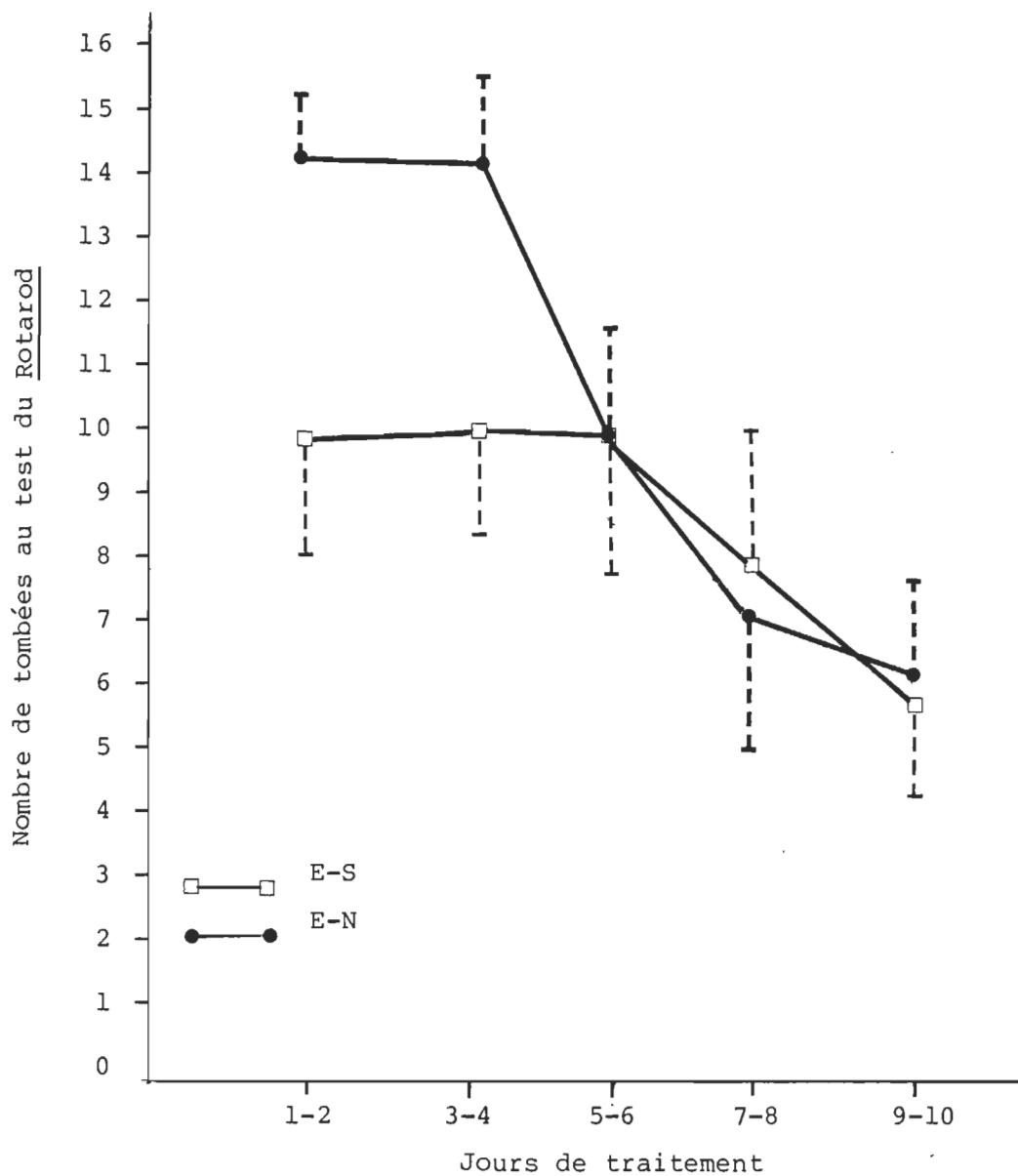


Fig. 1 - Courbe d'évolution de la tolérance nerveuse.
Nombre moyen de chutes au test de Rotarod pour les groupes E-S et E-N de l'expérience 1 pendant les jours 1 à 10. Les lignes verticales indiquent l'erreur-type.

(ANOVA; $DL = 1,18$; $F = 0,57$; $P = 0,45$) mais des effets significatifs de Jours ($DL = 4,72$; $F = 15,9$, $P < 0,001$) et d'Interaction Groupes-Jours. Par conséquent, bien que les valeurs des deux groupes ne diffèrent pas statistiquement, chacun présente une augmentation de sa tolérance nerveuse qui se traduit par une réduction dans le nombre de chutes au cours de la phase TN. L'interaction des variables Groupes et Jours exprime également une différence dans l'évolution temporelle de la tolérance nerveuse chez les deux groupes.

Les données statistiques obtenues à partir des mesures effectuées après trois minutes de test concordent avec celles obtenues après deux minutes à l'exception d'une tendance vers la signification de l'effet d'Interaction Groupes-Jours (voir tableau 2).

La différence significative observée entre les groupes lors de la phase TN initiale (jours 1-2) ne semble donc pas se maintenir au-delà de ces premiers jours. En effet, aux jours 3-4, la différence, presqu' aussi forte qu'aux jours 1-2, entre les groupes E - S et E - N, relève du hasard (Mann-Withney U-Test; 10/10, $U = 28$, $p > 0,05$).

C. Tolérance nerveuse acquise

Les histogrammes de la figure 2 montrent les résultats obtenus par les groupes S - S, S - N, E - S et E - N lors

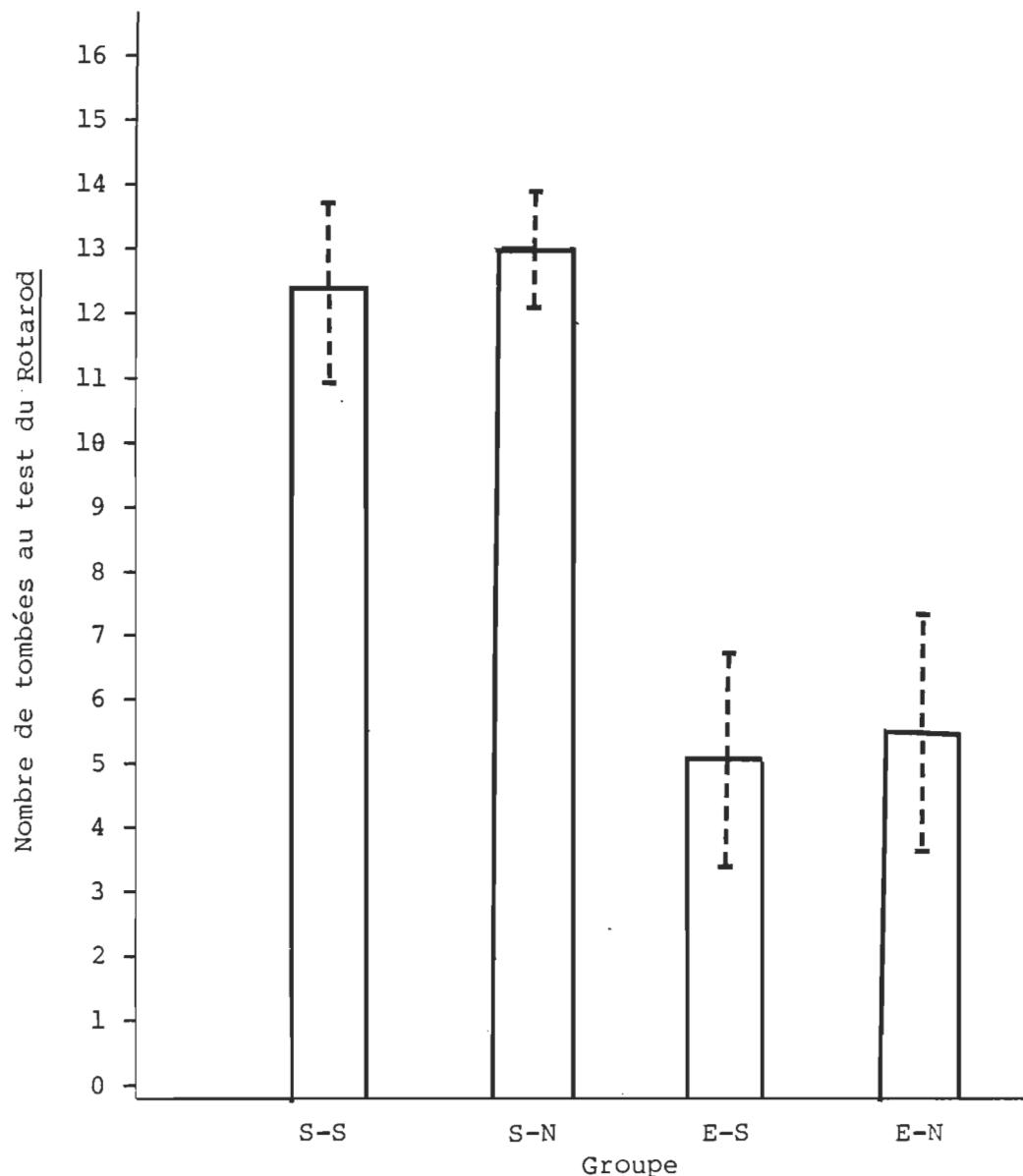


Fig. 2 - Histogramme reproduisant le nombre moyen de chutes après deux minutes au test de Rotarod pour les quatre groupes de l'expérience 1 aux jours 22-23 de la phase TN acquise.

de la phase TN acquise (jours 22-23) après deux minutes de test. Il est à noter une plus forte incidence dans le nombre de chutes chez les groupes S - S et S - N.

Le tableau 3 décrit en détail les résultats obtenus par les quatre groupes lors des jours de TN acquise après deux et trois minutes de test. Le tableau rapporte des moyennes respectives pour S - S et S - N de $12,3 \pm 1,4$ et $13,0 \pm 0,9$ tombées. L'analyse ne révèle aucune différence significative entre ces résultats (Mann-Whitney U-Test; 10/11, U = 59, $P > 0,05$). Le traitement préalable au naloxone, lors de la phase TN, ne semble donc pas influencer ultérieurement la performance de ces sujets au test de Rotarod. Il en est de même lorsque le naloxone interagit avec l'alcool, puisque la comparaison des groupes E - S et E - N, dont les moyennes respectives atteignent après deux minutes de test $5,1 \pm 1,8$ et $5,6 \pm 2,0$, ne permet de déceler aucune différence significative (10/11, U = 46, $P > 0,05$).

D'autre part, le traitement préalable à l'alcool, lors de la phase TN, semble améliorer la performance des sujets à la phase TN acquise. En effet, les sujets du groupe S - S chutent significativement plus que ceux du groupe E - S (10/11, U = 18, $P < 0,01$) et ceux du groupe S - N, plus que ceux du groupe E - N (10/11, U = 22, $P < 0,05$).

Tableau 2

Analyse de variance des résultats obtenus au test du Rotarod lors de la phase TN de l'expérience 1 par les groupes E-S et E-N

	Deux minutes de test			Trois minutes de test		
	dl	F	P	dl	F	P
Groupes	1,18	0,57	0,45	1,18	0,38	0,54
Jours	4,72	15,9	P<0,001	4,72	18,6	P<0,001
Interaction	4,72	3,15	P<0,05	4,72	2,3	0,06

Tableau 3

Nombre moyen de chutes au test du Rotarod et erreur-type des quatre groupes de l'expérience 1 lors de la phase TN acquise

	Deux minutes		Trois minutes	
	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$
S - S	12,3	1,4	18,2	2,2
S - N	13,0	0,9	19,7	1,3
E - S	5,1	1,8	8,1	2,6
E - N	5,6	2,0	8,5	3,2

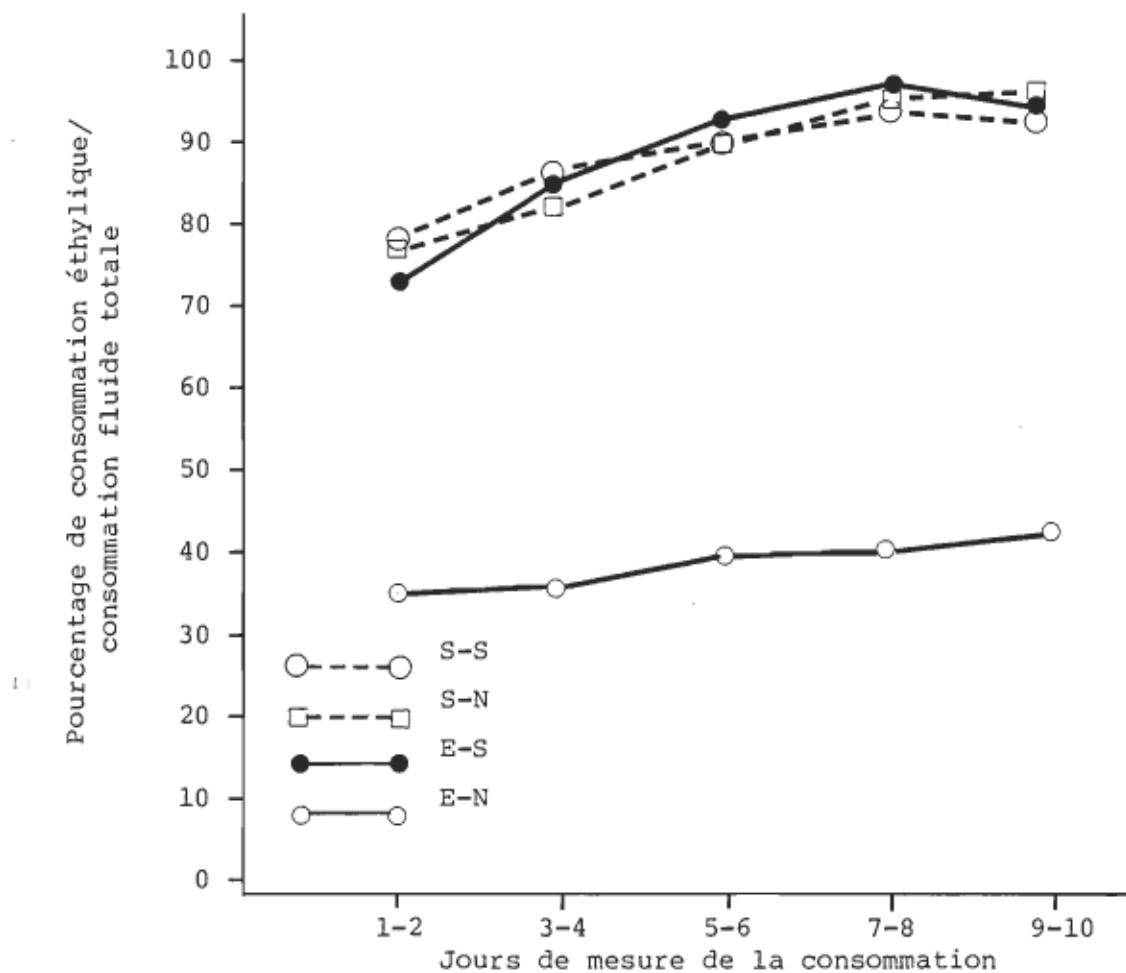


Fig. 3 - Courbe d'évolution de la consommation éthylique des quatre groupes de l'expérience 1.

Aversion

La figure 3 donne les courbes de consommation éthylique moyenne chez les quatre groupes étudiés. Il est à noter d'une part que la courbe de consommation des groupes s'élève assez progressivement. D'autre part, le graphique permet de constater une consommation éthylique moins élevée chez le groupe E - N que chez tous les autres groupes.

Le tableau 4 reproduit les résultats numériques illustrés à la figure 3. Ces chiffres indiquent que l'effet de naloxone isolé n'agit pas sur la consommation initiale d'éthanol puisque les moyennes des groupes S - S et S - N ne diffèrent pas significativement lors des jours 1-2 de la phase de préférence/aversion. Les pourcentages moyens de consommation éthylique atteignent respectivement pour S - S et S - N, des valeurs de $78,3 \pm 4,9$ et $77,3 \pm 3,0$ (Mann-Whitney U-Test; 10/10, $U = 44$, $P = 0,68$). L'effet d'alcool seul n'intervient pas lors de l'aversion initiale, les résultats des groupes S - S et E - S étant respectivement $78,3\% \pm 4,9$ et $71,9 \pm 2,5$ et ne différant pas significativement (10/11, $U = 33,5$, $P = 0,21$).

Cependant, le traitement préalable à l'alcool et au naloxone simultanément provoque une diminution significative de la consommation ultérieure initiale d'éthanol. En effet, la moyenne de consommation du groupe E - S atteint $71,9\% \pm 2,5$

Tableau 4

Pourcentage moyen de consommation éthylique
et erreur-type de chacun des quatre groupes
de l'expérience 1 aux jours 1
à 10 de la phase d'aversion

J 1-2		J 3-4		J 5-6		J 7-8		J 9-10		
		\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	
S - S	78,3	4,9	86,2	3,9	90,3	3,5	93,5	2,5	92,8	1,7
S - N	77,3	3,0	82,7	3,2	90,3	2,4	94,2	1,9	95,6	0,6
E - S	71,9	2,5	84,0	1,6	92,8	1,2	95,5	0,7	93,7	1,5
E - N	34,8	10,6	36,2	11,8	40,1	13,2	40,8	14,1	43,3	13,9

alors que le groupe E - N n'atteint que $34,8\% \pm 10,5$, $10/10$, $U = 20$, $P < 0,05$). Il semble donc que le naloxone produit une aversion gustative initiale envers l'alcool lorsqu'il est injecté préalablement en combinaison avec cette drogue.

Une ANOVA à deux facteurs avec répétition des groupes S - S et S - N souligne qu'aucune différence significative n'existe entre les deux groupes lors des dix jours de la phase d'aversion (ANOVA; $DL = 1,18$; $F = 0,0$, $P = 0,98$). Cependant, les deux groupes manifestent une évolution temporelle dans leur consommation d'éthanol puisque les résultats notés aux divers jours de test (tableau 4) diffèrent statistiquement ($DL = 4,72$; $F = 30,8$; $P < 0,001$). L'étude de l'interaction des deux variables établit que les courbes d'évolution des deux groupes ne varient pas statistiquement ($DL = 4,72$; $F = 1,04$; $P = 0,39$). Le naloxone injecté préalablement avec de la saline, ne semble donc pas influencer significativement la consommation ultérieure d'alcool.

La même analyse statistique établit que les groupes E - S et S - S ne diffèrent pas significativement dans leur niveau global de consommation éthylique (ANOVA; $DL = 1,18$; $F = 0,08$; $P = 0,78$). Ils connaissent toutefois une évolution temporelle de leur aversion pendant les dix jours de mesure ($DL = 4,72$; $F = 58,3$; $P < 0,001$). L'interaction des variables

Groupes et Jours indique que les groupes E - S et S - S ont une évolution temporelle différente en ce qui concerne leur sélection d'éthanol ($DL = 4,72$, $F = 4,68$, $P < 0,05$).

Finalement, l'analyse confirme que la différence notée entre les pourcentages moyens de consommation des groupes E - S et E - N n'est pas due au hasard (ANOVA; $DL = 1,18$; $F = 14,71$; $P < 0,005$), que leurs résultats connaissent des variations aux divers jours de mesure ($DL = 4,72$; $F = 24,15$; $P < 0,001$) et que les pentes d'évolution temporelle des deux groupes sont significativement différentes ($DL = 4,72$; $F = 6,76$; $P < 0,001$). Pour les jours 3-4, 5-6, 7-8 et 9-10, le groupe E - N démontre une consommation éthylique moyenne de $36,2\% \pm 11,8$, $40,1\% \pm 13,20$, $40,8\% \pm 14,1$ et $43,3\% \pm 13,9$, alors que les sujets du groupe E - S consomment en moyenne respectivement $84,0\% \pm 1,6$, $92,8\% \pm 1,2$, $95,5\% \pm 0,7$ et $93,7\% \pm 1,5$ d'éthanol.

Puisqu'au dernier jour du test d'aversion, le groupe E - N n'augmente pas sa consommation éthylique pour atteindre celle du groupe contrôle S - S, une extinction de son conditionnement aversif envers l'alcool après dix jours de consommation volontaire ne peut être supposée.

La première hypothèse suggérant une différence dans la tolérance nerveuse des groupes recevant du naloxone est partiellement vérifiée dans le cadre de cette première expérience.

En effet, la tolérance nerveuse initiale du groupe E - N apparaît inférieure à celle du groupe E - S et s'améliore plus rapidement car leur niveau de tolérance nerveuse ne diffère plus par la suite.

L'hypothèse suggérant un effet du naloxone sur l'aversion éthylique est également vérifiée. Ainsi, le groupe E - N manifeste une aversion significativement plus prononcée que le groupe E - S au cours de la phase préférence/aversion. Cette aversion disparaît (extinction) moins rapidement chez le groupe E - N que chez les autres groupes.

Cette première expérience fait donc ressortir un effet initial et transitoire d'augmentation de l'intoxication à l'alcool ainsi qu'une élévation marquée et persistante du niveau d'aversion éthylique par le naloxone.

Expérience 2

Tolérance nerveuse

A. Tolérance nerveuse initiale

Le tableau 5 décrit les résultats obtenus par les cinq groupes de l'expérience 2 aux six jours de la phase TN. Ainsi, aux jours 1-2, les sujets des groupes E - S, E - N_{2,5}, E - N_{5,0}, E - N_{7,5} et E - N_{10,0} démontrent des niveaux de

Tableau 5

Nombre moyen de chutes au test du Rotarod et
erreur-type de chacun des cinq groupes de
l'expérience 2 aux jours 1 à 6 de la phase TN

	J 1-2		J 3-4		J 5-6	
	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$
E - S	11,6	2,3	5,1	2,2	3,8	2,5
E - N _{2,5}	12,2	1,9	10,2	2,8	9,2	3,4
E - N _{5,0}	13,6	1,8	9,2	2,3	8,9	3,2
E - N _{7,5}	10,6	1,7	6,3	2,8	5,7	2,5
E - N _{10,0}	10,0	1,5	4,9	2,0	6,1	2,4

tolérance nerveuse assez semblables, dont les résultats s'élèvent respectivement à $11,6 \pm 2,3$, $12,2 \pm 1,9$, $13,6 \pm 1,8$, $10,6 \pm 1,7$ et $10,0 \pm 1,5$ chutes. Les diverses analyses statistiques de ces résultats sont exposées au tableau 6. Elles révèlent qu'aucun groupe ne diffère significativement d'un autre lors de ces deux premiers jours de mesure de la tolérance nerveuse. Aucune dose spécifique de naloxone n'influence significativement plus ou moins la tolérance nerveuse des sujets comparativement au groupe n'ayant pas reçu de naloxone (E - S). La comparaison statistique du groupe ayant le résultat le plus faible (E - N_{10,0}) à celui atteignant le plus fort taux de chutes (E - N_{5,0}) ne démontre aucune différence significative (Mann-Withney U - Test; 6/6, U = 7,0, P = 0,09).

B. Evolution de la tolérance nerveuse

Une analyse de variance ANOVA à deux facteurs avec répétition a permis de vérifier si les variables Doses et Jours influencent les résultats des animaux au Rotarod. La figure 4, où sont représentées les courbes d'évolution de la tolérance nerveuse des cinq groupes, aux six jours de mesure, ne dénote pas de différence très claire entre les groupes. L'analyse de variance deux facteurs avec répétition confirme qu'il n'existe pas d'effet de variation de la dose sur la mesure de la tolérance nerveuse (ANOVA; DL = 4,25; F = 0,73; P = 0,58).

Tableau 6

Tests non-paramétriques U de Mann-Whitney
 comparaison inter-groupes lors des jours 1-2
 de la phase TN, à l'expérience 2

Groupes comparés	dl	U	P	\leq
E - S et E - N _{2,5}	6,6	17,0	0,937	N.S.
E - S et E - N _{5,0}	6,6	12,5	0,394	N.S.
E - S et E - N _{7,5}	6,6	16,0	0,8182	N.S.
E - S et E - N _{10,0}	6,6	14,0	0,589	N.S.
E - N _{10,0} et E - N _{5,0}	6,6	7,0	0,0931	N.S.

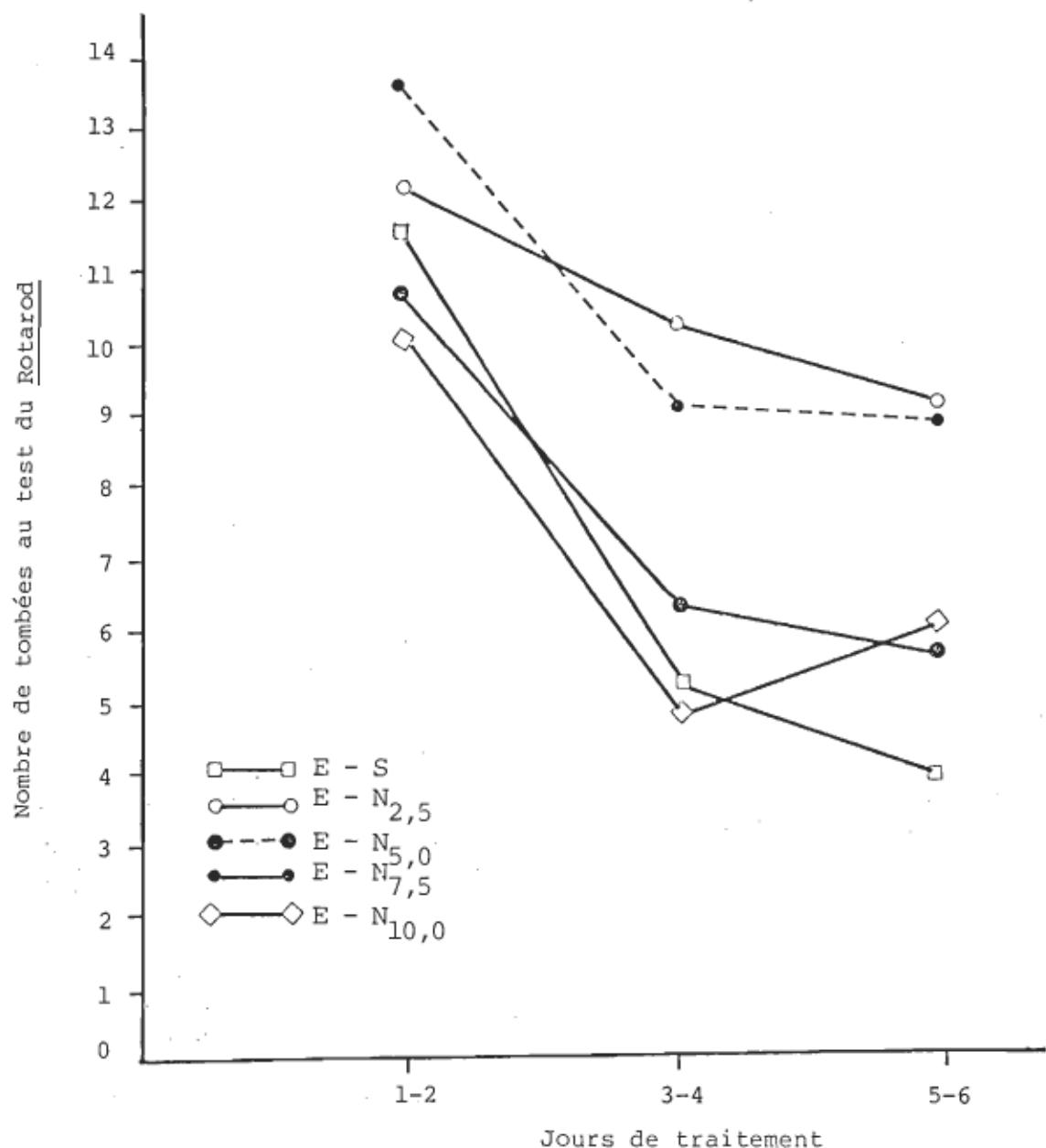


Fig. 4 - Courbe d'évolution de la tolérance nerveuse des cinq groupes de l'expérience 2

Elle établit également qu'il n'existe pas d'effet significatif d'interaction Doses-Jours ($DL = 8,50$; $F = 0,77$; $P = 0,63$). Il est à noter toutefois un effet de Jours sur la mesure de la tolérance nerveuse ($DL = 2,50$; $F = 24,46$; $P < 0,001$) reflétant une réduction significative dans le nombre de chutes au cours de la phase TN.

Aversion

La figure 5 présente les courbes de consommation éthylique moyenne des cinq groupes mesurés lors des six jours de la phase d'aversion. Les graphiques permettent de noter une augmentation quasi progressive des niveaux de consommation éthylique ainsi qu'une consommation plus forte chez le groupe n'ayant pas reçu le traitement préalable de naloxone.

Le tableau 7 indique qu'aux jours 1-2, les groupes E - S, E - N_{2,5}, E - N_{5,0}, E - N_{7,5} et E - N_{10,0} consomment en terme de pourcentage, respectivement, $77,0 \pm 1,6$, $58,5 \pm 6,4$, $66,7 \pm 2,1$, $58,3 \pm 10,8$ et $58,3 \pm 11,6$ d'alcool. Une analyse statistique démontre que l'aversion initiale, lors de ces deux premiers jours est, par rapport à celle retrouvée pour le groupe E - S, significativement plus forte chez les groupes A - N_{2,5} (Mann-Whitney U-Test; 6/6; $U = 0$; $P < 0,005$) et A - N_{5,0} (6/6; $U = 1,0$; $P < 0,005$). L'analyse statistique ne démontre pas une consommation significativement plus forte chez le groupe E - S

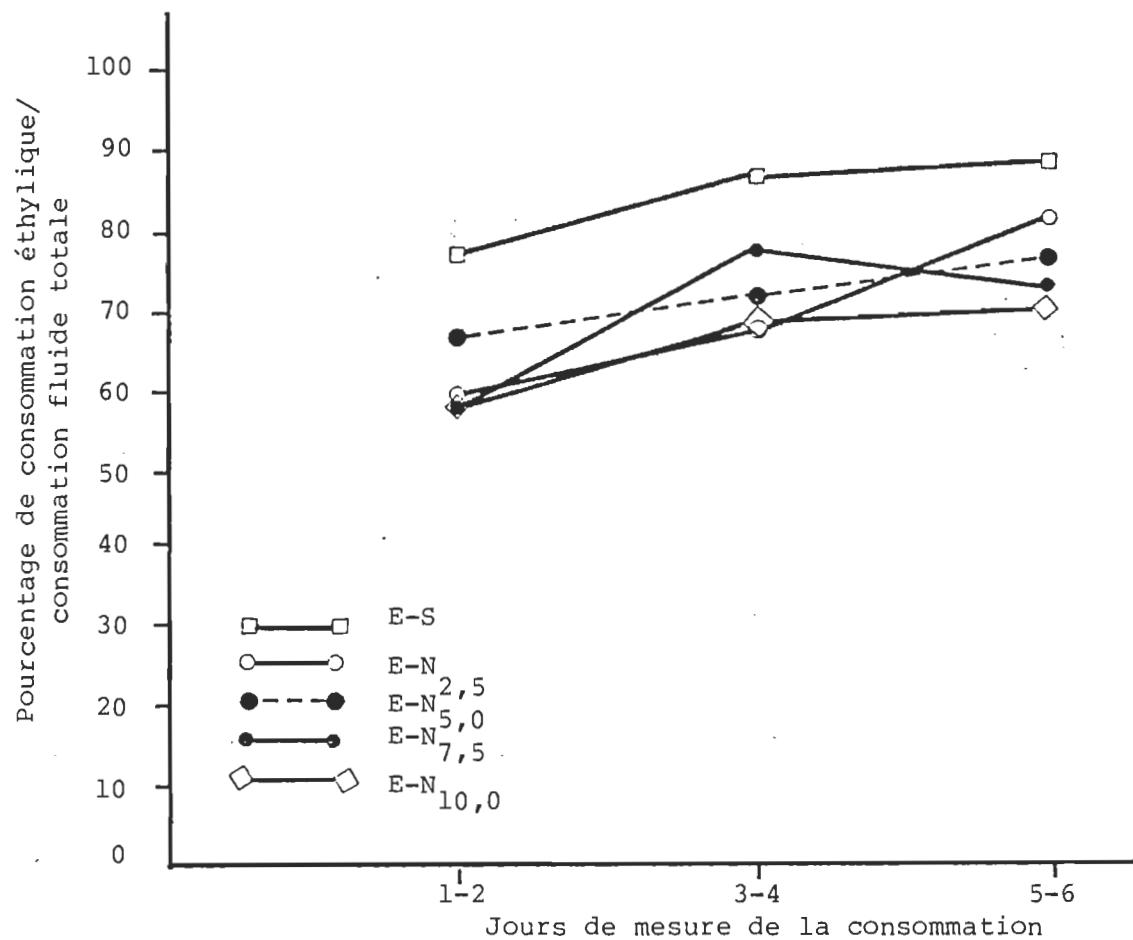


Fig. 5 - Courbes d'évolution de l'aversion gustative envers l'alcool chez les cinq groupes de l'expérience 2.

Tableau 7

Pourcentage moyen de consommation éthylique et erreur-type de chacun des cinq groupes de l'expérience 2 aux jours 1 à 6 de la phase d'aversion

	J 1-2		J 3-4		J 5-6	
	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$
E - S	77,0	1,6	85,4	3,1	88,0	2,2
E - N _{2,5}	58,6	6,4	68,1	6,7	80,9	3,4
E - N _{5,0}	66,7	2,1	71,2	6,0	76,7	3,8
E - N _{7,5}	58,3	10,8	76,3	7,3	72,7	12,8
E - N _{10,0}	58,3	11,6	68,9	7,2	71,2	11,8

que chez le groupe E - N_{7,5} (6/6; U = 6; P = 0,06) ou le groupe E - N_{10,0} (6/6; U = 6,0; P = 0,06) bien que les résultats tendent à être significatifs.

Aux jours suivants, le tableau 7 indique des pourcentages moyens de consommation éthylique respectifs pour E - S, E - N_{2,5}, E - N_{5,0}, E - N_{7,5} et E - N_{10,0} de 95,4 ± 3,1, 68,1 ± 6,7, 71,2 ± 6,0, 76,3 ± 7,3 et 68,9 ± 7,2 aux jours 3-4 et de 88,0 ± 2,2, 80,9 ± 3,4, 76,7 ± 3,8, 72,7 ± 12,8 et 71,2 ± 11,8 aux jours 5-6. Une analyse de variance à deux facteurs répétés ne fait ressortir aucune différence entre les cinq groupes (ANOVA; DL = 4,25, F = 0,96; P = 0,4472) et aucun effet d'Interaction (DL = 8,50; F = 1,19; P = 0,33). Elle révèle cependant une différence très significative entre les résultats obtenus aux divers jours de test (DL = 2,50; F = 22,57; P < 0,001).

Des analyses subséquentes ont permis de comparer chacun des groupes ayant reçu, lors de la phase TN, du naloxone et de l'alcool avec celui n'ayant reçu que de la saline avec l'alcool. Ces analyses, dont les résultats sont exposés au tableau 8, démontrent que le groupe E - S atteint des niveaux de consommation éthylique significativement plus élevés que les groupes E - N_{2,5} (ANOVA; DL = 1,10; F = 7,6; P < 0,05) et E - N_{5,0} (DL = 1,10; F = 27,89; P < 0,001), mais que sa courbe d'évolution temporelle ne diffère pas de celle des groupes

Tableau 8

Analyse de variance à deux facteurs répétés des résultats obtenus pendant les six jours de la phase d'aversion pour chacun des groupes E-N_{2,5}, E-N_{5,0}, E-N_{7,5} et E-N_{10,0} de l'expérience 2 par rapport au groupe contrôle E-S

Groupes comparés		dl	F	P	\angle
E - S et E - N _{2,5}	Groupes	1,10	7,6	0,0199	0,05
	Jours	2,20	16,0	0,0001	0,0001
	Interaction	2,20	2,23	0,1333	N.S.
E - S et E - N _{5,0}	Groupes	1,10	27,89	0,0004	0,0005
	Jours	2,20	3,94	0,0360	0,05
	Interaction	2,20	0,15	0,8644	N.S.
E - S et E - N _{7,5}	Groupes	1,10	1,92	0,1959	N.S.
	Jours	2,20	15,84	0,0001	0,0001
	Interaction	2,20	1,67	0,2126	N.S.
E - S et E - N _{10,0}	Groupes	1,10	2,83	0,1234	N.S.
	Jours	2,20	12,01	0,0004	0,0005
	Interaction	2,20	0,11	0,8990	N.S.

E - N_{2,5} (DL = 2,20; F = 2,23; P = 0,13) et E - N_{5,0} (DL = 2,20; F = 0,15; P = 0,86). Elles infirment toutefois l'existence d'une supériorité significative des niveaux de consommation du groupe E - S par rapport aux groupes E - N_{7,5} (ANOVA; DL = 1,10; F = 1,92; P = 0,19) et E - N_{5,0} (DL = 1,10; F = 2,83; P = 0,12) de même qu'un effet d'Interaction Groupe-Jour (DL = 2,20, F = 1,67; P = 0,21) par rapport à E - N_{7,5} (DL = 2,20; F = 0,11; P = 0,9) et E - N_{10,0}. Dans toutes ces comparaisons statistiques, l'effet significatif de Jours observé est indicatif d'une augmentation dans la consommation éthylique au cours de la phase d'aversion.

L'expérience 2 infirme donc l'hypothèse selon laquelle une variation de la dose de naloxone induit une variation dans la tolérance nerveuse des sujets. Aucune différence significative n'est démontrée entre les valeurs de tolérance nerveuse fournies par les groupes ayant reçu des doses de naloxone de 0,0, 2,5, 5,0, 7,5 et 10 mg/kg. Cependant, parmi ces dernières, seules les doses de 2,5 et 5,0 mg/kg induisent des aversions éthyliques plus prononcées pendant la phase de préférence/aversion.

Expérience 3

Tolérance nerveuse

A. Tolérance nerveuse initiale

Le tableau 9 présente les résultats obtenus au test du Rotarod par les groupes AM-PM et PM-PM, lors de la phase TN. Les données du tableau reflètent des tolérances nerveuses initiales (jours 1-2) quasi semblables chez les deux groupes. La tolérance nerveuse initiale moyenne du groupe AM-PM correspond à $17,7 \pm 0,4$ chutes, et celle du groupe PM-PM, à $18,7 \pm 0,5$. Une analyse statistique de ces résultats démontre qu'ils ne diffèrent pas significativement (Mann-Whitney U-Test; $U = 32$, $P = 0,19$).

B. Evolution de la tolérance nerveuse

Les résultats obtenus par les groupes lors des dix jours de mesure de la phase TN sont reproduits sous forme de courbe à la figure 6. Les courbes d'évolution de tolérance nerveuse des deux groupes se maintiennent à des niveaux assez élevés en terme de chutes et dénotent peu ou pas d'amélioration.

Du jour 1-2 au jour 9-10, le groupe AM-PM obtient respectivement des résultats de $17,7 \pm 0,4$, $18,0 \pm 0,3$, $18,4 \pm 0,4$, $18,8 \pm 0,5$ et $17,9 \pm 1,1$ alors que le groupe PM-PM atteint

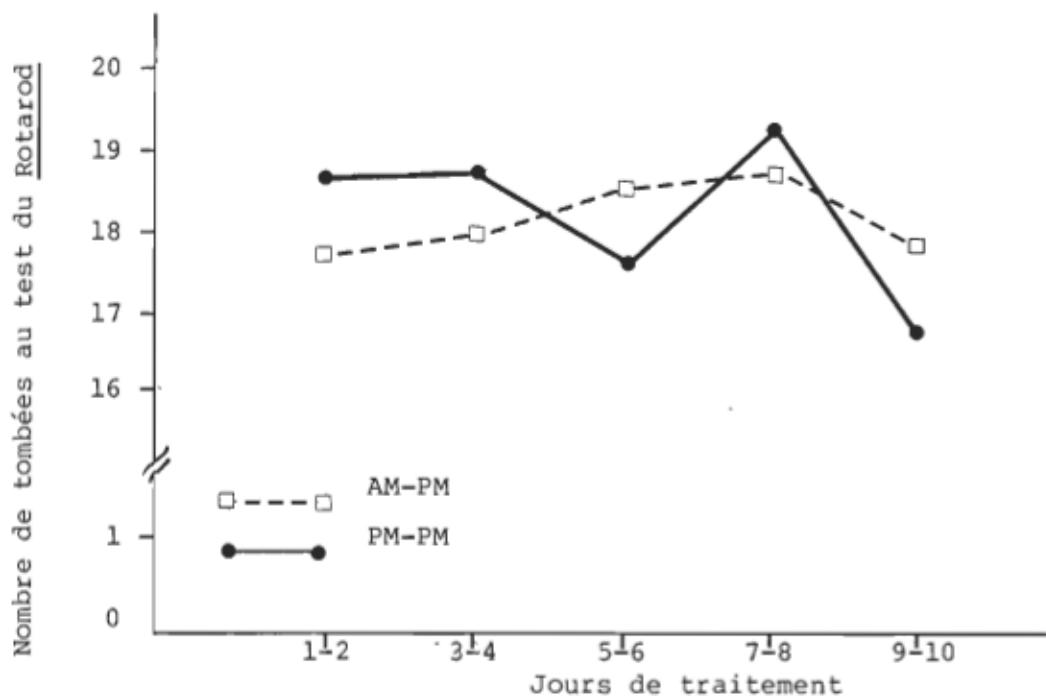


Fig. 6 - Courbe d'évolution de la tolérance nerveuse des groupes AM-PM et PM-PM de l'expérience 3 aux jours 1 à 10 de la phase TN.

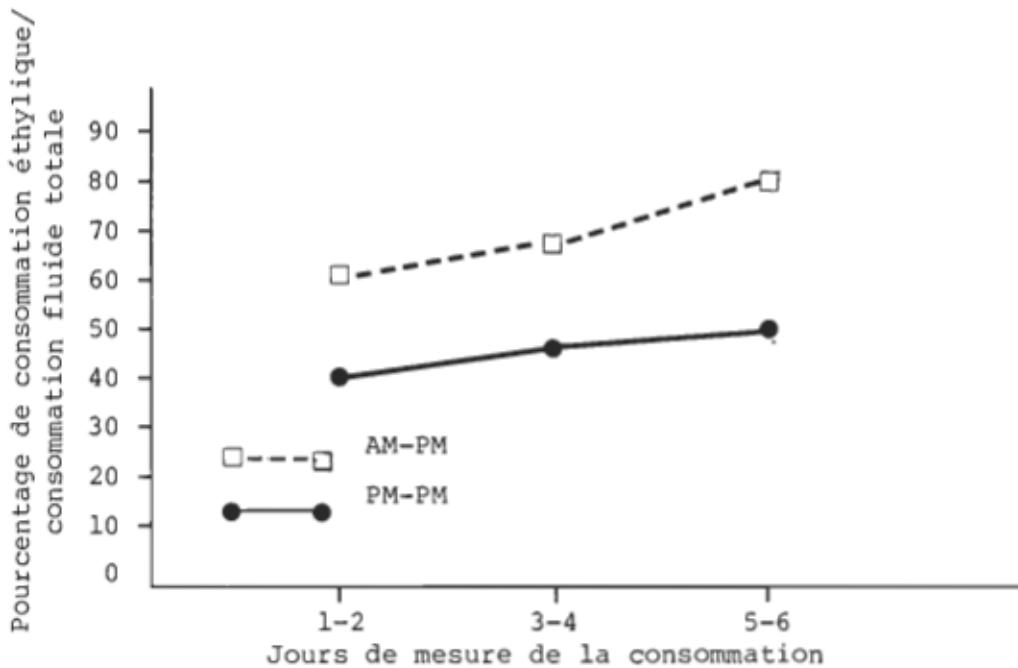


Fig. 7 - Courbe d'évolution de la consommation éthylique des groupes AM-PM et PM-PM de l'expérience 3.

les résultats respectifs $18,7 \pm 0,5$, $18,8 \pm 0,6$, $17,4 \pm 1,2$, $19,2 \pm 0,7$ et $16,8 \pm 0,9$ chutes (tableau 9). Une analyse de ces résultats ne dénote aucune différence significative entre les deux groupes lors des dix jours complets de mesure de la tolérance nerveuse (ANOVA; $DL = 1,18$; $F = 0,0$; $P = 0,97$). Aucun effet de Jours ($DL = 4,72$; $F = 2,34$; $P = 0,06$) ni d'Interaction ($DL = 4,72$; $F = 1,55$; $P = 0,2$) n'a pu être observé.

La seconde mesure de la tolérance nerveuse effectuée aux jours 9-10 une heure après l'injection d'alcool montre que la tolérance nerveuse des deux groupes demeure encore fort similaire, puisqu'ils obtiennent un résultat de $4,7 \pm 0,3$ pour le groupe AM-PM et de $4,5 \pm 1,1$ pour le groupe PM-PM (Mann-Whitney U-test, $9/10$, $U = 43$, $P = 0,63$).

Aversion

La figure 7 illustre les courbes de consommation éthylique moyenne pour les deux groupes lors de la phase aversion. L'examen de ces courbes révèle que les deux groupes augmentent graduellement leur sélection éthylique bien que le groupe PM-PM semble atteindre un plateau aux jours 3-4 et 5-6.

Le même graphique permet de noter une aversion gustative à l'alcool généralement plus forte chez le groupe ayant reçu alcool et naloxone simultanément (PM-PM). Le tableau 10 présente les résultats numériques enregistrés pour chaque

Tableau 9

Nombre moyen de chutes au test du Rotarod et erreur-type des deux groupes de l'expérience 3 aux jours 1 à 10 ainsi que lors de la seconde mesure du jour 9-10 (9'-10')

	J 1-2		J 3-4		J 5-6		J 7-8		J 9-10		J 9'-10'	
	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$										
AM-PM	17,7	0,4	18,0	0,3	18,4	0,4	18,8	0,5	17,9	1,1	4,7	0,3
PM-PM	18,7	0,5	18,8	0,6	17,4	1,2	19,2	0,7	16,8	0,9	4,5	1,1

Tableau 10

Pourcentage moyen de consommation éthylique et erreur-type de chacun des deux groupes de l'expérience 3 aux jours 1 à 6 de la phase d'aversion

	J 1-2		J 3-4		J 5-6	
	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$
AM-PM	60,7	3,3	68,9	2,3	79,7	2,0
PM-PM	39,4	6,5	44,6	8,4	45,1	10,0

groupe lors de la phase aversion. Aux jours 1-2, les niveaux de consommation d'éthanol sont pour les groupes AM-PM et PM-PM respectivement $60,7\% \pm 3,3$ et $39,4\% \pm 6,5$; le premier démontre une aversion gustative envers l'alcool inférieure au second (Mann-Whitney U-test; $U = 21$, $P < 0,05$).

Aux jours 3-4, le groupe AM-PM atteint un pourcentage de consommation éthylique de $68,9 \pm 2,3$ et le groupe PM-PM, $44,6 \pm 8,4$. Aux jours 5-6, les groupes AM-PM et PM-PM consomment respectivement $79,7\% \pm 2,0$ et $45,1\% \pm 10,0$ d'alcool. Une analyse de variance à deux facteurs avec répétition confirme qu'il existe un effet significatif de Groupes (ANOVA; $DL = 1,18$; $F = 11,77$; $P < 0,01$) et de Jours. ($DL = 2,36$; $F = 5,86$; $P < 0,01$). Elle ne permet toutefois pas d'établir l'existence d'un effet croisé Jours et Groupes ($DL = 2,36$; $F = 1,9$; $P = 0,16$).

La première hypothèse reliée à cette troisième expérience est donc réfutée puisqu'une dissociation temporelle de huit heures entre les injections de naloxone et d'alcool n'influence pas la tolérance nerveuse des sujets.

Toutefois, l'observation d'une aversion éthylique supérieure chez les sujets ayant subi des injections simultanées permet de soutenir la seconde partie de l'hypothèse selon laquelle l'antagoniste narcotique agit plus spécifiquement sur la sélection éthylique.

Expérience 4

Tolérance nerveuse

A. Evolution de la tolérance nerveuse

1. Rotarod

Les animaux appartenant aux groupes S - S et S - N présentent une performance quasi parfaite aux différents jours de test du Rotarod ($\bar{X} \leq 1$ tombées). Les courbes d'évolution de la tolérance nerveuse pour les groupes E - N, E - N_{AV} et E - N sont représentées dans la figure 8. Dans chaque groupe étudié, une amélioration de la performance dans la tâche du Rotarod est observée au cours des quatre jours de traitement.

Une analyse de variance à deux facteurs répétés permet de comparer, deux par deux, ces trois groupes. Une première comparaison des groupes E - N et E - N_{AV} indique une absence d'effet de Groupes (ANOVA; DL = 1,14; F = 0,09; P = 0,77) et de l'interaction Groupes-Jours (DL = 1,14; F = 0,00; P = 0,97). Cependant, il existe un effet significatif des jours dans le traitement (DL = 1,14; F = 9,31; P < 0,001).

L'analyse statistique des résultats obtenus au test du Rotarod pour les groupes E - S et E - N fournit des résultats similaires en ce qui concerne l'effet de Groupes (DL = 1,14; F = 0,44; P = 0,52), de l'interaction Groupes-Jours (DL = 1,14;

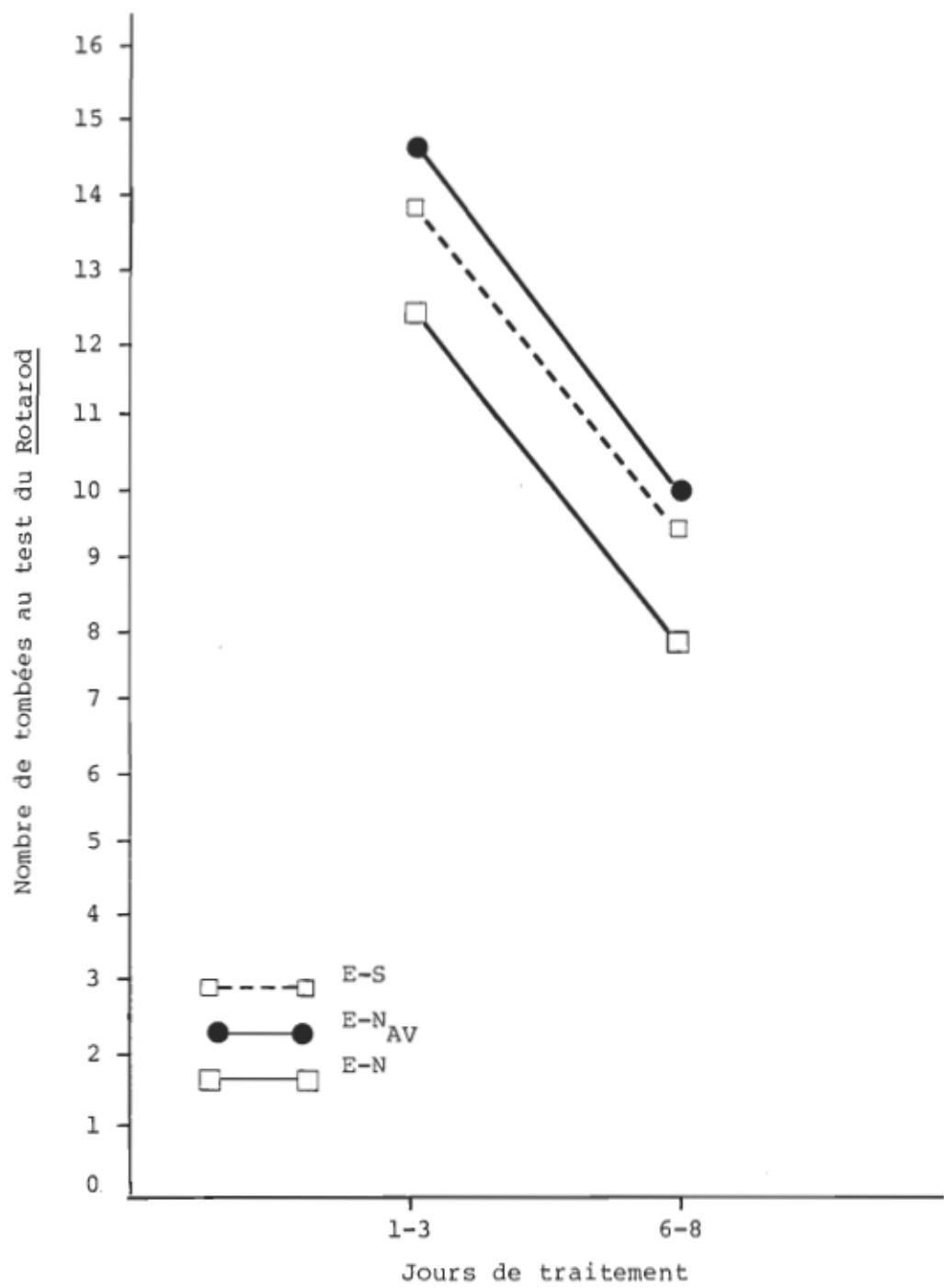


Fig. 8 - Courbe d'évolution de la tolérance nerveuse des groupes E-S, E-N_{AV} et E-N de l'expérience 4 avec la mesure du Rotarod

$F = 0,00$; $P = 0,98$) et de l'effet des jours du traitement ($DL = 1,14$; $F = 12,20$; $P < 0,005$). Enfin, il en est de même pour les résultats des groupes $E - N$ et $E - N_{AV}$ (effet Groupes; $DL = 1,14$; $F = 1,55$; $P = 0,23$; Interaction; $DL = 1,14$; $F = 0,0$; $D = 0,98$; Jours; $DL = 1,14$; $F = 1045$; $P < 0,01$).

Selon le tableau 11, les résultats obtenus par les groupes $E - S$, $E - N_{AV}$ et $E - N$ à partir desquels les analyses précédentes ont été tirées atteignent respectivement pour les jours 1-2 de la phase TN, $13,9 \pm 2,5$, $14,6 \pm 1,5$ et $12,3 \pm 1,8$ et pour les jours 6-8, $9,4 \pm 1,9$, $10,2 \pm 1,7$ et $7,8 \pm 1,6$ tombées au test du Rotarod.

Les résultats n'indiquent donc aucune différence entre les valeurs de tolérance nerveuse au Rotarod pour les différents groupes ayant reçu un traitement d'éthanol. Cependant, une augmentation significative de la tolérance nerveuse est manifestée dans chacun des groupes.

2. Test du temps de sommeil

Les courbes d'évolution de la tolérance nerveuse telle que mesurée par le test du temps de sommeil lors de la phase TN sont reproduites à la figure 9 pour les groupes $E - S$, $E - N_{AV}$ et $E - N$. Une tendance semblable à celle établie par la mesure locomotrice est observée et caractérisée par une amélioration nette des niveaux de tolérance nerveuse.

Tableau 11

Nombre moyen de chutes au test du Rotarod et
erreur-type des groupes ES, EN_{AV} et EN de
l'expérience 4 aux jours 1-3 et 6-8

	J 1-3		J 6-8	
	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$
E - S	13,9	2,5	9,4	1,9
E - N _{AV}	14,6	1,5	10,2	1,7
E - N	12,3	1,8	7,8	1,6

Tableau 12

Moyennes de latence (minutes) au Test du temps de sommeil
et erreur-type des groupes E-S, E-N_{AV} et E-N de
l'expérience 4 aux jours 2-4 et 7-9

	J 2-4		J 7-9	
	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$	\bar{X}	$S_{\bar{X}}$
E - S	129,6	7,0	74,4	7,4
E - N _{AV}	140,9	12,0	83,4	11,2
E - N	118,2	11,8	71,3	8,2

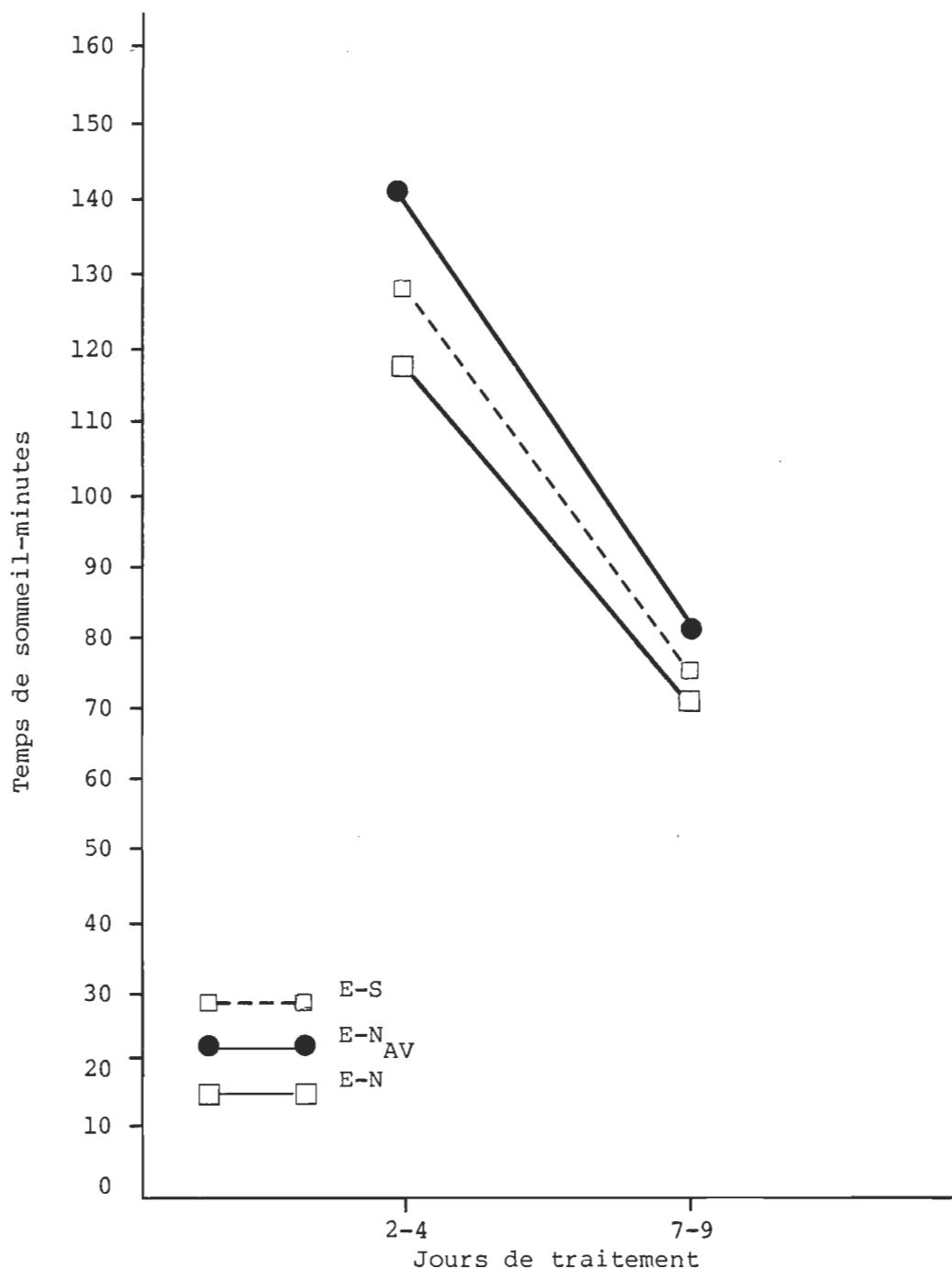


Fig. 9 - Courbe d'évolution de la tolérance nerveuse telle que mesurée par le test du temps de sommeil pour les groupes E-S, E-N_{AV} et E-N de l'expérience 4.

Les groupes E - S, E - N_{AV} et E - N obtiennent des temps de sommeil moyens de 129,6 ± 7,0, 140, 9 ± 12,0 et 118,2 ± 11,8 minutes respectivement, pour les jours 2-4. Aux jours 7-9, ces performances atteignent respectivement 74,4 ± 7,4, 83,4 ± 11,2 et 71,3 ± 8,2 minutes (tableau 13).

Une analyse de variance à deux facteurs avec répétition permet de comparer les groupes entre eux. Ainsi, la comparaison des groupes E - S et E - N_{AV} ne décèle aucun effet de Groupes (ANOVA; DL = 1,14; F = 0,69; P = 0,42), ni d'Interaction (DL = 1,14; F = 0,04; P = 0,84) mais un effet de Jours (DL = 1,14; F = 92,02; P < 0,001). De même, l'analyse des groupes E - S et E - N ne révèle pas un effet de Groupes (DL = 1,14; F = 0,47; P = 0,50) ni d'Interaction (DL = 1,14; F = 0,39; P = 0,54) mais un effet de Jours (DL = 1,14; F = 59,43; P < 0,001). Finalement, un effet de Jours (DL = 1,14; F = 75,67; P < 0,001) est démontré par l'analyse des groupes E - N et E - N_{AV} bien qu'aucun effet de Groupes (DL = 1,14; F = 1,5; P = 0,24) ni d'Interaction (DF = 1,14; F = 0,78; P = 0,39) ne soit retrouvé.

Ces résultats démontrent une élévation significative de la tolérance envers l'éthanol au cours du traitement correspondant à une diminution du temps de sommeil. Cependant, aucune différence dans leur réaction à l'alcool n'est obtenue entre les groupes E - S, E - N_{AV} et E - N.

B. Tolérance nerveuse acquise

1. Rotarod

Le tableau 13 reproduit les résultats obtenus par les groupes S - S, S - N, E - S, E - N_{AV} et E - N au test du Rotarod lors de la phase TN acquise. Les valeurs enregistrées indiquent une moins bonne performance chez le groupe E - N_{AV}. En effet, ce dernier présente une moyenne s'élevant à $7,6 \pm 1,6$ chutes alors que les groupes S - S, S - N, E - S et E - N atteignent des valeurs respectives de $4,8 \pm 0,8$, $5,3 \pm 1,0$, $5,5 \pm 1,9$ et $5,0 \pm 1,0$. Cependant, l'analyse statistique ne permet pas d'affirmer une différence significative entre le groupe E - N_{AV} et les animaux des groupes S - S (Mann-Whitney U-Test; 8/8; U = 19,0; P = 0,19), E - S (8/8; U = 21,5; P = 0,28) et E - N (8/8; U = 19,5; P = 0,19).

Les résultats d'analyses statistiques (tableau 14) indiquent que le naloxone injecté seul lors de la phase TN, n'influence pas la performance des sujets à la phase TN acquise (comparaison S - S et S - N; Mann-Whitney U-test; 8/9; U = 34,5; P = 0,89). De même, le traitement préalable d'alcool lors de la phase TN ne modifie pas la performance des sujets sur le Rotarod pendant la phase TN acquise (comparaison S - S et E - S; 8/8; U = 24,0; P = 0,44). Enfin, l'injection simultanée d'alcool et de naloxone lors de la phase TN ne semble

Tableau 13

Résultats obtenus par les cinq groupes de l'expérience 4 lors de la phase de TN acquise aux mesures du Rotarod et du test du temps de sommeil

	J 1-4 Rotarod		J 2-5 Sleep-time	
	\bar{X}	$s_{\bar{X}}$	\bar{X}	$s_{\bar{X}}$
S - S	4,8	0,8	47,4	10,0
S - N	5,3	1,0	40,4	9,1
E - S	5,5	0,9	81,6	7,0
E - N _{AV}	7,6	1,6	75,2	8,7
E - N	5,0	1,0	42,2	14,7

Tableau 14

Tests non-paramétriques U de Mann-Whitney effectués sur les résultats obtenus à la phase TN acquise de l'expérience 4 selon la mesure du Rotarod

Groupes comparés	dl	U	P	\angle
S - S et S - N	8,8	34,5	0,1465	N.S.
S - S et E - S	8,8	24,0	0,4418	N.S.
S - S et E - N_{AV}	8,8	19,0	0,1949	N.S.
S - S et E - N	8,8	29,5	0,7984	N.S.
S - N et E - S	9,8	30,0	0,6058	N.S.
S - N et E - N_{AV}	9,8	24,0	0,2766	N.S.
S - N et E - N	9,8	34,0	0,8884	N.S.
E - S et E - N_{AV}	8,8	21,5	0,2786	N.S.
E - S et E - N	8,8	25,0	0,5054	N.S.
E - N et E - N_{AV}	8,8	19,5	0,1949	N.S.

pas influencer la performance sur le Rotarod lors de la phase TN acquise (comparaison E - S et E - N; 8/8; U = 25,0; P = 0,51). Diverses analyses statistiques, exposées au tableau 14 avec celles déjà décrites, ne font ressortir aucune différence significative entre les résultats mesurés pour les différents groupes dans le test du Rotarod effectué lors de la phase TN acquise.

2. Test du temps de sommeil

Le tableau 13 présente les latences d'éveil des différents groupes de l'expérience 4 lors de la phase TN acquise. Les latences d'éveil les plus longues s'observent chez les sujets des groupes E - S et E - N_{AV}. Les résultats obtenus pour les groupes atteignent, en minutes, 47,4 ± 10,0, 40 ± 9,1, 81,6 ± 7,0, 75,2 ± 8,7 et 42,2 ± 14,7 respectivement pour les groupes S - S, S - N, E - S, E - N_{AV} et E - N. L'ensemble des analyses statistiques effectuées sur ces données est reproduit au tableau 16. Contrairement au test du Rotarod, le test du temps de sommeil fait ressortir des différences significatives entre certains groupes lors de la phase TN acquise.

L'analyse statistique ne révèle aucun effet significatif du naloxone en soi injecté lors de la phase TN (comparaison S - S et S - N; Mann-Whitney, U - test; 8/9; U = 32,5; P = 0,74). En revanche, le traitement préalable d'éthanol

augmente significativement la latence d'éveil des sujets pendant la phase TN acquise (comparaison A - S et S - S; 8/8; U = 12,0; P < 0,05).

La combinaison du naloxone à l'alcool chez le groupe E - N améliore la performance des sujets lors de la phase TN acquise (comparaison E - N et E - S; 8/8; U = 13,0; P < 0,05). En revanche, ceci ne semble pas être le cas chez le groupe E - N_{AV} dont les résultats ne diffèrent pas significativement de ceux du groupe E - S (8/8; U = 31,0; P = 0,96). De la même manière que l'effet d'éthanol apparaît plus marqué chez le groupe E - S par rapport au groupe S - S, la latence d'éveil du groupe E - N_{AV} est significativement plus longue que celle des deux groupes contrôles S - N (9/8; U = 12,0; P < 0,05) et S - S (8/8; U = 11,0; P < 0,05).

Le tableau 15 rapporte d'autres résultats intéressants dont le fait qu'il n'existe aucune différence significative entre les groupes E - N et S - S (8/8; U = 25,5; P = 0,51) entre S - N et E - N (9/8; U = 35,0; P = 0,96) ni entre E - N et E - N_{AV} (8/8; U = 15,0; P = 0,08).

Ces résultats indiquent que les groupes contrôles démontrent à la phase TN acquise, une moindre sensibilité aux effets de l'éthanol que le groupe ayant reçu l'alcool seul (E - S). Par contre, chez le groupe ayant reçu des injections

Tableau 15

Tests non-paramétriques U de Mann-Whitney effectués sur les résultats obtenus au test du temps de sommeil lors de la phase TN acquise de l'expérience 4

Groupes comparés	d1	U	P	\angle
S - S et S - N	8,9	32,5	0,7430	N.S.
S - S et E - S	8,8	12,0	0,0379	0,05
S - S et E - N_{AV}	8,8	11,0	0,0281	0,05
S - S et E - N	8,8	25,5	0,5054	N.S.
S - N et E - S	9,8	8,5	0,0055	0,01
S - N et E - N_{AV}	9,8	12,0	0,0206	0,05
S - N et E - N	9,8	35,0	0,9626	N.S.
E - S et E - N_{AV}	8,8	31,0	0,9591	N.S.
E - S et E - N	8,8	13,0	0,0499	0,05
E - N et E - N_{AV}	8,8	15,0	0,0830	N.S.

concomitantes d'éthanol et de naloxone (E - N), cet effet d'augmentation des déficits observés chez le groupe E - S semble renversé par le naloxone. Ce renversement n'est pas noté lorsque l'injection de naloxone précède celle d'éthanol (E - N_{AV}).

Aversion

La figure 10 présente les courbes de consommation éthylique moyenne des cinq groupes de l'expérience 4. Une augmentation des niveaux de consommation d'éthanol s'observe chez tous les groupes excepté chez le groupe S - N qui semble manifester une aversion éthylique de plus en plus prononcée.

Le tableau 16 rapporte les résultats obtenus par chacun des groupes lors de la phase d'aversion. Ainsi, aux jours 1-2, les groupes S - S, S - N, E - S, E - N_{AV} et E - N consomment respectivement 47,2% \pm 7,3, 47,8% \pm 4,8, 45,5% \pm 7,5, 39,1% \pm 8,8, 41,9% \pm 9,4. Les analyses statistiques attestent qu'il n'existe lors de l'aversion initiale (jours 1-2) aucun effet d'une injection de naloxone seul à la phase TN (comparaison S - S et S - N; Mann-Whitney, U - test; 8/9, U = 35,0, P = 0,96); aucun effet d'injection d'éthanol seul (comparaison E - S et S - S; 8/8; U = 31,0; P = 0,96), aucun effet d'injection de naloxone (comparaison E - S et E - N_{AV}; 8/8; U = 28,0, P = 0,72; E - S et E - S; 8/8; U = 31,0; P = 0,96).

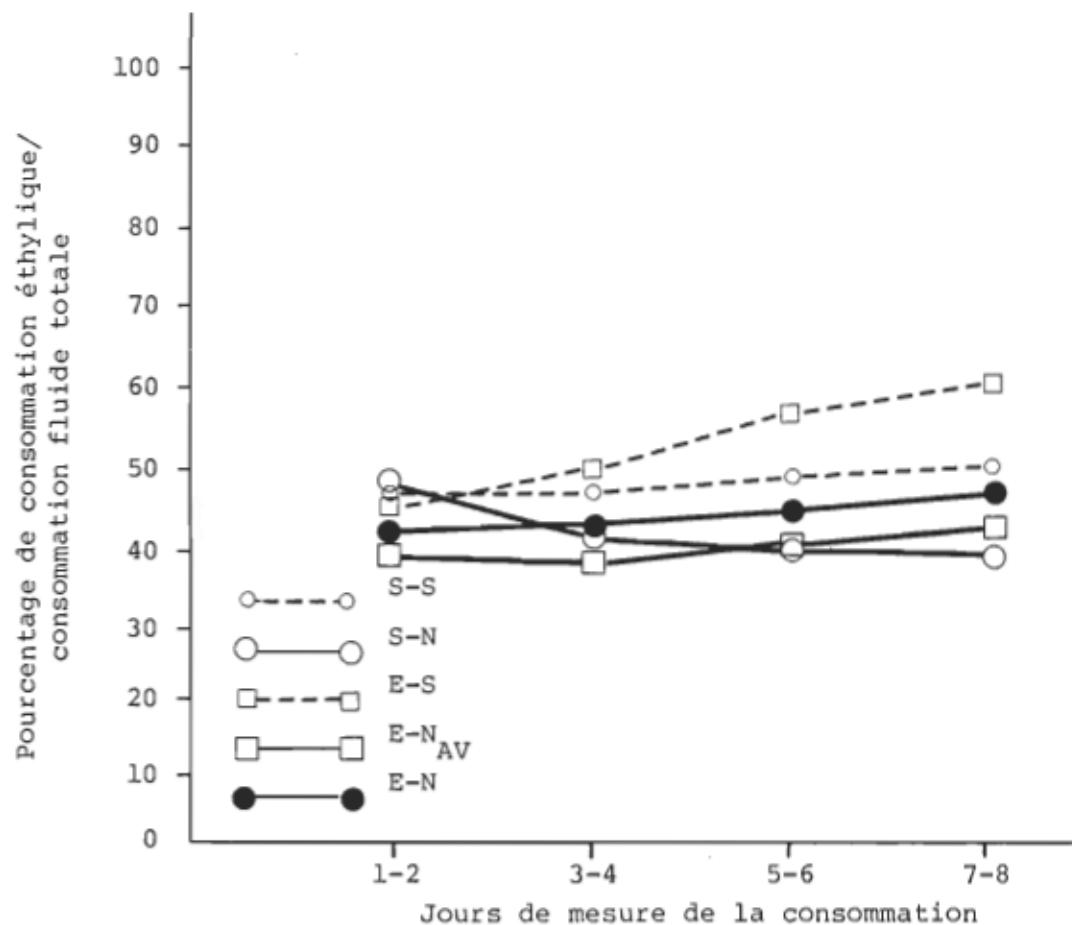


Fig. 10 - Courbes d'évolution de la consommation éthylique chez les cinq groupes de l'expérience 4.

Tableau 16

Pourcentage moyen de consommation éthylique et erreur-type de chacun des cinq groupes de l'expérience 4 aux jours 1 à 8 à la phase d'aversion

	J 1-2		J 3-4		J 5-6		J 7-8	
	\bar{X}	$s_{\bar{X}}$	\bar{X}	$s_{\bar{X}}$	\bar{X}	$s_{\bar{X}}$	\bar{X}	$s_{\bar{X}}$
S - S	47,2	7,8	47,9	8,9	50,0	9,4	50,9	11,5
S - N	47,8	4,8	40,8	6,3	39,7	6,4	38,9	7,9
E - S	45,5	7,5	50,1	8,4	57,1	9,6	61,1	9,4
E - N _{AV}	39,1	8,8	39,0	7,8	40,0	8,2	43,5	6,8
E - N	41,9	9,4	42,0	9,9	44,4	10,8	47,6	12,0

Aux jours 3-4, 5-6 et 7-8, le tableau 16 indique des moyennes de consommation atteignant respectivement 47,9% \pm 8,9, 50,0% \pm 9,4 et 50,9% \pm 11,5 pour S - S; 40,8% \pm 6,3, 39,7% \pm 6,4 et 38,9% \pm 7,9 pour S - N; 50,1% \pm 8,4, 57,1% \pm 9,6 et 61,1% \pm 9,4 pour E - S; 39,0% \pm 7,8, 40,0% \pm 8,2 et 43,5% \pm 6,8 Pour E - N_{AV} et finalement 42,0% \pm 9,9, 44,4% \pm 10,8 et 47,6% \pm 12,0 pour E - N. Des analyses de variance à deux facteurs répétés ne permettent de constater aucun effet de Groupes sur les niveaux de consommation éthylique des sujets. Le tableau 17 ne rapporte pas de différences significatives entre les groupes S - S et S - N (ANOVA; DL = 1,15; F = 0,44; P = 0,52) ni d'effet d'interaction Groupes-Jours (DL = 3,45; F = 1,01; P = 0,40). Il en est de même en ce qui concerne la comparaison de E - S et S - S (effet de Groupes; DL = 1,14; F = 0,12; P = 0,73 ; Interaction; DL = 3,42; F = 0,96; P = 0,42), E - S et E - N_{AV} (effet de Groupes; DL = 1,14; F = 1,23; P = 0,28 ; Interaction; DL = 3,42; F = 1,32; P = 0,28), E - S et E - N (effet de Groupes; DL = 1,14; F = 0,45; P = 0,51 ; Interaction; DL = 3,42; F = 1,29; P = 0,29) et E - N et E - N_{AV} (effet de Groupes; DL = 1,14; F = 0,07; P = 0,79 ; Interaction; DL = 3,42; F = 0,03; P = 0,99). Une comparaison des groupes montrant des différences les plus marquées dans l'évolution de leur consommation éthylique (E - S et S - N) n'indique aucun effet de Groupes (DL = 1,15; F = 1,21; P = 0,29) mais un effet d'Interaction (DL = 3,45; F = 5,19; P < 0,005).

Tableau 17

Analyse de variance à deux facteurs répétés des résultats obtenus par les cinq groupes de l'expérience 4 au test de préférence/aversion

Groupes comparés		dl	F	P	\leq
S - S et S - N	Groupes	1,15	0,44	0,5184	N.S.
	Jours	3,45	0,27	0,8494	N.S.
	Interaction	3,45	1,01	0,3977	N.S.
S - S et E - S	Groupes	1,14	0,12	0,7341	N.S.
	Jours	3,42	2,60	0,0645	N.S.
	Interaction	3,42	0,96	0,4184	N.S.
S - N et E - S	Groupes	1,1	1,21	0,2881	N.S.
	Jours	3,45	0,72	0,5463	N.S.
	Interaction	3,45	5,19	0,0037	0,005
E - S et E - N _{AV}	Groupes	1,14	1,23	0,2862	N.S.
	Jours	3,42	3,70	0,0190	0,05
	Interaction	3,42	1,32	0,2800	N.S.
E - S et E - N	Groupes	1,14	0,45	0,5117	N.S.
	Jours	3,42	5,53	0,0027	0,005
	Interaction	3,42	1,29	0,2912	N.S.
S - N et E - N	Groupes	1,15	0,03	0,8587	N.S.
	Jours	3,45	0,47	0,7036	N.S.
	Interaction	3,45	1,97	0,1326	N.S.
S - N et E - N _{AV}	Groupes	1,15	0,02	0,8883	N.S.
	Jours	3,45	0,47	0,7014	N.S.
	Interaction	3,45	1,31	0,2843	N.S.
E - N et E - N _{AV}	Groupes	1,14	0,07	0,7917	N.S.
	Jours	3,42	1,25	0,3024	N.S.
	Interaction	3,42	0,03	0,9922	N.S.

Aucun effet de Jours n'est observé sauf dans les cas des comparaisons entre E - S et, soit E - N_{AV} (DL = 3,42; F = 3,7; P < 0,05) soit E - N (DL = 3,42; F = 5,53; P < 0,05). Ceci est probablement attribuable à l'augmentation marquée des consommations du groupe E - S. Aucune des comparaisons impliquant le groupe S - N ne démontre un effet de jours, ce qui reflète la diminution de la consommation éthylique chez ce groupe par rapport aux autres groupes.

L'hypothèse suggérant un effet d'une dissociation temporelle d'une heure entre les injections d'alcool et de naloxone sur la tolérance nerveuse ou sur l'aversion conditionnée n'est donc pas appuyée par les présents résultats.

Le naloxone injecté simultanément à l'alcool n'affecte pas la tolérance nerveuse telle que mesurée par le Rotarod ainsi que l'aversion conditionnée. Toutefois, nos résultats confirment l'hypothèse selon laquelle le naloxone injecté avec l'éthanol améliore la tolérance nerveuse acquise telle que mesurée par le test du temps de sommeil.

Chapitre IV

Discussion

L'effet du naloxone per se sur la
tolérance nerveuse et l'aversion
conditionnée envers l'éthanol

La tolérance nerveuse

Dans cette étude, aucune des expériences utilisant un groupe S - N, ne révèle un effet du naloxone seul sur la performance dans la tâche du Rotarod ou dans le test du temps de sommeil. Ceci confirme les résultats des expériences antérieures où le naloxone donné seul n'agit pas sur les fonctions comportementales mesurées par divers tests (Lorens et Sainati, 1978; Miceli et al., 1980; Vogel et al., 1981).

Par ailleurs, certains auteurs ont suggéré que le naloxone puisse avoir une action pharmacologique inconnue jusqu'à présent au niveau du système nerveux central ou périphérique et différente de celle d'antagoniste des récepteurs centraux (Blum et al., 1977; Treagear et Coghlan, 1981). Bien qu'ils ne détectent aucun effet du naloxone seul, les présents résultats n'infirment pas directement cette hypothèse. Cependant, ils écartent la possibilité d'un tel effet du naloxone sur les mesures de tolérance nerveuse utilisées dans le cadre de cette étude.

D'autre part, Castellano et Puglisi-Allegra (1982) démontrent dans une étude récente que des injections de naloxone affectent les fonctions motrices chez la souris C57/BL et DBA dans une relation dose-réponse. Dans leur étude, de faibles doses de naloxone (0,025 à 1 mg/kg) induisent une augmentation de l'activité motrice spontanée. Cet effet disparaît graduellement à des doses intermédiaires (1 à 10 mg/kg) pour réapparaître à de fortes doses (20 à 40 mg/kg). Ces résultats sont compatibles avec ceux de la présente étude qui utilise des doses intermédiaires (10 mg/kg) de naloxone. Toutefois, bien qu'une augmentation de l'activité motrice spontanée peut être induite par le naloxone, il reste à savoir dans quelle mesure une telle modification influence les tests du Rotarod et du temps de sommeil (Miceli et Le Magnen, 1979b).

L'aversion éthylique

Les niveaux de consommation éthylique des sujets ne semblent pas être modifiés par un traitement antérieur de naloxone seul (groupe S - N). Les deux expériences utilisant un groupe S - N (expériences 1 et 4) ne démontrent pas de différences dans le taux de consommation ni dans son évolution temporelle pour ce groupe par rapport au groupe S - S. Ces résultats concordent avec ceux de Miceli et al. (1979, 1980). Ces derniers ne purent trouver un effet du naloxone seul sur la

consommation ultérieure de l'alcool et d'autres substances sa-
pides telles que la saccharine. Il semble donc que le naloxo-
ne en soi n'indue pas une modification à long terme pouvant
induire une diminution de la consommation éthylique subséquente.

L'effet de l'alcool per se sur la
tolérance nerveuse et l'aversion
conditionnée envers l'éthanol

La tolérance nerveuse

A. Validation des tests de tolérance nerveuse

Seules les expériences 1 et 4 comportent des groupes traités à l'éthanol seul (groupe E - S) et à la saline seule (groupe S - S). La comparaison des résultats obtenus pour ces groupes indique que l'éthanol affecte significativement les fonctions mesurées par les tests du Rotarod et du temps de sommeil. Par conséquent, ces mesures se révèlent adéquates pour évaluer la tolérance nerveuse envers l'éthanol.

B. Evolution de la tolérance nerveuse (phase TN)

Tel que prévu, la tolérance nerveuse envers l'étha-
nol évolue avec l'administration quotidienne d'alcool. Les
groupes E - S des expériences 1, 2 et 4 diminuent leur nombre
de chutes au Rotarod de 31, 67 et 32% respectivement après six

jours de traitement à l'éthanol. Cette augmentation de la tolérance nerveuse est également notée par plusieurs auteurs (Blum, 1978; Kalant et al., 1971; Le Blanc et al., 1973; Le Magnen et al., 1980a, 1980b; Miceli et Le Magnen, 1978, 1979a; Miceli et al., 1980). L'augmentation plus importante de la tolérance nerveuse des sujets de l'expérience 2 peut être due à la dose (2,75 g/kg) inférieure à celle utilisée dans les autres expériences (3,0 g/kg). Cette forte acquisition de tolérance nerveuse peut être le reflet d'une adaptation plus rapide et plus forte du système nerveux central lorsque les doses sont plus faibles. Elle peut également dépendre du type de test employé qui, avec une telle dose, semble perdre sa sensibilité à détecter la tolérance nerveuse à mesure que celle-ci se développe. Cette perte de sensibilité correspondrait à un "effet de plancher" lors de l'utilisation de trop faibles doses (Miceli et Le Magnen, 1979b).

Par ailleurs, l'impossibilité après dix jours de traitement à l'éthanol de développer une tolérance nerveuse chez le groupe E - S de l'expérience 3 peut s'expliquer par un "effet de plafonnement" de la mesure. D'une part, l'expérience 3 étant la seule à utiliser des sujets femelles, ce résultat confirme les données suggérant des différences sexuelles dans les niveaux de tolérance nerveuse envers l'alcool (Ewing et al., 1974; Hanna, 1978; Schaefer, 1978). D'autre

part, il semble que le test du Rotarod comme mesure de tolérance nerveuse éthylique subisse un rapide plafonnement à partir de 3,0 g/kg chez la souris femelle en se révélant peu sensible à des doses similaires et, probablement, supérieures. Il est cependant possible de supposer que les souris ont développé une tolérance nerveuse envers l'éthanol, mais que la mesure par le Rotarod vingt minutes après l'injection d'alcool ne le détecte pas. Lors du dernier jour de la phase TN, une seconde mesure a été effectuée, 60 minutes après l'injection d'alcool. Si une modification similaire dans le délai entre les injections et la mesure avait été entreprise dès le début de l'expérience, il aurait pu être possible d'observer l'évolution de la tolérance nerveuse.

Une dose de 2,75 g/kg s'avère donc, comme le supposent les résultats de l'expérience 2, atteindre rapidement un effet de plancher chez le mâle. D'autre part, une dose de 3,0 g/kg provoque instantanément un effet de plafonnement chez la femelle. Ceci indique qu'il est important d'utiliser une dose optimale d'éthanol avec le test du Rotarod. De plus, l'écart entre les doses trop faibles ou fortes se révèle très étroit. Des expériences subséquentes dont la méthodologie inclurait des sujets mâles et femelles ainsi que des doses et des latences de mesure variées, devraient apporter des précisions quant à l'utilisation optimale du test du Rotarod.

Par ailleurs, le test du temps de sommeil (Expérience 4) permet de noter une amélioration de la tolérance nerveuse de 42% après neuf jours de traitement.

C) La tolérance nerveuse acquise

La comparaison de la tolérance nerveuse des groupes E - S et S - S de l'expérience 1 démontre un maintien de la tolérance envers l'alcool pendant la phase TN acquise.

En ce qui concerne le test du Rotarod, les résultats de l'expérience 1 indiquent chez le groupe E - S une tolérance nerveuse supérieure à celle du groupe S - S. Ceci confirme l'acquisition d'une tolérance nerveuse chez les sujets préalablement traités à l'éthanol. Cependant, les résultats de l'expérience 4 ne concordent pas avec ceux de la première expérience puisque la tolérance nerveuse du groupe E - S mesurée avec ce même test, ne diffère pas significativement de celle du groupe S - S lors de la phase TN acquise. Cette absence d'acquisition de tolérance nerveuse peut s'expliquer par les différences dans les schèmes expérimentaux des deux expériences en terme de dose et de périodicité du traitement (Miceli et Le Magnen, 1979a).

Le test du temps de sommeil fait ressortir une diminution de la tolérance nerveuse des sujets du groupe E - S à la phase TN acquise et une supériorité des sujets du groupe S - S.

Ces résultats confirment certaines données antérieures démontrant que la tolérance nerveuse peut diminuer après l'administration de trop fortes doses d'éthanol possiblement dû à une diminution importante et concomitante de la tolérance métabolique (Miceli et Le Magnen, 1978). Ils confirment également les données de Grieve et al. (1979) qui retrouvent, avec le temps de sommeil, une augmentation suivie d'une diminution de la tolérance nerveuse. L'existence de cet effet transitoire peut expliquer nos résultats si la mesure de tolérance nerveuse acquise, suivant l'administration de fortes doses d'éthanol (4,5 g/kg), s'effectue après cet effet.

Les différences dans les résultats du groupe E - S de l'expérience 4 selon la mesure utilisée, peuvent être liées à l'action non-homogène de l'alcool sur les diverses fonctions mesurées. En effet, chez les mêmes sujets, alors que le Rota-rod ne détecte pas d'acquisition de tolérance nerveuse, le test du temps de sommeil retrouve une diminution de cette tolérance à la phase TN acquise. Il est possible que la tolérance nerveuse envers l'éthanol se développe différemment pour chacune des fonctions affectées par la drogue. Grieve et al. (1979) retrouvent chez la souris suisse T0, une même différence dans la vitesse de développement de la tolérance nerveuse selon que la mesure utilisée est le Rotarod ou le test du temps de sommeil.

L'aversion conditionnée

Les expériences 1 et 4 ne révèlent aucun effet significatif d'injections d'éthanol seul sur la consommation ultérieure d'alcool, contrairement aux données fournies par Miceli et al. (1980), chez le rat. Les résultats de la présente étude suggèrent que le traitement antérieur n'était pas adéquat pour altérer la réaction naturelle de ces animaux envers l'éthanol et modifier leur consommation. Toutefois, il est également possible que les doses d'éthanol injectées, leur périodicité et la durée du traitement aient été déterminantes dans cette absence d'effet aversif. Il est possible que les animaux aient développé, lors des jours de traitement, une tolérance métabolique et nerveuse suffisante pour atténuer les effets post-ingestifs aversifs de l'éthanol. Selon Eckardt (1975), l'établissement de l'aversion éthylique est intimement lié au niveau d'alcool sanguin, à la quantité et à la dissociation temporelle des différentes injections d'alcool (périodicité). L'établissement d'une aversion dépendrait d'un effet massif de la drogue plutôt que diffus. Le développement de la tolérance nerveuse pourrait donc être à l'origine de cette annulation d'effet aversif sur la consommation éthylique. Bien que Miceli et al. (1979, 1980) retrouvent une telle induction d'aversion envers l'éthanol, leur traitement antérieur ne dure que trois jours, tandis que dans la présente expérience, les

injections s'effectuent pendant dix jours consécutifs. Il est possible que les plus hauts niveaux de tolérance nerveuse produits par un traitement plus long, reflétant une diminution de la sensibilité aux effets post-ingestifs négatifs, aient bloqué le potentiel de l'alcool à induire un conditionnement aversif. En effet, Le Magnen et al. (1980a) ont démontré l'existence d'une relation directe entre la durée d'un traitement donné d'éthanol et la capacité ultérieure de cette drogue d'agir comme UCS dans un conditionnement aversif.

L'effet d'interaction alcool/naloxone sur
la tolérance nerveuse et l'aversion
conditionnée envers l'éthanol

La tolérance nerveuse

Avant d'aborder les effets sur la tolérance nerveuse de la variation des facteurs dose, intervalle d'injection et test utilisé, les résultats obtenus en l'absence de telles variations seront discutés. Les données de l'expérience 1, celles de l'expérience 2 employant une dose de naloxone de 10 mg/kg (groupe E - N_{10,0}) et celles de l'expérience 4 utilisant le Rotarod comme mesure de tolérance nerveuse dans le cas d'injections simultanées (groupe E - N) sont donc examinées dans un premier temps.

Les résultats des expériences 1 et 4 ne montrent pas de modifications de la tolérance nerveuse par le naloxone. Cette absence d'effet est notée aux différentes phases de la mesure de la tolérance nerveuse éthylique (tolérance initiale, développement de la tolérance, et tolérance acquise). Ceci confirme certaines études antérieures qui ne retrouvent aucun effet du naloxone sur la tolérance nerveuse éthylique chez le rat, employant différentes mesures sensori-motrices (Jørgensen et Hole, 1981, Miceli et al., 1980). Chez l'homme, certaines études récentes ne retrouvent pas d'effet du naloxone sur l'altération sensori-motrice induite par l'éthanol ni sur la comatose éthylique (Catley et al., 1981; Mattila et al., 1981). En revanche, les données de la présente expérience infirment plusieurs études qui retrouvent une telle modification. Ces dernières études ont examiné les effets du naloxone sur la tolérance nerveuse à l'intérieur de méthodologies variées et différentes de celle utilisée dans le cadre de la présente expérience. La plupart de ces expériences examinent l'action du naloxone sur divers effets d'intoxication éthylique. Chez l'animal, elles retrouvent une capacité du naloxone à antagoniser l'augmentation du comportement d'auto-stimulation de l'hypothalamus induite par l'éthanol (Lorens et Sainati, 1978), l'augmentation du comportement d'accepter une punition pour boire de l'eau (Vogel et al., 1981), l'incidence de la narcose chez des souris traitées à de fortes doses d'éthanol

(Ho et Ho, 1974) ainsi que l'effet antinociceptif de l'éthanol (Boada et al., 1981). Bien que certaines impliquent une composante motrice, la plupart de ces mesures examinent davantage des effets antinociceptifs et anesthésiques de l'éthanol.

Les résultats tirés d'expériences cliniques chez l'homme retrouvent la même action antagoniste du naloxone chez des individus présentant une comatose éthylique (Barros et Rodriguez, 1981; Sørensen et Mattison, 1978). Aucune mesure de l'effet du naloxone sur le comportement moteur de ces individus ne permet de conclure à son effet antagoniste sur les fonctions motrices.

Il est donc probable que certaines fonctions d'éveil plus généralisé soient affectées par le naloxone et donc, reliées au système endorphinique du cerveau. Inversement, les fonctions plus spécifiquement psychomotrices et mesurées par des tests tels que le Rotarod ne semblent pas être liées au système opiacé central.

A. Variation de la dose de naloxone

L'expérience 2 mesure l'effet de variation de la dose de naloxone sur l'intoxication éthylique. Cette expérience ne permet pas de noter un effet du naloxone sur la tolérance nerveuse éthylique initiale et sur son évolution

au cours du traitement. Aucune des quatre doses de naloxone utilisées (2,5, 5,0, 7,5, 10,0 mg/kg) ne modifie significativement la tolérance nerveuse des sujets. Ceci infirme l'hypothèse d'un effet de variation de la dose du naloxone de 2,5 à 10,0 mg/kg, sur la tolérance nerveuse telle que mesurée par le Rotarod. Par contre, ces résultats concordent avec les données fournies par les autres expériences de cette étude puisqu'aucune n'indique un effet du naloxone sur la tolérance nerveuse mesurée par le Rotarod. Il est intéressant de noter que les résultats de plusieurs auteurs (Boada et al., 1981; Mc Givern et al., 1980; Vogel et al., 1981) suggèrent que s'il existe un effet de variation de la dose, cette variation devrait inclure des doses très fortes (jusqu'à 40 mg/kg) et très faibles (0,25 à 1 mg/kg). D'autre part, il peut être intéressant de vérifier l'effet de doses variées de naloxone sur le test du temps de sommeil.

B. Variation de l'intervalle d'injection

Les données des expériences 3 et 4 rejettent les hypothèses de départ selon lesquelles le naloxone antagonise les effets éthyliques de façon plus marquée s'il est injecté simultanément à l'alcool. Dans le cas de la mesure par le Rotarod, ni les injections simultanées, ni les injections à intervalle de une et huit heures ne permettent d'antagoniser les effets de l'éthanol sur la tolérance nerveuse initiale, sur son

évolution et son acquisition.

Certains auteurs retrouvent un effet de naloxone sur l'intoxication éthylique lors d'injections temporellement dissociées (Mc Givern et al., 1980; Blum et al., 1977; Lorens et Sainati, 1978). Cependant, cette incidence d'un effet d'interaction naloxone/éthanol pourrait être davantage liée aux fonctions étudiées par ces auteurs qu'à la séquence temporelle.

C. Variation du test utilisé

L'expérience 4 permet de vérifier l'effet du naloxone sur l'intoxication éthylique à travers deux mesures comportementales, soit le test du Rotarod, soit le test du temps de sommeil. La comparaison du groupe n'ayant reçu que de l'alcool (E - S) à celui ayant reçu alcool et naloxone (E - N) permet de noter certaines différences d'effet du naloxone selon le test utilisé. Lors de la phase TN, aucun effet du naloxone sur l'intoxication éthylique n'est observé par un ou l'autre test. Le naloxone ne semble donc pas affecter la tolérance nerveuse initiale et son évolution lorsqu'elle s'exprime à travers les fonctions mesurées par le test du Rotarod ou du temps de sommeil. L'absence d'un effet antagoniste du naloxone sur le temps de sommeil induit par l'alcool confirme des résultats similaires retrouvés chez le rat (Jørgensen et Hole, 1981).

D'autre part, alors que le groupe E - S ne révèle aucune acquisition de tolérance nerveuse lors de la phase TN acquise, au test du temps de sommeil, le groupe E - N atteint des latences d'éveil significativement plus courtes ($81,6 \pm 7,0$ et $42,2 \pm 14,7$ respectivement pour E - S et E - N). Le test du Rotarod ne révèle aucune différence significative entre ces deux groupes à la même phase ($5,5 \pm 1,9$ et $5,0 \pm 1,0$ respectivement pour E - S et E - N). Plusieurs auteurs notent, chez la souris, un effet antagoniste du naloxone, selon le test du temps de sommeil (Ho et Ho, 1979; Mc Givern et al., 1980). Il semble que l'espèce et la souche d'animaux utilisés représente un facteur de variation peu négligeable sur l'interaction naloxone et alcool au test du temps de sommeil. Il a été démontré que des déterminants génétiques inter-espèces et inter-souches interviennent dans les mécanismes d'action morphiniques (Castellano et Oliverio, 1975; Shuster et al. 1975) et éthylique (Althuser et al., 1981; Elston et al., 1982; Harris et Erickson, 1978).

Le naloxone injecté simultanément à l'éthanol permet donc une plus grande acquisition de tolérance nerveuse lorsque celle-ci est mesurée par le test du temps de sommeil. L'explication de l'absence d'une telle acquisition chez le même groupe lorsque la mesure utilisée est le Rotarod réside possiblement dans la disparité des fonctions mesurée par les

deux tests. Ceci confirme l'hypothèse selon laquelle seuls certains aspects de l'intoxication éthylique impliquent une interaction avec le système des récepteurs opiacés (Treagear et Coghlan, 1981). Il est possible que le naloxone puisse renverser des effets sévères de l'intoxication éthylique tels le coma (Barros et Rodriguez, 1981; Ho et Ho, 1979; Sørensen et Mattisson, 1980) et la dépression du système réticulaire telle que mesurée par le test du temps de sommeil (Mc Givern et al., 1980; Vogel et al., 1981) ou avec électroencéphalogramme (Tissot, 1981) sans pouvoir renverser les effets de l'intoxication liés au fonctionnement moteur (Catley et al., 1981).

L'aversion éthylique

Les résultats de la mesure de la consommation éthylique obtenus aux diverses expériences de la présente étude permettent d'une part d'établir l'existence d'un effet du naloxone sur l'aversion éthylique. Lors de l'expérience 1 et 3, des doses de 10 mg/kg de naloxone injectées en combinaison avec l'éthanol provoquent, lors d'un choix ultérieur, une aversion significative envers l'éthanol. Certaines études ont pu retrouver un effet similaire (Miceli et al., 1981). L'explication de ce phénomène semble résider dans la propriété hypernociceptive du naloxone (Miceli et al., 1979, 1981a). Une telle propriété induirait chez le sujet un conditionnement plus fort puisque le renforcement négatif, c'est-à-dire

l'effet post-ingestif négatif de l'éthanol, est accru par le biais du naloxone. Opitz (1977) ne peut démontrer un effet aversif du naloxone sur la consommation éthylique. Toutefois, celui-ci utilise le hamster, une espèce particulièrement peu aversive. Certaines évidences tendent à démontrer que ces souches "buveuses" possèdent une quantité inférieure de récepteurs opiacés (Barbaccia et al., 1980; Castellano et Puglisi-Allegra, 1982; Shuster et al., 1975). De plus, alors que la présente étude utilise un paradigme de conditionnement où la mesure de la consommation est ultérieure au traitement, Opitz travaille en situation aiguë, tout comme d'autres auteurs qui retrouvent les mêmes résultats chez le rat (Marfaing-Jallat et al., en préparation).

Toutes les expériences de l'étude, sauf l'expérience 4, permettent d'observer un effet d'interaction de l'alcool et du naloxone par l'augmentation de l'aversion éthylique conditionnée. Les différences entre les résultats ou l'absence d'un tel effet à l'expérience 4 pourraient être attribuées à des facteurs de dose, de durée du traitement et/ou de séquence temporelle (Eckardt, 1975).

La variation des intervalles d'injection de naloxone et d'éthanol semble avoir un effet lorsque l'écart est important (huit heures) en dissociant temporellement le naloxone

(SI) et l'alcool (SC), bloquant ainsi le conditionnement aversive. Il est difficile de tirer des conclusions précises à propos de la dissociation temporelle d'une heure, puisque les résultats de l'expérience 4 ne démontrent l'induction d'une aversion ni chez le groupe simultané (E - N), ni chez le groupe dissocié (E - N_{AV}).

De manière générale, les données démontrent que le naloxone n'améliore la tolérance nerveuse éthylique que dans certains cas, selon la mesure utilisée, et qu'il accentue l'aversion éthylique conditionnée. Par ailleurs, aucune relation étroite n'est révélée entre les effets du naloxone sur le développement, d'une part de la tolérance nerveuse et, d'autre part, de l'aversion éthylique conditionnée.

Discussion générale

Les résultats obtenus lors des quatre expériences de cette étude apportent quelques précisions liées à la notion de l'existence d'un mécanisme d'action commun entre l'alcool et les opiacés au niveau du système nerveux central. Les données démontrent assez clairement que le naloxone inhibe la consommation volontaire ultérieure d'alcool par la mise en jeu d'un processus de conditionnement aversif. Cette faculté du naloxone tient à son action générale hypernociceptive envers des stimuli stressants ou aversifs tels que les effets post-ingestifs négatifs de l'éthanol. Une telle action a d'ailleurs été largement confirmée par des études chez l'homme (Buchsbaum, 1977) et chez l'animal (Akil et al., 1976; Amir et Amit, 1978) où le seuil de la douleur est abaissé par cet antagoniste spécifique. Les données ne sont pas aussi précises en ce qui concerne la tolérance nerveuse éthylique. En effet, bien que la plupart de nos résultats ne retrouvent aucun effet du naloxone sur la tolérance nerveuse telle que mesurée par Rotarod, son action sur le test du temps de sommeil à la phase TN acquise suggère que le naloxone peut diminuer l'effet de l'intoxication alcoolique selon le critère comportemental employé.

Alors que le naloxone s'avère antagoniser spécifiquement les effets liés à la morphine, son action sur l'éthanol apparaît donc moins constante. Puisqu'il ne bloque pas

les effets globaux de l'intoxication éthylique, le naloxone ne peut constituer un antagoniste éthylique spécifique. Cette action partielle du naloxone sur l'éthanol indique que l'alcool agit sur plus d'un système neurochimique (Vogel et al., 1981). Cette action hétérogène s'exprime dans la présente expérience par une réaction variée aux effets du naloxone lors du test du Rotarod, du temps de sommeil et lors de la mesure de la consommation éthylique subséquente.

Donc, certains aspects de l'intoxication éthylique ainsi que la sélection volontaire d'alcool semble impliquer des mécanismes opiacés que les processus centraux d'intoxication psychomoteurs n'impliquent pas. Ceci est compatible avec certaines données d'études neurochimiques des récepteurs opiacés. Celles-ci démontrent l'existence de différents récepteurs opiacés dans le système nerveux central possiblement liés à des fonctions distinctes (Lord et al., 1977). Chez le singe, Lewis et al. (1981) détectent une augmentation du gradient des récepteurs opiacés pouvant être fixés par le naloxone qui est parallèle à la hiérarchie des fonctions. Alors qu'une faible densité de récepteurs opiacés est retrouvée dans le cortex moteur du lobe frontal, ils en détectent une forte quantité dans le bulbe olfactif et dans plusieurs structures impliquées dans les fonctions émotives et végétatives (système nerveux autonome). Nos résultats sont compatibles avec cette notion

de l'action spécifique du naloxone sur des fonctions autres que sensori-motrices.

Par ailleurs, les résultats de la présente étude mettent en évidence l'existence d'un effet paradoxal du naloxone sur la tolérance nerveuse, d'une part, et sur l'aversion conditionnée, d'autre part. Le naloxone n'a aucun effet sur l'altération des fonctions sensori-motrices, mais diminue l'altération des fonctions anesthésiques. Inversement, le naloxone augmente l'aversion conditionnée envers l'éthanol. Toutefois, cet effet inverse confirme les données de la littérature. Celles-ci notent un effet du naloxone sur les réactions affectives, dont une augmentation de la perception de la douleur et du stress (Akil et al., 1976; Amir et Amit, 1978) auparavant diminuée par l'intoxication éthylique (Bass et al., 1978; Buchsbaum et al., 1977), mais aucun effet sur les fonctions sensori-motrices (Miceli et al., 1980).

Il apparaît donc de plus en plus évident que les divers systèmes impliqués dans l'intoxication éthylique, dont l'altération motrice, l'anesthésie induite par l'éthanol et la consommation éthylique volontaire (réponse affective) agissent et se développent de manière distincte. Ceux-ci seraient par le fait même différemment reliés au système opiacé. Ainsi, les fonctions motrices ne semblent pas associées au système endorphinique alors que certaines fonctions anesthésiques et

la consommation éthylique semblent l'être.

Il serait d'un intérêt certain que des études subséquentes vérifient dans quelle mesure ces fonctions sont diversement altérées par le naloxone et ce, à l'intérieur de modalités expérimentales variées. Ceci permettrait de préciser la gamme des fonctions sous le contrôle du système endorphinique.

Conclusion

L'objectif de cette expérience est de vérifier l'effet du naloxone, un antagoniste opiacé spécifique du système nerveux central, sur divers facteurs liés à l'intoxication éthylique. Pour ce faire, des injections d'éthanol et de naloxone sont effectuées sur des souris C57/BL, selon diverses modalités d'injections. La tolérance nerveuse des souris est alors mesurée par le test du Rotarod et par le test du temps de sommeil. Dans une phase subséquente, la consommation volontaire des souris est mesurée. Les données des expériences constituant cette étude démontrent une diminution par le naloxone des effets anesthésiques de l'éthanol, ainsi qu'une diminution de la consommation volontaire ultérieure d'alcool mais aucun effet sur l'altération sensori-motrice. Ces résultats sont expliqués par une action différente du naloxone sur les diverses fonctions mesurées. Ces dernières ne semblent pas toutes impliquer de la même manière le système opiacé endogène. Cette hypothèse d'un effet hétérogène de l'alcool sur divers systèmes biochimiques du système nerveux central pourrait être le départ d'une série d'expériences visant à définir la gamme des fonctions liées au système endorphinique.

Appendice

Résultats bruts

Résultats bruts obtenus au test du Rotarod
 pour les jours 1 à 10 de l'expérience 1
 après deux minutes de test.

	J1-2	J3-4	J5-6	J7-8	J9-10
E - S	6,0	2,0	2,0	0,0	0,5
	13,0	12,0	18,5	9,5	6,0
	1,0	7,5	9,0	3,0	1,5
	14,0	17,0	16,5	17,0	16,5
	18,5	18,0	16,0	16,0	12,0
	15,5	13,5	13,5	17,0	14,5
	7,5	6,5	2,5	4,5	2,0
	12,0	14,0	14,0	9,5	1,5
	4,0	3,5	1,5	0,5	0,0
	6,5	6,0	5,0	0,5	2,5
E - N	11,5	13,5	9,0	1,0	0,5
	14,0	17,0	15,0	15,5	12,5
	17,0	15,5	16,0	8,0	3,5
	15,5	8,0	4,0	3,5	3,0
	16,5	13,5	2,5	2,0	2,5
	16,5	16,0	15,0	17,0	17,5
	8,5	8,5	8,5	1,0	3,5
	14,5	16,5	9,5	3,0	2,5
	13,5	17,0	16,0	16,0	15,0
	15,5	16,0	3,0	3,5	1,5

Résultats bruts obtenus au test du Rotarod
aux jours 1 à 10 de l'expérience 1
après trois minutes de test.

	J1-2	J3-4	J5-6	J7-8	J9-10
E - S	11,5	3,5	2,5	5,0	1,5
	20,5	18,5	26,5	11,5	9,0
	2,0	13,5	11,0	3,5	2,0
	23,5	25,0	23,0	25,0	25,5
	27,0	28,0	25,0	23,5	14,5
	23,0	21,5	21,5	24,5	24,0
	8,5	13,5	5,5	7,0	3,0
	18,0	21,5	21,0	13,0	1,5
	11,5	6,5	2,0	1,0	0,0
	11,0	9,0	9,0	1,5	3,0
E - N	20,0	19,5	14,5	2,5	3,0
	22,5	24,0	22,5	22,0	16,0
	25,5	23,5	24,0	8,5	4,0
	24,0	12,0	5,5	4,0	4,5
	24,0	18,0	4,5	3,5	3,0
	23,5	25,0	22,0	24,5	25,0
	11,5	14,5	9,5	3,0	4,5
	22,5	23,5	13,0	4,5	3,5
	20,5	25,0	24,5	26,5	23,5
	23,5	22,5	3,5	3,5	2,0

Résultats bruts obtenus au test du Rotarod
 après deux et trois minutes, lors de la
 phase TN acquise de l'expérience 1.

<u>S - S</u>		<u>S - N</u>		<u>E - S</u>		<u>E - N</u>	
2'	3'	2'	3'	2'	3'	2'	3'
11,5	19,0	8,0	13,0	2,0	3,0	3,5	4,0
19,5	28,5	11,5	19,0	1,5	2,5	1,5	2,0
8,5	11,5	14,5	22,5	2,0	4,5	4,0	7,5
10,5	15,0	8,0	11,5	9,0	11,5	3,5	5,5
5,5	6,0	15,5	21,5	12,5	19,0	1,5	3,0
6,5	9,0	10,0	16,5	16,5	25,5	17,0	26,5
15,5	24,0	15,5	23,0	1,5	6,0	1,5	1,5
17,0	23,5	14,5	23,0	0	0	18,0	28,0
15,5	24,5	14,5	22,0	1,5	4,0	1,5	2,0
15,0	22,0	16,0	24,5	4,5	4,5	3,5	5,0
10,0	17,0	14,5	20,5				

Pourcentages de consommation alcool/eau bruts
 aux jours 1 à 10 de la phase d'aversion
 de l'expérience 1.

	J1-2	J3-4	J5-6	J7-8	J9-10
S - S	71	84	89	95	95
	84	88	93	94	92
	91	95	94	99	95
	86	97	96	97	98
	96	98	98	98	97
	58	74	87	95	92
	88	95	97	96	95
	89	93	96	97	93
	61	76	92	92	86
	48	61	60	71	80
S - N	88	98	97	98	97
	77	89	95	96	96
	69	80	89	97	96
	71	80	91	95	98
	80	90	97	96	97
	89	85	89	94	98
	88	62	93	98	96
	71	78	86	95	96
	61	74	71	78	92
	82	90	95	95	93

Pourcentages de consommation alcool/eau bruts
 aux jours 1 à 10 de la phase d'aversion
 de l'expérience 1 (suite).

	J1-2	J3-4	J5-6	J7-8	J9-10
E - S	68	82	93	98	95
	78	86	93	98	95
	76	87	84	91	96
	72	91	98	96	96
	71	81	90	95	95
	54	85	95	96	96
	68	86	96	96	95
	76	89	97	96	97
	74	76	92	95	93
	83	77	92	94	80
E - N	82	91	95	98	97
	74	90	97	98	98
	3	2	6	1	3
	6	7	9	4	4
	3	4	2	3	5
	49	47	64	70	81
	43	36	30	37	40
	74	75	91	94	94
	5	3	4	1	5
	10	8	4	2	5

Résultats bruts obtenus au test du Rotarod
pour les jours 1 à 6 de l'expérience 2.

	E - S	E - N _{2,5}	E - N _{5,0}	E - N _{7,5}	E - N _{10,0}
J1 - 2	3,5	13,0	16,5	7,5	8,5
	5,5	4,0	17,5	8,5	7,0
	15,5	11,0	6,0	5,5	10,5
	17,0	12,5	15,0	11,5	14,0
	14,5	15,5	15,5	15,5	14,5
	13,5	17,0	11,0	15,0	5,5
J3 - 4	3,0	14,5	6,5	3,5	4,0
	0,0	0,5	18,0	1,5	0,0
	4,0	7,5	6,5	1,0	1,5
	15,5	5,0	14,5	4,0	16,0
	4,0	14,5	5,0	8,5	5,5
	4,0	19,0	4,5	19,0	2,5
J5 - 6	0,0	15,5	8,0	3,5	5,5
	0,5	2,5	19,0	2,5	0,5
	3,5	2,0	3,5	2,0	4,5
	16,0	0,5	18,5	2,0	17,0
	0,0	16,0	2,5	6,0	7,5
	2,5	18,5	2,0	18,0	1,5

Pourcentages de consommation alcool/eau bruts
 aux jours 1 à 6 de la phase d'aversion
 de l'expérience 2.

	E - S	E - N _{2,5}	E - N _{5,0}	E - N _{7,5}	E - N _{10,0}
J1 - 2	72,6	66,7	64,4	65,1	60,3
	80,2	69,7	61,8	75,0	79,2
	73,8	31,1	73,5	6,0	2,4
	74,1	65,9	68,8	59,1	61,3
	79,0	48,4	60,9	66,7	73,7
	81,9	69,9	70,9	77,7	72,8
J3 - 4	34,2	76,7	75,2	81,7	68,8
	90,2	79,1	83,8	84,2	82,3
	87,6	36,9	45,0	42,2	34,4
	91,5	71,2	64,9	72,2	70,5
	70,7	64,6	74,1	87,5	77,8
	88,2	80,0	84,4	90,2	79,8
J5 - 6	90,5	90,6	64,1	80,5	76,9
	89,0	84,5	85,0	90,0	81,8
	90,4	77,5	87,6	10,1	14,3
	94,4	88,3	71,1	75,6	71,1
	78,8	69,2	81,5	90,6	91,7
	84,6	75,0	71,0	89,2	91,3

Résultats bruts obtenus au test du Rotarod
aux jours 1 à 10 de l'expérience 3.

	J1-2	J3-4	J5-6	J7-8	J9-10
AM - PM	15,5	16,0	16,5	15,5	16,0
	18,0	17,5	18,0	19,0	9,5
	17,0	19,0	17,0	19,5	20,5
	17,5	17,0	17,5	18,5	17,5
	18,0	19,0	19,5	21,0	20,5
	20,0	18,0	19,0	18,5	20,0
	16,5	18,0	18,0	20,0	19,5
	19,0	19,0	20,0	19,0	20,0
	18,0	18,5	18,5	19,0	18,5
	17,0	18,0	19,5	18,5	17,0
PM - PM	16,5	20,0	17,0	19,5	17,0
	20,5	19,0	19,5	20,0	21,5
	18,5	19,5	18,5	19,0	20,0
	19,0	19,5	18,5	19,5	20,0
	17,0	14,0	7,0	13,0	15,0
	20,0	19,5	17,5	19,5	16,0
	19,0	21,0	19,5	21,5	11,5
	17,5	17,5	16,5	19,5	14,5
	21,0	19,0	21,0	21,0	19,0
	17,5	19,0	18,5	19,5	20,0

Pourcentages de consommation alcool/eau bruts
aux jours 1 à 6 de la phase d'aversion
de l'expérience 3.

	J1-2	J3-4	J5-6
AM - PM	41,1	69,0	75,0
	71,3	80,0	76,8
	55,1	67,6	83,8
	75,9	64,6	72,1
	53,8	69,5	86,4
	64,8	54,5	68,7
	63,9	78,5	84,5
	50,0	71,6	80,0
	64,4	64,9	86,7
	66,6	68,4	82,4
PM - PM	31,8	12,9	8,2
	28,6	70,5	85,7
	57,0	68,2	74,4
	19,7	24,1	12,5
	17,1	7,4	10,3
	65,9	62,1	56,0
	78,0	65,1	78,4
	38,0	51,2	54,5
	27,1	14,9	8,7
	31,1	69,9	61,8

Résultats bruts obtenus au test du Rotarod
 pour les jours 1 - 3 et 6 - 8
 de l'expérience 4.

	S - S	S - N	E - S	E - N _{AV}	E - N
J1 - 3	2,0	0,5	6,0	9,0	10,5
	0	0,5	23,0	10,5	17,0
	1,0	0	11,5	15,5	19,0
	0,5	0,5	7,5	11,0	13,0
	0	0	21,0	18,5	15,5
	0,5	0	6,0	21,5	4,5
	0,0	0,5	21,0	16,0	6,0
	1,0	0	15,5	14,5	12,5
	0	0			
J6 - 8	1,0	0	10,5	12,0	4,5
	0	0	16,0	10,0	17,0
	0,5	0	10,0	4,5	9,0
	0,5	0	4,5	8,0	4,5
	0	0	9,0	20,5	11,0
	1,5	0	4,0	7,0	7,5
	0,5	0,5	17,5	9,5	5,0
	0	0	4,0	10,0	4,0
	0	0			

Résultats bruts au test du temps de sommeil
 pour les jours 2 - 4 et 7 - 9
 de l'expérience 4.

	E - S	E - N _{AV}	E - N
J 2 - 4	147,0	137,0	86,0
	147,0	107,0	132,0
	143,0	110,5	147,0
	120,5	116,5	98,0
	135,5	140,5	150,0
	91,5	165,0	112,0
	113,5	141,0	156,0
	138,5	209,5	64,5
J 7 - 9	90,5	97,5	34,5
	48,5	42,0	112,5
	104,5	40,0	72,0
	59,0	56,5	75,0
	59,0	107,5	81,5
	59,0	109,5	76,5
	97,5	101,0	71,0
	77,0	113,0	47,5

Résultats bruts obtenus au test du temps
de sommeil et du Rotarod lors de
la phase TN acquise de l'expérience 4.

	S - S	S - N	E - S	E - N _{AV}	E - N
<u>Rotarod</u>	6,5	3,0	11,5	18,5	5,0
	4,0	5,5	7,0	6,0	11,5
	6,0	6,0	5,0	4,5	5,5
	3,0	10,5	4,0	8,0	6,5
	3,5	10,5	5,5	10,5	3,0
	3,0	3,5	3,0	5,5	3,5
	9,5	1,5	4,0	3,0	2,5
	3,0	4,0	4,0	5,0	2,5
		3,0			
Temps de sommeil	53,5	73,0	66,5	93,5	77,5
	60,0	66,5	75,5	84,5	130,5
	76,5	64,0	80,5	73,5	37,0
	4,5	0,0	120,5	62,5	53,5
	49,5	75,0	106,5	104,0	0
	54,0	19,0	58,5	18,5	21,5
	81,5	13,5	75,5	77,0	0
	0	20,5	69,0	88,0	17,5
		32,0			

Pourcentages de consommation alcool/eau bruts
 pour les jours 1 à 8 de la phase d'aversion
 de l'expérience 4.

	J1-2	J3-4	J5-6	J7-8
S - S	42,10	14,29	14,72	4,85
	55,70	89,08	94,93	96,92
	19,92	17,07	26,82	26,82
	62,26	62,82	49,19	53,53
	10,52	26,05	25,67	25,29
	75,48	67,80	82,06	92,46
	58,14	43,94	42,23	29,28
	53,82	62,20	64,68	77,78
S - N	58,97	42,39	70,28	75,50
	56,96	61,73	34,45	40,79
	49,42	24,53	32,83	23,09
	38,10	45,11	43,17	48,37
	69,53	68,86	55,30	66,43
	57,79	61,22	64,09	58,70
	26,85	27,16	30,20	22,70
	24,53	10,91	17,16	5,57
	47,75	25,36	9,67	8,96

	J1-2	J3-4	J5-6	J7-8
E - S	53,02	66,39	54,42	54,42
	60,95	64,67	91,28	92,28
	46,43	50,74	55,56	57,97
	41,11	44,17	41,12	71,72
	79,76	84,74	93,14	91,95
	13,89	7,65	5,50	4,59
	20,65	20,19	42,36	45,28
	48,07	62,60	73,19	70,90
E - N _{AV}	48,38	65,32	47,01	31,22
	6,41	3,77	4,36	4,64
	6,05	5,93	6,52	34,19
	65,36	45,12	58,53	69,35
	48,88	52,11	55,42	51,74
	32,15	45,14	44,44	56,11
	73,82	62,80	74,47	60,90
	31,45	31,45	29,34	39,92
E - N	66,93	73,59	77,66	82,23
	62,06	42,86	62,97	76,51
	46,38	51,35	56,32	66,40
	51,79	69,25	62,13	65,88
	72,44	73,56	78,48	76,55
	7,02	4,86	5,55	4,20
	7,28	5,62	4,67	3,40
	21,58	15,04	7,72	5,60

Poids des animaux (grammes)
de l'expérience 2 au début
et à la fin de la phase TN.

	E - S	E - N _{2,5}	E - N _{5,0}	E - N _{7,5}	E - N _{10,0}
J 1	15,6	15,2	16,7	17,0	16,1
	15,4	15,9	15,0	16,8	16,4
	16,1	16,1	16,9	16,9	16,5
	15,7	15,9	15,7	16,5	18,2
	15,1	14,8	17,4	15,7	16,4
	15,5	16,5	17,5	16,4	16,2
J 7	17,5	16,7	18,0	17,7	17,6
	16,6	18,4	16,9	18,1	17,8
	17,4	17,5	18,5	17,5	17,8
	16,6	17,4	17,1	17,7	19,1
	16,3	16,4	17,5	17,9	18,0
	16,9	18,3	18,7	17,6	16,7

Poids des animaux (grammes)
de l'expérience 3 au début
et à la fin de la phase TN.

	J 1	J 10
AM - PM		
	19,2	20,9
	18,0	18,4
	18,6	18,3
	18,7	19,7
	18,2	20,0
	18,6	18,8
	20,6	20,7
	18,4	18,9
	18,9	19,3
	19,9	21,1
PM - PM		
	19,2	20,8
	18,6	18,7
	21,4	24,0
	16,4	18,2
	16,7	18,4
	20,4	21,8
	20,7	20,7
	19,2	20,3
	18,9	19,8
	20,7	21,8

Remerciements

L'auteur tient à remercier sincèrement son directeur de recherche, monsieur Dom Miceli, Ph.D. pour son soutien constant et éclairé.

Elle désire également exprimer sa gratitude à son co-directeur, monsieur Maurice Ptito, Ph.D.

Sa reconnaissance va aussi aux membres du groupe de recherche en neuropsychologie de l'Université du Québec à Trois-Rivières pour leur appui technique.

Références

- AKIL, H., MADDEN, J., PATRICK, R.L., BARCHAS, J.D. (1976). Stress-induced increase in endogenous opiate peptides: Concurrent analgesia and its partial reversal by naloxone, in H.W. Kosterlitz (Ed.): Opiate and endogenous opioid peptides (pp. 63-70). Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press.
- ALTSCHULER, H.L., APPLEBAUM, E., SHIPPENBERG, T.S. (1981). The effects of opiate antagonists on the discriminative stimulus properties of ethanol. Pharmacology biochemistry and behavior, 14, 97-100.
- AMIR, S., AMIT, Z. (1978). Endogenous opioid ligands may mediate stress-induced changes in the affective properties of pain related behavior in rats. Life science, 23, 1143-1152.
- ARVOLA, A., SAMMALISTO, L., WALLGREN, H. (1958). A test for level of alcohol intoxication in the rat. Quarterly journal of studies on alcohol, 19, 563-573.
- BARBACCIA, M.L., REGGIANI, A., SPANO, P.F., TRABUCCHI, M. (1980). Ethanol effects on dopaminergic function: Modulation by the endogenous opioid system. Pharmacology biochemistry and behavior, 13, 1, 303-306.
- BARROS, R.S., RODRIGUEZ, G.J. (1981). Naloxone as an antagonist in alcohol intoxication. Anesthesiology, 54, 2, 174.
- BASS, M.B., FRIEDMAN, H.J., LESTER, D. (1978). Antagonism of naloxone hyperalgesia by ethanol. Life science, 22, 1939-1946.
- BERNSTEIN, I.L. (1977). Learned food aversion in children receiving chemotherapy. Sixth international conference physiology of food and fluid intake. Jouy-en-Josas.
- BLUM, K. (1978). Neurochemical and behavioral considerations on the relationships between ethanol and opiate dependence in Marcel Dekker (Ed.): Critical concerns in the field of drug abuse: proceedings (pp. 1144-1150). New York: Marcel Dekker Inc.

- BLUM, K., FUTTERMAN, S., WALLACE, J.E., SCHWERTNER, H.A. (1977). Naloxone-induced inhibition of ethanol dependence in mice. Nature, 265, 49-51.
- BOADA, J., FERIA, M., SANZ, E. (1981). Inhibitory effect of naloxone on the ethanol induced antinociception in mice. Pharmacological research communications, 13, 7, 673-678.
- BONNETT, K.A., HILLER, J.M., SIMON, E.J. (1976). The effects of chronic opiate treatment and social isolation on opiate receptors in the rodent brain, in H.W. Kosterlitz (Ed.): Opiate and endogenous opioid peptides (pp. 335-343). Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press.
- BRADBURY, D., SMYTH, D., SNELL, C. (1976). Biosynthetic origin and receptor conformation of methionine and enkephalin. Nature, 260, 165-166.
- BRADLEY, R.M., MISTRETTA, C.M. (1971). Intravascular taste in rats as demonstrated by conditioned aversion to sodium saccharin. Journal of comparative and physiological psychology, 6, 510-516.
- BUCHSBAUM, M.S., DAVIS, G.C., BUNNEY, W.E. (1977). Naloxone alters pain perception and somatosensory evoked potentials in normal subjects. Nature, 270, 620-622.
- BURESOVA, O., BURES, J. (1977). The effect of anesthesia on acquisition and extinction of conditioned taste aversion. Behavioral biology, 20, 510-516.
- CARRUTHERS, S.G. (1980). Clinical pharmacology of pain, in W.L. Smith, H. Merskey, S.G. Gross (Ed.): Pain: Meaning and management (pp. 89-103). New York: Spectrum.
- CASTELLANO, C., OLIVERIO, A. (1975). A genetic analysis of morphine induced running and analgesia in the mouse. Psychopharmacologia, 41, 197-200.
- CASTELLANO, C., PUGLISI-ALLEGRA, S. (1982). Effects of naloxone and naltrexone on locomotor activity in C57BL/6 and DBA/2 mice. Pharmacology biochemistry and behavior, 16, 561-563.
- CATLEY, D.M., LEHANE, J.R., JONES, J.G. (1981). Failure of naloxone to reverse alcohol intoxication. The Lancet, I, 1263.

- CATLEY, D.M., JORDAN, C., FRITH, C.D., LEHANE, R., RHODES, A.M., JONES, J.G. (1981). Alcohol induced discoordination is not reversed by naloxone. Psychopharmacology, 75, 65-68.
- COLLIER, H.O.J. (1966). Tolerance, physical dependence and receptors. Advances in drug research, 3, 171-188.
- COLLINS, A.C., YEAGER, M.E., PANTER, S.S. (1975). Variations in alcohol metabolism: influence of sex and age. Pharmacology biochemistry and behavior, 3, 973-978.
- COWIE, A., KOSTERLITZ, H., WATT, A. (1968). Mode of action of morphine - like drugs on automatic neuro-effectors. Nature, 220, 1040-1042.
- COYLE, J.T., PERT, C.B. (1976). Ontogenetic development of ³H-nalaxone binding in rat brain. Neuropharmacology, 15, 555-560.
- CROW, L.T., HIGBEE, M.W. (1977). Behavioral augmentation of tolerance to alcohol and the response measure. Bulletin psychonomic and social, 10, 5-8.
- CUNNINGHAM, C.L. (1978). Alcohol interacts with flavor during extinction of conditionned taste aversion. Physiological psychology, 6, 510-516.
- DAVIS, M.E., AKERA, T., BRODY, T.M. (1975). Saturable binding of morphine treatment on cooperativity of saturable naloxone binding to rat brain slices. Federal proceedings, 36, R3813.
- DAVIS, V.E., WALSH, M.J. (1970). Alcohol, amines and alkaloids - a possible biochemical basis for alcohol addiction. Science, 167, 1005-1007.
- DEUTSCH, J.A., EISNER, A. (1977). Ethanol self-administration in the rat induced by forced drinking of ethanol. Behavioral biology, 20, 81-90.
- DUNHAM, N.W., MIYA, T.S. (1957). A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. Journal of american pharmacology association, 46, 208.
- ECKARDT, M.J. (1975). The role of orosensory stimuli from ethanol and blood-alcohol levels in producing conditioned taste aversion in the rat. Psychopharmacologia, 44, 267-271.

- ELSTON, S., BLUM, K., DE LALLO, L., BRIGGS, A. (1982). Ethanol intoxication as a function of genotype dependent responses in three inbred mice strains. Pharmacology biochemistry and behavior, 16, 13-15.
- EWING, J.A., ROUSE, B.A., PELLIZZARI, E.D. (1974). Alcohol sensitivity and ethic background. American journal of psychiatry, 131, 206-210.
- FREDERICKSON, R.C.A., HORNG, J.S., BURGIS, V., WONG, D.T. (1974). Alteration of opiate receptors in physically dependent rats, in: Problems of drugs dependence. National Academy of science, Washington, 411-434.
- GIBBINS, R.J., KALLANT, H., LEBLANC, A.E. (1968). A technique for accurate measurement of moderate degrees of alcohol intoxication in small animals. Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 159, 236-242.
- GOLDSTEIN, D.B., PAL, N. (1971). Alcohol dependence produced in mice by inhalation of ethanol: grading the withdrawal reaction. Science, 172, 288-290.
- GREVERT, P., GOLDSTEIN, A. (1977). Some effects of naloxone on behavior in the mouse. Psychopharmacology, 53, 111-113.
- GRIEVE, S.J., GRIFFITHS, P.J., LITTLETON, J.M. (1979). Genetic influences on the rate of development of ethanol tolerance and the ethanol physical withdrawal syndrome in mice. Drug and alcohol dependence, 4, 77-86.
- HANNA, J.M. (1978). Metabolic responses of Chinese, Japanese and Europeans to alcohol. Alcoholism: Clinical and experimental research, 2, 89-92.
- HARRIS, L.J., CLAY, J., HARGREAVES, F.J., WARD, A. (1933). Appetite and choice of diet: The ability of the vitamin B deficient cat to discriminate between diet containing and lacking the vitamin. Proceeding of the Royal Society of London serie B, 113, 161-190.
- HARRIS, R.A., ERICKSON, C.K. (1978). Alteration of ethanol effects by opiate antagonists, in M. Galanter (Ed.): Currents in alcoholism, vol. 5 (pp. 17-28). New York: Brune and Stratton.

- HAWKINS, R.D., KALANT, H., KHANNA, J.M. (1966). Effects of chronic intake of ethanol on rate of ethanol metabolism. Canadian journal of physiology and pharmacology, 44, 241-257.
- HERZ, A., BLASIG, J. (1978). Opiate tolerance and dependence: Some concluding remarks, in A. Herz (Ed.): Development in opiate research (pp. 407-414). New York: Marcel Dekker Inc.
- HESTON, W.D.W., ERWING, V.G., ANDERSON, S.M. (1974). A comparison of the effects of alcohol on mice selectively bred for differences in ethanol sleeptime. Life science, 14, 365-370.
- HO, A.K., HO, C.C. (1979). Toxic interactions of ethanol with other central depressants: antagonism by naloxone to narcosis and lethality. Pharmacology biochemistry and behavior, 11, 1, 111-114.
- HOLLT, V., WUSTER, M. (1978). The opiate receptors, in A. Herz (Ed.): Developments in opiate research (pp. 1-65). New York: Marcel Dekker Inc.
- HOLLT, V., DUM, J., BLASIG, J., SCHUBERT, P., HERZ, A. (1975). Comparison of in vivo and in vitro parameters of opiate receptor binding in naive and tolerant/dependant rodents. Life science, 16, 1823-1828.
- HUGUES, J. (1975). Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine. Brain research, 88, 295-308.
- JACOB, J.J., RAMABADRAN, K. (1978). Enhancement of nociceptive reaction by opioid antagonists in mice. Journal of pharmacology, 64, 91-98.
- JEFFCOATE, W.J., HASTINGS, A.G., CULLEN, M.H. (1981). Naloxone and ethanol antagonism. The Lancet, 1, 1052.
- JEFFCOATE, W.J., HERBERT, M., CULLEN, M.H., HASTING, A.G., WALDER, C.P. (1979). Prevention of effects of alcohol intoxication by naloxone. The Lancet, 2, 1157-1159.
- JØRGENSEN, H.A., HOLE, K. (1981). Does ethanol stimulate brain opiate receptors? Studies on receptor binding and naloxone inhibition of ethanol-induced effects. European journal of pharmacology, 75, 4, 223-229.

- KAKIHANA, R., BROWN, D.R., MAC CLEARN, G.E., TABERSHAW, I.R., (1966). Brain sensitivity to alcohol in inbred mouse strains. Science, 154, 1574-1575.
- KALANT, H., LEBLANC, A.E., GIBBINS, R.J. (1971). Tolerance to, and dependence on, ethanol, in Y Israël et J. Mardones (Ed.): Biological basis of alcoholism (pp. 235-269). New York: Wiley Interscience.
- KIMBALL, C.D., HOUCK, J.C. (1981). Plasma ethanol, endorphin, and glucose experiment. Lancet, 1, 212.
- KLEE, W.A. (1978) (cité par Herz et Bläzig). Dual regulation of adenylate cyclase: A biochemical model for opiate tolerance and dependence, in J. Fishman (Ed.): The bases of addiction. Dahlem Koh Ferenzen Berlin (sous presse).
- KLEE, W.A., STREATY, R.A. (1974). Narcotic receptor sites in morphine-dependent rats. Nature, 248, 61-63.
- KOSTERLITZ, H.W., HUGUES, J. (1975). Some thoughts on the significance of enkephaline, the endogenous ligand. Life science, 17, 91-96.
- LEBLANC, A.E., GIBBINS, R.J., KALANT, H. (1973). Behavioral augmentation of tolerance to ethanol in the rat. Psychopharmacologia, 30, 117-122.
- LE MAGNEN, J. (1975). Données neurophysiologiques sur l'établissement de la dépendance comportementale envers l'éthanol. INSERM/MRC, 54, 129-140.
- LE MAGNEN, J. (1977). Sensory control of food and feeding behavior. Nestle research news 1976/1977, 17-28.
- LE MAGNEN, J., MARFAING-JALLAT, P., MICELI, D. (1980a). A bioassay of ethanol dependence in rats. Pharmacology biochemistry and behavior, 12, 707-710.
- LE MAGNEN, J., MICELI, D., MARFAING-JALLAT, P. (1980b). Les mécanismes neuro-comportementaux de la dépendance alcoolique: Etude neuropharmacologique sur le modèle animal. Cahiers de l'I.R.E.B., 4, 5-10.
- LE MAGNEN, J., MARFAING-JALLAT, P., MICELI, D., DEVOS, M. (1980c). Pain modulating and reward systems: A single brain mechanism? Pharmacology biochemistry and behavior, 12, 729-733.

- LESTER, D., NACHMAN, M., LE MAGNEN, J. (1970). Aversive conditioning by ethanol in the rat. Journal of studies on alcohol, 31, 578-586.
- LEWIS, M.E., MISHKIN, M., BRAGIN, E., BROWN, B.M., PERT, C., PERT, A. (1981). Opiate receptor gradients in monkey cerebral cortex: Correspondence with sensory processing hierarchies. Science, 211, 1166-1168.
- LORD, J.A.H., WATERFIELD, A.A., HUGUES, J., KOSTERLITZ, H.W. (1977). Endogenous opioid peptides: Multiples agonists and receptors. Nature, 267, 495-499.
- LORENS, A.S., SAINATI, M.S. (1978). Naloxone blocks the excitatory effect of ethanol and chlordiazepoxide on lateral hypothalamic self-stimulation behavior. Life science, 23, 13, 1359-1364.
- MADDEN, J., AKIL, H., PATRICK, R.L., BARCHAS, J.D. (1977). Stress-induced parallel changes in central opioid levels and pain responsiveness in the rat. Nature, 265, 358-360.
- MAJCHROWICZ, E., HUNT, W.A. (1976). Ethanol tolerance and physical dependence in rats. Psychopharmacology, 50, 107-112.
- MAJCHROWICZ, E., LIPTON, M.A., MEEK, J.L., HALL, L. (1968). Effects of chronic ethanol consumption on the clearance of acutely administered ethanol and acetaldehyde from blood in rats. Quarterly journal of study in alcohol, 29, 553-557.
- MALIZIA, E., ANDREUCCI, G., GERBO, R., COLOMBO, D. (1978). Effect of naloxone on the acupuncture-elicited analgesia in addicts. Advances in biochemistry and psychopharmacology, 18, 361-362.
- MARFAING-JALLAT, P., LE MAGNEN, J. (1979). Ethanol-induced taste aversion in ethanol-dependent and normal rats. Behavioral and neural biology, 26, 106-114.
- MARFAING-JALLAT, P., MICELI, D., LE MAGNEN, J. (en préparation). Suppression by naloxone of ethanol consumption in naive and dependent rats.
- MATTILA, M.J., NUOTTO, E., SEPPALA, T. (1981). Naloxone is not an effective antagonist of ethanol. Lancet, 1, 775-776.

MC GIVERN, R.F., HARRIS, J.M., YESSAIAN, N., KASTIN, A.J., COY, D.H., SANDMAN, C.A., NOBLE, E.P. (1980). Antagonism of ethanol induced sleep-time by a - MSH, MSH/ACTH₄₋₁₀ and naloxone. Substance and alcohol actions/misuse, 1, 335-342.

MENDELSON, J.H. (1968). Ethanol 1-C¹⁴ metabolism in alcoholics and non-alcoholics. Science, 159, 319-320.

MEZEY, E. (1972). Duration of the enhanced activity of the microsomal ethanol-oxidizing-enzyme system and rate of ethanol degradation in ethanol-fed rats after withdrawal. Biochemical pharmacology, 21, 137-142.

MEZEY, R., TOBON, F. (1971). Rates of ethanol clearance and activities of the ethanol-oxidizing enzymes in chronic alcohol patients. Gastroenterology, 61, 707-715.

MICELI, D., LE MAGNEN, J. (1978). Relations entre tolérances métabolique et nerveuse envers l'éthanol et leurs évolutions respectives après administration chronique. Cahiers de l'I.R.E.B., 3, 25-32.

MICELI, D., LE MAGNEN, J. (1979a). Relations between metabolic and nervous tolerance toward ethanol and naive and chronically intoxicated rats. Pharmacology, biochemistry and behavior, 10, 329-334.

MICELI, D., LE MAGNEN, J. (1979b). A simple drinking test for measuring the effects of ethanol on the central nervous system. Psychopharmacology, 66, 257-261.

MICELI, D., MARFAING-JALLAT, P., LE MAGNEN, J. (1979). Non-specific enhancement of ethanol-induced taste aversion by naloxone. Pharmacology biochemistry and behavior, 11, 391-394.

MICELI, D., MARFAING-JALLAT, P., LE MAGNEN, J. (1980). Failure of naloxone to affect initial and acquired tolerance to ethanol in rats. European journal of pharmacology, 63, 327-333.

MICELI, D., MARFAING-JALLAT, P., LE MAGNEN, J. (1981). Ethanol aversion induced by parenterally administered ethanol acting both as CS and UCS. Physiological psychology, 8, 433-436.

- MOSKOWITZ, J., WAPNER, M. (1964). Studies on the acquisition of behavioral tolerance to alcohol. Quarterly journal of studies on alcohol, 25, 619-625.
- NABER, D., SOBLE, M.G., PICKAR, D. (1981). Ethanol increases opioid activity in plasma of normal volunteers. Pharmacopsychiatry, 14, 160-161.
- NEWMAN, H.W., CUTTING, W.C. (1935). Alcohol injected intravenously: effect of habituation on rate of metabolism. Journal of pharmacology, 55, 82-89.
- OLSON, G.A., OLSON, R.D., KASTIN, A.J., COY, D.H. (1980). The opioid neuropeptides enkephalin and endorphin and their hypothesized relation to pain, in W.L. Smith, H. Merskey, S.C. Gross (Ed.): Pain: Meaning and management (pp. 21-53). New York: Spectrum.
- OPITZ, K. (1977). Volitional ethanol intake and ethanol preference in hamster: drug-induced alterations. IRCS Medical science, 5, 10, 468.
- PERT, C.B., SNYDER, S.H. (1973). Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. Science, 179, 1011-1014.
- PERT, A., APOSHIAN, D., SNYDER, S. (1974). Phylogenetic distribution of opiate receptors binding. Brain research, 75, 356-361.
- PIEPER, W.A., SKEEN, M.J. (1973). Changes in rate of ethanol elimination associated with chronic administration of ethanol to chimpanzees and rhesus monkeys. Drug metabolism and disposition, 1, 634-641.
- POHORECKY, L.A. (1977). Biphasic action of ethanol. Bio-behavioral review, 1, 231-240.
- REED, E.T. (1978). Racial comparisons of alcohol metabolism: Background, problems and results. Alcoholism: Clinical and experimental research, 2, 83-87.
- RICHTER, C.P. (1936). Increased salt appetite in adrenalectomized rats. American journal of physiology, 115, 155-161.
- RICHTER, C.P. (1941). Alcohol as a food. Quarterly journal of studies on alcohol, 1, 650.

- RICHTER, C.P. (1942). Increased dextrose appetite of normal rat treated with insulin. American journal of physiology, 135, 781-787.
- RICHTER, C.P., CAMPBELL, K.H. (1940). Alcohol taste thresholds and concentrations of solutions preferred by rats. Science, 91, 507-508.
- RICHTER, C.P., SCHMIDT, E.C.H. (1941). Increased fat and decreased carbohydrate appetite of pancreatectomized rats. Endocrinology, 28, 179-192.
- RICHTER, C.P., HOLT, L.E., BARELARE, B. (1938a). Nutritional requirements for normal growth and reproduction in rats studied by the self selection method. American journal of physiology, 122, 734-744.
- RICHTER, C.P., HOLT, L.E., BARELARE, B. (1938b). Changes in fat carbohydrate and protein appetite in vitamin B deficiency. American journal of physiology, 124, 596.
- RILEY, E.P., FREED, E.X., LESTER, D. (1976). Selective breeding of rats for differences in reactivity to alcohol: An approach to an animal model of alcoholism. I. General procedures. Journal of studies on alcohol, 37, 1535-1547.
- RILEY, E.P., WORSHMAN, E.D., LESTER, D., FREED, E.X. (1977). Selective breeding of rats for differences in reactivity to alcohol. An approach to an animal model of alcoholism. II. Behavioral measures. Journal of studies on alcohol, 38, 1705-1717.
- ROZIN, P., KALAT, J.W. (1971). Specific hungers and poison avoidance as adaptive specialization of learning. Psychological review, 78, 459-485.
- SAMSON, H.H., MORGAN, D.C., PRICE, C.M., TANG, M., FALK, J.C. (1976). Ethanol elimination rates in normal and ethanol dependent animals. Pharmacology, biochemistry and behavior, 5, 335-342.
- SCHAEFER, J.M. (1978). Alcohol metabolism and sensitivity reaction among the Reddis of South India. Alcoholism: Clinical and experimental research, 2, 61-69.
- SCHNEIDER, C.W., EVANS, S.K., CHENOWETH, M.B., BEMAN, F. (1973). Ethanol preference and behavioral tolerance in mice: Biochemical and neurophysiological mechanisms. Journal of comparative and physiological psychology, 82, 466.

- SHUSTER, L., WEBSTER, G.W., YU, G., ELEFTHERIOU, B.E. (1975). A genetic analysis of the response to morphine in mice: analgesia and running. Psychopharmacologia, 42, 249-254.
- SIMON, E.J., HILLER, J.M., EDELMAN, I. (1973). Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic 3-H - etorphine to rat brain homogenate. Proceedings of the National Academy of science, USA, 70, 1947-1949
- SINCLAIR, J.D., ALTSHULER, H., RUSI, M. (1981). Ethanol and opiates: interactions with consumption but not with intoxication (abstract). Second finnish symposium on the biological and medical effects of alcohol, Helsinki.
- SNYDER, S. (1975). Opiate receptor in normal and drug altered brain function. Nature, 257, 185-189.
- SØRENSEN, S.C., MATTISON, K. (1978). Naloxone as an antagonist in severe alcohol intoxication. The Lancet, 2, 688-689.
- TAKEMORI, A.E. (1974). Biochemistry of drug dependence. Annual review of biochemistry, 43, 15-32.
- TERENIUS, L. (1973). Stereospecific interaction between narcotic analgesics and a synaptic plasma membrane fraction of rat cerebral cortex. Acta pharmacologica et toxicologica, 32, 317-320.
- TESCHMACHER, H. (1978). Endogenous ligands of opiate receptors (endorphins), in A. Herz (Ed.): Development in opiate research (pp. 67-149). New York: Marcel Dekker Inc.
- TISSOT, R. (1981). Opiate receptors and sleep. II. Neuro-psychobiology, 2, 74-86.
- TREAGEAR, G.W., COGHLAN, J.P. (1981). Alcohol addiction: are the endogenous opioids involved? Australian and New Zealand journal of medicine, 11, 118-122.
- TROSHINA, A.E. (cité par Samson et al. 1976) (1957). O. Mekhanizmakh privykanya organizma k alkogalyv. Sborn. trud. Ryazank Med. Inst., 4, 1-9.
- TULLIS, K.V., SARGENT, W.Q., SIMPSON, J.R., BEARD, J.D. (1977). An animal model for the measurement of acute tolerance to ethanol. Life science, 20, 875-882.

- VILEDA, L., BERNSTEIN, J., ISRAEL, Y. (1973). Metabolic alterations produced in the liver by chronic ethanol administration: increased oxidative capacity. Biochemical journal, 134, 507-514.
- VOGEL, R.A., FRYE, G.D., MANN KOEPKE, K., MAILMAN, R.B., MUELLER, R.A., BREESE, G.R. (1981). Differential effects of TRH, amphetamine, naloxone and fenmetozole on ethanol action: attenuation of the effect of punishment and impairment of serial righting reflex. Alcoholism: Clinical and experimental research, 5, 3, 386-392.
- WAY, E.L., LOH, H.H., SHEN, F.H. (1969). Simultaneous quantitative assessment of morphine tolerance and physical dependence. Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 167, 1-8.
- WEI, E., LOH, H.H. (1976). Physical dependence on opiate - like peptides. Science, 193, 1262-1263.
- WINTER, J.C. (1975). The stimulus properties of morphine and ethanol. Psychopharmacologia, 44, 209-214.