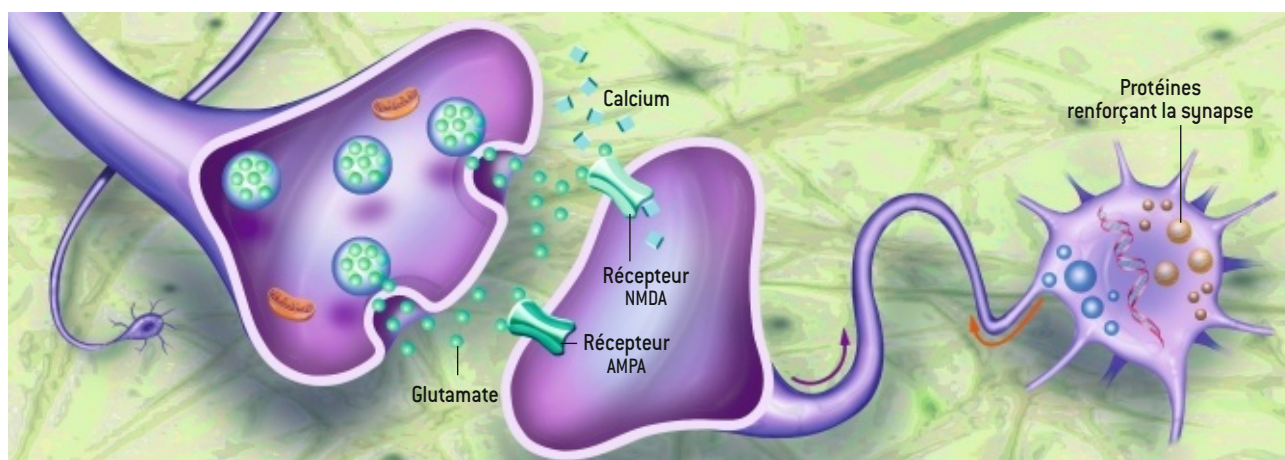




4. LA MÉMOIRE repose sur le renforcement de certaines synapses. Quand du glutamate est libéré dans la synapse, il se fixe sur ses récepteurs AMPA et NMDA. L'ouverture de ce dernier permet à un flux d'ions calcium d'entrer dans le neurone postsynaptique. Une cascade de signa-

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 excitateur 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

Les pièges des corrélations

La revue médicale *New England Journal of Medicine* a récemment publié un article montrant une corrélation entre le nombre de prix Nobel par habitant dans un pays donné et la consommation annuelle de chocolat de ces habitants ! L'étude est rigoureuse et le résultat statistique incontestable. La conséquence éventuelle sur notre mode de vie ne serait pas désagréable, et encouragerait la tendance naturelle pour beaucoup. Le chocolat contient de nombreuses substances, telles que les flavanoïdes, dont les effets physiologiques sont avérés. Cette logique suffit-elle à ce que tous les Français se dopent au chocolat pour augmenter le nombre de nos prix Nobel ? Non, comme le reconnaissent eux-mêmes les auteurs de cet article, les causes de la corrélation observée étant à rechercher à un autre niveau : ce sont les mêmes facteurs économiques et sociaux qui conduisent à consommer du chocolat et à atteindre un niveau d'études permettant un éventuel accès à la nobélisation.

BIBLIOGRAPHIE

H. Chneiweiss, Does cognitive enhancement fit with the physiology of our cognition? in J. Illes et B. Sahakian (eds.), Oxford Handbook of Neuroethics, pp. 295-308, Oxford Univ. Press, 2011.

B. Sahakian et S. Morein-Zamir, Neuroethical issues in cognitive enhancement, *J. Psychopharmacol.*, vol. 25(2), pp. 197-204, 2011.

M. Smith et M. Farah, Are prescription stimulants « smart pills » ? The epidemiology and cognitive neuroscience of prescription stimulant use by normal healthy individuals, *Psychol Bull.*, vol. 137(5), pp. 717-741, 2011.

D. Repantis et al., Modafinil and methylphenidate for neuroenhancement in healthy individuals : A systematic review, *Pharmacol. Res.*, vol. 62(3), pp. 187-206, 2010.

en particulier des oméga-3 et oméga-6. Ce sont des composants essentiels des membranes des cellules du système nerveux et ils participent à la communication entre neurones. Les travaux réalisés chez le rongeur ont montré de façon reproductible que l'apport alimentaire enrichi en acides gras polyinsaturés ralentit le déclin cognitif.

Qu'en est-il chez l'homme ? La comparaison des alimentations de différentes populations n'a rien montré. L'apport éventuel des acides gras polyinsaturés est probablement masqué par une myriade d'autres facteurs. Alors les biologistes se sont tournés vers des patients atteints de maladie d'Alzheimer et ont enrichi leur alimentation. Toujours rien. Probablement les patients ont-ils reçu ces compléments alimentaires trop tard. En un mot, la quête continue. D'autres apports alimentaires ont été testés : la citruline, active chez le rat vieillissant, diverses formes de choline, l'acétyl-L-tyrosine, des précurseurs de l'ATP, ou encore les extraits de ginkgo biloba ou de ginseng. Quel que soit la racine ou l'extrait porté au rang de fontaine de jouvence depuis des lustres, rien n'a fait la preuve – scientifique – de son efficacité. Les faits sont têtus.

Pour développer des stratégies d'amélioration cognitive, il faudra des molécules non toxiques et efficaces, favorisant l'épanouissement de la personne concernée. Notre activité cérébrale n'est pas seulement la synthèse de l'activité et de la coordination de nos réseaux de neurones. Nous existons avec et par les autres ; nous existons en tant qu'individu social, à l'intersection du déterminisme du cerveau-organe et du probabilisme du cerveau social. L'individu ne peut pas s'isoler des autres en absorbant des molécules qui l'amélioreraient et l'assujettiraient à une norme sociale ou économique. Un des risques liés à l'amélioration cognitive serait de voir des individus de plus en plus performants au service de l'économie dominante, mais de plus en plus isolés socialement.

Comment nos arrière-arrière petits-enfants nous considéreront-ils ? Comme des dinosaures qui croyaient encore à un cerveau mécanique, qu'il suffit de stimuler au moyen de quelques molécules pour qu'il « fonctionne mieux » ? Quand nos descendants observeront la ruche que nous construisons, ils nous verront en train de stimuler notre vigilance avec de la caféine et souriront au fait que des génies de

l'organisation d'entreprise n'aient pas vu que la machine à café et l'effet de socialisation autour de la consommation d'un café étaient beaucoup plus importants que le café lui-même. Ils auront compris que stimuler les capacités cérébrales d'une personne isolée ne présente guère d'intérêt, mais que stimuler les capacités d'interaction apporte beaucoup. Par ailleurs, l'amélioration cognitive ne passera sans doute pas par des pilules : qui accepterait d'échanger un expresso contre une pilule contenant la même dose de caféine ?

L'environnement : le meilleur des psychostimulants

Nos arrière-arrière petits-enfants auront délaissé la mesure du temps de réaction et du nombre de chiffres retenus dans une liste, mais ils auront développé des mesures permettant d'évaluer la capacité de coopération, le partage des tâches et des savoirs, la mise en réseau, la collégialité. Ils auront compris que l'amélioration de la performance qu'il faut espérer ne réside ni dans une vitesse augmentée, ni dans une capacité renforcée de mémoire, ni dans une aptitude à échapper au sommeil, mais dans une capacité d'éveil à l'autre, de confiance pour collaborer à un projet commun.

Notre époque leur paraîtra comme un des sommets de la guerre des ego, alors que la solution pourrait résider dans le développement des égaux. Un phénomène aussi complexe que la pensée ne peut se résumer à l'activité plus ou moins stimulée d'un récepteur de l'adénosine et la capacité cognitive d'un individu ne peut être isolée de son environnement.

Ainsi, les substances licites ou non consommées pour améliorer ses capacités cognitives sont au mieux des leurres, au pire dangereuses pour la santé quand elles sont consommées sur le long cours. S'il est essentiel de continuer les recherches pour soulager les malades et ralentir les pathologies neurodégénératives, entre autres, il n'est pas certain que des molécules actives chez ces malades auraient le moindre effet chez des personnes saines. En revanche, même chez les malades, le rôle positif d'un environnement stimulant est de plus en plus pris en compte. Et si un tel environnement, était, tant chez les personnes saines que chez les malades, le meilleur stimulant cérébral ? ■