

MISE AU POINT

Du campus au modèle animal : une lecture translationnelle des phénotypes de *binge drinking*

Judith André^{1,2,#}, Jérôme Jeanblanc^{1,2,#}, Catherine Vilpoux^{1,2}, Margot Debris^{1,2}, Chloé Deschamps^{1,2}, Olivier Pierrefiche^{1,2}, Farid Benzerouk^{2,3}, Fabien Gierski^{2,3}, Mickael Naassila^{1,2,4,*}

¹ Université de Picardie Jules Verne, Unité INSERM UMR 1247 GRAP Groupe de Recherche sur l'Alcool & les Pharmacodépendances

² Réseau national de recherche en alcoologie REUNIRA, France

³ Cognition Health Society Laboratory (C2S - EA 6291), University of Reims Champagne Ardenne, Reims, France.

⁴ Institut Universitaire de France, IUF, France

ont contribué de manière égale

* Pr Mickael Naassila, Université de Picardie Jules Verne, Centre universitaire de recherche en santé, Unité INSERM UMR 1247 GRAP Groupe de Recherche sur l'Alcool & les Pharmacodépendances, Chemin du Thil, 80025, Amiens. mickael.naassila@inserm.fr

Résumé : Le *binge drinking* constitue un enjeu majeur de santé publique chez les adolescents et les jeunes adultes, en particulier dans les populations étudiantes. Longtemps défini par des seuils quantitatifs de consommation, il apparaît aujourd'hui comme un comportement hétérogène, impliquant des dimensions multiples telles que la quantité d'alcool consommée, la vitesse d'ingestion, la recherche d'intoxication, les motivations à boire et la vulnérabilité addictive. Cette mise au point propose une lecture translationnelle du *binge drinking*, depuis les observations réalisées sur les campus universitaires jusqu'aux modèles animaux. Elle montre comment l'identification de plusieurs phénotypes comportementaux chez les étudiants a conduit à rechercher des profils comparables dans un modèle préclinique d'auto-administration opérante d'alcool chez le rat. La convergence entre les classifications humaines et animales, avec l'identification de profils allant des faibles consommateurs aux formes extrêmes de *binge drinking*, suggère que certaines dimensions fondamentales de la vulnérabilité addictive sont conservées entre espèces. Ces résultats renforcent la validité des modèles précliniques pour explorer les mécanismes neurobiologiques du *binge drinking* et ouvrent la voie à des stratégies de prévention plus personnalisées.

Mots-clés : *Binge drinking* ; alcoolisation ponctuelle importante ; recherche translationnelle ; étudiants ; modèles animaux ; phénotypes comportementaux ; vulnérabilité addictive ; auto-administration opérante ; vitesse de consommation ; trouble de l'usage d'alcool.

Abstract : Binge drinking is a major public health concern among adolescents and young adults, particularly in college-student populations. Traditionally defined by quantitative drinking thresholds, it is now increasingly viewed as a heterogeneous behavior involving multiple dimensions, including the amount of alcohol consumed, drinking speed, pursuit of intoxication, drinking motives and addictive vulnerability. This review provides a translational perspective on binge drinking, from observations made on university campuses to animal models. It shows how the identification of distinct behavioral phenotypes in college students led to the search for comparable profiles in a preclinical operant alcohol self-administration model in rats. The convergence between human and animal classifications, ranging from low-risk drinkers to extreme binge-drinking profiles, suggests that key dimensions of addictive vulnerability may be conserved across species. These findings strengthen the translational validity of preclinical models for investigating the neurobiological mechanisms of binge drinking and open new perspectives for more personalized prevention strategies.

Key-words : Binge drinking; heavy episodic drinking; translational research; college students; animal models; behavioral phenotypes; addictive vulnerability; operant self-administration; drinking speed; alcohol use disorder.

1. INTRODUCTION GÉNÉRALE

La recherche translationnelle vise à établir un dialogue continu entre les observations réalisées chez l'humain et les investigations mécanistiques menées dans les modèles expérimentaux, afin d'améliorer la compréhension des maladies, d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et de développer des stratégies de prévention plus efficaces. Dans le domaine des addictions, cette démarche représente un défi majeur en raison de la complexité des comportements de consommation et de l'influence des facteurs biologiques, psychologiques et environnementaux.

Le *binge drinking* constitue à cet égard un exemple particulièrement pertinent de recherche translationnelle. Initialement décrit dans les populations étudiantes comme un comportement de consommation excessif associé à de nombreuses conséquences sanitaires et sociales, il est progressivement devenu un objet d'étude privilégié permettant d'explorer les interactions entre vulnérabilité individuelle, développement cérébral, facteurs psychologiques et trajectoires addictives. Parallèlement, le développement de modèles animaux reproduisant certaines caractéristiques essentielles du *binge drinking* a permis d'explorer les mécanismes neurobiologiques sous-jacents et de tester expérimentalement des hypothèses difficiles à évaluer chez l'humain.

Cette démarche a notamment conduit au développement de modèles précliniques intégrant non seulement les quantités consommées mais également la vitesse de consommation, aujourd'hui considérée comme une dimension centrale du *binge drinking*(1,2). Ces modèles ont permis de démontrer que des alcoolisations massives répétées induisent des altérations cognitives, émotionnelles et neurobiologiques comparables à celles observées chez les jeunes *binge drinkers*, notamment au niveau de la mémoire, de la plasticité synaptique et du développement cérébral(3,4).

Cette revue illustre comment les échanges continus entre recherche clinique et préclinique ont profondément renouvelé notre compréhension du *binge drinking*. Nous montrerons notamment comment l'identification de phénotypes comportementaux chez les étudiants a conduit à rechercher puis à retrouver des profils comparables dans des modèles animaux, offrant ainsi un exemple particulièrement abouti de démarche translationnelle appliquée aux comportements addictifs (Figure 1).



Figure 1. Évolution conceptuelle du *binge drinking*. Représentation schématique de l'évolution du concept de *binge drinking*, depuis les premières définitions fondées sur des seuils quantitatifs (OMS) jusqu'aux approches multidimensionnelles intégrant la vitesse de consommation, les motivations, les vulnérabilités individuelles et les méthodes de classification non supervisées. Cette évolution a conduit à l'identification de plusieurs profils comportementaux chez l'humain puis dans les modèles animaux, ouvrant la voie à des stratégies de prévention et d'intervention plus personnalisées.

2. LES BINGE DRINKERS NE SONT PAS TOUS LES MEMES : VERS LA RECONNAISSANCE D'UNE HÉTÉROGÉNÉITÉ COMPORTEMENTALE

Pendant de nombreuses années, les recherches consacrées au *binge drinking* ont reposé sur une approche relativement simple consistant à comparer des groupes de *binge drinkers* à des groupes de consommateurs modérés ou de non-consommateurs. Cette stratégie a permis d'identifier de nombreux facteurs associés au *binge drinking*, notamment une impulsivité plus élevée, une plus forte recherche de sensations, des difficultés de régulation émotionnelle, une vulnérabilité anxieuse ou dépressive accrue ainsi que diverses altérations cognitives. Toutefois, ces travaux reposaient implicitement sur l'idée que les *binge drinkers* constituaient une population relativement homogène.

Or, dès les premières études détaillées consacrées aux caractéristiques psychologiques des jeunes consommateurs d'alcool, plusieurs observations ont suggéré que cette hypothèse était probablement réductrice. En effet, les différences observées entre les individus appartenant à un même groupe de *binge drinkers* apparaissaient souvent aussi importantes que celles observées entre *binge drinkers* et consommateurs modérés.

Certains sujets semblaient principalement attirés par la recherche de sensations et les effets stimulants de l'alcool, tandis que d'autres rapportaient davantage une consommation destinée à réduire leur anxiété, à gérer un état émotionnel négatif ou à faciliter leurs interactions sociales. Ces observations suggéraient déjà que des mécanismes psychologiques différents pouvaient conduire à des comportements de consommation extérieurement similaires.

Cette idée n'était pas totalement nouvelle dans le champ de l'alcoologie. Dès les années 1980, Cloninger avait proposé que les troubles liés à l'usage d'alcool puissent résulter de mécanismes étiologiques distincts et avait décrit différents profils de vulnérabilité reposant notamment sur les dimensions de personnalité(5). Bien que développée initialement dans le contexte de la dépendance alcoolique, cette conceptualisation a progressivement trouvé un écho dans les recherches consacrées aux formes plus précoces et moins sévères de consommation excessive, notamment chez les adolescents et les jeunes adultes.

Bien avant l'utilisation d'approches de classification multidimensionnelles, plusieurs travaux avaient déjà suggéré l'existence d'une hétérogénéité importante parmi les étudiants présentant un comportement de *binge drinking*. En particulier, Gierski et collaborateurs ont montré que les *binge drinkers* pouvaient être subdivisés en plusieurs profils de personnalité distincts reposant sur les dimensions tempéramentales de Cloninger, avec des caractéristiques rappelant les typologies classiques de l'alcoolodépendance(6).

Par la suite, les travaux de Conrod et collaborateurs ont contribué à renforcer cette vision en identifiant plusieurs profils de personnalité associés à des risques différents de consommation problématique de substances(7). Ces auteurs ont notamment mis en évidence le rôle de dimensions telles que la recherche de sensations, l'impulsivité, l'anxiété-sensibilité et le désespoir (*hopelessness*) dans les trajectoires addictives précoces. Ces travaux ont ouvert la voie à une conception plus individualisée des comportements de consommation, selon laquelle différents facteurs psychologiques peuvent conduire à des patterns de consommation apparemment similaires.

Cette hétérogénéité est également apparue à travers les modèles motivationnels de la consommation d'alcool. Cooper a proposé dès les années 1990 que les individus puissent consommer de l'alcool pour des raisons fondamentalement différentes, distinguant notamment les motivations liées au renforcement positif (recherche de plaisir, de sensations ou de convivialité) des motivations liées au renforcement négatif (réduction du stress, de l'anxiété ou d'autres affects négatifs) (8). Cette distinction a profondément influencé les recherches ultérieures en montrant que deux individus consommant des quantités comparables d'alcool pouvaient en réalité poursuivre des objectifs psychologiques très différents.

Les approches développementales ont par la suite confirmé cette complexité. Castellanos-Ryan et collaborateurs ont montré que certaines trajectoires de consommation étaient préférentiellement associées à des profils caractérisés par une impulsivité élevée et une forte recherche de sensations, alors que d'autres semblaient davantage liées à des difficultés émotionnelles ou à des vulnérabilités psychopathologiques préexistantes(9). Ces résultats suggéraient que les comportements de consommation excessive observés au cours de l'adolescence et du début de l'âge adulte pouvaient correspondre à des trajectoires développementales distinctes.

Nos propres travaux ont progressivement conduit à des conclusions similaires. En étudiant les caractéristiques psychologiques associées au *binge drinking* chez les étudiants universitaires, nous avons observé que les *binge drinkers* présentaient en moyenne davantage de recherche de nouveauté, moins de persistance et une moindre autodétermination que les consommateurs modérés(6). Toutefois, l'analyse détaillée des profils individuels révélait une variabilité importante qui ne pouvait être expliquée par les seuls niveaux de consommation. Certains sujets apparaissaient principalement caractérisés par des traits d'impulsivité et de recherche de sensations, tandis que d'autres présentaient davantage de difficultés émotionnelles ou des profils motivationnels différents.

Cette hétérogénéité a également été observée à travers les métacognitions associées à l'alcool. Les métacognitions correspondent aux croyances que les individus développent concernant les effets de l'alcool sur leurs émotions et leurs processus cognitifs. Certaines personnes considèrent par exemple que l'alcool facilite la gestion du stress ou améliore leur humeur, tandis que d'autres lui attribuent des effets sur le contrôle des pensées ou sur les interactions sociales. Dans une étude menée auprès de plus de 1 600 étudiants universitaires, nous avons montré que ces métacognitions

étaient étroitement associées aux niveaux de consommation et aux comportements de *binge drinking*(10). Là encore, les résultats suggéraient que des individus présentant des comportements de consommation comparables pouvaient reposer sur des mécanismes psychologiques très différents.

Cette hétérogénéité s'étend également aux facteurs émotionnels, cognitifs et biologiques associés au *binge drinking*. Plusieurs travaux ont montré que les dimensions d'impulsivité, les difficultés de régulation émotionnelle, certaines croyances métacognitives concernant l'alcool ainsi que des facteurs génétiques tels que le polymorphisme Val66Met du gène BDNF contribuent différemment aux diverses composantes du *binge drinking*, notamment à la vitesse de consommation et à l'intensité des épisodes d'alcoolisation massive (10–12) (Figure 2).

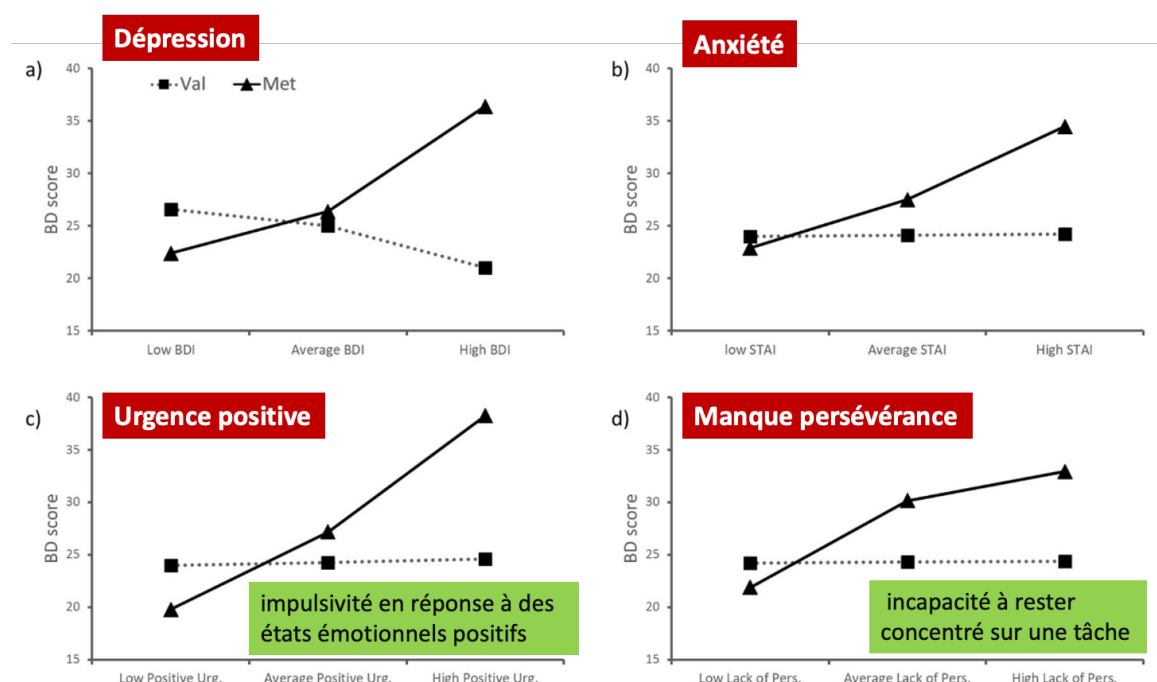


Figure 2. Effet modérateur du polymorphisme Val66Met du gène BDNF sur les relations entre (a) les symptômes dépressifs évalués par le Beck Depression Inventory (BDI), (b) l'anxiété état mesurée par le State-Trait Anxiety Inventory (STAI), (c) l'urgence positive et (d) le manque de persévérance, et l'intensité du *binge drinking* (score BD).

Progressivement, l'ensemble de ces observations a conduit à remettre en question les approches traditionnelles fondées sur des comparaisons entre groupes. Lorsque des individus très différents sont regroupés sous une même étiquette diagnostique ou comportementale, une partie importante de la variabilité individuelle est inévitablement masquée. Cette limite est aujourd'hui bien reconnue dans de nombreux domaines des neurosciences et de la psychiatrie, où les approches centrées sur l'individu tendent progressivement à compléter les approches catégorielles classiques.

Au-delà des définitions historiques reposant essentiellement sur les quantités consommées et les seuils d'alcoolémie, plusieurs auteurs ont récemment souligné la nécessité d'adopter une vision plus intégrative du *binge drinking* (13). Cette approche a contribué à faire émerger l'idée que le *binge drinking* ne constitue pas un comportement homogène mais recouvre plusieurs profils distincts de consommateurs. Dans le prolongement direct de cette conceptualisation, André et collaborateurs ont développé un modèle statistique original permettant d'identifier plusieurs phénotypes de *binge drinking* au sein d'une population étudiante à partir d'une approche multidimensionnelle intégrant les caractéristiques de consommation et les facteurs physiologiques associés (14). La question se pose désormais de savoir si ces différents phénotypes comportementaux possèdent également des équivalents neurobiologiques et peuvent être retrouvés dans des modèles animaux de *binge drinking*. C'est précisément dans cette perspective translationnelle que s'inscrivent les travaux récents réalisés chez le rat.

3. LE *BINGE DRINKING* N'EST PAS UN COMPORTEMENT HOMOGÈNE : VERS UNE TAXONOMIE MULTIDIMENSIONNELLE

Longtemps, le *binge drinking* a été appréhendé comme un comportement relativement homogène, essentiellement défini par la consommation d'une quantité importante d'alcool au cours d'une même occasion. Cette approche, largement utilisée dans les études épidémiologiques, repose sur des seuils quantitatifs destinés à identifier les épisodes d'alcoolisation massive.

Toutefois, plusieurs auteurs ont souligné les limites de ces définitions centrées uniquement sur les quantités consommées. Dans une revue de référence, Maurage et collaborateurs ont proposé une conceptualisation intégrée du *binge drinking* reposant sur plusieurs dimensions complémentaires, incluant notamment la vitesse de consommation, la fréquence des épisodes, l'alternance entre intoxication et abstinence, ainsi que les conséquences physiologiques et psychologiques associées(13). Cette approche a marqué une évolution importante en suggérant que le *binge drinking* ne constitue pas une catégorie comportementale unique mais un ensemble de profils distincts partageant certaines caractéristiques communes.

Afin de mieux caractériser cette diversité, André et al. ont récemment développé un modèle statistique original fondé sur des analyses de classification non supervisées appliquées à une population étudiante (14). Cette approche intégrait simultanément plusieurs dimensions du *binge drinking*, notamment la fréquence des ivresses, la fréquence des épisodes et leur intensité. Les auteurs ont ainsi identifié quatre profils distincts de consommateurs, allant des sujets à faible risque jusqu'aux individus présentant des formes de *binge drinking* particulièrement sévères. Ces groupes différaient non seulement par leur niveau de consommation mais également par leur exposition aux conséquences négatives liées à l'alcool, notamment les épisodes d'amnésie alcoolique, les comportements à risque et les indicateurs précoces de perte de contrôle. Ces résultats ont conduit à proposer une vision dimensionnelle du *binge drinking*, envisagé non plus comme une catégorie unique mais comme un continuum de vulnérabilité au sein duquel certains individus présentent déjà des caractéristiques proches des premiers stades d'un trouble de l'usage d'alcool.

La possibilité même de rechercher des phénotypes de *binge drinking* chez l'animal repose sur le développement préalable d'un modèle opérant volontaire reproduisant simultanément une consommation élevée d'alcool et une vitesse d'ingestion suffisante pour atteindre des niveaux d'intoxication comparables à ceux observés chez les *binge drinkers* humains(1). La validité prédictive de ce modèle a ensuite été renforcée par sa sensibilité aux principaux traitements pharmacologiques utilisés dans le trouble de l'usage d'alcool, notamment le baclofène, la naltrexone, le nalméfène ou l'acamprosate(15).

Un autre argument majeur en faveur de la validité translationnelle du modèle de *binge drinking* opérant réside dans sa capacité à prédire les effets des traitements pharmacologiques utilisés dans le TUA. Plusieurs médicaments validés en clinique, notamment le baclofène, la naltrexone, le nalméfène, l'acamprosate ou encore le GHB, ont été évalués dans ce modèle(15)(Figure 3). De façon remarquable, leurs profils d'efficacité reproduisent largement ceux observés chez l'Homme. Ainsi, l'acamprosate réduit la consommation d'alcool mais n'altère ni la motivation à obtenir l'alcool ni la reprise de consommation après abstinence, tandis que la naltrexone diminue à la fois la consommation et les comportements associés à la rechute(Figure 4). Cette dissociation est particulièrement intéressante car elle reflète les observations cliniques montrant que l'acamprosate agit principalement comme un traitement de maintien de l'abstinence en retardant la première reconsommation, alors que la naltrexone est surtout efficace pour limiter les épisodes de consommation excessive et réduire le risque de retour à une consommation importante lors des rechutes (16). De même, le nalméfène, dont l'indication clinique vise spécifiquement la réduction de la consommation plutôt que le maintien de l'abstinence, présente dans ce modèle un profil pharmacologique cohérent avec son utilisation chez les patients. L'ensemble de ces résultats suggère que ce modèle ne possède pas seulement une validité de construit et une validité apparente élevées, mais également une forte validité prédictive, renforçant ainsi son intérêt pour l'évaluation préclinique de nouvelles stratégies thérapeutiques destinées au trouble de l'usage d'alcool.

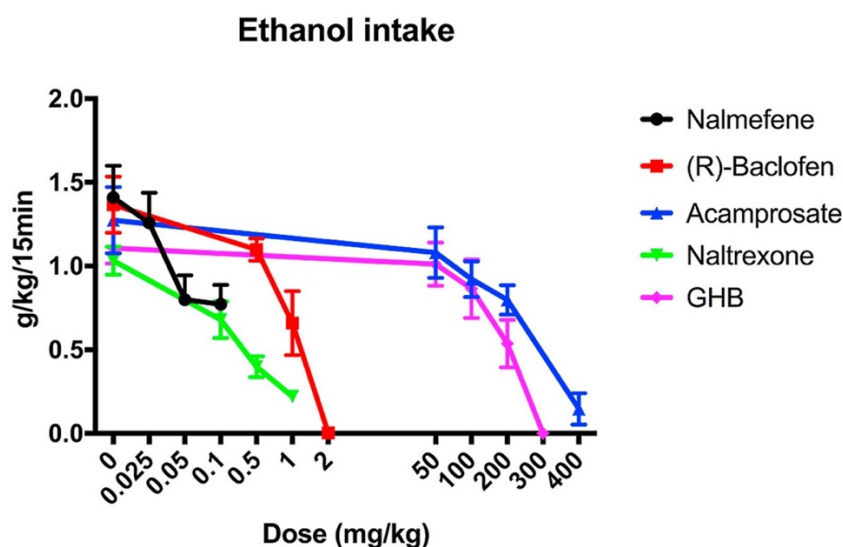


Figure 3. Relation dose-effet des différentes molécules : nalméfène, énantiomère du R-baclofène, acamprosate, naltrexone et oxybate de sodium (GHB) sur l'auto-administration opérante d'alcool exprimée en g d'éthanol pur consommé par kg de poids des rats Long Evans. Les doses administrées par voie intrapéritonéale sont exprimées en mg de molécule par kg de poids de l'animal. Les molécules ont été administrées 30 minutes avant la session de consommation d'alcool. Les animaux ont reçu plusieurs doses de molécules et au moins deux molécules, avec des périodes de mesure du comportement de consommation d'alcool sans injection pour permettre un retour à la ligne de base (consommation initiale).

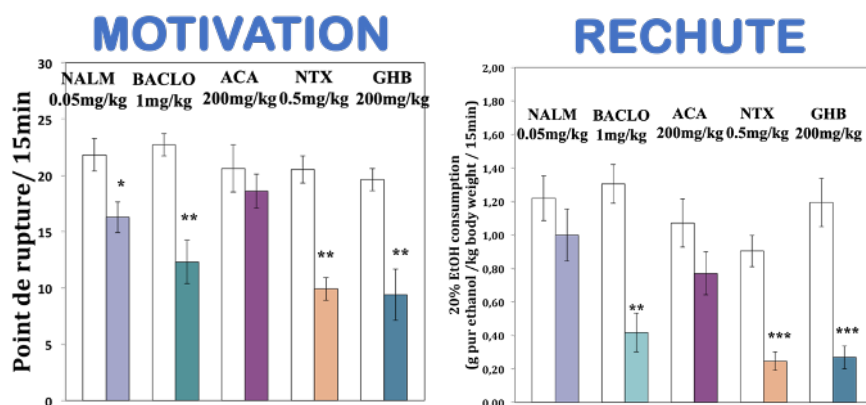


Figure 4. Effets des différentes molécules : nalméfène (NALM), énantiomère du R-baclofène (BACLO), acamprosate (ACA), naltrexone (NTX) et oxybate de sodium (GHB) sur la motivation et la rechute après abstinence dans le paradigme d'auto-administration opérante d'alcool chez les rats Long Evans. Les doses administrées par voie intrapéritonéale sont exprimées en mg de molécule par kg de poids de l'animal, et sont celles qui ont entraîné environ 50 % de diminution de la consommation d'alcool dans le test de la Figure 3. * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ et *** $P < 0,001$ comparativement à l'injection de solvant (valeur témoin du même groupe avant injection des molécules testées).

La validité prédictive du modèle est également illustrée par les résultats obtenus avec la N-acétylcystéine (N-AC), un modulateur de l'homéostasie glutamatergique aujourd'hui considéré comme un candidat thérapeutique prometteur dans les addictions. Dans notre modèle de *binge drinking* opérant, la N-AC réduit significativement la consommation volontaire d'alcool, diminue fortement la motivation à obtenir l'alcool dans un protocole à ratio progressif et atténue les comportements de recherche d'alcool en condition d'extinction (l'animal appuie sur le levier alors que l'alcool n'est plus délivré), considérés comme des corrélats comportementaux du craving (Figure 5). Plus remarquable encore, la N-AC réduit fortement la reprise de consommation après une période prolongée d'abstinence (animaux laissés dans leur cage d'hébergement sans remise en situation dans la chambre de comportement opérant), un contexte associé à un niveau élevé de craving (« incubation of craving »), alors qu'elle demeure inefficace après extinction, une situation dans

laquelle le craving est beaucoup plus faible car les animaux ont été habitués plusieurs jours à ne plus recevoir d'alcool dans la chambre de conditionnement opérant (17). Cette dissociation suggère que l'efficacité de la N-AC dépend du niveau de motivation pathologique à rechercher l'alcool et renforce l'idée qu'elle agit principalement sur les mécanismes neurobiologiques du craving. Ces résultats sont cohérents avec les données cliniques et précliniques montrant que la N-AC possède des propriétés anti-craving et anti-rechute dans plusieurs troubles addictifs. Ils illustrent également la capacité du modèle à identifier des traitements ciblant spécifiquement les processus motivationnels qui sous-tendent la rechute alcoolique.

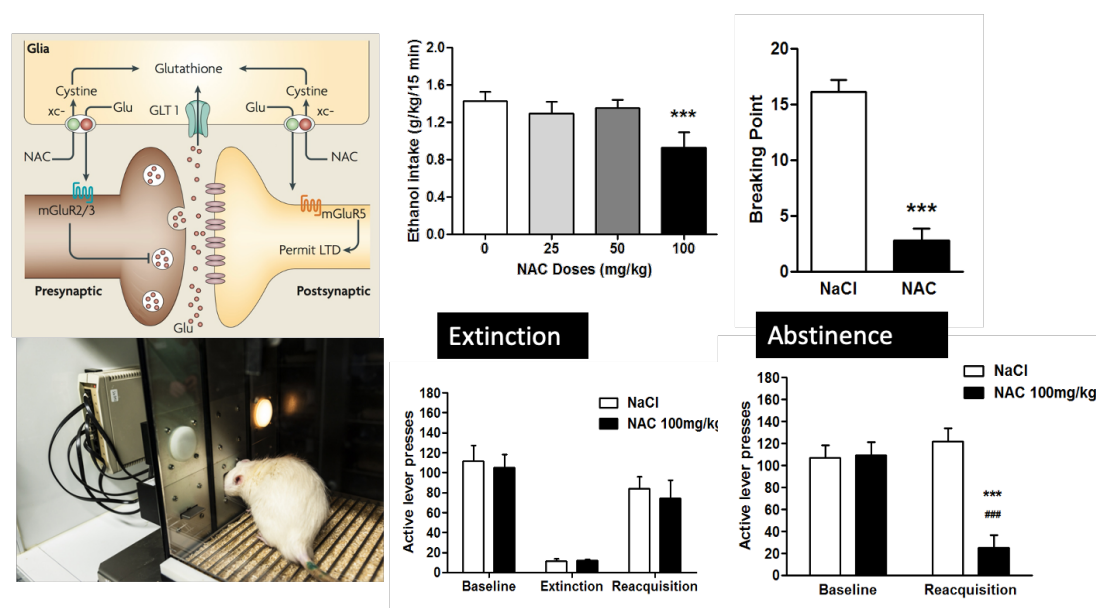


Figure 5. La N-acétylcystéine réduit préférentiellement les comportements associés à un fort craving dans un modèle opérant de binge drinking. Après plusieurs semaines d'auto-administration volontaire d'alcool, les rats ont reçu une injection aiguë de N-acétylcystéine (N-AC, 100 mg/kg) avant différents tests comportementaux évaluant les dimensions motivationnelles du trouble de l'usage d'alcool. La N-AC diminue significativement la consommation d'alcool, réduit la motivation à obtenir l'alcool dans un protocole à ratio progressif et atténue fortement les comportements de recherche d'alcool en condition d'extinction. En revanche, elle ne modifie pas la reprise de consommation après extinction répétée, une situation associée à un faible niveau de craving résiduel. À l'inverse, la N-AC réduit fortement la rechute après une période prolongée d'abstinence, condition connue pour induire une incubation du craving et un niveau élevé de motivation à rechercher l'alcool. Cette dissociation suggère que la N-AC agit principalement sur les mécanismes neurobiologiques du craving et de la rechute plutôt que sur les seuls comportements de consommation. Ces résultats illustrent également la capacité du modèle de binge drinking à discriminer différents états motivationnels associés au risque de rechute et renforcent sa validité translationnelle pour l'évaluation préclinique de nouveaux traitements du trouble de l'usage d'alcool.

L'hétérogénéité comportementale observée en clinique a récemment été reproduite dans un modèle préclinique de *binge drinking* opérant développé chez le rat Long-Evans (18). Dans cette étude, quarante mâles et quarante femelles ont été soumis pendant plusieurs mois à un protocole d'auto-administration opérante d'alcool reposant sur des sessions quotidiennes de quinze minutes. Une analyse de clustering non supervisée fondée sur deux dimensions centrales du *binge drinking*, à savoir la quantité d'alcool consommée et la vitesse de consommation, a permis d'identifier quatre groupes distincts. Le premier groupe, qualifié de « *Fast Bingers* », se caractérisait par une consommation importante d'alcool réalisée dans un délai particulièrement court. Le deuxième groupe, désigné sous le terme de « *Bingers* », consommait des quantités comparables mais à une vitesse significativement plus faible. Le troisième groupe, celui des « *Extreme Bingers* », présentait les niveaux de consommation les plus élevés de l'ensemble de la cohorte, associant quantité et rapidité de consommation. Enfin, un quatrième groupe de « *Low Drinkers* » regroupait les animaux consommant peu d'alcool et présentant les niveaux les plus faibles de comportements associés à l'addiction.

L'intérêt majeur de cette classification réside dans le fait qu'elle ne repose pas uniquement sur les quantités consommées mais également sur plusieurs dimensions comportementales associées au trouble de l'usage d'alcool. Les différents groupes ont ainsi été comparés sur des mesures de motivation pour obtenir l'alcool, de recherche d'alcool en son absence, de sensibilité aux indices environnementaux associés à la consommation, de rechute après abstinence et de résistance à la dévaluation de la récompense. Les trois groupes de *bingers* présentaient systématiquement des niveaux plus élevés que les *Low Drinkers* sur la plupart de ces critères. Plus particulièrement, les *Extreme Bingers* apparaissaient comme le phénotype le plus sévère, caractérisé par une persistance de la consommation malgré la diminution de la valeur motivationnelle de l'alcool. Cette résistance à la dévaluation est généralement considérée comme un marqueur de la transition entre un comportement dirigé vers un but et un comportement davantage contrôlé par des mécanismes habituels ou compulsifs, deux processus impliqués dans le développement des addictions.

La comparaison entre les résultats obtenus chez l'Homme et chez l'animal est particulièrement remarquable (Figure 6). Bien que les variables utilisées dans les deux études diffèrent partiellement, les classifications obtenues présentent des similarités frappantes. Dans les deux cas, on retrouve un groupe de faibles consommateurs, des profils intermédiaires caractérisés par des consommations importantes mais relativement contrôlées, ainsi qu'un sous-groupe plus restreint présentant les formes les plus sévères de *binge drinking*.

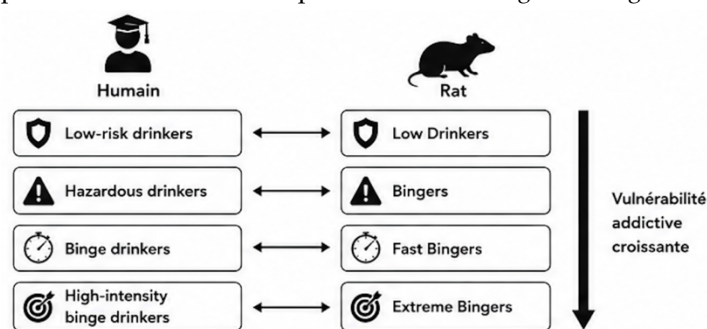


Figure 6. Taxonomie translationnelle du binge drinking. Correspondance entre les quatre profils comportementaux identifiés chez les étudiants universitaires (14) et ceux observés dans un modèle préclinique de binge drinking opérant chez le rat (18). Malgré des approches méthodologiques différentes, les analyses de classification révèlent une organisation remarquablement convergente des comportements de consommation. Les profils sont ordonnés selon une augmentation progressive de la vulnérabilité addictive, depuis

les faibles consommateurs jusqu'aux sujets présentant les formes les plus sévères de *binge drinking*.

Cette convergence translationnelle suggère que certaines dimensions fondamentales du *binge drinking* sont conservées à travers les espèces. Parmi celles-ci, la vitesse de consommation apparaît comme un paramètre particulièrement important. En effet, à quantité égale, une consommation plus rapide favorise l'obtention de concentrations sanguines d'alcool plus élevées et pourrait ainsi renforcer les effets neurobiologiques associés à l'intoxication alcoolique aiguë (Tableau 1).

Profil humain	Profil animal	Interprétation translationnelle
<i>Low-risk drinkers</i>	<i>Low Drinkers</i>	Faible consommation et faible vulnérabilité addictive
<i>Hazardous drinkers</i>	<i>Bingers</i>	Consommation élevée mais relativement contrôlée
<i>Binge drinkers</i>	<i>Fast Bingers</i>	Consommation rapide (« <i>front-loading</i> ») et recherche d'intoxication aiguë
<i>High-intensity binge drinkers</i>	<i>Extreme Bingers</i>	Association d'une consommation élevée, d'une forte vitesse d'ingestion et d'une vulnérabilité addictive maximale

Tableau 1 : Correspondances entre les profils de binge drinking identifiés chez l'humain et dans un modèle préclinique de binge drinking opérant chez le rat. Malgré des approches méthodologiques différentes, les analyses de classification révèlent une organisation remarquablement convergente des comportements de consommation. Cette concordance suggère l'existence de dimensions comportementales fondamentales du binge drinking conservées entre espèces et renforce la validité translationnelle du modèle animal.

Cette observation est cohérente avec les données accumulées au cours de la dernière décennie montrant que la rapidité d'ingestion constitue un facteur central du *binge drinking*. Dans le modèle opérant développé chez le rat, la vitesse de consommation apparaît comme un meilleur indicateur des conséquences comportementales associées au *binge drinking* que la seule quantité consommée(1). De manière convergente, les approches conceptuelles récentes considèrent désormais cette dimension comme l'un des critères fondamentaux permettant de caractériser la sévérité du *binge drinking* chez l'humain, la vitesse de consommation se reflétant notamment dans les épisodes d'ivresse, dont la fréquence constitue un facteur déterminant de sévérité(13)(14).

L'étude préclinique a également mis en évidence un rôle majeur du sexe biologique dans la distribution de ces différents profils (Figure 7). Les femelles étaient largement surreprésentées dans le groupe des *Extreme Bingers*, alors que les mâles étaient davantage représentés parmi les consommateurs modérés ou faibles. Les analyses complémentaires ont confirmé cette vulnérabilité accrue des femelles, qui présentaient une consommation plus importante, une vitesse de consommation plus élevée, une recherche d'alcool renforcée, des niveaux de rechute supérieurs après abstinence ainsi qu'un syndrome de sevrage plus marqué. Les femelles se distinguaient également par une moindre sensibilité à la dévaluation de la récompense, suggérant une plus grande propension au développement de comportements automatiques ou habituels. Ces observations rejoignent un nombre croissant de données cliniques indiquant que les femmes pourraient présenter une vulnérabilité particulière aux conséquences neurobiologiques et comportementales des alcoolisations massives répétées.

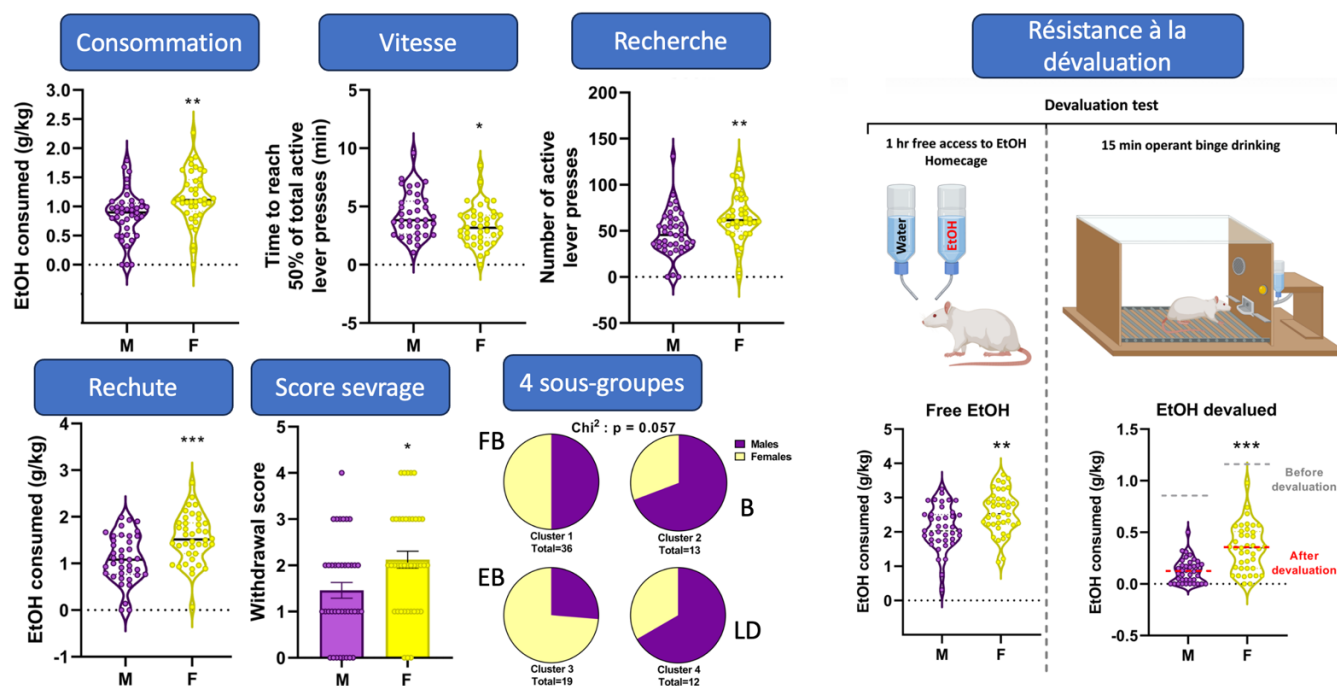


Figure 7. Sexe biologique et vulnérabilité au binge drinking. Représentation schématique de l'influence du sexe sur la distribution des profils de binge drinking. L'analyse de clustering sans supervision aboutit à l'existence de quatre sous-groupes de consommation selon le profil d'alcoolisation excessive : le cluster 1 des Fast Bingers (FB), le cluster 2 des Bingers (B), le cluster 3 des Extreme Bingers (EB) et le cluster 4 des Low Drinkers (LD). Les critères utilisés pour le clustering sont : la consommation au cours d'une session typique, la motivation à obtenir de l'alcool évaluée en ratio progressif, la recherche d'alcool (seeking) lors d'une session sans disponibilité de l'alcool mais avec maintien des indices conditionnés associés, la persistance de la réponse opérante lors d'une session avec délivrance d'alcool mais omission des indices conditionnés (cue omission, F), et enfin la rechute de consommation après 14 jours d'abstinence. Le score de sevrage (H) a été mesuré 13 jours après la dernière session de consommation, soit la veille de la session de rechute. Dans les diagrammes en violon, la ligne noire pointillée épaisse représente la médiane et les lignes colorées fines correspondent aux premier et troisième quartiles. Effectifs : FB, $n = 36$; B, $n = 13$; EB, $n = 19$; LD, $n = 12$. Les comparaisons statistiques ont été réalisées à l'aide d'une ANOVA à un facteur suivie d'un test post hoc de Tukey. $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$. Dans le modèle préclinique, les femelles sont surreprésentées dans le profil le plus sévère (« Extreme Bingers »), caractérisé par une

consommation élevée, une vitesse de consommation importante, une recherche accrue d'alcool, une plus forte rechute après abstinence et une moindre sensibilité à la dévaluation de la récompense.

Elles sont également cohérentes avec des travaux précliniques antérieurs montrant une vulnérabilité accrue des femelles aux altérations hippocampiques induites par les alcoolisations massives répétées au cours de l'adolescence. Ces différences semblent en partie médiées par les œstrogènes, qui potentialisent les effets délétères de l'alcool sur la plasticité synaptique hippocampique(19).

Pris ensemble, ces résultats soutiennent l'idée que le *binge drinking* ne constitue pas une entité homogène mais correspond à un ensemble de trajectoires comportementales distinctes. Cette vision dimensionnelle permet de mieux comprendre pourquoi certains individus évoluent progressivement vers des formes de consommation de plus en plus sévères tandis que d'autres maintiennent des usages excessifs mais relativement contrôlés. Elle ouvre également des perspectives importantes pour l'identification précoce des sujets les plus à risque de développer un trouble de l'usage d'alcool et pour le développement de stratégies de prévention ou d'intervention davantage adaptées aux différents profils de consommateurs.

4. CONCLUSION GÉNÉRALE: UNE ILLUSTRATION DE LA VALEUR DE LA RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

L'histoire récente de la recherche sur le *binge drinking* illustre parfaitement l'évolution des approches translationnelles en addictologie. Alors que les premières études se concentraient principalement sur la quantification des consommations et l'identification des conséquences cliniques associées, les travaux plus récents ont progressivement mis en évidence l'existence d'une importante hétérogénéité comportementale, psychologique et neurobiologique parmi les individus classés comme *binge drinkers*. L'un des résultats les plus remarquables présentés dans cette revue réside dans la convergence observée entre les approches humaines et précliniques. L'identification de quatre profils comportementaux chez les étudiants, puis l'observation de phénotypes comparables dans un modèle expérimental de *binge drinking* chez le rat, suggèrent que certaines dimensions fondamentales de la vulnérabilité addictive pourraient être conservées à travers les espèces. Cette observation renforce la validité translationnelle des modèles animaux et ouvre la voie à l'étude mécanistique de processus difficilement accessibles chez l'humain.

Au-delà de la simple description de comportements de consommation, cette approche permet désormais d'envisager le *binge drinking* comme un ensemble de trajectoires distinctes, associées à des niveaux différents de risque, de vulnérabilité neurobiologique et d'évolution vers un trouble de l'usage d'alcool. Elle s'inscrit pleinement dans le mouvement actuel vers une médecine et une prévention plus personnalisées, fondées sur l'identification précoce des sujets les plus à risque.

Cette trajectoire scientifique illustre également comment les observations réalisées chez les étudiants ont progressivement orienté le développement de modèles expérimentaux de plus en plus sophistiqués. Ces modèles ont permis d'identifier plusieurs mécanismes neurobiologiques impliquant notamment les récepteurs NMDA et la sous-unité GluN2B (3), les mécanismes épigénétiques dépendants d'HDAC2 (20), les processus neuro-inflammatoires (21,22), ainsi que les altérations dopaminergiques associées à la prise de décision et aux différences liées au sexe (23,24). En retour, ces découvertes précliniques contribuent aujourd'hui à affiner les modèles conceptuels du *binge drinking* humain et à identifier de nouvelles cibles pour la prévention et l'intervention précoce.

Plus largement, cet exemple illustre la capacité de la recherche translationnelle à faire émerger de nouveaux cadres conceptuels en intégrant les données issues de l'épidémiologie, de la psychologie, des neurosciences cliniques et des modèles expérimentaux. Dans le domaine des addictions, où la compréhension des mécanismes de vulnérabilité demeure un enjeu majeur, le dialogue entre les observations réalisées chez l'humain et les investigations menées chez l'animal apparaît plus que jamais indispensable pour faire progresser la prévention, le diagnostic et les interventions futures.

5. RÉFÉRENCES

1. Jeanblanc J, Sauton P, Jeanblanc V, Legastelois R, Echeverry-Alzate V, Lebourgeois S, et al. Face validity of a pre-clinical model of operant binge drinking: just a question of speed. *Addiction Biology*. 2018 Jun. doi:10.1111/adb.12631
2. Jeanblanc J, Rolland B, Gierski F, Martinetti MP, Naassila M. Animal models of binge drinking, current challenges to improve

- face validity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2018 May. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.05.002 PubMed PMID: 29738795.
3. Silvestre de Ferron B, Bennouar KE, Kervern M, Alaux-Cantin S, Robert A, Rabiant K, et al. Two Binges of Ethanol a Day Keep the Memory Away in Adolescent Rats: Key Role for GLUN2B Subunit. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2016 Jan;19(1):pyv087. doi:10.1093/ijnp/pyv087 PubMed PMID: 26254123.
4. Smith KW, Gierski F, Andre J, Dowell NG, Cercignani M, Naassila M, et al. Altered white matter integrity in whole brain and segments of corpus callosum, in young social drinkers with binge drinking pattern. *Addiction Biology*. 2017 Dec;22(2). doi:10.1111/adb.12332 PubMed PMID: 26687067.
5. Cloninger CR. A Systematic Method for Clinical Description and Classification of Personality Variants. *Arch Gen Psychiatry*. 1987 Jun;44(6):573. doi:10.1001/archpsyc.1987.01800180093014 PubMed PMID: 3579504.
6. Gierski F, Benzerouk F, Wever E De, Duka T, Kaladjian A. Cloninger ' s Temperament and Character Dimensions of Personality and Binge Drinking Among College Students. Vol. 41. 2017;41(11):1970–9. doi:10.1111/acer.13497
7. Conrod PJ, Stewart SH, Comeau N, Maclean AM. Efficacy of Cognitive–Behavioral Interventions Targeting Personality Risk Factors for Youth Alcohol Misuse. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*. 2006 Dec;35(4):550–63. doi:10.1207/s15374424jccp3504_6
8. Cooper ML. Motivations for alcohol use among adolescents: Development and validation of a four-factor model. *Psychol Assess*. 1994 Jun;6(2):117–28. doi:10.1037/1040-3590.6.2.117
9. Castellanos-Ryan N, Parent S, Vitaro F, Tremblay RE, Séguin JR. Pubertal development, personality, and substance use: A 10-year longitudinal study from childhood to adolescence. *J Abnorm Psychol*. 2013 Aug;122(3):782–96. doi:10.1037/a0033133
10. Gierski F, Spada MM, Fois E, Picard A, Naassila M, M V der L. Positive and negative metacognitions about alcohol use among university students: Psychometric properties of the PAMS and NAMS French versions. [Internet]. 2015 Aug. doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.06.003 PubMed PMID: 26094183.
11. Benzerouk F, Djerada Z, Naassila M, Barrière S, Kaladjian A, Gierski F. Role of Impulsivity and Emotion Dysregulation Dimensions on Core Characteristics of Binge Drinking among University Students. *Psychol Belg*. 2022 Dec 22;62(1):286–96. doi:10.5334/pb.1167
12. Benzerouk F, Gierski F, Lannoy S, Barrière S, Schmid F, Papillon CA, et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism moderates the relationship between impulsivity, negative emotions, and binge drinking intensity in university students. *Alcohol and Alcoholism*. 2023 Sep 9;58(5):505–11. doi:10.1093/alcalc/agad043
13. Maurage P, Lannoy S, Mange J, Grynberg D, Beaunieux H, Banovic I, et al. What We Talk About When We Talk About Binge Drinking: Towards an Integrated Conceptualization and Evaluation. *Alcohol and Alcoholism*. 2020 Aug 14;55(5):468–79. doi:10.1093/alcalc/agaa041 PubMed PMID: 32556202.
14. André J, Diouf M, Martinetti MP, Ortelli O, Gierski F, Fürst F, et al. A new statistical model for binge drinking pattern classification in college-student populations. *Front Psychol*. 2023 Jul 17;14. doi:10.3389/fpsyg.2023.1134118
15. González-Marín MC, Lebourgeois S, Jeanblanc J, Diouf M, Naassila M. Evaluation of alcohol use disorders pharmacotherapies in a new preclinical model of binge drinking. *Neuropharmacology*. 2018 Sep;140:14–24. doi:10.1016/j.neuropharm.2018.07.015
16. Maisel NC, Blodgett JC, Wilbourne PL, Humphreys K, Finney JW. Meta-analysis of naltrexone and acamprosate for treating alcohol use disorders: when are these medications most helpful? *Addiction*. 2013 Feb;108(2):275–93. doi:10.1111/j.1360-0443.2012.04054.x PubMed PMID: 23075288.
17. Jeanblanc J, Soyer A, Naassila M. Female rats are more vulnerable to binge drinking behavior in an operant self-administration paradigm: implication for transition to alcohol use disorders. *Biol Sex Differ*. 2026 Apr 29;17(1):91. doi:10.1186/s13293-026-00912-x
18. Rabiant K, Antol J, Naassila M, Pierrefiche O. Sex difference in the vulnerability to hippocampus plasticity impairment after binge-like ethanol exposure in adolescent rat: Is estrogen the key? *Addiction Biology*. 2021. doi:10.1111/adb.13002
19. Drissi I, Deschamps C, Fouquet G, Alary R, Peineau S, Gosset P, et al. Memory and plasticity impairment after binge drinking in adolescent rat hippocampus: <sc>GluN2A</sc> / <sc>GluN2B NMDA</sc> receptor subunits imbalance through <sc>HDAC2</sc>. *Addiction Biology*. 2020 May 6;25(3):e12760. doi:10.1111/adb.12760
20. Deschamps C, Uyttersprot F, Debris M, Marié C, Fouquet G, Marcq I, et al. Anti-inflammatory drugs prevent memory and hippocampal plasticity deficits following initial binge-like alcohol exposure in adolescent male rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022 Jul;239(7):2245–62. doi:10.1007/s00213-022-06112-w PubMed PMID: 35314896.
21. Debris M, Deschamps C, Martin M, Zabijak L, Ouriemi M, Ropiquet M, et al. The frequency of binge-like ethanol exposure bidirectionally regulates hippocampal mGlu-LTD via synaptic mechanisms and this effect is reversed by minocycline. *Neuropharmacology*. 2026 Apr;287:110836. doi:10.1016/j.neuropharm.2026.110836
22. Sauton P, Jeanblanc J, Benzerouk F, Gierski F, Naassila M. Sex-specific decision-making impairments and striatal dopaminergic changes after binge drinking history in rats. *Front Pharmacol*. 2023 Jan;14. doi:10.3389/fphar.2023.1076465
23. Jeanblanc J, Sauton P, Houdant C, Fernandez Rodriguez S, de Sousa SV, Jeanblanc V, et al. Sex-related differences in the efficacy of Baclofen enantiomers on self-administered alcohol in a binge drinking pattern and dopamine release in the core of the nucleus accumbens. *Front Pharmacol*. 2023 Mar 16;14. doi:10.3389/fphar.2023.1146848