

PERSPECTIVE DE RECHERCHE

Prise en compte des profils de vulnérabilité dans le trouble de l'usage d'alcool : intérêt thérapeutique d'une approche de neuroscience translationnelle

Cécile Pagèze¹, Léa Tochon², Vincent David^{1, *}

¹ Université de Bordeaux, CNRS UMR 5287, Institut de Neurosciences Cognitives et Intégratives d'Aquitaine, Bordeaux, France

² Laboratory of Molecular Biology, the Rockefeller University, New York, NY 10065, USA

* Corresponding author: Vincent David: vincent.david@u-bordeaux.fr

Abstract : Alcohol use disorder (AUD) is traditionally considered a single diagnostic entity despite growing evidence that it encompasses biologically and clinically heterogeneous conditions. This heterogeneity likely contributes to the modest and highly variable efficacy of currently available pharmacological treatments. Here, we propose a translational neuroscience framework in which personality traits are viewed as intermediate phenotypes linking genetic vulnerability, brain circuit organization, and addiction risk. Clinical and preclinical evidence consistently identifies two major dimensions of vulnerability—externalizing and internalizing traits—that influence the development, severity, and treatment response of AUD. While human neuroimaging studies have revealed distinct alterations in reward, emotional, and executive control networks, they remain largely correlational. In contrast, animal models enable causal investigation of the biological mechanisms underlying these vulnerability profiles. We illustrate this approach through studies of the *CHRNA5* gene, whose functional variants produce distinct behavioral phenotypes and alcohol-related vulnerabilities in genetically modified mice. These findings highlight how different neurobiological alterations can converge toward a shared addiction phenotype while following distinct behavioral trajectories. Such models also provide opportunities for reverse neuropharmacology and targeted drug repositioning, exemplified by galantamine as a potential treatment for biologically defined patient subgroups. Ultimately, integrating genetics, personality traits, neural circuit function, and translational models may facilitate the development of precision medicine approaches in AUD, moving beyond categorical diagnoses toward individualized prevention and treatment strategies. Rather than asking why some individuals develop alcohol use disorder, future research should determine which neurobiological mechanisms drive vulnerability in which individuals, thereby enabling mechanism-based precision therapeutics.

Key-words : Alcohol use disorder ; Precision medicine ; Translational neuroscience ; Personality traits ; Endophenotype; Vulnerability ; *CHRNA5* ; Genetics ; Brain circuits ; Animal models

Résumé : Le trouble de l'usage de l'alcool (TUA) est encore majoritairement appréhendé comme une entité diagnostique homogène, alors que de nombreuses données montrent qu'il recouvre des mécanismes biologiques et des trajectoires cliniques très diversifiés. Cette hétérogénéité contribue probablement à l'efficacité limitée et variable des traitements actuellement disponibles. Dans cette perspective, nous proposons une approche de neuroscience translationnelle dans laquelle les traits de personnalité sont considérés comme des endophénotypes reliant les facteurs génétiques, l'organisation des circuits cérébraux et la vulnérabilité au TUA. Les données cliniques et précliniques mettent en évidence deux grands profils de vulnérabilité, internalisé et externalisé, qui influencent le risque de développer un TUA, sa sévérité et la réponse aux traitements. Si les études de neuroimagerie humaine ont permis d'identifier des altérations des réseaux de la récompense, de la régulation émotionnelle et du contrôle cognitif, elles restent essentiellement corrélationnelles. Les modèles animaux permettent au contraire d'explorer les mécanismes causaux sous-jacents. L'exemple du gène *CHRNA5* illustre cette démarche : différentes altérations de la signalisation cholinergique induisent des profils comportementaux distincts tout en convergeant vers une vulnérabilité commune à l'alcool. Ces approches ouvrent également des perspectives de repositionnement thérapeutique, notamment avec la galantamine, dans des sous-groupes de patients définis par leurs caractéristiques biologiques et comportementales. L'intégration des données génétiques, des traits de personnalité, des circuits cérébraux et des modèles translationnels pourrait ainsi favoriser l'émergence d'une médecine de précision en addictologie, fondée sur les mécanismes de vulnérabilité plutôt que sur le seul diagnostic clinique. Plus qu'expliquer pourquoi certains individus développent un TUA, l'enjeu est désormais d'identifier quels mécanismes neurobiologiques conduisent quels individus vers quelles trajectoires addictives afin de développer une médecine de précision fondée sur les mécanismes de vulnérabilité.

Mots-clés : Trouble de l'usage de l'alcool ; Médecine de précision ; Neuroscience translationnelle ; Traits de personnalité ; Endophénotype ; Vulnérabilité ; *CHRNA5* ; Génétique ; Circuits cérébraux ; Modèles animaux

1. INTRODUCTION

Le trouble de l'usage de l'alcool (TUA) est traditionnellement abordé comme une entité diagnostique unique, notamment par le biais des outils utilisés par les cliniciens (DSM-V et CIM-11) (American Psychiatric Association & American Psychiatric Association, 2013). Pourtant, les travaux de recherche en alcoologie de ces dernières décennies montrent qu'il dépend de trajectoires cliniques, de facteurs de risque génétiques et de mécanismes neurobiologiques extrêmement diversifiés nécessitant des prises en charges ciblées et personnalisées. De fait, l'efficacité des traitements actuels demeure modeste et inégale d'un patient à l'autre (Biernacka et al., 2021). Pour mieux appréhender cette hétérogénéité, nous proposons de recentrer l'attention sur les mécanismes neurobiologiques par lesquels différents traits de personnalité peuvent constituer des facteurs de vulnérabilité du TUA. La prise en compte de ces traits ou ensemble de traits (profil) associés à une consommation excessive d'alcool constitue une piste prometteuse pour améliorer l'efficacité des interventions thérapeutiques actuelles.

2. POURQUOI LA PERSONNALITE ?

Définis comme des tendances relativement stables à penser, ressentir et agir à travers les situations, les traits de personnalité satisfont plusieurs des critères qui caractérisent un endophénotype au sens de Gottesman & Gould (2003) : ils sont associés au trouble dans la population générale, partiellement héritables, indépendants de l'état clinique et mesurables à grande échelle dans des cohortes. Ils offrent en outre l'avantage d'être modélisables chez l'animal : les études comportementales précliniques permettent d'en explorer les bases neurobiologiques dans des dispositifs où la causalité peut être testée (Sanchez-Roige et al., 2018 ; Schwaba et al., 2026).

Dès la fin des années 1980, Robert Cloninger proposait déjà de classer deux grands profils de TUA antagonistes, selon des critères de vulnérabilité génétique, de trajectoires de consommation, mais aussi sur des dimensions « tempéramentales » (Cloninger, 1987; Cloninger & Bohman, 1996). Un type I se caractérise par une apparition plus tardive du trouble, associée à un niveau élevé d'anxiété, une faible recherche de nouveauté, un fort évitement du danger et une forte dépendance à la récompense. À l'inverse, le type II correspond à un début plus précoce, une composante héréditaire plus marquée, une impulsivité élevée, des comportements antisociaux, une forte recherche de nouveauté, un faible évitement du danger et une faible dépendance à la récompense. Une distinction comparable a ensuite été proposée par Babor et collaborateurs, opposant des formes précoces, sévères et fortement externalisées (antisocialité, agressivité) à des formes plus tardives, moins sévères et davantage internalisées (anxiété, culpabilité, dépendance affective) (Babor, 1992). Plusieurs classifications ultérieures ont affiné cette organisation en décrivant jusqu'à cinq sous-types cliniques mais toutes se recoupent largement avec la récurrence de deux axes de personnalité : un axe d'externalisation, (impulsif, agressif, antisocial, calleux-insensible) et un axe d'internalisation (inhibé, anxieux social), que l'on retrouve indépendamment dans les approches dimensionnelles contemporaines (Cardoso et al., 2006; Del Boca & Hesselbrock, 1996; Hill, 1992; Lesch & Walter, 1996; Moss et al., 2007). Les données accumulées au cours des deux dernières décennies sont cohérentes avec cette vision : la présence ou non de traits d'impulsivité, de recherche de nouveauté/sensation, d'internalisation ou d'externalisation influence différemment le risque de développer un TUA, son évolution clinique, la sévérité des symptômes et, probablement, la réponse aux traitements (De La Rosa-Cáceres et al., 2022; Giugovaz et al., 2026; Lau et al., 2025; Lui et al., 2022; Mezquita et al., 2018; Savage & Dick, 2023).

Nous faisons l'hypothèse que la vulnérabilité au TUA s'exprime au niveau comportemental sous la forme d'un regroupement de traits qui accroît le risque de consommation pathologique. Cette relation peut être envisagée selon deux modèles non exclusifs : un modèle séquentiel, dans lequel le profil de personnalité constitue une étape intermédiaire sur la voie causale menant au trouble ; et un modèle parallèle, dans lequel le profil et le trouble émergent conjointement de déterminants génétiques partagés.

3. BASES NEUROBIOLOGIQUES DES TRAITS DE PERSONNALITE

Une des premières tentatives de relier les différences interindividuelles de personnalité à des mécanismes biologiques identifiables a été entreprise par Cloninger qui proposait que les trois dimensions tempéramentales de recherche de nouveauté, évitement du danger et dépendance à la récompense reposaient respectivement sur le fonctionnement des systèmes dopaminergique, sérotoninergique et noradrénergique (Cloninger, 1987, 1993; Cloninger et al., 1988; Orelund et al., 2018).

Les neurosciences cognitives ont depuis profondément modifié et enrichi cette conception en déplaçant l'analyse du niveau des neurotransmetteurs vers celui de circuits cérébraux distribués. Les dimensions associées à la recherche de nouveauté, à l'extraversion ou à l'émotivité positive sont désormais principalement reliées au fonctionnement des réseaux mésocorticolimbiques dopaminergiques impliquant notamment l'aire tegmentale ventrale, la substance noire, le striatum ventral et dorsal ainsi que plusieurs régions du cortex préfrontal et du cortex cingulaire. À l'inverse, les traits apparentés à l'anxiété ou à l'évitement du danger mobilisent davantage des réseaux impliquant l'amygdale, l'insula, le cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal ventromédian, au sein desquels interagissent les systèmes sérotoninergique, glutamatergique et GABAergique (Belcher et al., 2014). Or ces deux ensembles de circuits sont précisément ceux que les modèles neurobiologiques contemporains placent au cœur de l'addiction, décrite comme une altération progressive des systèmes de récompense, de saillance motivationnelle et de contrôle exécutif (Koob, 2021; Koob & Volkow, 2016).

4. APPORTS ET LIMITES DES ETUDES CLINIQUES

Les progrès de la neuroimagerie multimodale, en particulier de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et de la tomographie par émission de positons (TEP), permettent aujourd'hui de caractériser ces altérations avec une précision croissante. Plusieurs travaux ont ainsi identifié, chez les patients présentant un TUA, des profils distincts associant des anomalies de la neurotransmission dopaminergique, des modifications fonctionnelles des réseaux de récompense et des déficits des circuits impliqués dans le contrôle cognitif (Beck et al., 2009; Guerrin et al., 2025; Volkow et al., 2007; Zhu et al., 2022). Ces résultats renforcent l'idée que les différences individuelles de personnalité pourraient refléter des organisations cérébrales distinctes et contribuer à expliquer la diversité des présentations cliniques observées dans le TUA. Cependant, ces études demeurent corrélationnelles et ne permettent pas de tester la causalité entre un variant génétique et un mécanisme directement. De plus, les études portant sur les circuits cérébraux chez des patients ayant un TUA sont souvent réalisées après plusieurs années d'exposition chronique à l'alcool, alors même que cette exposition induit d'importantes modifications neurobiologiques. Il demeure ainsi difficile de déterminer si une altération cérébrale ou un trait comportemental donné constitue un facteur de vulnérabilité préexistant ou une conséquence de la consommation chronique. Des cohortes longitudinales suivant des adolescents dès le début (9-10 ans pour ABCD) ou le milieu (14 ans pour IMAGEN) de l'adolescence, avant l'installation d'une consommation régulière (IMAGEN, NCANDA, ABCD; Brown et al., 2015; Casey et al., 2018; Schumann et al., 2010), permettent de mesurer traits et circuits cérébraux à un moment où l'exposition à l'alcool est encore minime, mais pas totalement absente. Comprendre comment un variant génétique influence le fonctionnement d'un circuit neuronal, comment cette modification façonne un profil comportemental particulier et dans quelle mesure ce profil interagit avec le risque de développer un TUA représente l'un des principaux défis de la recherche en neurosciences des addictions. Répondre à cette question nécessite de compléter les approches purement observationnelles pour reconstruire expérimentalement la chaîne causale reliant les gènes au comportement.

5. APPORT DES MODELES TRANSLATIONNELS : L'EXEMPLE DE *CHRNA5*

Les modèles précliniques offrent un levier expérimental unique pour répondre à cette question. Leur objectif n'est pas de reproduire la complexité clinique du TUA, mais d'isoler des mécanismes biologiques et comportementaux élémentaires pouvant être étudiés de manière causale. Les progrès de la génétique fonctionnelle, notamment les approches CRISPR-Cas9 et les modèles *knock-in* et *knock-out*, permettent aujourd'hui d'introduire des variants humains dans le génome murin ou d'inactiver un gène cible, afin d'en analyser directement les conséquences sur la fonction moléculaire, les circuits cérébraux et le comportement (Tadenev & Burgess, 2019). Le gène *CHRNA5*, codant la sous-unité $\alpha 5$ des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine, constitue une illustration pertinente de cette approche. Les études d'association pangénomique ont identifié le polymorphisme non synonyme rs16969968 (D398N) comme un facteur de risque partagé entre plusieurs troubles psychiatriques, notamment la dépendance à la nicotine, le TUA et la schizophrénie (Besson et al., 2019; Broms et al., 2012; Maskos, 2019; Wang et al., 2009; Yang et al., 2025; Tochon et al., 2024). Contrairement à de nombreux variants identifiés par les études d'association pangénomiques, son impact biologique est relativement bien caractérisé. L'incorporation de la sous-unité $\alpha 5$ augmente normalement l'efficacité fonctionnelle des récepteurs nicotiques, tandis que le variant D398N induit une perte de fonction partielle en réduisant leur activité et, par conséquent, la transmission cholinergique dans les neurones qui les expriment (Maskos, 2019;

Scholze & Huck, 2020). Cette connaissance mécanistique a permis le développement de modèles murins portant soit le variant humain (lignée $\alpha 5$ SNP), soit une invalidation complète du gène *Chrna5* (lignée $\alpha 5$ KO). Ces deux lignées présentent une augmentation de la consommation volontaire d'alcool, y compris à des concentrations élevées. Ces résultats suggèrent que différentes altérations de la signalisation cholinergique dépendante de la sous-unité $\alpha 5$, notamment par leurs effets sur les neurones GABAergiques du noyau interpedonculaire (IPN), peuvent favoriser l'émergence d'une vulnérabilité à l'alcool (Tochon et al., 2024).

L'intérêt de ces modèles dépasse toutefois la seule consommation d'alcool. L'étude comportementale des animaux avant toute exposition à l'éthanol révèle que les deux lignées présentent des profils comportementaux distincts, voire opposés (Tochon et al., 2024, 2026). Les souris porteuses du variant humain $\alpha 5$ SNP présentent une anxiété élevée, un évitement de la nouveauté et une augmentation des comportements prosociaux. À l'inverse, les souris $\alpha 5$ KO se caractérisent par une faible anxiété, une impulsivité importante, une recherche accrue de nouveauté et une diminution des comportements prosociaux, associée à une augmentation des comportements agonistiques. Plus récemment, ces particularités comportementales ont été associées à des altérations différentes des voies amygdalo-ventro-hippocampiques (Pageze, 2025). Ces observations suggèrent ainsi que différents niveaux de signalisation cholinergique impliquant la sous-unité $\alpha 5$ peuvent orienter le développement vers des profils comportementaux distincts, tout en convergeant vers une vulnérabilité commune à l'alcool. Replacés dans le cadre des typologies cliniques du TUA, les profils observés dans les deux lignées rappellent certaines dimensions tempéramentales décrites par Cloninger : celui des souris $\alpha 5$ SNP apparaît plus proche du type I, tandis que celui des souris $\alpha 5$ KO évoque davantage le type II. Il serait néanmoins excessif et erroné de considérer que ces modèles reproduisent en tant que tels les sous-types cliniques du TUA. Ils suggèrent plutôt qu'un même système neurobiologique, perturbé de différentes manières, peut contribuer à l'émergence de trajectoires comportementales distinctes conduisant finalement à une vulnérabilité accrue à l'addiction. Cette interprétation reste toutefois prospective. Les premières données humaines vont dans le sens d'un lien entre le variant rs16969968 et la régulation émotionnelle : De Chaumont et al., (2025) rapportent, chez de jeunes adultes, une association récessive entre le génotype AA et un facteur de dysrégulation émotionnelle, sans association avec les dimensions d'impulsivité ou d'agressivité, avec des tailles d'effet faibles et une modulation par le sexe et le statut tabagique, mais aucune étude n'a à ce jour testé si les porteurs présentent le regroupement de traits observé chez l'animal, ni si ces profils recouvrent les sous-types cliniques du TUA.

6. NEUROPHARMACOLOGIE INVERSE : PISTES DE REPOSITIONNEMENT

En suivant l'exemple fourni par les souris $\alpha 5$ SNP, la galantamine, inhibiteur de l'acétylcholinestérase et modulateur allostérique positif des récepteurs nicotiques qui restaure, chez le rat, la fonction des récepteurs contenant la sous-unité $\alpha 5$ porteuse du variant D398N (Yang et al., 2025) pourrait s'avérer utile dans le cadre d'un accompagnement thérapeutique du TUA. Déjà utilisée en pratique clinique dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, elle constitue un exemple de molécule dont le repositionnement pourrait être envisagé chez des sous-groupes de patients sélectionnés sur des critères biopsychologiques plutôt que sur le seul diagnostic de TUA (Li et al., 2019). Des essais conduits dans le sevrage tabagique et alcoolique ont donné des résultats hétérogènes, rendant d'autant plus pertinente une évaluation dans des sous-groupes stratifiés sur le génotype ou les traits de personnalité plutôt que dans des populations tout-venant (Koola et al., 2020; Mann et al., 2006). Cette hypothèse reste à démontrer dans des essais cliniques stratifiés, mais elle illustre le potentiel des approches translationnelles pour accélérer l'identification de nouvelles stratégies thérapeutiques.

7. PERSPECTIVES.

Au-delà de ses perspectives pharmacologiques, cette démarche participe à une transformation plus profonde de la recherche en addictologie. Des cadres tels que les Research Domain Criteria (RDoC) ou l'Addictions Neuroclinical Assessment (ANA) proposent de dépasser les catégories diagnostiques traditionnelles pour identifier des dimensions neurocomportementales transdiagnostiques reposant sur des mécanismes biologiques communs (Kwako et al., 2016). Les perturbations des comportements socio-affectifs, du contrôle cognitif ou des circuits de la récompense traversent ainsi plusieurs pathologies, notamment le trouble de l'usage de l'alcool et la schizophrénie. L'association de variants de *CHRNA5* à ces deux troubles illustre donc la pertinence d'une approche centrée sur les mécanismes plutôt que sur des frontières diagnostiques parfois artificielles. Cette perspective ouvre la voie à une médecine de précision en

addictologie. Plutôt que de considérer le TUA comme une entité homogène, il s'agit désormais d'identifier des sous-groupes de patients définis par la combinaison de leurs mécanismes biologiques, de leurs profils comportementaux et de leurs vulnérabilités spécifiques. Une telle ambition nécessite toutefois de dépasser la juxtaposition d'études isolées. Elle suppose l'adoption d'outils standardisés d'évaluation de la personnalité et du comportement, permettant la comparaison des résultats à grande échelle, ainsi que l'intégration plus systématique du génotypage dans les cohortes cliniques. Enfin, elle exige un dialogue renforcé entre recherche clinique et recherche préclinique : ce n'est qu'en confrontant systématiquement les mécanismes identifiés chez l'animal à la diversité des trajectoires humaines que pourra être établie leur véritable valeur prédictive. L'enjeu n'est donc plus seulement de comprendre pourquoi certains individus deviennent dépendants, mais de déterminer quels mécanismes motivationnels conduisent quels individus vers quelles formes d'addiction. C'est à cette condition que l'hétérogénéité du TUA cessera d'être un obstacle pour devenir le point de départ d'une prise en charge véritablement individualisée.

8. REFERENCES

- American Psychiatric Association, & American Psychiatric Association (Eds.). (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (5th ed). American Psychiatric Association.
- Babor, T. F. (1992). Types of Alcoholics, I: Evidence for an Empirically Derived Typology Based on Indicators of Vulnerability and Severity. *Archives of General Psychiatry*, 49(8), 599. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820080007002>
- Beck, A., Schlagenhaut, F., Wüstenberg, T., Hein, J., Kienast, T., Kahnt, T., Schmack, K., Hägele, C., Knutson, B., Heinz, A., & Wrase, J. (2009). Ventral Striatal Activation During Reward Anticipation Correlates with Impulsivity in Alcoholics. *Biological Psychiatry*, 66(8), 734–742. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.04.035>
- Belcher, A. M., Volkow, N. D., Moeller, F. G., & Ferré, S. (2014). Personality traits and vulnerability or resilience to substance use disorders. *Trends in Cognitive Sciences*, 18(4), 211–217. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2014.01.010>
- Besson, M., Forget, B., Correia, C., Blanco, R., & Maskos, U. (2019). Profound alteration in reward processing due to a human polymorphism in *CHRNA5*: A role in alcohol dependence and feeding behavior. *Neuropsychopharmacology*, 44(11), 1906–1916. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0462-0>
- Biernacka, J. M., Coombes, B. J., Batzler, A., Ho, A. M.-C., Geske, J. R., Frank, J., Hodgkinson, C., Skime, M., Colby, C., Zillich, L., Pozsonyiova, S., Ho, M.-F., Kiefer, F., Rietschel, M., Weinshilboum, R., O'Malley, S. S., Mann, K., Anton, R., Goldman, D., & Karpyak, V. M. (2021). Genetic contributions to alcohol use disorder treatment outcomes: A genome-wide pharmacogenomics study. *Neuropsychopharmacology*, 46(12), 2132–2139. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01097-0>
- Broms, U., Wedenoja, J., Largeau, M. R., Korhonen, T., Pitkäniemi, J., Keskitalo-Vuokko, K., Häppölä, A., Heikkilä, K. H., Heikkilä, K., Ripatti, S., Sarin, A.-P., Salminen, O., Paunio, T., Pergadia, M. L., Madden, P. A. F., Kaprio, J., & Loukola, A. (2012). Analysis of Detailed Phenotype Profiles Reveals *CHRNA5-CHRNA3-CHRNA4* Gene Cluster Association With Several Nicotine Dependence Traits. *Nicotine & Tobacco Research*, 14(6), 720–733. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntr283>
- Brown, S. A., Brumback, T., Tomlinson, K., Cummins, K., Thompson, W. K., Nagel, B. J., De Bellis, M. D., Hooper, S. R., Clark, D. B., Chung, T., Hasler, B. P., Colrain, I. M., Baker, F. C., Prouty, D., Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V., Pohl, K. M., Rohlfing, T., Nichols, B. N., ... Tapert, S. F. (2015). The National Consortium on Alcohol and NeuroDevelopment in Adolescence (NCANDA): A Multisite Study of Adolescent Development and Substance Use. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 76(6), 895–908. <https://doi.org/10.15288/jsad.2015.76.895>
- Cardoso, J. M. N., Barbosa, A., Ismail, F., & Pombo, S. (2006). NETER ALCOHOLIC TYPOLOGY (NAT)a. *Alcohol and Alcoholism*, 41(2), 133–139. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agh247>
- Casey, B. J., Cannonier, T., Conley, M. I., Cohen, A. O., Barch, D. M., Heitzeg, M. M., Soules, M. E., Teslovich, T., Dellarco, D. V., Garavan, H., Orr, C. A., Wager, T. D., Banich, M. T., Speer, N. K., Sutherland, M. T., Riedel, M. C., Dick, A. S., Bjork, J. M., Thomas, K. M., ... Dale, A. M. (2018). The Adolescent Brain Cognitive Development (ABCD) study: Imaging acquisition across 21 sites. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 32, 43–54. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2018.03.001>
- Cloninger, C. R. (1987). Neurogenetic Adaptive Mechanisms in Alcoholism. *Science*, 236(4800), 410–416. <https://doi.org/10.1126/science.2882604>

- Cloninger, C. R. (1993). A Psychobiological Model of Temperament and Character. *Archives of General Psychiatry*, 50(12), 975. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820240059008>
- Cloninger, C. R., & Bohman, M. (1996). Type I and Type II Alcoholism: An Update. *RESEARCH WORLD*, 20(1).
- Cloninger, C. R., Sigvardsson, S., Gilligan, S. B., Von Knorring, A.-L., Reich, T., & Bohman, M. (1988). Genetic Heterogeneity and the Classification of Alcoholism. *Advances in Alcohol & Substance Abuse*, 7(3-4), 3-16. https://doi.org/10.1300/J251v07n03_02
- De Chaumont, F., Icick, R., Gorwood, P., Granon, S., Forget, B., Bouarab, C., Mattioni, J., Bourgeron, T., Maskos, U., Ramoz, N., & Besson, M. (2025). The influence of *CHRNA5* and D398N missense variation on social and emotional behaviors in rodents and humans. *Translational Psychiatry*, 15(1), 507. <https://doi.org/10.1038/s41398-025-03725-5>
- De La Rosa-Cáceres, A., Narvaez-Camargo, M., Blanc-Molina, A., Romero-Pérez, N., Dacosta-Sánchez, D., González-Ponce, B. M., Parrado-González, A., Torres-Rosado, L., Mancheño-Velasco, C., & Lozano-Rojas, Ó. M. (2022). Bridge Nodes between Personality Traits and Alcohol-Use Disorder Criteria: The Relevance of Externalizing Traits of Risk Taking, Callousness, and Irresponsibility. *Journal of Clinical Medicine*, 11(12), 3468. <https://doi.org/10.3390/jcm11123468>
- Del Boca, F. K., & Hesselbrock, M. N. (1996). Gender and Alcoholic Subtypes. *Alcohol Health and Research World*, 20(1), 56-62.
- Giugovaz, A., Prinzie, P., Lutz, M. C., Franken, I. H. A., & Marchetti, I. (2026). Which personality traits are necessary conditions for problematic alcohol use? Insights from a 23-year longitudinal study. *Addiction*, 121(7), 1824-1835. <https://doi.org/10.1111/add.70417>
- Gottesman, I. I., & Gould, T. D. (2003). The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *American Journal of Psychiatry*, 160(4), 636-645. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.4.636>
- Guerrin, C. G. J., Tesselar, D. R. M., Booij, J., Schellekens, A. F. A., & Homberg, J. R. (2025). Precision medicine in substance use disorders: Integrating behavioral, environmental, and biological insights. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 176, 106311. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2025.106311>
- Hill, S. Y. (1992). Absence of paternal sociopathy in the etiology of severe alcoholism: Is there a type III alcoholism? *Journal of Studies on Alcohol*, 53(2), 161-169. <https://doi.org/10.15288/jsa.1992.53.161>
- Koob, G. F. (2021). Drug Addiction: Hyperkatifeia/Negative Reinforcement as a Framework for Medications Development. *Pharmacological Reviews*, 73(1), 163-201. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000083>
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: A neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(8), 760-773. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(16\)00104-8](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(16)00104-8)
- Koola, M. M., Looney, S. W., Hong, H., Pillai, A., & Hou, W. (2020). Meta-analysis of randomized controlled trials of galantamine in schizophrenia: Significant cognitive enhancement. *Psychiatry Research*, 291, 113285. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113285>
- Kwako, L. E., Momenan, R., Litten, R. Z., Koob, G. F., & Goldman, D. (2016). Addictions Neuroclinical Assessment: A Neuroscience-Based Framework for Addictive Disorders. *Biological Psychiatry*, 80(3), 179-189. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.10.024>
- Lau, C., Downie, D., Bagby, R. M., Pollock, B. G., Ruocco, A. C., & Quilty, L. C. (2025). Profiles of impulsivity and alcohol use: Unveiling personality, cognitive traits, and DSM diagnoses. *Alcohol, Clinical and Experimental Research*, 49(9), 2049-2063. <https://doi.org/10.1111/acer.70116>
- Lesch, O. M., & Walter, H. (1996). Subtypes of alcoholism and their role in therapy. *Alcohol and Alcoholism*, 31 Suppl 1, 63-67.
- Li, D.-D., Zhang, Y.-H., Zhang, W., & Zhao, P. (2019). Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials on the Efficacy and Safety of Donepezil, Galantamine, Rivastigmine, and Memantine for the Treatment of Alzheimer's Disease. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 472. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00472>
- Lui, P. P., Chmielewski, M., Trujillo, M., Morris, J., & Pigott, T. D. (2022). Linking Big Five Personality Domains and Facets to Alcohol (Mis)Use: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Alcohol and Alcoholism*, 57(1), 58-73. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agab030>
- Mann, K., Ackermann, K., Diehl, A., Ebert, D., Mundle, G., Nakovics, H., Reker, T., Richter, G., Schmidt, L. G., Driessen, M., Rettig, K., Opitz, K., & Croissant, B. (2006). Galantamine: A cholinergic patch in the treatment of alcoholism: a randomized, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology*, 184(1), 115-121. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0243-9>

- Maskos, U. (2019). *The nicotinic receptor alpha5 coding polymorphism rs16969968 as a major target in disease: Functional dissection and remaining challenges*. 10.
- Mezquita, L., Bravo, A. J., Ortet, G., Pilatti, A., Pearson, M. R., & Ibáñez, M. I. (2018). Cross-cultural examination of different personality pathways to alcohol use and misuse in emerging adulthood. *Drug and Alcohol Dependence*, 192, 193–200. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2018.08.004>
- Moss, H. B., Chen, C. M., & Yi, H. (2007). Subtypes of alcohol dependence in a nationally representative sample. *Drug and Alcohol Dependence*, 91(2–3), 149–158. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2007.05.016>
- Oreland, L., Lagravinese, G., Toffoletto, S., Nilsson, K. W., Harro, J., Robert Cloninger, C., & Comasco, E. (2018). Personality as an intermediate phenotype for genetic dissection of alcohol use disorder. *Journal of Neural Transmission*, 125(1), 107–130. <https://doi.org/10.1007/s00702-016-1672-9>
- Pageze, C. (2025). *Social emotional profile and circuits in two mouse strains expressing alpha5 nicotinic receptor mutations linked to alcohol use disorders* [Doctorat ès Neurosciences, PhD, Bordeaux]. <https://doi.org/10.70675/81237dc9zc74fz487cz9422z0dafc3118612>
- Sanchez-Roige, S., Gray, J. C., MacKillop, J., Chen, C. -H., & Palmer, A. A. (2018). The genetics of human personality. *Genes, Brain and Behavior*, 17(3), e12439. <https://doi.org/10.1111/gbb.12439>
- Savage, J. E., & Dick, D. M. (2023). Internalizing and externalizing subtypes of alcohol misuse and their relation to drinking motives. *Addictive Behaviors*, 136, 107461. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2022.107461>
- Scholze, P., & Huck, S. (2020). The $\alpha 5$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Subunit Differentially Modulates $\alpha 4\beta 2^*$ and $\alpha 3\beta 4^*$ Receptors. *Frontiers in Synaptic Neuroscience*, 12, 607959. <https://doi.org/10.3389/fnsyn.2020.607959>
- Schumann, G., Loth, E., Banaschewski, T., Barbot, A., Barker, G., Büchel, C., Conrod, P. J., Dalley, J. W., Flor, H., Gallinat, J., Garavan, H., Heinz, A., Itterman, B., Lathrop, M., Mallik, C., Mann, K., Martinot, J.-L., Paus, T., Poline, J.-B., ... the IMAGEN consortium. (2010). The IMAGEN study: Reinforcement-related behaviour in normal brain function and psychopathology. *Molecular Psychiatry*, 15(12), 1128–1139. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.4>
- Schwaba, T., Nivard, M. G., Tucker-Drob, E. M., & Boomsma, D. I. (2026). Personality Genomics. *Annual Review of Psychology*, 77(1), 485–511. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-013125-042402>
- Tadenev, A. L. D., & Burgess, R. W. (2019). Model validity for preclinical studies in precision medicine: Precisely how precise do we need to be? *Mammalian Genome*, 30(5–6), 111–122. <https://doi.org/10.1007/s00335-019-09798-0>
- Tochon, L., Henkous, N., Besson, M., Maskos, U., & David, V. (2024). Distinct Chrna5 mutations link excessive alcohol use to types I/II vulnerability profiles and IPN GABAergic neurons. *Translational Psychiatry*, 14(1), 461. <https://doi.org/10.1038/s41398-024-03164-8>
- Tochon, L., Pagèze, C., Henkous, N., Guillou, J.-L., & David, V. (2026). *Alteration of empathy-related behaviors in two strains of mice expressing mutations of the $\alpha 5$ cholinergic nicotinic receptor subunit*. <https://doi.org/10.64898/2026.01.13.698088>
- Volkow, N. D., Wang, G.-J., Telang, F., Fowler, J. S., Logan, J., Jayne, M., Ma, Y., Pradhan, K., & Wong, C. (2007). Profound Decreases in Dopamine Release in Striatum in Detoxified Alcoholics: Possible Orbitofrontal Involvement. *The Journal of Neuroscience*, 27(46), 12700–12706. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3371-07.2007>
- Wang, J. C., Grucza, R., Cruchaga, C., Hinrichs, A. L., Bertelsen, S., Budde, J. P., Fox, L., Goldstein, E., Reyes, O., Saccone, N., Saccone, S., Xuei, X., Bucholz, K., Kuperman, S., Nurnberger, J., Rice, J. P., Schuckit, M., Tischfield, J., Hesselbrock, V., ... Goate, A. M. (2009). Genetic variation in the *CHRNA5* gene affects mRNA levels and is associated with risk for alcohol dependence. *Molecular Psychiatry*, 14(5), 501–510. <https://doi.org/10.1038/mp.2008.42>
- Yang, D., Qi, G., Delev, D., Maskos, U., & Feldmeyer, D. (2025). Linking altered neuronal and synaptic properties to nicotinic receptor Alpha5 subunit gene dysfunction: A translational investigation in rat mPFC and human cortical layer 6. *Translational Psychiatry*, 15(1), 12. <https://doi.org/10.1038/s41398-025-03230-9>
- Zhu, T., Becquey, C., Chen, Y., Lejuez, C. W., Li, C.-S. R., & Bi, J. (2022). Identifying alcohol misuse biotypes from neural connectivity markers and concurrent genetic associations. *Translational Psychiatry*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-022-01983-1>