

PERSPECTIVE DE RECHERCHE

GPR88 : une cible thérapeutique émergente dans le trouble de l'usage de l'alcool

Charline Tavenard¹, Sami Ben Hamida², Emmanuel Darcq^{1*}

¹ Inserm UMR-S 1329 STEP (Strasbourg Translational Neuroscience & Psychiatry), Equipe Addictions, Université de Strasbourg, Centre de recherche en biomédecine de Strasbourg, Strasbourg, France

² Inserm UMR-S 1247 GRAP (Groupe de Recherche sur l'Alcool & les Pharmacodépendances), Université Picardie Jules Verne, Centre universitaire de recherche en santé, Amiens, France

* Correspondance : Emmanuel Darcq, PhD, Centre de Recherche en Biomédecine de Strasbourg, 1 rue Eugène Boeckel, 67084 Strasbourg Cedex France, Tel +33 3 68 85 30 95, edarcq@unistra.fr

Résumé : Le trouble de l'usage de l'alcool représente un véritable problème de santé publique constituant une double menace, aussi bien sanitaire en raison de la morbidité et mortalité associées, qu'économique. Malgré les options disponibles actuellement pour lutter contre cette pathologie, la forte hétérogénéité dans les réponses aux traitements justifie la nécessité d'améliorer la prise en charge des patients en identifiant de nouvelles cibles d'intérêt. Un candidat prometteur pour limiter le trouble de l'usage de l'alcool est le récepteur orphelin GPR88. Ce récepteur couplé aux protéines G est fortement enrichi dans les neurones de projection du striatum. Son expression dans les populations exprimant les récepteurs D1 et D2 à la dopamine, sa régulation par les afférences dopaminergiques et glutamatergiques, ainsi que les phénotypes observés chez les souris *Gpr88* knock-out suggèrent un rôle dans le contrôle motivationnel, l'activité striatale et les comportements dirigés vers une récompense. Dans les modèles précliniques d'étude sur l'alcool, la délétion de *Gpr88* augmente la recherche et la consommation d'alcool chez la souris, tandis que les agonistes synthétiques RTI-13951-33 et RTI-122 réduisent plusieurs mesures de consommation, de motivation et de reprise de recherche d'alcool chez le rongeur. Ces données soutiennent l'intérêt de GPR88 comme cible expérimentale pour comprendre les adaptations striatales associées au trouble de l'usage de l'alcool. Leur portée thérapeutique reste toutefois limitée par l'absence de données cliniques, le nombre restreint d'études sur l'alcool, les effets locomoteurs transitoires des agonistes et la connaissance encore incomplète des mécanismes intracellulaires de GPR88.

Mots-clés : GPR88, RCPG orphelins, alcool, trouble de l'usage de substance, agonistes synthétiques

Abstract : Alcohol use disorder represents a significant public health issue that constitutes a dual threat: both medical, due to the associated morbidity and mortality, and economic. Despite the treatment options currently available to alleviate this condition, the wide variability in treatment responses underscores the need to improve patient care by identifying new therapeutic targets. A promising candidate for limiting alcohol use disorder is the orphan receptor GPR88. This G protein-coupled receptor is highly enriched in the projection neurons of the striatum. Its expression in populations expressing dopamine D1 and D2 receptors, its regulation by dopaminergic and glutamatergic afferents, and the phenotypes observed in *Gpr88* knockout mice suggest a role in motivational control, striatal activity, and reward-seeking behaviors. In preclinical models of alcohol use, *Gpr88* deletion increases alcohol seeking and consumption in mice, whereas the synthetic agonists RTI-13951-33 and RTI-122 reduce several measures of alcohol consumption, motivation, and resumption of alcohol seeking in rodents. These data support the value of GPR88 as an experimental target for understanding striatal adaptations associated with alcohol use disorder. However, their therapeutic potential remains limited by the lack of clinical data, the limited number of studies on alcohol, the transient locomotor effects of the agonists, and the still incomplete understanding of the intracellular mechanisms of GPR88.

Key-words : GPR88, orphan GPCR, alcohol, substance use disorder, synthetic agonists

1. INTRODUCTION

1.1. Enjeux du traitement du trouble de l'usage de l'alcool

Le trouble de l'usage de l'alcool (TUA) est une pathologie chronique cérébrale caractérisée par une consommation persistante d'alcool malgré les conséquences néfastes associées (1). Le TUA constitue une préoccupation actuelle majeure, touchant en 2024 28 millions de personnes âgées de 12 ans et plus aux Etats-Unis (2).

L'alcool représente l'une des principales causes de décès évitables aux Etats-Unis, avec 178 000 décès dus à une consommation excessive d'alcool (3). Différentes stratégies peuvent être proposées aux patients atteints d'un TUA, que ce soient des interventions comportementales avec des entretiens motivationnels ou des techniques d'acceptation par exemples (4), ou des options pharmacologiques (5), comme la naltrexone, l'acamprosate, le disulfirame, le baclofène (en France), ou encore le nalméfène (6). Malgré le bénéfice clinique de ces approches, le traitement du TUA reste un défi capital. En effet, les individus souffrants d'un TUA ne présentent pas un phénotype unique : consommation excessive, motivation pour l'alcool, recherche après abstinence, résistance à l'aversion et compulsion peuvent dépendre de mécanismes partiellement distincts. Cette hétérogénéité contribue à la variabilité des réponses aux traitements.

Ainsi, pour étoffer l'arsenal thérapeutique existant, de nouvelles stratégies sont explorées, et l'intérêt peut être porté sur les récepteurs couplés aux protéines G (GPCR). En effet, environ 800 GPCR ont été mis en évidence chez l'homme. Ces récepteurs sont constitués de 7 domaines transmembranaires reliés par des boucles intra et extracellulaires (7). Ils participent à la médiation de différentes fonctions physio-pathologiques comme les fonctions sensorielles, les neurotransmissions, la réponse immunitaire (8), et sont la cible de 36% des médicaments approuvés aujourd'hui, ce qui représente 516 médicaments (9). Ces récepteurs ont donc un potentiel thérapeutique certain. Parmi les GPCR, certains sont des récepteurs orphelins, signifiant que leur ligand endogène est inconnu à ce jour. Sur la centaine de GPCR orphelins identifiés chez l'homme (7), 6 sont actuellement visés par des traitements en essais cliniques. Ces récepteurs représentent donc des cibles d'intérêt pour différentes pathologies (9).

1.2. Place du striatum dans les comportements addictifs

Le striatum joue un rôle clé dans les comportements addictifs car il relie les signaux de valeur, de contexte et d'action. Dans les premières phases de l'apprentissage addictif, le striatum ventral, notamment le noyau accumbens, contribue à attribuer une valeur incitative aux stimuli associés à la substance et à organiser les réponses orientées vers la récompense. Il reçoit des afférences dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale, mais aussi des projections glutamatergiques du cortex préfrontal, de l'amygdale et de l'hippocampe, ce qui lui permet d'intégrer motivation, mémoire contextuelle et contingences d'action (10,11). Lorsque l'exposition se répète, le contrôle du comportement peut recruter davantage le striatum dorsal, impliqué dans la sélection de l'action, l'automatisation des réponses et la formation d'habitudes (12,13). Cette progression ventro-dorsale reste une grille de lecture utile, même si elle ne résume pas toute la complexité de l'addiction. Elle attire surtout l'attention sur les mécanismes capables de modifier durablement l'excitabilité et la plasticité des circuits cortico-striataux. Parmi eux, les récepteurs couplés aux protéines G occupent une place importante : les systèmes dopaminergiques, opioïdes, cannabinoïdes, glutamatergiques métabotropes et peptidergiques agissent largement par des GPCR et modulent la transmission synaptique, l'apprentissage et la motivation (14–16). Cette perspective est particulièrement pertinente pour l'alcool. En effet, les TUAs ne reflètent pas seulement une augmentation de la consommation, mais aussi une réorganisation progressive des circuits qui contrôlent la valeur de l'alcool, l'effort pour l'obtenir, la réponse aux indices associés et la persistance du comportement malgré ses conséquences. Dans ce cadre, les GPCR orphelins enrichis dans le striatum constituent des candidats intéressants : leur pharmacologie reste souvent incomplètement caractérisée, mais leur distribution régionale suggère qu'ils pourraient moduler des dimensions clés du TUA, notamment la motivation, l'habitude et la vulnérabilité à la rechute.

1.3. GPR88 : expression, distribution et particularités neurobiologiques

GPR88 a d'abord été décrit comme un récepteur couplé aux protéines G fortement exprimé dans le striatum (17). Cette distribution reste l'un des éléments les plus importants pour comprendre son intérêt neurobiologique. Son expression est particulièrement marquée dans le putamen caudé et le noyau accumbens, alors qu'elle apparaît beaucoup plus limitée dans la plupart des autres régions cérébrales (18,19). À la différence de cibles neuromodulatrices plus largement distribuées, GPR88 semble donc associé de façon privilégiée aux circuits striataux qui contrôlent la prise de décision, l'apprentissage motivationnel et l'adaptation des comportements répétés.

Au niveau cellulaire, GPR88 est principalement exprimé par les neurones de projection GABAergiques du striatum. Massart et al. ont montré que son expression concerne largement cette population neuronale et qu'elle est modulée par les afférences dopaminergiques et glutamatergiques (18). Ce point est important : GPR88 n'est pas simplement un marqueur anatomique du striatum, mais un récepteur situé à l'interface des entrées corticales, thalamiques et mésencéphaliques qui règlent l'excitabilité des neurones épineux moyens et la plasticité des circuits cortico-striataux. Les neurones épineux moyens sont souvent distingués en deux grandes populations, enrichies respectivement en récepteurs dopaminergiques D1 (D1R) ou D2 (D2R), associées aux voies directe et indirecte. Cette organisation reste utile, mais elle ne doit pas être réduite à une opposition mécanique entre facilitation et inhibition du comportement : les deux populations contribuent à la sélection, à l'apprentissage et à l'ajustement des actions selon le contexte (20). GPR88 est exprimé dans ces deux populations et les manipulations conditionnelles rapportées par Meirns et al. suggèrent qu'il module différemment les comportements moteurs et affectifs selon qu'il est supprimé dans les neurones D1R ou D2R (21). Cette

double localisation rend son rôle particulièrement intéressant, mais aussi plus difficile à interpréter : une modulation systémique de GPR88 agit probablement sur plusieurs sous-circuits striataux en parallèle. GPR88 reste cependant un récepteur orphelin. Son ligand endogène n'a pas été identifié, et les données obtenues sur son couplage reposent en grande partie sur des systèmes hétérologues ou sur des agonistes synthétiques. Les résultats disponibles soutiennent l'idée d'une signalisation compatible avec un couplage inhibiteur, mais la traduction exacte de ces observations dans les neurones striataux *in vivo* reste incomplètement établie (22). Cette incertitude n'est pas un détail technique : elle conditionne l'interprétation des effets comportementaux observés chez l'animal, notamment lorsque l'on cherche à relier GPR88 aux fonctions striatales du trouble de l'usage de drogues, comme la motivation, la persévérance des comportements de recherche ou la vulnérabilité à la rechute.

1.4. GPR88, une nouvelle cible pour limiter le trouble de l'usage de l'alcool ?

La première étude s'intéressant au rôle de GPR88 dans le TUA a comparé le comportement de recherche et de consommation d'alcool de souris dépourvues de *Gpr88*, les souris *Gpr88* knockout (KO) (23) à celui de souris de génotype sauvage (ou wild type, WT) possédant ce récepteur. En utilisant un paradigme de consommation d'alcool à 10% avec accès continu et choix entre deux bouteilles (alcool ou eau), ainsi qu'un paradigme de consommation d'alcool à 20 % avec accès intermittent et choix entre deux bouteilles, les consommations volontaires d'alcool modérée et excessive de ces deux groupes de souris ont été testées. Il a été observé que les souris *Gpr88* KO présentaient une consommation d'alcool modérée et excessive plus importante que leurs congénères WT. Ces résultats étaient associés à une consommation d'eau, de saccharose, un poids corporel, un métabolisme alcoolique et des effets sédatifs alcooliques similaires entre les deux groupes suggérant une appétence pour l'alcool plus forte chez les souris *Gpr88* KO. De plus, le comportement opérant de recherche et de consommation d'alcool était plus prononcé chez les animaux dépourvus de *Gpr88*. Ensuite, les tests opérants avec un programme de renforcement à ratio progressif ont montré que les souris *Gpr88* KO présentaient des points de rupture supérieurs aux témoins, indiquant une motivation accrue pour obtenir l'alcool. Un résultat plus nuancé provient du test de préférence de place conditionnée à l'alcool. Alors que les souris *Gpr88* KO consommaient davantage d'alcool et travaillaient davantage pour l'obtenir, elles montraient une préférence conditionnée plus faible pour le compartiment associé à l'alcool. Ce profil suggère que l'absence de GPR88 ne renforce pas simplement la valeur hédonique ou gratifiante de l'alcool. Elle pourrait plutôt dissocier certaines dimensions du comportement alcoolique : une motivation accrue pour rechercher ou consommer l'alcool, mais une réponse de récompense conditionnée altérée. Cette interprétation est appuyée par les données neurobiologiques de la même étude. Après administration d'une forte dose d'alcool, les souris *Gpr88* KO présentaient une libération extracellulaire de dopamine plus faible dans le noyau accumbens que les souris WT. Ce résultat est cohérent avec une réponse mésolimbique à l'alcool moins efficace, malgré une consommation plus élevée. Les auteurs ont également examiné la connectivité fonctionnelle au repos par IRM fonctionnelle, en se concentrant sur plusieurs régions du circuit méso-cortico-limbique impliquées dans la récompense et la motivation. Cette analyse a mis en évidence une diminution de la connectivité fonctionnelle chez les souris *Gpr88* KO entre des régions clés incluant le noyau accumbens, l'aire tegmentale ventrale, le cortex préfrontal et l'amygdale. Autrement dit, l'absence de GPR88 ne semble pas seulement modifier l'activité d'une structure isolée, mais l'organisation fonctionnelle d'un réseau impliqué dans l'attribution de valeur à l'alcool et dans le contrôle des réponses dirigées vers cette récompense (24). Ces résultats conduisent à une interprétation intéressante, mais qu'il faut garder prudente : l'invalidation de *Gpr88* favorise la recherche et la consommation d'alcool tout en perturbant certains marqueurs classiques de la récompense alcoolique. GPR88 pourrait donc contribuer à maintenir l'équilibre fonctionnel des circuits méso-cortico-limbiques engagés par l'alcool, plutôt qu'agir comme un simple frein direct de la consommation.

Ces données génétiques ont fourni un premier argument en faveur d'un rôle protecteur de GPR88 dans les comportements liés à l'alcool (Figure 1). Elles ne permettent toutefois pas de savoir si l'activation pharmacologique du récepteur peut, à l'inverse, réduire ces comportements chez l'animal adulte. Cette question est essentielle si l'on envisage GPR88 comme cible thérapeutique. Elle a motivé le développement et l'utilisation d'agonistes synthétiques, notamment RTI-13951-33, puis RTI-122, ce dernier présentant des propriétés pharmacologiques améliorées en termes de puissance, de demi-vie et de pénétration cérébrale (25,26). Ces composés ont ensuite été évalués *in vivo* chez le rongeur dans plusieurs paradigmes complémentaires du TUA, incluant la consommation volontaire excessive, le *binge drinking*, l'auto-administration opérante, la motivation pour l'alcool et la reprise de recherche après extinction (Tableau 1).

2. EFFETS PRECLINIQUES DE L'ACTIVATION DE GPR88 SUR LES COMPORTEMENTS LIES A L'ALCOOL

2.1. Réduction transitoire de l'activité locomotrice

En raison de la forte expression striatale de GPR88 et du phénotype d'hyperactivité des souris *Gpr88* KO (23), l'effet des agonistes de GPR88 sur l'activité locomotrice des animaux est étudié. On note que le RTI-13951-33 et le RTI-122 réduisent tous les deux temporairement et de manière dose dépendante l'activité locomotrice des animaux possédant ce récepteur (27,28). C'est pourquoi les effets de ces 2 agonistes de GPR88 sont étudiés en respectant un délai suivant leur administration afin de contourner cet effet

indésirable (au moins 5 minutes pour le RTI-13951-33 avec une dose de 30 mg/kg (27) et au moins 40 minutes pour le RTI-122 avec une dose de 20 mg/kg (28)).

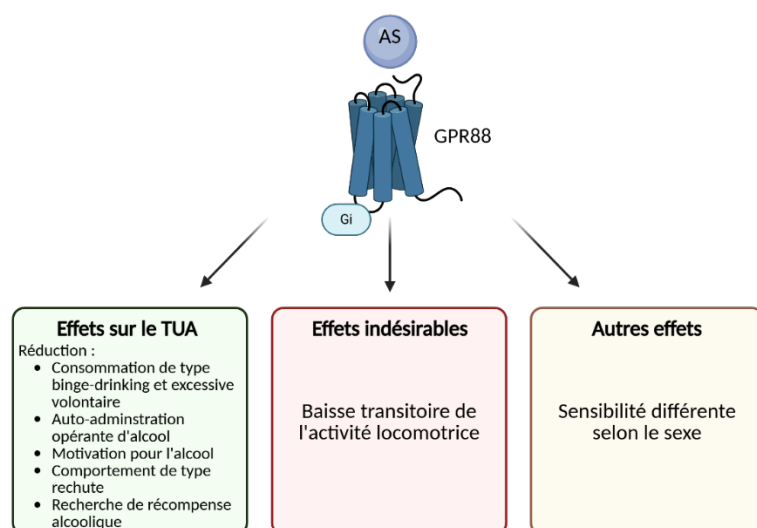


Figure 1. La figure illustre les effets de l'activation de GPR88 par des agonistes synthétiques sur les comportements liés au trouble de l'usage d'alcool chez les rongeurs, les effets indésirables et autres effets associés. AS : agoniste synthétique, TUA : trouble de l'usage de l'alcool.

	RTI-13951-33 (25)	RTI-122 (26)
Activité locomotrice	Diminution dose dépendante de l'activité locomotrice spontanée pendant 5 minutes (dose de 30 mg/kg) et 15 minutes (dose de 60 mg/kg) suivant l'injection (27)	Réduction dose dépendante de l'activité locomotrice spontanée pendant les 40 premières minutes suivant l'injection (20 mg/kg) (28)
Consommation volontaire excessive d'alcool (accès intermittent avec choix à 2 bouteilles)	Réduction de la consommation d'alcool (27)	Réduction de la consommation d'alcool avec différence de sensibilité au RTI-122 entre les sexes (28)
Consommation de type binge drinking (drink in the dark)	Diminution du volume d'alcool consommé (27)	Réduction du volume d'alcool consommé (26), grâce à une dose plus faible de RTI-122 par rapport au RTI-13951-33
Comportement d'auto-administration d'alcool (opérant)	Réduction de l'auto-administration opérante d'alcool chez la souris mâle (27)	Diminution de l'auto-administration opérante d'alcool chez le rat mâle et femelle (28) Réduction de la réintégration du comportement de consommation d'alcool après extinction (28)
Motivation à s'auto-administrer de l'alcool (opérant à ratio progressif)	Non testée	Réduction du point de rupture et de la quantité totale d'alcool consommée (28)
Recherche de récompense liée à l'alcool (préférence de place conditionnée)	Baisse de la préférence de place conditionnée à l'alcool (27)	Non testée

Tableau 1. Tableau comparatif des effets liés à l'activation de GPR88 par deux agonistes synthétiques, RTI-13951-33 et RTI-122, dans différents paradigmes d'étude de la consommation d'alcool chez le rongeur.

2.2. Diminution du comportement de consommation excessive volontaire d'alcool

Pour tester les effets de l'activation de GPR88 sur le comportement de consommation volontaire excessive d'alcool, la procédure d'accès intermittent avec choix entre 2 bouteilles (IA20%BC) a été appliquée chez des souris WT et *Gpr88* KO. Dans une première étude, les effets du RTI-13951-33 ont été testés (30 mg/kg, 30 minutes avant le début de la session) (27), et dans une deuxième étude, ce sont les effets du RTI-122 qui ont été étudiés (10 et 20 mg/kg, 1h avant le début du test) (28). Dans ces deux travaux, l'activation de GPR88, par le RTI-13951-33 ou par le RTI-122, a réduit la consommation d'alcool, uniquement chez les souris WT, soulignant la sélectivité *in vivo* de ces agonistes synthétiques pour GPR88. Aucune différence entre les génotypes n'a été rapportée concernant la consommation d'eau.

L'influence du RTI-122 sur ce comportement de consommation d'alcool a été étudiée chez des souris femelles et mâles pour mettre en évidence d'éventuelles différences entre les sexes. Il s'est avéré qu'une dose plus importante de RTI-122 était nécessaire pour réduire cette consommation volontaire d'alcool chez les souris femelles (20 mg/kg pour les femelles contre 10 mg/kg chez les mâles) (28).

Ces résultats ont ainsi montré que l'activation de GPR88 réduit le comportement de consommation volontaire excessive d'alcool chez la souris, avec une sensibilité différente entre les sexes selon la dose de RTI-122 utilisée.

2.3. Atténuation du comportement de consommation d'alcool de type *binge drinking*

L'activation de GPR88 sur le comportement de type « *binge drinking* » a été étudiée grâce à un paradigme de consommation d'alcool dans le noir (*drink in the dark*). Premièrement, les effets du RTI-13951-33 ont été testés sur ce comportement chez des souris WT et *Gpr88* KO. La consommation d'alcool excessive de base dans ce test était similaire entre les animaux WT et *Gpr88* KO. L'administration du RTI-13951-33 (30 mg/kg, i.p.) 30 minutes avant la session test a permis de réduire le volume d'alcool consommé chez les souris WT uniquement. Ces données ont donc indiqué que l'activation de GPR88 atténuait le comportement de consommation d'alcool de type « *binge drinking* » avec une sélectivité du RTI-13951-33 pour GPR88 (27). Par la suite, les effets du RTI-122 ont également été explorés dans ce paradigme, en comparaison à l'impact du RTI-13951-33. Les résultats ont montré une réduction similaire de la consommation d'alcool chez la souris suite à un prétraitement par RTI-13951-33, à une dose de 30 mg/kg, et par RTI-122 avec une dose de 10 mg/kg, administrés 1h avant le début du test. Ces résultats confirment que l'activation de GPR88 atténue le comportement de type « *binge drinking* » chez la souris, avec une efficacité plus importante du RTI-122 comparativement au RTI-13951-33 (26).

2.4. Réduction de comportements d'auto-administration d'alcool opérants

L'influence de l'activation de GPR88 sur l'auto-administration d'alcool opérante a également été testée. Il a été observé que le RTI-13951-33 (30 mg/kg, 30 minutes avant le test) réduisait le nombre de *nosepokes* actifs et de léchages de l'alcool chez les souris mâles (27). De même, le RTI-122 (5 et 10 mg/kg, 1h avant le début de la session) a diminué le nombre de réponses au levier associé à l'alcool chez les rats mâles et femelles (28).

Des tests comportementaux opérants complémentaires ont également été menés avec le RTI-122 sur les rats mâles et femelles (28). En effet, la sélectivité du RTI-122 pour la récompense liée à l'alcool a été étudiée par un test d'auto-administration opérante de saccharose, qui a montré que le RTI-122 ne modifiait pas les réponses au levier associé au saccharose. De plus, les effets de cet agoniste synthétique sur la motivation à s'auto-administrer de l'alcool a été évaluée grâce à un programme à ratio progressif pour l'obtention d'alcool (mesure du point de rupture représentant le nombre maximal d'appuis sur le levier que l'animal a fourni pour obtenir de l'alcool, et mesure de la quantité d'alcool consommée), ainsi que la consommation d'alcool résistante à l'aversion par l'ajout de quinine à l'alcool. Il a été observé que le RTI-122 atténuait la motivation pour l'auto-administration d'alcool adulteré à la quinine (à 5 mg/kg) ou non (à 5 et 10 mg/kg) chez les rats mâles et femelles. Par ailleurs, à la suite de l'extinction de ce comportement d'auto-administration, le RTI-122 (à 10 et 20 mg/kg) a diminué le comportement similaire à la rechute à l'alcool induite par le stress pharmacologique à la yohimbine chez les mâles et femelles.

Ces données indiquent que l'activation de GPR88 réduit le comportement d'auto-administration opérante d'alcool chez le rongeur, la motivation et la reprise de cette consommation alcoolique avec une sélectivité pour les comportements associés à cette drogue.

2.5. Diminution de la recherche de récompense liée à l'alcool

Le rôle de l'activation de GPR88 sur la recherche de récompense alcoolique a uniquement été explorée via l'action du RTI-13951-33 grâce à un paradigme de préférence de place conditionnée (27). Après un conditionnement de 6 sessions à l'alcool ou à la saline, l'administration de RTI-13951-33 a permis de réduire la préférence de place conditionnée à l'alcool sans induire lui-même de préférence de place. Ces résultats ont ainsi indiqué que l'activation de GPR88 permettait d'atténuer le comportement de recherche de récompense à l'alcool.

3. DISCUSSION

3.1. Effet indésirable des agonistes de GPR88 sur l'activité locomotrice

Le striatum est une zone cérébrale fortement impliquée dans le contrôle de l'activité locomotrice (29), où on retrouve la plus forte expression de GPR88. Ceci est cohérent avec le phénotype d'hyperactivité retrouvé chez les souris *Gpr88* KO (23) et sur la capacité des agonistes synthétiques de GPR88 à réduire transitoirement l'activité locomotrice spontanée (27,28). Cet effet indésirable des agonistes de GPR88 a pu être surmonté en respectant une latence entre leur administration et le début du test. Ainsi, ces études ont mis en évidence la capacité de ces composés à réduire le comportement de consommation d'alcool, indépendamment de la diminution de l'activité locomotrice initiale. Néanmoins, le développement d'un agoniste dépourvu de cet effet indésirable représente une perspective d'intérêt.

Par ailleurs, il est aussi intéressant de noter que la baisse de l'activité locomotrice engendrée par l'activation de GPR88 se retrouve également suite à l'administration de morphine entraînant chez les rongeurs une hyperlocomotion (30,31). En effet, l'injection de RTI-13951-33 a diminué l'hyperlocomotion induite par la morphine chez la souris (27), tout comme le composé 5 (appartenant à une série de molécules inspirées du RTI-13951-33 et dont le développement a été interrompu en raison d'une trop forte lipophilie) (32).

3.2. Différences selon le sexe

Une différence de sensibilité au RTI-122 a été mise en évidence entre les souris mâles et femelles WT concernant le comportement de consommation excessive d'alcool. En effet, la dose de 10 mg/kg de RTI-122 a été inefficace chez les femmes pour réduire la consommation d'alcool, alors qu'elle l'était chez les mâles. Des différences liées au sexe après administration de RTI-122 ont également été rapportées dans la suite de l'étude chez les rats, avec une réponse opérante au levier associé à l'alcool plus faible chez les rates, une activité locomotrice plus importante chez les femelles, une prise d'alcool adultère ou non opérante plus importante chez les rates, ainsi qu'une réponse plus faible chez les mâles que chez les femelles avec une dose de 20 mg/kg de RTI-122 dans l'étude du comportement de type rechute (28).

D'autres variations selon le sexe ont été rapportées dans divers travaux. En effet, la capacité des souris mâles *Gpr88* KO à construire un nid est réduite par rapport aux mâles WT, alors qu'aucune différence n'est observée chez les femelles (23). De plus, les souris femelles WT présentent des concentrations de dopamine striatale libérée plus importantes que les mâles WT après un traitement par véhicule, et plus faible après un traitement par amphétamine alors qu'aucune différence n'est observée chez les souris *Gpr88* KO entre les sexes (33). Par ailleurs, des effets dépendants du sexe ont été rapportés dans un paradigme de choix lié à l'effort, où le niveau d'effort fourni par les souris mâles *Gpr88*^{Cre/Cre} pour obtenir une récompense préférée était supérieur à celui des souris mâles WT, tandis qu'aucune différence n'a été observée entre les souris femelles WT et *Gpr88*^{Cre/Cre} (34). Toutes ces données suggèrent des fonctions et comportements modulés différemment entre les sexes par GPR88. Ainsi, bien que les pratiques de consommation d'alcool des femmes se rapprochent de plus en plus de celles des hommes, les conséquences de la consommation d'alcool chez les femmes sont plus graves, fréquentes et rapides (35). C'est pourquoi l'étude des variations selon le sexe en lien avec GPR88 doivent ainsi être approfondies.

3.3. GPR88, troubles de l'usage et limites translationnelles

Les agonistes synthétiques de GPR88 présentent un potentiel thérapeutique intéressant pour limiter certaines dimensions du TUA au vu des résultats obtenus dans les études précliniques. Le RTI-13951-33 et le RTI-122 réduisent plusieurs comportements liés à l'alcool chez le rongeur, incluant la consommation volontaire excessive, le *binge drinking*, l'auto-administration opérante, la motivation pour l'alcool et la reprise de recherche après extinction. Ces données soutiennent l'idée qu'activer GPR88 pourrait restaurer, au moins partiellement, un contrôle striatal moins favorable à la recherche d'alcool. Elles restent toutefois précliniques, et leur portée thérapeutique dépendra de plusieurs contraintes pharmacologiques encore importantes. La première limite concerne les composés eux-mêmes. Les agonistes de GPR88 utilisés *in vivo* chez les rongeurs, comme RTI-13951-33, RTI-122, 2-PCCA (36) ou BI-9508 (32), sont administrés par voie intrapéritonéale. Cette voie est classique en expérimentation animale, mais elle n'est pas adaptée à une utilisation clinique chez l'humain. La possibilité de développer des agonistes de GPR88 comme agents thérapeutiques dépendra donc de composés plus favorables à la translation, avec une bonne pénétration cérébrale, une sélectivité suffisante, une demi-vie compatible avec un usage thérapeutique et, idéalement, une administration orale. À ce stade, l'intérêt de GPR88 est donc réel, mais il reste davantage pharmacologique et préclinique que clinique.

Au-delà de l'alcool, GPR88 pourrait aussi intervenir dans des dimensions comportementales transdiagnostiques. En raison de son expression striatale, il est bien placé pour influencer l'impulsivité, la vigueur de réponse, la sensibilité aux indices associés à la récompense et le contrôle des actions répétées.

Cette hypothèse est renforcée par les données montrant qu'une altération de GPR88 favorise des comportements de type TDAH (trouble déficitaire de l'attention avec/sans hyperactivité) chez la souris, ainsi que par l'association entre des variants de GPR88 et le TDAH chez l'humain (37). Or, le TDAH présente une comorbidité importante avec les troubles addictifs, notamment le TUA. Cette convergence suggère que GPR88 pourrait contribuer à des dimensions de vulnérabilité communes, en particulier l'impulsivité et le défaut de contrôle inhibiteur, plutôt qu'à un mécanisme propre à une substance donnée (38,39).

Les données pharmacologiques hors alcool restent plus limitées. L'agoniste 2-PCCA ne modifie pas les effets comportementaux de la méthamphétamine chez le rat, ce qui suggère que l'activation de GPR88 ne produit pas nécessairement un effet anti-addictif généralisable aux psychostimulants (36). À l'inverse, certains agonistes comme le RTI-13951-33 ou le composé 5 (32) ont été rapportés comme diminuant l'hyperlocomotion induite par la morphine chez la souris, mais cette mesure renseigne surtout sur l'activation de la transmission dopaminergique dans le striatum et la réponse motrice à la drogue. Elle ne démontre pas une réduction du renforcement opioïde, de l'auto-administration ou de la rechute. Ainsi, GPR88 peut être considéré comme une cible striatale pertinente pour certaines dimensions communes aux addictions, mais les preuves d'efficacité comportementale restent aujourd'hui beaucoup plus convaincantes pour l'alcool que pour les autres substances.

4. CONCLUSION

Le récepteur orphelin GPR88 présente un potentiel thérapeutique important en raison de son implication dans différentes pathologies neuropsychiatriques. C'est le cas du trouble de l'usage d'alcool qui touche plusieurs millions de personnes. En effet, l'activation de GPR88 par des agonistes synthétiques a montré son efficacité dans des études précliniques pour réduire différents comportements de consommation d'alcool, la motivation à consommer, ainsi que la recherche de récompense liée à l'alcool. Ces résultats confirment le rôle prometteur de GPR88 pour limiter le TUA. Les agonistes synthétiques de GPR88 sont également des outils pharmacologiques d'intérêt dans l'étude des fonctions associées à ce récepteur qui pourrait être élargie à d'autres troubles cérébraux.

Contribution des auteurs : Conceptualisation, ED, CT ; écriture de l'article, CT ; relecture et correction de l'article, SBH, ED ; supervision, SBH, ED ; Tous les auteurs ont contribué de manière significative à l'article. Tous les auteurs ont lu et accepté de publier cet article.

Sources de financements : Ce travail a été financé par un financement de thèse « contrats postes d'accueil INSERM » (CT), par l'Initiative d'excellence de l'Université de Strasbourg (attribuée à ED), par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR-23-CE16-0016, attribué à ED, et ANR-24-CE37-3736, attribué à ED), et par l'Institut pour la Recherche en Santé Publique (SPAV1-22-018, attribué à ED).

Remerciements : Nous tenons à remercier l'INSERM et l'UNISTRA pour leur soutien.

Liens et/ou conflits d'intérêts : Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

5. REFERENCES

1. Comprendre le trouble de l'usage de l'alcool [Internet]. 2021. Available from: https://www.niaaa.nih.gov/sites/default/files/publications/Alcohol-Use-Disorder_French.pdf
2. Alcohol Use Disorder (AUD) in the United States: Age Groups and Demographic Characteristics | National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) [Internet]. [cited 2026 Feb 18]. Available from: <https://www.niaaa.nih.gov/alcohols-effects-health/alcohol-topics/alcohol-facts-and-statistics/alcohol-use-disorder-aud-united-states-age-groups-and-demographic-characteristics>
3. Alcohol-Related Emergencies and Deaths in the United States | National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) [Internet]. [cited 2026 Feb 18]. Available from: <https://www.niaaa.nih.gov/alcohols-effects-health/alcohol-topics-z/alcohol-facts-and-statistics/alcohol-related-emergencies-and-deaths-united-states>
4. Witkiewitz K, Litten RZ, Leggio L. Advances in the science and treatment of alcohol use disorder. *Sci Adv*. 2019 Sep 6;5(9):eaax4043. doi:10.1126/sciadv.aax4043
5. Koob GF. Alcohol Use Disorder Treatment: Problems and Solutions. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2024 Jan 23;64(1):255–75. doi:10.1146/annurev-pharmtox-031323-115847
6. sfalcoologie [Internet]. Available from: <https://sfalcoologie.fr/wp-content/uploads/RECO-SFA-Version-2023-2-2.pdf>

7. G protein-coupled receptors | G protein-coupled receptors | IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY [Internet]. [cited 2026 Feb 16]. Available from: <https://www.guidetopharmacology.org/GRAC/FamilyDisplayForward?familyId=694>
8. Caroli J, Andreassen SN, Lorente JS, Xiao B, Pándy-Szekeres G, Gloriam DE. An online GPCR drug discovery resource. *npj Drug Discov*. 2025 Jul 23;2(1):17. doi:10.1038/s44386-025-00010-9
9. Lorente JS, Sokolov AV, Ferguson G, Schiöth HB, Hauser AS, Gloriam DE. GPCR drug discovery: new agents, targets and indications. *Nat Rev Drug Discov*. 2025 Jun;24(6):458–79. doi:10.1038/s41573-025-01139-y PubMed PMID: 40033110.
10. Cardinal RN, Parkinson JA, Hall J, Everitt BJ. Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neurosci Biobehav Rev*. 2002 May;26(3):321–52. doi:10.1016/s0149-7634(02)00007-6 PubMed PMID: 12034134.
11. Sesack SR, Grace AA. Cortico-Basal Ganglia reward network: microcircuitry. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Jan;35(1):27–47. doi:10.1038/npp.2009.93 PubMed PMID: 19675534; PubMed Central PMCID: PMC2879005.
12. Yin HH, Knowlton BJ. The role of the basal ganglia in habit formation. *Nat Rev Neurosci*. 2006 Jun;7(6):464–76. doi:10.1038/nrn1919 PubMed PMID: 16715055.
13. Everitt BJ, Robbins TW. From the ventral to the dorsal striatum: Devolving views of their roles in drug addiction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2013 Nov 1;Honoring Ann Kelley37(9, Part A):1946–54. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.02.010
14. Olive MF. Metabotropic glutamate receptor ligands as potential therapeutics for addiction. *Curr Drug Abuse Rev*. 2009 Jan;2(1):83–98. doi:10.2174/1874473710902010083 PubMed PMID: 19630739; PubMed Central PMCID: PMC2717506.
15. Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev*. 2011 Mar;63(1):182–217. doi:10.1124/pr.110.002642 PubMed PMID: 21303898.
16. Hauser AS, Attwood MM, Rask-Andersen M, Schiöth HB, Gloriam DE. Trends in GPCR drug discovery: new agents, targets and indications. *Nat Rev Drug Discov*. 2017 Dec;16(12):829–42. doi:10.1038/nrd.2017.178 PubMed PMID: 29075003; PubMed Central PMCID: PMC6882681.
17. Mizushima K, Miyamoto Y, Tsukahara F, Hirai M, Sakaki Y, Ito T. A Novel G-Protein-Coupled Receptor Gene Expressed in Striatum. *Genomics*. 2000 Nov 1;69(3):314–21. doi:10.1006/geno.2000.6340
18. Massart R, Guilloux JP, Mignon V, Sokoloff P, Diaz J. Striatal GPR88 expression is confined to the whole projection neuron population and is regulated by dopaminergic and glutamatergic afferents. *Eur J Neurosci*. 2009 Aug;30(3):397–414. doi:10.1111/j.1460-9568.2009.06842.x PubMed PMID: 19656174.
19. Massart R, Mignon V, Stanic J, Munoz-Tello P, Becker JAJ, Kieffer BL, et al. Developmental and adult expression patterns of the G-protein-coupled receptor GPR88 in the rat: Establishment of a dual nuclear-cytoplasmic localization. *J Comp Neurol*. 2016 Oct 1;524(14):2776–802. doi:10.1002/cne.23991 PubMed PMID: 26918661.
20. Gerfen CR, Surmeier DJ. Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annu Rev Neurosci*. 2011;34:441–66. doi:10.1146/annurev-neuro-061010-113641 PubMed PMID: 21469956; PubMed Central PMCID: PMC3487690.
21. Meersman AC, Ben Hamida S, Clarke E, de Kerchove d’Exaerde A, Darcq E, Kieffer BL. GPR88 in D1R-Type and D2R-Type Medium Spiny Neurons Differentially Regulates Affective and Motor Behavior. *eNeuro*. 2019 Aug 8;6(4):ENEURO.0035-19.2019. doi:10.1523/ENEURO.0035-19.2019 PubMed PMID: 31346000; PubMed Central PMCID: PMC6709217.
22. Ye N, Li B, Mao Q, Wold EA, Tian S, Allen JA, et al. Orphan Receptor GPR88 as an Emerging Neurotherapeutic Target. *ACS Chem Neurosci*. 2019 Jan 16;10(1):190–200. doi:10.1021/acchemneuro.8b00572 PubMed PMID: 30540906; PubMed Central PMCID: PMC6548324.
23. Meersman AC, Le Merrer J, Pellissier LP, Diaz J, Clesse D, Kieffer BL, et al. Mice lacking GPR88 show motor deficit, improved spatial learning and low anxiety reversed by delta opioid antagonist. *Biol Psychiatry*. 2016 Jun 1;79(11):917–27. doi:10.1016/j.biopsych.2015.05.020 PubMed PMID: 26188600; PubMed Central PMCID: PMC4670823.
24. Ben Hamida S, Mendonça-Netto S, Arefin TM, Nasseef MT, Boulos LJ, McNicholas M, et al. Increased Alcohol Seeking in Mice Lacking Gpr88 Involves Dysfunctional Mesocorticolimbic Networks. *Biol Psychiatry*. 2018 Aug

- 1;84(3):202–12. doi:10.1016/j.biopsych.2018.01.026 PubMed PMID: 29580570; PubMed Central PMCID: PMC6054571.
25. Jin C, Decker AM, Makhijani VH, Besheer J, Darcq E, Kieffer BL, et al. Discovery of a Potent, Selective, and Brain-Penetrant Small Molecule that Activates the Orphan Receptor GPR88 and Reduces Alcohol Intake. *J Med Chem*. 2018 Aug 9;61(15):6748–58. doi:10.1021/acs.jmedchem.8b00566 PubMed PMID: 30011199; PubMed Central PMCID: PMC6108082.
26. Rahman MT, Decker AM, Ben Hamida S, Perrey DA, Chaminda Lakmal HH, Maitra R, et al. Improvement of the Metabolic Stability of GPR88 Agonist RTI-13951-33: Design, Synthesis, and Biological Evaluation. *J Med Chem*. 2023 Feb 23;66(4):2964–78. doi:10.1021/acs.jmedchem.2c01983 PubMed PMID: 36749855; PubMed Central PMCID: PMC9974843.
27. Ben Hamida S, Carter M, Darcq E, Sourty M, Rahman MT, Decker AM, et al. The GPR88 agonist RTI-13951-33 reduces alcohol drinking and seeking in mice. *Addict Biol*. 2022 Nov;27(6):e13227. doi:10.1111/adb.13227 PubMed PMID: 36301207; PubMed Central PMCID: PMC9539967.
28. Lovelock DF, Liu W, Hamida SB, Cordero VL, Van Voorhies KJ, Martin M, et al. The GPR88 Agonist RTI-122 Reduces Alcohol-Related Motivation and Consumption. *Addiction Biology*. 2025 Jun;30(6):e70058. doi:10.1111/adb.70058
29. Zhang H, Su Y, Wu X, Gan WB. The regulation of rhythmic locomotion by motor cortical and dopaminergic inputs in the mouse striatum. *Mol Brain*. 2025 Jul 16;18(1):63. doi:10.1186/s13041-025-01232-8
30. Zarrindast MR, Zarghi A. Morphine stimulates locomotor activity by an indirect dopaminergic mechanism: Possible D-1 and D-2 receptor involvement. *General Pharmacology: The Vascular System*. 1992 Nov 1;23(6):1221–5. doi:10.1016/0306-3623(92)90315-B
31. Koek W, France CP, Javors MA. Morphine-induced motor stimulation, motor incoordination, and hypothermia in adolescent and adult mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012 Feb;219(4):1027–37. doi:10.1007/s00213-011-2432-z PubMed PMID: 21837433; PubMed Central PMCID: PMC3247637.
32. Fer M, Amalric C, Arban R, Baron L, Ben Hamida S, Breh-Schlanser P, et al. Discovery of BI-9508, a Brain-Penetrant GPR88-Receptor-Agonist Tool Compound for *In Vivo* Mouse Studies. *J Med Chem*. 2024 Jul 11;67(13):11296–325. doi:10.1021/acs.jmedchem.4c00665
33. Logue SF, Grauer SM, Paulsen J, Graf R, Taylor N, Sung MA, et al. The orphan GPCR, GPR88, modulates function of the striatal dopamine system: A possible therapeutic target for psychiatric disorders? *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2009 Nov 1;42(4):438–47. doi:10.1016/j.mcn.2009.09.007
34. Spark DL, Vermeulen MH, de la Fuente Gonzalez RA, Hatzipantelis CJ, Rueda P, Sepehrizadeh T, et al. Gpr88 Deletion Impacts Motivational Control Without Overt Disruptions to Striatal Dopamine. *Biol Psychiatry Glob Open Sci*. 2023 Oct;3(4):1053–61. doi:10.1016/j.bpsgos.2022.10.008 PubMed PMID: 37881541; PubMed Central PMCID: PMC10593871.
35. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cited 2026 Apr 17]. Alcool : un sujet de santé pour les femmes à toutes les étapes de la vie. Available from: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3592986/fr/alcool-un-sujet-de-sante-pour-les-femmes-a-toutes-les-etapes-de-la-vie
36. Li JX, Thorn DA, Jin C. The GPR88 receptor agonist 2-PCCA does not alter the behavioral effects of methamphetamine in rats. *European Journal of Pharmacology*. 2013 Jan 5;698(1):272–7. doi:10.1016/j.ejphar.2012.10.037
37. Ben Hamida S, Sengupta SM, Clarke E, McNicholas M, Moroncini E, Darcq E, et al. The orphan receptor GPR88 controls impulsivity and is a risk factor for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Mol Psychiatry*. 2022 Nov;27(11):4662–72. doi:10.1038/s41380-022-01738-w PubMed PMID: 36075963; PubMed Central PMCID: PMC9936886.
38. Charach A, Yeung E, Climans T, Lillie E. Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder and future substance use disorders: comparative meta-analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2011 Jan;50(1):9–21. doi:10.1016/j.jaac.2010.09.019 PubMed PMID: 21156266.
39. Groenman AP, Janssen TWP, Oosterlaan J. Childhood Psychiatric Disorders as Risk Factor for Subsequent Substance Abuse: A Meta-Analysis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2017 Jul;56(7):556–69. doi:10.1016/j.jaac.2017.05.004 PubMed PMID: 28647007.