

**Effets comportementaux et neurochimiques de stimuli associés à  
l'administration d'éthanol: implications pour les comportements  
d'alcoolisation**

---

**Behavioral and neurochemical effects of ethanol-conditioned stimuli:  
implications in alcohol consumption**

Etienne Quertemont et Philippe De Witte

Biologie du Comportement - Université catholique de Louvain

Place Croix du Sud, 1 - 1348 Louvain-La-Neuve - Belgique

Auteur de correspondance:

Quertemont Etienne, Ph.D.  
Psychologie Quantitative – Université de Liège  
Boulevard du Rectorat 5/B32 – B-4000 Liège - Belgique  
E-Mail: [equertemont@ulg.ac.be](mailto:equertemont@ulg.ac.be)

## **Remerciements**

Nous remercions Mme A. D'Hauwer pour son aide technique efficace dans la présentation de ce manuscrit.

Ce travail a bénéficié du support du Fonds de la Recherche Scientifique et Médical (1997-2000), du Fonds National de la Recherche Scientifique (à Etienne Quertemont), de l'Institut de Recherche Economique sur les Boissons (IREB).

## **1. Introduction**

Les théories scientifiques qui tentent d'expliquer les phénomènes d'abus d'alcool et d'alcoolisme insistent généralement sur les modifications physiologiques et biochimiques induites par une alcoolisation chronique et qui sont responsables des phénomènes de tolérance et de dépendance physique. Tolérance et dépendance physique sont intimement liées puisque les mécanismes adaptatifs qui permettent de mieux tolérer l'alcool sont aussi responsables du syndrome de sevrage aigu qui se manifeste à l'arrêt de l'alcoolisation.

On distingue habituellement deux types de tolérance à l'éthanol en fonction des mécanismes adaptatifs mis en œuvre: la tolérance métabolique et la tolérance fonctionnelle. La tolérance métabolique résulte d'une élimination plus rapide de l'éthanol ingéré. Elle est liée à l'adaptation et à l'activation des enzymes responsables de la dégradation de l'éthanol, principalement au niveau du foie (Lieber, 1987). Cette activation enzymatique après une alcoolisation chronique stimule le catabolisme de l'éthanol et diminue ainsi son activité pharmacologique. La tolérance fonctionnelle est par contre la conséquence d'une adaptation des cellules et particulièrement des neurones aux perturbations induites par l'éthanol. Les cellules nerveuses s'adaptent à l'éthanol notamment en modifiant le fonctionnement des récepteurs membranaires de façon à compenser les effets de l'éthanol sur ceux-ci. Par exemple, comme l'éthanol inhibe les récepteurs NMDA, les cellules nerveuses s'adaptent en augmentant le nombre et / ou la sensibilité de ces récepteurs (Hoffman et al., 1992). Au niveau comportemental, cette double adaptation se traduit dès lors par une diminution des effets

observables d'une même dose d'alcool ou par une consommation plus importante d'alcool pour obtenir les mêmes effets.

Les études expérimentales sur l'alcool ont cependant mis en évidence un troisième type de tolérance, différent des deux premiers. Il s'agit d'une tolérance dépendante ou conditionnée à l'environnement extérieur. En effet, plusieurs études, aussi bien chez l'homme que chez l'animal, ont montré que la tolérance envers l'éthanol chez les mêmes sujets varie en fonction de l'environnement dans lequel ils se trouvent. Plus précisément, ces études ont montré que l'alcool est mieux toléré dans un environnement où il est habituellement administré (Siegel 1987). Cette troisième forme de tolérance présente des caractéristiques propres. Il s'agit d'une tolérance à l'éthanol qui n'est pas permanente mais qui constitue une réponse de l'organisme à certains stimuli environnementaux.

Plusieurs explications théoriques ont été proposées pour rendre compte de ces phénomènes de tolérance dépendante de l'environnement. A ce jour, l'explication la plus élaborée repose sur les théories de l'apprentissage par conditionnement et principalement sur le conditionnement pavlovien.

## **2. Conditionnement pavlovien et administration de drogue**

Le paradigme du conditionnement pavlovien repose sur l'association de deux stimuli environnementaux dont l'un, le stimulus inconditionnel, provoque invariablement une réponse déterminée chez le sujet de l'expérience, tandis que le second est un stimulus neutre qui n'induit pas cette même réponse. Le processus de conditionnement consiste dès lors à faire systématiquement précéder le stimulus inconditionnel par le stimulus neutre. Par exemple, dans l'expérience classique de Pavlov, un son de cloche, stimulus neutre, précède systématiquement la présentation de nourriture qui déclenche invariablement une réponse de salivation chez un chien. Après un certain nombre d'associations des deux stimuli, Pavlov observait que le son de cloche induit à lui seul la réponse de salivation, même en l'absence de nourriture. Suite à ce conditionnement par association, le stimulus initialement neutre est donc devenu un stimulus conditionné capable d'induire une réponse semblable à celle observée après la présentation du stimulus inconditionnel.

Ce même processus de conditionnement a pu être répliqué avec de très nombreux stimuli différents et pour de multiples réponses aussi bien physiologiques que comportementales. C'est encore à Pavlov que revient le mérite d'avoir découvert que l'administration d'une drogue constitue aussi un stimulus inconditionnel qui déclenche une réponse susceptible d'être conditionnée à certains stimuli environnementaux. Dans la première expérience de ce type, Pavlov faisait systématiquement précéder l'administration d'apomorphine par un stimulus auditif spécifique. Après plusieurs associations, ce stimulus seul devenait capable d'induire des réactions telles que salivation et nausées qui étaient initialement engendrées par

l'administration d'apomorphine. Cette expérience montre que si l'on associe systématiquement certains stimuli environnementaux avec des injections répétées d'une drogue, ces stimuli peuvent devenir des stimuli conditionnés capables d'induire à eux seuls certains effets précédemment engendrés par la drogue. Depuis lors, de telles réponses conditionnées ont été observées après l'administration répétée de multiples drogues et plus particulièrement avec les drogues psychotropes (Siegel, 1989). En réalité, deux types de réponses conditionnées ont été observées dans des situations de conditionnement avec une drogue. D'une part, ces réponses conditionnées peuvent être semblables aux effets de la drogue elle-même. D'autre part, des réponses conditionnées opposées ou contraires aux effets de la drogue sont aussi régulièrement observées.

### 2.1 Réponses conditionnées semblables aux effets de la drogue

Dans le cas des réponses conditionnées similaires aux effets de la drogue, certains stimuli environnementaux après leur association répétée avec l'administration d'une drogue, deviennent capables d'engendrer des effets physiologiques ou comportementaux semblables à ceux de cette drogue. Les conséquences d'un tel conditionnement vont apparaître aussi bien lorsque la drogue est administrée qu'en son absence.

Lorsque la drogue est administrée en présence de ces stimuli conditionnés, les effets physiologiques et comportementaux qui en résultent peuvent être renforcés. En effet, les effets conditionnés imputables à la présence des stimuli conditionnés peuvent venir s'ajouter à ceux de la drogue elle-même. Il en résulte une apparente sensibilisation aux effets de cette drogue.

Le phénomène de sensibilisation est l'inverse de la tolérance et consiste en une augmentation progressive des effets d'une même drogue au cours de son administration répétée. Quoique moins fréquent que la tolérance, le phénomène de sensibilisation a été observé pour de nombreuses drogues psychotropes (e. g. Bonate et al., 1997 ; Kalivas et al., 1998 ; Miller et al., 1998 ; Olausson et al., 1999 ; Vanderschuren et al., 1999) y compris l'alcool (e. g. Lessov et Phillips, 1998). Ce phénomène de sensibilisation touche plus particulièrement les propriétés stimulantes et renforçantes de ces drogues. Plusieurs études expérimentales ont aussi clairement démontré que cette sensibilisation aux effets stimulants présente une importante composante conditionnée (Cunningham et Noble, 1992 ; Hinson et Poulos, 1981 ; Reid et al., 1996). En effet, la sensibilisation aux effets stimulants de ces drogues est souvent plus marquée lorsque celle-ci est toujours administrée dans le même environnement. A contrario, lorsque l'on administre subitement la drogue dans un environnement différent, on observe une sensibilisation réduite, voire une absence de sensibilisation. Ainsi, des drogues comme la cocaïne (Hinson et Poulos, 1981), la nicotine (Reid et al., 1996) ou même l'éthanol (Cunningham et Noble, 1992) provoquent une activation locomotrice à faible dose et qui s'accroît à mesure que l'on répète leur administration dans le même environnement. Cependant, cette sensibilisation de l'activation motrice est significativement réduite si ces drogues sont administrées dans un environnement différent. Toutefois, il faut souligner que ce processus de conditionnement n'explique pas tout le phénomène de sensibilisation. Dans de nombreux cas, un certain degré de sensibilisation aux effets de la drogue peut toujours être observé en dehors de la présence des stimuli conditionnés (e. g. Cunningham et Noble, 1992 ; Hinson et Poulos, 1981 ; Miller et al., 1998). Le phénomène de sensibilisation aux effets stimulants de certaines drogues psychotropes repose donc vraisemblablement sur deux

mécanismes distincts mais complémentaires ; d'une part sur un processus d'apprentissage par conditionnement et d'autre part sur des mécanismes d'adaptation neuronale.

Par ailleurs, si la drogue n'est pas administrée suite à la présentation des stimuli conditionnés, on observe souvent une réponse conditionnée semblable aux effets de la drogue malgré son absence. De nombreuses études tant animales qu'humaines ont pu mettre en évidence ces réactions conditionnées semblables aux effets de la drogue. La méthodologie expérimentale consiste généralement à administrer, à plusieurs reprises, une drogue en présence de stimuli particuliers. Après un certain nombre d'associations, on administre subitement une substance placebo à la place de la drogue et on mesure les réponses physiologiques ou comportementales. Ce sont les réponses physiologiques liées au système nerveux autonome qui peuvent être le plus facilement conditionnées. Par exemple, les réponses cardiovasculaires (Flaten et Blumenthal, 1999 ; Newlin, 1989 ; Turkkan et al., 1989) et respiratoires (Benedetti et al., 1999) ont pu être conditionnées à des stimuli environnementaux associés à l'administration de différentes drogues. Chez l'homme, les sensations subjectives, c'est-à-dire le sentiment de ressentir les effets de la drogue, peuvent également être conditionnés (Flaten et Blumenthal, 1999 ; Turkkan et al., 1989). Ces effets conditionnés représentent une forme de réponse placebo puisque des réactions physiologiques et comportementales sont observées comme si la drogue avait été administrée. Les études expérimentales chez l'homme ont montré que l'effet placebo est lié à deux mécanismes distincts: une réponse physiologique conditionnée à l'administration répétée d'une même substance d'une part, et l'anticipation cognitive des effets de la drogue d'autre part (Amanzio et Benedetti, 1999 ; Muntaner et al., 1989). Si les effets d'anticipation cognitive sont importants pour expliquer la réponse placebo,

plusieurs études ont toutefois clairement démontré que des mécanismes de conditionnement interviennent également chez l'homme (Suchman et Ader, 1992 ; Voudouris et al., 1990).

## 2.2 Réponses conditionnées opposées aux effets de la drogue

Selon la théorie des processus opposants (Solomon, 1977) tout stimulus, y compris l'administration d'une drogue, qui affecte le fonctionnement de l'organisme entraîne chez celui-ci une réponse secondaire opposée, destinée à compenser les effets primaires du stimulus. Cette réaction d'adaptation de l'organisme est, elle aussi, susceptible d'être conditionnée à certains stimuli environnementaux qui accompagnent systématiquement l'administration d'une drogue. C'est ainsi que de nombreuses études ont montré que la tolérance envers de multiples drogues est dépendante de l'environnement dans lequel elles sont administrées (Siegel, 1989). Plus précisément, une drogue est mieux tolérée en présence des stimuli environnementaux qui accompagnent habituellement son administration. En laboratoire, cette hypothèse est généralement testée en comparant deux groupes de sujets qui reçoivent le même nombre d'administrations d'une drogue mais dans deux environnements différents. La tolérance envers cette drogue est ensuite testée chez les deux groupes en présence ou en l'absence des stimuli environnementaux qui ont été associés à l'administration répétée de la drogue. La majorité des études obtiennent alors une meilleure tolérance lorsque la drogue est administrée dans un environnement habituellement associé aux effets de cette drogue. La figure 1 illustre les résultats d'une expérience de ce type avec des injections d'éthanol chez le rat.

*Figure 1*

Ce type de tolérance conditionnée à l'environnement a été mis en évidence pour de très nombreuses drogues (Siegel, 1989). L'alcool tout particulièrement se prête bien à ce type de conditionnement et de nombreuses études ont caractérisé le phénomène de tolérance conditionnée pour divers effets de l'éthanol tant chez l'homme que chez l'animal (voir tableau I). Comme le montre le tableau I, la plupart des études publiées sur le sujet ont effectivement observé une tolérance conditionnée à l'environnement. Il y a cependant deux exceptions notables. D'une part, l'étude de Melchior (1990) n'a pu montrer une meilleure tolérance à l'effet léthal de fortes doses d'éthanol dans un environnement associé à des administrations répétées d'éthanol, bien qu'une telle tolérance conditionnée ait été observée pour le même effet dans une autre étude (Tsibulsky et Amit, 1993). D'autre part, la tolérance aux effets anticonvulsants de l'éthanol ne semble pas pouvoir être conditionnée à l'environnement (Pinel et Puttaswamaiah, 1985).

#### *Tableau I*

Selon l'explication la plus répandue des phénomènes de tolérance conditionnée, les stimuli qui ont été associés à l'administration de la drogue deviennent capables d'engendrer une réponse adaptative conditionnée, qui est généralement une réaction opposée aux effets de la drogue. Par exemple après conditionnement avec des injections d'éthanol qui provoquent une hypothermie chez le rat, les stimuli associés aux injections d'éthanol induisent une réponse hyperthermique conditionnée (e. g. Crowell et al., 1981; Mansfield et Cunningham, 1980). Ces réponses compensatoires conditionnées permettent à l'organisme de s'opposer aux effets de la drogue et augmentent donc sa tolérance envers certains de ses effets. L'avantage de ce processus de conditionnement sur les autres mécanismes adaptatifs est qu'il permet d'anticiper les effets de la drogue et donc de s'y opposer rapidement sans modifier par ailleurs le

fonctionnement normal de l'organisme lorsque les stimuli qui signalent l'administration de drogue sont absents.

Cette théorie prédit aussi que si la drogue n'est pas administrée ou si elle est remplacée par un placebo, les stimuli conditionnés devraient déclencher une réponse contraire aux effets de la drogue. De telles réponses opposées ou compensatoires ont en effet été fréquemment observées après l'administration d'un placebo (voir tableau I pour l'éthanol). Ces réponses compensatoires présentent aussi d'importantes similitudes avec les symptômes de sevrage que l'on observe lorsque la consommation chronique de certaines drogues est suspendue. Par exemple, le syndrome de sevrage observé après une alcoolisation chronique se caractérise par des effets opposés à ceux de l'alcool, tels qu'anxiété, hyperexcitation, hyperthermie et hyperalgésie, qui sont par ailleurs aussi observés en présence de stimuli conditionnés à l'éthanol (voir tableau I). L'existence de telles similitudes entre symptômes de sevrage et réponses compensatoires conditionnées a amené certains auteurs à suggérer que ces dernières constituent réellement une forme de syndrome sevrage conditionné ou encore de « pseudo sevrage » et pourraient dès lors être impliquées dans les rechutes chez les alcooliques sevrés (cfr. Infra).

### 2.3 Réponses conditionnées semblables ou opposées ?

Les stimuli environnementaux systématiquement associés à l'administration d'une drogue peuvent donc dans certains cas induire des réponses conditionnées similaires aux effets de la drogue et dans d'autres cas des effets opposés qui compensent les effets de la même drogue.

Bien que de nombreux facteurs aient été proposés, les conditions qui déterminent la direction de la réponse conditionnée, c'est-à-dire semblable ou opposée aux effets de la drogue, ne sont pas clairement établies. Ainsi, certaines équipes de chercheurs, utilisant la même méthodologie, ont observé tantôt une réponse similaire tantôt une réponse opposée, sans que les raisons d'une telle variabilité n'apparaissent clairement (e. g. Newlin, 1985 et 1989). Des facteurs tels que la durée du conditionnement ou la dose administrée semblent avoir une influence sur la direction de la réponse conditionnée. Toutefois, deux éléments apparaissent plus déterminants: les conséquences positives ou négatives de la drogue sur le fonctionnement de l'organisme d'une part et le type de réponse conditionnée mesurée d'autre part.

Il semble tout d'abord que les effets des drogues les plus dommageables pour le fonctionnement de l'organisme et pour sa survie prédisposent au conditionnement de réponses opposées destinées justement à les compenser. Par exemple les effets stimulants qui améliorent la performance à différentes épreuves conduisent souvent à des réponses conditionnées semblables tandis que les effets anesthésiants qui perturbent le comportement entraînent généralement des réponses conditionnées opposées. Cette règle n'est cependant pas universelle et de nombreuses exceptions existent.

Par ailleurs, les relations entre la réponse mesurée, les effets de la drogue et la réaction de l'organisme jouent un rôle primordial pour déterminer la direction de la réponse observée. En effet, lorsque l'on administre une drogue, les effets observés peuvent être classifiés en deux catégories selon qu'il s'agit soit d'une action directe et locale de la drogue, soit d'une réaction des systèmes de régulation de l'organisme à l'administration de cette drogue. Un exemple

simple permettra de mieux comprendre cette distinction. Lorsque l'on injecte une solution de glucose, deux effets peuvent être observés. On peut d'une part mesurer une augmentation du taux de glucose dans le sang. Il s'agit dans ce cas de l'effet direct de l'administration de glucose. D'autre part, on peut aussi mesurer la concentration sanguine d'insuline qui augmente après l'administration de glucose. Dans ce dernier cas, il s'agit d'une réponse de l'organisme destinée à réguler les effets de l'administration de glucose. Si maintenant, on décide d'associer des administrations répétées de glucose à certains stimuli environnementaux, ces stimuli deviendront bientôt capables d'induire une réponse conditionnée. Cette réponse déclenchée par les stimuli conditionnés consiste en une libération d'insuline qui provoque une réduction du taux sanguin de glucose (Siegel, 1989). Dès lors, selon que l'on se place du point de vue de la concentration sanguine d'insuline ou de glucose, on observera une réponse conditionnée similaire ou opposée aux effets de l'administration de glucose. Lorsque l'on enregistre une réponse des systèmes de régulation de l'organisme à l'administration d'une drogue, on doit donc s'attendre à une réponse conditionnée semblable aux effets de la drogue. Au contraire, si on mesure un effet direct et local de la drogue, la réponse conditionnée sera probablement opposée aux effets de la drogue. Bien que cette théorie semble s'appliquer à de nombreux cas de conditionnement avec une drogue, elle est aussi quelquefois mise en défaut par certaines observations expérimentales. En outre, il est parfois très difficile de décider a priori si un effet donné d'une drogue est direct ou s'il est le résultat d'une réaction de l'organisme, particulièrement lorsqu'on étudie des drogues qui modifient le fonctionnement du système nerveux.

### **3. Implication des réponses conditionnées dans le phénomène d'abus d'alcool**

Depuis longtemps, des observations cliniques et expérimentales suggèrent que les phénomènes de conditionnement pourraient jouer un rôle important dans l'abus d'alcool et plus particulièrement dans les rechutes chez les alcooliques sevrés. Par exemple, on a montré que des stimuli associés à la consommation d'alcool renforcent le désir de boire chez des consommateurs habituels non alcooliques (McCusker et Brown, 1990; White et Staiger, 1991). En expérimentation animale, de tels stimuli sont également capables de restaurer l'auto-administration d'éthanol après un processus d'extinction systématique de ces comportements (Krank, 1989).

On affirme plus généralement que les stimuli qui ont été associés à la consommation d'alcool peuvent provoquer des épisodes de « craving ». Bien que le concept de craving soit toujours mal défini et donc difficilement transposable en expérimentation, il recouvre indéniablement une réalité clinique fréquemment observée, à savoir la compulsion ou le désir impérieux de consommer une drogue. Dès lors, ces stimuli seraient capables de provoquer des rechutes dans l'alcoolisme ou la toxicomanie parfois très longtemps après le sevrage. Bien que des arguments en faveur de cette hypothèse existent pour plusieurs drogues addictives, nous nous concentrerons essentiellement sur les études qui concernent l'alcool.

Lorsque l'on étudie les mécanismes de conditionnement qui sont susceptibles de favoriser la consommation d'alcool, on retrouve la distinction que nous avons tracée précédemment entre réponses conditionnées semblables et opposées aux effets de l'alcool. Ces deux types de

réponses conditionnées seraient ainsi capables de stimuler la consommation d'alcool par des mécanismes différents.

### 3.1 Implication des réponses conditionnées semblables aux effets de l'alcool

Bien que divers effets physiologiques et comportementaux de l'éthanol puissent être conditionnés à des stimuli environnementaux, certains d'entre eux ont fait l'objet d'une attention plus particulière en raison du rôle qu'ils pourraient jouer dans la consommation d'alcool. C'est le cas notamment pour les propriétés incitantes et stimulantes de l'alcool. De nombreuses drogues addictives, parmi lesquelles l'alcool, ont en commun des propriétés stimulantes (Robinson et Berridge, 1993; Wise et Bozarth, 1987) qui seraient liées à l'activation de certaines régions cérébrales impliquées dans la motivation appétitive (cfr. *Infra*). Au niveau comportemental, cette activation se traduit par une stimulation de l'activité motrice et particulièrement des comportements motivés (Wise et Bozarth, 1987). Bien que les mécanismes précis ne soient pas encore totalement élucidés, il semble que ces effets stimulants renforcent la motivation à consommer de la drogue. Selon cette explication, ce serait la présence de drogue dans le corps, et non son absence comme dans le cas du syndrome de sevrage, qui active les mécanismes motivationnels appétitifs impliqués dans les comportements de recherche et de consommation de cette drogue. Plusieurs études ont ainsi montré que l'injection passive par l'expérimentateur d'une faible dose de cocaïne ou de morphine provoque chez le rat une réapparition d'un comportement d'auto-administration de cette drogue qui avait été préalablement soumis à une procédure d'extinction (Stewart et al., 1984). Ce phénomène connu sous le nom d'effet d'amorçage a été observé pour de

nombreuses drogues addictives (Stewart et de Wit, 1987) y compris l'alcool (Krank et Wall, 1990). En outre, ces propriétés incitantes et stimulantes peuvent être transférées à des stimuli environnementaux qui ont été associés à l'administration d'alcool. On a ainsi montré en expérimentation animale que de tels stimuli provoquent une activation motrice conditionnée (Cunningham et Noble, 1992), stimulent l'auto-administration d'alcool (Cunningham, 1994) et sont capables de réinstaller des comportements d'auto-administration d'alcool après leur extinction (Krank, 1989). Ces effets de stimuli conditionnés à l'alcool sont en outre liés à l'activation de ces mêmes régions cérébrales qui contrôlent la motivation appétitive (cfr. infra).

Une autre propriété importante de l'alcool qui est susceptible d'être transférée à des stimuli environnementaux qui lui ont été associés est son action renforçante. On sait depuis longtemps que les drogues addictives et l'alcool présentent des propriétés renforçantes chez l'homme comme chez l'animal. De nombreuses expériences animales ont ainsi montré que différents comportements peuvent être renforcés s'ils sont récompensés par l'administration d'alcool. Par exemple, on peut apprendre à un rat à appuyer sur un levier plusieurs dizaines de fois d'affilées dans le seul but d'obtenir de l'alcool (e. g., Samson et al., 1999). On a aussi montré que les stimuli environnementaux qui sont systématiquement associés à l'administration d'une drogue addictive peuvent acquérir ces propriétés renforçantes. On parle dès lors de renforcement secondaire ou conditionné. C'est le principe qui est d'ailleurs utilisé dans la technique du « place conditioning » qui consiste à associer un environnement particulier avec l'administration d'une drogue et à mesurer ensuite la préférence ou l'aversion d'animaux pour cet environnement. On peut dès lors en inférer les propriétés renforçantes ou aversives que

possède cette drogue et qui ont été transférées à l'environnement dans lequel elle était administrée. Quoique les résultats soient parfois contradictoires, plusieurs études ont pu montrer le caractère renforçant de l'alcool grâce à cette technique (e. g. Cuningham et Noble, 1992).

Si on considère ensemble ces deux réponses conditionnées de stimulation et de renforcement secondaire, on peut mieux comprendre comment elles favorisent la consommation d'alcool. Les propriétés de renforcement secondaire des stimuli associés à la consommation d'alcool exercent un pouvoir attractif vers un environnement où l'alcool est généralement facilement accessible et les propriétés stimulantes se chargent de renforcer la motivation à consommer de l'alcool.

### 3.2 Implication des réponses conditionnées opposées aux effets de l'alcool

Si les réponses conditionnées opposées aux effets de l'alcool offrent l'avantage d'une meilleure tolérance envers l'alcool dans certains environnements, elles peuvent aussi stimuler sa consommation. Le principe de tolérance conditionnée repose en effet sur une réaction physiologique à certains stimuli environnementaux et qui est destinée à compenser les effets de l'alcool habituellement consommé en leur présence. Cependant, si l'alcool n'est pas administré, ces réponses conditionnées opposées ne compensent plus rien et, au contraire, provoquent des effets semblables, quoique moins intenses, à ceux observés lors du sevrage après alcoolisation chronique. Par exemple des réponses telles qu'anxiété, hyperthermie, hyperexcitation ou hyperalgésie sont observées aussi bien lors du sevrage éthylique que lors

de la présentation de stimuli associés à l'administration d'éthanol (voir tableau I). Dès lors, pour faire référence à ces réponses compensatoires conditionnées, on utilise parfois des termes tels que « sevrage conditionné » ou « pseudo sevrage ». En effet, ces symptômes ne sont pas liés à l'élimination de l'alcool par l'organisme comme lors du sevrage éthylique aigu, mais plutôt au fait que l'alcool n'a pas été administré alors que l'organisme s'y était préparé. Comme lors du sevrage éthylique, certains de ces symptômes, tels qu'anxiété et hyperexcitation, peuvent être désagréables. Dès lors, la meilleure façon de faire disparaître ces symptômes désagréables consiste évidemment à consommer de l'alcool. Ce comportement est d'autant plus probable que l'alcool est généralement disponible dans cet environnement.

Bien que cohérente, cette théorie présente néanmoins deux faiblesses sur le plan expérimental. D'une part, l'existence d'un pseudo sevrage accompagné de symptômes désagréables est beaucoup plus difficile à démontrer expérimentalement que le phénomène de tolérance conditionnée (Siegel, 1989). Ainsi, les études qui ont réellement prouvé l'existence de ce type de réponses conditionnées restent toujours des exceptions (tableau I). D'autre part, les liens supposés entre ces symptômes de sevrage conditionné et les comportements de consommation d'alcool n'ont jamais été démontrés expérimentalement et certains doutent d'ailleurs qu'ils contribuent significativement à la consommation d'alcool.

### 3.3 Conséquences pour l'abus d'alcool chez l'homme

Certaines réponses conditionnées semblables ou opposées aux effets de l'alcool peuvent donc stimuler la motivation à consommer de l'alcool et dès lors contribuer au phénomène d'abus

d'alcool. Ces phénomènes peuvent revêtir une importance particulière chez les alcooliques en traitement. En effet, les sevrages alcooliques accompagnés médicalement se font généralement en dehors du milieu naturel et donc à l'abri des effets conditionnés provoqués par les stimuli associés à la consommation d'alcool. Toutefois, dès sa sortie, le patient va se retrouver confronté à ces stimuli qui risquent de favoriser une rechute dans la consommation d'alcool.

En laboratoire, on utilise le plus souvent des stimuli simples et bien définis, par exemple un son ou un ensemble de stimuli visuels bien caractérisés. En situation naturelle toutefois, ces stimuli conditionnés revêtent généralement des formes beaucoup plus complexes et qui présentent plusieurs dimensions. Il peut s'agir par exemple d'un lieu déterminé tel un débit de boisson mais qui inclut également la présence de certaines personnes, une ambiance sonore particulière etc.... (Rankin et al., 1983). Les caractéristiques directement liées à l'alcool comme son odeur ou son goût sont aussi des stimuli conditionnés importants. Ils permettent d'expliquer pourquoi les bières sans alcool peuvent favoriser les rechutes (White et Staiger, 1991) et aussi en partie comment un premier verre d'alcool peut mener un ancien alcoolique vers une consommation incontrôlée et compulsive.

Deux caractéristiques des phénomènes de conditionnement méritent encore un commentaire. Premièrement, les études expérimentales ont montré qu'un conditionnement ne s'émousse pas avec le temps mais nécessite au contraire un processus actif d'extinction pour que la réponse conditionnée s'atténue. Dans le cas d'un conditionnement avec l'alcool, une telle procédure d'extinction consisterait à confronter le sujet à plusieurs reprises avec les stimuli conditionnés tout en empêchant la consommation d'alcool. Des études cliniques ont d'ailleurs montré

qu'une telle procédure d'extinction pouvait réduire le risque de rechutes chez les alcooliques sevrés (Blakey et Baker, 1980; Rankin et al., 1983). Toutefois, une deuxième caractéristique des réponses conditionnées concerne justement la fragilité des processus d'extinction. On sait en effet, depuis les études de Pavlov et de ses disciples, que des réponses conditionnées qui ont subi un processus d'extinction peuvent être réactivées très facilement. D'une part, la réponse conditionnée peut réapparaître spontanément face aux stimuli conditionnés lorsque le sujet n'a plus été confronté à ces stimuli pendant une période de temps plus ou moins longue. D'autre part, la réponse conditionnée est réactivée très rapidement après la réassociation des stimuli conditionnés avec l'administration de la drogue. Chez un alcoolique sevré et ayant subi un processus d'extinction approprié, il suffirait dès lors d'une ou deux nouvelles associations des anciens stimuli conditionnés avec la consommation d'alcool pour réinstaller les réponses conditionnées. Ces deux caractéristiques des réactions conditionnées indiquent ainsi qu'un alcoolique restera toujours vulnérable aux réponses conditionnées déclenchées par les stimuli qui ont été régulièrement associés à sa consommation d'alcool.

#### **4. Mécanismes neurochimiques des réponses conditionnées à l'éthanol.**

Puisque l'éthanol exerce une grande partie de ses effets pharmacologiques et comportementaux par l'intermédiaire de son action sur la neurotransmission cérébrale, on a suggéré que les réponses conditionnées à l'éthanol pourraient également être la conséquence de modifications de la neurotransmission. Avant de discuter des mécanismes neurochimiques

qui pourraient être responsables de ces réponses conditionnées, il y a lieu de faire une distinction entre l'acquisition et l'expression de telles réponses conditionnées. Les données expérimentales démontrent en effet une dissociation entre les mécanismes d'acquisition et d'expression de ces réponses conditionnées. Par exemple certains traitements pharmacologiques peuvent empêcher l'acquisition d'une réponse conditionnée, sans affecter son expression en présence des stimuli conditionnés adéquats si celle-ci a déjà été apprise et l'inverse s'observe pour d'autres traitements pharmacologiques (e. g. Beninger, 1989). Les mécanismes neurochimiques d'apprentissage et de stockage en mémoire de l'association entre certains stimuli environnementaux et les effets d'une drogue sont largement semblables à ceux qui sous-tendent l'apprentissage et la mémoire en général. Au niveau cellulaire et moléculaire, ils impliquent des mécanismes tels que la plasticité neuronale ou la potentiation à long terme par exemple. Des revues de ces questions étant régulièrement publiées (e. g. Holscher, 1999 ; Martin et al., 2000), nous n'aborderons pas ici les mécanismes neuronaux et moléculaires de ces processus d'acquisition pour nous concentrer sur les mécanismes qui sont directement responsables de l'expression des réponses conditionnées en présence des stimuli conditionnés.

A ce jour, il n'y a encore eu que très peu d'études sur les mécanismes neurochimiques qui participent aux réponses conditionnées à l'éthanol. Bien que d'autres mécanismes d'action soient envisageables, les études qui ont envisagé les effets de stimuli conditionnés à l'éthanol sur la neurotransmission se sont surtout intéressées aux modifications de la libération de neurotransmetteurs. L'idée générale qui sous-tend ces recherches est que le système nerveux répond à des stimuli environnementaux qui ont été associés à l'administration d'éthanol par une modification de la libération de certains neurotransmetteurs. Dans le cas de réponses

conditionnées similaires, cette modification de la libération de neurotransmetteurs imite les effets neurochimiques de l'éthanol, tandis que dans le cas de réponses conditionnées opposées, elle est destinée à compenser l'action de l'éthanol sur la neurotransmission. L'étude de tels mécanismes requiert une technique expérimentale qui permette à la fois de mesurer la concentration extracellulaire de différents neurotransmetteurs et de travailler avec des animaux conscients, capables de percevoir et de réagir à des stimuli environnementaux. La technique de microdialyse intracérébrale rencontre ces deux conditions : elle est donc à ce jour la principale méthodologie qui a été utilisée pour étudier les effets sur la neurotransmission de stimuli conditionnés à l'éthanol.

#### 4.1 Bases neurochimiques des réponses conditionnées similaires

Au cours des dernières décennies, une attention particulière a été accordée au rôle de la neurotransmission dopaminergique dans le développement des états d'addiction. En particulier, la dopamine semble étroitement impliquée dans les effets stimulants et renforçants des drogues addictives (Wise et Bozarth, 1982). Le faisceau dopaminergique mésolimbique qui se projette de l'aire tegmentale ventrale vers différentes régions limbiques (noyau accumbens, amygdale) et corticales (cortex frontal) constitue à cet égard le système cérébral clé pour la mise en œuvre des comportements motivés et plus spécifiquement de consommation de drogue (figure 2).

*Figure 2*

Selon les données récentes de la littérature, la libération de dopamine dans le noyau accumbens semble exercer une double fonction. D'une part, elle participe aux mécanismes de

renforcement des comportements qui ont mené à des conséquences bénéfiques. La technique de microdialyse a ainsi permis d'observer une libération de dopamine dans le noyau accumbens lors de l'obtention de différents renforcements naturels, par exemple de la nourriture (Westerink et al., 1997) ou un partenaire sexuel (Mas et al., 1995), ou artificiels comme les drogues addictives (Koob, 1992) ou la stimulation électrique des centres cérébraux du plaisir (Phillips et al., 1992). D'autre part, la libération de dopamine semble également être impliquée dans la phase appétitive de recherche d'un renforcement. Plusieurs études rapportent ainsi que la libération la plus importante de dopamine est observée lors de la phase appétitive qui précède l'obtention d'un renforcement plutôt que lors de la consommation proprement dite (Blackburn, 1992). La libération de dopamine pourrait dès lors avoir aussi pour fonction de stimuler la mise en œuvre des comportements préalablement renforcés en présence des stimuli environnementaux qui annoncent la possibilité d'obtenir un renforcement. Toutefois, ces deux fonctions de la dopamine sont très probablement liées ou constituent les deux faces d'un même processus motivationnel qui n'est pas encore totalement élucidé.

Les deux fonctions attribuées à la libération de dopamine dans le noyau accumbens sont probablement aussi à l'œuvre dans les comportements de consommation de drogues addictives. D'une part, la libération de dopamine semble importante pour le renforcement des comportements de consommation de drogue. La majorité des drogues addictives, y compris l'alcool, stimulent en effet la libération de dopamine dans le noyau accumbens (Heidbreder et De Witte, 1993; Koob, 1992), ce qui est souvent considéré comme l'une des bases neurochimiques de leur action renforçante. Par ailleurs, la dopamine est probablement

impliquée dans la phase appétitive de recherche de drogue. En effet, plusieurs études ont observé une activation de la neurotransmission dopaminergique mésolimbique par des stimuli qui avaient été systématiquement associés à des injections de morphine (Perez-Cruet, 1976), d'amphétamines (Schiff, 1982) ou de cocaïne (Kalivas et Duffy, 1990). Cette libération conditionnée de dopamine pourrait constituer la base neurochimique principale des propriétés à la fois renforçantes et stimulantes que possèdent les stimuli associés aux effets renforçants des drogues addictives. Après avoir été associés à l'administration répétée de l'une de ces drogues, certains stimuli environnementaux acquerraient donc la propriété de stimuler la libération de dopamine et ainsi de favoriser la mise en œuvre des comportements renforcés, c'est-à-dire ceux qui conduisent à la consommation de drogue.

En ce qui concerne plus spécifiquement l'alcool, plusieurs expériences ont démontré qu'il stimule lui aussi la libération de dopamine dans le noyau accumbens (Heidbreder et De Witte, 1993). De plus, une étude récente a montré qu'un stimulus olfactif associé à l'auto-administration d'éthanol était capable d'induire seul une augmentation de la libération de dopamine dans le noyau accumbens (Katner et Weiss, 1999). En outre, ce stimulus provoquait aussi une réapparition de comportements de recherche d'alcool après leur extinction. Ces résultats récents confirment donc le rôle que pourrait jouer une libération conditionnée de dopamine dans la mise en œuvre de comportements de recherche et de consommation d'alcool. Le rôle que joue la dopamine dans les effets conditionnés similaires à l'éthanol n'exclut évidemment pas la participation d'autres neurotransmetteurs. Cependant la preuve de leur implication reste à faire.

#### 4.2 Bases neurochimiques des réponses conditionnées compensatoires

Une grande partie des effets neuropharmacologiques de l'éthanol résultent d'une modification de l'équilibre entre les neurotransmissions excitatrice et inhibitrice au sein du système nerveux central. L'éthanol induit en effet une inhibition de l'activité des cellules nerveuses par un double effet de stimulation de la neurotransmission inhibitrice et d'inhibition de la neurotransmission excitatrice. L'éthanol exerce cette action principalement en modulant l'activité des récepteurs au glutamate, le neurotransmetteur excitateur le plus important, et au GABA, le principal neurotransmetteur inhibiteur. On a ainsi montré d'une part que l'éthanol inhibe les trois classes de récepteurs ionotropiques du glutamate, les récepteurs AMPA, kainate et NMDA, avec une action préférentielle sur ce dernier (Lovinger, 1996). D'autre part, l'éthanol stimule l'action du GABA sur le récepteur GABA<sub>A</sub> (Grobin et al., 1998).

On a dès lors formulé l'hypothèse selon laquelle les réponses conditionnées opposées aux effets de l'alcool pourraient résulter d'une compensation des effets de l'éthanol sur ces différents récepteurs par une modification de la libération des neurotransmetteurs glutamate et GABA. Plus précisément, les neurones devraient augmenter leur libération de glutamate pour compenser les effets inhibiteurs de l'éthanol sur les récepteurs NMDA, AMPA et kainate, tandis que la libération de GABA devrait être réduite afin de contrebalancer les effets stimulants de l'éthanol sur les récepteurs GABA<sub>A</sub>.

Alors qu'il n'existe à ce jour aucune preuve d'une réduction de la libération de GABA en présence de stimuli associés à l'administration d'éthanol, les résultats d'une étude récente

étayent l'hypothèse d'un rôle de la libération du glutamate dans les réponses conditionnées opposées aux effets de l'éthanol (Quertemont et al., 1998a). La technique de microdialyse intracérébrale a en effet permis de mettre en évidence une augmentation de la libération extracellulaire de glutamate lorsqu'un animal est confronté à un stimulus qui a été préalablement associé à des injections d'éthanol. Il est intéressant de faire un parallèle entre cette augmentation de la libération de glutamate en présence de stimuli conditionnés à l'éthanol et celle qui est observée lors du sevrage éthylique. En effet, la technique de microdialyse intracérébrale a aussi révélé une augmentation spectaculaire de la concentration extracellulaire du glutamate au cours du sevrage éthylique aigu (Dahchour et al., 1998). Que des stimuli conditionnés à l'éthanol induisent des effets neurochimiques que l'on retrouve également lors du sevrage éthylique renforce en effet la théorie du sevrage conditionné et de son rôle potentiel dans les phénomènes d'abus d'alcool.

La même étude (Quertemont et al., 1998a) a aussi mis en évidence une augmentation de la concentration extracellulaire de taurine dans le cerveau suite à la présentation de stimuli associés à l'administration répétée d'éthanol. La taurine est un acide aminé neuromodulateur qui est également libéré par les cellules nerveuses en réponse à l'injection d'éthanol (Quertemont et al., 1999). Etant donné le rôle modulateur de la taurine, sa libération semble être une réaction des cellules nerveuses destinée à s'opposer aux effets de l'éthanol et à restaurer l'homéostasie cellulaire (Quertemont et al., 1998b; Quertemont et al., 2000). On peut dès lors penser que sa libération conditionnée lors de la présentation de stimuli associés à l'administration d'éthanol permet de mieux tolérer les effets de l'éthanol et participerait donc au phénomène de tolérance dépendante de l'environnement.

## **5. Conclusion**

Les données de la littérature scientifique démontrent le rôle important que jouent les stimuli environnementaux et les mécanismes de conditionnement qui les impliquent dans les différentes étapes de l'alcoolisation. Le rôle de tels processus dans la tolérance envers l'éthanol est maintenant largement démontré à travers le phénomène de tolérance dépendante de l'environnement. De plus, plusieurs études expérimentales et observations cliniques suggèrent que ces processus pourraient aussi être impliqués dans la consommation d'alcool et particulièrement dans son abus. La prise en compte de ces phénomènes a par ailleurs démontré son efficacité comme adjuvant aux traitements classiques de l'alcoolisme. Toutefois, bien que des études récentes ont montré l'implication de certains neurotransmetteurs et neuromodulateurs, les bases neurochimiques qui sous-tendent les réponses conditionnées à l'éthanol restent encore largement méconnues. Une meilleure connaissance de ces mécanismes permettrait vraisemblablement de progresser dans la compréhension de la dépendance alcoolique et peut-être de développer de nouveaux traitements pharmacologiques. On ne peut donc qu'encourager les recherches dans ce domaine encore trop peu étudié.

## Résumé

Les drogues, y compris l'alcool, peuvent servir de stimuli inconditionnels dans des situations d'apprentissage par conditionnement. Les stimuli environnementaux qui accompagnent systématiquement l'administration d'alcool peuvent ainsi acquérir le statut de stimuli conditionnés capables d'induire à eux seuls des réactions physiologiques conditionnées. Deux types de réactions conditionnées avec l'alcool ont été observées. D'une part, les stimuli associés à l'administration d'alcool peuvent induire des effets similaires à ceux de l'éthanol. D'autre part, ces stimuli conditionnés à l'éthanol peuvent aussi engendrer des réponses conditionnées opposées aux effets de l'éthanol. Ces deux types de réponses conditionnées semblent jouer un rôle dans les différentes étapes de l'alcoolisation. Leur implication dans la tolérance envers l'éthanol est largement illustrée par le phénomène de tolérance dépendante de l'environnement. Plusieurs études expérimentales et observations cliniques suggèrent aussi que les processus de conditionnement pourraient être impliqués dans la consommation d'alcool et particulièrement dans son abus. Toutefois, les bases neurochimiques de ces réponses conditionnées à l'éthanol sont encore largement méconnues. De récentes études utilisant la technique de microdialyse intracérébrale ont pourtant montré le rôle de divers neurotransmetteurs et neuromodulateurs. D'une part, les réponses conditionnées similaires à l'éthanol sont accompagnées d'une libération de dopamine dans le noyau accumbens. D'autre part, la libération conditionnée de glutamate et de taurine semble être impliquée dans les réponses conditionnées opposées aux effets de l'éthanol.

Mots-clés: éthanol, conditionnement, tolérance, neurotransmetteurs, microdialyse intracérébrale.

## **Abstract**

Drugs, including alcohol, may constitute unconditional stimuli in conditioned learning paradigms. Indeed, environmental stimuli after being repeatedly associated with alcohol administration, may become conditioned cues and induce conditioned physiological responses. Two types of alcohol-conditioned responses have been observed. First, alcohol-conditioned cues may induce ethanol-like conditioned responses. In addition, alcohol-conditioned stimuli may also result in ethanol-opposite conditioned responses. These two distinct ethanol-conditioned responses appear to play a role in several aspects of alcoholization. Their implication in ethanol tolerance has been extensively demonstrated via the study of environment-dependent tolerance to several ethanol effects. Some experimental studies and clinical observations also suggest that these conditioned processes may be involved in ethanol consumption and particularly in alcohol abuse. However, the neurochemical bases of such ethanol-conditioned responses are still largely unknown, although recent brain microdialysis studies have shown the role of several neurotransmitters and neuromodulators. First, ethanol-like conditioned responses are associated with an increased release of dopamine within the nucleus accumbens. On the other side, conditioned release of both glutamate and taurine might be involved in ethanol-opposite conditioned responses.

Keywords: ethanol, conditioning, tolerance, neurotransmitters, brain microdialysis

## **Bibliographie**

AMANZIO, M., BENEDETTI, F. (1999). - Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J. Neurosci.*, 19, 484-494.

BENEDETTI, F., AMANZIO, M., BALDI, S., CASADIO, C., MAGGI, G. (1999). - Inducing placebo respiratory depressant responses in humans via opioid receptors. *Eur. J. Neurosci.*, 11, 625-631.

BENINGER, R.J. (1989). - Dissociating the effects of altered dopaminergic function on performance and learning. *Brain Res. Bull.*, 23, 365-371.

BLACKBURN, J.R., PFAUS, J.G., PHILLIPS, A.G. (1992). - Dopamine functions in appetitive and defensive behaviours. *Prog. Neurobiol.*, 39, 247-279.

BLAKEY, R., BAKER R. (1980). - An exposure approach to alcohol abuse. *Behav. Res. Ther.*, 18, 319-325.

BONATE, P.L., SWANN, A., SILVERMAN P.B. (1997). - Behavioral sensitization to cocaine in the absence of altered brain cocaine levels. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 57, 665-669.

COLE, J.C., LITTLETON, J.M., LITTLE, H.J. (1999). - Effects of repeated ethanol administration in the plus maze ; a simple model for conditioned abstinence behaviour. *Psychopharmacology*, 142, 270-279.

CROWELL, C.R., HINSON, R.E., SIEGEL, S. (1981). - The role of conditional drug responses in tolerance to the hypothermic effects of ethanol. *Psychopharmacology*, 73, 51-54.

CUNNINGHAM, C.L. (1994). - Modulation of ethanol reinforcement by conditioned hyperthermia. *Psychopharmacology*, 115, 79-85.

CUNNINGHAM, C.L., LOSLI, S.M., RISINGER, F.O. (1992). - Context-drug pairings enhance tolerance to ethanol-induced disruption of operant responding. *Psychopharmacology*, 109, 217-222.

CUNNINGHAM, C.L., NOBLE, D. (1992). - Conditioned activation induced by ethanol: role in sensitization and conditioned place preference. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 43, 307-313.

DAFTERS, R., ANDERSON, G. (1982). - Conditioned tolerance to the tachycardia effect of ethanol in humans. *Psychopharmacology*, 78, 365-367.

DAHCHOUR, A., DE WITTE, PH., BOLO, N., NÉDÉLEC, J.F., MUZET, M., DURBIN, P., MACHER, J.P. (1998). - Central effects of acamprosate: Part 1. Acamprosate blocks the glutamate increase in the nucleus accumbens microdialysate in ethanol withdrawn rats. *Psychiatry Res.*, 82, 107-114.

EL-GHUNDI, M., KALANT, H., LE, A.D., KHANNA, J.M. (1989). - The contribution of environmental cues to cross-tolerance between ethanol and pentobarbital. *Psychopharmacology*, 97, 194-201.

FLATEN, M.A., BLUMENTHAL, T.D. (1999). - Caffeine-associated stimuli elicit conditioned responses: an experimental model of the placebo effect. *Psychopharmacology*, 145, 105-112.

GROBIN, A.C., MATTHEWS, D.B., DEVAUD, L.L., MORROW, A.L. (1998). - The role of GABAA receptors in the acute and chronic effects of ethanol. *Psychopharmacology*, 139, 2-19.

HEIDBREder, C., DE WITTE, PH. (1993). - Ethanol differentially affects extracellular monoamines and GABA in the nucleus accumbens. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 46, 477-481.

HINSON, R.E., POULOS, C.X. (1981). - Sensitization to the behavioral effects of cocaine: modification by pavlovian conditioning. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 15, 559-562.

HOFFMAN, P.L., GRANT, K.A., SNELL, L.D., REINLIB, L., IORIO, K., TABAKOFF, B. (1992). - NMDA receptors: role in ethanol withdrawal seizures. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 654, 52-60.

HOLSCHER, C. (1999). - Synaptic plasticity and learning and memory : LTP and beyond. *J. Neurosci. Res.*, 58, 62-75.

KALIVAS, P.W., DUFFY, P. (1990). - Effect of acute and daily cocaine treatment on extracellular dopamine in the nucleus accumbens. *Synapse*, 5, 48-58.

KALIVAS, P.W., DUFFY, P., WHITE, S.R. (1998). - MDMA elicits behavioral sensitization and neurochemical sensitization in rats. *Neuropsychopharmacology*, 18, 469-479.

KATNER, S.N., WEISS, F. (1999). - Ethanol-associated olfactory stimuli reinstate ethanol-seeking behavior after extinction and modify extracellular dopamine levels in the nucleus accumbens. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 23, 1751-1760.

KOOB, G.F. (1992). - Neural mechanisms of drug reinforcement. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 654, 171-191.

KRANK, M.D. (1989). - Environmental signals for ethanol enhance free-choice ethanol consumption. *Behav. Neurosci.*, 103, 365-372.

KRANK, M.D., WALL, A.M. (1990). - Cue exposure during a period of abstinence reduces the resumption of operant behavior for oral ethanol reinforcement. *Behav. Neurosci.*, 104, 725-733.

LARSON, S.J., SIEGEL, S. (1998). - Learning and tolerance to the ataxic effect of ethanol. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 61, 131-142.

LE, A.D., POULOS, C.X., CAPPELL, H. (1979). - Conditioned tolerance to the hypothermic effect of ethyl alcohol. *Science*, 206, 1109-1110.

LESSOV, C.N., PHILLIPS, T.J. (1998). - Duration of sensitization to the locomotor stimulant effects of ethanol in mice. *Psychopharmacology*, 135, 374-382.

LIEBER, CS. (1987). - Effects of chronic alcohol consumption on the metabolisms of ethanol. IN Goedde, H.W., Agawaral, D.P. (Eds.): *Genetics and alcoholism*. Alan R. Liss, New York, pp. 161-172.

LOVINGER, D.M. (1996). - Ethanol and the NMDA receptor: implications for intoxication, tolerance, dependence, and alcoholic brain damage. IN Soyka, M. (Ed.): *Acamprosate in relapse prevention of alcoholism*. Springer-Verlag, Berlin, pp. 1-26.

MANSFIELD, J.G., CUNNINGHAM, C.L. (1980). - Conditioning and extinction of tolerance to the hypothermic effect of ethanol in rats. *J. comp. Physiol. Psychol.*, 94, 962-969.

MARTIN, S.J., GRIMWOOD, P.D., MORRIS, R.G. (2000). - Synaptic plasticity and memory : an evaluation of the hypothesis. *Annu. Rev. Neurosci.*, 23, 649-711.

MAS, M., FUMERO, B., GONZALES-MORA, J.L. (1995). - Voltammetric and microdialysis monitoring of brain monoamine neurotransmitter release during sociosexual interactions. *Behav. Brain Res.*, 71, 69-79.

MCCAUL, M.E., TURKKAN, J.S., STITZER, M.L. (1989). - Conditioned opponent responses : effects of placebo challenge in alcoholic subjects. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 13, 631-635.

MCCUSKER, C.G., BROWN, K. (1990). - Alcohol-predictive cues enhance tolerance to and precipitate “craving” for alcohol in social drinkers. *J. Stud. Alcohol*, 51, 494-499.

MELCHIOR, C.L. (1988). - Environment-dependent tolerance to ethanol produced by intracerebroventricular injections in mice. *Psychopharmacology*, 96, 258-261.

MELCHIOR, C.L. (1990). - Conditioned tolerance provides protection against ethanol lethality. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 37, 205-206.

MILLER, D.K., MCMAHON, L.R., GREEN, T.A., NATION, J.R., WELLMAN, P.J. (1998). - Repeated administration of ephedrine induces behavioral sensitization in rats. *Psychopharmacology*, 140, 52-56.

MUNTANER, C., CASCELLA, N.G., KUMOR, K.M., NAGOSHI, C., HERNING, R., JAFFE, J. (1989). - Placebo responses to cocaine administration in humans: effects of prior administrations and verbal instructions. *Psychopharmacology*, 99, 282-286.

NEWLIN, D.B. (1985). - The antagonistic placebo response to alcohol cues. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 9, 411-416.

NEWLIN, D.B. (1989). - Placebo responding in the same direction as alcohol in women. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 13, 36-39.

OLAUSSON, P., ENGEL, J.A., SODERPALM, B. (1999). - Behavioral sensitization to nicotine is associated with behavioral disinhibition; counteraction by citalopram. *Psychopharmacology*, 142, 111-119.

PEREZ-CRUET, J. (1976). - Conditioning of striatal dopamine metabolism with methadone, morphine or bulbocapnine as an unconditioned stimulus. *Pavlov. J. Biol. Sci.*, 11, 237-250.

PHILLIPS, A.G., COURY, A., FIORINO, D., LEPIANE, F.G., BROWN, E., FIBIGER, H.C. (1992). - Self-stimulation of the ventral tegmental area enhances dopamine release in the nucleus accumbens: a microdialysis study. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 654, 199-206.

PINEL, J.P., PUTTASWAMAIAH, S. (1985). - Tolerance to alcohol's anticonvulsant effect is not under pavlovian control. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 23, 959-964.

QUERTEMONT, E., LEBOUT, G., DE WITTE, PH. (1997). - Role of associative learning in the development of ethanol tolerance. *Alcohol and Alcoholism*, 32, 408.

QUERTEMONT, E., DE NEUVILLE, J., DE WITTE, PH. (1998a). - Changes in the amygdala amino acid microdialysate after conditioning with a cue associated with ethanol. *Psychopharmacology*, 139, 71-78.

QUERTEMONT, E., GOFFAUX, V., VLAMINCK, A.M., WOLF, C., DE WITTE, PH. (1998). - Oral taurine supplementation modulates ethanol-conditioned stimulus preference. *Alcohol*, 16, 201-206.

QUERTEMONT, E., DAHCHOUR, A., WARD, R.J., DE WITTE, PH. (1999). - Ethanol induces taurine release in the amygdala : an in vivo microdialysis study. *Addiction Biol.*, 4, 47-54.

QUERTEMONT, E., LALLEMAND, F., COLOMBO, G., DE WITTE, PH. (2000). - Taurine and ethanol preference : a microdialysis study using Sardinian alcohol-preferring and non-preferring rats. *Eur. Neuropsychopharm.*, 10, 377-383.

RANKIN, H., HODGSON, R., STOCKWELL, T. (1983). - Cue exposure and response prevention with alcoholics: a controlled trial. *Behav. Res. Ther.*, 21, 435-446.

REID, M.S., HO, L.B., BERGER, S.P. (1996). - Effects of environmental conditioning on the development of nicotine sensitization: behavioral and neurochemical analysis. *Psychopharmacology*, 126, 301-310.

ROBINSON, T.E., BERRIDGE, K.C. (1993). - The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res. Rev.*, 18, 247-291.

SAMSON, H.H., SHARPE, A.L., DENNING, C. (1999). - Initiation of ethanol self-administration in the rat using sucrose substitution in a sipper-tube procedure. *Psychopharmacology*, 147, 274-279.

SCHIFF, S.R. (1982). - Conditioned dopaminergic activity. *Biol. Psychiatry*, 17, 135-154.

Seeley, R.J., Hawkins, M.H., Ramsay, D.S., Wilkinson, C.W., Woods, S.C. (1996). Learned tolerance to the corticosterone-increasing action of ethanol in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 55: 268-273.

SHAPIRO, A.P., NATHAN, P.E. (1986). - Human tolerance to alcohol: the role of pavlovian conditioning processes. *Psychopharmacology*, 88, 90-95.

SIEGEL, S. (1987). - Pavlovian conditioning and ethanol tolerance. *Alcohol Alcohol.*, Suppl 1, 25-36.

SIEGEL, S. (1989). - Pharmacological conditioning and drug effects. IN Goudie, A.J., Emmett-Oglesby, M.W. (Eds.): Psychoactive drugs: tolerance and sensitization. Humana Press, Clifton, New Jersey, pp. 115-181.

SOLOMON, R.L. (1977). - An opponent-process theory of acquired motivation: the affective dynamics of addiction. IN Maser, Jack D. (ED), Seligman, Martin E.P. (Eds.); et al.: Psychopathology: Experimental Models. A series of books in psychology. W.H. Freeman & Co Publishers, San Francisco, CA, USA, pp.66-103.

STEWART, J., DE WIT, H. (1987). - Reinstatement of drug-taking behavior as a method of assessing incentive motivational properties of drugs. IN Bozarth, M.A. (Ed.): Methods of assessing the reinforcing properties of abused drugs. Springer-Verlag, New York, pp. 211-227.

STEWART, J., DE WIT, H., EIKELBOOM, R. (1984). - Role of unconditioned and conditioned drug effects in the self-administration of opiates and stimulants. Psychol. Rev., 91, 251-268.

SUCHMAN, A.L., ADER, R. (1992). - Classic conditioning and placebo effects in crossover studies. Clin. Pharmacol. Ther., 52, 372-377.

TIFFANY, S.T., MCCAL, K.J., MAUDE-GRIFFIN, P.M. (1987). - The contribution of classical conditioning to tolerance to the antinociceptive effects of ethanol. Psychopharmacology, 92, 524-528.

TSIBULSKY, V.L., AMIT, Z. (1993). - Role of environmental cues as pavlovian-conditioned stimuli in enhancement of tolerance to ethanol effects: 1. Lethal effects in mice and rats. *Pharmacol. Biochem. Behave.*, 45, 473-479.

TURKKAN, J.S., MCCAUL, M.E., STITZER, M.L. (1989). - Psychophysiological effects of alcohol-related stimuli: II. Enhancement with alcohol availability. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 13, 392-398.

VANDERSCHUREN, L.J., SCHMIDT, E.D., DE VRIES, T.J., VAN MOORSEL, C.A., TILDERS, F.J., SCHOFFELMEER, A.N. (1999). - A single exposure to amphetamine is sufficient to induce long-term behavioral, neuroendocrine, and neurochemical sensitization in rats. *J. Neurosci.*, 19, 9579-9586.

VOUDOURIS, N.J., PECK, C.L., COLEMAN, G. (1990). - The role of conditioning and verbal expectancy in the placebo responses. *Pain*, 43, 121-128.

Westerink, B.H., Kwint, H.F., de Vries, J.B. (1997). Eating-induced dopamine release from mesolimbic neurons is mediated by NMDA receptors in the ventral tegmental area: a dual-probe microdialysis study. *J. Neurochem.* 69: 662-668.

WHITE, J.M., STAIGER, P.K. (1991). - Response to alcohol cues as a function of consumption level. *Drug Alcohol Depend.*, 27, 191-195.

WISE, R.A., BOZARTH, M.A.(1982). - Action of drugs of abuse on brain reward systems: an update with specific attention to opiates. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 17, 239-243.

WISE, R.A., BOZARTH, M.A. (1987). - A psychomotor stimulant theory of addiction. *Psychol. Rev.*, 94, 469-492.

Figure 1

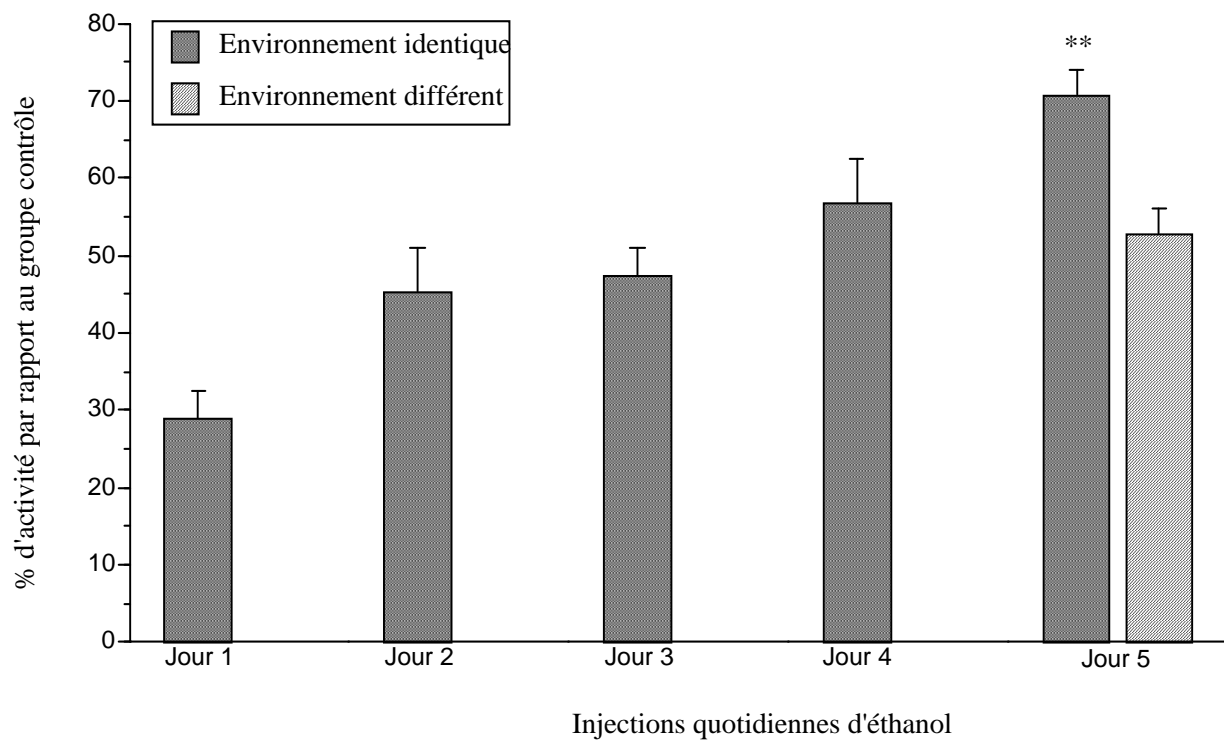


Figure 2

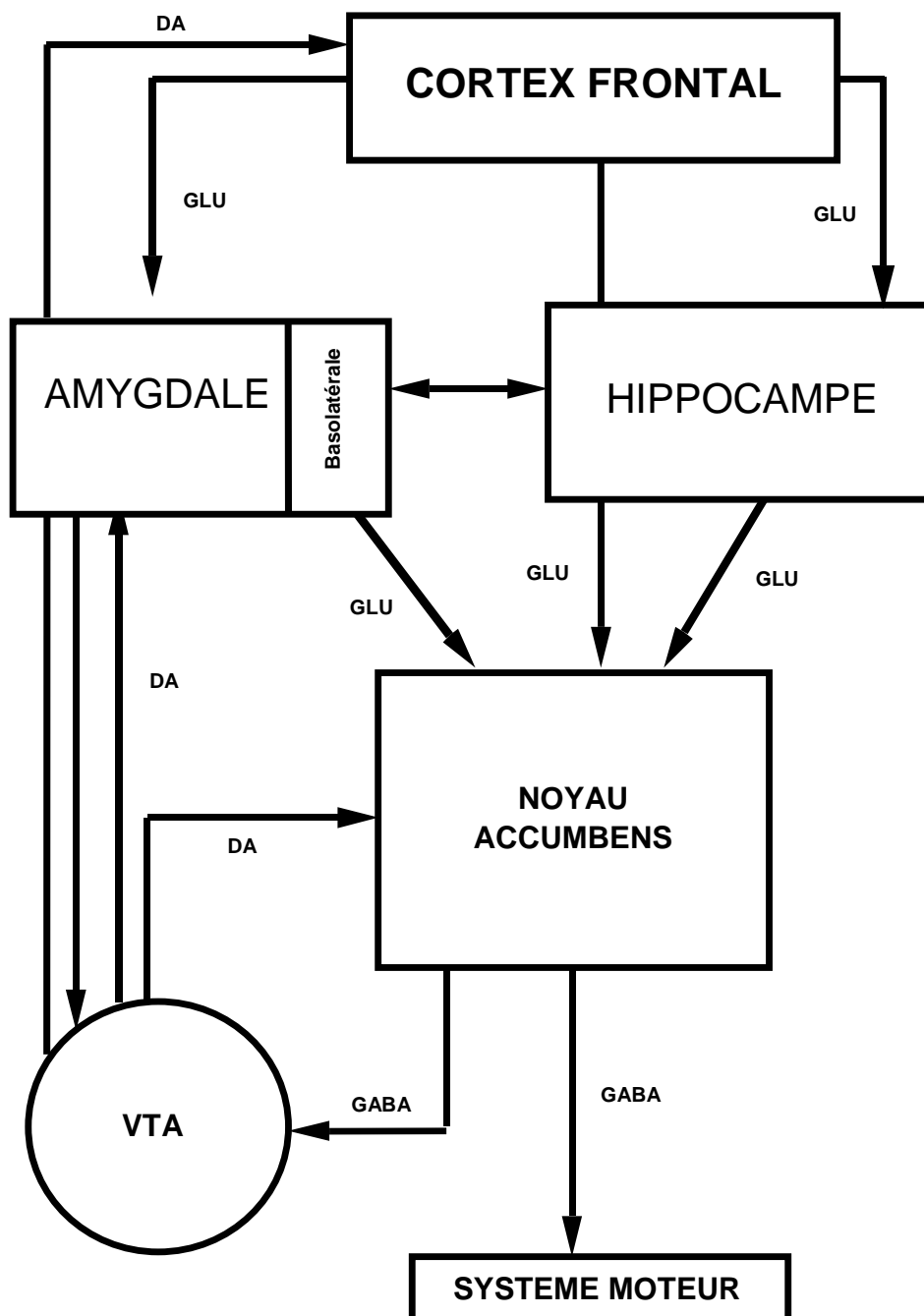


Tableau I

Effet de l'éthanol	Tolérance conditionnée	Réponse compensatoire conditionnée	Sujets	Référence
Hypothermie	OUI	Hyperthermie	Rats	Crowell et al., 1981
	-	Hyperthermie	Rats	Cunningham, 1994
	OUI	-	Rats	El-Ghundi et al., 1989
	OUI	Hyperthermie	Rats	Le et al., 1979
	OUI	Hyperthermie	Rats	Mansfield et Cunningham, 1980
	OUI	Hyperthermie	Souris	Melchior, 1988
Effets anxiolytiques	-	Hyperanxiété	Souris	Cole et al., 1999
Effet analgésique	OUI	-	Rats	Tiffany et al., 1987
Effet hypnotique	OUI	Hyperactivité	Rats	Quertemont et al., 1997
Effet ataxique	OUI	« Hypertaxie »	Rats	Larson et Siegel, 1998
Tachycardie	OUI	NON	Humains	Dafters et Anderson, 1982
	-	Bradycardie	Humains	McCaul et al., 1989
	-	Bradycardie	Humains	Newlin, 1985
Effet anticonvulsant	NON	NON	Rats	Pinel et Puttaswamaiah, 1985
Effet léthal	OUI	-	Souris et rats	Tsibulsky et Amit, 1993
	NON	-	Souris	Melchior, 1990
Libération de corticostéroïde	OUI	-	Rats	Seeley et al., 1996
Perturbation d'une réponse opérante	OUI	-	Rats	Cunningham et al., 1992
Perturbation de tâches cognitives ou psychomotrices	OUI	-	Humains	McCusker et Brown, 1990
	OUI	Performance améliorée	Humains	Shapiro et Nathan, 1986

## Légendes des figures

*Tableau I* – Résumé des études publiées sur les phénomènes de tolérance conditionnée à l'environnement.

«NON» indique que l'étude n'a pas observé soit de tolérance conditionnée, soit de réponse compensatoire conditionnée selon le cas.

« - » indique que l'étude n'a pas examiné cette question.

*Figure 1* – Illustration du phénomène de tolérance conditionnée à l'environnement (d'après Quertemont et al., 1997).

Deux groupes de rats ( $n=8$ ) ont été injectés quotidiennement avec de l'éthanol (2.0 g/kg, IP). Le premier groupe recevait toujours l'éthanol dans des cages de mesure d'activité locomotrice (environnement identique). Les résultats exprimés en pourcentages d'activité par rapport à un groupe contrôle injecté avec de la saline montrent le développement rapide d'une tolérance aux effets inhibiteurs de l'éthanol après seulement cinq jours d'injections. Leur activité est passée de 29% par rapport à celle du groupe contrôle le premier jour à 71 % le cinquième jour. Le second groupe recevait les mêmes injections quotidiennes d'éthanol mais dans un environnement différent. Cependant, le cinquième jour, l'éthanol fut également administré aux animaux du second groupe, dans les cages de mesure d'activité. Les résultats montrent clairement une tolérance significativement ( $p<0.01$ ) plus élevée chez les animaux toujours administrés d'éthanol dans le même environnement.

*Figure 2* - Représentation schématique du système cérébral impliqué dans la mise en œuvre des comportements motivés. Le noyau accumbens occupe une place centrale dans ce système. Les projections dopaminergiques en provenance de l'aire tegmentale ventrale (VTA) jouent également un rôle central dans les comportements addictifs.

Abréviations: DA: dopamine; Glu: glutamate; VTA: aire tegmentale ventrale.