

PERSPECTIVE DE RECHERCHE

Recherche translationnelle en alcoologie : promesse, attentes... et malentendus

Jérôme Jeanblanc^{1,2}, Mickael Naassila^{1,2,3,*}¹ Université de Picardie Jules Verne, Unité INSERM UMR 1247 GRAP Groupe de Recherche sur l'Alcool & les Pharmacodépendances² Réseau national de recherche en alcoologie REUNIRA, France³ Institut Universitaire de France, IUF, France^{*} Pr Mickael Naassila, Université de Picardie Jules Verne, Centre universitaire de recherche en santé, Unité INSERM UMR 1247 GRAP Groupe de Recherche sur l'Alcool & les Pharmacodépendances, Chemin du Thil, 80025, Amiens. mickael.naassila@inserm.fr

Résumé : La recherche translationnelle en addictologie vise à transformer les avancées neurobiologiques en interventions cliniques efficaces. Pourtant, malgré des données précliniques souvent robustes, de nombreuses molécules échouent à démontrer un bénéfice significatif en essais cliniques randomisés. Cet apparent paradoxe interroge la validité prédictive des modèles expérimentaux et la continuité entre niveaux d'investigation. À partir d'une analyse critique de la littérature et de deux exemples emblématiques, les antagonistes des récepteurs CRF1 et le ciblage du récepteur histaminergique H3 (H3R) dans le trouble de l'usage d'alcool, cet article examine les conditions d'un alignement translationnel réussi. Nous discutons la nature multidimensionnelle des troubles addictifs, la nécessité de définir précisément ce que chaque modèle animal capture, ainsi que l'importance de la bidirectionnalité entre clinique et préclinique. Les données disponibles suggèrent que la validité translationnelle est partielle et conditionnelle : elle dépend moins de l'amplitude quantitative des effets que de la cohérence mécanistique entre cible neurobiologique, paradigme expérimental et phénotype clinique. Enfin, nous proposons un cadre méthodologique visant à renforcer la robustesse des données précliniques, notamment à travers le développement d'essais précliniques multicentriques contrôlés et randomisés (*preclinical multi-center randomized controlled trials*, preRCT). Cette approche, intégrant pré-enregistrement, randomisation, mise en aveugle et harmonisation inter-sites, pourrait améliorer la reproductibilité, la validité externe et la valeur prédictive des résultats expérimentaux. Une recherche translationnelle plus exigeante, stratifiée et mécanistiquement alignée apparaît ainsi indispensable pour rapprocher durablement la recherche fondamentale des besoins cliniques en addictologie.

Mots-clés : Recherche translationnelle ; Addictologie ; Modèles animaux ; Trouble de l'usage d'alcool ; Validité prédictive ; Récepteur H3 ; CRF1 ; Essais précliniques multicentriques ; preRCT ; Stratification clinique.

Abstract : Translational research in addiction aims to convert neurobiological discoveries into effective clinical interventions. However, despite often robust preclinical findings, many candidate compounds fail to demonstrate significant efficacy in randomized clinical trials. This apparent paradox raises critical questions regarding the predictive validity of experimental models and the continuity across translational stages. Drawing on a critical review of the literature and two illustrative examples, CRF1 receptor antagonists and histamine H3 receptor (H3R) targeting in alcohol use disorder, this article examines the conditions required for successful translational alignment. We discuss the multidimensional nature of addictive disorders, the necessity of clearly defining what each animal model captures, and the importance of bidirectional integration between clinical observations and preclinical paradigms. Available evidence suggests that translational validity is partial and conditional: it depends less on the quantitative magnitude of effects than on the mechanistic coherence between neurobiological targets, experimental constructs, and clinical phenotypes. Finally, we propose a methodological framework to strengthen the robustness of preclinical drug screening, notably through the development of preclinical multi-center randomized controlled trials (preRCTs). This approach, incorporating protocol preregistration, a priori power calculation, stratified randomization, blinding, and inter-site harmonization, may improve reproducibility, external validity, and translational predictive value. A more rigorous, stratified, and mechanism-aligned translational strategy is essential to sustainably bridge fundamental neuroscience and clinical needs in addiction medicine.

Key-words : Translational research ; Addiction ; Animal models ; Alcohol use disorder ; Predictive validity ; Histamine H3 receptor ; CRF1 ; Preclinical multi-center randomized controlled trial ; preRCT ; Clinical stratification.

1. INTRODUCTION

1.1. Introduction générale

Depuis plus de trente ans, la recherche en addictologie s'est construite sur une ambition simple à formuler mais difficile à atteindre : transformer des connaissances neurobiologiques solides en traitements réellement utiles pour les patients. Cette ambition est au cœur de ce que l'on désigne aujourd'hui comme la recherche translationnelle. Dans le champ du trouble de l'usage d'alcool (TUA), elle a pris une forme devenue presque classique : identifier des cibles biologiques plausibles, tester des molécules dans des modèles animaux de certains aspects de la maladie en utilisant des paradigmes particuliers, rechercher des « signaux d'efficacité » dans des paradigmes expérimentaux chez l'humain, puis confronter l'ensemble à la réalité des essais cliniques randomisés.

Même si le rendement clinique de la recherche translationnelle en alcoologie peut paraître modeste au regard des efforts déployés, il convient d'éviter toute lecture excessivement pessimiste. Les traitements actuellement disponibles ont, pour la plupart, montré des effets sur certains critères comportementaux et dans certains paradigmes expérimentaux, y compris précliniques. Il n'en demeure pas moins que peu de nouvelles molécules franchissent l'ensemble du continuum de développement jusqu'à une utilisation durable en pratique, et que de nombreux candidats pourtant prometteurs en préclinique échouent à démontrer une efficacité suffisante chez l'humain. Cette situation a parfois nourri une remise en cause générale de la pertinence des modèles animaux en addictologie, comme si l'écart entre laboratoire et clinique constituait, en soi, la preuve d'une faiblesse de la préclinique. Une telle lecture est réductrice. Elle néglige notamment le fait que les essais cliniques reposent eux aussi sur des populations hautement sélectionnées, souvent éloignées de la diversité réelle des patients, marquée par la fréquence des comorbidités addictives, psychiatriques et somatiques, et par la nécessité croissante d'approches personnalisées et intégrées.

Une simple remise en cause de la pertinence des modèles animaux en addictologie se résume donc à une lecture très réductrice. Une revue intégrative récente de Nieto et Ray rappelle que le développement de médicaments pour le TUA repose sur une chaîne complexe de décisions "go/no-go", où chaque niveau, préclinique, laboratoire humain(1,2), essais cliniques, apporte des informations spécifiques, mais aussi ses propres biais(3). Les auteurs soulignent en particulier que des signaux précoces observés en préclinique et dans les études dites de « laboratoire humain » peuvent prédire certains effets cliniques, à condition que les modèles et les critères retenus soient réellement alignés sur les mécanismes ciblés et sur les objectifs thérapeutiques.

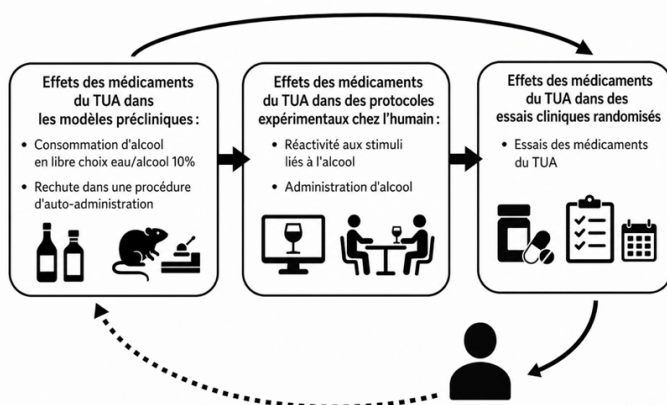


Figure 1 : Schéma illustrant la démarche de recherche translationnelle appliquée au développement de médicaments du trouble de l'usage de l'alcool (TUA), intégrant les données issues des modèles précliniques, des paradigmes expérimentaux chez l'humain et des essais cliniques randomisés. Ce continuum met en évidence que des signaux précoces d'efficacité observés en préclinique et dans les études de laboratoire humain peuvent prédire certains résultats cliniques spécifiques, soutenant ainsi une prise de décision fondée sur les données à chaque étape du développement.

Dans cette perspective, les “échecs” translationnels devraient être considérés moins comme la preuve d’une faiblesse de la préclinique que comme le symptôme d’un désalignement entre ce qui est modélisé, ce qui est mesuré, et ce qui est attendu et aussi mesuré cliniquement. Autrement dit, la question centrale n’est pas de trancher si les modèles animaux sont “utiles” comme on peut le voir récemment dans la littérature, mais de préciser à quoi ils servent, dans quelles conditions, et avec quelle logique de retour d’information entre clinique et préclinique.

1.2. Modèles animaux et addiction : que modélise-t-on réellement ?

L’un des malentendus les plus persistants en addictologie tient à l’idée, souvent implicite, qu’un modèle animal devrait « reproduire » l’addiction humaine. Une telle attente est irréaliste. L’addiction ne constitue pas une entité unitaire, mais un syndrome hétérogène associant des dimensions comportementales, motivationnelles, émotionnelles et sociales, évolutives dans le temps et variables selon les individus. Chercher à tout modéliser simultanément conduit souvent à affaiblir la pertinence de ce que l’on mesure réellement. De nombreuses études précliniques revendiquent ainsi l’exploration des « mécanismes de l’addiction » alors qu’elles ne reposent en pratique que sur un nombre restreint de critères, par exemple la persistance de la prise malgré une punition, la résistance à l’adultération par la quinine ou certains indices de compulsion. Or, réduire l’addiction au seul versant compulsif n’est pas plus satisfaisant que de prétendre prédire la réponse à un traitement dans une population clinique très hétérogène à partir de lignées animales consanguines ou hautement sélectionnées. À cet égard, l’émergence de travaux utilisant des cohortes génétiquement plus hétérogènes, comme les *heterogeneous stocks*, constitue une évolution particulièrement intéressante pour l’étude de traits complexes.(4).

Comme l’ont formulé de manière très claire Spanagel et collaborateurs, un modèle animal n’est pas une image de la maladie humaine, mais un outil expérimental destiné à interroger une dimension précise du trouble, qu’il s’agisse de consommation excessive, de perte de contrôle, de motivation, de rechute ou de sensibilité au stress (5). Cette distinction est essentielle, car elle impose de relier chaque paradigme à une question précise. Un paradigme d’auto-administration opérante simple dans lequel l’animal appuie sur un levier ou coupe un faisceau avec son museau, rend compte d’un comportement de recherche et de prise de substance, sans prétendre capturer l’ensemble de l’addiction. À l’inverse, des modèles plus complexes, qui intègrent des critères tels que la persistance malgré des conséquences négatives ou des signatures de perte de contrôle, s’approchent davantage d’un état addictif au sens strict(6).

Plusieurs cadres conceptuels ont été proposés pour guider cette réflexion, en distinguant différentes formes de validité. Certaines renvoient à la validité de ressemblance apparente avec l’humain, d’autres à la plausibilité des mécanismes impliqués (validité de construit), d’autres encore à la capacité à prédire l’effet de traitements connus (validité prédictive), ou à la proximité du contexte expérimental avec la complexité du réel. Aucune de ces dimensions n’est suffisante isolément, mais leur combinaison permet de clarifier ce que l’on teste réellement et d’éviter les extrapolations abusives. La formule de Field et Kersbergen reste, à nos yeux, particulièrement juste : un modèle imparfait peut rester utile, à condition de savoir précisément ce qu’il mesure(7).

1.3. La bidirectionnalité comme condition du succès translationnel

Un autre point clé, souvent sous-estimé, est le caractère bidirectionnel de la recherche translationnelle. Historiquement, le mouvement s’est surtout fait du laboratoire vers la clinique : identifier une cible, la tester chez l’animal, puis espérer un bénéfice chez le patient. Or, cette approche unidirectionnelle montre aujourd’hui ses limites, notamment dans les troubles complexes et hétérogènes comme le TUA.

De nombreux auteurs défendent désormais une logique de translation inverse (« *reverse translation* »), dans laquelle les observations cliniques, qu’il s’agisse de l’hétérogénéité des patients, des trajectoires de consommation, des comorbidités ou des réponses différentielles aux traitements, servent à affiner les modèles précliniques et à préciser ce que l’on cherche réellement à modéliser. La préclinique gagne ainsi en pertinence lorsque les phénotypes cliniques ciblés sont explicitement définis, lorsque l’objectif thérapeutique est clarifié : abstinence, réduction de consommation, prévention de la rechute, amélioration fonctionnelle ; et lorsque les paradigmes intègrent des variables dont on sait, en clinique, qu’elles structurent la trajectoire du trouble, telles que le profil de consommation, la chronicité, le stress ou le contexte. Dans le champ de l’alcool, cette dynamique a déjà permis des avancées importantes, notamment en distinguant plus

finement quantité consommée et pattern de consommation, qu'il s'agisse du *binge drinking*, de l'accès intermittent ou de l'escalade progressive. Cette interaction continue entre clinique et préclinique constitue aujourd'hui l'un des déterminants majeurs d'une translation réussie.

1.4. La tDCS : un exemple emblématique de convergence des résultats de la recherche translationnelle en alcoologie

La stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS) constitue probablement l'un des exemples les plus convaincants de convergence entre recherche préclinique et clinique dans le champ des TUA. Sur le plan neurobiologique, cette approche de neuromodulation non invasive vise principalement les circuits préfrontaux impliqués dans le contrôle inhibiteur, la prise de décision, le craving et les processus motivationnels associés à la rechute. Dans des modèles précliniques murins d'auto-administration d'éthanol, une stimulation anodale répétée du cortex frontal a permis de réduire de manière marquée la rechute de la consommation d'alcool après extinction (« ré-acquisition ») ainsi que la motivation à obtenir l'alcool dans un paradigme en ratio progressif, avec une diminution d'environ 50 % de la reprise de consommation et de 30 % du point de rupture (« *breakpoint* ») un indice de la motivation à consommer (Figure 2). Fait particulièrement intéressant, la tDCS semblait davantage moduler les dimensions de la motivation (« *wanting* ») que de la récompense (« *liking* »), suggérant un effet spécifique sur les mécanismes motivationnels et le craving plutôt que sur les propriétés hédoniques immédiates de l'alcool(8). Ces résultats précliniques apparaissent remarquablement cohérents avec les données cliniques récentes. Dans l'essai multicentrique randomisé triple aveugle REDSTIM incluant 337 patients souffrant de TUA, la tDCS préfrontale répétée a permis une réduction significative et prolongée des jours de forte consommation (HDD : « *heavy drinking days* ») sur 24 semaines de suivi, associée à une diminution du craving et du taux de CDT (Figure 2)(9). Malgré des tailles d'effet modestes, ces résultats renforcent l'idée que la modulation des circuits préfrontaux représente une cible thérapeutique pertinente dans l'addiction à l'alcool. L'ensemble de ces données illustre de manière particulièrement exemplaire comment des observations issues de modèles animaux mécanistiques peuvent converger vers des bénéfices cliniques observables chez l'humain, faisant de la tDCS un modèle particulièrement intéressant de recherche translationnelle en addictologie.

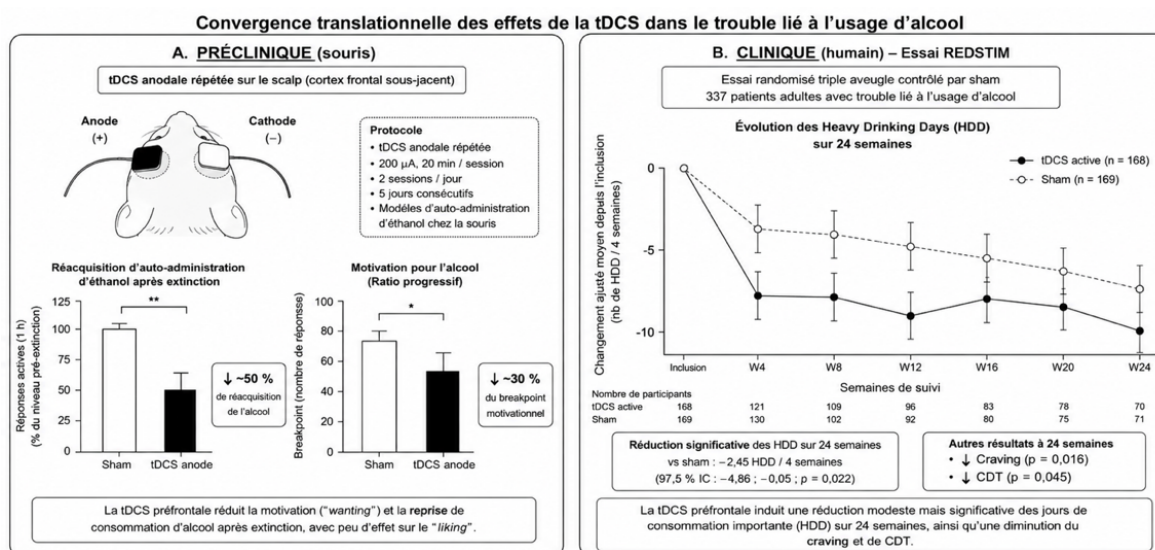


Figure 2. Convergence translationnelle des effets de la stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS) dans le trouble lié à l'usage d'alcool. À gauche, données précliniques chez la souris : la tDCS anodale répétée (200 μ A, 20 min, 2 sessions/jour pendant 5 jours) appliquée via des électrodes placées sur le scalp au-dessus du cortex frontal réduit d'environ 50 % la réacquisition d'auto-administration d'éthanol après extinction et d'environ 30 % la motivation à obtenir l'alcool dans un paradigme en ratio progressif. À droite, données cliniques issues de l'essai randomisé triple aveugle REDSTIM (n = 337) : la tDCS préfrontale répétée réduit significativement les heavy drinking days (HDD) sur 24 semaines par rapport au sham (témoin équipé mais non-stimulé), avec également une diminution du craving et du taux de carbohydre-déficient transferrin (CDT). L'ensemble illustre une convergence remarquable entre modèles précliniques et bénéfices cliniques observés chez l'humain, soutenant le rôle des circuits préfrontaux dans les mécanismes motivationnels associés à l'alcool.

1.5. Les antagonistes des récepteurs CRF1 : un échec translationnel ou un problème d'alignement conceptuel ?

Le cas des antagonistes des récepteurs du *corticotropin-releasing factor* de type 1 (CRF1) est souvent cité comme l'un des exemples les plus coûteux et les plus décevants de la recherche translationnelle en addictologie. Pendant près de deux décennies, plusieurs grandes firmes pharmaceutiques ont investi des ressources considérables dans le développement de ces composés, portés par un rationnel neurobiologique d'une solidité rare. Pourtant, aucun antagoniste CRF1 n'a démontré une efficacité clinique convaincante dans le traitement du TUA ou d'autres troubles liés au stress. À première vue, cette succession d'essais cliniques négatifs pourrait conduire à une conclusion brutale : les modèles animaux se seraient trompés. Cette conclusion est, à notre sens, trop simple, et probablement erronée.

Historiquement, le système CRF occupe une place centrale dans les modèles neurobiologiques de l'addiction. Dès les années 1980–1990, les travaux fondateurs de Koob et collaborateurs ont mis en évidence un rôle clé des systèmes de stress cérébraux, et en particulier du CRF extra-hypothalamique, dans l'escalade de la consommation, les états émotionnels négatifs du sevrage et la vulnérabilité à la rechute induite par le stress. Ces observations ont été reproduites de manière remarquablement cohérente dans de nombreux modèles animaux, couvrant différentes drogues et différents paradigmes. Les antagonistes CRF1 réduisent notamment la consommation excessive chez des animaux rendus alcoolodépendants, les comportements de recherche induits par le stress et plusieurs signatures comportementales associées au sevrage. Ces résultats ont été synthétisés dans des revues majeures, notamment celle de Heilig et al. (10) et des analyses critiques détaillées de Spierling et Zorrilla (11). Il est important de souligner que peu de cibles pharmacologiques en addictologie ont bénéficié d'un tel niveau de convergence préclinique.

Les essais cliniques menés avec différents antagonistes CRF1, dont pexacerfont, verucerfont, GSK561679 ou R121919, ont globalement échoué à démontrer une réduction cliniquement significative du craving, de la consommation ou des réponses au stress chez des patients alcoolodépendants. Ces résultats ont conduit certains auteurs à parler de composés « *lost in translation* » (12). Toutefois, une lecture plus fine montre que ces résultats négatifs ne sont pas nécessairement incohérents avec la préclinique. En préclinique, plusieurs éléments étaient déjà visibles : les antagonistes CRF1 semblent peu efficaces sur la recherche de drogue induite par les indices associés à la drogue (« *drug-associated cues* »), leurs effets sont fortement dépendants de l'état de dépendance et du niveau d'activation des systèmes de stress, et ils agissent préférentiellement dans des contextes de stress aigu ou dynamique plutôt que dans des situations de stress chronique établi. Or, de nombreux essais cliniques ont évalué ces composés chez des patients à des stades avancés, avec des critères de jugement globaux, sans stratification sur l'activation réelle du système CRF, ce qui rend l'absence de signal clinique moins surprenante qu'elle n'y paraît.

Un point essentiel est que les essais cliniques eux-mêmes constituent des modèles, avec leurs propres contraintes, simplifications et angles morts. L'hétérogénéité des populations incluses, l'ampleur de l'effet placebo, le choix de critères de jugement parfois peu sensibles à certains mécanismes, en particulier ceux liés au stress, et l'absence fréquente de biomarqueurs d'engagement de cible contribuent à des résultats négatifs dont l'interprétation reste délicate. Certaines études ont d'ailleurs mis en évidence des effets biologiques cérébraux chez l'humain, suggérant que la cible était atteinte, sans traduction claire sur les critères cliniques retenus. L'échec apparent ne réside donc pas nécessairement dans le mécanisme lui-même, mais dans la manière dont le bénéfice attendu a été formulé, recherché et mesuré. Le cas des antagonistes CRF1 illustre ainsi un problème classique de désalignement entre cible neurobiologique, phénotype clinique pertinent et critère de jugement choisi. Les données précliniques suggéraient un intérêt particulier chez des individus caractérisés par une forte réactivité au stress, à des stades spécifiques de la trajectoire addictive et dans des situations de rechute induite par le stress. Ces hypothèses n'ont été que partiellement mises à l'épreuve en clinique (11). En ce sens, le cas CRF1 doit être lu moins comme un désaveu de la préclinique que comme un plaidoyer pour une translation plus stratifiée, plus mécanistique et plus exigeante.

2. UN EXEMPLE « GRANDEUR NATURE » DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE: CIBLER LE RECEPTEUR HISTAMINERGIQUE H3 DANS LE TUA AVEC LE BP1.3656B

La trajectoire translationnelle que nous avons rapportée autour du récepteur histaminergique H3 (H3R) illustre, à notre sens, ce que la recherche translationnelle peut produire de plus instructif : une chaîne logique continue allant de la

caractérisation pharmacologique et neurobiologique d'une cible à des évaluations précliniques multi-paradigmes, puis à des tests chez l'humain en laboratoire et en essai contrôlé randomisé (13), Figure 3.

2.1. Pourquoi le H3R est une cible intéressante, cliniquement parlant

Lorsqu'il est question de nouvelles cibles pharmacologiques dans le TUA, les systèmes opioïde, GABA/glutamate ou les circuits du stress occupent spontanément le devant de la scène. Le système histaminergique apparaît souvent plus périphérique dans les représentations cliniques, volontiers associé à la vigilance, au sommeil ou à l'allergie. C'est précisément ce qui rend le récepteur H3 intéressant dans une perspective translationnelle. Le H3R se situe à l'interface de l'éveil, de l'attention, de la cognition et de la modulation de plusieurs systèmes de neurotransmission. En tant qu'auto- et hétéro-récepteur présynaptique, son activation freine la libération d'histamine et module l'activité d'autres systèmes, tandis que son antagonisme ou son agonisme inverse peut lever cette inhibition et modifier des dimensions potentiellement centrales pour le TUA, telles que la motivation, la recherche d'alcool, certains aspects du contrôle cognitif ou les états négatifs associés au sevrage. L'intérêt de cette cible n'est donc pas seulement neurobiologique ; il est aussi clinique, dès lors que l'on raisonne en dimensions fonctionnelles plutôt qu'en critères globaux de consommation.

Dans notre travail, l'hypothèse n'a pas été uniquement mécanistique, elle était explicitement thérapeutique : si l'on module H3R avec un ligand suffisamment sélectif et puissant, peut-on obtenir un signal convergent grâce à l'utilisation de différents modèles animaux de consommation d'alcool, de motivation à consommer et de rechute après abstinence, jusqu'à des paradigmes expérimentaux chez l'humain, puis un essai clinique randomisé. Cette logique correspond exactement au schéma proposé par Nieto & Ray, qui insistent sur la nécessité d'enchaîner préclinique, laboratoire humain et clinique, tout en prenant des décisions « go/no-go » à chaque étape(3).

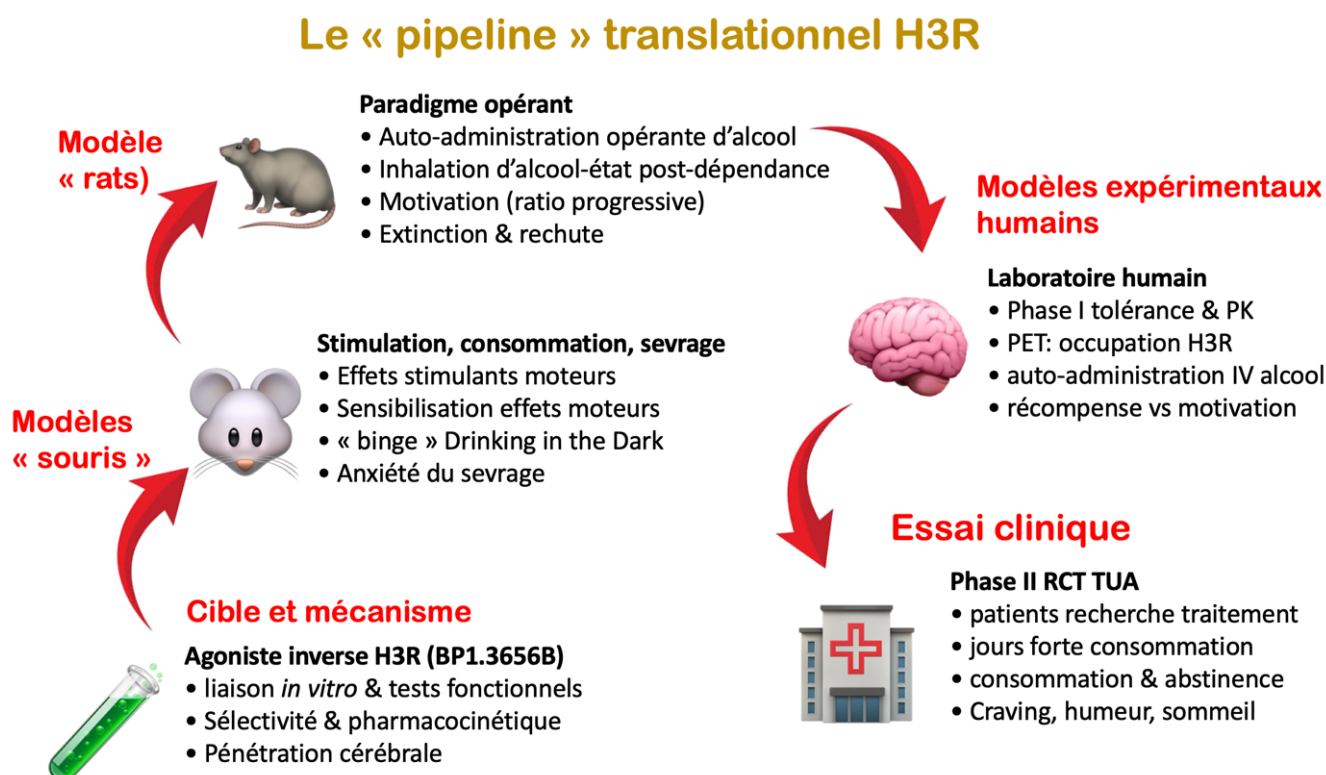


Figure 2 : Pipeline translationnel des études évaluant le ciblage du récepteur histaminergique H3 (H3R) dans le trouble de l'usage de l'alcool (TUA), intégrant modèles précliniques, biomarqueurs neurobiologiques et mesures cliniques afin d'identifier le potentiel thérapeutique des ligands H3R.

2.2. La molécule BP1.3656B : agoniste inverse des H3R

Le BP1.3656B est un agoniste inverse du H3R, avec une affinité très élevée pour ce récepteur permettant de rechercher des effets à doses relativement faibles, réduisant ainsi le risque d'effets non spécifiques. Des essais *in vitro* ont évalué plusieurs voies de signalisation et ont fourni une preuve d'engagement de cible *in vivo* chez le rongeur, à travers des marqueurs du tonus histaminergique et des mesures neurochimiques compatibles avec une modulation de systèmes liés à l'éveil et à la cognition (13).

2.3. Les données précliniques : un faisceau de résultats convergents sur la consommation, la motivation et la rechute

La démonstration préclinique repose sur une batterie de paradigmes couvrant plusieurs dimensions du trouble et non sur un unique test comportemental(13). Dans les modèles murins, le BP1.3656B n'altère pas la locomotion de base, mais réduit les effets stimulants moteurs induits par une administration aiguë d'éthanol, avec une relation dose-effet compatible avec une modulation des effets renforçants précoces de l'alcool. Dans un protocole d'administrations répétées, il atténue également l'acquisition de la sensibilisation locomotrice à l'éthanol. Dans le paradigme de *drinking in the dark* (DID), il réduit de 25 % la consommation de type *binge*, suggérant un effet sur une forme de prise rapide et élevée d'alcool (13). Chez le rat, les résultats sont particulièrement robustes dans les paradigmes d'auto-administration opérante : le composé réduit la consommation et la motivation à obtenir l'alcool, à la fois chez les animaux non dépendants et dépendants (Figure 4). Plus remarquable encore, la rechute après extinction est complètement abolie chez les rats dépendants, alors qu'elle n'est que réduite chez les animaux non dépendants. Cette dissociation est centrale d'un point de vue translationnel, car elle suggère que l'effet du traitement devient maximal lorsque les neuroadaptations liées à la dépendance sont installées, autrement dit dans un état plus proche d'une phase sévère ou d'une vulnérabilité accrue à la rechute.

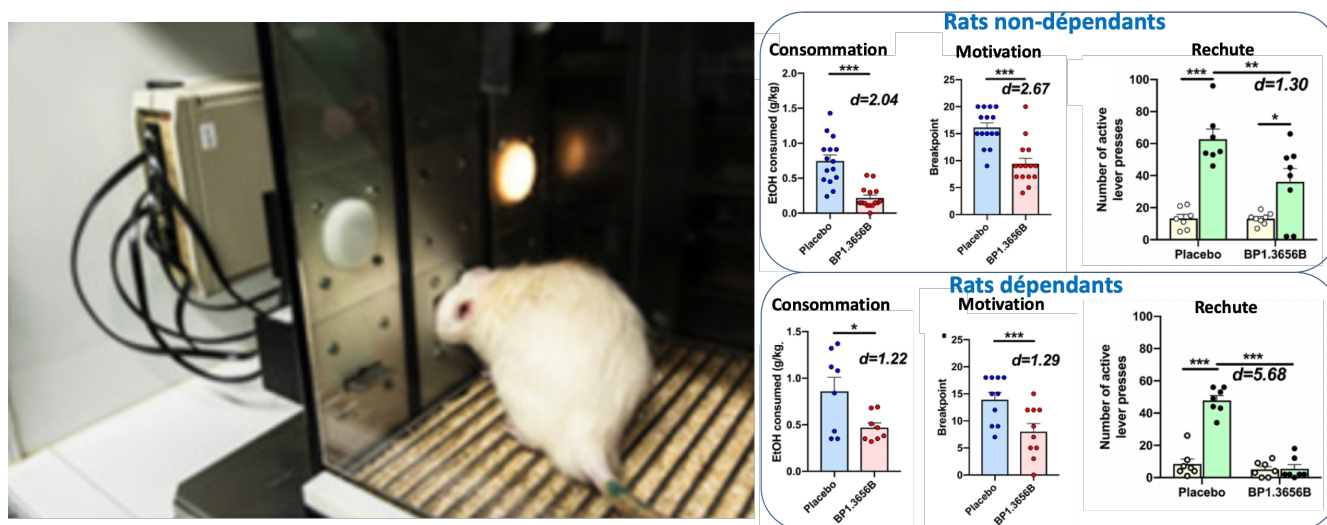


Figure 4. Effets du BP1.3656B dans des modèles précliniques d'addiction à l'alcool chez le rat. Effets du BP1.3656B (0,3 mg/kg, i.p.) sur l'auto-administration d'alcool, la motivation et la rechute chez des rats dépendants et non dépendants. À gauche : photo de la cage d'auto-administration opérante d'alcool. À droite et en haut : rats non dépendants ; à droite et en bas : rats dépendants. L'auto-administration opérante d'alcool est exprimée en g/kg. La motivation pour l'alcool est évaluée par le point de rupture (« breakpoint ») dans un protocole à ratio progressif. La rechute correspond à la consommation d'alcool lors du premier jour de reprise après 6 jours d'extinction sans alcool. Le BP1.3656B réduit significativement la consommation d'alcool et la motivation dans les deux groupes, dépendants et non dépendants. En revanche, la rechute est complètement abolie uniquement chez les rats dépendants, suggérant un effet spécifique du traitement sur les processus liés à la dépendance. Les données sont présentées en moyenne ± erreur standard de la moyenne (SEM). Les analyses statistiques incluent des tests-t de Student et des ANOVA à mesures répétées selon les conditions expérimentales.

2.4. Au-delà de la consommation : dimensions fonctionnelles et symptômes associés

Réduire la translation à la seule baisse de consommation serait une erreur conceptuelle. En clinique, un traitement est aussi jugé sur ses effets éventuels sur le craving, le sommeil, l'humeur, le fonctionnement quotidien ou la qualité de vie. Il était donc important d'examiner si le ciblage du H3R pouvait produire des effets au-delà des seules mesures de consommation. Sur le plan préclinique, nous avons notamment évalué une facette de l'anxiété liée au sevrage dans un modèle murin, non pour prétendre reproduire l'expérience subjective humaine dans sa complexité, mais pour tester l'hypothèse selon laquelle ce mécanisme pourrait également influencer l'état négatif associé à l'abstinence, lequel constitue un moteur majeur de rechute. Sur le plan clinique, l'essai contrôlé randomisé de 12 semaines n'a pas montré d'effet significatif sur le critère principal de consommation, ni sur le craving total ou la dépression, mais certains signaux ont été observés sur des dimensions fonctionnelles, notamment le sommeil et la composante mentale de la qualité de vie. Ces résultats invitent à une lecture plus dimensionnelle que strictement binaire des effets du traitement(13).

Des revues de la littérature translationnelle récentes ont mis en évidence plusieurs limites importantes des pipelines précliniques actuels dans le développement pharmacologique dans le TUA. Ainsi, dans une revue consacrée aux médicaments évalués à la fois chez le rongeur et chez l'humain, Nieto et al. ont souligné la prédominance écrasante des études réalisées exclusivement chez les mâles, la dépendance excessive à des paradigmes centrés sur la simple consommation, tels que les procédures de type libre choix à consommer dans deux biberons (un contenant de l'eau et l'autre une solution alcoolisées), ainsi que la sous-utilisation relative des modèles orientés vers la rechute, malgré leur pertinence clinique évidente(14). Les auteurs avancent notamment que la validité translationnelle dépend probablement du degré d'alignement entre la dimension comportementale spécifiquement évaluée dans les modèles précliniques et le phénotype clinique ciblé sur le plan thérapeutique(14). Toutefois, malgré cette avancée conceptuelle importante, la majorité des paradigmes actuellement utilisés repose encore sur des critères relativement globaux, tels que la quantité d'alcool consommée ou l'intensité de la réinstallation du comportement de recherche d'alcool, qui peinent à rendre compte de la nature multidimensionnelle et hautement hétérogène du TUA. En particulier, les trajectoires individuelles, les profils de consommation compulsive, les vulnérabilités dépendantes du sexe, la microstructure des comportements étudiés ou encore l'hétérogénéité motivationnelle restent largement sous-explorés dans les pipelines standards de criblage pharmacologique. Dans ce contexte, nos résultats soutiennent l'idée qu'un raffinement du phénotypage préclinique, au-delà de la seule mesure volumétrique de consommation d'alcool, pourrait constituer une étape critique pour améliorer la précision translationnelle en addictologie. L'identification de sous-populations comportementales distinctes, de profils différentiels de vulnérabilité et de patterns spécifiques selon le sexe pourrait ainsi fournir un cadre plus pertinent cliniquement pour l'évaluation des traitements candidats et pour la compréhension de la variabilité des réponses thérapeutiques.

2.5. Les résultats « laboratoire humain »

Notre étude translationnelle incluait également un paradigme de laboratoire humain reposant sur l'auto-administration intraveineuse d'alcool chez des participants présentant un TUA mais non demandeurs de soins(13). Ce paradigme comportait une condition de libre accès et une condition de ratio progressif, destinées à évaluer respectivement les effets récompensants immédiats de l'alcool et la motivation à s'auto-administrer celui-ci (Figure 5). Le résultat principal est l'absence d'effet du BP1.3656B sur l'auto-administration ou sur la motivation dans ce cadre expérimental, malgré une bonne tolérance du traitement. Ce résultat négatif doit cependant être interprété à l'aune de ce que mesure réellement ce paradigme : une motivation immédiate pour l'alcool, dans un environnement hautement contrôlé, chez des sujets non engagés dans une démarche de soin(13). Il ne s'agit donc pas nécessairement de la fenêtre la plus pertinente pour capturer un effet qui, en préclinique, apparaît particulièrement marqué sur la rechute chez des animaux dépendants. Ce point rappelle un principe central de la méthodologie translationnelle : la valeur informative d'un signal précoce dépend étroitement de la population étudiée, du stade du trouble et du construit comportemental effectivement évalué(3).

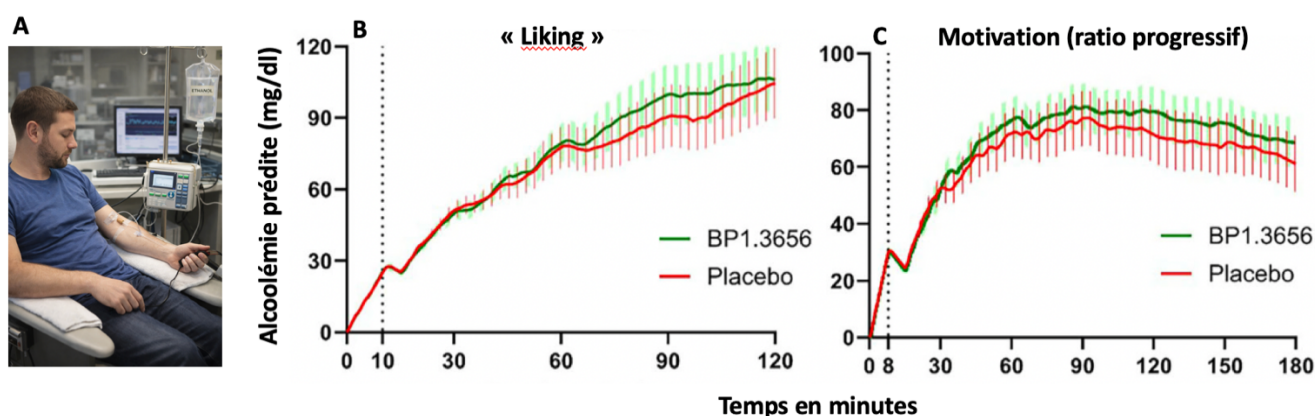


Figure 5. Essais cliniques chez des sujets présentant un TUA : auto-administration intraveineuse d'alcool (IVASA). A : photo d'un patient qui a la possibilité d'appuyer sur un bouton pour s'auto-administrer de l'alcool par voie intraveineuse. B) Effets du BP1.3656 comparé au placebo sur l'auto-administration intraveineuse d'alcool lors d'une session à accès libre (free access, « liking ») chez des adultes présentant un TUA. L'exposition à l'alcool, mesurée par l'aire sous la courbe (AUC) de la concentration d'alcoolémie, n'a pas montré d'effet significatif du traitement dans des modèles multiniveaux à intercept aléatoire ($B [SE] = 296,66 [1019,66]$, $p = 0,771$). C) Effets du BP1.3656 comparé au placebo lors d'une session à ratio progressif (progressive ratio, PR), évaluant la motivation pour l'alcool. De même, aucun effet significatif du traitement n'a été observé sur l'exposition à l'alcool (AUC) ($B [SE] = 774,37 [1351,06]$, $p = 0,567$). Les analyses ont été ajustées pour le numéro de session, l'ordre d'administration des traitements et le sexe. Les deux types de sessions débutaient par une phase de priming standardisée visant une alcoolémie de 30 mg/dl. L'étude, approuvée par le comité d'éthique du Centre for Addiction and Mental Health (CAMH, REB#072/2017 ; NCT04727086), reposait sur un design intra-sujet, en double aveugle, contrôlé par placebo et en cross-over. Des adultes non demandeurs de traitement, répondant aux critères de TUA (36 randomisés), ont reçu successivement le BP1.3656 et le placebo pendant des phases subaiguës d'environ 10–14 jours, séparées par une période de « washout » de 14 jours. Chaque phase se terminait par deux sessions IVASA : une session FA (120 min), évaluant le « liking », et une session PR (180 min), évaluant la motivation (« wanting »), réalisées à l'aide d'un système informatisé d'infusion d'alcool permettant un contrôle pharmacocinétique précis de l'alcoolémie.

2.6. Corrélation laboratoire humain et essai clinique

Les paradigmes de « laboratoire humain » (auto-administration contrôlée d'alcool par voie intraveineuse, réactivité aux indices, tâches à ratio progressif pour mesure la motivation) sont souvent considérés comme un pont intermédiaire entre les données précliniques et les essais cliniques randomisés. Certaines molécules ont montré une convergence entre ces niveaux, en particulier lorsque les critères évalués en laboratoire correspondent directement au mécanisme d'action supposé (réduction de la stimulation induite par l'alcool, atténuation du craving induit par les indices, diminution de la consommation induite par le stress). Toutefois, l'amplitude des effets observés en laboratoire humain ne prédit pas de manière systématique l'efficacité clinique, ce que suggère l'analyse de Nieto & Ray (3), voir Figure 6.

Si certains composés présentant un signal robuste en laboratoire confirment ensuite un effet en termes de jours de forte consommation ou de délai avant rechute, d'autres échouent à reproduire ces bénéfices en conditions naturelles. Les corrélations entre critères intermédiaires de laboratoire (BrAC maximale, intensité du craving, point de rupture motivationnel) et critères cliniques (pourcentage de jours de forte consommation, abstinence soutenue) apparaissent donc modérées et fortement dépendantes du contexte.

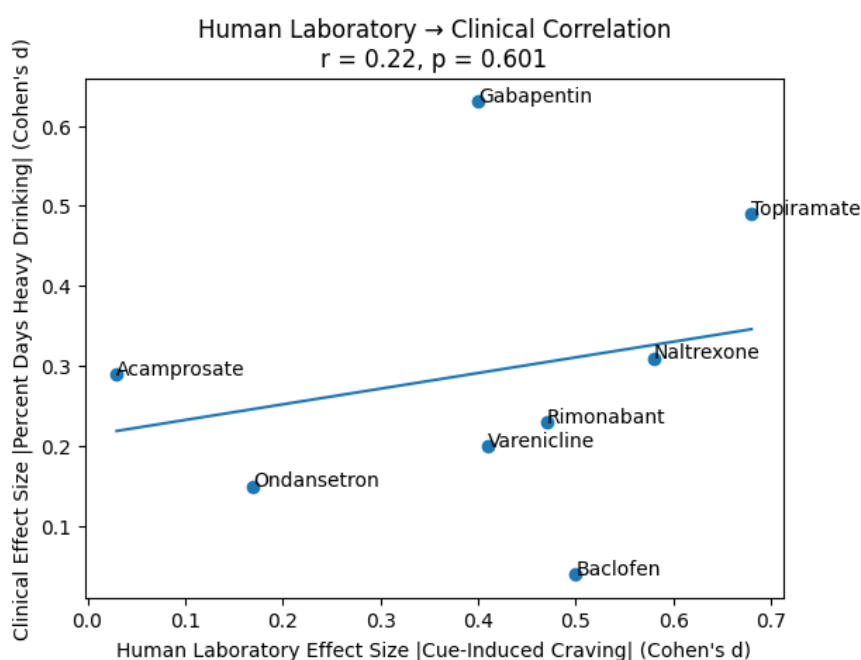


Figure 6. Corrélations entre tailles d'effet réduction du craving induit par indices en condition de laboratoire humain comparativement au pourcentage de jours de forte consommation mesuré dans les essais cliniques des médicaments du trouble de l'usage de l'alcool. Nuages de points illustrant les relations entre tailles d'effet standardisées (Cohen's d, valeur absolue) issues des méta-analyses de Nieto & Ray. Chaque point représente une molécule disposant de données aux deux niveaux comparés. La ligne pleine correspond à la régression linéaire simple. Les coefficients de corrélation de Pearson (r) et les valeurs de p sont indiqués. Les analyses ne révèlent pas de corrélation. D'après(3).

Les discordances entre données précliniques, résultats de laboratoire humain et essais cliniques peuvent s'expliquer par plusieurs facteurs non exclusifs. D'abord, les paradigmes de laboratoire humain sont réalisés dans des environnements hautement contrôlés, dont la validité écologique reste limitée. Ils impliquent souvent des participants non demandeurs de traitement, une exposition aiguë et brève à l'alcool et des sessions contraintes, qui ne reflètent qu'imparfaitement la chronicité, les contextes psychosociaux et les dynamiques motivationnelles du TUA. Ensuite, la voie intraveineuse, bien qu'elle offre un contrôle pharmacocinétique remarquable, contourne les indices sensoriels oraux et les processus conditionnés qui jouent un rôle majeur dans la consommation réelle. Un traitement dont l'effet porterait surtout sur le craving induit par les indices ou sur la dimension contextuelle de la prise pourrait ainsi être sous-estimé dans un tel paradigme. Par ailleurs, les modèles précliniques capturent le plus souvent des dimensions comportementales spécifiques, telles que la recherche de substance, la rechute, la motivation ou la compulsion, alors que les paradigmes humains isolent principalement des effets subjectifs ou motivationnels aigus. Enfin, l'hétérogénéité clinique du TUA constitue une source majeure de variabilité translationnelle : des effets observés dans certains modèles ou sous-populations animales pourraient ne concerner qu'une fraction particulière des patients, rarement identifiée ou stratifiée dans les essais.

2.7. Essai contrôlé randomisé du BP1.3656B dans le TUA

L'essai contrôlé randomisé de 12 semaines avait comme critère principal, le nombre mensuel de jours de forte consommation, « *heavy drinking days* » (HDD), comparé entre plusieurs doses et placebo. Le résultat principal est l'absence de différence statistiquement significative sur le critère de jugement primaire entre la dose 90 µg et le placebo. La consommation totale quotidienne diminue dans tous les groupes, sans différence significative vs placebo (13).

Ce résultat négatif contraste avec la robustesse du signal préclinique. Il ne signifie pas pour autant que les données animales étaient erronées ; il suggère plutôt que l'effet potentiel du traitement pourrait dépendre plus fortement que prévu du stade du trouble, du profil clinique des patients et du critère retenu pour évaluer le bénéfice. Les résultats obtenus chez le rat dépendant, en particulier sur la rechute, laissent penser que la probabilité de bénéfice pourrait être maximale chez des sujets caractérisés par une vulnérabilité élevée à la reprise de consommation, par une forte composante de renforcement négatif ou par des dimensions fonctionnelles altérées, notamment le sommeil ou la qualité de vie. Les critères cliniques usuels, indispensables pour la validation réglementaire, agrègent toutefois des réalités hétérogènes et capturent imparfaitement certaines dimensions que les modèles précliniques interrogent plus directement. En ce sens, le résultat clinique négatif doit être envisagé non comme une contradiction définitive, mais

comme une information permettant de retravailler la fenêtre d'intervention, l'exposition pharmacologique, les marqueurs pertinents et surtout les sous-groupes de patients les plus susceptibles de répondre.

La translation n'est pas une « autoroute à sens unique » : un résultat clinique négatif ne constitue pas un échec de la préclinique, mais une information qui doit revenir vers elle afin de retravailler la fenêtre d'intervention, les marqueurs pertinents, l'exposition pharmacologique et, surtout, la définition des sous-groupes les plus susceptibles de répondre(13).

Au total, notre étude(13) illustre de manière exemplaire ce que l'on peut attendre d'une recherche translationnelle moderne en addictologie : une cible neurobiologique plausible et cliniquement pertinente, un ligand caractérisé de façon approfondie avec engagement de cible documenté, un signal préclinique robuste sur des dimensions centrales du TUA, et des tests cliniques en laboratoire et en essai contrôlé randomisé. Le fait que l'essai clinique ne montre pas de bénéfice sur le critère de jugement primaire ne doit pas conduire à une lecture binaire "succès/échec". Il doit plutôt être interprété comme un point d'appui pour une translation bidirectionnelle plus mature, dans laquelle les signaux dimensionnels, les fenêtres thérapeutiques et les sous-groupes deviennent des objets centraux de recherche, au même titre que le critère de jugement de consommation.

3. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES : VERS UNE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE PLUS MATURE, PLUS UTILE ET MIEUX ALIGNEE AVEC LA CLINIQUE

Si certaines molécules présentant des effets robustes sur l'auto-administration ou la rechute chez l'animal tendent ensuite à montrer un signal clinique cohérent, cette correspondance demeure loin d'être systématique. Une forte taille d'effet préclinique n'est ni une condition suffisante, ni une garantie d'efficacité clinique. À l'inverse, des composés n'induisant que des effets modestes dans les paradigmes animaux peuvent produire des bénéfices cliniques significatifs, vraisemblablement parce qu'ils agissent sur des dimensions du trouble insuffisamment capturées par les modèles standards. La dispersion observée reflète ainsi plusieurs sources de variance : hétérogénéité méthodologique des paradigmes, différences de critères cliniques, variabilité pharmacocinétique interspécies, mais aussi influence du contexte environnemental et psychosocial, absente par définition des situations expérimentales contrôlées. La conclusion qui s'impose n'est donc pas l'absence de validité translationnelle, mais l'existence d'une validité partielle, conditionnelle, dépendante de l'alignement mécanistique entre le construit étudié, la cible pharmacologique et le phénotype clinique visé.

Les analyses de corrélation réalisées à partir des données synthétisées par Nieto et Ray mettent en évidence une absence de continuité quantitative robuste entre niveaux translationnels. Ni les tailles d'effet observées dans les modèles précliniques de consommation (*2-bottle choice*), ni celles issues des paradigmes de rechute expérimentale, ne prédisent de manière significative l'efficacité clinique mesurée par la réduction des jours de forte consommation. De manière tout aussi notable, les effets observés dans les protocoles de laboratoire humain, pourtant souvent considérés comme le maillon intermédiaire le plus proche de la clinique, ne montrent aucune corrélation ou une corrélation faible avec les résultats des essais randomisés. Ces résultats suggèrent que la validité translationnelle ne repose pas sur une simple conservation hiérarchique de l'amplitude des effets, mais dépend de l'alignement mécanistique entre le construit comportemental étudié et le phénotype clinique ciblé. Les modèles animaux capturent principalement des dimensions spécifiques et contrôlées du comportement de consommation ou de rechute, tandis que les essais cliniques évaluent des comportements chroniques, multidimensionnels et fortement influencés par le contexte environnemental et psychosocial. De même, les paradigmes de laboratoire humain mesurent des réponses aiguës à l'alcool ou aux indices associés, qui ne reflètent pas nécessairement les dynamiques motivationnelles et décisionnelles à long terme impliquées dans la réduction durable de la consommation. Ainsi, ces observations soutiennent l'idée que le développement pharmacothérapeutique du TUA nécessite une approche centrée sur les mécanismes neurobiologiques sous-jacents plutôt que sur une attente de correspondance quantitative directe entre modèles expérimentaux et efficacité clinique.

Les analyses montrent que les résultats sur l'efficacité des molécules dans les modèles de rechute chez le rongeur ne prédisent pas directement les effets sur le craving mesuré en laboratoire humain, soulignant une dissociation entre construits comportementaux et validité translationnelle quantitative (voir Figure 7).

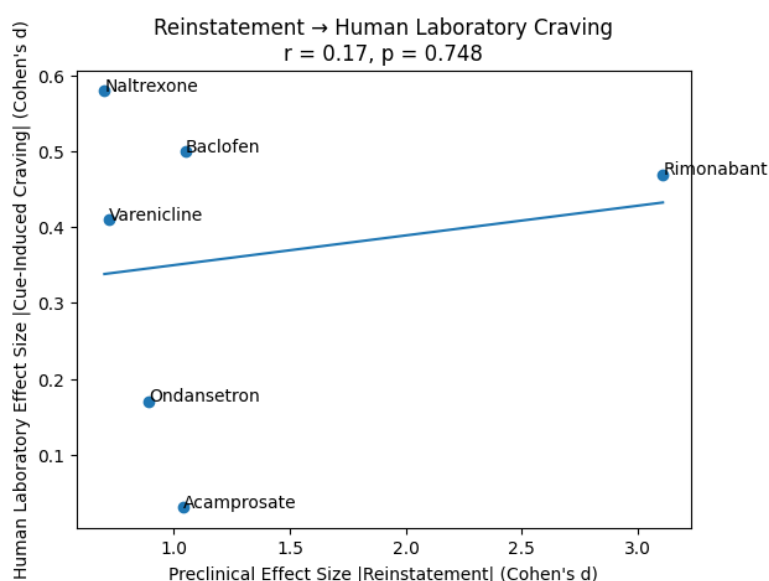


Figure 7. Relation entre la suppression de la rechute en modèle préclinique (reinstatement) et la réduction du craving induit par indices en human laboratory. Nuage de points illustrant l'association entre les tailles d'effet standardisées (Cohen's d, valeur absolue) observées dans les modèles précliniques de rechute expérimentale (reinstatement) et celles rapportées dans les paradigmes de laboratoire humain évaluant la réduction du craving induit par indices liés à l'alcool. Chaque point correspond à une molécule disposant de données aux deux niveaux d'investigation. La ligne pleine représente la régression linéaire simple. Le coefficient de corrélation de Pearson ($r = 0,17$; $p = 0,748$) indique une association faible et non significative, suggérant l'absence de continuité quantitative robuste entre la modulation de la rechute

comportementale chez l'animal et la réduction du craving aigu mesuré en conditions expérimentales contrôlées chez l'humain. D'après(3).

Si l'on prend un peu de recul, un constat s'impose : la recherche translationnelle en alcoologie est plus complexe, elle a longtemps été pensée de manière trop simplifiée. Nous avons parfois attendu d'un modèle animal qu'il prédise directement l'efficacité clinique d'un médicament, comme si le passage du laboratoire au patient relevait d'un simple changement d'échelle. L'expérience accumulée au cours des deux dernières décennies montre au contraire que la translation est un processus itératif, non linéaire, fait d'avancées, de réajustements et d'hypothèses reconsidérées.

Les deux exemples discutés dans le présent article, antagonistes CRF1 d'un côté, récepteurs histaminergiques H3 de l'autre, montrent que des mécanismes neurobiologiques peuvent être robustes et pertinents, sans pour autant se traduire automatiquement par un bénéfice clinique sur des critères globaux de consommation. La différence ne réside pas nécessairement dans la "qualité" intrinsèque des modèles, mais dans la manière dont les résultats sont articulés à la clinique, dans la clarté des hypothèses thérapeutiques, dans l'alignement entre mécanisme, population et critère de jugement, et dans la capacité collective à accepter que l'addiction est un ensemble de dimensions, de trajectoires et de contextes.

Le cas H3R est particulièrement instructif, car il montre qu'une étude translationnelle peut être méthodologiquement solide, cohérente tout au long du pipeline et pourtant déboucher sur un essai clinique négatif sur son critère principal. Une telle situation ne doit pas être lue comme un désaveu global de la démarche translationnelle. Elle fournit au contraire une information forte : dans les conditions testées, la modulation du H3R ne se traduit pas par une réduction globale de la consommation selon les critères standards utilisés en essai thérapeutique. Mais elle ouvre également plusieurs pistes de réflexion : existence de signaux sur certaines dimensions fonctionnelles, cohérence particulière des effets précliniques sur la rechute chez le rongeur dépendant, nécessité de reconsidérer la fenêtre thérapeutique, le choix des critères de jugement et le profil clinique des patients les plus susceptibles de bénéficier d'un tel traitement.

Comment expliquer ce décalage entre les résultats précliniques et cliniques ? Bien que la cible biologique apparaisse conservée entre les espèces, une différence notable d'ordre de grandeur des doses efficaces est observée entre rongeurs et humains, avec un décalage apparent d'environ un facteur 7. Une telle divergence ne doit toutefois pas être interprétée sur la seule base d'une comparaison directe des doses administrées. Elle doit être envisagée à la lumière des différences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques inter-espèces, incluant l'absorption, la biodisponibilité, le métabolisme, la distribution tissulaire, la pénétration cérébrale, mais aussi la sensibilité fonctionnelle du système histaminergique H3. À cet égard, les données disponibles suggèrent qu'à exposition comparable, le système histaminergique humain pourrait présenter une sensibilité pharmacologique accrue, compatible avec une puissance *in vivo* plus élevée du composé, c'est-à-dire avec l'obtention d'effets pharmacologiques à des concentrations plus faibles que chez le rongeur.

Pour autant, cette interprétation ne suffit pas à lever toutes les incertitudes, car la question centrale demeure celle de la comparabilité réelle de l'exposition cérébrale entre animaux de laboratoire et patients. Dans cette perspective, il serait particulièrement utile de documenter, chez les patients alcoolodépendants, les concentrations plasmatiques du composé et, lorsque cela est méthodologiquement possible, des indices indirects ou directs de son exposition cérébrale et de son engagement de cible. Symétriquement, il serait important d'évaluer, dans des modèles animaux d'alcoolodépendance, si la pénétration cérébrale et l'occupation des récepteurs H3 restent inchangées ou sont modifiées par les neuroadaptations induites par l'exposition chronique à l'alcool. De telles approches permettraient de mieux interpréter le décalage inter-espèces observé et, plus largement, de préciser si l'absence d'efficacité clinique reflète une véritable limite mécanistique de la cible ou un défaut d'alignement entre exposition, pathophysiologie et population étudiée.

Dans une perspective translationnelle, de nombreuses données suggèrent que l'activité glutamatergique du cortex préfrontal médian constitue un substrat neurobiologique critique du contrôle motivationnel de l'alcool. En ciblant des processus tels que la motivation, la recherche et la prise d'alcool, plutôt que la consommation globale, ce travail s'inscrit dans une approche susceptible de renforcer le lien entre modèles précliniques et paradigmes expérimentaux chez l'humain. La mise en évidence d'un contrôle inhibiteur préfrontal sur les comportements orientés vers l'alcool soutient l'idée que certains mécanismes neuronaux sont conservés à travers les niveaux d'analyse, et pourraient ainsi contribuer à une meilleure prédiction des réponses thérapeutiques.

Une conclusion importante, parfois délicate à affirmer dans un champ très « *evidence-based* », est que les essais cliniques ne sont pas neutres. Ils constituent eux aussi des modèles, avec leurs angles morts. L'hétérogénéité des patients inclus, la variabilité des trajectoires, l'effet placebo, l'adhérence, les co-interventions, et le choix même des critères de jugement peuvent contribuer à masquer un effet dimensionnel réel. Cela ne diminue pas la valeur des essais randomisés ; cela invite à mieux les concevoir, en s'appuyant sur des hypothèses mécanistiques explicitement reliées à des phénotypes cliniques, et en intégrant, autant que possible, des biomarqueurs d'engagement de cible et des critères fonctionnels lorsque la pharmacologie le suggère.

C'est ici que la bidirectionnalité devient, non pas un principe théorique, mais une condition pratique de succès. Trop souvent, la circulation de l'information se fait essentiellement de la préclinique vers la clinique. Or, l'expérience montre que les modèles animaux gagnent en pertinence lorsqu'ils sont informés par des observations cliniques fines : patterns de consommation, contextes de rechute, trajectoires individuelles, comorbidités, et dimensions réellement pertinentes pour les patients, comme le sommeil, le fonctionnement social ou la qualité de vie. Les résultats cliniques négatifs, lorsqu'ils sont obtenus dans un cadre solide, doivent être considérés comme des ressources de translation inverse : ils aident à préciser ce qui a été testé, chez qui, dans quelle fenêtre, et avec quels outils de mesure, et ils permettent d'améliorer les modèles comme les designs futurs.

À partir des éléments développés dans cet article, plusieurs orientations peuvent être formulées de manière claire. D'abord, toute démarche translationnelle devrait expliciter ce qu'elle cherche à modéliser et à traiter : une dimension du trouble, un stade évolutif, un objectif thérapeutique. Ensuite, l'alignement entre modèles précliniques, paradigmes humains et critères cliniques ne constitue pas un raffinement méthodologique secondaire, mais le cœur même de la validité translationnelle. Par ailleurs, les résultats négatifs doivent être pleinement valorisés lorsqu'ils sont informatifs, car ils évitent des impasses coûteuses et contribuent à la maturation du champ. L'hétérogénéité clinique, loin d'être un simple bruit statistique, doit être intégrée comme une donnée structurante du développement thérapeutique, ce qui implique un effort accru de stratification clinique, comportementale et biologique. Enfin, la preuve d'engagement de cible chez l'humain, lorsqu'elle est accessible, doit être recherchée le plus tôt possible, et le dialogue entre cliniciens et chercheurs précliniciens renforcé à toutes les étapes du processus.

En somme, la recherche translationnelle en addictologie est entrée dans une phase de maturité. Les attentes irréalistes d'une prédiction simple et directe ont laissé place à une compréhension plus nuancée des forces et des limites de chaque niveau d'analyse. Les modèles animaux restent des outils indispensables, à condition d'être utilisés avec rigueur et surtout en dialogue constant avec la clinique. À travers l'exemple des récepteurs histaminergiques H3, cet article défend une idée simple : la valeur d'une étude translationnelle ne se mesure pas uniquement à son succès clinique final, mais à la qualité du chemin parcouru, à la cohérence des hypothèses testées et à la capacité à apprendre, y compris des résultats négatifs, pour rapprocher durablement les avancées biologiques des besoins réels des patients(13).

Dans cette perspective, le travail de notre unité s'inscrit dans une dynamique méthodologique visant à réduire la « vallée de la mort » translationnelle en addictologie. Nous avons récemment proposé un nouvel outil, le « *preclinical multi-center randomized controlled trial* (preRCT) », ou essai préclinique multicentrique contrôlé et randomisé. Cette approche repose sur plusieurs piliers structurants : pré-enregistrement des protocoles, calcul de puissance *a priori*, randomisation stratifiée, mise en aveugle stricte, harmonisation inter-sites des procédures expérimentales, inclusion des deux sexes, définition préalable de critères de jugement primaires et secondaires, et intégration, lorsque pertinent, de biomarqueurs pharmacocinétiques et neurobiologiques. Son intérêt majeur est de déplacer en amont, au niveau préclinique, des exigences de robustesse longtemps réservées aux essais cliniques multicentriques. En testant une molécule dans des conditions standardisées mais réparties sur plusieurs laboratoires indépendants, on améliore la validité externe des résultats, on réduit le risque d'effets propres à un seul site et on obtient des tailles d'effet probablement plus réalistes. Une telle stratégie favorise aussi l'identification précoce de variables modératrices importantes, comme le sexe, le phénotype de vulnérabilité, le niveau de consommation de base ou certains paramètres pharmacocinétiques. À terme, l'implémentation de preRCTs pourrait constituer un filtre méthodologique puissant, limitant la progression vers la clinique de composés insuffisamment robustes et renforçant, à l'inverse, la crédibilité translationnelle des molécules réellement prometteuses. Plus qu'un simple raffinement technique, le preRCT représente ainsi un changement de paradigme susceptible d'améliorer la reproductibilité, la transparence et la valeur prédictive des données précliniques en psychopharmacologie des addictions.

4. RÉFÉRENCES

1. Plebani JG, Ray LA, Morean ME, Corbin WR, MacKillop J, Amlung M, et al. Human Laboratory Paradigms in Alcohol Research. *Alcohol Clin Exp Res*. 2012 Jun 6;36(6):972–83. doi:10.1111/j.1530-0277.2011.01704.x
2. McKee SA, Verplaetse TL. A novel human laboratory alcohol self-administration paradigm for medication screening: Modeling the ability to resist drinking and heavy drinking. *Drug and Alcohol Dependence Reports*. 2022 Sep;4:100085. doi:10.1016/j.dadr.2022.100085
3. Nieto SJ, Ray LA. Advancing medication development for alcohol use disorder: A narrative review integrating preclinical, human laboratory, and clinical trials. *Alcohol, Clinical and Experimental Research*. 2025 Dec 13;49(12):2649–59. doi:10.1111/acer.70181
4. Woods LCS, Mott R. Heterogeneous Stock Populations for Analysis of Complex Traits. In. 2017. p. 31–44. doi:10.1007/978-1-4939-6427-7_2
5. Spanagel R. Animal models of addiction. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017 Sep 30;19(3):247–58. doi:10.31887/DCNS.2017.19.3/rspanagel
6. Deroche-Gamonet V, Belin D, Piazza PV. Evidence for Addiction-like Behavior in the Rat. *Science* (1979). 2004 Aug 13;305(5686):1014–7. doi:10.1126/science.1099020
7. Müller CP. Lasting translation: how to improve animal models for addiction treatment. *Addiction*. 2020 Jan;115(1):13–4. doi:10.1111/add.14788
8. Pedron S, Dumontoy S, González-Marín M del C, Coune F, Van Schuerbeek A, Haffen E, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) reduces motivation to drink ethanol and reacquisition of ethanol self-administration in female mice. *Sci Rep*. 2022 Jan 7;12(1):198. doi:10.1038/s41598-021-03940-2
9. Trojak B, Sauvaget A, El Hage W, Wallenhorst T, Rolland B, Nubukpo P, et al. Efficacy and safety of transcranial direct current stimulation in alcohol use disorder: A randomized controlled triple-blind trial. *Addiction*. 2026 May 6. doi:10.1111/add.70461
10. Heilig M, Thorsell A, Sommer WH, Hansson AC, Ramchandani VA, George DT, et al. Translating the neuroscience of alcoholism into clinical treatments: From blocking the buzz to curing the blues. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010 Nov;35(2):334–44. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.11.018
11. Spierling SR, Zorrilla EP. Don't stress about CRF: assessing the translational failures of CRF1 antagonists. *Psychopharmacology (Berl)*. 2017 May 7;234(9–10):1467–81. doi:10.1007/s00213-017-4556-2
12. Shaham Y, de Wit H. Lost in Translation: CRF1 Receptor Antagonists and Addiction Treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2016 Nov 11;41(12):2795–7. doi:10.1038/npp.2016.94
13. Le Foll B, Naassila M, Jeanblanc J, Hendershot CS, Chavarria J, Calmels T, et al. Histamine H3 Receptor as a target for alcohol use disorder: challenging the predictability of animal models for clinical translation in drug development. *Transl Psychiatry*. 2026 Jan 29;16(1):55. doi:10.1038/s41398-026-03807-y

14. Nieto SJ, Donato S, Baskerville W, McManus KR, Lopez MF, Becker HC, et al. A Scoping Review of Preclinical Paradigms for Clinically Tested Medications in Alcohol Use Disorder. Alcohol, Clinical and Experimental Research. 2026 May 8;50(5). doi:10.1111/acer.70287

Sources de financements : Ce travail a été financé par l'IRESP, Fonds de lutte contre les addictions, réseau national de recherche en alcoologie REUNIRA et l'Institut universitaire de France IUF.

Remerciements : Nous tenons à remercier la Société Française d'Alcoologie et d'Addictologie, la Direction générale de la Santé.

Liens et/ou conflits d'intérêts : L'auteur a reçu des financements pour des projets de recherche de la Société Bioprojet Biotech.