

l'Hôpital universitaire de la Charité à Berlin, en 2010, et par Elizabeth Smith, du Département de psychologie, et Martha Farah, du Centre de neurosciences et société, tous deux à Philadelphie, en 2011. Les deux études concluent... que les résultats actuels ne permettent pas de conclure.

Certaines études rapportent des effets positifs, mais d'autres n'observent rien, voire des effets négatifs. Le méthylphénidate par exemple pourrait faciliter la consolidation de la mémoire à long terme, mais seulement s'il s'écoule une durée importante entre la phase d'apprentissage et la phase de remémoration. Inutile pour les révisions de dernière minute ! Ce même méthylphénidate n'a aucun effet sur les capacités d'attention, ni sur l'humeur, ni sur les tâches dites exécutives (rapidité de lecture ou d'écriture, par exemple), ni surtout sur la concentration, alors que c'est précisément la raison pour laquelle les étudiants interrogés déclarent en prendre.

Une étude réalisée sur 60 volontaires sains rapporte des effets positifs du modafinil sur la capacité de retenir des chiffres ou des schémas. Les résultats sont contradictoires sur les effets à long terme. Ainsi, certaines données semblent indiquer que le taux d'erreur est réduit quand les sujets

doivent se remémorer des données enregistrées sous modafinil, mais des études plus récentes non seulement ne le confirment pas, mais indiquent même que la capacité de corriger ses erreurs lors d'une remémoration à long terme diminue.

Ces contradictions soulignent les difficultés méthodologiques de ces études : le nombre des personnes participant aux études est faible, ce qui interdit une analyse statistique fiable, on ne dispose pas de tests validés et standards, qui seraient utilisés dans toutes les études, et les effets observés dépendent beaucoup du niveau d'études et du comportement des individus. Ainsi, il n'existe pas d'amélioration objective à long terme.

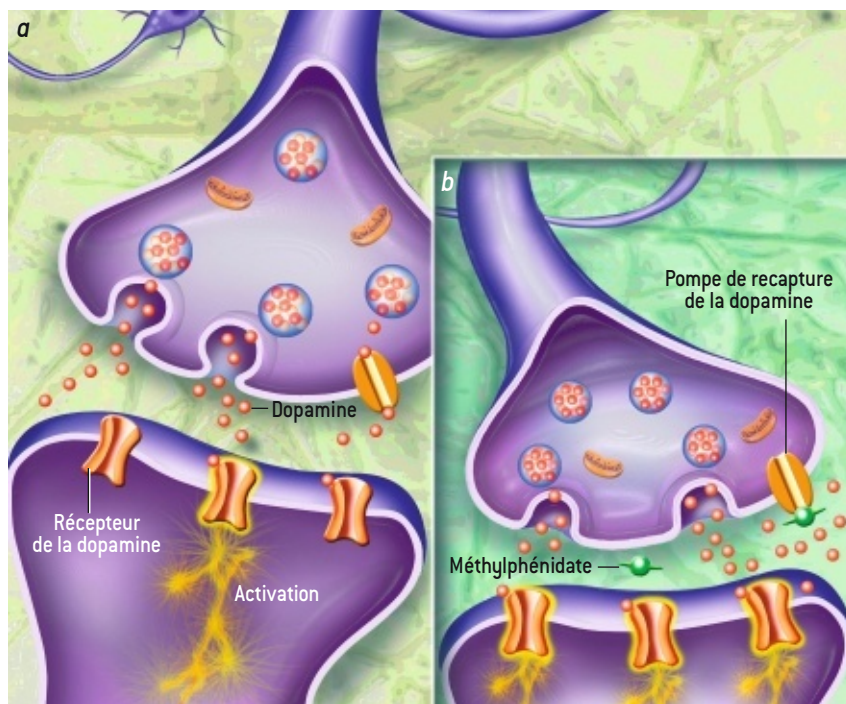
Cela n'empêche pas les utilisateurs de penser que le méthylphénidate et le modafinil leur permettent de rester plus concentrés sur leurs cours et éveillés plus longtemps, et pour certains des étudiants testés prendre ces molécules est aussi important que boire ou se nourrir. Ces substances servent donc d'abord à améliorer l'image de soi. Les résultats ont été confirmés par le groupe de M. Farah qui a étudié l'usage d'amphétamines par des volontaires sains. Ces psychologues ont montré que les sujets prenant des

amphétamines ne résolvaient pas mieux les problèmes proposés, mais qu'en revanche, ils évaluaient de façon beaucoup plus positive leurs capacités à résoudre ces tâches cognitives que ceux qui prenaient un placebo.

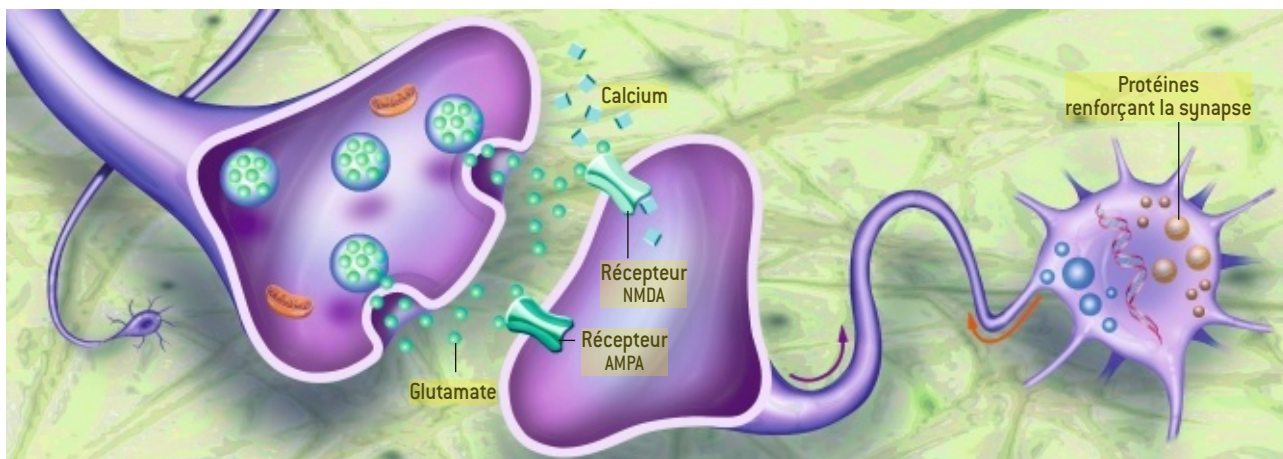
Nous devons également comparer le bénéfice et le risque que représentent ces molécules. Le méthylphénidate a été prescrit à plus de trois millions d'enfants américains âgés de moins de 13 ans, alors qu'il a fait l'objet de mises en garde régulières en raison de ses effets cardio-vasculaires, notamment parce qu'il favorise l'hypertension. En 2010, l'Agence européenne du médicament a publié un rapport concluant qu'en raison des risques liés à l'usage du modafinil et compte tenu de ses bénéfices, l'usage devait être restreint aux seuls sujets atteints de narcolepsie et de cataplexie, pathologies qui peuvent entraîner la mort, notamment en raison des risques d'accidents corporels qu'un brusque endormissement peut causer. Le modafinil a été un temps utilisé pour recaler son rythme circadien en cas de décalage horaire ou d'horaires de travail décalés, mais cet usage a été récemment proscrit, et une liste importante de contre-indications a été publiée.

Le danger ne tient pas seulement à la toxicité potentielle des « améliorateurs » cognitifs, mais il est également lié aux comportements qu'engendre leur consommation. Pour s'en procurer, certains n'hésitent pas à simuler les symptômes de la narcolepsie ou du trouble de déficit de l'attention avec hyperactivité, TDAH, et des officines médicales spécialisées ont fleuri aux États-Unis où de faux diagnostics de ces maladies sont établis. Enfin, sans verser dans l'anecdote, rappelons que les auteurs du massacre du Collège de Colombine étaient des enfants traités par le méthylphénidate en raison d'une hyperactivité avec trouble de l'attention.

Tous ces résultats sont donc loin de montrer que les supposés améliorateurs cognitifs dont on dispose aujourd'hui ont un quelconque effet sur l'amélioration des capacités cognitives. Cette aspiration a-t-elle donc fait long feu ? Ce n'est apparemment pas l'avis du groupe de juristes et de spécialistes de l'éthique qui, en 2008, ont publié un article dans l'hebdomadaire scientifique *Nature*, et qui revendiquent un usage libre, raisonné et responsable de tout ce qui peut améliorer la cognition à partir du moment où les produits sont non toxiques



3. QUAND DE LA DOPAMINE est libérée par un neurone présynaptique, elle se fixe sur son récepteur postsynaptique, ce qui active le neurone qui le porte (a). Un psychostimulant, tel le méthylphénidate (b, en vert), bloque la pompe de recapture de la dopamine, de sorte que la concentration de ce neurotransmetteur augmente dans la synapse : l'activation du neurone postsynaptique augmente notablement.



4. LA MÉMOIRE repose sur le renforcement de certaines synapses. Quand du glutamate est libéré dans la synapse, il se fixe sur ses récepteurs AMPA et NMDA. L'ouverture de ce dernier permet à un flux d'ions calcium d'entrer dans le neurone postsynaptique. Une cascade de signa-

lisations aboutit à la synthèse de diverses protéines qui retournent vers la synapse, ce qui la renforce. Pour améliorer cette consolidation chez certains malades, les neurobiologistes étudient la possibilité de moduler l'ouverture du canal NMDA.

et efficaces. Qui résistera à une telle perspective, le jour où ces produits seront effectivement sûrs et efficaces ? Mais il reste une difficulté notable : ces deux critères sont loin d'être remplis ! Tous les produits qui pourraient être utilisés demain pour améliorer les performances cognitives de sujets normaux sont en cours de développement pour des malades : améliorateurs de la mémoire pour des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, amélioration des capacités d'attention avec des produits issus de la recherche sur la maladie de Parkinson, la schizophrénie ou la dépression.

Renforcer la mémoire

Ces médicaments ciblent par exemple certaines sous-unités du récepteur nicotinique, afin d'obtenir des effets plus spécifiques et de plus longue durée que ceux de la nicotine, qui, nous l'avons évoqué, renforce la mémoire. On espère ainsi stimuler l'activité cérébrale facilitant l'apprentissage et les capacités de concentration. D'autres substances ciblent la transmission synaptique contrôlée par le principal neurotransmetteur exciteur du cerveau, le glutamate. Ce dernier a plusieurs types de récepteurs, notamment NMDA et AMPA.

On sait que le récepteur NMDA est nécessaire au renforcement de l'efficacité des synapses, et que ce mécanisme de renforcement est le support neurobiologique des mécanismes de mémorisation et d'apprentissage. Par conséquent, faciliter l'efficacité de la transmission synaptique par le biais du récepteur NMDA

devrait renforcer la mémoire et l'apprentissage (voir la figure 4). Mais les récepteurs NMDA ont un effet toxique quand ils sont hyperactivés, parce qu'ils laissent passer un excès d'ions calcium, qui déclenchent un mécanisme de suicide cellulaire, ou apoptose. Quand le glutamate est en excès dans les synapses, non seulement il ne renforce pas l'apprentissage, mais les neurones récepteurs sont endommagés. Par conséquent, il s'agit de moduler un peu, mais ni trop ni trop peu.

C'est pourquoi les neurobiologistes cherchent non pas à surstimuler le récepteur NMDA, mais plutôt à en moduler l'activité, en agissant sur lui directement ou indirectement. Il existe une dizaine de façons d'y parvenir, et elles sont en cours de développement, voire d'essais cliniques chez l'homme (essentiellement dans le cadre de la maladie d'Alzheimer ou des déficits cognitifs apparaissant vers l'âge de 50 ans, c'est-à-dire chez des sujets relativement jeunes).

Sont également testés des antagonistes des neurotransmetteurs adénosine (bloquant le récepteur A2), histamine (bloquant le récepteur H3 inhibiteur de la libération d'histamine) ou sérotonine (bloquant le récepteur 5HT6). Encore faudra-t-il, si l'efficacité de ces molécules est avérée chez les malades (ce que l'on ne saura pas avant 2016), qu'elles démontrent leur efficacité chez les sujets sains. Car c'est une erreur de considérer qu'une molécule qui compense un déficit pourrait augmenter la fonction correspondante si elle n'est pas altérée. Et il est tout aussi hasardeux d'extrapoler des effets observés à

court terme à la suite d'une administration unique, à des effets à long terme avec des administrations répétées. L'une des principales difficultés tient à ce que tous les circuits neuronaux visés par les améliorateurs cognitifs sont des modulateurs de l'activité cérébrale répartis dans tout le cerveau et dont l'effet peut dépendre de l'endroit où ils agissent.

Le même récepteur peut avoir un effet très différent s'il est localisé sur un neurone du cortex cérébral préfrontal (impliqué dans le raisonnement) ou sur un neurone de l'hippocampe (une aire essentielle à la mémorisation) ou dans le thalamus (qui gère les entrées sensorielles). Une pathologie neurodégénérative détruit plus particulièrement une région, l'hippocampe par exemple dans le cas de la maladie d'Alzheimer, mais aucune des molécules actuellement disponibles ou en développement ne sait cibler une région plus qu'une autre. Or des effets positifs sur un circuit peuvent se révéler négatifs sur un autre. La cognition naît de l'intégration de l'ensemble des fonctions cérébrales.

Quand on aborde la pensée et l'intelligence, la question de la mesure est cruciale. Quelle est la grandeur mesurée ? En laboratoire, le temps de réponse mesure la réactivité. La bonne réponse à un questionnaire à choix multiple (QCM), par exemple, reflète la quantité de connaissances mémorisées et traitées. Mais comment mesure-t-on une réponse adaptée dans un environnement complexe, tel celui de la vie quotidienne ? Illustrons l'importance de cette question avec les débats autour des acides gras polyinsaturés et