

**Caféine, nicotine et autres psychostimulants : quel est leur effet sur le cerveau ?**

**Aujourd'hui, la stimulation des fonctions cognitives ressemble plus à un mythe qu'à une réalité.**

Comment pourrais-je améliorer ma mémoire ? Avoir moins besoin de dormir à l'approche des examens ? Stimuler mon intelligence ? Autant de demandes auxquelles les médecins sont régulièrement confrontés. On ignore si les Grecs, les Indiens, les Égyptiens des temps anciens formulaient les mêmes demandes à leurs guérisseurs ou autres thérapeutes, mais les preuves que les Anciens consommaient des drogues diverses abondent. Ulysse au cours de son Odyssée trouve dans la fleur de lotus le remède allégeant le désespoir de sa patrie perdue. La morphine est décrite dans les plus anciens codex de l'Égypte pharaonique, il y a plus de 4 000 ans. La médecine indienne traditionnelle connaît la racine de *Rauwolfia* : au début des années 1950, on en a extrait la réserpine. Utilisée contre l'hypertension, elle fut surtout l'un des premiers médicaments modernes des maladies mentales (antipsychotique contre la schizophrénie). Et que dire de l'alcool ? Son usage est commun à toutes les civilisations. Jusqu'aux grands singes, qui ont été observés faisant macérer durant plusieurs jours des fruits dans des coques évidées avant de venir y cueillir l'ivresse.

En un mot, le désir d'agir sur les fonctions cognitives n'est pas récent. Mais si ces différents psychotropes changent l'état du cerveau, cesser d'éprouver une douleur, être dans un état d'ivresse ou atteindre un paradis artificiel, rien de tout cela ne correspond à une amélioration de la performance cognitive : apprendre, résoudre un problème, etc.

En fait, le concept d'augmentation de la performance appliquée aux tâches effectuées par le cerveau est complexe à analyser. Il soulève de multiples questions et nécessite de préciser ce que l'on souhaite améliorer, pourquoi on le voudrait et qui

# Augmenter les performances de son cerveau

## un





# leurre ?

Hervé Chneiweiss

## L'ESSENTIEL

- On dispose de substances qui stimulent le cerveau : la caféine ou la nicotine (licites), et les amphétamines ou le modafinil (illicites).
- Mais quand on évalue leurs effets sur les performances cognitives, on constate qu'ils ne sont pas avérés.
- Si l'on dispose un jour de renforceurs cognitifs efficaces et sans danger, ils seront issus des recherches sur les maladies du cerveau.
- Ce sera peut-être le cas de molécules améliorant la mémoire issues des recherches sur la maladie d'Alzheimer, mais des molécules efficaces chez des malades n'auront peut-être aucun effet chez les sujets sains.

## L'AUTEUR



Hervé CHNEIWEISS, directeur de recherche au CNRS, dirige le Département Neurosciences

de l'Institut de biologie Paris Seine- CNRS/Inserm/Université Pierre et Marie Curie.

Il participe aux réflexions éthiques liées aux avancées des neurosciences.

le demande. Pour tenter de clarifier cette question, nous examinerons les psychostimulants disponibles aujourd'hui (licites ou non) et ceux que l'on peut espérer mettre au point. Nous nous demanderons si d'autres voies d'amélioration de notre bien-être ne seraient pas plus enviables.

Concentrons-nous d'abord sur les molécules pour lesquelles on dispose d'études scientifiques évaluant la performance. Elles représentent essentiellement cinq groupes de molécules : la caféine, la nicotine, les amphétamines, le modafinil et le méthylphénidate. Ajoutons les acides gras oméga-3, et nous aurons terminé ce qu'il est possible d'essayer aujourd'hui ! Ces substances améliorent-elles effectivement la performance cognitive, c'est-à-dire les capacités du cerveau, les capacités de concentration et de mémoire, la rapidité, l'endurance à manipuler des images mentales et à développer la pensée, l'imagination, l'aptitude à résoudre des problèmes ?

Ces substances ont des statuts légaux et sociaux différents. La caféine est la drogue d'éveil légale la plus utilisée au monde. La nicotine a un usage beaucoup plus encadré, puisqu'elle est disponible sous forme de tabac, mais aussi de médicaments, tels les patchs ou les gommes. Le modafinil, une substance sti-

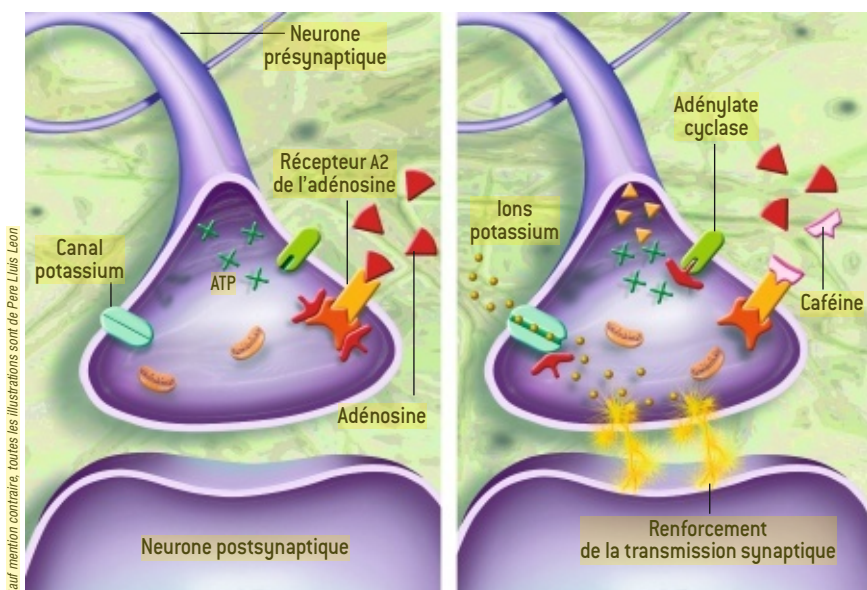
mulant l'éveil, est un médicament prescrit dans des indications précises : la narcolepsie avec catalepsie, une maladie génétique rare qui se manifeste par des accès de sommeil irrésistibles avec chute du tonus musculaire.

Les amphétamines, qui ont des effets coupe-faim et stimulent le système nerveux central, sont interdites et inscrites au tableau des drogues. Deux sont toutefois très utilisées aux États-Unis, la dexamphétamine et le dexédril. Comme le méthylphénidate, ces deux amphétamines sont prescrites chez l'enfant en cas de trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité, mais l'administration de ces substances à des enfants est controversée. La commercialisation sur Internet d'amphétamines ou de méthylphénidate est illégale.

## Caféine et nicotine : des stimulateurs cognitifs ?

Commençons par ce qui constitue notre principal « améliorateur », celui qui permet de s'éveiller le matin, de se tenir éveillé après un déjeuner ou un dîner trop copieux, de travailler tard sur un dossier à terminer, celui qui se décline en multiples crus sélectionnés pour autant de subtilités du goût : le café. Aucun doute sur les effets du café sur l'éveil et le temps de réaction. Le principe actif, la caféine, est un inhibiteur non sélectif des récepteurs de l'adénosine, c'est-à-dire qu'elle se fixe sur tous les types de ces récepteurs. L'adénosine a plusieurs fonctions dans l'organisme. Elle participe par exemple au métabolisme des cellules sous forme d'adénosine triphosphate, ATP, la source d'énergie des cellules. Mais c'est aussi un neurotransmetteur et elle intervient dans la transmission des signaux entre neurones.

Quand l'adénosine se fixe sur ses récepteurs, elle inhibe l'activité neuronale et il s'ensuit une sensation de fatigue. La caféine exerce ses effets neurostimulants en se fixant notamment sur les récepteurs A2 de l'adénosine, empêchant l'adénosine d'agir : c'est un antagoniste de ces récepteurs (voir la figure 1). Elle agit aussi sur les neurones à histamine et potentialise les effets de ce neurotransmetteur qui maintient l'éveil. En revanche, c'est en agissant sur les récepteurs A1 de l'adénosine que la caféine exerce ses effets cardio-vasculaires (accélération



**1. LA CAFÉINE** stimule l'éveil. En l'absence de caféine, l'adénosine s'accumule au cours de la journée, saturant progressivement ses récepteurs (à gauche). Quand on boit du café, la caféine se fixe sur les récepteurs A2 de l'adénosine (à droite). Cette fixation entraîne la libération des sous-unités qui étaient fixées au récepteur de l'adénosine. L'une d'elles vient s'accrocher à l'adénylate cyclase, ce qui stimule l'activité métabolique. Simultanément, une autre sous-unité déclenche l'entrée d'ions potassium dans le neurone : l'efficacité de la transmission synaptique est renforcée.

du rythme cardiaque, augmentation de la pression artérielle, notamment).

Chez les gros consommateurs de café, les récepteurs de l'adénosine étant régulièrement bloqués par la caféine, le cerveau réagit en en produisant davantage. De surcroît, les récepteurs finissent par devenir plus sensibles à l'adénosine. Dès lors, l'efficacité de la caféine diminue, ce qui explique les symptômes de sevrage que l'on observe parfois : maux de tête, fatigue, troubles de l'humeur, sensation de malaise.

L'effet du café sur la capacité d'éveil et d'attention est avéré, mais qu'en est-il de fonctions cognitives plus complexes, la mémoire par exemple ? Des résultats récents obtenus par imagerie cérébrale fonctionnelle ont confirmé qu'une prise de 100 milligrammes de caféine – soit une tasse de café – active directement les circuits neuronaux correspondant à la mémoire de travail (la mémoire active temporairement pendant une tâche cognitive), mais qu'elle a également des effets indirects qui pourraient être négatifs.

Cela dépendrait de la façon dont la mémoire de travail est sollicitée : l'effet serait plutôt positif quand la tâche cognitive est facile (par exemple, un calcul mental simple), mais il serait négatif dans une tâche intense, par exemple la résolution d'un problème de mathématiques. Les accros du café à la limite de l'épuisement mental et qui ont à terminer une tâche exigeant d'importantes ressources cognitives ne trouveront sans doute pas un allié dans le café, si ce n'est pour ne pas s'endormir !

L'autre stimulateur cognitif parmi les plus répandus est la nicotine du tabac. Elle se fixe sur les récepteurs dits nicotiniques du neurotransmetteur acétylcholine, dans une aire particulière du cerveau (l'aire tegmentale ventrale). L'acétylcholine est un neurotransmetteur impliqué dans la mémoire et l'apprentissage, mais aussi, par son rôle sur le système nerveux périphérique, dans l'activité musculaire et les fonctions autonomes (respiration, rythme cardiaque, par exemple). Le récepteur de l'acétylcholine est une protéine qui traverse la membrane cellulaire et forme un canal (voir la figure 2). Quand la nicotine s'y fixe, le canal s'ouvre, laissant entrer des ions dans le neurone postsynaptique, lequel est activé et libère de la dopamine, souvent qualifiée de molécule du plaisir (elle est aussi partiellement responsable de la dépendance à la nicotine). Par ailleurs, les

études réalisées chez les fumeurs semblent indiquer de façon assez concordante que la nicotine améliore les capacités d'attention, sans doute par son action sur les récepteurs nicotiniques du cortex préfrontal, essentiel dans les tâches d'attention, de raisonnement et de planification. Les travaux réalisés sur l'animal suggèrent également que la nicotine favorise la mémorisation.

Les résultats manquent chez l'homme, mais il a été rapporté que l'administration de nicotine (sous forme de gomme à mâcher) à des non-fumeurs, une heure après une tâche d'apprentissage, en consolide le souvenir. C'est sur la base de ces différents indices qu'une stratégie de traitement des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer a été proposée : il s'agit de la mémantine, une molécule qui inhibe la dégradation de l'acétylcholine. Toutefois, des travaux récents mettent en doute l'intérêt d'un tel traitement chez les malades et montrent qu'il n'a aucun effet chez le sujet sain.

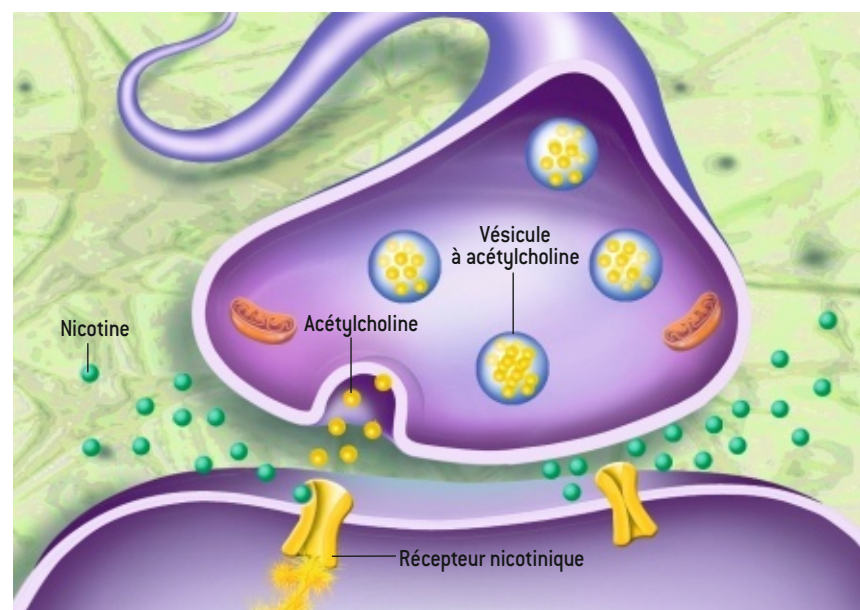
## Les psychostimulants

Abordons maintenant les molécules administrées sur prescription médicale. Les Anglo-Saxons les nomment *smart pills*, les pilules de l'intelligence ou... les molécules élégantes. Soulignons que, quelles que soient ces molécules, les risques

– pour la personne et pour la société – que représente leur consommation doivent être évalués. Notons également que si l'usage de ces molécules demeure restreint, il est loin d'être anecdotique et la tendance est à l'augmentation... des performances de vente.

Les études dont nous disposons viennent essentiellement des États-Unis, et portent surtout sur les populations étudiantes. De 5 à 35 pour cent des personnes interrogées avaient pris des amphétamines ou du méthylphénidate, en dehors de toute prescription médicale, au cours de l'année qui avait précédé l'étude. Qui plus est, les services d'urgences des hôpitaux situés à proximité des universités enregistrent des pics d'abus de ces molécules un peu avant les examens. Dans une autre étude, on demandait aux étudiants : « Avez-vous déjà pris du méthylphénidate pour le plaisir ? » L'enquête a révélé que 16,6 pour cent des étudiants interrogés avaient répondu positivement. Le phénomène mérite que l'on y prête une réelle attention.

Au-delà des chiffres de leur consommation, il convient de s'interroger sur la réalité de l'effet du méthylphénidate et du modafinil. Les études réelles contre placebo chez des volontaires sains sont rares. Deux études essayant de passer en revue la littérature scientifique ont été réalisées par Isabella Heuser et ses collègues de



**2. LA NICOTINE** se fixe sur les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine. Ce faisant, le récepteur s'ouvre, laissant passer des ions qui activent le neurone postsynaptique. Puis le canal se referme, et ne peut plus être réactivé immédiatement. Cet état se prolonge quand le système est régulièrement exposé à la nicotine, ce qui explique l'accoutumance et le besoin de fumer plus pour ressentir le même plaisir.