

PERSPECTIVE DE RECHERCHE

Hétérogénéité des troubles de l'usage d'alcool : pour une approche multidimensionnelle et translationnelle unifiée entre modélisation préclinique et études cliniques

Sébastien Carnicella^{1,*}, Cécile Gaudart¹, Lucie Pennel^{1,2,3}, Yvan Vachez¹ et Maurice Dematteis^{1,2,*}

1) Inserm, U1216, Univ. Grenoble Alpes, Grenoble Institut des Neurosciences, Grenoble 38000, France.

2) Univ. Grenoble Alpes ; CHU Grenoble Alpes, Service de Pharmacologie-Addictologie, 38000, Grenoble, France.

3) Univ. de Bordeaux ; Laboratoire Sanpsy CNRS UMR 6033; CH Charles Perrens, 33076 Bordeaux

* Sébastien Carnicella : sebastien.carnicella@inserm.fr ; Maurice Dematteis : MDematteis@chu-grenoble.fr

Résumé : Contexte. Le trouble de l'usage de l'alcool (TUA) constitue un enjeu majeur de santé publique, mais les avancées thérapeutiques restent insuffisantes malgré des décennies de recherche. Les pharmacothérapies disponibles montrent une efficacité clinique modeste et hétérogène, révélant un décalage persistant entre résultats précliniques prometteurs et réalité clinique. **Méthodes.** Cet article propose une revue narrative et conceptuelle articulant données cliniques et précliniques, afin d'examiner l'hypothèse selon laquelle l'hétérogénéité intra-catégorielle des TUA, inhérente au caractère polythétique des diagnostics catégoriels, expliquerait en partie ces échecs de translation. **Résultats.** Trois axes sont développés. Le premier décrit la diversité des mécanismes cliniques et neurobiologiques sous-tendant les TUA, ainsi que les interactions complexes entre facteurs individuels et environnementaux. Le deuxième examine les limites de validité translationnelle des modèles précliniques, en particulier autour du rôle de la dopamine, et du décalage entre l'homogénéité expérimentale animale et l'hétérogénéité clinique humaine, source d'un problème d'alignement ("orthogonalité") entre recherche fondamentale et clinique. Le troisième propose un cadre bidirectionnel : les modèles animaux permettent d'identifier des profils répondeurs orientant les essais cliniques, en retour, les données cliniques guident l'exploration des mécanismes neurobiologiques dans les modèles animaux (translation inverse). **Discussion.** Une approche dimensionnelle transdiagnostique (impulsivité, compulsivité, anxiété, dysrégulation émotionnelle, sommeil, craving, etc.), inspirée du cadre RDoC, apparaît plus pertinente qu'une approche catégorielle classique pour dépasser ces limites méthodologiques et translationnelles. **Conclusion.** Ce cadre dimensionnel unifié, en favorisant les allers-retours entre recherche préclinique et clinique, ouvre la voie à une meilleure compréhension physiopathologique des TUA et au développement de stratégies thérapeutiques personnalisées.

Mots-clés : Trouble de l'usage d'alcool - Recherche translationnelle - Modèles précliniques - Essais cliniques - Approche dimensionnelle unifiée.

Abstract : Background. Alcohol use disorders (AUD) represent a major public health issue, yet therapeutic advances remain insufficient despite decades of research. Available pharmacotherapies show modest and heterogeneous clinical efficacy, revealing a persistent gap between promising preclinical results and clinical reality. **Methods.** This article proposes a narrative and conceptual review articulating clinical and preclinical data, in order to examine the hypothesis that the intra-categorical heterogeneity of AUD, inherent to the polythetic nature of categorical diagnostic frameworks, partly explains these translational failures. **Results.** Three main axes are developed. The first describes the diversity of clinical and neurobiological mechanisms underlying AUD, as well as the complex interactions between individual and environmental factors. The second examines the limits of translational validity of preclinical models, particularly regarding the role of dopamine and the mismatch between experimental homogeneity in animal models and clinical heterogeneity in humans, a source of misalignment ("orthogonality") between basic and clinical research. The third approach provides a bidirectional framework: animal models can identify responder profiles that can guide clinical trials; in turn, clinical data can inform the targeted investigation of neurobiological mechanisms in animal models (reverse translation). **Discussion.** A dimensional, transdiagnostic approach (impulsivity, compulsivity, anxiety, emotional dysregulation, sleep disturbances, craving, etc.), inspired by the RDoC framework, appears more relevant than the categorical approach for overcoming these methodological and translational limitations. **Conclusion.** This unified dimensional framework, by fostering back-and-forth exchanges between preclinical and clinical research, paves the way for a better pathophysiological understanding of AUD and the development of individualised therapeutic strategies.

Key-words : Alcohol use disorder - Translational research - Preclinical models- Clinical trials - Unified dimensional approach.

1. INTRODUCTION

Le trouble de l'usage d'alcool (TUA) constitue un enjeu majeur de santé publique, caractérisé par une forte prévalence et un coût sociétal estimé exorbitant (1,2). Pourtant, les avancées thérapeutiques restent modestes et ce, malgré des décennies de recherche active sur le sujet.

Ceci contribue au fait que moins de 15 % des patients sont traités (3,4). Les taux d'abstinence à long terme sont relativement faibles en pratique clinique. Parmi les pharmacothérapies bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché et testées dans les modèles précliniques, telles que l'acamprosate, la naltrexone ou le disulfirame, l'efficacité en clinique s'avère très partielle, avec seulement un tiers des patients encore abstinent au bout d'un an et moins de 20 % au bout de quatre ans (5,6). Quant au nalméfène ou au baclofène qui sont indiqués dans la réduction de consommation,

les bénéfices sont moins importants que ceux obtenus dans les études précliniques ou cliniques. D'autre part, en fonction des patients, il existe une importante hétérogénéité de la réponse vis-à-vis de ces traitements (6-12), si bien que la recherche actuelle vise à trouver des facteurs prédictifs de la réponse individuelle aux différents traitements. Plusieurs éléments peuvent contribuer à cette hétérogénéité et aux différences observées avec les études cliniques : i) la taille de l'effet thérapeutique des médicaments qui est d'autant plus grande que le niveau de consommation d'alcool est élevé (13) ; ii) la personnalisation de la dose des médicaments, notamment pour le baclofène (5,7,14) ; iii) les différences mécanistiques selon la sévérité et la durée d'évolution du TUA (15) et les vulnérabilités préexistantes ; iv) le décalage entre les études cliniques et la vraie vie (patients hypersélectionnés des essais cliniques *versus* patients polyconsommateurs et/ou comorbides notamment sur le plan psychiatrique ; durée des études courte pour une pathologie chronique récidivante) (16).

Pour rappel, les médicaments validés dans le TUA ont des modes d'action différents, impliquant différentes neurotransmissions (glutamatergique, gabaergique-B, opioïdique), avec par conséquent des bénéfices thérapeutiques susceptibles d'être différents selon les patients et les altérations biologiques qui sous-tendent leur TUA (5,17,18). Même s'il n'y a actuellement pas de preuve dans le TUA que l'association de plusieurs de ces médicaments serait plus efficace que l'administration d'un seul, il semble logique, à l'instar d'autres pathologies, que d'agir sur plusieurs cibles avec la bonne combinaison de molécules et le bon dosage puisse être bénéfique chez certains patients (19-22).

Ces différentes constations renvoient à une nécessaire approche personnalisée et soulignent le décalage persistant entre les avancées fondamentales issues des modèles précliniques et la réalité clinique (23,24).

Au-delà du fait que les modèles utilisés initialement étaient trop simplistes (25,26), nous proposons ici que l'une des raisons principales à ces échecs relatifs (27) résiderait dans l'hétérogénéité intra-catégorielle des TUA propre au caractère polythétique des référentiels diagnostiques. En effet, loin de constituer une entité homogène, au-delà des critères diagnostiques du DSM-5-TR qui permettent seulement d'identifier la présence d'un TUA et sa sévérité (28,29), les TUA sont associés à un ensemble d'altérations comportementales, cognitives, émotionnelles et sociales (30-32) qui peuvent s'exprimer de façons très diverses d'un patient à un autre, en raison d'interactions complexes entre traits individuels, comorbidités, facteurs environnementaux et produits.

Par conséquent, malgré un diagnostic commun, les mécanismes physiopathologiques sous-tendant les TUA peuvent différer selon les patients, ce qui devrait justifier des stratégies thérapeutiques différenciées et adaptées à chaque individu (32).

Dès lors, il paraît illusoire d'attendre d'une pharmacothérapie qu'elle traite l'ensemble des patients présentant un TUA sans distinction endophénotypique (33,34). Cette hétérogénéité diagnostique, la subjectivité des critères d'évaluation et la surutilisation des diagnostics catégoriels constituent des obstacles méthodologiques majeurs expliquant en partie les difficultés à prédire la réponse thérapeutique individuelle. Ils impacteraient considérablement les essais cliniques, y compris en psychiatrie dont les taux de réussite figurent parmi les plus faibles dans tous les domaines thérapeutiques (35).

Par conséquent, une approche catégorielle classique, fondée sur des seuils diagnostiques, apparaît insuffisante pour cet objectif de traitement, alors qu'une approche dimensionnelle, centrée sur des processus transdiagnostiques tels que l'impulsivité, la compulsivité, la dysrégulation émotionnelle, les altérations de la thymie, de la cognition et du sommeil, la douleur (32,36-42) ou encore le craving qui est lui-même un construit multidimensionnel (32,43-45), semble plus adéquate.

Au travers des modèles animaux, la recherche expérimentale, réductionniste par essence, a finalement devancé la recherche clinique dans cette nouvelle direction, contrainte notamment par son impossibilité à reproduire un syndrome issu d'une approche catégorielle. Les contraintes expérimentales actuelles, imposées par la nécessité statistique de limiter la variance, amènent à étudier l'effet d'une molécule sur un comportement particulier dans un groupe d'animaux relativement homogène, constituant ainsi une composante endophénotypique (46). Mais cette recherche expérimentale est souvent trop restrictive, au point d'en négliger les différences mâle-femelle. Les échecs de translation sont donc en

partie explicables par une forme d'orthogonalité, un problème d'alignement entre la recherche expérimentale et clinique, avec d'un côté des résultats obtenus dans un modèle animal qui reproduit un endophénotype dimensionnel souvent trop restreint qui seront ensuite éprouvés dans un essai clinique sur une catégorie qui est en fait très hétérogène (47). Nous pouvons donc au mieux prédire dans cette relation étriquée, qu'une molécule agit sur un sous-type spécifique de patients ciblant un dysfonctionnement psychobiologique bien particulier, sans savoir exactement quelle proportion de patients cela représenterait.

L'établissement de ponts entre modèles précliniques et cliniques suppose un rapprochement mutuel, fondé sur des études expérimentales orientées vers des endophénotypes homologues chez l'humain et l'animal, comme le proposent certaines initiatives telles que le RDoC (*Research Domain Criteria*) (38,48).

Nous pensons donc que cette approche dimensionnelle offre un cadre conceptuel propice au rapprochement des observations cliniques et des modèles expérimentaux, favorisant ainsi un meilleur alignement translationnel. L'objectif de cet article est d'explorer cette perspective, en articulant les données issues des études cliniques et des modèles précliniques autour d'une vision unifiée et dimensionnelle des TUA.

2. HETEROGENEITE DES TROUBLES DE L'USAGE D'ALCOOL : UNE REALITE CLINIQUE ET NEUROBIOLOGIQUE

Les TUA regroupent un ensemble très hétérogène de comportements problématiques et à risque (49), lié non seulement à un continuum dynamique dans la sévérité de ces troubles allant de l'usage au trouble de l'usage tel que le décrit le DMS-5-TR, mais également aux différentes dimensions du comportement qui peuvent être affectées ou non. Cette diversité sur le plan psychopathologique implique forcément une grande diversité sur le plan des mécanismes physiopathologiques. Cependant cette diversité psychopathologique et donc neurobiologique n'apparaît nullement dans les critères diagnostiques du trouble de l'usage (DSM-5) ou de la dépendance (CIM-11) (49,50). Ces critères évaluent la relation pathologique au produit, notamment en termes de conséquences fonctionnelles, comportementales. Or, même les modalités de consommation peuvent différer d'un patient à l'autre (ex binge drinking), pouvant contribuer à des différences de conséquences neurobiologiques, de trajectoires des patients, et sont elles-mêmes sous-tendues par des caractéristiques psychopathologiques différentes (51-55). D'ailleurs ces diversités cliniques avaient donné lieu à des typologies historiques (ex. Fouquet, Jellinek, Cloninger, Babor, Lesch), mais ces typologies étaient trop peu précises pour pouvoir cibler des approches thérapeutiques individualisées.

2.1. Une diversité de mécanismes

Les TUA ne peuvent être réduits mécaniquement à une simple progression linéaire allant de l'usage au trouble de l'usage. Les transitions de l'initiation vers un usage régulier, puis problématique et compulsif, repose sur des mécanismes distincts.

Prenons la motivation à consommer. Dans les phases initiales, elle peut être sous-tendue par un renforcement positif, associé à des effets hédoniques de type « liking » et/ou sociétaux, des effets finalement perçus comme bénéfiques, incitant à répéter ce comportement. Au niveau neurobiologique cela se traduira, par exemple, par une modification de la balance GABA/glutamate entraînant des effets désinhibiteurs et anxiolytiques, ainsi qu'un recrutement normal de la dopamine et des circuits de la récompense liés à ces processus de renforcement.

Mais progressivement, la consommation peut se retrouver dominée par des processus motivationnels différents, associée à un détournement (« hijacking ») des circuits de la récompense qui va s'exprimer à travers un « wanting » exacerbé, des dysfonctionnements dans les stratégies d'utilisation, avec une automatisation des comportements et une perte de contrôle. La motivation à consommer sera alors sous-tendue par la recherche d'un soulagement d'un état émotionnel négatif, notamment celui lié au sevrage et à la dysrégulation émotionnelle, constituant dès lors un renforcement cette fois-ci négatif. Cette dysrégulation émotionnelle s'installera d'autant plus facilement qu'il préexiste des vulnérabilités favorisant son expression (56-59). Sur le plan neurobiologique, les mécanismes impliqués deviennent progressivement dysfonctionnels. On observe notamment un système dopaminergique dont la fonctionnalité tonique est déficitaire, probablement associée à une fonctionnalité phasique anormalement forte et réactive, ainsi que des dérégulations des systèmes CRFergiques et opioïdiques associées notamment aux dimensions anxieuses et

dysphoriques (60-66). Quant à la transmission et l'homéostasie GABA/glutamate, elle est connue pour se modifier avec les consommations chroniques, et être brutalement déséquilibrée pendant le sevrage. Il en résulte également des effets pharmacologiques différents de l'alcool sur cet état pathologique (ex. tolérance, hyperréactivité postsynaptique, etc.) comparativement à un état non pathologique (67,68).

Ces transformations ne s'inscrivent d'ailleurs pas uniquement dans le cadre du passage d'un état normal vers un état pathologique, mais de façon plus large par une évolution des ressources adaptatives. L'usage de l'alcool peut par exemple initialement refléter une stratégie d'autorégulation émotionnelle voire d'automédication (69-72). Efficace dans un premier temps, l'exposition répétée à l'alcool va finalement accentuer différents dysfonctionnements et conduire à une dépendance, notamment psychique, caractérisée par une implication forte de la dysrégulation émotionnelle renforçant le caractère compulsif de la consommation (30-32,73).

2.2. Une diversité de dimensions diagnostiques et transdiagnostiques

Quels que soient les TUA ou les autres troubles de l'usage avec ou sans substance, lorsque leur sévérité atteint les critères de l'addiction, ils sont tous caractérisés par le même répertoire comportemental, avec une série de "C" facile à retenir : Craving (besoin Compulsif), Contrôle altéré, Consommations Compulsives qui Continuent malgré les Conséquences, Chronicité du trouble (30-32). Dans la compulsion, le sujet mène un Combat avec lui-même mais finit par Céder et Culpabilise. Ce répertoire stéréotypé est partagé par toutes les addictions ce qui implique des voies finales communes au niveau des neurocircuits, mais il ne constitue que la partie clinique visible de l'iceberg (32). Car au-delà du répertoire syndromique de l'addiction, de nombreuses autres dimensions peuvent être affectées : émotions (anxiété, dysrégulation émotionnelle, alexithymie), thymie, impulsivité, compulsivité, cognition (neurocognition, métacognition, cognition sociale), sommeil, etc (Tableau 1). Leur expression est favorisée par les vulnérabilités individuelles et socio-environnementales, et aggravée par les consommations, donnant ainsi une couleur clinique différente selon les sujets, selon la combinaison des dimensions affectées et de leur sévérité. Cette combinaison de dimensions transdiagnostiques propre à chaque sujet, constituant dès lors différents phénotypes neurobiologiques, suggère que les mécanismes qui vont favoriser le développement du processus addictif, son maintien et la rechute, diffèrent selon les patients (30-32).

Si la compulsivité apparaît comme une dimension majeure du processus addictif, la dysrégulation émotionnelle et l'impulsivité, qui sont des dimensions transdiagnostiques des différentes comorbidités psychiatriques, pourraient contribuer au passage d'une action orientée vers un objectif à une habitude, et aggraver la compulsivité (66). D'où l'importance de repérer ces dimensions chez les plus jeunes pour prévenir le développement d'une addiction et de les rechercher chez les patients pour avoir une action plus personnalisée, y compris dans les situations complexes (pathologies duelles, polyaddiction). Une déconstruction dimensionnelle sans a priori vis-à-vis des mécanismes sous-jacents permet de simplifier la lecture psychopathologique et de proposer des approches thérapeutiques pragmatiques fonctionnelles (32). Or les nombreux outils psychométriques disponibles pour explorer cette hétérogénéité individuelle sont peu utilisés dans la pratique clinique et insuffisamment intégrés dans les essais cliniques (Tableau 1).

L'efficacité globale modeste des pharmacothérapies du TUA rend d'autant plus essentielle la prise en compte de cette hétérogénéité individuelle, dans la mesure où certains médicaments du TUA peuvent agir sur des dimensions spécifiques telles que l'impulsivité ou la compulsion (74,75), ou être complétés de façon ciblée par d'autres approches thérapeutiques, pharmacologiques ou non (73-79).

	INVESTIGATIONS PRÉCLINIQUES	INVESTIGATIONS CLINIQUES
Consommation d'alcool Critères d'addiction	Choix entre bouteille d'éthanol et bouteille d'eau (EtOH two-bottle choice) Auto-administration d'éthanol (EtOH self-administration) dont le ratio progressif	Agenda de consommation / Evaluation écologique momentané (rétrospectif (TLFB), prospectif) Score AUDIT - Niveaux de risque de l'OMS Nombre de jours à forte consommation (> 60 g/j) Trouble de l'usage : critères du DSM-5 Dépendance : critères de la CIM-11
Craving	Test de recherche de l'alcool (seeking tests, extinction) Auto-administration d'éthanol (EtOH self-administration) dont le ratio progressif	Agenda (échelle numérique) - Évaluation écologique momentané (EMA) Echelle OCDS (Obsessive Compulsive Drinking Scale) Echelle ETIAM (Echelle temporelle d'évaluation de l'appétence à l'alcool) Motivations de consommation (ex QMB, EMCA, CEQ-F)
Symptômes de sevrage	Posture corporelle Rigidité de la queue	Critères du DSM-5, de la CIM-11 Score de Cushman Score CIVA-Ar (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol revised)
Anxiété Dysrégulation émotionnelle	Labyrinthe en croix sur-élevé (elevated plus-maze) Test d'anxiété du clair-obscur (light/dark avoidance) Test du champ ouvert (open field) Vocalisations ultrasoniques - Interactions sociales	Comorbidités psychiatriques (MINI : Mini International Neuropsychiatric Interview) Anxiété (ex. GAD-7, échelle HAD, inventaire de Beck) Dysrégulation émotionnelle (ex. échelle DERS-36)
Thymie	Test de la nage forcée Test de suspension par la queue Test de la préférence au sucrose	Comorbidités psychiatriques (MINI : Mini International Neuropsychiatric Interview) Dépression (ex. PHQ-9, échelle HAD, inventaire de Beck)
Impulsivité Attention	Tâche de temps de réaction en série à 5 choix (Modified 5-CSRTT) : attention et impulsivité Impulsivité cognitive et motrice Motivation liée à une récompense naturelle (ex saccharose)	Echelle BIS-11 (Barratt Impulsiveness Scale) Echelle UPPS (Urgency, Premeditation, Perseverance, Sensation Seeking) Attention - TDAH : échelles ASRS (Adult Self-Report Scale) et WURS-25 (Wender Utah Rating Scale) et DIVA (entretien diagnostique pour le TDAH chez l'adulte)
Compulsivité	Sessions de recherche d'alcool associée à des chocs électriques au niveau des pattes Adulération (amérison) de l'alcool par l'ajout de quinine	Echelle OCDS (Obsessive Compulsive Drinking Scale) Echelle CHIT-1 (Cambridge-Chicago Compulsivity Trait Scale)
Perception de la douleur	Plaque chauffante (Hot Plate) Test des filaments de Von Frey	Questionnaire concis de la douleur (version française du BPI: Brief Pain Inventory short form)
Sommeil	Electrocorticogramme Quantification des cycles circadiens	Agenda du sommeil - Index de sévérité de l'insomnie (ISI) Questionnaire PSQI (Indice de Qualité du Sommeil de Pittsburgh) Conséquence diurne : somnolence (échelle d'Epworth) Polygraphie de ventilation / polysomnographie nocturne

Tableau 1. Répertoire des dimensions transdiagnostiques évaluées en parallèle chez les animaux (modèles précliniques) et les patients. Le tableau présente un ensemble de dimensions transdiagnostiques pouvant être évaluées en parallèle chez l'animal et le patient, à l'aide de différents tests donnés ici à titre d'exemple. Abréviations : 5-CSRTT, Five-choice serial-reaction time task ; CEQ-F, Questionnaire sur l'Expérience de Craving, version française; CIM-11, Classification Internationale des Maladies, 11ème révision ; DERS-36, Difficulties in Emotion Regulation Scale-36 ; DSM-5, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition ; EMCA, Echelle de motivation à la consommation d'alcool ; GAD-7, Generalized Anxiety Disorder-7 ; HAD, Hospital Anxiety and Depression scale ; OMS, Organisation Mondiale de la Santé ; PHQ-9, Patient Health Questionnaire-9 ; QMB, Questionnaire des Motivations à Boire ; TDAH, Trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité ; TLFB, Time Line Follow Back.

2.3. Une interaction complexe entre individu et environnement

Le TUA ne se développe donc pas par un mécanisme unique, mais par des interactions dynamiques entre des vulnérabilités clinico-biologiques préexistantes, l'exposition au produit et le contexte socio-environnemental.

L'environnement

Le comportement d'un individu résulte de son interaction avec l'environnement. Dans le modèle biopsychosocial des addictions, l'environnement est le paramètre le plus important dans l'initiation des consommations (accès aux produits, âge d'initiation, habitudes familiales, normes sociales, pression des pairs, etc) (16,80). L'environnement peut être tantôt fragilisant et source de stress (précarité des conditions de vie, isolement, discrimination, violence, etc), tantôt protecteur (stabilité et soutien social, activités gratifiantes, etc) (81-83). L'environnement entretient les habitudes de vie, les routines et les conditionnements comportementaux qui sont des déterminants majeurs dans le maintien des consommations et les rechutes (84-87). Ainsi, deux individus avec les mêmes vulnérabilités préexistantes auront des trajectoires différentes selon leur environnement.

Les vulnérabilités individuelles

La génétique pèse pour environ 50% du risque addictif (88,89). Mais l'hérédité n'est cependant pas synonyme de fatalité. Comme pour d'autres pathologies, il s'agit d'une hérédité multigénique. Son expression dépend du contexte et peut être modulée par l'épigénétique, soit de manière négative (ex. rôle de l'environnement), soit de manière positive (ex. hygiène de vie, respect des besoins fondamentaux : manger, bouger, dormir) (90-94).

L'âge est un facteur déterminant, le cerveau en cours de maturation étant particulièrement vulnérable chez les sujets jeunes. Les adversités précoces chez l'enfant peuvent constituer un terrain de vulnérabilité pour des consommations futures (92). L'adolescence constitue une période à risque : début des consommations, modalité de consommation (ex. *binge drinking*), recherche de nouveauté, influences sociales, systèmes de récompense et limbiques sensibles, cortex préfrontal inhibiteur en cours maturation. Le risque de développer une dépendance est multiplié par 3-4 lorsque l'alcool est débuté tôt (< 14 ans versus ≥ 21 ans) (51,52, 95-97). Chez l'adulte et les sujets plus âgés, les changements cognitifs liés à l'âge peuvent réduire les capacités de régulation. D'autre part, l'alcool contribuerait à 57% des démences à début précoce (< 65 ans) (98, 99).

Le genre : hormis les éléments de vulnérabilité psychique, les modalités de consommation et les représentations sociales stigmatisantes de l'alcoolisme féminin, les femmes ont un risque supérieur de développer un TUA, même à un stade précoce ou à des niveaux de consommation plus faibles que les hommes (processus de télescopage). Elles développent aussi plus de conséquences somatiques que les hommes à quantité égale d'alcool pur consommée (100-104).

Le sommeil est une dimension majeure, indispensable pour restaurer le fonctionnement cognitif et émotionnel. Son altération précoce dans l'enfance est prédictive de consommations futures d'alcool à l'adolescence (105). Les troubles du sommeil sont très fréquents dans les TUA (l'alcool déstructure le sommeil) et constituent un facteur de vulnérabilité à tous les stades du processus addictif (initiation de l'usage notamment à visée hypnotique, maintien des consommations, rechute). Cette relation bidirectionnelle contribue à l'installation d'un cercle vicieux et doit être systématiquement prise en compte dans la prise en charge curative et préventive du TUA (106,107).

Les pathologies duelles (addictions associées aux pathologies psychiatriques) sont désormais la règle et concernent un large spectre de troubles psychiatriques (troubles neurodéveloppementaux (TND), troubles de la personnalité, troubles anxieux, stress post-traumatique, dépression, troubles bipolaires, troubles psychotiques) (108,109). Certains patients cumulent plusieurs troubles (par exemple, TUA, TND, psychotraumatisme, troubles de la personnalité), ce qui complique le tableau clinique, qualifié alors de complexe, ainsi que sa prise en charge : addiction et troubles psychiatriques s'aggravent mutuellement (cercle vicieux), l'adhésion au traitement diminue et le risque de rechute augmente. Dans ce contexte, comme présenté dans le paragraphe 2.2, une lecture dimensionnelle permet une approche pragmatique graduée qui permet d'agir de manière hiérarchisée sur les dimensions les plus problématiques afin de restaurer le contrôle comportemental. Les liens de causalité entre TUA et pathologies psychiatriques sont multiples. Mais l'usage répété d'un produit comme l'alcool chez une personne psychiquement vulnérable est de nature à accentuer les dérégulations préexistantes (émotions, thymie, impulsivité, compulsivité) et favoriser le passage de l'usage au trouble de l'usage (57). Si l'usage constitue au départ une stratégie d'adaptation sous-tendue par différents motifs personnels, sa répétition conduit à une maladaptation cognitive, émotionnelle et sociale (31,32,110). Il convient de noter que les neurocircuits affectés dans le TUA sont également impliqués dans les pathologies psychiatriques et la douleur chronique, ce qui peut expliquer à la fois la fréquence élevée des symptômes psychiques (notamment anxieux, dépressifs, et troubles du sommeil) et des douleurs chez ces patients, ainsi que l'existence de vulnérabilités communes (32, 111).

Les comorbidités somatiques liées au TUA, notamment les atteintes hépatiques et du microbiote intestinal, sont susceptibles d'affecter le fonctionnement cognitif et émotionnel des patients, et donc leur capacité de régulation émotionnelle et de contrôle comportemental (98, 112).

Au total, il existe clairement plusieurs phénotypes neurobiologiques des TUA et ils peuvent évoluer dans le temps chez un même individu.

3. LIMITES ET APPORTS DES MODELES PRECLINIQUES : VERS UNE MEILLEURE VALIDITE TRANSLATIONNELLE

L'étude de la neurobiologie des comportements addictifs constitue l'un des champs de recherche préclinique et clinique les plus actifs de ces dernières décennies dans le domaine des neurosciences et des troubles neuropsychiatriques.

Elle a été alimentée par de nombreux débats et hypothèses de travail qui se sont confrontées, s'incitant mutuellement à s'actualiser, à s'enrichir au fil de l'accumulation des données empiriques et à se perfectionner. Cette émulation scientifique s'est traduite par une évolution significative et variée des modèles animaux et précliniques, avec une avancée considérable de notre compréhension des mécanismes cérébraux ciblés pharmacologiquement par les différentes substances addictives, dont ceux impliqués dans les processus consommatoires et de renforcement (23).

Malgré des études précliniques solides fondées sur ces connaissances et fournissant des résultats prometteurs quant au potentiel thérapeutique de nombreuses molécules, la plupart d'entre elles ont échoué à franchir le cap des essais cliniques. Ce décalage persistant entre les avancées fondamentales issues des modèles précliniques et les échecs relatifs observés au niveau clinique, interroge donc sur la validité prédictive et translationnelle de ces différents modèles, comme le souligne fort justement le Pr Naassila dans ce numéro d'Alcoologie et Addictologie.

Parmi les différentes explications possibles, il nous semble important d'en souligner deux en particulier pour le cas des TUA, qui questionnent sur la pertinence de certains modèles utilisés historiquement et les approches réductionnistes inhérentes à nos modèles qui ne capturent pas la complexité de la phénoménologie clinique.

3.1. Du normal au pathologique : le cas de la dopamine

Parmi les différents exemples possibles, celui de la dopamine semble particulièrement représentatif de la problématique posée. En effet, identifiée très tôt comme un substrat majeur dans le TUA et des autres substances addictives de par son rôle central dans les processus motivationnels et de renforcement (113), la majorité des approches ciblant ce système ont donné des résultats décevants en clinique (114). Tout est parti des observations réalisées à la fin des années 1980, montrant que l'alcool, à l'instar des autres substances d'abus, induit une libération de dopamine dans le nucleus accumbens, structure clé du circuit de la récompense (115). Associé au fait que l'utilisation d'antagonistes ou d'agonistes dopaminergiques permettait de réduire une consommation modérée d'alcool dans des procédures d'auto-administration opérantes ou non (ex. consommation sans operandum, en cage de stabulation) à accès limité chez le rongeur (116, 117), ce constat a rapidement conduit à envisager le blocage ou la perturbation des processus de renforcement liés à l'alcool via la transmission dopaminergique comme stratégie thérapeutique (114, 118).

Mais consommer ou s'auto-administrer de l'alcool dans une procédure simple et de façon modérée ne rend compte que d'un processus de renforcement, de recherche et de prise d'alcool très différent de celui observé dans les TUA, dont les processus pathologiques sont sous-tendus par des mécanismes neurobiologiques et cellulaires fortement dérégulés. Rappelons-nous les réflexions de Georges Canguilhem sur l'état pathologique qui ne résulterait pas d'une simple déviation d'un état normal, mais de la mise en place d'un nouvel état, bien différent, avec ses propres règles (passage de l'homéostasie à l'allostasie) (61, 119). Ainsi chercher à inférer l'efficacité thérapeutique d'une molécule ou d'une autre approche à partir de la modélisation d'un "comportement normal" semble stérile, voire contre-productif.

A ce titre, l'élaboration de modèles de consommation excessive et chronique, qu'ils soient volontaires ou forcés, associés à des comportements évocateurs des symptômes de manque psychique (anxiété, dépression, apathie, etc.) et parfois physique (rigidité musculaire, hyperalgésie, etc.) a permis ensuite d'identifier que le développement de ces comportements, plus proches et caractéristiques des TUA, était plutôt associé chez le rongeur à une hypodopaminergie du circuit mésocorticolimbique comme démontré chez le patient (64,113,120-124). Point intéressant, une hypodopaminergie est également retrouvée au niveau du circuit nigrostrié lorsque la consommation d'alcool excessive devient compulsive (125).

Cet ensemble de données montre que les processus dopaminergiques qui sous-tendent le renforcement positif observé lors de l'initiation d'un usage diffèrent nettement de ceux impliqués dans la transition vers un renforcement négatif et la dérégulation des comportements de recherche et de prise d'alcool. Même si des questions demeurent quant aux mécanismes physiopathologiques impliquant la dopamine dans les TUA, cette meilleure compréhension permet d'orienter vers des pistes thérapeutiques probablement plus pertinentes. Plutôt que de chercher à bloquer un système dopaminergique déjà potentiellement déficitaire, et qui ne constitue d'ailleurs qu'une partie des systèmes dérégulés, il

apparaît plus pertinent de privilégier des approches restauratives, visant la stabilisation et la régulation de ce système ainsi que des autres systèmes impliqués (78,125-127).

A ce titre d'ailleurs, l'utilisation d'une courbe dose-réponse complète en auto-administration pour tester l'effet d'une molécule (122,128,129), plutôt que de se limiter à une seule concentration de la drogue concernée, permettrait d'éviter ce type d'écueil dans la recherche concernant les interventions dopaminergiques dans les modèles de consommation d'alcool, qu'il s'agisse d'antagonistes ou d'agonistes (**Figure 1**).

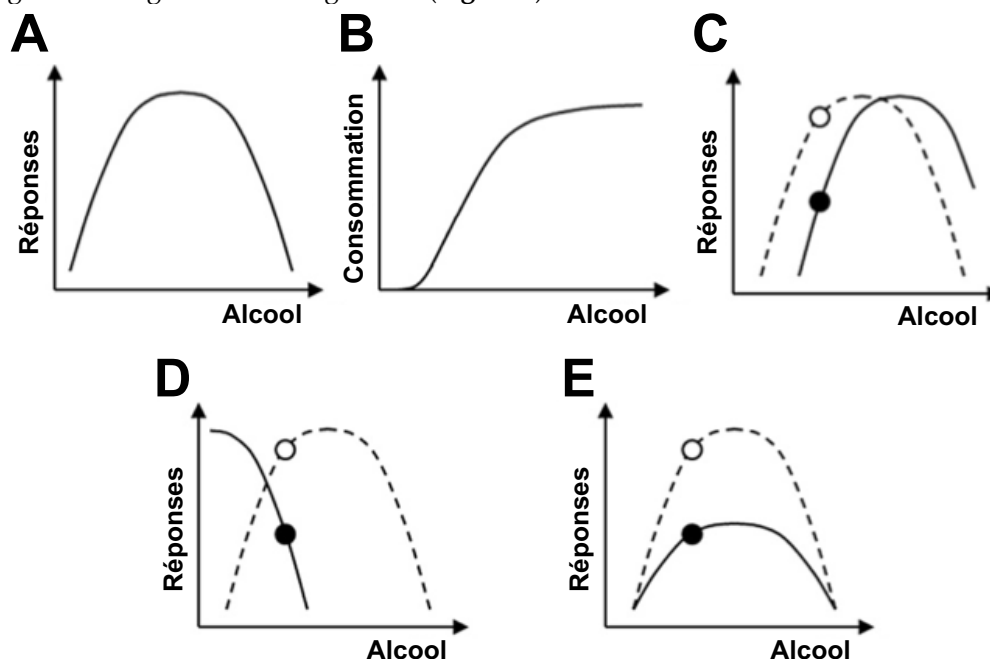


Figure 1. Illustration théorique d'une courbe d'auto-administration dose-réponse et de sa modulation par différentes interventions pharmacologiques. Nombre de réponses opérantes (A) et niveau de consommation d'alcool en fonction de sa dose (B). Tester l'effet d'une molécule, non pas sur une seule concentration d'alcool, mais sur une courbe dose-réponse complète (C-E), permet de déterminer si la réduction d'auto-administration induite par celle-ci (cercle blanc pour la condition contrôle, cercle noir pour la condition traitement) est due à une modification de la perception de l'effet renforçant de l'alcool en décalant cette courbe horizontalement, soit vers la droite (effet "antagoniste") (C), soit vers la gauche (effet "agoniste") (D), ou vers le bas (inhibition directe de l'effet renforçant) (E) ce qui permet de refléter une action bien plus spécifique sur les processus motivationnels qui lui sont associés. Figure adaptée de Barak et al., 2011 (122).

3.2. Homogénéité expérimentale contre hétérogénéité clinique

Même si cette évolution des modèles vers une approche plus physiopathologique s'avère essentielle, elle n'est pas suffisante. Il suffit de reprendre l'exemple du CRF décrit dans l'article du Pr Naassila.

Des résultats intéressants et probants ont ainsi été obtenus dans des modèles validés d'alcoolodépendance chez le rat. Le phénomène le plus frappant à souligner est que les antagonistes des récepteurs CRF1 réduisent la consommation d'alcool chez le rat uniquement lorsque celle-ci est excessive, "pathologique", et associée à une dérégulation des systèmes de stress (113,118,130). Mais ces effets prometteurs, pourtant associés à une pertinence physiopathologique forte, n'ont pas été retrouvés dans les essais cliniques menés jusqu'à aujourd'hui (131-133).

En effet, ces études précliniques ont été menées dans un contexte physiopathologique bien précis et étroitement lié au stress, avec un modèle d'induction de l'alcoolodépendance qui va produire malgré la variabilité biologique, des altérations somme toute similaires entre les animaux. L'étude de ces antagonistes n'a pas forcément été étendue à d'autres modèles ou à d'autres dimensions comportementales comme l'impulsivité, la compulsivité, ou à d'autres processus décisionnels.

Ces résultats indiquent simplement que les antagonistes CRF1 sont efficaces pour réduire une consommation excessive sous-tendue par une certaine altération de l'axe du stress, dans un modèle animal et comportemental bien particulier. Or la majorité des études cliniques vont se baser sur des populations de patients hétérogènes où le critère de jugement principal d'évaluation est une baisse de la consommation, prise de façon globale, sans stratification élaborée à partir d'hypothèses précises. Il est donc tout à fait possible que le blocage des récepteurs CRF1 ait eu un effet positif, mais uniquement sur une minorité de sujets, dont le phénotype correspond globalement au modèle étudié en préclinique. Cet éventuel bénéfice est invisible dans la moyenne des résultats, noyé au sein d'une large cohorte, faute d'indicateur ou de marqueurs psychopathologiques ou biologiques suffisamment précis pour repérer les sujets répondeurs. Le même raisonnement s'applique aux autres essais cliniques des TUA et des autres substances addictives, où il est difficile de définir le profil des patients répondeurs en l'absence d'un phénotypage clinique précis des participants.

De façon similaire, si l'on reprend l'exemple évoqué plus haut de l'hypodopaminergie striatale associée à une prise compulsive d'alcool, celle-ci n'aura probablement de valeurs que pour les patients dont le TUA comporte principalement une dimension compulsive marquée et sous-tendue par des altérations neurobiologiques similaires.

Réaliser un essai clinique sur un échantillon plus homogène et représentatif de cet état devrait ainsi conduire à des résultats plus significatifs, avec de meilleures chances de succès, que sur un échantillon même très large de sujets hétérogènes, avec la consommation d'alcool voire le TUA comme seul ou principal critère de jugement.

Nous serions donc peut-être véritablement "lost in translation", mais au sens premier du terme : un réel problème de traduction, une incompréhension dans nos façons respectives de tester le potentiel thérapeutique d'une molécule entre chercheurs et cliniciens (133).

Cela nous amène donc à la dernière partie : comment chercheurs fondamentaux et cliniciens pourraient-ils mieux s'aligner ? Quelle pourrait être, en quelque sorte, leur pierre de Rosette ? Comment opérationnaliser, à la fois en préclinique et en clinique, une vision ou une approche plus dimensionnelle que catégorielle, afin de mieux appréhender le potentiel thérapeutique d'une molécule dans les TUA, et in fine, de mieux le caractériser et l'associer à un sous-type spécifique de patients ?

4. VERS UN ALIGNEMENT TRANSLATIONNEL : POUR UNE APPROCHE DIMENSIONNELLE UNIFIEE ET DES STRATEGIES THERAPEUTIQUES PERSONNALISEES

Nous proposons qu'une des solutions envisageables soit une évaluation multidimensionnelle transdiagnostique des comportements associés aux TUA, à la fois dans les études précliniques et les essais cliniques (Figure 2).

Cette approche serait basée sur un phénotypage exhaustif des animaux et des sujets, incluant, au-delà des critères de consommation ou du craving, l'évaluation de dimensions telles que l'anxiété, la thymie, l'impulsivité (intolérance au délai, prise de risque, recherche de sensations ou de nouveauté, etc.), la compulsivité, la dysrégulation émotionnelle, ainsi que la présence de comorbidités ou de troubles fréquemment associés aux TUA, incluant les TND dont le trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H), les douleurs ou les troubles du sommeil, comme présenté dans le tableau 1. Cela implique, bien sûr, de rechercher le maximum de concordance entre les tests effectués chez l'animal et les mesures psychométriques chez l'homme.

L'objectif de cette approche est donc d'identifier et d'objectiver des sous-groupes précis de sujets au sein d'un large échantillon d'animaux et de patients. En termes de fonctionnement des sujets, il s'agit de comprendre les motivations de la consommation, le ou les rôles du produit et de ses modalités de consommation dans l'économie psychique des sujets (32,134-140).

Tester ensuite une molécule de façon longitudinale sur ce « screening » phénotypique chez l'animal, permettra de déterminer sur quelle(s) dimension(s) comportementale(s) elle peut agir efficacement et d'orienter ensuite les essais cliniques avec une stratégie de stratification plus efficace, en priorisant dans l'évaluation, les dimensions identifiées au cours de l'étape préclinique (recherche translationnelle, « benchtop-to-bedside »). Cette approche est également en

accord avec la recherche et le développement de biomarqueurs, circulant ou en imagerie, qui pourraient servir non seulement d'appui dans les suivis longitudinaux des essais cliniques (efficacité, observance, etc.), mais également refléter sur le plan biologique certains endophénotypes ou profils associés aux TUA (141,142).

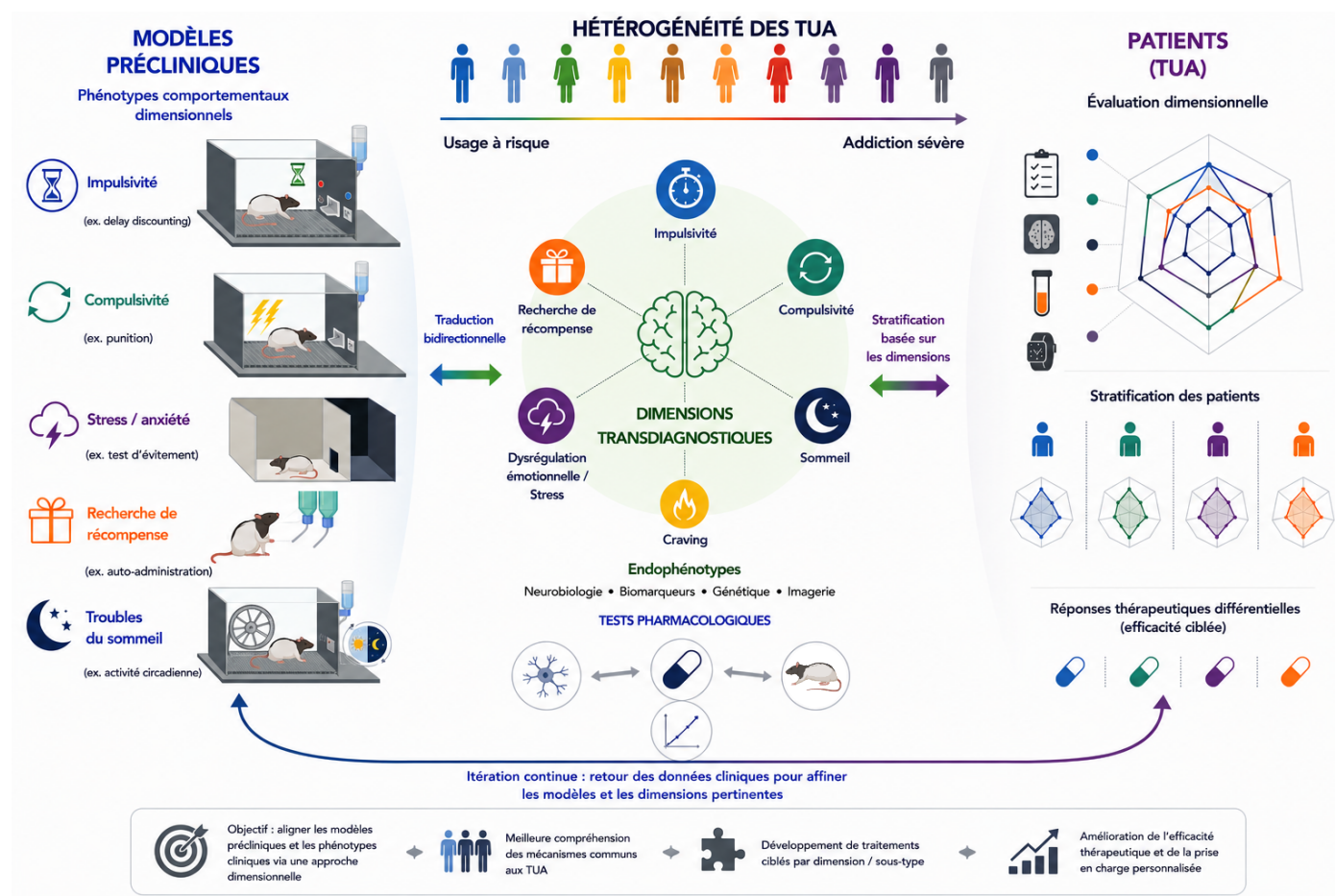


Figure 2. Modalités d'une recherche translationnelle bidirectionnelle par une approche dimensionnelle unifiée en recherche préclinique et clinique. Cette approche prend en compte l'hétérogénéité des troubles de l'usage d'alcool (TUA) et des individus. A l'aide d'un répertoire similaire de dimensions transdiagnostiques, elle permet de caractériser des profils de patients et d'animaux en fonction de leurs réponses aux traitements et de leur phénotypage dimensionnel. Dans un sens, les modèles précliniques permettent d'identifier et de caractériser sur le plan comportemental, biologique, etc., des animaux répondeurs à une molécule, et de tester dans les essais cliniques la pertinence des dimensions comportementales et des autres paramètres (ex. marqueurs biologiques prédictifs) associés à la réponse thérapeutique. Dans l'autre sens, à partir des données cliniques, cette approche permet de définir des profils de patients avec des réponses thérapeutiques différentielles, et d'explorer de manière ciblée dans les modèles précliniques les mécanismes neurobiologiques pouvant sous-tendre ces différences (recherche translationnelle inverse). Ce va-et-vient entre recherche préclinique et clinique par une approche unifiée est de nature à améliorer la compréhension physiopathologique des TUA et le développement de nouveaux traitements personnalisés.

A l'inverse, les données cliniques issues des activités de soins, des études observationnelles ou des essais cliniques peuvent permettre d'identifier des profils de patients avec des réponses thérapeutiques différentielles, et orienter la recherche expérimentale pour explorer les mécanismes neurobiologiques pouvant sous-tendre les différences de réponse thérapeutique (recherche translationnelle inverse, « bedside-to-benchtop research ») (23,41,143,144).

Comme pour le soin addictologique, cette modalité de recherche translationnelle relève d'une approche centrée sur le patient, et non plus sur le produit (145). Par une approche unifiée et des allers-retours itératifs entre recherche préclinique et clinique, cette stratégie est de nature à améliorer la compréhension physiopathologique des TUA et le développement de nouveaux traitements personnalisés.

Bien entendu, cette proposition de changement de paradigme doit s'inscrire dans une réflexion plus globale et intégrée concernant à la fois les modèles animaux et les essais cliniques, et ne peut être une solution en soi sans la prise en compte d'autres éléments cruciaux.

Il ne s'agit pas d'oublier pour autant les limites des modèles animaux, dont l'interprétation des effets doit rester prudente, en tenant compte de ce que chaque procédure est réellement en mesure de modéliser (26). Il s'agit également d'identifier clairement et de garder à l'esprit les déterminants psychobiologiques inhérents à chaque modèle animal et procédure comportementale : appétence pour l'alcool variable selon l'espèce, la souche, voire le fournisseur d'animaux (146) ; processus renforçants et motivationnels mis en jeu différemment selon la procédure utilisée pour l'induction et le maintien de la prise de boisson, etc. Il s'agirait donc dans l'idéal, au-delà d'une approche d'évaluation comportementale transversale, d'étendre et de confirmer l'effet potentiel d'une molécule dans différents modèles animaux (espèces, souches non-consanguines, consanguines sélectionnées pour leur préférence à l'alcool, etc.).

Parmi les autres déterminants essentiels décrits dans les paragraphes 2.2 et 2.3, figurent les interactions avec les différents éléments individuels, contextuels et socio-environnementaux : l'impact des facteurs sociaux sur la vulnérabilité à consommer de l'alcool ou d'autres substances dans différents modèles, le caractère anxiogène ou non de l'environnement (147-150), une première exposition à l'âge adulte ou à l'adolescence (période de vulnérabilité critique pour les addictions) ou encore les nombreuses comorbidités psychiatriques (108,109).

Cette approche incite aussi à reconsidérer l'usage des médicaments dans les TUA et plus largement dans les addictions et les pathologies psychiatriques, comme le propose l'initiative NBN (Neuroscience-based Nomenclature) (151,152). Dans cette démarche, les médicaments sont utilisés en fonction de leurs mécanismes d'action (pharmacodynamie), permettant de cibler les dimensions et endophénotypes préalablement identifiés, comme décrit dans le paragraphe 2.2 et le tableau 1. Cette approche constitue une pharmacologie comportementale, dimensionnelle personnalisée.

Ainsi, une approche plus globale, confrontant l'expérience d'une molécule ou d'une nouvelle stratégie thérapeutique à de multiples paramètres et situations permettra de mieux appréhender dans quelles situations et pour quels profils cette molécule peut se révéler efficace, en adéquation avec le développement d'une médecine personnalisée et intégrée, élément clé pour le traitement des TUA et des autres addictions.

Contribution des auteurs : Tous les auteurs ont contribué de manière significative à l'article. Tous les auteurs ont lu et accepté de publier cet article.

Sources de financements : INCA/IRESP à S.C. et Y.V., BBRF Narsad Young Investigator Grant 32240 à Y.V.

Liens et/ou conflits d'intérêts : Les auteurs déclarent l'absence de tout lien d'intérêt en relation avec ce manuscrit.

5. REFERENCES

- 1 - Kopp P. Le coût social des drogues : estimation en France. Observatoire Français des Drogues et des Tendances addictives (OFDT) Juillet 2023. https://www.ofdt.fr/sites/ofdt/files/2023-08/field_media_document-3235-doc_num--explnum_id-34082-.pdf
- 2 - Kopp PA. Le coût social des drogues licites et illicites en France. Bull Acad Natl Med. 2019 ; 203 (3-4), 193-200.
- 3 - Kranzler HR. Overview of Alcohol Use Disorder. Am J Psychiatry. 2023 ; 180(8):565-572.
- 4 - Han B, Jones CM, Einstein EB, Powell PA, Compton WM. Use of medications for alcohol use disorder in the US: Results from the 2019 national survey on drug use and health. JAMA Psychiatry. 2021 ; 78(8):922-924.

- 5 - Société Française d'Alcoologie (SFA). Mésusage de l'alcool : dépistage, diagnostic et traitement - D'après la méthode "Recommandations pour la pratique clinique". Version actualisée le 05 juin 2023. <https://sfalcoologie.fr/wp-content/uploads/RECOS-SFA-Version-2023-2.pdf>.
- 6 - Naassila M. Alcool & Santé - Lutter contre un fardeau à multiples visages. Dossier INSERM 2021. <https://www.inserm.fr/dossier/alcool-sante/>
- 7 - Rigal L, Sidorkiewicz S, Tréluyer JM, Perrodeau E, Le Jeunne C, Porcher R, Jaury P. Titrated baclofen for high-risk alcohol consumption: a randomized placebo-controlled trial in out-patients with 1-year follow-up. *Addiction*. 2020 ; 115(7):1265-1276.
- 8 - Agabio R, Saulle R, Rösner S, Minozzi S. Baclofen for alcohol use disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 ;1(1):CD012557.
- 9 - Palpacuer C, Laviolle B, Boussageon R, Reymann JM, Bellissant E, Naudet F. Risks and benefits of nalmefene in the treatment of adult alcohol dependence: a systematic literature review and meta-analysis of published and unpublished double-blind randomized controlled trials. *PLoS Med*. 2015 ; 12(12):e1001924.
- 10 - Aubin HJ, Dureau-Pournin C, Falissard B, Paille F, Rigaud A, Micon S, Pénichon M, Andersohn F, Truchi C, Blin P. Use of nalmefene in routine practice: results from a french prospective cohort study and a national database analysis. *Alcohol Alcohol*. 2021 ; 56(5):545-555.
- 11 - Hoffman M, Anton RF, Aldridge A. Participant demographic and baseline drinking factors can predict alcohol use disorder pharmacotherapy clinical trial completion and drinking outcomes. *Alcohol Clin Exp Res (Hoboken)*. 2026 ; 50(4):e70288.
- 12 - Wallach JD, Glick L, Gueorguieva R, O'Malley SS. Evidence of subgroup differences in meta-analyses evaluating medications for alcohol use disorder: An umbrella review. *Alcohol Clin Exp Res (Hoboken)*. 2024 ; 48(1):5-15.
- 13 - van den Brink W, Addolorato G, Aubin HJ, Benyamina A, Caputo F, Dematteis M, Gual A, Lesch OM, Mann K, Maremmani I, Nutt D, Paille F, Perney P, Rehm J, Reynaud M, Simon N, Söderpalm B, Sommer WH, Walter H, Spanagel R. Efficacy and safety of sodium oxybate in alcohol-dependent patients with a very high drinking risk level. *Addict Biol*. 2018 ; 23(4):969-986.
- 14 - Garbutt JC, Kampov-Polevoy AB, Pedersen C, Stansbury M, Jordan R, Willing L, Gallop RJ. Efficacy and tolerability of baclofen in a U.S. community population with alcohol use disorder: a dose-response, randomized, controlled trial. *Neuropsychopharmacology*. 2021 ; 46(13):2250-2256.
- 15 - Hermann D, Hirth N, Reimold M, Batra A, Smolka MN, Hoffmann S, Kiefer F, Noori HR, Sommer WH, Reischl G, la Fougère C, Mann K, Spanagel R, Hansson AC. Low μ -opioid receptor status in alcohol dependence identified by combined positron emission tomography and post-mortem brain analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2017 ; 42(3):606- 614.
- 16 - Volkow ND, Blanco C. Substance use disorders: a comprehensive update of classification, epidemiology, neurobiology, clinical aspects, treatment and prevention. *World Psychiatry*. 2023 ; 22(2):203-229.
- 17 - Soyka M, Rösner S. Modern pharmacotherapy guidance for treating alcohol use disorders. *Expert Opin Pharmacother*. 2025 ; 26(2):147-156.
- 18 - Caputo F, Vignoli T, Lungaro L, Costanzini A, Casabianca A, Caio G, Testino G, Addolorato G, De Giorgio R. Six approved drugs for alcohol use disorder: algorithms for their use according to the aims of treatment. *Alcohol Alcohol*. 2026 ; 61(5):agag052.
- 19 - Kim SG, Han BD, Park JM, Kim MJ, Stromberg MF. Effect of the combination of naltrexone and acamprosate on alcohol intake in mice. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2004 ; 58(1):30-36.
- 20 - Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, Gastfriend DR, Hosking JD, Johnson BA, LoCastro JS, Longabaugh R, Mason BJ, Mattson ME, Miller WR, Pettinati HM, Randall CL, Swift R, Weiss RD, Williams LD, Zweben A; COMBINE Study Research Group. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006 ; 295(17):2003-2017.
- 21 - Naglich AC, Lin A, Wakhlu S, Adinoff BH. Systematic review of combined pharmacotherapy for the treatment of alcohol use disorder in patients without comorbid conditions. *CNS Drugs*. 2018 ; 32(1):13-31.

- 22 - Mandaji JVG, Pozzolo Pedro MO, Leopoldo K, Pini Alemar J, Torales J, Ventriglio A, Castaldelli-Maia JM. Combination of drugs in the treatment of alcohol use disorder: A meta-analysis and meta-regression study. *Brain Sci.* 2025 ; 15(6):542.
- 23 - Venniro M, Banks ML, Heilig M, Epstein DH, Shaham Y. Improving translation of animal models of addiction and relapse by reverse translation. *Nat Rev Neurosci.* 2020 ; 21(11):625-643.
- 24 - Fischler PV, Soyka M, Seifritz E, Mutschler J. Off-label and investigational drugs in the treatment of alcohol use disorder: A critical review. *Front Pharmacol.* 2022 ; 13:927703.
- 25 - Carnicella S, Ron D, Barak S. Intermittent ethanol access schedule in rats as a preclinical model of alcohol abuse. *Alcohol.* 2014 ; 48(3):243-252.
- 26 - Sommer WH, Spanagel R. Behavioral Neurobiology of Alcohol Addiction: A decade of great challenges, new hopes, and hypes. *Curr Top Behav Neurosci.* 2025 ; 71:3-16.
- 27 - Nieto SJ, Donato S, Du H, Meredith LR, Baskerville WA, McManus KR, Magill M, Lopez MF, Becker HC, Ray LA. Translating medication effects for alcohol use disorder across preclinical, human laboratory, and clinical trial outcomes using meta-analysis. *Transl Psychiatry.* 2025 ; 15(1):250.
- 28 - Mannes ZL, Shmulewitz D, Livne O, Stohl M, Hasin DS. Correlates of mild, moderate, and severe Alcohol Use Disorder (AUD) among adults with problem substance use: Validity implications for DSM-5 AUD. *Alcohol Clin Exp Res.* 2021 ; 45(10):2118–2129.
- 29 - Miller AP, Kuo SI, Johnson EC, Tillman R, Brislin SJ, Dick DM, Kamarajan C, Kinreich S, Kramer J, McCutcheon VV, Plawecki MH, Porjesz B, Schuckit MA, Salvatore JE, Edenberg HJ, Bucholz KK, Meyers JL, Agrawal A; Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism (COGA). Diagnostic criteria for identifying individuals at high risk of progression from mild or moderate to severe alcohol use disorder. *JAMA Netw Open.* 2023 ; 6(10):e2337192.
- 30 - Dematteis M, Pennel L. Théories neurobiologiques de l'addiction. In : Reynaud M, Benyamina A, Aubin HJ, éditeurs. *Traité d'addictologie.* Paris : Lavoisier ; 2016. p. 56-71.
- 31 - Dematteis M, Pennel L, Dubreucq J, Giraud Baro É, Brousse G. Réhabilitation psychosociale des processus de maladaptation liés aux addictions : Place d'une réadaptation cognitivo-émotionnelle et sociale. in : Franck N, éditeur. *Traité de réhabilitation psychosociale, 2ème édition.* Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson. 2026. p. 808-818.
- 32 - Dematteis M, Pennel L. Du produit à la fonction : soins complexes en addictologie par une approche dimensionnelle fonctionnelle. *Ann Med Psychol.* 2018 ; 176(8):758-765.
- 33 - Hines LM, Ray L, Hutchison K, Tabakoff B. Alcoholism: the dissection for endophenotypes. *Dialogues Clin Neurosci.* 2005 ; 7(2):153-163.
- 34 - Salvatore JE, Gottesman II, Dick DM. Endophenotypes for alcohol use disorder: An update on the field. *Curr Addict Rep.* 2015 ; 2(1):76-90.
- 35 - Reiter JE, Nickels S, Nelson BW, Rainaldi E, Peng L, Doraiswamy PM, Kapur R, Abernethy A, Trister A. Increasing psychopharmacology clinical trial success rates with digital measures and biomarkers: Future methods. *NPP Digit Psychiatry Neurosci.* 2024 ; 2(1):7.
- 36 - Krueger RF, Bezdjian S. Enhancing research and treatment of mental disorders with dimensional concepts: toward DSM-V and ICD-11. *World Psychiatry.* 2009 ; 8(1):3-6
- 37 - Robbins TW, Gillan CM, Smith DG, de Wit S, Ersche KD. Neurocognitive endophenotypes of impulsivity and compulsivity: towards dimensional psychiatry. *Trends Cogn Sci.* 2012 ; 16(1):81-91.
- 38 - Cuthbert BN. The RDoC framework: facilitating transition from ICD/DSM to dimensional approaches that integrate neuroscience and psychopathology. *World Psychiatry.* 2014 ; 13(1):28-35.
- 39 - Bruno A, Iannuzzo F, Muscatello MRA. Comorbidity from a categorical to a transdiagnostic-dimensional approach: New perspectives for researchers and clinicians. *Clin Neuropsychiatry.* 2023 ; 20(1):7-8.
- 40 - Correll CU, Dombi ZB, Barabásky Á, Németh G, Brevig T, McIntyre RS. The Transdiagnostic Global Impression - Psychopathology scale (TGI-P): Initial development of a novel transdiagnostic tool for assessing, tracking, and visualising psychiatric symptom severity in everyday practice. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2024 ; 88:31-39.
- 41 - Carvalho S, Caumo W, Ferreira AR, Fernandes L, Leite J. Transdiagnostic approach in studying mental health conditions: the contribution of fundamental and translational brain research for precise interventions. *Front Hum Neurosci.* 2026 ; 20:1854546.

- 42 - Ivancandy/Getty, Spence M. Transdiagnostic frameworks - converging on mental health. *Nat. Mental Health*. 2026 ; 4:181-182.
- 43 - Tiffany ST, Wray JM. The clinical significance of drug craving. *Ann N Y Acad Sci*. 2012 Feb;1248:1-17.
- 44 - Huerta I, Arriaza T, Labbé S, Bustamante F, Cordero Vega M, Alvarado ME, Vergés A. Psychometric properties of the multidimensional alcohol craving scale in Chilean adult patients: Measurement invariance across age, gender, and type of treatment. *Int J Ment Health Addict*. 2026;1557-1874.
- 45 - Festa GM, Martinotti G, Lancia IS, Viggiani A, Busdraghi C. Comparative evaluation of recent tests for assessing craving in alcohol use disorder. *Eur Psychiatry*. 2026 ; 69(Suppl 1):S433-S434.
- 46 - van den Berg H. Evaluating the validity of animal models of mental disorder: from modeling syndromes to modeling endophenotypes. *Hist Philos Life Sci*. 2022 ; 44(4):59.
- 47 - Stanford SC. Some reasons why preclinical studies of psychiatric disorders fail to translate: What can be rescued from the misunderstanding and misuse of animal 'models'? *Altern Lab Anim*. 2020 ; 48(3):106-115.
- 48 - Anderzhanova E, Kirmeier T, Wotjak CT. Animal models in psychiatric research: The RDoC system as a new framework for endophenotype-oriented translational neuroscience. *Neurobiol Stress*. 2017 ; 7:47-56.
- 49 - Hasin DS, O'Brien CP, Auriacombe M, Borges G, Bucholz K, Budney A, Compton WM, Crowley T, Ling W, Petry NM, Schuckit M, Grant BF. DSM-5 criteria for substance use disorders: recommendations and rationale. *Am J Psychiatry*. 2013 ; 170(8):834-851.
- 50 - Organisation mondiale de la Santé. Classification internationale des maladies, 11e révision (CIM-11). Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2022.
- 51 - Bonomo YA, Bowes G, Coffey C, Carlin JB, Patton GC. Teenage drinking and the onset of alcohol dependence: a cohort study over seven years. *Addiction*. 2004 ; 99(12):1520-1528.
- 52 - Hingson RW, Zha W, White AM. Drinking beyond the binge threshold: Predictors, consequences, and changes in the US. *Am J Prev Med*. 2017 ; 52(6):717-727.
- 53 - Patrick ME, Azar B. High-intensity drinking. *Alcohol Res*. 2018 ; 39(1):49-55.
- 54 - Flayelle M, Lannoy S. Binge behaviors: Assessment, determinants, and consequences. *Addict Behav Rep*. 2021 ; 14:100380.
- 55 - Miller AP, Spychala KM, Slutske WS, Fromme K, Gizer IR. Binge drinking trajectories across adolescence and early adulthood: Associations with genetic influences for dual-systems impulsive personality traits, alcohol consumption, and alcohol use disorder *J Psychopathol Clin Sci*. 2025 ; 134(7):775-789.
- 56 - Jakubczyk A, Trucco EM, Kopera M, Kobyliński P, Suszek H, Fudalej S, Brower KJ, Wojnar M. The association between impulsivity, emotion regulation, and symptoms of alcohol use disorder. *J Subst Abuse Treat*. 2018 ; 91:49-56.
- 57 - Weiss NH, Kiefer R, Goncharenko S, Raudales AM, Forkus SR, Schick MR, Contractor AA. Emotion regulation and substance use: A meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2022 ; 230:109131.
- 58 - Stellern J, Xiao KB, Grennell E, Sanches M, Gowin JL, Sloan ME. Emotion regulation in substance use disorders: a systematic review and meta-analysis. *Addiction*. 2023 ; 118(1):30-47.
- 59 - Sloan ME, Stellern J, Xiao KB, Germeyer A, Gill K, Laputsina V, Mulsant BH, Ngoy A, Nguyen M, Tang VM, Sanches M, Gowin JL. Emotion regulation impairment across psychiatric disorders: a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2026 ; 16(1):386.
- 60 - Grace AA. The tonic/phasic model of dopamine system regulation and its implications for understanding alcohol and psychostimulant craving. *Addiction*. 2000 ; 95 Suppl 2:S119-128.
- 61 - Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*. 2001 ; 24(2):97-129
- 62 - Koob GF, Le Moal M. Addiction and the brain antireward system. *Annu Rev Psychol*. 2008 ; 59:29-53.
- 63 - Zhou Y, Kreek MJ. Alcohol: a stimulant activating brain stress responsive systems with persistent neuroadaptation. *Neuropharmacology*. 2014 ; 87:51-58.
- 64 - Volkow ND, Koob GF, McLellan AT. Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction. *N Engl J Med*. 2016 ; 374(4):363-371.
- 65 - Keiflin R, Pribut HJ, Shah NB, Janak PH. Ventral tegmental dopamine neurons participate in reward identity predictions. *Curr Biol*. 2019 ; 29(1):93-103.e3.

- 66 - Robbins TW, Banca P, Belin D. From compulsivity to compulsion: the neural basis of compulsive disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2024 ; 25(5):313-333.
- 67 - Ron D, Barak S. Molecular mechanisms underlying alcohol-drinking behaviours. *Nat Rev Neurosci.* ; 17(9):576-591.
- 68 - Dharavath RN, Pina-Leblanc C, Tang VM, Sloan ME, Nikolova YS, Pangarov P, Ruocco AC, Shield K, Voineskos D, Blumberger DM, Boileau I, Bozinoff N, Gerretsen P, Vieira E, Melamed OC, Sibille E, Quilty LC, Prevot TD. GABAergic signaling in alcohol use disorder and withdrawal: pathological involvement and therapeutic potential. *Front Neural Circuits.* 2023 ; 17:1218737.
- 69 - Robinson J, Sareen J, Cox BJ, Bolton J. Self-medication of anxiety disorders with alcohol and drugs: Results from a nationally representative sample. *J Anxiety Disord.* 2009 ; 23(1):38-45
- 70 - Turner S, Mota N, Bolton J, Sareen J. Self-medication with alcohol or drugs for mood and anxiety disorders: A narrative review of the epidemiological literature. *Depress Anxiety.* 2018 ; 35(9):851-860.
- 71 - Mc Hugh R, McBride O. Self-medicating low mood with alcohol use: Examining the role of frequency of alcohol use, quantity consumed and context of drinking. *Addict Behav.* 2020 ; 111:106557.
- 72 - Sequeda G, Durán-Rondón S, Acosta-López JE, Torres-Santos EA, Rivera-Porras D. Experiential avoidance and psychoactive substance use: systematic review. *Eur J Invest Health Psychol Educ.* 2026 ; 16(2):22.
- 73 - Koob GF. Drug Addiction: Hyperkatifeia/negative reinforcement as a framework for medications development. *Pharmacol Rev.* 2021 ; 73(1):163-201.
- 74 - Marti-Prats L, Belin-Rauscent A, Fouyssac M, Puaud M, Cocker PJ, Everitt BJ, Belin D. Baclofen decreases compulsive alcohol drinking in rats characterized by reduced levels of GAT-3 in the central amygdala. *Addict Biol.* 2021 ; 26(4):e13011.
- 75 - Grundinger N, Gerhardt S, Karl D, Mann K, Kiefer F, Vollstädt-Klein S. The effects of nalmefene on the impulsive and reflective system in alcohol use disorder: A resting-state fMRI study. *Psychopharmacology (Berl).* 2022 ; 239(8):2471-2489.
- 76 - Martinotti G, Andreoli S, Di Nicola M, Di Giannantonio M, Sarchiapone M, Janiri L. Quetiapine decreases alcohol consumption, craving, and psychiatric symptoms in dually diagnosed alcoholics. *Hum Psychopharmacol.* 2008 ; 23(5):417-424.
- 77 - Anton RF, Schacht JP, Voronin KE, Randall PK. Aripiprazole suppression of drinking in a clinical laboratory paradigm: Influence of impulsivity and self-control. *Alcohol Clin Exp Res.* 2017 ; 41(7):1370-1380.
- 78 - Martinotti G, Orsolini L, Fornaro M, Vecchiotti R, De Berardis D, Iasevoli F, Torrens M, Di Giannantonio M. Aripiprazole for relapse prevention and craving in alcohol use disorder: current evidence and future perspectives. *Expert Opin Investig Drugs.* 2016 ; 25(6):719-728.
- 79 - Ray LA, Meredith LR, Kiluk BD, Walthers J, Carroll KM, Magill M. Combined pharmacotherapy and cognitive behavioral therapy for adults with alcohol or substance use disorders: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020 ; 3(6):e208279.
- 80 - Kreek MJ, Nielsen DA, Butelman ER, LaForge KS. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nat Neurosci.* 2005 ; 8(11):1450-1457.
- 81 - Sinha R. Chronic stress, drug use, and vulnerability to addiction. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 ; 1141:105-130.
- 82 - Sahani V, Hurd YL, Bachi K. Neural underpinnings of social stress in substance use disorders. *Curr Top Behav Neurosci.* 2022 ; 54:483-515
- 83 - Sinha R. Stress and substance use disorders: risk, relapse, and treatment outcomes. *J Clin Invest.* 2024 ; 134(16):e172883.
- 84 - Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci.* 2005 ; 8(11):1481-1489
- 85 - Vandaele Y, Ahmed SH. Habit, choice, and addiction. *Neuropsychopharmacology.* 2021 ; 46:689-698
- 86 - Kitzing RH Jr, Gardner JA, Moran M, Celkos C, Fasano N, Linares E, Muthee J, Royzner G. Habits and routines of adults in early recovery from substance use disorder: Clinical and research implications from a mixed methodology exploratory study. *Subst Abuse.* 2023 Feb ; 17:11782218231153843. d
- 87 - Kozanian OO, Nedelescu H, Kufahl PR, Mayford M, Weiss F. Compulsive alcohol seeking and relapse: Central role of conditioning factors associated with alleviation of withdrawal states by alcohol. *Br J Pharmacol.* 2022 ; 179(17):4330-4343.

- 88 - Deak JD, Miller AP, Gizer IR. Genetics of alcohol use disorder: a review. *Curr Opin Psychol.* 2019 ; 27:56-61.
- 89 - Zhou H, Gelernter J. Human genetics and epigenetics of alcohol use disorder. *J Clin Invest.* 2024 ; 134(16):e172885.
- 90 - Robison AJ, Nestler EJ. Transcriptional and epigenetic mechanisms of addiction. *Nat Rev Neurosci.* 2011 ; 12(11):623-637
- 91 - Nestler EJ, Lüscher C. The molecular basis of drug addiction: Linking epigenetic to synaptic and circuit mechanisms. *Neuron.* 2019 ; 102(1):48-59.
- 92 - Winter JJ, Rodríguez-Acevedo KL, Dittrich M, Heller EA. Early life adversity: Epigenetic regulation underlying drug addiction susceptibility. *Mol Cell Neurosci.* 2023 ; 125:103825.
- 93 - Gerring ZF, Thorp JG, Treur JL, Verweij KJH, Derks EM. The genetic landscape of substance use disorders. *Mol Psychiatry.* 2024 ; 29(11):3694-3705.
- 94 - Bogdan R, Hatoum AS, Johnson EC, Agrawal A. The Genetically Informed Neurobiology of Addiction (GINA) model. *Nat Rev Neurosci.* 2023 ; 24(1):40-57.
- 95 - Grant BF, Dawson DA. Age at onset of alcohol use and its association with DSM-IV alcohol abuse and dependence: results from the National Longitudinal Alcohol Epidemiologic Survey. *J Subst Abuse.* 1997 ; 9:103-110.
- 96 - DeWit DJ, Adlaf EM, Offord DR, Ogborne AC. Age at first alcohol use: a risk factor for the development of alcohol disorders. *Am J Psychiatry.* 2000 ; 157(5):745-750.
- 97 - Hingson RW, Heeren T, Winter MR. Age at drinking onset and alcohol dependence: age at onset, duration, and severity. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006 ; 160(7):739-746.
- 98 - Dematteis M, Pennel L. Alcool et neurologie. *Presse Med.* 2018 ; 47(7-8 Pt 1):643-654.
- 99 - Schwarzsinger M, Pollock BG, Hasan OSM, Dufouil C, Rehm J; QalyDays Study Group. Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008-13: a nationwide retrospective cohort study. *Lancet Public Health.* 2018 ; 3(3):e124-e132.
- 100 - Cook M, Pennay A, Caluzzi G, Cooklin A, MacLean S, Riordan B, Torney A, Callinan S. Examining gender in alcohol research: A systematic review of gender differences in how men and women are studied in alcohol research. *Int J Drug Policy.* 2025 ; 138:104763.
- 101 - White AM. Gender differences in the epidemiology of alcohol use and related harms in the United States. *Alcohol Res.* 2020 ; 40(2):01.
- 102 - Filstead WJ. Gender Differences in the onset and course of alcoholism and substance abuse. *Alcoholism Treatment Quarterly.* 1984 ; 1:1:125-132
- 103 - Brady KT, Randall CL. Gender differences in substance use disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 1999 ; 22(2):241-252.
- 104 - Hitzemann R, Bergeson SE, Berman AE, Bubier JA, Chesler EJ, Finn DA, Hein M, Hoffman P, Holmes A, Kisby BR, Lockwood D, Lodowski KH, McManus M, Owen JA, Ozburn AR, Panthagani P, Ponomarev I, Saba L, Tabakoff B, Walchale A, Williams RW, Phillips TJ. Sex differences in the brain transcriptome related to alcohol effects and alcohol use disorder. *Biol Psychiatry.* 2022 ; 91(1):43-52
- 105 - Wong MM, Brower KJ, Fitzgerald HE, Zucker RA. Sleep problems in early childhood and early onset of alcohol and other drug use in adolescence. *Alcohol Clin Exp Res.* 2004 ; 28(4):578-587.
- 106 - Dematteis M, Pennel L. Addictions et sommeil. In : Reynaud M, Benyamina A, Aubin HJ, éditeurs. *Traité d'addictologie.* Paris : Lavoisier ; 2016. p. 161-176.
- 107 - Koob GF, Colrain IM. Alcohol use disorder and sleep disturbances: a feed-forward allostatic framework. *Neuropsychopharmacology.* 2020 ; 45(1):141-165.
- 108 - Uhlhaas PJ, Davey CG, Mehta UM, Shah J, Torous J, Allen NB, Avenevoli S, Bella-Awusah T, Chanen A, Chen EYH, Correll CU, Do KQ, Fisher HL, Frangou S, Hickie IB, Keshavan MS, Konrad K, Lee FS, Liu CH, Luna B, McGorry PD, Meyer-Lindenberg A, Nordentoft M, Öngür D, Patton GC, Paus T, Reininghaus U, Sawa A, Schoenbaum M, Schumann G, Srihari VH, Susser E, Verma SK, Woo TW, Yang LH, Yung AR, Wood SJ. Towards a youth mental health paradigm: a perspective and roadmap. *Mol Psychiatry.* 2023 ; 28(8):3171-3181.
- 109 - Castillo-Carniglia A, Keyes KM, Hasin DS, Cerdá M. Psychiatric comorbidities in alcohol use disorder. *Lancet Psychiatry.* 2019 ; 6(12):1068-1080.
- 110 - Calvey T. The extended evolutionary synthesis and addiction: the price we pay for adaptability. *Prog Brain Res.* 2017 ; 235:1-18.

- 111 - Dematteis M, Pennel L. Autres troubles neurologiques et addictions. In : Lejoyeux M, éditeur. Les Addictions. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2023. p. 359-365.
- 112 - Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan CSM, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, Codagnone MG, Cusotto S, Fulling C, Golubeva AV, Guzzetta KE, Jaggar M, Long-Smith CM, Lyte JM, Martin JA, Molinero-Perez A, Moloney G, Morelli E, Morillas E, O'Connor R, Cruz-Pereira JS, Peterson VL, Rea K, Ritz NL, Sherwin E, Spichak S, Teichman EM, van de Wouw M, Ventura-Silva AP, Wallace-Fitzsimons SE, Hyland N, Clarke G, Dinan TG. The Microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev*. 2019 ; 99(4):1877-2013.
- 113 - Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. *Lancet Psychiatry*. 2016 ; 3(8):760-773.
- 114 - Nutt DJ, Lingford-Hughes A, Erritzoe D, Stokes PR. The dopamine theory of addiction: 40 years of highs and lows. *Nat Rev Neurosci*. 2015 ; 16(5):305-312.
- 115 - Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1988 ; 85(14):5274-5278.
- 116 - Samson HH, Tolliver GA, Schwarz-Stevens K. Oral ethanol self-administration: a behavioral pharmacological approach to CNS control mechanisms. *Alcohol*. 1990 ; 7(3):187-191.
- 117 - Koob GF, Weiss F. Pharmacology of drug self-administration. *Alcohol*. 1990 ; 7(3):193-197.
- 118 - Heilig M, Thorsell A, Sommer WH, Hansson AC, Ramchandani VA, George DT, Hommer D, Barr CS. Translating the neuroscience of alcoholism into clinical treatments: from blocking the buzz to curing the blues. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010 ; 35(2):334-344.
- 119 - Canguilhem G. Le normal et le pathologique. Presses Universitaires de France (PUF). 2013.
- 120 - Weiss F, Parsons LH, Schulteis G, Hyytiä P, Lorang MT, Bloom FE, Koob GF. Ethanol self-administration restores withdrawal-associated deficiencies in accumbal dopamine and 5-hydroxytryptamine release in dependent rats. *J Neurosci*. 1996 ; 16(10):3474-3485.
- 121 - Koob GF, Le Moal M. Plasticity of reward neurocircuitry and the 'dark side' of drug addiction. *Nat Neurosci*. 2005 ; 8(11):1442-1444.
- 122 - Barak S, Carnicella S, Yowell QV, Ron D. Glial cell line-derived neurotrophic factor reverses alcohol-induced allostasis of the mesolimbic dopaminergic system: implications for alcohol reward and seeking. *J Neurosci*. 2011 ; 31(27):9885-9894.
- 123 - Hirth N, Meinhardt MW, Noori HR, Salgado H, Torres-Ramirez O, Uhrig S, Broccoli L, Vengeliene V, Roßmanith M, Perreau-Lenz S, Köhr G, Sommer WH, Spanagel R, Hansson AC. Convergent evidence from alcohol-dependent humans and rats for a hyperdopaminergic state in protracted abstinence. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016 ; 113(11):3024-3029
- 124 - Ericson M, Ulenius L, Andrén A, Jonsson S, Adermark L, Söderpalm B. Different dopamine tone in ethanol high- and low-consuming Wistar rats. *Addict Biol*. 2020 ; 25(3):e12761.
- 125 - Goutaudier R, Joly F, Mallet D, Bartolomucci M, Guicherd D, Carcenac C, Vossier F, Dufourd T, Boulet S, Deransart C, Chovelon B, Carnicella S. Hypodopaminergic state of the nigrostriatal pathway drives compulsive alcohol use. *Mol Psychiatry*. 2023 ; 28(1):463-474.
- 126 - Feltmann K, Fredriksson I, Wirf M, Schilström B, Steensland P. The monoamine stabilizer (-)-OSU6162 counteracts downregulated dopamine output in the nucleus accumbens of long-term drinking Wistar rats. *Addict Biol*. 2016 ; 21(2):438-449.
- 127 - Ford MM, George BE, Van Laar VS, Holleran KM, Naidoo J, Hadaczek P, Vanderhooft LE, Peck EG, Dawes MH, Ohno K, Bringas J, McBride JL, Samaranch L, Forsayeth JR, Jones SR, Grant KA, Bankiewicz KS. GDNF gene therapy for alcohol use disorder in male non-human primates. *Nat Med*. 2023 ; 29(8):2030-2040.
- 128 - Mello NK, Negus SS. Preclinical evaluation of pharmacotherapies for treatment of cocaine and opioid abuse using drug self-administration procedures. *Neuropsychopharmacology*. 1996 ; 14(6):375-424.
- 129 - Ahmed SH, Koob GF. Transition from moderate to excessive drug intake: change in hedonic set point. *Science*. 1998 ; 282(5387):298-300.
- 130 - Richardson HN, Zhao Y, Fekete EM, Funk CK, Wirsching P, Janda KD, Zorrilla EP, Koob GF. MPZP: a novel small molecule corticotropin-releasing factor type 1 receptor (CRF1) antagonist. *Pharmacol Biochem Behav*. 2008 ; 88(4):497-510.

- 131 - Pomrenze MB, Fetterly TL, Winder DG, Messing RO. The corticotropin releasing factor receptor 1 in alcohol use disorder: Still a valid drug target? *Alcohol Clin Exp Res.* 2017 ; 41(12):1986–1999.
- 132 - Schwandt ML, Cortes CR, Kwako LE, George DT, Momenan R, Sinha R, Grigoriadis DE, Pich EM, Leggio L, Heilig M. The CRF1 antagonist verucerfont in anxious alcohol-dependent women: Translation of neuroendocrine, but not of anti-craving effects. *Neuropsychopharmacology.* 2016 ; 41(12):2818-2829.
- 133 - Shaham Y, de Wit H. Lost in translation: CRF1 receptor antagonists and addiction treatment. *Neuropsychopharmacology.* 2016 ; 41:2795–2797.
- 134 - Grant VV, Stewart SH, O'Connor RM, Blackwell E, Conrod PJ. Psychometric evaluation of the five-factor Modified Drinking Motives Questionnaire--Revised in undergraduates. *Addict Behav.* 2007 ; 32(11):2611-2632.
- 135 - Hartwell KJ, Back SE, McRae-Clark AL, Shaftman SR, Brady KT. Motives for using: a comparison of prescription opioid, marijuana and cocaine dependent individuals. *Addict Behav.* 2012 ; 37(4):373-378.
- 136 - D'Aquino S, Callinan S, Smit K, Mojica-Perez Y, Kuntsche E. Why do adults drink alcohol? Development and validation of a Drinking Motives Questionnaire for adults. *Psychol Addict Behav.* 2023 ; 37(3):402-415.
- 137 - Ray LA, Mackillop J, Monti PM. Subjective responses to alcohol consumption as endophenotypes: advancing behavioral genetics in etiological and treatment models of alcoholism. *Subst Use Misuse.* 2010 ; 45(11):1742-1765.
- 138 - Roche DJ, Ray LA. Subjective response as a consideration in the pharmacogenetics of alcoholism treatment. *Pharmacogenomics.* 2015 ; 16(7):721-736.
- 139 - Ray LA, Bujarski S, Roche DJ. Subjective response to alcohol as a research domain criterion. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016 ; 40(1):6-17.
- 140 - Parker CC, Lusk R, Saba LM. Alcohol sensitivity as an endophenotype of alcohol use disorder: Exploring its translational utility between rodents and humans. *Brain Sci.* 2020 ; 10(10):725
- 141 - Silveri MM, Dager AD, Cohen-Gilbert JE, Sneider JT. Neurobiological signatures associated with alcohol and drug use in the human adolescent brain. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016 ; 70:244-259.
- 142 - Farahbakhsh ZZ, Brown AR, Nolan SO, Mukerjee S, Siciliano CA. Nalmefene and naltrexone reduce alcohol intake via selective efficacy in subpopulations distinguished by behavioral and blood-based biomarkers. *Commun Med (Lond).* 2026 ; 6(1):106.
- 143 - Gibbs JP, Menon R, Kasichayanula S. Bedside to bench: Integrating quantitative clinical pharmacology and reverse translation to optimize drug development. *Clin Pharmacol Ther.* 2018 ; 103(2):196-198
- 144 - Shakhnovich V. It's time to reverse our thinking: The reverse translation research paradigm. *Clin Transl Sci.* 2018 ; 11(2):98-99.
- 145 - Wagner JA. Patient-Centered Reverse Translation. *Clin Pharmacol Ther.* 2018 ; 103(2):168-170.
- 146 - Ramachandra V, Phuc S, Franco AC, Gonzales RA. Ethanol preference is inversely correlated with ethanol-induced dopamine release in 2 substrains of C57BL/6 mice. *Alcohol Clin Exp Res.* 2007 ; 31(10):1669-1676
- 147 - Hadaway PF, Alexander BK, Coombs RB, Beyerstein B. The effect of housing and gender on preference for morphine-sucrose solutions in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 1979 ; 66(1):87-91.
- 148 - Pelloux Y, Giorla E, Montanari C, Baunez C. Social modulation of drug use and drug addiction. *Neuropharmacology.* 2019 ; 159:107545.
- 149 - Chandler CM, Shaykin JD, Peng H, Pauly JR, Nixon K, Bardo MT. Effects of voluntary adolescent intermittent alcohol exposure and social isolation on adult alcohol intake in male rats. *Alcohol.* 2022 ; 104:13-21.
- 150 - Gaudart C, Wilt M, Joly F, Goutaudier R, Deransart C, Vachez YM, Carnicella S. Impact of paired-housing on a preclinical model of alcohol use disorder. *Drug Alcohol Depend.* 2026 ; 287:113289.
- 151 - Zohar J, Nutt DJ, Kupfer DJ, Moller HJ, Yamawaki S, Spedding M, Stahl SM. A proposal for an updated neuropsychopharmacological nomenclature. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014 ; 24(7):1005-1514.
- 152 - Zohar J, Stahl S, Moller HJ, Blier P, Kupfer D, Yamawaki S, Uchida H, Spedding M, Goodwin GM, Nutt D. A review of the current nomenclature for psychotropic agents and an introduction to the Neuroscience-based Nomenclature. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015 ; 25(12):2318-2325.