

Les pilules de l'intelligence

MARGUERITE HOLLOWAY

Les nouveaux traitements de la maladie d'Alzheimer et d'autres maladies neurologiques amélioreront-ils également la mémoire des personnes jeunes et en bonne santé?

Jadis, les conteurs, les aèdes, les bardes mémorisaient d'interminables récits épiques sans s'aider de médicaments. La mémoire humaine n'a pas faibli, mais la quantité d'informations que la vie moderne nous force à mémoriser est si considérable que des pilules pour la mémoire seraient utiles. Tout comme nous aspirons à la beauté artificielle, conférée non pas par notre patrimoine génétique ou par la culture physique, mais par le bistouri du chirurgien ou par la silicone, certains sont tentés de stimuler leur cerveau avec des substances qui permettraient de penser plus vite et d'avoir plus de mémoire.

La quête de ces composés de l'intelligence a commencé au début des années 1990, quand certains botanistes ou pharmaciens ont vanté des régimes alimentaires ou des extraits végétaux, tels ceux du ginkgo biloba, pour améliorer les performances du cerveau.

Aujourd'hui, le chiffre d'affaires des sociétés qui vendent ces produits est énorme ; la vente par correspondance s'est étendue à l'Internet. Au Japon, par exemple, une vingtaine de ces produits sont disponibles, et les sommes en jeu sont supérieures à dix milliards de francs par an. Pourtant les médecins sont sceptiques : ces produits sont inefficaces, voire dangereux, car on ignore généralement leur mode d'action et leurs interactions potentielles avec d'autres substances.

De leur côté, les neurobiologistes recherchent des molécules qui amélioreraient la mémoire des personnes âgées ou qui soulageraient les troubles psychiatriques. Deux médicaments, la tacrine et le donepezil, combattent la maladie d'Alzheimer. D'autres médicaments sont en cours d'essais cliniques

et seront peut-être bientôt disponibles. Des centaines de molécules sont étudiées en laboratoire. Ces composés seront-ils un jour utilisables par tous ?

Les substances dont on étudie l'action sur la mémoire agissent de diverses façons, car les types de mémoire sont variés : mémoire à court terme (ou mémoire de travail), mémoire à long terme, mémoire émotionnelle ou mémoire olfactive. Les neurobiologistes étudient les réseaux moléculaires de la mémoire, ses composantes génétiques ou encore le rôle des hormones. Par tomographie, ils observent les régions du cerveau dont l'activité s'accroît lorsqu'on active la mémoire des mots ou celle des sons, et déterminent ainsi les réseaux de la mémoire. Avec ces analyses est né l'espoir de savoir, un jour, réparer et stimuler la mémoire.

Malgré l'optimisme engendré par toutes ces découvertes, des doutes subsistent : la mémoire est si complexe, les réseaux de la mémoire tellement imbriqués avec les réseaux qui sous-tendent d'autres activités mentales que les molécules risquent d'être insuffisamment spécifiques. Aucune pilule ne nous aidera jamais à retrouver nos lunettes ou à nous souvenir du nom des personnes que nous avons rencontrées lors d'une soirée. De surcroît, une molécule qui améliorerait les mécanismes mnésiques risquerait de détériorer d'autres fonctions cognitives.

Enfin, une molécule qui améliorerait la mémoire à court terme ou l'attention n'augmenterait pas nécessairement l'intelligence. La mémoire se construit par élimination de certaines informations qui ne sont plus pertinentes, de sorte qu'une accumulation systématique de tous les souvenirs serait sans doute aussi pénalisante qu'une mémoire déficiente.

L'activation par les neuromédiateurs

La formation et l'activation des souvenirs reposent sur la libération et la recapture des neuromédiateurs, des molécules libérées par les neurones dans l'espace étroit, nommé fente synaptique, qui les sépare des neurones suivants, les neurones postsynaptiques. La face synaptique des neurones postsynaptiques est garnie de récepteurs spécifiques des neuromédiateurs. Après avoir traversé l'espace synaptique, les neuromédiateurs se lient à ces récepteurs et déclenchent des réactions qui permettent à l'information de se propager dans le neurone postsynaptique sous la forme d'un courant électrique. Quand ce courant atteint l'autre extrémité du neurone postsynaptique, il fait libérer des médiateurs chimiques, et ainsi de suite. Trouver les circuits de la mémoire revient à identifier lesquels des 100 milliards de neurones du cerveau (chacun établissant en moyenne 10 000 connexions avec d'autres neurones) sont actifs au cours des activités mnésiques et lesquels des quelque 50 neuromédiateurs identifiés sont libérés aux diverses synapses.

Depuis les années 1950, on sait que l'hippocampe est une structure essentielle de la mémoire. L'hippocampe fait partie du système limbique, un réseau localisé sous le cortex cérébral, au-dessus du tronc cérébral, et qui commande les émotions. Depuis les années 1980, on sait que le glutamate (un neuromédiateur) et ses récepteurs NMDA participent, dans l'hippocampe, à une forme d'apprentissage, la potentialisation à long terme : une stimulation répétée renforce les communications entre certains neurones (un animal qui emprunte toujours la même trajectoire, dans une forêt, finit par créer une piste permanente).

Certains neurobiologistes qui recherchent des stimulants de la mémoire essaient d'augmenter l'activité des récepteurs NMDA pour favoriser la potentialisation à long terme. À l'Université d'Irvine, Gary Lynch étudie sur des molécules nommées AMPAkinés, qui interagissent avec un type particulier de récepteurs du glutamate, les récepteurs AMPA.

Les récepteurs NMDA réagissent peut-être aux neurotrophines, des com-

posés indispensables à la survie et à la différenciation des neurones. Il y a quelques années, on a découvert qu'un des facteurs de croissance des nerfs augmente l'efficacité des connexions synaptiques entre les neurones de l'hippocampe. Depuis, on a montré que l'hippocampe contient plusieurs neurotrophines, et que le facteur de croissance découvert agit sur les récepteurs NMDA, au moins sur des cultures de cellules et chez le rat.

L'activation des gènes

Si l'on dispose un jour de substances efficaces contre les pertes de mémoire, comment les administrera-t-on ? Les grosses molécules traversent difficilement la barrière hématoencéphalique, qui protège le cerveau. C'est pourquoi plusieurs équipes tentent d'activer des gènes, dans le cerveau, pour qu'ils produisent des facteurs de croissance, au bon endroit. Par



1942, photographie de David Heald, © The Solomon R. Guggenheim Foundation, New York

exemple, James Simpkins, Edwin Meyer et leurs collègues de l'Université de Gainesville, en Floride, utilisent un virus modifié qui transporte le gène du facteur de croissance des nerfs dans le cerveau. Ils cherchent les neurones qui incorporent le gène et produisent le facteur de croissance, ceux qui l'incorporent sans l'exprimer, et ceux qui ne l'incorporent pas. L'objectif est naturellement une meilleure expression du gène dans les neurones.

Les gènes orchestrent toutes les activités physiologiques qui façonnent la mémoire (et toutes les autres fonctions), de la production du facteur de croissance du nerf à celle des récepteurs NMDA. Aussi les biologistes espèrent-ils que l'exploration des mécanismes moléculaires et génétiques de la mémoire les conduira à

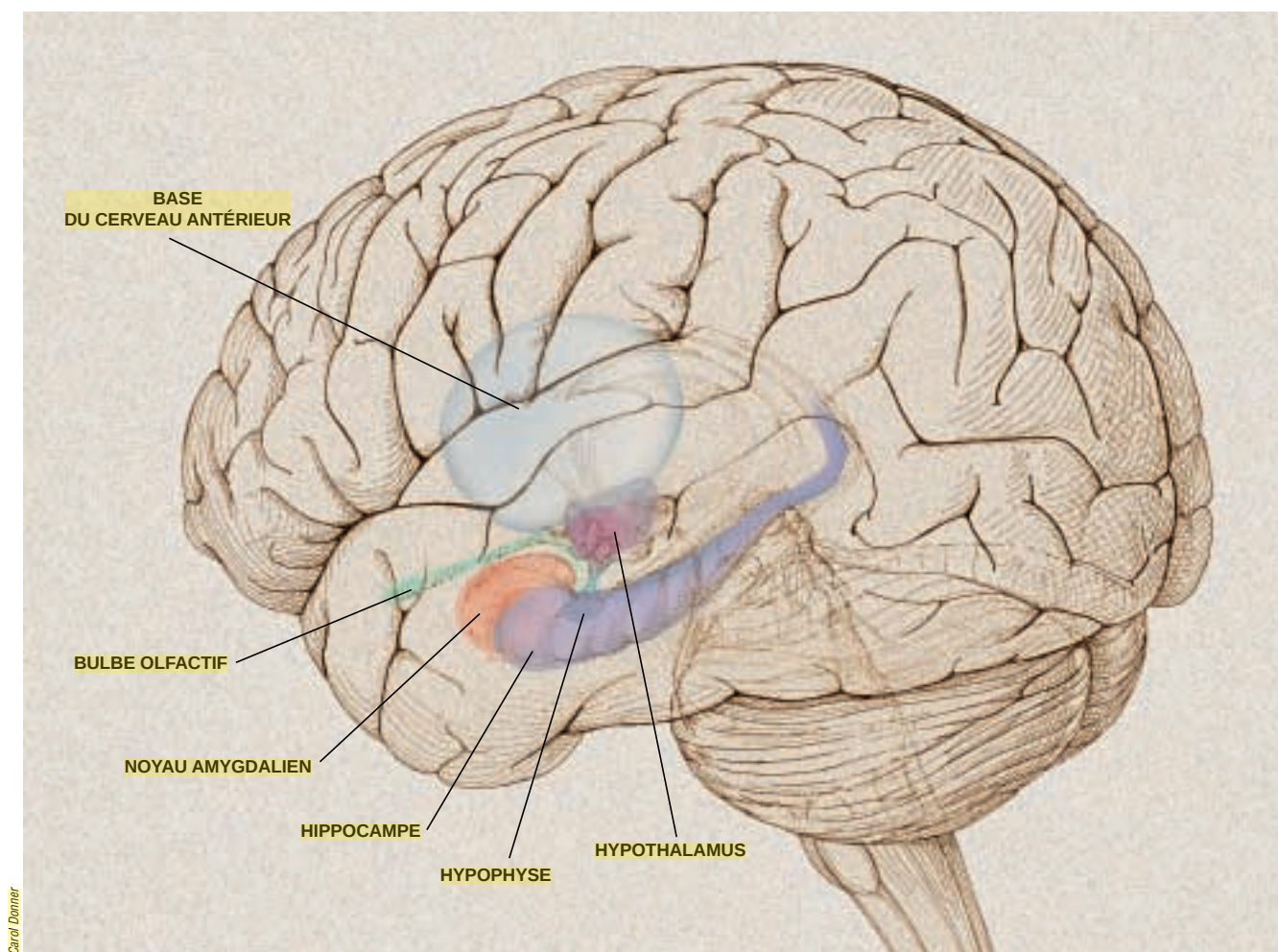
découvrir de nouveaux stimulants de la mémoire. Les études d'un mollusque, par l'équipe d'Eric Kandel, à l'Université Columbia, et de la drosophile, par Timothy Tully et ses collègues de Cold Spring Harbor ont abouti à l'identification d'un gène, nommé *CREB*, qui semble jouer un rôle essentiel dans l'élaboration de certains souvenirs. Les animaux dépourvus de ce gène ne se souviennent de rien. Certains stimulants parviendront peut-être à activer les gènes *CREB* silencieux et, par conséquent, à améliorer la mémoire.

L'activation des gènes *CREB* pourrait n'être qu'une des façons d'améliorer la mémoire. Des biologistes de l'Université de Toronto ont récemment découvert que la potentialisation à long terme de l'hippocampe serait bloquée par une enzyme nommée Src,

qui commande l'efficacité des récepteurs NMDA ; un inhibiteur de cette enzyme améliorerait la potentialisation à long terme.

L'influence des hormones

Cependant, tous les chemins ne mènent pas au récepteur NMDA. Les estrogènes, hormones féminines, agissent sur la mémoire de façon différente. Au début des années 1990, à l'Université Columbia, Dominique Toran-Allerand a découvert que de nombreux neurones de la base du cerveau antérieur, une aire proche du système limbique, dévastée par la maladie d'Alzheimer, portent des récepteurs des estrogènes et du facteur de croissance des nerfs. Des travaux antérieurs ayant montré que l'acétylcholine est un facteur clef de la mémoire (bien qu'on ignore encore ses méca-



1. PLUSIEURS RÉGIONS DU CERVEAU participent à l'élaboration de la mémoire. L'hippocampe joue un rôle essentiel. Localisé dans la partie la plus interne du cerveau, l'hippocampe, les noyaux amygdaliens et d'autres structures, forment le système limbique, qui commande les émotions. Les noyaux amygdaliens et l'hippocampe sont

à proximité du nerf olfactif, ce qui explique pourquoi les odeurs déclenchent des émotions et des souvenirs très précis. Les hormones de stress, libérées par l'hypothalamus, par l'hypophyse et par les glandes surrénales (situées au-dessus des reins), participent également à certaines formes de mémoire.