



HAL
open science

Consommation de méthylphénidate et de modafinil comme dopant intellectuel chez les étudiants

Édith Gouyon

► **To cite this version:**

Édith Gouyon. Consommation de méthylphénidate et de modafinil comme dopant intellectuel chez les étudiants. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01937752

HAL Id: dumas-01937752

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01937752>

Submitted on 28 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

THESE

Pour obtenir le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Consommation de méthylphénidate et de modafinil
comme dopant intellectuel chez les étudiants

Présentée par
Edith GOUYON

Soutenue publiquement le 11 avril 2018

devant le jury composé de

Mme Véronique ANDRE	Docteur en pharmacie, maître de conférences des universités, HDR	Président du jury
Mme Christine LELIEPAULT	Docteur en pharmacie, Sées	Examineur
Mme Lucie LECOEUR	Docteur en pharmacie, Bayeux	Examineur

Thèse dirigée par Véronique ANDRE

LISTE DES ENSEIGNANTS – CHERCHEURS

Année Universitaire 2017 / 2018

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeur Michel BOULOUARD

Asseseurs

Professeur Frédéric FABIS

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Directrice administrative et Directrice administrative adjointe

Madame Sarah CHEMTOB

Madame Alexandra HOUARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel

BUREAU Ronan

COLLOT Valérie

DALLEMAGNE Patrick

DAUPHIN François

DELEPEE Raphaël

FABIS Frédéric

FRERET Thomas

GARON David

GAUDUCHON Pascal Eméritat jusqu'au 31/08/2019

GIARD Jean-Christophe

Physiologie, Pharmacologie

Biophysique,

Chémoinformatique

Pharmacognosie

Chimie médicinale

Physiologie, Pharmacologie

Chimie analytique

Chimie organique

Physiologie, Pharmacologie

Botanique,

Mycologie, Biotechnologies

Biologie cellulaire

Bactériologie, Virologie

MALZERT-FREON Aurélie

RAULT Sylvain Eméritat jusqu'au 31/08/2019

ROCHAIS Christophe

SCHUMANN-BARD Pascale

SICHEL François

SOPKOVA Jana

VOISIN-CHIRET Anne-Sophie

Pharmacie galénique

Chimie thérapeutique

Chimie organique

Physiologie, Pharmacologie

Toxicologie

Biophysique, Drug design

Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR

BOUET Valentine – HDR

CAILLY Thomas – HDR

DENOYELLE Christophe – HDR

DHALLUIN Anne

ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR

GROO Anne-Claire

KIEFFER Charline

KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier)

LAPORTE-WOJCIK Catherine

LEBAILLY Pierre – HDR

LECHEVREL Mathilde – HDR

LEGER Marianne

LEPAILLEUR Alban – HDR

N'DIAYE Monique

PAIZANIS Eleni

PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima

Biochimie, Toxicologie

Physiologie, Pharmacologie

Chimie bio-inorganique,

Chimie organique

Biologie cellulaire et moléculaire,

Biochimie, Cancérologie

Bactériologie, Virologie, Immunologie

Parasitologie, Mycologie médicale

Pharmacie galénique

Chimie médicinale

Biologie clinique

Chimie bio-inorganique

Santé publique

Toxicologie

Physiologie, Pharmacologie

Modélisation moléculaire

Parasitologie,

Mycologie médicale,

Biochimie clinique

Physiologie, Pharmacologie

Chimie organique et thérapeutique

POTTIER Ivannah

PREVOST Virginie – HDR

QUINTIN Jérôme

RIOULT Jean-Philippe

SINCE Marc

VILLEDIEU Marie

Chimie et toxicologie analytiques

Chimie analytique, Nutrition,

Education thérapeutique du patient

Pharmacognosie

Botanique, Mycologie, Biotechnologies

Chimie analytique

Biologie

et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

PRICOT Sophie

Anglais

PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume

Pharmacie clinique

SEGONZAC Alain

Pharmacologie, essais cliniques

RICHARD Estelle

Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

Merci à Véronique André de me faire l'honneur de présider ce jury et d'avoir encadré cette thèse, merci pour vos corrections. Merci aussi pour l'accompagnement accordé lors de ma scolarité ; veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et mon respect.

Merci à Christine Leliépault d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, de m'avoir permis de réaliser mes stages officinaux dans sa pharmacie et de m'avoir formée à la pratique ; merci à toute l'équipe pour ces expériences enrichissantes, ce fût un plaisir !

Merci à la « brochette du premier rang » : Fabien, Thérèse, Séverine, Victoire, Fanny, Lucie, Anne-Flore, mes amis désormais pharmaciens, d'avoir été là pendant toutes ces années d'études et encore aujourd'hui, ce ne sont que de très bons souvenirs !
Merci à Lucie d'être mon examinateur !

Merci à ma famille et mes amis.

SOMMAIRE

Liste des abréviations	11
Table des illustrations	12
INTRODUCTION GENERALE.....	13
Première partie : description des deux psychotropes	15
1. Les psychotropes	16
1.1. Définition et rappels historiques	16
1.2. Classification.....	20
1.3. Le méthylphénidate.....	21
1.4. Le modafinil.....	28
Deuxième partie : de l'enhancement au dopage intellectuel.....	33
1. Le dopage	34
1.1. Origines.....	34
1.2. Définition et réglementation actuelle	37
2. Concept de neuroenhancement	39
2.1. Enhancement.....	39
2.2. Neuroenhancement	40
3. Ethique	42
3.1. Sûreté	42
3.2. Justice.....	43
3.3. Autonomie.....	44
4. Etude épidémiologique	45
5. Causes	50
5.1. Facteurs intrinsèques à l'étudiant	50
5.2. Facteurs extrinsèques à l'étudiant	53

Troisième partie : conséquences du mésusage sur la santé des étudiants.....	57
1. Le mésusage	58
1.1. Définition.....	58
1.2. Stratégie d’approvisionnement.....	58
1.3. Perception par les étudiants.....	59
2. Neurobiologie de la cognition et des phénomènes associés	59
2.1. L’attention	59
2.2. La mémorisation	62
2.3. La motivation.....	66
2.4. Le stress	67
2.5. Le sommeil.....	68
3. Effets de la consommation de modafinil ou de méthylphénidate sur des étudiants sains	71
3.1. Effets attendus par les étudiants.....	71
3.2. Effets observés à court terme	72
3.3. Effets à long terme.....	80
Quatrième partie : prévention et conseils par le pharmacien d’officine.....	85
1. Rôle du pharmacien d’officine dans le conseil et la prévention	86
2. Conseils et alternatives pouvant être apportés par le pharmacien d’officine	87
2.1. Conseils hygiéno-diététiques	87
2.2. Autres neuroenhancers.....	95
CONCLUSION GENERALE	99
Bibliographie.....	101

Liste des abréviations

AMA : Agence Mondiale Antidopage

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

CCNE : Comité National Consultatif d’Ethique

CIO : Comité International Olympique

DDD : Defined Daily Dose

GABA : Acide Gamma AminoButyrique

MET: Metabolic Equivalent Task

NF-κB : Nucleor Factor Kappa B

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OVE : Observatoire de la Vie Etudiante

PNNS : Plan National Nutrition Santé

PSQI : Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh

TDAH : Troubles Déficitaires de l’Attention avec Hyperactivité

Table des illustrations

Figure 1 : comparaison d'une molécule de phénisopropamine et d'éphédrine.....	17
Figure 2 : action du méthylphénidate qui augmente la quantité de dopamine dans les fentes synaptiques au niveau du striatum.....	23
Figure 3 : nombre de DDD de méthylphénidate pour 1000 habitants par jour en France, ANSM.....	54
Figure 4 : DDD pour 1000 habitants par jour pour différents pays en 2010, ANSM.	55
Figure 5 : thalamus faisant relai entre la formation réticulaire et le cortex cérébral .	61
Figure 6 : mémoire à court terme et mémoire à long terme.....	63
Figure 7 : les différents types de mémoire.....	64
Figure 8 : les différentes formations du cerveau impliquées dans la mémoire	66
Figure 9 : structures cérébrales impliquées dans le sommeil	70
Figure 10 : pyramide alimentaire d'après le PNNS.....	88
Figure 11 : le ginkgolide et le bilobalide : 2 terpènes comme principes actifs du ginkgo biloba.....	97

INTRODUCTION GENERALE

Accroître ses capacités cognitives, est un désir présent chez l'Homme depuis longtemps. Déjà, dans la Grèce antique, des étudiants plaçaient dans leurs cheveux des brins de romarin espérant ainsi augmenter leur mémoire. Il y a plus de 1000 ans des formules et remèdes étaient développés par la médecine chinoise pour améliorer les performances intellectuelles, et, il y a plus de 100 ans, certaines herbes des cultures indigènes étaient vantées pour améliorer la concentration. Aujourd'hui, le désir d'améliorer ses capacités cognitives est toujours présent, notamment chez les étudiants. Désormais, avec les avancées pharmacologiques il est possible de réaliser cela avec des médicaments que l'on appelle smart drugs, neuroenhancers ou nootropiques, et cette possibilité « d'acheter de la mémoire » attire de plus en plus d'étudiants, pour le plus grand bonheur des industries pharmaceutiques. Cela s'appelle le « neuroenhancement », que l'on peut traduire par « amélioration cognitive ». Ainsi, bien que des substances naturelles amplement connues comme la caféine soient largement consommées par certains, d'autres font usage de substances pharmacologiques, notamment de psychotropes. Ces médicaments, initialement prescrits pour soigner des troubles psychiques ou neurologiques, sont de ce fait détournés de leur usage, et consommés par des étudiants sains. Ce mésusage fait aujourd'hui l'objet d'une attention importante de la part de la communauté scientifique, puisque ce phénomène s'amplifie, voire se banalise dans certains pays, et que tous les effets ne sont pas encore connus.

L'objectif de cette thèse est d'expliquer le phénomène du dopage cognitif : d'où vient-il, qu'implique-t-il au niveau sociétal, quel est le pourcentage d'étudiants concernés et quels effets au niveau cognitif provoque-t-il ? Pour cela, nous allons tout d'abord en première partie décrire pharmacologiquement les deux psychotropes les plus détournés de leur usage à cette fin, à savoir le méthylphénidate et le modafinil. En deuxième partie nous nous attacherons à développer le concept de neuroenhancement, décrire comment cela s'assimile à une conduite dopante et les questions éthiques qu'il soulève. Nous essaierons de plus d'estimer la prévalence de cette pratique à travers les quelques études épidémiologiques disponibles réalisées sur le sujet à travers différents pays. La troisième partie sera consacrée aux effets de ce mésusage sur des étudiants sains et les conséquences engagées sur la santé de ces derniers. Enfin, nous terminerons cette thèse par les moyens de préventions et les pratiques alternatives pouvant être conseillées par le pharmacien, en quatrième partie.

Première partie : description des deux psychotropes

1. Les psychotropes

1.1. Définition et rappels historiques

Définition

Un psychotrope, du grec « psukhê » : âme et « trépein » : tourner, est une substance qui agit au niveau du système nerveux central et qui est capable de le modifier. Selon Delay (1957), « On appelle psychotrope, une substance chimique d'origine naturelle ou artificielle, qui a un tropisme psychologique, c'est-à-dire qui est susceptible de modifier l'activité mentale, sans préjuger du type de cette modification ».

Essor des amphétamines

De tout temps l'homme a cherché à modifier ses fonctions psychiques et son comportement par l'absorption de substances psychoactives que l'on pouvait trouver dans la nature : noix de Bethel, extrait de *Rauwolfia serpentina* d'où fut isolé la réserpine, feuille de coca, cannabis, tabac, alcool... Mais le XX^e siècle a vu apparaître une nouvelle façon de transformer l'Homme : une façon chimique. Parmi les techniques qui ont ainsi été développées, les psychotropes occupent une place prépondérante. Les premiers psychotropes de synthèse furent les amphétamines qui sont les plus puissants des stimulants de l'activité cérébrale actuellement connus. Rappelons brièvement leur histoire (Nouvel, 2009).

En 1887, le chimiste japonais Nagaiï identifie le principe actif du Ma Huang (*Ephedra Sinica*), petit arbre à fleurs jaunes et aux baies rouges comestibles, dont la consommation, en général sous forme d'infusions, est recommandée par la médecine

chinoise traditionnelle depuis près de 4000 ans. Nagaï donne le nom d'éphédrine à ce composé qui possède, à lui seul, les propriétés pharmacologiques qui avaient fait la réputation de l'arbuste dont il est tiré : la molécule facilite l'exercice physique, supprime la fatigue, excite les muscles, augmente le taux de sucre dans le sang, dilate les bronches. Elle fut prescrite plus tard dans les cas d'allergie. Cependant, la formule chimique reste encore inconnue, ce n'est qu'en 1924 qu'elle sera élucidée.

La même année (1887), la phénisopropamine (qu'on appellera plus tard amphétamine) est synthétisée à l'Université de Berlin par le chimiste roumain Edeleano, mais celui-ci s'en est tenu strictement à l'étude de l'aspect chimique.

En 1928, il est confié une tâche au jeune chercheur californien Alles : celle d'élaborer une voie de synthèse pour la molécule d'éphédrine. Or, il remarque que la molécule de phénisopropamine pour laquelle Edeleano a établi un protocole de synthèse, a une structure proche de l'éphédrine : les deux molécules ne diffèrent que par un groupement méthyl et un groupement hydroxyle (Figure 1).

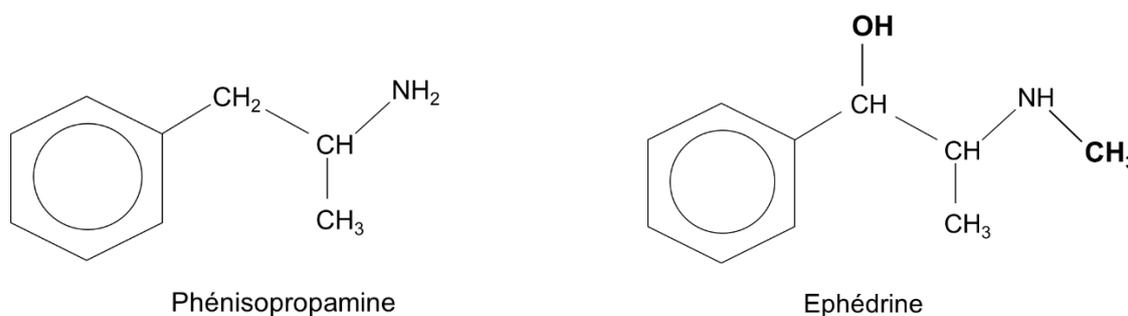


Figure 1 : comparaison d'une molécule de phénisopropamine et d'éphédrine

Il se dit alors qu'il commencera par synthétiser la molécule d'Edeleano puis effectuera les modifications nécessaires pour aboutir à l'éphédrine. Il n'y arrive pas, mais il goûte la phénisopropamine ! Il en teste les effets sur lui-même et remarque immédiatement l'exaltation qu'elle produit. Alles note que le produit crée un « sentiment de confiance euphorique, d'éveil et de vigilance ». Il est ainsi, quarante années après que la

molécule ait été synthétisée, le découvreur de ses effets psychotropes. La phénisopropamine sera officiellement dénommée amphétamine (pour Alpha-Méthyl-Phényl-ETHyl-AMINE, l'autre nom de phénisopropamine) en 1930.

Très vite, les vertus de la substance seront identifiées et susciteront des emplois multiples. On lui prêtera de nombreuses qualités : médicales, mais aussi sportives, ludiques, artistiques et même militaires. Cette substance est faite, dirait-on, d'euphorie cristallisée.

En 1937, les américains la mettent sur le marché sous le nom de benzédrine, préconisée pour des indications allant du rhume, à l'asthme, la fatigue, la dépression, la narcolepsie ou l'obésité. Une étude vanta même les effets des amphétamines sur le quotient intellectuel, en signalant qu'il serait augmenté de 10% sous leur emprise (Sargant et Blackburn, 1936). Déjà alors, des milliers d'étudiants prirent de la benzédrine pour préparer leurs examens. Elle reste en vente libre jusqu'en 1959 sous forme d'inhalateurs contenant 250 mg d'amphétamine. Des professionnels y font aussi appel, notamment les professions intellectuelles, comme les juristes, qui ont des responsabilités et une charge de travail importante.

En 1938 elle est proposée sous forme de comprimés. Dès lors, l'amphétamine connut un véritable succès... qui n'était pas seulement médical ! En effet, certains appréciaient son pouvoir euphorisant : « Sous son influence, les projets deviennent plus rapides, plus vigoureux, plus toniques, plus décidés. L'utilisateur s'attelle soudain à ses tâches habituelles avec vigueur et détermination. Surtout, les limites de sa fatigue sont repoussées. Il peut continuer son travail pendant de longues heures sans faiblir, sans se déconcentrer et, s'il était fatigué, retrouvait rapidement sa vitalité. Il y a, dans cette substance, une sorte d'esprit qui séduit et envoûte » écrit Pascal Nouvel.

Les amphétamines sont très proches de la cocaïne, mais si cette dernière est une drogue, les amphétamines restent à cette époque des médicaments qui augmentent les performances, physiques et intellectuelles.

Les amphétamines eurent leur moment de succès pendant la seconde guerre mondiale où elles stimulaient les combattants, puis, dans les années 40, elles arrivèrent dans le domaine sportif. La majorité des athlètes (notamment les cyclistes) les utilisaient pour se doper. C'est en raison de leur risque d'addiction et de leurs effets néfastes, comme la suppression du sommeil, ou plus grave, la survenue de psychoses, qu'elles furent interdites, dans les années 70. Néanmoins, de nombreux médicaments apparentés aux amphétamines furent commercialisés par la suite, comme le méthylphénidate, découvert en 1944, prescrit dès 1954 pour des problèmes de fatigue chronique et classée en 1971 comme psychotrope.

Naissance des médicaments psychotropes

En dépit d'une pharmacopée psychoactive traditionnelle, les maladies psychiques n'étaient pas reconnues ni acceptées. Ce n'est que dans les années qui ont suivi la seconde guerre mondiale que l'on a vraiment vu apparaître des traitements pour les maladies mentales et neurologiques. Cela mis fin à une longue période où la seule réponse thérapeutique était l'asile, les maladies psychiatriques étant rejetées. Ainsi, la première partie du 20^e siècle a été marquée par le développement de traitements de chocs (choc insulinique, impaludation, électrochocs) ou de la psychochirurgie (lobotomie) pour tenter de soigner les psychoses. C'est par hasard que fut découvert le 1^{er} traitement pharmacologique de la psychose : la chlorpromazine. C'est un dérivé de la prométhazine utilisé pour ses propriétés

antihistaminiques et commercialisé par le laboratoire français Rhône-Poulenc. En cherchant la meilleure association pour prévenir le choc opératoire, Laborit observa que la chlorpromazine était capable d'induire des effets psychiques à type de relâchement, de désintéressement, ce qui l'incita à la faire tester sur des malades souffrant d'affection psychiatriques. Cette découverte signa la naissance de la psychopharmacologie. Elle fut utilisée pour la 1^{ère} fois avec succès chez un patient maniaque agité, et commercialisée en 1952. Son efficacité fut confirmée par la suite et le terme de « neuroleptique » est né ! Il ne fallut alors que quelques années pour que les principales classes de psychotropes soient identifiées : neuroleptiques, antidépresseurs, tranquillisants, thymorégulateurs, psychostimulants, hypnotiques (Initiation à la connaissance du médicament, 2001).

1.2. Classification

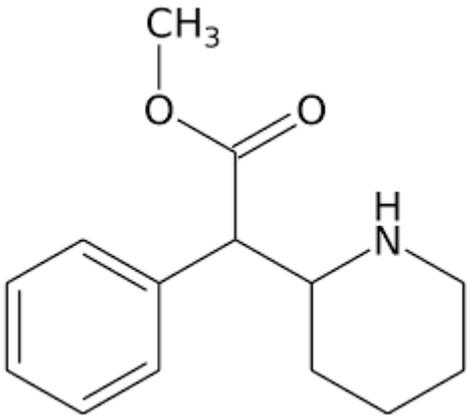
La plus récente classification des psychotropes comporte 4 groupes fondamentaux (Talbert et al, 2015) :

- Les psycholeptiques, qui dépriment les fonctions mentales et induisent une sédation. Ils comprennent les neuroleptiques, les anxiolytiques et les hypnotiques.
- Les normothymiques qui régulent l'humeur.
- Les psychodysleptiques, qui perturbent l'activité psychique comme les hallucinogènes ou les stupéfiants.
- Les psychoanaleptiques, qui stimulent les activités mentales. Ils comprennent les thymoanaleptiques qui stimulent l'humeur et les nooanaleptiques (appelés encore psychostimulants ou psychotoniques) qui stimulent la vigilance.

C'est à cette dernière classe que nous allons nous intéresser dans cette thèse, et plus particulièrement à ces 2 psychostimulants que sont le méthylphénidate et le modafinil.

1.3. Le méthylphénidate

Caractéristiques physicochimiques :

Structure	Caractéristiques
	<p><u>Formule brute</u> : C₁₄H₁₉NO₂</p> <p><u>Nomenclature chimique</u> : (R,S)-phényl((R,S)-pipéridin-2-yl) acétate de méthyle</p> <p><u>Masse moléculaire</u> : 233,306 g.mol⁻¹</p> <p><u>T° fusion</u> : 224-226°C</p> <p><u>T° ébullition</u> : 135-137°C</p> <p>Commercialisation sous la forme de chlorhydrate : poudre blanche soluble dans eau, méthanol et alcool – peu soluble dans chloroforme et acétone</p>

Pharmacocinétique

Absorption

Après administration orale, le méthylphénidate est absorbé rapidement et presque complètement. Compte tenu d'un important effet de premier passage hépatique, la biodisponibilité systémique n'atteint qu'environ 30% de la dose. La prise concomitante de nourriture n'a pas d'effet sur l'absorption. Des concentrations plasmatiques maximales d'environ 11 ng.mL⁻¹ en moyenne sont atteintes 2 heures

après l'administration d'une dose de $0,30 \text{ mg.Kg}^{-1}$. Cependant, les concentrations plasmatiques maximales varient notablement d'une personne à l'autre. Les aires sous la courbe des concentrations plasmatiques ainsi que les concentrations plasmatiques maximales sont proportionnelles à la dose administrée.

Distribution

Dans le sang, le méthylphénidate et ses métabolites se répartissent entre le plasma (57 %) et les érythrocytes (43 %). Le méthylphénidate et ses métabolites ont un taux de liaison protéique peu élevé (environ 15 %). Le volume de distribution apparent du méthylphénidate est d'environ 13 L.Kg^{-1} après administration par voie orale.

Biotransformation

La biotransformation du méthylphénidate par la carboxylestérase est rapide et complète. Les concentrations plasmatiques maximales du métabolite principal désestérifié, l'acide α -phényl 2-pipéridine acétique, sont atteintes environ 2 heures après l'administration du méthylphénidate et sont environ 50 fois plus élevées que celles de la substance inchangée. La demi-vie de l'acide α -phényl 2-pipéridine acétique est environ deux fois supérieure à celle du méthylphénidate et la clairance systémique moyenne est de $0,17 \text{ L.h}^{-1}.\text{Kg}^{-1}$.

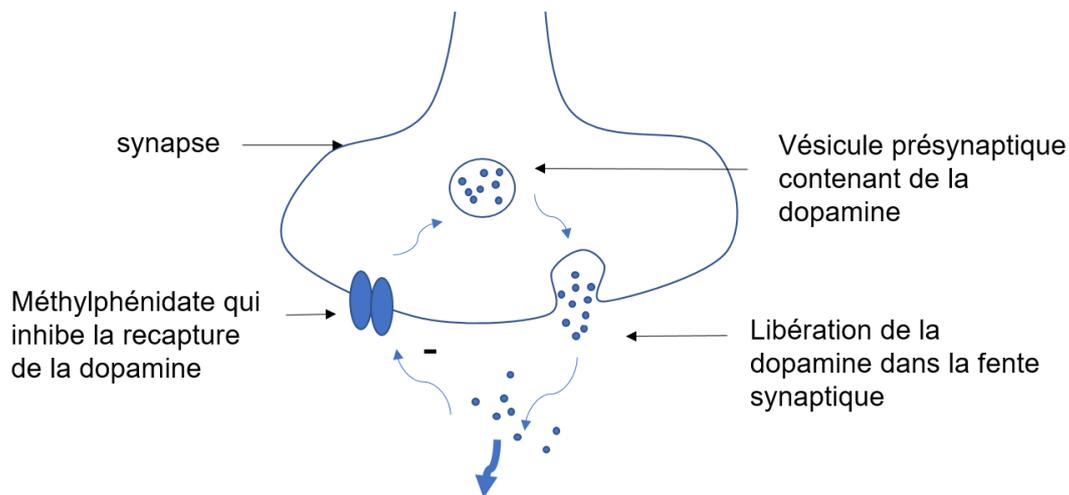
Élimination

La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne du méthylphénidate est de 2 heures. La clairance apparente moyenne est de $10 \text{ L.h}^{-1}.\text{Kg}^{-1}$ après administration par voie orale. Environ 90 % de la dose est excrétée dans les urines et environ 1 %

dans les fèces sous forme de métabolites, et ce, en 48 à 96 heures, la majeure partie étant sous la forme métabolite (VIDAL, 2017)

Pharmacodynamie

Le méthylphénidate est un racémique. Le L-énantiomère est probablement inactif. C'est un stimulant du système nerveux central. Son mode d'action chez l'Homme n'est pas complètement élucidé, mais ses effets stimulants pourraient s'expliquer par une inhibition de la recapture de la dopamine dans le striatum, sans déclencher la libération de dopamine. Les molécules bloqueraient les systèmes de recapture en agissant sur les transporteurs. Le méthylphénidate augmenterait ainsi la concentration des monoamines (dopamine et noradrénaline) dans la fente synaptique (figure 2). C'est un sympathomimétique indirect. L'effet clinique serait dû à l'activation de la formation réticulée du tronc cérébral et du cortex (Durand et Le Jeune, 2017).



Activation prolongée des récepteurs pré et post-synaptiques

Figure 2 : action du méthylphénidate qui augmente la quantité de dopamine dans les fentes synaptiques au niveau du striatum

Indications

- Narcolepsie avec ou sans cataplexie en cas d'inefficacité du modafinil chez l'adulte et l'enfant de plus de 6 ans (2^{ème} intention).

- Troubles déficitaires de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant de 6 ans et plus, lorsque des mesures correctives seules s'avèrent insuffisantes.

Le TDAH :

L'étiologie précise de ce syndrome est inconnue et il n'existe pas de test diagnostique unique. Habituellement, une prise en charge globale comporte des mesures psychologiques, éducatives et sociales au préalable. Le traitement médicamenteux vise à stabiliser les enfants présentant des troubles du comportement. Pour un diagnostic approprié, il est nécessaire d'utiliser des informations d'ordre médical, éducatif, social et psychologique. Le diagnostic doit être établi selon des critères précis et être fondé sur l'anamnèse et sur une évaluation complète du patient. Le diagnostic ne peut reposer uniquement sur la présence d'un ou plusieurs symptômes et le traitement n'est pas indiqué chez tous les enfants présentant un TDAH. Le méthylphénidate devra toujours être utilisé dans l'indication autorisée et conformément aux recommandations de prescription et de diagnostic (ANSM, 2017).

Les symptômes majeurs du TDAH sont :

- Un déficit attentionnel (caractérisé par l'incapacité à terminer une tâche, la fréquence des oublis, la distractibilité et le refus ou l'évitement des tâches exigeant une attention soutenue)
- Une hyperactivité motrice (constituée d'une agitation incessante, d'une incapacité à rester en place quand les conditions l'exigent, notamment en milieu scolaire, et d'une activité désordonnée et inefficace)

- Une impulsivité (définie par la difficulté à attendre, le besoin d’agir et la tendance à interrompre les activités d’autrui).

Spécialités commercialisées et dosage

Spécialité	Dosage (mg)	AMM (année d’obtention)
Ritaline®	10	1995
Ritaline® LP	10, 20, 30, 40	2003 (2011 pour le dosage 10 mg)
Concerta® LP	18, 36, 54	2003
Quasym® LP	10, 20, 30	2006

Interactions médicamenteuses

L’association du méthylphénidate est contre-indiquée avec les antidépresseurs inhibant sélectivement la monoamine oxydase de type A. Elle est déconseillée avec l’alcool, les anesthésiques volatils halogénés, les agents vasopresseurs, la guanéthidine et apparentés.

Effets secondaires et toxicité

Le profil d’effets indésirables du méthylphénidate comporte une anorexie pouvant entraîner une perte de poids, des douleurs abdominales avec nausées, des céphalées, une insomnie avec nervosité et irritabilité. Il peut également survenir une tachycardie, une élévation de la pression artérielle.

L'intoxication aiguë est à l'origine d'une agitation, de tremblements, de vertiges, d'irritabilité, d'une asthénie, d'une insomnie, de céphalées et d'une hyperréflexivité. Elle peut provoquer un délire, des hallucinations, une attaque de panique ou la décompensation d'une psychose. Des troubles digestifs tels que nausées, vomissements et douleurs abdominales ont été rapportés. On note également des manifestations cardiovasculaires (tachycardie, arythmie, hypertension artérielle), un cas d'infarctus du myocarde a même été rapporté chez un adolescent de 16 ans traité par méthylphénidate. Des augmentations des transaminases et des hépatites sévères ont également été observées. Des décès brutaux ont été observés en association avec les antidépresseurs et la clonidine (Baud et al, 2017).

Le traitement est symptomatique, associant sédatifs, anticonvulsivants et antipsychotiques.

Modalités de prescription et de délivrance

Les stupéfiants ont des règles de prescription strictes. Leur prescription réglementée a permis d'éviter le mésusage très important du méthylphénidate observé aux Etats-Unis.

Tout prescripteur doit connaître l'utilisation adéquate de nombreux médicaments psychotropes, de leurs bénéfices et effets indésirables et avoir une surveillance de l'évolution du patient. Avant cela, le médecin doit faire des investigations pour connaître son patient, ses motivations, ses besoins, sa symptomatologie, son état psychique et son historique clinique. Il convient d'éliminer toutes mauvaises intentions ou contre-indications avant de prescrire. Le patient doit aussi être éduqué pour utiliser correctement son traitement, puis surveillé.

Chez l'enfant et l'adolescent, les psychotropes doivent être utilisés avec parcimonie et prudence. Les connaissances de leurs effets ne restent que partiellement connues. Il existe un net décalage entre leur emploi et les études de leurs effets au long terme (Petit, 2011).

La prescription initiale du méthylphénidate doit être hospitalière et doit être réservée aux spécialistes des services de neurologie, psychiatrie, pédiatrie. Elle doit être renouvelée une fois par an à l'hôpital où un bilan est nécessaire. Entre ces périodes, tout médecin peut renouveler la prescription. Le méthylphénidate, comme tous les stupéfiants, est soumis à une délivrance particulière. En conséquence :

- La prescription des médicaments est limitée à 28 jours et doit être rédigée sur une ordonnance sécurisée
- La posologie, la durée de traitement et les quantités prescrites doivent être indiquées en toutes lettres
- La délivrance est exécutée dans sa totalité uniquement si elle est présentée dans les 3 jours suivant sa date d'établissement. Au-delà de ce délai, elle n'est exécutée que pour la durée de traitement restant à courir
- Le renouvellement de la délivrance de la même prescription est strictement interdit

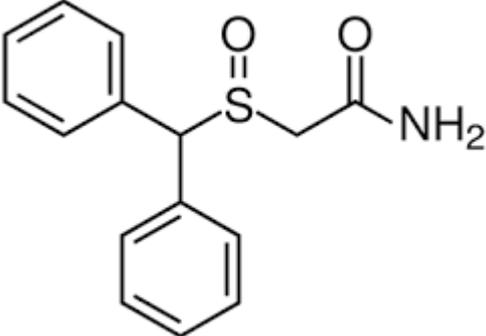
De plus, une copie de chaque ordonnance doit être archivée par le pharmacien pendant 3 ans après exécution et apposition des mentions obligatoires sur l'ordonnance.

1.4. Le modafinil

Histoire

Le modafinil est la prodrogue de l'adrafinil, découvert dans les années 70 par le laboratoire français Lafon. Après injection sur des animaux d'adrafinil, métabolisé donc en modafinil, on remarquait qu'ils étaient plus nerveux. Dès les années 80, elle suscite la curiosité et l'intérêt des personnes voulant passer une nuit blanche. Cette « pilule de l'éveil », contrairement aux amphétamines, ne semblait pas entraîner d'effets secondaires. Elle sera commercialisée et réglementée en 1986, et des études recherchant des effets indésirables seront réalisées.

Caractéristiques physicochimiques :

Structure	Caractéristiques
	<p><u>Formule brute</u> : C₁₅H₁₅NO₂S</p> <p><u>Nomenclature chimique</u> : (RS)-2-[(diphénylméthyl)sulfinyl] - acétamide</p> <p><u>Masse moléculaire</u> : 273.36g.mol⁻¹</p> <p><u>T° fusion</u> : 164-166 °C</p> <p>Poudre blanche peu soluble dans l'eau et l'éthanol, soluble dans le méthanol</p>

Pharmacocinétique

Absorption

Le modafinil est bien absorbé, avec une concentration plasmatique maximale atteinte environ 2 à 4 heures après l'administration. Son absorption peut être retardée d'environ une heure lorsqu'il est pris pendant un repas.

Distribution

Le modafinil est modérément lié aux protéines plasmatiques (environ 60 %), principalement à l'albumine, ce qui indique qu'il existe un faible risque d'interactions avec des médicaments présentant une forte liaison.

Biotransformation

Le modafinil est métabolisé par le foie. Le principal métabolite (40 à 50 % de la dose), le modafinil acide, n'a aucune activité pharmacologique.

Élimination

L'excrétion du modafinil et de ses métabolites est principalement rénale, avec une faible proportion éliminée sous forme inchangée (< 10 % de la dose). Sa demi-vie d'élimination est d'environ 15 heures (VIDAL)

Pharmacodynamie

Le modafinil est un psychostimulant non amphétaminique ayant un effet alpha-1-adrénergique au niveau cérébral, efficace sur les accès de sommeil diurne dans 60-80% des cas, sans modification du sommeil nocturne. Il provoque également une augmentation de la vigilance.

Les mécanismes précis par lesquels le modafinil exerce un effet éveillant sont encore inconnus. Cependant, les données montrent qu'il inhibe la recapture de dopamine en se liant à son transporteur. Ainsi, le modafinil n'est pas un agoniste direct des récepteurs de la dopamine, mais puisque son effet est inhibé par des antagonistes des récepteurs dopaminergiques, on suggère une activité agoniste indirecte. Contrairement au méthylphénidate, le modafinil a un effet principalement dans les zones cérébrales impliquées dans la régulation de l'éveil, du sommeil, de la veille et de la vigilance, et non dans l'ensemble du cerveau (Durand et Le Jeune, 2017).

Indications

Le modafinil est indiqué chez l'adulte pour traiter une somnolence diurne excessive chez des patients atteints de narcolepsie, avec ou sans cataplexie, et des hypersomnies idiopathiques (Haute Autorité de Santé, 2017).

La **somnolence diurne** excessive se caractérise par une difficulté à rester éveillé et une augmentation de la survenue d'endormissements à des moments inappropriés.

La **narcolepsie** provoque des accès de sommeil incontrôlables. Cela affecte le sommeil et l'état d'éveil. Une personne narcoleptique passe directement de l'état de veille à une phase de sommeil paradoxal sans passer par le sommeil lent pour commencer. Des chercheurs ont montré qu'un cerveau narcoleptique avait 80% de neurones de plus sécrétant de l'hypocrétine par rapport au cerveau sain. L'hypocrétine est un neuropeptide exprimé principalement dans les neurones de l'hypothalamus et ces neurones ont un effet excitateur sur des populations de neurones cholinergiques, sérotoninergiques, dopaminergiques, noradrénergiques, principaux neuromédiateurs

du cerveau (Thannickal et al. 2000). Le diagnostic dans les formes typiques de narcolepsie est clinique, mais dans les formes atypiques il doit être confirmé par un enregistrement polygraphique du sommeil.

La **cataplexie** est une paralysie musculaire, soudaine, de courte durée, sans perte de conscience, souvent liée à une forte émotion (Bear et al, 2007).

Spécialités commercialisées et dosage

Le modafinil est commercialisé sous le nom de Modiodal® et dosé à 100mg. Son AMM a été obtenue en 1992.

Interactions médicamenteuses

Le modafinil est déconseillé en association avec les contraceptifs oraux minidosés et la ciclosporine (Durant et Le Jeune, 2015).

Effets secondaires et toxicité

Les effets indésirables du modafinil sont une nervosité, une anxiété, une excitation, une agressivité, des insomnies et une anorexie. Ils sont généralement régressifs. Il peut également survenir des céphalées, nausées et diarrhées.

Lors de surdosages, ont été rapportées des dyskinésies buccofaciales, des céphalées, une hyperexcitabilité, une irritabilité, une insomnie et une anorexie. Pour des doses ingérées inférieures ou égales à 8400mg ont été rapportés agitation, anxiété, céphalées, vertiges, dystonie et tremblements plus fréquemment que sédation, hypertension artérielle et tachycardie. La majorité des intoxications sont

rapportées comme mineures ou modérées. Le modafinil est un puissant inducteur enzymatique. Un cas d'atteinte hépatique a été décrit.

Le traitement est symptomatique, associé à une décontamination digestive en cas d'admission précoce. Les benzodiazépines sont efficaces pour traiter l'agitation. La durée de surveillance neurologique et cardiovasculaire est de l'ordre de 48h (Baud et al, 2017).

Modalités de prescription et de délivrance

Le modafinil est un médicament d'exception sur liste I. Sa prescription initiale est hospitalière, réservée aux spécialistes et aux services spécialisés en neurologie et dans la prise en charge des troubles du sommeil, avec une surveillance particulière pendant le traitement (Petit, 2011)

Deuxième partie : de l'enhancement au dopage intellectuel

1. Le dopage

1.1. Origines

A l'époque des cavernes, l'Homme disposait déjà de substances, qui aujourd'hui seraient considérées comme dopantes. Il les aurait découvertes par simple imitation de l'animal. Les animaux étaient friands de certaines plantes pour leurs vertus, stimulantes par exemples, ou encore laxatives. Cette faculté d'automédication était apprise de leurs parents. Une autre hypothèse permettant d'expliquer comment l'Homme a su tirer parti de son environnement était la signature divine. Formulée par Paracelse au 16^e siècle, celle-ci part du postulat que la plante (forme, couleur, odeur, écologie) indique les maladies qu'elle est capable de guérir. Cette loi repose sur le principe de similitude. Par exemple, une plante dont la tige a une forme rappelant celle de la colonne vertébrale, comme la prêle des champs, aurait des vertus thérapeutiques à l'égard de cette dernière. L'Homme a ainsi testé diverses substances, dont certaines ont retenu son attention (Laure, 1995) :

- La 1^{ère} semble avoir été l'opium. Extraite de *Papaver somniferum*, les traces de son utilisation remontent à 4000 avant JC. En incisant la capsule du pavot, il consommait le suc qui lui conférait un pouvoir euphorisant, utile pour la chasse. Plus tard les arabes l'auraient utilisé pour lutter contre la fatigue, avant de l'introduire en Europe, ou des cas de toxicomanies auraient été rapportés au 16^{ème} siècle.
- Au même moment, les indiens faisaient un usage intensif des feuilles de coca. La coca était considérée comme un médiateur entre les hommes et les dieux. Au début elle était réservée aux prêtres puis progressivement aux soldats et au peuple. Son principe actif, la cocaïne était extraite par mastication des feuilles

chez les indiens. Un mâcheur de coca mâchait environ 30g de feuilles, ce qui équivaut à 0,5g de cocaïne. La cocada était la distance parcourue en marchant après avoir pris une dose de coca. Par exemple : tel lieu de récolte se trouve à 3 cocadas (environ 10km). La cocaïne, étant apparentée aux amphétamines, leur apportait certainement les mêmes effets.

- Le ginseng, qui est toujours utilisé aujourd'hui, l'était déjà il y a 3000 ans en Asie. C'était à l'époque la plante la plus chère du monde, mais, parée de nombreuses vertus, consommée par ceux qui pouvaient se le permettre. Sa racine a des propriétés tonifiantes et défatigantes. On lui avait même attribué le don de prolonger la vie, car sa racine évoque l'attribut sexuel masculin !
- Il y a 3000 en Asie, on connaissait aussi le chanvre (Linné lui donna le nom de cannabis), issu de *Cannabis sativa*, que l'on fumait, pour les faiblesses et les rhumatismes. Il se répandra ensuite en Inde comme breuvage cérémonial puis en Afrique. On récoltait la résine (haschisch) et l'inflorescence (Marijuana). Ses propriétés euphorisantes sont toujours appréciées de certains aujourd'hui...
- L'éphédra, aux alentours du 1^{er} siècle a été une arme pour les chinois durant les conflits qui ont secoué leur empire, en les aidant à résister à la fatigue. Elle fut aussi entre autres, à l'origine de la découverte des amphétamines au 20^{ème} siècle, nous y reviendrons.
- En infusant des feuilles issues de l'arbrisseau *Ilex mate*, on obtient ce qu'on appelle le maté, comparable au café d'aujourd'hui à cause de la caféine qu'il contient. A partir du 16^{ème} siècle, les Amérindiens ont fait découvrir la plante aux peuples alentours (Uruguay, Chili, Argentine, Brésil...) et aux colons espagnols, à la conquête du nouveau monde. Le maté était très utilisé pour ses propriétés stimulantes, notamment intellectuelles.

- Du côté de l’Ethiopie, les populations consommaient le Khat. Il vient de la mastication des feuilles d’un grand arbre (*Catha edulis*). Celles-ci renfermaient des alcaloïdes proches de l’éphédrine. Cela permettait au consommateur de rester éveillé, de faire disparaître la sensation de fatigue, de diminuer le temps de sommeil et de faciliter le travail, mais à fortes doses il y avait risque d’accoutumance.
- Une autre plante utilisée en Afrique était le Kولاتier (*Cola nitida*). Ses graines, les noix de Kola, renferment de la caféine. On les mâchait crues. Ses effets stimulants rappellent ceux des amphétamines, cela boostait les personnes fatiguées. Elle avait un grand succès, à tel point qu’elle en était une monnaie d’échange, et qu’elle a été exportée en Inde, en Extrême-Orient et aux Antilles.
- Pour finir, un psychostimulant, dont la consommation ne date pas d’hier puisque déjà Avicennes (1^{er} siècle) vantait ses vertus stimulantes, bien connu et mondialement consommé aujourd’hui : le café, Qahwa en arabe, qui signifie force. Les graines récoltées du caféier (principalement l’arabica d’Amérique de Sud et le Robusta d’Afrique équatoriale) renferment la caféine. Avant d’être torréfiées, elles étaient mises crues dans de l’eau portée à ébullition. Il a été exporté en Europe au 16^{ème} siècle, comme produit de luxe. Ses effets ont été décrits pour la première fois à cette période. Bien que certains opposants déclarent qu’il rend impuissant, fou, et qu’il peut occasionner la syphilis, c’était une boisson de choix pour d’autres, une boisson de l’éveil.

Il n’y avait pas que des plantes qui étaient utilisées à des fins stimulantes, des animaux l’étaient aussi... Ces ingestions massives de viandes, notamment avant de réaliser des performances sportives (par exemples les testicules de taureau mangés

par les gladiateurs) étaient les prémices de l'utilisation actuelle des stéroïdes anabolisants.

Finalement, tous les « dopants » décrits avaient le même principe général : stimuler, défatiguer, donner des forces. Mais avec le développement de la médecine, des nouveaux médicaments ont été synthétisés, et ceux avec des effets spécifiques ont été utilisés à des fins de dopage, et le restent encore aujourd'hui. Prenons l'exemple, des judokas qui ont recours aux diurétiques pour peser moins lourd sur la balance avant la compétition afin de combattre dans une catégorie inférieure, sans oublier de réabsorber une grande quantité de liquide après la pesée pour avoir l'avantage sur le concurrent ! Autre exemple, les corticoïdes habituellement prescrits comme anti-inflammatoires ont beaucoup séduit les cyclistes de par leur action stimulante, malgré des effets secondaires (insomnies, troubles du métabolisme, fragilisation des tendons...) (Laure, 1995).

Les médecins ont été les premiers à tirer la sonnette d'alarme en exposant les dangers encourus par les sportifs qui se dopent. La lutte antidopage naîtra dans les années 1960.

1.2. Définition et réglementation actuelle

Le mot de dopage est apparu sous sa forme anglo-saxonne (doping) autour de 1903. Ce mot viendrait du 17^{ème} siècle, soit du terme « doop », une préparation des immigrants néerlandais venus d'Amérique, aux propriétés stimulantes (peut-être du maté), soit du terme « dope » issu du dialecte d'une ethnie africaine qui désignait une boisson à base d'alcool et de noix de kola (Franques et al, 2001).

Cependant, une définition consensuelle apparut seulement 60 ans plus tard, au moment où les instances sportives et médicale s'intéressèrent au phénomène,

particulièrement à ses effets potentiellement dangereux. Finalement, en 1963, un an avant les jeux olympiques de Tokyo, le conseil de l'Europe arrête la définition suivante : « le dopage est l'administration à un sujet sain, ou l'utilisation par lui-même, ou par quelque moyen que ce soit, d'une substance étrangère à l'organisme, de substances physiologiques en quantité ou par voie anormale, et ce, dans le seul but d'augmenter artificiellement et de façon déloyale la performance du sujet à l'occasion de sa participation à une compétition ». Elle y joint une liste de substances interdites comprenant entre autres des hormones, des amphétamines, des psychostimulants. C'est aussi à cette période-là qu'y est inclut un versant psychologique : Un dopage est aussi « une substance appliquée à un sujet dans le but de modifier son comportement psychologique dans le but d'augmenter le rendement ».

Depuis, de nombreuses définitions et listes de substances interdites ont été établies. Il n'existe aujourd'hui aucune définition ayant fait l'objet d'un consensus, mais elles ont toutes le point commun de s'appliquer aux sportifs et d'être associées à une liste de produits et de méthodes interdits (Laure, 2000). Le Comité International Olympique (CIO) définit actuellement le dopage comme tout usage volontaire ou involontaire de substances appartenant aux classes interdites ainsi que tout recourt aux méthodes défendues énumérées sur la liste en vigueur.

La directive de la commission médicale du CIO concernant les produits dopants s'appuie sur la liste établie par l'agence mondiale antidopage (AMA) s'appuie sur. Elle inclut :

- Des substances interdites (agents anabolisants, hormones, agents anti-estrogènes, diurétiques, stimulants, narcotiques, cannabinoïdes, glucocorticoïdes).

- Des méthodes interdites (dopage sanguin et génétique, manipulation pharmacologique, chimique ou physique des échantillons utilisés lors des contrôles).
- Des substances soumises à restriction comme les bêtabloquants.
- L'ensemble des molécules qui augmentent les transmissions adrénérgiques et noradrénérgiques, la cocaïne, les amphétamines. Elles sont classées comme stupéfiant et interdites durant les compétitions (Landry, 2014). Quant à l'éphédrine et la métamphétamine, elles sont interdites quand leurs concentrations respectives dans l'urine dépassent 10 microgrammes par millilitre (Liste des interdictions de l'AMA, 2018).

2. Concept de neuroenhancement

2.1. Enhancement

Le terme d'enhancement est apparu dans les années 1880 avec l'expression « genetic enhancement » se rapportant aux techniques d'amélioration de la génétique humaine et à la transgénèse (Kleinpeter, 2013). L'enhancement est un terme anglosaxon que l'on peut traduire comme « amélioration des performances humaine », qui consiste en une augmentation technique des performances physiques ou intellectuelles. L'enhancement n'est pas une branche de la médecine puisqu'elle n'est ni une thérapie ni une prévention, mais elle y est rattachée car elle utilise soit des techniques médicales, soit des principes pharmacologiques. Contrairement à la médecine, ce phénomène concerne non pas des personnes malades qui cherchent à obtenir un état de santé « normal », mais des personnes saines, qui ont la volonté d'avoir un état « augmenté » (Brukamp et Gross 2012). Le comité consultatif national

d'éthique (CCNE) est régulièrement en questionnement scientifique sur le phénomène.

Ce principe fait écho au mouvement transhumaniste. Né dans les années 1980, celui-ci défend l'idée d'augmenter la condition humaine, désir rendu possible grâce aux nouvelles technologies. Ce mouvement veut donner plus d'autonomie à l'être humain et repousser indéfiniment ses limites (CCNE, 2017). Ce concept rejoint la notion d'anthropotechnie ou transformation de l'être humain, rendue accessible grâce aux avancées scientifiques et médicales qui font gonfler le champ des possibles (Goffette, 2006). Devenir plus fort, plus longtemps, tel est leur souhait. Les transhumanistes prônent un libéralisme quant à l'usage des techniques permettant l'amélioration de l'Homme, qui serait une suite logique à l'histoire de l'humanité car l'homme est inachevé et il faut apprendre à le remodeler à son avantage. L'amélioration serait donc légitime voire louable et morale, et sans risque.

La question de l'Homme amélioré fait débat. Face aux transhumanistes, s'opposent les anti-mélioristes ou bioconservateurs, inquiets. Ceux-ci voient en ce mouvement un danger et une atteinte aux droits de l'être humain et à sa dignité. Ils s'opposent à la notion de perfectibilité et au fait que la médecine puisse servir à une autre cause que la maladie et appellent au respect de la « nature » (Le Dévédec et Guis 2013).

2.2. Neuroenhancement

Lorsque le cerveau est la cible de cette amélioration, on appelle cela le neuroenhancement, que l'on peut traduire par amélioration cognitive ou bien encore neurologie cosmétique (ou « botox pour le cerveau »), par analogie avec la chirurgie

esthétique, soulignant ainsi la volonté de l'Homme à vouloir se transformer, s'améliorer (Lledo, 2017).

Il existe deux techniques d'amélioration cognitive :

- Les technologies médicales, comme les stimulations transcrâniennes (non invasives) ou cérébrales profondes (invasives), c'est le neuroenhancement technique.
- Les médicaments détournés de leur usage comme les psychotropes (Larrieu 2017), c'est le neuroenhancement pharmacologique.

Une consommation de substance chez un sujet sain dans le but d'augmenter ses performances étant assimilé au dopage, le neuroenhancement pharmacologique est dès lors synonyme de dopage intellectuel. Il semble important de faire le distinguo entre dopage et conduite dopante. Le dopage est le fait de prendre une substance interdite figurant sur une liste, tandis qu'une conduite dopante est le fait de prendre une substance dans le but d'améliorer ses performances (Pauw 2012). La conduite dopante peut être banale comme l'action de prendre du café pour être plus alerte, ou améliorative en prenant des médicaments. Le neuroenhancement, est, de ce fait, une conduite dopante, et non un dopage intellectuel à proprement parlé.

Il est difficile d'estimer la prévalence de cette pratique, qui semble toucher tous les âges, et des personnes en milieu professionnel. En 2008, dans une enquête de la revue Nature auprès de ses 1400 lecteurs de 60 pays différents, 20% reconnaissaient avoir pris des psychostimulants (en particulier du méthylphénidate et du modafinil) pour augmenter leur concentration, finaliser leur travail ou encore intervenir dans un

colloque... dont la moitié l'ayant obtenu par prescription médicale (Maher 2008). Aussi ce phénomène ne semble pas anecdotique. Néanmoins, cette conduite dopante est principalement usitée en milieu universitaire par les étudiants, pour se booster et améliorer leurs résultats.

3. Ethique

On l'a vu, le « dopage intellectuel » n'est pas nouveau, mais jusqu'à quelques dizaines d'années par des moyens simples et accessibles à tous. Aujourd'hui, c'est une augmentation cognitive par des moyens pharmacologiques qui est au centre des interrogations. Même si le phénomène semble encore limité, bien que la pratique soit grandissante (Marra 2012), il entraîne dès à présent des questions éthiques prises en considération par un groupe de travail du CCNE.

3.1. Sûreté

Une des questions concerne la sécurité des substances psychoactives. Lorsqu'une substance pharmacologique est mise sur le marché, celle-ci a pour objectif d'avoir un rapport bénéfices/risques favorable et acceptable. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) est obtenue en tant que médicament, mais pas comme améliorant, chez une personne non malade. Les effets à long terme de cette pratique ne sont pas connus. Ces substances agissent sur le système cognitif. Il est de ce fait légitime de se demander s'il ne pourrait pas survenir une détérioration des capacités cognitives sur le long terme (Larrieu 2017). A partir de quels effets indésirables pourrait-on dire que prendre ces médicaments est dangereux, à quel moment cela est éthiquement inacceptable ? Autre interrogation : est-ce que la médecine doit se

cantonner exclusivement aux pathologies ou peut-elle agir sur un Homme non malade pour l'améliorer ?

3.2. Justice

Le dopage intellectuel est un choix personnel, mais il peut impliquer les autres. En effet, si le fait de consommer une substance confère un avantage à l'étudiant, alors cela crée des inégalités dans le système scolaire. La triche est définie comme une fraude qui donnerait un avantage à quelqu'un, et, plus précisément, d'une violation des règles de façon intentionnelle. Alors peut-on dire que le dopage intellectuel est une forme de tricherie ? Alors que c'est explicite dans le sport, cela l'est beaucoup moins concernant le dopage intellectuel (Schermer 2008). Puisqu'il n'y a aucune liste exhaustive ou règles interdisant l'usage de médicaments dopants, alors on ne peut pas dire qu'il y a tricherie. Mais si cela confère un avantage que les autres n'ont pas, alors cela n'en est-il pas une forme ? La question de la triche fait encore débat, d'autant plus que l'efficacité ou l'avantage potentiel apporté est difficile à quantifier. Alors faut-il les interdire ou bien les rendre disponibles à tous ? Finalement, la réponse à cette question dépend des valeurs qu'on y accorde :

- Se dope-t-on dans un but d'épanouissement ou dans un but compétitif ?
- Quel mérite accorde-t-on à son travail ?
- Privilégie-t-on le résultat ou le processus d'un travail ?
- Tire-t-on ou non une satisfaction des efforts d'apprentissage ?

Un des dangers de ce phénomène, s'il s'amplifie, est d'aboutir à une « classe sociale améliorée ». Supposant que l'accès à ces neuroenhancers soit de nature financière, alors seules les classes les plus riches pourraient se les offrir. Celles-ci

deviendraient encore plus puissantes et cela creuserait davantage les inégalités (Baertschi 2015).

3.3. Autonomie

L'autonomie de l'individu est fragilisée par de nombreuses pressions directes et indirectes. Le mode de vie de l'individu est parfois dicté par des normes sociales, et influencé par les médias, le monde professionnel, l'éducation des parents. Son autonomie peut être compromise par cette coercition sociale, et une prise de neuroenhancers peut apparaître comme une réponse à cette pression. Prenons l'exemple d'un jeune adulte entré dans le monde professionnel. Celui-ci, particulièrement sensible à cette pression, peut se sentir contraint à prendre des stimulants afin d'accéder à une promotion ou rester performant afin de garder son poste à responsabilités (Pauw 2012). Ainsi, celui qui déciderait de ne pas en prendre serait désavantagé voire discriminé. C'est comme cela que la pression sociale crée une forme de norme et « l'impose » au sujet qui décide de s'adapter à ce monde concurrentiel, alors que celui-ci pense encore qu'il a son autonomie. Il y a 2 sortes de coercition :

- Explicite, comme par exemple un parent qui donne du méthylphénidate volontairement à son enfant dans le but qu'il soit plus performant à l'école
- Implicite, comme le cas des étudiants. L'étudiant se pense libre de ses choix, mais face à cette société de performance et son désir de réussite, il a recours à ces « comprimés de l'intelligence » pour pouvoir satisfaire aux exigences académiques (CCNE, 2017).

De plus, puisque les neuroenhancers agissent pharmacologiquement sur les états mentaux cognitifs et émotionnels, il y a un risque d'érosion du caractère et de perte du

contrôle de soi (Baertschi 2015). Une veille éthique s'impose alors plus que jamais sur ce phénomène de neuroenhancement et les conséquences qu'il pourrait engendrer.

4. Etude épidémiologique

Même si les données sur le recours aux techniques du neuroenhancement sont malheureusement quasi inexistantes en France, des données suggèrent que le recours aux psychostimulants concernerait près d'un quart des étudiants aux Etats unis (Vargo et Petróczi 2016). En Angleterre, un journal publie les résultats d'une enquête réalisée sur les étudiants d'Oxford et rapporte que près d'un quart des étudiants seraient dépendants de la molécule anti-sommeil qu'est le modafinil. La facilité d'accès au modafinil dans les universités anglaises et sa publicité de pilule miracle et sans dangers ni effets secondaires contribuent à sa large consommation (Marsh 2017). Nous allons essayer de faire une synthèse de la littérature estimant le phénomène à travers différents pays, et, à partir des différents résultats obtenus, confirmer ou nuancer ce chiffre.

En 2012, une étude a été réalisée par Mache et al. sur des étudiants Allemands, âgés en moyenne de 25 ans, principalement issus de filières droit et santé. Des questionnaires ont été envoyés par mail aux étudiants. Au total, 1 053 questionnaires comportant 138 items (âge, sexe, année et branches d'études, situation...) ont été remplis en ligne. Les résultats, analysés par logiciels statistiques mettent en exergue que 2% des étudiants consomment du méthylphénidate, et 0,6% se sont déjà dopé au modafinil pour leurs études ; ces médicaments ayant été obtenus par prescription médicale. Un plus grand nombre (15%) consomme régulièrement d'autres substances

nootropiques tels que les comprimés de caféine. L'étude rapporte par ailleurs qu'il n'y a pas de liens entre consommation de psychotropes et résultats scolaires.

Maier et al. (2013) ont invité des étudiants suisses en bonne santé, à répondre à un questionnaire où les réponses ont été également analysées en utilisant des logiciels statistiques. Un ensemble de 28 118 étudiants a été contacté et 6 275 ont répondu. Parmi eux, 13,8% ont indiqué avoir consommé des médicaments sur prescription médicale, et 7,8% spécifiquement pour une amélioration cognitive, avec pour 53% de ces derniers une utilisation de méthylphénidate (soit 4,1%). Les étudiants déclaraient aussi ne les utiliser qu'exceptionnellement, lors des périodes d'examens par exemple, et avaient davantage recours à d'autres stimulants comme le café ou les vitamines le reste de l'année.

En 2013, Mazanov et al. ont interrogé 1 729 étudiants issus de 4 universités australiennes sur leurs consommations de psychotropes et de compléments alimentaires (relaxants, ginkgo) via un questionnaire en ligne. 10,9% se sont fait prescrire des amphétamines, (dont pour 71% d'entre eux du méthylphénidate, le reste étant de la dextroamphétamine), dans le but d'augmenter leur attention. Quarante-cinq pour cent admettent que cette consommation est pour un usage non médical (récréatif, cognitif...) et 33% dans un but scolaire. Près de 3% ont pris du modafinil pour augmenter leurs performances universitaires, et cela, pour 65% d'entre eux pour rester éveillé. Trente-sept pour cent ont pris de la drogue (cocaïne, cannabis) avec pour 11% un but de neuroenhancement. Une grande majorité des étudiants (85%) a augmenté sa consommation de caféine et 20% ont pris des relaxants lors de leurs études.

Schelle et al. (2015) ont envoyé par mail aux étudiants néerlandais. Il en est ressorti que 4% utilisent des psychotropes sans prescription médicale (et 20% se droguent, la plupart pour un usage récréatif). La même année une étude brésilienne indique que la prévalence d'étudiants en médecine prenant du méthylphénidate était de 16% (Brito, 2015).

L'équipe de Santacroce et al. (2016) à quant à elle questionné 1 000 étudiants italiens de 18 à 26 ans à travers 26 questions sur la consommation de médicaments dans un objectif d'augmentation cognitive licite ou non. Trois pour cent ont consommé des psychotropes agissant sur différents systèmes (sérotoninergique, dopaminergique...) dont les trois quarts avaient connaissance des substances (24% étaient étudiants en médecine). Un petit nombre (3%) a utilisé de la cocaïne dans ce but, 42% fumaient du cannabis et plus de 80% ont augmenté leur consommation de café et d'alcool. Plus de la moitié éprouvait des difficultés dans leurs études. Plus d'un tiers des étudiants (36%) déclare avoir perçu une amélioration réelle, et 70 % ont été victimes d'effets secondaires.

La même année, Helmer et al. ont mené une étude similaire sur 4 482 étudiants européens (43% slovaques, 19% Turques, 10% Danois, 10% Belges) et les résultats ont révélé que 6 % des étudiants utilisaient des psychotropes à usage non médical.

Toujours en 2016, Lengvenytė et Strumila montrent à travers des réponses d'étudiants scientifiques d'une université lituanienne que 8,1% prennent des nootropiques et parmi ceux-là 38,3% (soit 3,1%) sont des psychotropes comme le

méthylphénidate et le modafinil, la plupart pour augmenter leur concentration et leur temps de travail.

Pour l'étude de Munro et al. (2017), les chiffres sont plus élevés. L'étude s'est aussi basée sur l'analyse de questionnaires d'étudiants, mais qui venaient de 6 universités différentes des Etats-Unis. Cinquante-huit étudiants sur 308 (soit 18,8%) affirment avoir pris des psychostimulants pour une cause non médicale, la première raison étant pour augmenter leurs performances scolaires.

Pour terminer, en France une étude a été réalisée dans le but d'estimer la prévalence d'étudiants en médecine consommant des psychostimulants pour leurs études. Des questionnaires ont été remplis par 1718 étudiants, âgés en moyenne de 26 ans. Les résultats dévoilent qu'un tiers consomme des psychostimulants, dont 29.7% prennent des produits en vente libre, 6.7% sur ordonnance, et 5.2% des drogues illicites (Fond et al. 2016). Les produits en ventes libres visent à augmenter la concentration et la mémoire et cet usage est un risque potentiel de dérive vers une consommation de psychostimulants sous prescription médicale. Parmi les médicaments sur ordonnance, les plus consommés étaient les corticoïdes (66%), le méthylphénidate (23%) et le modafinil (11%). Ce sont principalement les étudiants passant un concours (PACES et internat) qui ont recours à ce genre de pratique. Environ 80% des consommateurs de psychotropes étaient des internes. Ces derniers y ont accès avec plus de facilités car ils ont la possibilité de s'automédicamentent. Une autre étude (Le Quintrec et al. 2013) stipule que 80% des internes auraient recours à l'autoprescription (tous médicaments confondus) dont 42% pour des anti-

inflammatoires et 10% pour des hypnotiques (le pourcentage concernant les psychotropes n'est pas mentionné dans l'étude).

Finalement, les résultats selon les études sont très différents allant de 2,6 à 18,8% d'étudiants consommant des psychotropes tel le méthylphénidate dans un but de neuroenhancement, chiffres assez éloignés de celui du journal affirmant que près d'un quart des étudiants anglais prendrait du modafinil, car accessible. Beaucoup de biais subsistent dans les études : les réponses des étudiants peuvent être différentes selon le moment de l'année où a été posé le questionnaire, les étudiants peuvent aussi sous-estimer leur consommation. De plus les échantillons ne sont pas représentatifs de la population étudiante globale puisque les réponses sont au bon vouloir de l'étudiant : ainsi des étudiants consommateurs peuvent refuser le questionnaire ou inversement. Les études donnent de ce fait simplement des estimations. Celles-ci sont différentes selon les pays, les Etats-Unis semblent être parmi les plus consommateurs. En France, la restriction des prescriptions de méthylphénidate et de modafinil peut expliquer leur moindre utilisation (et le repli sur les corticoïdes plus facile d'accès) et le peu d'études impliquant des étudiants non médecins (les étudiants en médecine paraissent être les plus touchés par cette pratique). Cela peut suggérer de plus une faible efficacité de ces substances.

5. Causes

5.1. Facteurs intrinsèques à l'étudiant

Stress et manque de sommeil

D'après l'observatoire de la vie étudiante (OVE), 60% des étudiants déclarent être stressés. De plus en plus se sentent isolés, déprimés et épuisés. Parmi les causes : l'entrée à l'université et les changements qu'elle implique, l'appréhension des partiels, des difficultés financières, une fragilité psychologique (OVE, 2016). Lazarus décrit le stress comme le sentiment que s'élever dans le monde professionnel ou académique requière des ressources sociales ou personnelles supérieures à celles que l'on peut mobiliser dans un temps donné. Aussi des études rapportent un lien entre pression et neuroenhancement ou encore exigences universitaires et consommation de substances illégales (Maier et al, 2015, fond et al, 2016). La consommation de psychotropes peut ainsi être une stratégie pour certains étudiants pour pallier au stress ressenti, mais un abus de ces substances peut aussi être à l'origine d'un stress chronique ! Dans une étude réalisée par Maier et al en 2015, 130 000 étudiants suisses ont rempli un questionnaire concernant leur état de stress et leur consommation de psychotropes à des fins de dopage cognitif. Les étudiants devaient répondre à la question « à quelle fréquence êtes-vous stressé ? » en choisissant une réponse parmi « jamais, rarement, parfois, souvent, très souvent ». Les auteurs montrent que parmi les étudiants ayant pris des psychotropes dans un but de dopage intellectuel dans l'année (2,1%), 69,2% ces derniers ont ressenti souvent ou très souvent un état de stress alors que pour les non consommateurs de psychotropes, ils étaient 35,5%. De plus, 80,7% des consommateurs ont déjà eu un épisode de stress au long terme (plusieurs mois) alors qu'ils sont 49,3% pour les étudiants qui n'ont pas

recours à ces neuroenhancers. Parmi ces derniers, seulement 7,6% ont rapporté qu'ils n'étaient pas capables d'y faire face alors que 22,9% des étudiants consommant des psychotropes avouent avoir des difficultés à gérer leur stress. Ainsi, le stress est prédictif d'un recours à la consommation de psychotropes dans un but d'amélioration cognitive.

Les difficultés à faire face au stress vont se manifester par de la fatigue intellectuelle et des difficultés de mémorisation, mais aussi des troubles du sommeil. Là encore, près de 60% des étudiants seraient victimes de troubles du sommeil dont une bonne partie serait la conséquence du stress. Or, le sommeil est indispensable au maintien des fonctions d'apprentissage et de mémorisation (Rasch et Born 2013). Une enquête réalisée par la société mutualiste étudiante régionale de la région parisienne montre que près de 75 % des étudiants dormiraient moins de 8 heures par nuit. Cependant cela est insuffisant d'après l'institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Analyses du Baromètre santé 2010). Résultats : les étudiants souffrent de somnolence et de difficultés de concentration la journée, d'insomnies la nuit. Certains tombent ainsi dans un cercle vicieux et se tournent vers les médicaments.

Manque de motivation

La motivation est le moteur de l'apprentissage. Quand elle est en berne, les résultats scolaires le sont généralement aussi... Les étudiants arrivent à l'université avec en général une grande motivation mais celle-ci décroît avec le temps. Une étude réalisée par Viau et Forest en 2004 (rapporté par Briand) sur 4000 étudiants où leur était demandé d'exprimer sur une échelle de 1 à 10 leur degré de motivation, montre qu'ils ont une motivation évaluée à 7,66/10 au début de leurs études et à 6,66/10 deux

à trois années après. Cette motivation est corrélée avec le plaisir ressenti pendant le cours. Aussi, un plaisir quasi inexistant entraîne une fuite des étudiants des bancs universitaires les mettant dans une position inconfortable pour les examens de fin d'année, avec un surcroît de travail. Pour certains étudiants cette baisse de motivation peut être due au stress, à un emploi du temps particulièrement chargé par des activités extra-scolaires, à un semestre difficile, ou à des difficultés personnelles financières ou familiales. Cependant d'après Briand (2016) et Marra (2012) l'origine de la majorité des cas de manque de motivation est relative au cours lui-même. Des efforts pédagogiques doivent ainsi être consacrés pour aider les étudiants à conserver leur motivation. Cependant, un manque d'engagement de la part de l'étudiant est aussi une cause de démotivation. C'est à l'étudiant d'apprendre à revoir ses priorités entre études et activités extra-scolaires. Enfin une mauvaise orientation est une cause évidente d'un manque de motivation. D'après une étude publiée par le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, seulement 44% passent en 2^{ème} année de licence (29% redoublent, et 27% se réorientent ou abandonnent). Cet échec résulte la plupart du temps d'une mauvaise orientation, ou d'une difficulté à s'adapter. Les élèves quittant l'université en fin de première année sont de plus en plus nombreux, ne sentant pas à leur place dans leur choix d'orientation (enseignement sup-recherche. gouv, 2013).

Une fatigue, un découragement, de l'ennui, des excuses pour ne pas étudier, une procrastination, de l'absentéisme, des difficultés de concentration... sont autant d'indices de démotivation que doit apprendre à reconnaître l'étudiant pour y remédier.

5.2. Facteurs extrinsèques à l'étudiant

Une société de performance

La société évolue et elle incite au dépassement de soi. Les médias véhiculent en permanence les exploits des uns et des autres (records du 100m, ascension de l'Everest...) créant parfois des frustrations chez les gens ordinaires. L'Homme d'aujourd'hui se doit de réussir et pour cela être en accord avec les valeurs de performance que la société impose. Il est alors logique que cette société accouche de personnes qui ont le sentiment de ne pas être à la hauteur, cela aussi bien dans le monde professionnel que chez les étudiants. En effet, les universités ne sont pas à l'écart de pressions. Il est courant d'entendre des étudiants se plaindre des exigences telles le rythme et la quantité de travail à fournir qu'imposent les grandes écoles, les poussant à se dépasser. C'est ainsi que, pour échapper aux pressions sociales ou académiques, une personne peut recourir aux substances pharmacologiques pour un emploi inapproprié.

La part de l'industriel et du prescripteur

L'industrie pharmaceutique offre pléthore de médicaments pour soigner les troubles psychiatriques. D'après l'organisation mondiale de la santé (OMS) une personne sur quatre souffre d'une maladie mentale (dépression, schizophrénie, crises de panique, TDAH...) à un moment de sa vie (OMS, 2001) tandis que pour Wittchen et al. (2011), ce sont près de 40% des européens qui sont atteints d'un trouble mental (anxiété (14%), insomnies (7%), dépression caractérisée (7%), troubles psychosomatiques (6%), dépendance (4%), TDAH (4%)). Chez les américains âgés

de 8 à 15 ans, la prévalence de la maladie mentale au cours d'une même année atteindrait presque 15%.

D'après l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) les ventes de méthylphénidate ont fortement augmenté entre 1996 et 2012 passant de 26 000 à 494 000 boîtes vendues (ou de 0,01 à 0,43 DDD ; la DDD ou « defined daily dose » est une unité de mesure technique déterminée par l'OMS à des fins d'analyses statistiques et représente 30mg de méthylphénidate) (figure 3). La date de 1996 correspond aussi au début de commercialisation du médicament ce qui peut aussi expliquer cette augmentation, à l'allure presque exponentielle.

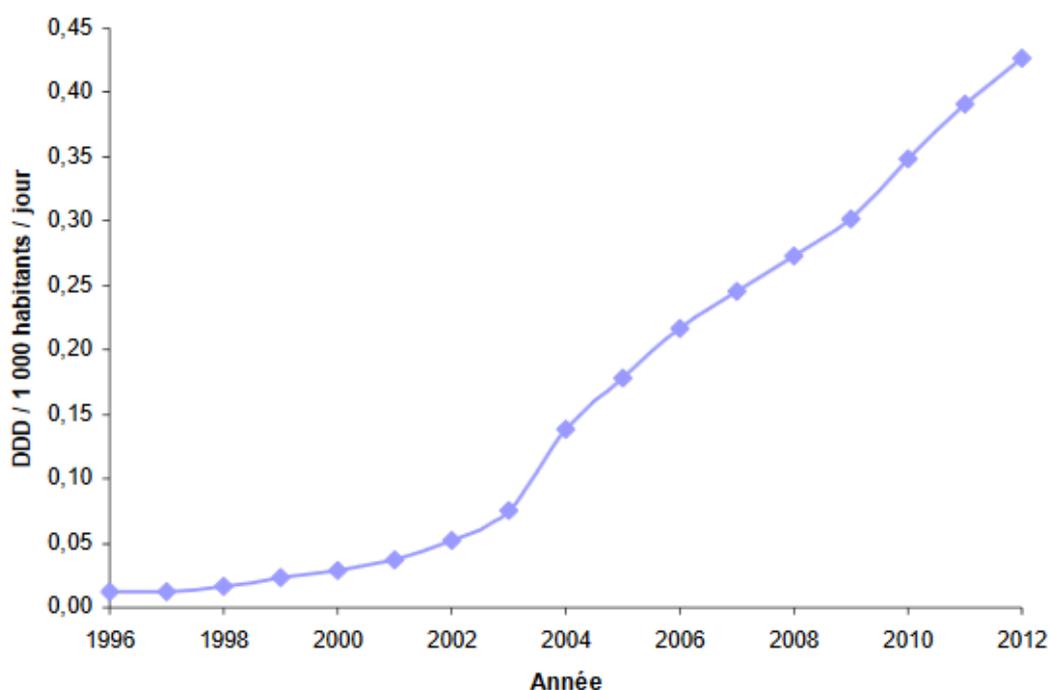


Figure 3 : nombre de DDD de méthylphénidate pour 1000 habitants par jour en France, ANSM

La consommation de méthylphénidate a aussi fortement progressé dans d'autres pays. Avec une moyenne de 0,3 DDD pour la France en 2010, les Etats Unis sont à 9,12. Ils font partie des premiers consommateurs (figure 4), (ANSM, 2017).

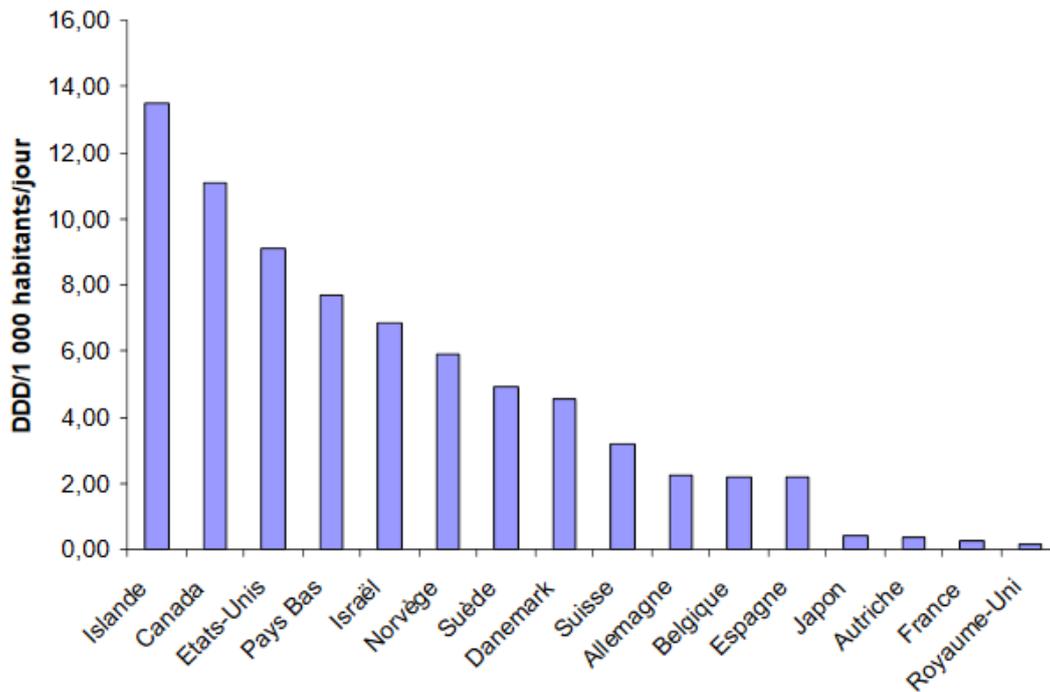


Figure 4 : DDD pour 1000 habitants par jour pour différents pays en 2010, ANSM.

Il n'est par ailleurs pas rare que les médecins reçoivent de la part des industries des avantages en nature (repas, hébergement...) ou rémunération, pour faire la promotion d'un médicament à leurs confrères et gonflent leur diagnostic. D'autres, à la demande des parents ou de l'étudiant se voient prescrire des psychotropes, non pas dans un but thérapeutique mais de neuroenhancement.

Ainsi, on peut observer des prescriptions abusives de la part des psychiatres à l'origine de fausses épidémies. La hausse de prescriptions chez les enfants est particulièrement alarmante, ils sont devenus le nouvel eldorado de la prescription de psychotropes. Au Canada, entre 2005 et 2009, on note une augmentation de 55% d'enfants se faisant prescrire des médicaments pour TDAH. Depuis 1997, la Grande Bretagne compte 7 fois plus d'enfants de 8 à 13 ans qui consomment des psychostimulants. Le diagnostic de TDAH est fondé sur des impressions subjectives à partir de questionnaires et de listes de symptômes. Un garçon avec une agitation motrice, un manque de concentration et une impulsivité recevra l'étiquette. Il y a ainsi

un nombre élevé de faux positifs (surdiagnostic), donc un nombre élevé d'enfants consommant du méthylphénidate (surprescription) (Saint Onge, 2013). De plus, l'ANSM affirme qu'au moins 10% des primo-prescripteurs sont des médecins généralistes exerçant en libéral alors que la prescription initiale et les renouvellements annuels sont réservés aux spécialistes. Il y a donc des biais dans le circuit de distribution.

Il s'en suit alors des enfants, qui, une fois prêts à devenir des étudiants arrivent à l'université avec un traitement inapproprié, mais utile alors pour aider à résoudre quelques problèmes d'ordre scolaire ou pour donner (ou revendre) à des camarades...

Par ailleurs, Goffette (2008) rapporte que les industriels, dont l'objectif est de vendre pour faire des bénéfices, usent de plusieurs stratégies. La démarche : trouver un procédé pour mettre sur le marché un psychostimulant. Contraint par la réglementation, ceux-ci ont plusieurs choix : soit ils fabriquent une substance et la proposent dans la rubrique des compléments alimentaires, la privant de l'image du sérieux scientifique et d'un remboursement par l'assurance maladie, soit ils développent officiellement le produit en avançant une indication médicale pour ensuite escompter un élargissement de la prescription au-delà de cette indication. Sinon, les industriels créent une nouvelle maladie (exemple de « l'affaiblissement de la mémoire associé à l'âge ») créant une ouverture pour d'autres marchés en suscitant une consommation hors cadre AMM, hors indication médicale.

Troisième partie : conséquences du mésusage sur la santé des étudiants

1. Le mésusage

1.1. Définition

Le mésusage est un usage inapproprié d'un médicament, non médical, c'est le détournement de son usage initial pour lequel il était prévu. L'abus, qui est une utilisation volontaire en quantité excessive d'un médicament, est une forme de mésusage, tout comme le dopage ou la conduite dopante. Le mésusage est souvent associé à des médicaments obtenus de façon illégale (Ordre National des Pharmaciens, 2017).

1.2. Stratégie d'approvisionnement

L'entourage de l'étudiant (famille et amis) constitue la source première de son approvisionnement en méthylphénidate ou modafinil. Un quart à la moitié des étudiants consommateurs se procurerait ces médicaments par achat illégal ou don (Smith et Farah 2011). Il peut aussi s'agir d'un vol de l'entourage (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT), 2017).

D'après Poulin (2007), parmi les étudiants qui possèdent du méthylphénidate par prescription médicale, 14% déclarent en avoir donné une partie et 7% en avoir vendu pour arrondir leurs fins de mois (23% pour Smith et Farah, 2011). Les ordonnances médicales de méthylphénidate que possèdent les étudiants proviennent soit d'une demande explicite auprès des médecins qui prescrivent, soit d'un TDAH traité depuis leur enfance pour la majorité (Rabiner et al. 2009).

Quant au modafinil, la plupart se le procurerait par achat sur internet, via des idées véhiculées par les médias ou des connaissances (Vargo et Petróczi 2016). Ces « smart pills » s'achèteraient entre 1 et 5 euros le comprimé (Cruz et al. 2017).

1.3. Perception par les étudiants

Du fait d'un approvisionnement sans trop de difficultés, les étudiants pensent que les médicaments sont relativement faciles à obtenir. Certains ont une représentation selon laquelle les médicaments inspirent confiance (OFDT, 2017).

La plupart de ces consommateurs perçoivent ces substances comme dénuées d'effets secondaires, contrairement à la perception qu'ils ont des drogues dures. Les consommateurs ne se rendent pas compte des risques qu'ils encourent et qu'un médicament a, tout comme les drogues, des effets secondaires potentiellement néfastes. Pour eux, un médicament ne peut induire d'effets secondaires puisque celui-ci vise à soigner. L'étudiant, bien portant, ne pense pas prendre un psychotrope, mais un « comprimé de l'amélioration », sans dangers et apportant des bénéfices (Vargo et Petróczi 2016).

2. Neurobiologie de la cognition et des phénomènes associés

La cognition est l'ensemble des facultés intellectuelles qui se rapportent à la connaissance. Elle comprend plusieurs processus comme l'attention ou la mémorisation et des comportements comme la motivation, le stress où les rythmes veille-sommeil peuvent être rattachés, être impliqués ou en découler.

2.1. L'attention

L'attention se définit comme une fonction cérébrale dont le but est de sélectionner parmi les multiples informations sensorielles qui parviennent de tout

endroit et à chaque instant au cerveau, celles qui sont pertinentes, utiles, à la réalisation d'une activité mentale ou sensorielle. (Habib, 1998). Autrement dit, c'est le fait de traiter toutes les différentes informations qui arrivent au cerveau simultanément de façon différentielle. L'attention coûte des efforts, mais cela se traduit par des effets bénéfiques sur notre comportement et nos performances (Bear et al, 2007). C'est une propriété supra-modale du cerveau, c'est-à-dire qu'elle englobe différentes modalités sensorielles et qu'il y a interactions entre elles. Aussi, l'attention se situe à l'intersection entre la vigilance, la concentration, la motivation, l'éveil.

L'attention sélective permet d'ignorer les informations parasites (par exemple, dans une conversation de groupe, l'attention sélective permet d'écouter seulement la personne qui nous parle et non les autres).

L'attention est à la fois une fonction tonique, de base, qui permet l'éveil et l'activité mentale, liée au système réticulaire ascendant, et une fonction phasique c'est-à-dire capable de contrôler l'efficacité d'un processus cérébral spécifique, lié au système cortical. Chaque comportement attentionnel nécessite l'activité optimale des deux composantes, mais utilise de façon préférentielle l'une d'elles. Ainsi, la perturbation d'un des deux systèmes peut altérer la réalisation d'une tâche (Habib, 1998).

Le système réticulé aurait aussi un rôle dans l'alternance veille-sommeil en réglant un tonus attentionnel même en état d'éveil. Il est déterminé par l'activité de neurones cholinergiques de la formation réticulée mésencéphalique qui projettent sur le cortex cérébral (par l'intermédiaire du thalamus). De ce fait, des personnes qui prennent des anticholinergiques ont possiblement des troubles confusionnels. Les systèmes utilisant la noradrénaline comme neuromédiateur sont également impliqués

dans la régulation de l'attention. Ainsi, l'amphétamine ou le méthylphénidate, qui augmente la libération de noradrénaline augmentent les capacités de concentration. Le thalamus joue un rôle de relai entre la formation réticulaire et le cortex cérébral : les fibres du réticulaires projettent sur les noyaux du thalamus qui projette à son tour sur le cortex cérébral (figure 5).

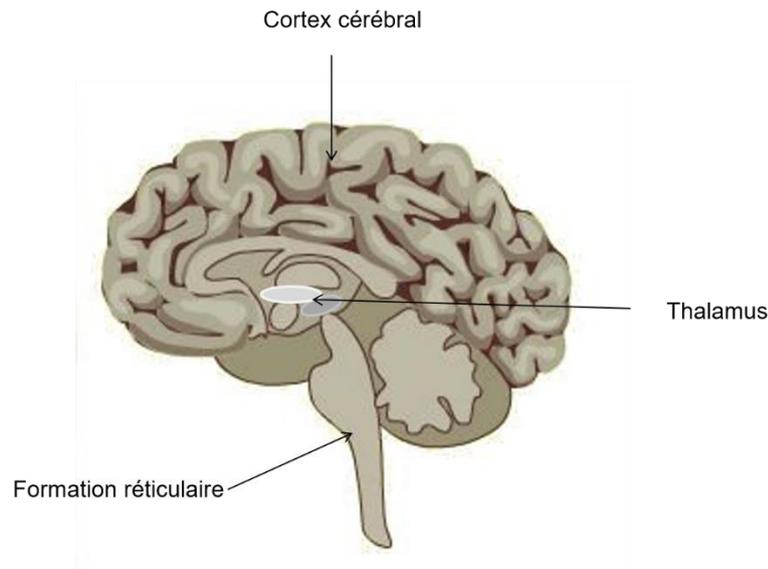


Figure 5 : thalamus faisant relai entre la formation réticulaire et le cortex cérébral

Concernant le cortex cérébral, des études ont montré que chez le singe, l'aire du lobule pariétal inférieur était impliquée dans les processus attentionnels. Cependant les cellules de cette aire ne répondent à des événements sensoriels que s'ils ont une signification en termes de motivation (par exemple si le singe est récompensé par de la nourriture). Ainsi il existe un lien entre motivation et attention. Cette aire reçoit des informations motivationnelles par des afférences limbiques et réticulaires. De plus, elle se projette sur le cortex frontal et le colliculus supérieur, qui contrôlent la motricité oculaire. Elle aurait donc un rôle dans l'exploration visuelle. Le cortex cortical est constitué de 3 régions cruciales pour l'attention, dont chacune a un rôle distinct :

- Le réseau attentionnel postérieur, qui comprend les aires pariétales postérieures, les noyaux réticulaires du thalamus, des parties du colliculus supérieur. C'est essentiellement un réseau d'orientation, qui dirige l'attention vers des endroits pertinents.
- Le réseau attentionnel antérieur qui comprend essentiellement le gyrus cingulaire antérieur. Il est impliqué dans la détection d'évènements (par exemple détecter dans une liste de mots en couleurs, le mot « bleu » qui peut être écrit en jaune par exemple).
- Le réseau de vigilance, qui se situe dans la partie latérale du lobe frontal. Son activité découle des voies noradrénergiques. Les tâches impliquées dans ce système sont celles où le sujet doit porter son attention vers une source de signaux en même temps qu'il attend l'apparition d'une cible peu fréquente. Ce système inhibe le précédent.

2.2. La mémorisation

Dans nos premières années de vie, un des buts essentiels est d'apprendre, apprendre pour acquérir les aptitudes nécessaires pour vivre dans le monde qui nous entoure. Les processus mnésiques sont complexes. On peut y distinguer 3 stades : la mémorisation, le stockage et la remémoration.

La mémorisation est le processus permettant la construction des traces mnésiques. Cette étape dépend de l'attention et de la motivation du sujet au moment où il reçoit les informations et de l'encodage. Le stockage est le processus permettant de conserver les traces mnésiques. Il fait appel au processus de consolidation qui est secondaire à l'acquisition. Progressivement, les informations stockées s'effacent pour

laisser la place aux nouvelles, ou modifier la force de la trace existante en la consolidant. La remémoration est l'ensemble des mécanismes permettant d'accéder aux tâches acquises. Elle fait intervenir le processus de rappel et de sélection. Le rappel est un processus actif, et est plus efficace si le contexte est le même qu'au moment de l'encodage (Habib, 1998).

Chaque individu a une mémoire à court terme et une mémoire à long terme, stockées dans 2 systèmes différents. L'information sensorielle peut être temporairement retenue sous forme de mémoire à court terme, ou directement acquise en mémoire à long terme. Quoi qu'il en soit, la rétention d'une information à long terme nécessite une phase de consolidation (Figure 6). Les mémoires à court terme sont de l'ordre de quelques secondes/heures et seront perdues dans les jours à venir (par exemple, ce que l'on a mangé au restaurant la veille). Les mémoires à long termes sont celles dont on peut se souvenir des années après, par exemple les vacances à la mer de notre enfance (Bear et al, 2007).

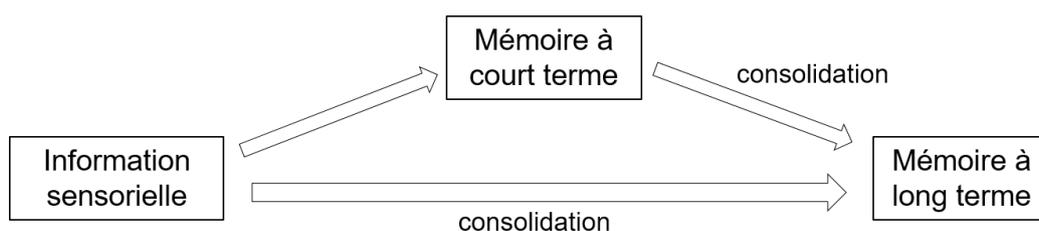


Figure 6 : mémoire à court terme et mémoire à long terme

Il existe plusieurs types de mémoires (Figure 7) (« Mémoire » Inserm.) :

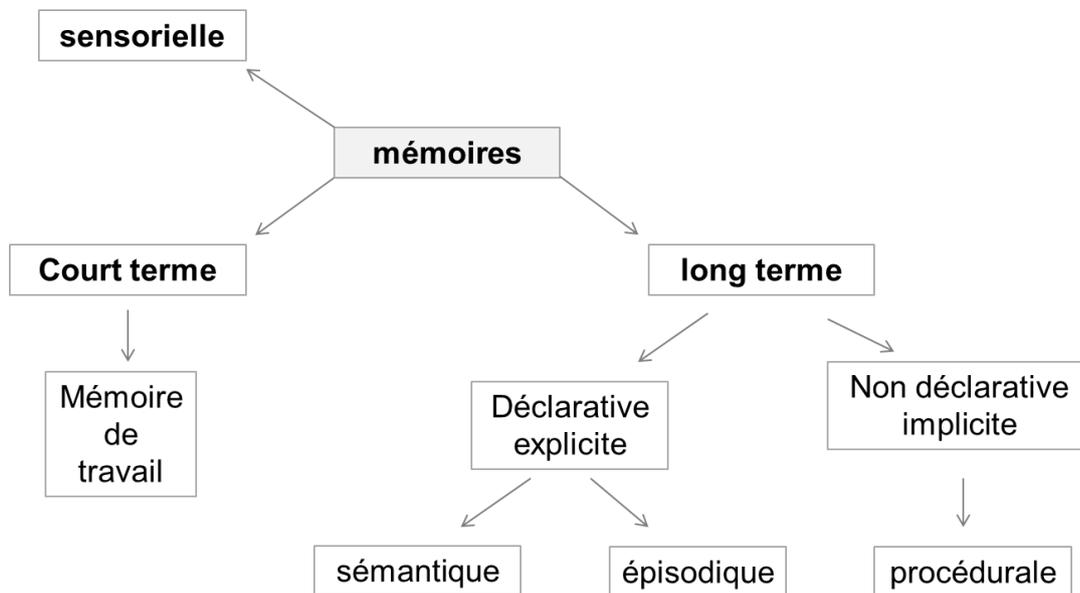


Figure 7 : les différents types de mémoire

La mémoire sensorielle ou perceptive dépend des sens notamment de la vue et de l'ouïe. Elle permet de retenir des images ou des bruits sans s'en rendre compte et de faire des actions par habitudes, comme rentrer chez soi en rêvassant, grâce à nos repères, ou reconnaître des personnes.

La mémoire de travail est le premier stade qui intervient dans le processus mnésique. Elle permet de retenir une information sur une courte période, c'est une mémoire à court terme. Elle est mise en jeu par une activité en cours et donc utilisée dans des processus tels que la compréhension, le raisonnement, ou par exemple retenir un numéro de téléphone. Sa capacité de stockage est limitée donc si les informations doivent être retenues, elles doivent être codées en mémoire à long terme, et répétées. Les structures impliquées dans cette mémoire sont le lobe frontal, le lobe pariétal et l'hippocampe (Figure 8).

Les mémoires déclaratives et non déclaratives sont des mémoires à long terme. La mémoire déclarative est une mémoire consciente. Elle est localisée dans le néocortex. Celui-ci comprend entre autres le cortex inféro-temporal qui représente une aire visuelle et une aire impliquée dans le stockage des souvenirs. Le lobe temporal, qui inclut le cortex temporal, inclut aussi l'hippocampe, qui lui est responsable de la formation des souvenirs, de leur consolidation, et de la mémoire spatiale.

La mémoire déclarative comprend la mémoire sémantique, qui permet l'acquisition de connaissances générales, sur le monde et soi (l'actualité politique, notre histoire...). C'est la mémoire du savoir et de la connaissance qui concerne des données personnelles que l'on peut exprimer. La mémoire épisodique permet de se souvenir des moments passés et de prévoir le lendemain. La plupart des souvenirs épisodiques s'estompent et se transforment avec le temps

La mémoire non déclarative est inconsciente. Elle comprend la mémoire procédurale qui est celle des automatismes. Elle est engagée dans les habiletés motrices : permet de conduire, faire du vélo, du piano et de parfaire ces mécanismes. Elle est située principalement dans le striatum, qui comprend le noyau caudé et le putamen. On pourrait aussi inclure dans la mémoire non déclarative la mémoire émotionnelle, gouvernée par l'amygdale.

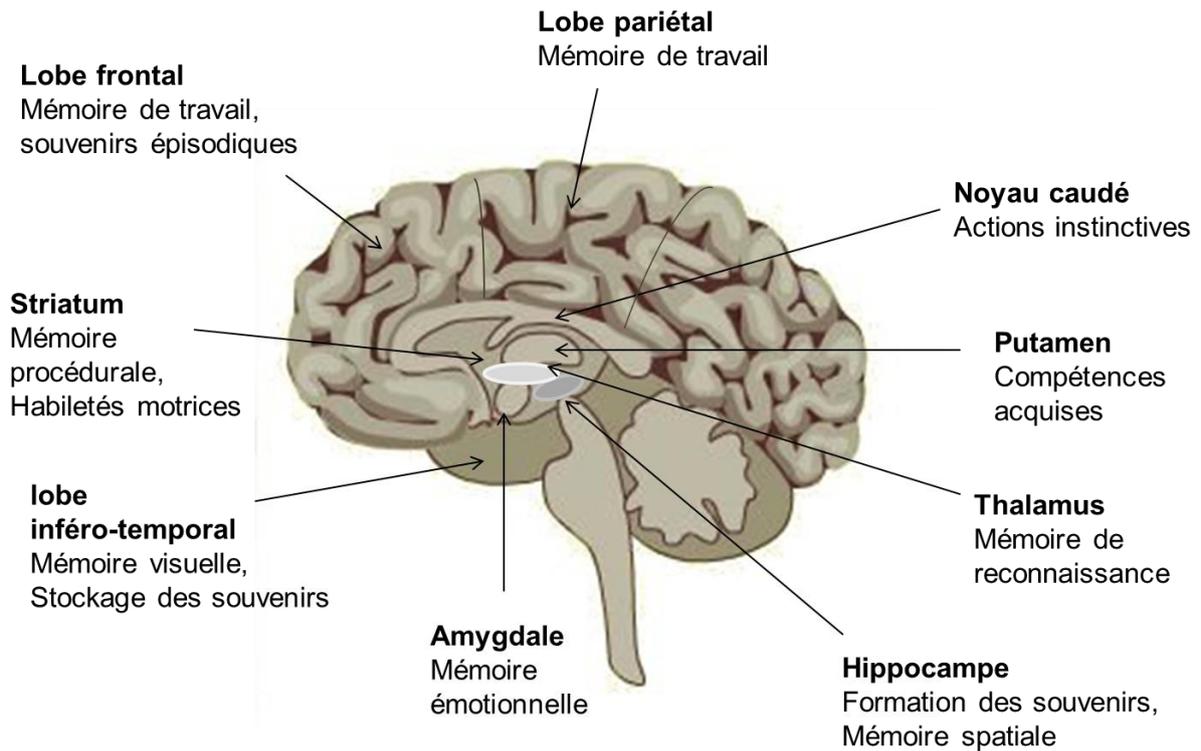


Figure 8 : les différentes formations du cerveau impliquées dans la mémoire

2.3. La motivation

Le système motivationnel serait centré sur l'aire tegmentale ventrale, dont les fibres dopaminergiques projettent principalement sur le striatum limbique et le cortex frontal. En effet, une lésion de ce système provoque chez l'animal une réduction de l'intérêt, de prises d'initiatives et de planification de tâches. La motivation est liée à un système de neurones dont le rôle est de transformer une énergie affective en une activité motrice visant à obtenir une récompense ou éviter une punition (Habib, 1998).

Le système moteur, gouverné par le lobe frontal, agit sous l'influence du système limbique, responsable de l'affect. C'est le système dopaminergique qui joue un rôle dans le système de récompense (Bear et al, 2007). La dopamine est libérée quand il y a sensation de plaisir, notamment dans le noyau accumbens. Ainsi l'Homme

est motivé quand il y a quête d'actions qui donnent du plaisir sous forme de libération de dopamine dans le cerveau antérieur.

C'est également ce système dopaminergique qui est responsable des phénomènes d'addiction. Les psychotropes ou les drogues dures qui agissent au niveau des circuits dopaminergiques et donc de la motivation (ici recherche de drogue) prolongent l'action de ce neurotransmetteur et ainsi renforcent ce système de récompense. Au fur et à mesure s'installe un phénomène de tolérance, c'est-à-dire qu'il faut augmenter les doses pour avoir les mêmes effets, et un manque, quand il y a arrêt d'administration dû aux faibles taux de dopamine dans le noyau accumbens. Nous reverrons cela pour le cas du méthylphénidate.

2.4. Le stress

Le stress est créé par le cerveau en réponse à des stimuli réels ou imaginaires. Les réponses physiologiques qui lui sont associées (liées à l'activation du système sympathique : augmentation du rythme cardiaque, sécrétion d'adrénaline...) contribuent à protéger le corps et le cerveau des dangers, à l'origine de ce stress.

Le stress provoque une sécrétion de cortisol, hormone stéroïdienne sécrétée par la corticosurrénale, et une vigilance ou un éveil accru. La libération de cortisol est stimulée par l'ACTH (hormone adrénocorticotrope), elle-même stimulée par la corticolibérine qui est un peptide libéré par les neurones de l'hypothalamus. Cela a pour effet de mobiliser les réserves d'énergie dans le corps et réduit l'action du système immunitaire. Le cortisol circule ensuite dans le sang jusqu'au cerveau pour aller se fixer sur ses récepteurs dans le cytoplasme des neurones. Il active le cortex cérébral et l'hippocampe afin de réagir à la situation stressante et de l'apaiser.

Les symptômes comportementaux du stress sont un isolement, une désorganisation, une irritabilité, une agitation, des difficultés de concentration, une anxiété et inquiétude, une consommation augmenter de tabac, de caféine, de sucres (chocolat), d'alcool, de drogues.

2.5. Le sommeil

Le sommeil est universel, il fait partie de la vie de tous les animaux. L'homme passe un tiers de sa vie à dormir (dont un quart à rêver). Bear et al (2007) définissent le sommeil comme « un état réversible de sensibilité réduite à, et d'interaction avec, l'environnement ». Le sommeil est nécessaire à sa survie. Un manque de sommeil prolongé peut avoir des conséquences dramatiques sur le fonctionnement normal de l'organisme. Privé de sommeil, on devient irritable, nauséux, on a des troubles de mémoire, de la fatigue bien sûr. Il peut également survenir des hallucinations, des tremblements, un état confus, un trouble du métabolisme avec perte de poids.

Il y a deux théories permettant d'expliquer le sommeil. La première est celle de la récupération. L'homme dort pour se reposer et se préparer de nouveau à l'éveil, on dit que le sommeil est récupérateur. Le sommeil contribue également à la régénération des cellules du corps. Pour les plus jeunes, le sommeil a un rôle dans la maturation cérébrale (Habib, 1998). La deuxième théorie est celle de l'adaptation. On dort pour se mettre à l'abri des ennuis, chez l'animal pour s'abriter d'une proie au moment où on est le plus vulnérable, en gardant son énergie (Bear et al, 2007).

Une nuit est caractérisée par une répétition de plusieurs cycles. Un cycle se compose d'une période de sommeil lent puis de sommeil paradoxal. Le sommeil lent

est caractérisé par une succession de 4 stades différents, dont l'ensemble dure environ 1h30.

- Le stade 1 correspond à la période d'endormissement.
- Le stade 2 est celui du sommeil léger
- Le stade 3 coïncide avec le sommeil moyen ou profond
- Le stade 4 est appelé sommeil très profond

Ensuite survient le sommeil paradoxal. Il est caractérisé par une dissolution du tonus musculaire (comme une paralysie), et des mouvements oculaires caractéristiques qui font exception. Son aspect, désynchronisé, est proche de celui du stade 1. Cette phase est également caractérisée par l'apparition de phénomènes végétatifs : augmentation de la température corporelle, de la tension artérielle, augmentation du rythme respiratoire.

La plupart (60%) des adultes dorment entre 7 et 8 heures. Malgré les différences entre petits dormeurs (moins de 6h30) et gros dormeurs (plus de 9h), la quantité de sommeil profond reste relativement fixe entre les individus. Globalement, la quantité de sommeil diminuera progressivement, de l'adolescence jusqu'à la mort.

Plusieurs structures du cerveau sont responsables du sommeil (figure 3) :

- La formation réticulée est le siège du tonus activateur du cortex dont la suppression est responsable du sommeil.
- Le tronc cérébral, et plus précisément la région rostrale du mésencéphale, est indispensable au sommeil.
- Les noyaux du raphé du bulbe rachidien représentent 90% des réserves de sérotonine du cerveau. La destruction de ces noyaux provoque chez le chat une

insomnie (Habib, 1998). La sérotonine est donc de ce fait, un neuromédiateur hypnogène.

- Les structures responsables du sommeil paradoxal sont des petits noyaux situés dans la partie latérale du pont de Varole, appelés locus coeruleus et subcoeruleus (Figure 9). Ceux-ci sont les réservoirs d'un autre neuromédiateur : la noradrénaline. Si on détruit ces noyaux, on perturbe le sommeil paradoxal. Cela empêcherait de rêver et provoquerait des hallucinations. Sans rêves, le comportement diurne est troublé : irritabilité, perturbation de la mémoire et des capacités intellectuelles. Ainsi, la noradrénaline serait impliquée dans tous ces phénomènes (Habib, 1998).

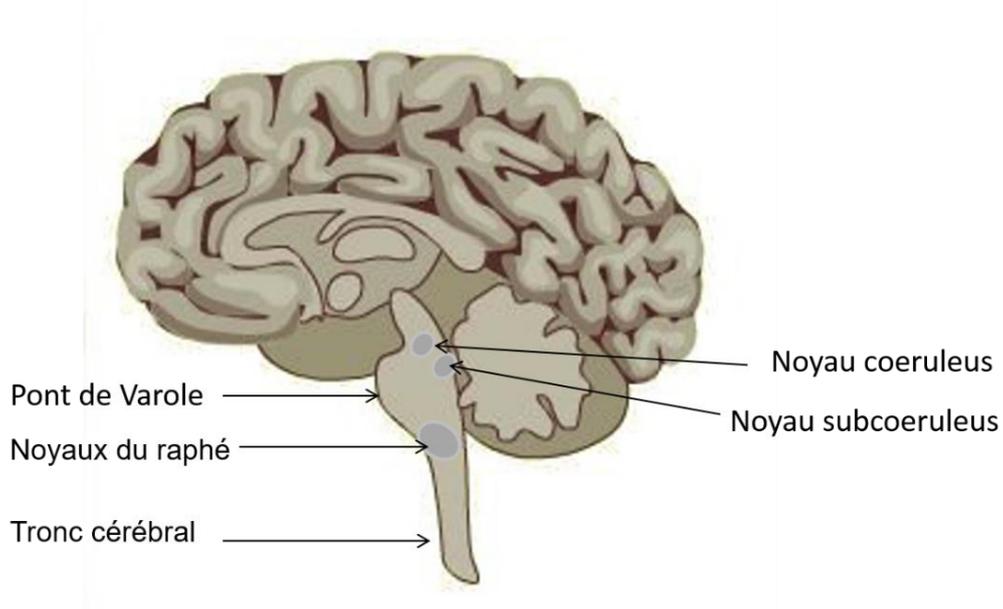


Figure 9 : structures cérébrales impliquées dans le sommeil

3. Effets de la consommation de modafinil ou de méthylphénidate sur des étudiants sains

3.1. Effets attendus par les étudiants

Les bénéfices recherchés par les consommateurs de psychotropes en vue de neuro-amélioration sont clairs : devenir globalement plus efficace, plus performant, (CCNE). Les jeunes disent détourner ces médicaments dans le but spécifique de réussir leur scolarité. Ils attendent à travers ces psychotropes à plus se concentrer, mieux mémoriser, pouvoir rester éveillé tard pour étudier ou faire la fête, et faire face au stress des examens, surtout en période de forte pression. Arria et al. ont constaté que les étudiants ont tendance à être plus consommateurs de médicaments que leurs alter-ego non-inscrits à l'université (OFDT). Dans l'étude réalisée par Mache et collaborateurs en 2012, 54% des étudiants déclarent rendre ces psychostimulants pour augmenter leur concentration, 46% pour augmenter leurs performances, 39% pour diminuer l'anxiété et 34% par crainte de désavantage par rapport aux consommateurs (Mache et al. 2012). Parmi les étudiants questionnés dans l'étude de Maier et al. 2013, 66% d'entre eux espèrent/attendent une augmentation de l'apprentissage, 39% une réduction le stress, 32% une augmentation des performances, et 35% en prennent pour supporter la pression.

Mais le mésusage peut entraîner des effets différents de ceux escomptés ainsi que des effets secondaires, potentiellement néfastes, connus ou inconnus. Dans l'étude de Hildt et al. 2015, 65% des étudiants pensent qu'il y a des effets secondaires,

dont un risque probable d'addiction, particulièrement physique mais qui peut être prévenu en espaçant les prises et par la maîtrise de soi.

3.2. Effets observés à court terme

Le méthylphénidate

Mémoires et performances cognitives

Les conclusions des études concernant l'effet du méthylphénidate sur la cognition sont assez contrastées. Certains auteurs affirment qu'il augmente la mémoire (Repantis et al. 2010; Franke et al. 2017) tandis que d'autres nuancent ce résultat en évoquant un effet placebo (développé plus tard). Cependant, les techniques de neuroimagerie montrent que le méthylphénidate induit des changements de l'activité du cortex cingulaire antérieur. Ceci expliquerait un temps de réaction plus rapide à des tests cognitifs et un processus de décision changé. En effet, il augmenterait significativement la vigilance. La stimulation de l'attention n'a quant à elle pas été prouvée (Repantis et al. 2010; Franke et al. 2017).

Les éventuels effets sur la mémoire pourraient être attribués à des effets sur le cortex préfrontal (partie antérieure du lobe frontal), impliqué dans différentes fonctions cognitives comme le raisonnement, le langage ou la mémoire de travail. Des chercheurs ont testé le méthylphénidate sur des rats adultes à dose de 2,5mg/kg pendant 5 jours puis ont enregistré à l'aide d'électrodes l'activité des neurones du cortex frontal. Ils ont réitéré l'expérience 3 jours après. Dans les 2 cas c'est à dire à court et moyen terme, l'expérience montre que le méthylphénidate excite significativement les neurones du cortex préfrontal par rapport à une solution contrôle.

Les auteurs ont de plus conclu à une sensibilisation des récepteurs dopaminergiques et à une modification de l'activité basale des neurones avec une décharge augmentée pour la majorité des rats (Salek et al. 2012).

Enfin, une dernière étude teste la tâche d'apprentissage chez 19 sujets en moyenne âgés de 21 ans et en bonne santé ayant reçu soit 20mg de méthylphénidate soit un placebo. Deux stimulus, un visage et une scène, ont été présentés simultanément sur l'écran. Un de ces stimulus était associé à une récompense (smiley content vert) et l'autre à une punition (smiley triste rouge). Les sujets devaient apprendre ces associations, puis ensuite les prédire. Cent vingt images défilaient toutes les secondes. Les auteurs ont donc étudié les effets du méthylphénidate sur l'apprentissage de la récompense et la punition. Les résultats ont révélé que les effets du méthylphénidate varient selon la capacité de mémoire de travail : le méthylphénidate a amélioré l'apprentissage chez les sujets à mémoire de travail élevée, alors qu'il a diminué l'apprentissage de la récompense par rapport à la punition chez les sujets à faible mémoire de travail. Finalement, ces résultats pointent du doigt des différences individuelles concernant les effets cognitifs du méthylphénidate chez une population en bonne santé, bien que l'on puisse conclure qu'il n'induit aucun effet sur la capacité de la mémoire de travail elle-même. Toutefois, le méthylphénidate a entretenu des sentiments subjectifs de vigilance et d'effets positifs au fil du temps (Schaaf et al. 2013).

Humeur et anxiété

D'après plusieurs études, le méthylphénidate ne semble pas avoir d'effets sur l'humeur (Mommaerts et al. 2013; Repantis et al. 2010).

Activité motrice

Il a été montré que le méthylphénidate exerce des effets sur le noyau caudé, impliqué dans les fonctions motrices car il contient bon nombre de cellules dopaminergiques. Son administration aiguë altère la locomotion : les rats traités avec une dose de 5 à 10mg/Kg de méthylphénidate avaient une activité locomotrice plus importante que les rats témoins. Ceci est non retrouvé pour de faibles doses (1mg/Kg). Avec des administrations chroniques (de 2 ou 10mg/kg), le rythme locomoteur diurne était aussi altéré (augmenté) suggérant un effet à long terme. (Claussen et al. 2012, Busardò et al. 2016).

Sommeil

Un enquête effectuée grâce au questionnaire PSQI (index de qualité du sommeil de Pittsburgh) sur près de 500 étudiants américains qui détournent des psychostimulants de leur usage médical dans un but d'amélioration cognitive a été réalisée en 2011 par Clegg-Kraynok, McBean, et Montgomery-Downs . Résultats : les utilisateurs ont une plus mauvaise qualité de sommeil, un sommeil perturbé et ont obtenu un score au questionnaire PSQI significativement plus mauvais que les non consommateurs. La conséquence potentielle est une augmentation de la somnolence diurne.

Effets secondaires

Ces médicaments n'ont pas toujours les effets escomptés et peuvent aussi induire des effets indésirables tels des manifestations cardiovasculaires, des insomnies, des psychoses et dépressions (Ragan, Bard, et Singh 2013). Le

méthylphénidate augmente la fréquence cardiaque et la pression artérielle et le risque d'effets secondaires psychiatriques (Brito 2015, Schaaf et al. 2013).

Effet placebo

Dans les conduites dopantes, le psychisme intervient et contribue à l'obtention de certains de ces effets. L'effet placebo joue certainement un rôle non négligeable. Le placebo, du latin « je plairai » est une substance inerte dépourvue d'effet pharmacologique qui est délivrée dans un contexte thérapeutique, et prescrite dans le but de « plaire au patient ». (Le moniteur des pharmacies 2017). Il s'agit donc ici d'évoquer les facultés du placebo plutôt que le placebo lui-même, puisque la substance détournée possède a priori des effets et donc n'est pas, par conséquent, un placebo. Toutefois, ces substances actives ont des effets attendus qui ne correspondent pas systématiquement à une efficacité réelle ou s'éloignant de leur efficacité originelle. On les considère alors comme des pseudo-placebos. L'efficacité du placebo serait de 35% environ. Elle pourrait s'expliquer selon une réaction conditionnée par une réduction de l'anxiété du consommateur pensant que la substance répond aux effets recherchés. Mais l'effet placebo n'est pas que psychologique (Laure, 2000). Il se traduit aussi par des manifestations physiologiques et mobilise les capacités naturelles du patient à aller mieux. Par exemple, lorsqu'un placebo est censé avoir un effet stimulant, la pression artérielle et la fréquence cardiaque augmentent (St Onge, 2013).

En 2004, Bray et al. ont testé le 20mg méthylphénidate ou un placebo chez des étudiants sains volontaires. Après avoir été privés de sommeil ils ont passé des tests cognitifs (verbaux, numériques...). Ces 2 groupes avaient des scores plus élevés que

le groupe contrôle ! Ainsi on ne peut pas dire que le méthylphénidate augmente les performances cognitives mais il apparaît que le mental joue un rôle important. Ce même résultat est confirmé par une autre étude : il n'y a pas de différences significatives aux tests cognitifs entre le groupe placebo et le groupe méthylphénidate (Mommaerts et al. 2013). Cependant, des différences importantes ont été trouvées entre les sujets qui pensent avoir reçu le méthylphénidate, et ceux qui pensent avoir reçu le placebo pour le test de mémoire. À trois minutes, une heure et un jour après avoir mémorisé dix listes de 20 mots, ceux qui supposent avoir reçu le méthylphénidate se sont souvenus respectivement de 54%, 58% et 54% des mots, alors que ceux qui supposent avoir reçu un placebo ne se rappellent respectivement que de 35%, 37% et 34% des mots. Conclusion : les étudiants qui supposent avoir reçu 20 mg de méthylphénidate ont un effet placebo qui améliore la consolidation de l'information dans une mémoire à long terme. Ceci est indépendant de tout effet pharmacologique du méthylphénidate, qui n'a eu aucun effet significatif sur la mémoire (Mommaerts et al. 2013).

L'effet placebo s'applique également pour le modafinil.

Le modafinil

Il n'y a aujourd'hui pas encore de consensus trouvé sur les effets réels du modafinil chez des sujets sains. Ce constat est renforcé par des biais dans la littérature comme le recours à des tests psychométriques conçus pour détecter les effets cognitifs dans des populations malades plutôt que saines.

Mémoires et performances cognitives

Cependant certaines études s'accordent à dire qu'il induirait des améliorations dans la mémoire de reconnaissance des formes et la manipulation mentale des chiffres, mais les effets sur la mémoire spatiale, l'attention et d'autres aspects de la fonction exécutive sont plus ambigus. Cela semble plutôt dépendre des performances de base de l'individu. Les résultats ne montrent aucune amélioration chez des rats performants, pouvant même causer un déficit. En revanche, une diminution du temps de réaction est observée chez les rats les moins performants à la réalisation de diverses tâches cognitives (Urban et Gao 2014). De même, dans une revue écrite en 2015, Battleday et Brem rapportent que seulement la moitié des études montrent des améliorations dans l'attention, l'apprentissage et la mémoire lorsque les tests utilisés sont basiques. S'ils sont plus complexes, tous les travaux s'accordent à dire que le modafinil semble constamment engendrer une amélioration. L'explication de cette augmentation des performances cognitives est associée à l'augmentation de dopamine dans le cortex préfrontal.

Une étude a été réalisé sur des joueurs d'échecs pour étudier leurs performances cognitives et va dans le sens des précédentes : « l'amélioration de l'efficacité du cortex préfrontal améliore le contrôle cognitif » (Franke et al. 2017). Dans cette étude, 39 joueurs (moyenne d'âge 37 ans) ont reçu 2 x 200mg de modafinil et ont joué 2 sessions de 15 minutes, puis ont subi des tests neurophysiologiques (attention visuelle, déplacement psycho moteurs, capacité exécutive à planifier et réaliser des tâches...). Le traitement a eu des effets sur le temps de réflexion passant de 236 secondes à 552 secondes avec le modafinil et sur leur performance avec plus de points gagnés (388

vs 356) et moins de points perdus (309 vs 340). Deux mécanismes possibles pourraient conduire à ces augmentations de temps de réflexion :

- Le traitement de l'information pourrait être ralenti puisque les participants sous stimulants ont besoin de plus de temps pour maintenir la même qualité de leurs mouvements de jeu,
- Les individus ont un temps de réflexion plus long car ils accumulent plus d'informations, ils réfléchissent plus longtemps pour faire un meilleur mouvement. Ils ont une meilleure qualité de jeu.

Finalement, le modafinil n'améliore pas la qualité de la pensée et la prise de décision, mais améliore les capacités des joueurs et la volonté de passer plus de temps sur une décision et donc d'effectuer des calculs plus approfondis. En d'autres termes, ces substances transforment les joueurs en joueurs plus réfléchis donc plus lents qui en tirent cependant un bénéfice.

Modafinil et déprivation de sommeil

Repantis et al. (2010), quant à eux, affirment que le modafinil augmente l'attention tandis que la mémoire n'est améliorée que si l'individu est en manque de sommeil.

Un essai randomisé sur 160 étudiants chiliens (18-29 ans) volontaires sains prenant (ou non) une dose de modafinil de 200mg et non privés de sommeil ne montre globalement pas d'amélioration des performances cognitives évaluées par des tests de mémorisation à court terme. La moitié des participants a reçu à J0 le modafinil et une évaluation des performances 2h après (correspondant au niveau plasmatique le plus élevé). A J7, la même expérience est réalisée avec ces mêmes personnes, mais avec prise d'un placebo. L'autre moitié les participants a effectué la même expérience

mais avec prise de placebo à J0 et modafinil à J7. Dans les 2 cas, il n'y a pas de différence significative sur les performances cognitives (Fernández et al. 2015). Par contre, quand il y a eu privation de sommeil, le modafinil diminue le déficit de performances cognitives causé par un manque de sommeil (Randall et al., 2003).

Il a été établi que la privation de sommeil réduit la prolifération des cellules neuronales dans l'hippocampe chez l'adulte et que les psychostimulants modulent la neurogenèse. Ainsi, des rats ont été privés de sommeil 48 h et ont reçu du modafinil à 100mg/kg/j pendant ces 2 jours. Grâce à des techniques immunohistochimiques, il a été démontré que le déclin de la différenciation et de la prolifération neuronale normalement induit par la privation de sommeil (particulièrement dans le gyrus denté de l'hippocampe) est significativement réduit sous modafinil. Celui-ci promeut la différenciation neuronale (Sahu et al. 2013).

Humeur et anxiété

Chez l'Homme le modafinil semble diminuer significativement la réactivité de l'amygdale, région impliquée dans l'anxiété, à des stimulus.

Randall et al., 2003, ont administré un comprimé de 200 mg de modafinil à 30 étudiants volontaires en bonne santé pour tester leur humeur et anxiété 3h après, via un questionnaire. Les étudiants ont des tremblements, de la fatigue physique, une agitation, des tensions musculaires, et une irritabilité. Ces effets sont attribués à une anxiété somatique et une anxiété psychologique, potentiellement dues à des effets sérotoninergiques.

Effets secondaires

Le modafinil ne semble pas provoquer d'effets secondaires hormis ceux liés à l'anxiété cités précédemment (Battleday et Brem, 2015).

3.3. Effets à long terme

Actuellement, des études disponibles sur les effets à long terme du neuroenhancement n'existent pas chez l'Homme. Par conséquent, nous ne pouvons pas savoir si les effets « bénéfiques » observés persisteront dans le temps ou si une tolérance apparaîtra, et si ces effets seront ou non réversibles. Cependant, les effets à long terme probables sont des effets collatéraux à la consommation de ces substances, tels les accidents survenant à la suite d'un manque chronique de sommeil. De plus, il n'est pas à rejeter qu'au long court des fonctions cognitives se développeraient (comme une hypermnésie) au détriment d'autres (comme l'intelligence sociale).

Afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque à long terme, il serait pertinent d'effectuer des études prospectives conduites en double aveugle (substance versus placebo). Cependant, pour des raisons éthiques évidentes, il est inenvisageable d'administrer des psychotropes de manière prolongée chez un sujet sain, puisque des modifications de l'activité cérébrale sont à craindre. Aussi, les seules études possibles aujourd'hui sont des études d'observation rétrospectives c'est-à-dire cas-témoin, mais difficiles à analyser compte tenu des biais qui en découlent (exemple : mauvaise déclaration du consommateur ou groupes non homogènes).

Toutefois, des études ont été conduites chez le rat pouvant laisser présager des potentiels effets chez l'Homme. Celles-ci suggèrent l'effet du méthylphénidate ou du modafinil à long terme comme une conséquence de la plasticité des réseaux neuronaux.

Chez le rat, le modafinil pourrait faciliter la représentation mentale. En effet, des rats traités chroniquement par du modafinil avaient un meilleur score au test d'échappement du labyrinthe, pouvant s'expliquer par une modification des circuits neuronaux de l'hippocampe (Tsanov et al. 2010). D'autres études suggèrent que ces stimulants (modafinil, méthylphénidate) peuvent interagir avec les mécanismes neuronaux intervenant dans la consolidation mnésique à long terme avec un risque de diminuer la performance intellectuelle (Brito 2015).

Shanks et al. (2015) ont administré 1mg/kg de méthylphénidate à des souris adolescentes de leur 22^{ème} au 31^{ème} jour afin d'observer les effets à long terme. Ils en concluent que la sensibilité du système dopaminergique est altérée. L'adolescence est une période où le cerveau subit une maturation mettant en jeu sa plasticité. C'est une période sensible où les risques sont augmentés. Les systèmes sous cortical, affectifs et motivationnels se développent ainsi que le système cortical responsable des processus décisionnels. Cette étude est corroborée par celle de Busardò et al. (2016), qui ont constaté divers effets à long terme du méthylphénidate sur des rats, associés à des modifications neuronales. Ces altérations du système dopaminergique, causant une dépression des neurones préfrontaux, rendaient les rats plus sensibles aux émotions, plus anxieux et stressés, conséquences attribuables au taux de corticostérone (principal glucocorticoïde chez les rats pouvant être assimilé au cortisol chez les Hommes), significativement plus élevé que chez des rats contrôles. Par

ailleurs, il est montré que l'effet d'une seule dose de méthylphénidate n'est pas le même selon la période où il est injecté chez le rat. Chez le jeune, il entraîne une dépression de l'activité des neurones préfrontaux alors qu'il a un effet excitateur chez les adultes, démontrant ainsi un lien entre fenêtre temporelle d'exposition et sensibilité (Shanks et al., 2015, Busardò et al., 2016, Urban et Gao, 2014).

Des études récentes alertent sur des éventuels effets néfastes de la consommation de ces psychostimulants chez les jeunes adultes. Cela aurait pour conséquence une altération de la plasticité cérébrale et une affectation des circuits d'apprentissages. En effet, le cerveau continue sa maturation jusqu'à 25-30 ans ; les étudiants sont donc dans une période critique et la consommation de substances est susceptible d'altérer les connexions neuronales. Bien qu'encore à vérifier, les auteurs suggèrent qu'une administration des substances chez des jeunes adultes sains pourraient de ce fait entraîner anxiété et troubles du rythme circadien ainsi qu'une altération de la potentialisation à long terme et donc la consolidation mnésique (Urban et Gao 2014).

Toutefois, le risque majeur chez l'Homme est l'abus, qui peut conduire à l'addiction chez le sujet vulnérable. On l'a vu, le méthylphénidate prolonge l'action de la dopamine dans la fente synaptique, mais outre cet effet stimulant, ce mécanisme a une influence plus insidieuse sur le comportement : ces drogues peuvent créer un état sévère de dépendance chez l'utilisateur, avec une recherche insatiable de sensations de plaisir. Hildt et al. (2015) ont étudié les effets secondaires sur 18 étudiants sains consommant du méthylphénidate dans des circonstances de conduite dopante. Parmi eux, un a développé un comportement addictif.

L'addiction

La pharmacodépendance provient de l'interaction de 3 déterminants (Petit, 2011) :

- La substance pharmacologique et ses paramètres pharmacocinétiques
- Les facteurs individuels, qui comportent la part de génétique mais aussi l'histoire personnelle et les traits de personnalité (anxiété, impulsivité...)
- L'environnement et le contexte social

L'abus de certains psychotropes comme le méthylphénidate et le modafinil peut conduire au développement des phénomènes de dépendance psychique, de tolérance et de dépendance physique (Vargo et Petróczi 2016).

La dépendance psychique à une substance est caractérisée par le besoin de la consommer pour retrouver les effets – réels ou par effet placebo- qu'elle procure. « C'est un état qui implique que l'arrêt ou la réduction de la consommation de la substance produit des symptômes psychologiques caractérisés par une préoccupation émotionnelle et mentale liée aux effets du psychotrope et par le désir obsédant de reprendre de nouveau la drogue, ce qui envahit et dérange les pensées du consommateur, affecte son humeur et altère son comportement » (Ben Amar 2007).

La dépendance physique s'exprime par la tolérance lors d'une administration répétée et par le syndrome de sevrage en cas d'interruption brutale. La tolérance innée est intrinsèque aux individus et concerne la plus ou moins grande sensibilité d'un individu à la substance. La tolérance acquise se définit comme la diminution progressive de la réponse induite par la substance lors de son administration répétée. Ainsi la personne a besoin d'augmenter les doses pour ressentir les mêmes effets. Ceci peut s'expliquer par une internalisation des récepteurs à la surface

membranaires. Dans l'étude de Hildt et al. (2015), les auteurs montrent que sur les 10 participants qui consommaient des psychostimulants, 3 ont déclaré que pendant la durée globale de l'étude, il leur a fallu augmenter le dosage de la substance.

Ainsi la dépendance physique résulte de processus physiologiques adaptatifs à l'usage répété d'une substance. Le syndrome complet d'addiction pharmacologique se définit comme un comportement inadapté d'usage prolongé de substances psychoactives, avec une perte de maîtrise de la consommation et poursuite du comportement malgré les conséquences négatives que celui-ci implique. Il est caractérisé par le besoin puissant et compulsif de consommer la substance pour retrouver les effets subjectifs agréables qu'elle procure. Ce sont les propriétés renforçantes d'une substance qui sont à l'origine du maintien de sa consommation. Cela correspond à l'effet direct de la substance sur le circuit de la récompense. Les substances addictives agissent sur le système mésocorticolimbique, et conduisent à une augmentation de dopamine dans la fente synaptique. Le système mésocorticolimbique est formé de neurones dopaminergiques, qui ont leurs corps cellulaires situés dans l'aire tegmentale ventrale et leurs axones qui vont jusqu'au noyau accumbens, à l'amygdale et au cortex frontal. Le méthylphénidate, qui inhibe la recapture de dopamine, active directement la voie dopaminergique. La dopamine est probablement la molécule centrale impliquée dans les processus de dépendance mais d'autres neurotransmetteurs sont également en cause comme le GABA (acide gamma-aminobutyrique), le glutamate, la sérotonine et la noradrénaline. De plus, des études ont montré qu'après administration de méthylphénidate chez des rongeurs, l'expression de facteurs de transcription et de neuropeptides comme l'enképhaline est augmentée dans le striatum, structure jouant un rôle clé dans l'addiction (Inserm 2012).

Quatrième partie : prévention et conseils par le pharmacien d'officine

1. Rôle du pharmacien d'officine dans le conseil et la prévention

Le pharmacien a une relation privilégiée avec les patients, basée sur la confiance. Son rôle de prévention est une de ses missions primordiales. Il doit prévenir la survenue de potentiels problèmes ultérieurs. C'est à lui que revient de déceler tout risque d'abus ou d'ordonnance inappropriée au patient. La commission conjointe sur la pratique de la pharmacie déclare que la mission du pharmacien est d'aider le public à faire le meilleur usage possible des médicaments. Dans le cas du neuroenhancement, il doit être apte à anticiper les risques de dérive, prévenir les personnes des risques encourus, et les effets potentiels du mésusage. C'est alors, qu'il peut leur apporter conseil et promouvoir des spécialités vendues sans ordonnance en substitution éventuelle à des psychotropes. L'autotraitement est très courant, mais seulement 40% des personnes consulteraient le pharmacien quand elles achètent une spécialité non prescrite. Aussi, les pharmaciens doivent se montrer entreprenants et proposer leurs services sans attendre une demande, afin d'adapter un traitement personnalisé au patient pour en améliorer l'efficacité. Pour cela un recueil d'informations telles l'identité du patient, son histoire médicale et personnelle est nécessaire. Le conseil, est un service rendu au patient et une obligation professionnelle impliqué dans le processus de prise en charge du patient. Le pharmacien se doit de discuter des différents choix proposés au patient et de l'informer de toute information utile pour lui, comme les effets secondaires d'un produit. Conseiller veut dire « donner une recommandation » avec une notion d'écoute et d'échange. Le pharmacien doit comprendre ses besoins ou interrogations afin d'y

répondre (Rantucci 2008). Il peut ensuite proposer aux étudiants des méthodes alternatives, médicamenteuses ou non.

2. Conseils et alternatives pouvant être apportés par le pharmacien d'officine

2.1. Conseils hygyéno-diététiques

Alimentation

La nutrition joue un rôle crucial dans la santé. Dans certains cas elle peut être préventive ou thérapeutique. « Que ton alimentation soit ta seule médecine » disait Hippocrate. Une bonne santé physique est dictée par un bon équilibre alimentaire. Pour cela il est nécessaire d'adjoindre modération et variété des aliments, pour couvrir les besoins et pallier les carences. Il est préconisé de manger selon les besoins, les sensations alimentaires, en écoutant son corps, si possible en 3 repas par jour. Un déséquilibre alimentaire peut perturber de nombreuses fonctions de l'organisme, l'équilibre acido-basique, le rapport oméga 6 / oméga 3, le microbiote intestinal, la balance énergétique, mais aussi être source de stress oxydatif et d'inflammation à bas grade entre autres. Tout cela a des répercussions sur le fonctionnement cérébral (Lecerf et Schlienger, 2016). Il existe donc un lien étroit entre alimentation et cognition.

La classification courante des aliments comporte 7 groupes, que l'on peut classer selon la pyramide alimentaire du Plan National Nutrition Santé (PNNS), la base étant les aliments à favoriser comme les céréales, le sommet les éléments à éviter comme les produits gras et sucrés (figure 10).

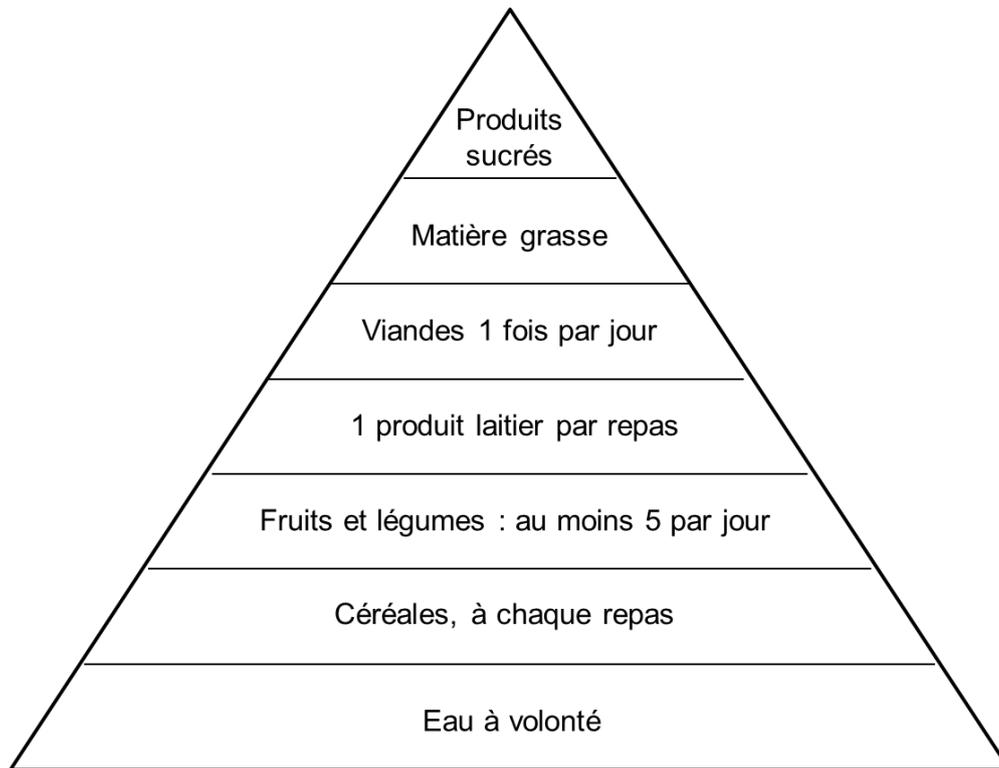


Figure 10 : pyramide alimentaire d'après le PNNS

- ✓ L'eau est un élément indispensable, il transporte les molécules, assure les échanges entre milieux, joue le rôle de solvant et est impliqué dans les réactions métaboliques. Un manque d'eau peut altérer les capacités de concentration et de mémoire.
- ✓ Les céréales sont riches en fibres, vitamines, protéines, lipides. Afin de diminuer leur index glycémique, elles doivent être associées aux légumes secs. Les céréales complètes sont à favoriser pour optimiser les capacités cognitives. En effet, celles-ci imposent une décharge en insuline plus faible. Il a été démontré un rôle important de l'insuline cérébrale dans les mécanismes de régulation de la mémoire. Ainsi, si les voies métaboliques qui font intervenir l'insuline sont perturbées, l'apprentissage peut l'être également (Kim et al. 2017).
- ✓ Les fruits et légumes sont d'un intérêt majeur pour la santé. Ils ont une teneur en eau élevée ce qui leur confère une faible densité énergétique. L'énergie

provient exclusivement des glucides, seul nutriment du cerveau. Les fruits et légumes sont une source importante de vitamines, minéraux et polyphénols, importants pour lutter contre les radicaux libres toxiques, la neurodégénérescence, et favoriser le bon fonctionnement cérébral.

- ✓ Tandis que certaines études sont en faveur d'un effet neutre voire délétère des produits laitiers sur la santé (Michaëlsson et al. 2014), d'autres prônent un effet favorable sur la santé humaine (OMS, PNNS). Leur richesse en glutathion et leur effet favorable sur le stress oxydatif leur confère un effet protecteur vis-à-vis du déclin cognitif lié à l'âge. De plus, leurs acides gras diminuent l'absorption des acides gras saturés et la libération d'insuline.
- ✓ Les viandes et abats sont des sources intéressantes de protéines, lipides, zinc et fer. Ce dernier est un élément constitutif de l'hémoglobine qui est responsable du transport de l'oxygène dans l'organisme. Une carence en fer diminue l'oxygénation du cerveau et altère de ce fait les capacités intellectuelles.
- ✓ Concernant les graisses, il est prouvé que les oméga 3 favorisent les capacités de mémoire. A l'inverse, les aliments riches en graisses saturées les perturbent. Ainsi il est conseillé de privilégier les huiles insaturées telles l'huile de colza, de noix, d'olive et les poissons gras qui contiennent beaucoup d'oméga 3 et de limiter les graisses saturées comme le beurre.

Finalement, concernant le régime alimentaire, des études montrent que des personnes adoptant un régime alimentaire de type méditerranéen, c'est-à-dire riche en fruits et légumes, céréales, acides gras poly-insaturés et pauvre en viandes et acides gras saturés, présentaient un déclin cognitif moins important que des personnes n'ayant pas ce type de régime (Lecerf et Schlienger, 2016).

En officine nous pouvons trouver pléthore de compléments alimentaires à base de vitamines et minéraux. Les vitamines et minéraux sont certes indispensables au bon fonctionnement de l'organisme mais ces micronutriments ne sont à conseiller qu'en cas de carence. En effet, une alimentation saine et variée couvre naturellement les besoins en vitamines et minéraux. Le fer et le magnésium font néanmoins régulièrement l'objet de carences. Une carence en fer doit être diagnostiquée par un médecin qui prescrira des médicaments à base de fer. Le fer peut néanmoins être conseillé par le pharmacien et vendu sans ordonnance, tout comme le magnésium. Le magnésium joue un rôle dans la relaxation des muscles lisses et la conduction nerveuse. Il peut être ainsi un bon complément de lutte contre le stress et la fatigue nerveuse. Le magnésium est fréquemment associé à la vitamine B1 essentielle au fonctionnement du système nerveux (dont les processus de mémorisation) et à la transformation du glucose en énergie. (Allaert, Courau, et Forestier 2016).

Sommeil

Il est bien connu que le sommeil est important pour la mémorisation. Les phases de sommeil lent profond comme paradoxal améliorent les performances, protègent et consolident les souvenirs. Le fait de dormir réactive les réseaux neuronaux, principalement dans l'hippocampe. Le sommeil favorise l'incorporation et la réorganisation des éléments mémorisés. C'est donc une aide quantitative et qualitative à l'apprentissage (Cherdieu et al. 2017). Par ailleurs, Mazza et al. (2016), montrent que s'il y a une période de sommeil entre 2 apprentissages d'une même leçon, celle-ci est mieux retenue. En effet, ils ont étudié la consolidation de la mémoire de 40 participants en évaluant leur temps nécessaire à retenir une leçon (vocabulaire d'une langue étrangère), ceci chez des individus ayant appris la leçon le matin, et répété le

soir même, et d'autres qui ont appris le soir et répété le lendemain matin. Ils constatent que pour ces derniers, c'est-à-dire les personnes ayant une eu période de sommeil entre les 2 apprentissages, ils avaient besoin de 2 fois moins de pratique pour retenir mais également avaient une meilleure mémoire à long terme. Dormir entre 2 apprentissages/révisions d'une même leçon est donc une bonne stratégie pour les étudiants. Il est ainsi primordial pour les étudiants de bénéficier d'un bon sommeil. Des conseils peuvent être apportés :

- Dormir suffisamment, dans une chambre calme, à l'obscurité et fraîche. Ecouter son corps
- Adopter des horaires réguliers de coucher et lever pour favoriser une synchronisation
- Privilégier un coucher calme comme la lecture et éviter les écrans
- Diner léger en favorisant les sucres lents et en bannissant les boissons excitantes
- Faire une sieste de 20 minutes si nécessaire
- Eviter les somnifères
- Pratiquer une activité sportive régulière en évitant le soir
- Réduire le stress et l'anxiété. Dresser une liste des choses à faire pour le lendemain pour diminuer les pensées intrusives

De nombreux compléments alimentaires peuvent être proposés pharmacien pour favoriser le sommeil et réduire la nervosité. Nombreux contiennent des plantes sédatives, la phytothérapie paraît effectivement une bonne alternative (Hennebelle et al., 2007). Parmi celles-ci, que l'on peut utiliser seules ou en mélange en tisane :

- La valériane (du latin *valere* : bien se porter) *Valeriana officinalis*. On utilise les organes souterrains séchés. Son activité, incertaine, agirait sur les récepteurs GABA. Une étude a montré qu'un extrait hydroalcoolique à 70% de racine provoque chez le rat un raccourcissement significatif du délai d'endormissement. Ses principes actifs sont les sesquiterpènes et les valépotriates.
- La passiflore *Passiflora incarnata*. On utilise les parties aériennes séchées. Elle contient des alcaloïdes sédatifs et anxiolytiques, comme les harmanes.
- L'aubépine *Crataegus monogyna*. C'est un sédatif cardiaque léger, qui contient des flavonoïdes. La partie utilisée est les fleurs séchées.
- Le houblon *Humulus lupulus*. Les principes actifs sont les humulones et lupulones, issues des inflorescences femelles que l'on peut faire infuser. Le houblon contient également des flavonoïdes (xanthohumol) qui participeraient à l'action sédatrice via ses interactions avec les voies GABAergiques.
- L'eschscholtzia *Eschscholtzia californica*. On utilise les parties aériennes fleuries séchées. Des études ont montré son action sédatrice et anxiolytique chez la souris avec un extrait hydroalcoolique à 60%. Ses effets sont attribués à ses alcaloïdes (telle la N-méthyl-laurotétanine) qui auraient une action sur les récepteurs sérotoninergiques

Pratique sportive

De nombreuses études démontrent que l'activité physique améliore les fonctions cognitives. Hötting et Röder (2013), suggèrent que l'exercice physique peut faciliter la neuroplasticité ce qui améliore la capacité d'un individu à répondre à de nouvelles adaptations comportementales. La neuroplasticité induit des changements

dans la libération des neurotransmetteurs, ce qui conduit à des modifications structurelles dans le cortex cérébral (formation ou réorganisation de synapses). Ces changements vont alors influencer sur les capacités cognitives. De plus, Ji et al. (2017), ont étudié l'influence de la pratique sportive sur la mémoire visuo-spatiale. Cinquante-six étudiants, séparés en 2 groupes : l'un faisant beaucoup de sport, et l'autre peu, ont ainsi réalisé des tâches de mémorisation visuospatiale à court terme. La pratique sportive était évaluée selon le questionnaire IPAQ « international physical activity questionnaire », qui donne un score en MET « metabolic equivalent task ». Il en résulte que ceux pratiquant le sport (>3000 MET /semaine) avaient un score au test significativement plus élevé que ceux ayant une faible activité physique (<3000 MET /semaine), et un temps de réalisation plus court. Ainsi, l'activité physique améliorerait la mémorisation visuospatiale, le stockage à court terme et la rotation mentale d'objets.

Enfin, nous l'avons vu, le sport influence le sommeil, mais à condition qu'il soit bien géré, c'est-à-dire pratiqué le matin. Chahine et al. (2017) ont comparé la qualité du sommeil (par questionnaires) de 80 étudiants sédentaires et de 80 étudiants pratiquant un sport en matinée, afin de trouver des liens avec des variations des taux hormonaux (par des échantillons de salive). Les résultats montrent que chez les étudiants qui n'ont pas de troubles de sommeil et pratiquant le sport matinal, une corrélation a été retrouvée entre la mélatonine et le cortisol (deux hormones impliquées respectivement dans le sommeil et l'éveil (ou stress)) le matin et le soir. Autrement dit, le cortisol consommé le matin sous l'effet du sport permettrait une augmentation des taux de mélatonine le soir ce qui faciliterait le sommeil. Ainsi, l'exercice physique pratiqué le matin possède un impact positif sur le sommeil et sa qualité. De ce fait la pratique sportive régulière doit être incitée par le pharmacien à ses patients.

Méditation et yoga

Il est aujourd'hui scientifiquement prouvé que le yoga et la méditation ont des effets sur le cerveau. Ils font partie de la médecine intégrative. Il est démontré qu'une demi-heure de méditation par jour pendant 2 mois diminue significativement l'anxiété et la dépression. Cela diminue les pensées négatives qui sont sources d'insomnies. Enfin la méditation ou le yoga améliorent la cognition. En effet, 20 minutes de yoga par jour stimulent les fonctions cérébrales.

L'activité mentale positive libère des neuromédiateurs à effets bienfaisants (tels que les endorphines, la sérotonine), ce qui a pour conséquence de rééquilibrer le duo frein/accélérateur. L'accélérateur correspond au système sympathique, qui est activé lors d'un stress : le rythme cardiaque, respiratoire, et le taux de cortisol synthétisé par l'hypothalamus augmentent. Lorsque le système sympathique est trop sollicité, il reste activé, il y a alors trop de cortisol libéré, ce qui conduit à un excès de stress. Le frein, lui, est représenté par le système parasympathique. Celui-ci amène à une libération d'hormones telles que les endorphines, réconfortantes et antidouleur. Ainsi, l'activité mentale inhibe le système sympathique (accélérateur) et active le système parasympathique (frein) (Sciences et avenir, 2017).

Ces pratiques psychocorporelles ont par ailleurs des effets sur l'expression des gènes (Buric et al. 2017). Premièrement, ces auteurs montrent que la protéine NF- κ B (nuclear factor kappa B) était activée par système sympathique lorsqu'un individu est soumis à un stress chronique et qu'il a une expression réduite chez les pratiquants de méditation. NF- κ B est un facteur de transcription impliqué dans les phénomènes anti-apoptotiques, immunitaires et de stress cellulaires. Deuxièmement, la pratique de yoga augmente le taux de GABA qui est un neurotransmetteur inhibiteur du système

nerveux central. Après 1 heure de pratique sa concentration augmente dans le thalamus, ayant pour conséquence un effet anxiolytique. Enfin, il est à noter que le volume de matière grise dans le cortex cérébral est hétérogène, il varie, se modifie lorsque que l'on pratique le yoga. Il est ainsi plus élevé dans l'hypothalamus (lieu de la mémoire) et plus faible dans l'amygdale (lieu de l'anxiété). Après 3 mois de yoga, significativement moins de cortisol est sécrété par l'hypothalamus.

Outre le fait de diminuer le risque de pathologies chroniques, ces méthodes alternatives de la médecine intégrative donne plus d'énergie et de confiance en soi, ce qui est recherché et bénéfique pour les étudiants.

2.2. Autres neuroenhancers

De nombreuses substances vendues sans ordonnance peuvent être conseillées par le pharmacien ou achetées par le patient lui-même. Parmi celles-ci, les vitamines, le ginkgo ou les comprimés à base de caféine sont mises en avant pour améliorer les performances cognitives.

Le ginkgo

Le ginkgo biloba, ou arbre aux quarante écus, caractérisé par ses feuilles bilobées à la couleur jaune d'or en automne, est une des plus anciennes familles d'arbres au monde, originaire de Chine. Ce n'est qu'en 1771 qu'un médecin l'introduisit en Europe, afin de l'utiliser en ornementation et en thérapeutique.

En plus des acides aminés, caroténoïdes et polyphénols qui confère entre autres à la plante une action antioxydante, les feuilles sèches du Ginkgo contiennent environ 1 % de flavonoïdes, et des terpènes lactoniques comme le ginkgolide et

bilobalide (figure 11), qui sont les principaux principes actifs. Le ginkgo est un protecteur de la membrane vasculaire. Il a une action sur le tonus vasculaire via les prostaglandines. De plus, il inhibe l'agrégation plaquettaire et diminue la perméabilité vasculaire. Les ginkgolides et les bilobalides protègent contre l'hypoxie cérébrale en limitant la formation de thrombus, et en s'opposant à l'action des phospholipides. C'est de ce fait qu'il est utilisé chez les personnes souffrant d'insuffisance veineuse, mais il est aussi réputé pour augmenter la mémoire et la concentration, et donc vendu comme complément alimentaire en pharmacie dans ce but. Ghedira et al. (2012), ont rapporté qu'une dose de 160mg d'extrait de ginkgo améliore les performances intellectuelles et qu'une dose quotidienne de 120mg sur 12 semaines améliore la mémoire. Il existe par ailleurs une amélioration de la plasticité et de l'excitabilité des synapses. Une étude parue en 2016, dans laquelle 27 volontaires sains ont pu tester les effets du ginkgo versus placebo viennent corroborer ces résultats. Ils ont reçu une gélule de 60mg de ginkgo biloba par jour qui contenait 24% de flavonoïdes et les chercheurs ont mesuré leur vigilance et leur mémoire à court terme. Les résultats montrent que le ginkgo a un effet positif sur les performances cognitives. En effet, les personnes ayant été traitées avec cette plante présentent une vigilance et une mémoire à court terme augmentée par rapport aux personnes ayant reçu le placebo (Al-Kuraishy 2016) . Cependant ces résultats ne sont pas confirmés par d'autres chercheurs qui affirment que la prise de ginkgo biloba, n'augmente ni les capacités de vigilance ni la mémoire (Franke et al. 2014). Il semble toutefois dépourvu d'effets secondaires.

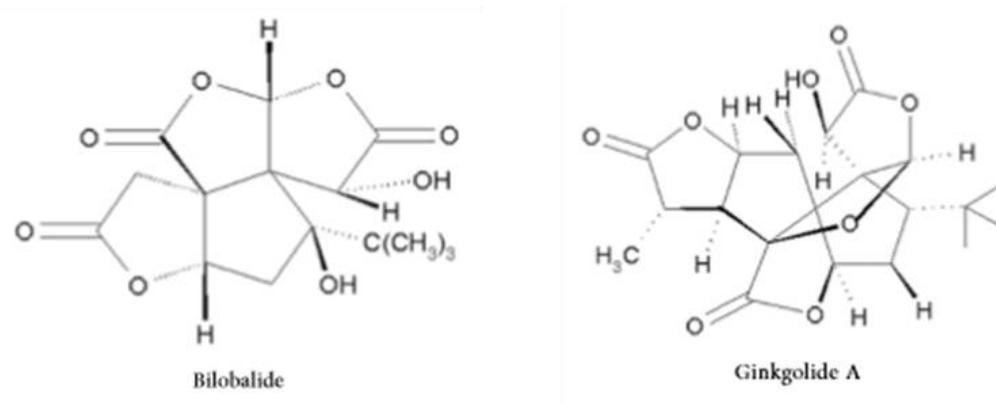


Figure 11 : le ginkgolide et le bilobalide : 2 terpènes comme principes actifs du ginkgo biloba

Il existe plusieurs formes vendues en pharmacie, au rayon phytothérapie :

- gélules
- solution buvable

Dans les deux cas, ce sont des extraits standardisés de 120 à 240mg, administrés quotidiennement. Ceux-ci contiennent environ 25% de flavonoïdes et 5 % de terpènes lactoniques (Vidal).

Les comprimés à base de caféine

Outre l'absorption de café, la caféine peut être utilisée sous différentes formes : comprimés, boissons énergisantes.

La caféine fait partie de la famille chimique des méthylxanthines, qui augmente la transmission dopaminergique dans le noyau accubens. Elle exerce son action psychostimulante en inhibant les récepteurs à l'adénosine qui ont pour fonction de provoquer une sédation via le GABA (Costentin 2010).

Des études montrent qu'avec consommation de caféine, le temps de réaction est réduit et la vigilance augmentée. Ces effets sont d'autant plus forts que la personne

est en manque de sommeil. Concernant les effets sur les capacités cognitives comme une augmentation de mémoire, il ne semble pas y avoir d'effets significatifs chez le sujet sain, alors que les capacités cognitives (vigilance, concentration...) seraient augmentées chez le sujet privé de sommeil. Notons que ces effets chez ces derniers seraient d'après ces auteurs similaires aux effets du modafinil et du méthylphénidate (Franke et al. 2014).

L'abus de caféine peut avoir de nombreux effets secondaires tels une tachycardie, une hypertension et une dilatation bronchique voire des hallucinations s'il y a trop grande privation de sommeil.

En pharmacie on peut trouver le fameux guronsan®. Il est présenté sous forme de comprimés effervescents, composé de 50mg de caféine, 500mg d'acides ascorbiques et de 400mg de glucuronamide, et indiqué en cas d'asthénie fonctionnelle comme traitement d'appoint, à dose d'un comprimé le matin et un à midi (Vidal). Il est recommandé de ne pas en abuser au risque d'effets délétères.

CONCLUSION GENERALE

Pour rester performant dans une société qui semble en demander toujours plus, pour apprendre davantage de notions en vue d'un examen quand le temps ou la motivation manquent, ou encore pour répondre à un stress pénalisant que l'on s'est imposé, certains ont recours à des substances médicamenteuses, dans le but d'améliorer leurs fonctions cognitives. Aussi appelée neuroenhancement, cette pratique est grandissante dans la société, notamment chez les étudiants. Celle-ci peut être assimilée à un dopage intellectuel. Depuis quelques années, ce phénomène fait débat, et questionne sur des notions d'éthique.

Le méthylphénidate et le modafinil sont les 2 psychotropes les plus utilisés à cette fin. Ils agissent principalement en augmentant la concentration de dopamine dans la fente synaptique. Les étudiants américains semblent être les plus touchés par cette pratique (jusqu'à 20%), tandis qu'elle est assez peu courante chez les étudiants français (moins de 7%). Cela peut s'expliquer par les réglementations strictes de prescription et de délivrance, ainsi que la difficulté d'approvisionnement de ces psychotropes en France. C'est aussi pour cette raison que les personnes les plus concernées par cette pratique sont étudiants en médecine, se prescrivant eux-mêmes les médicaments. Par ailleurs, des difficultés à obtenir des données fiables et le peu d'études réalisées en France laisse suggérer des résultats sous-estimés. Les effets observés à court terme diffèrent selon les molécules et les études. Le méthylphénidate ne semble pas avoir d'effets bénéfiques sur la mémoire, mais aurait des conséquences néfastes sur la qualité du sommeil, et des effets secondaires, principalement cardiovasculaires. A contrario, le modafinil, dépourvu quant à lui d'effets secondaires,

améliorerait les fonctions cognitives, notamment quand l'individu est privé de sommeil. Dans tous les cas, un effet placebo est à suspecter. De futures études devront être réalisées pour déterminer la fiabilité de ces hypothèses, nécessitant des expérimentations plus poussées pour évaluer le réel impact sur les fonctions cognitives. Sur le long terme, outre la dépendance, les effets sont encore inconnus mais les risques pour l'individu et la société restent probables. Les études en cours sur cette pratique et le phénomène lui-même sont donc à surveiller de près.

Enfin, le peu d'effets bénéfiques accordés à ces molécules sur l'amélioration cognitive et les risques pour la santé qu'elles laissent augurer sont autant d'arguments que l'on peut avancer pour dissuader l'étudiant d'en faire usage à cette fin. La prévention est une des missions du pharmacien qu'il se doit d'exercer, tout comme le conseil. A un étudiant formulant le souhait d'obtenir une substance l'aidant dans ses difficultés rencontrées lors de périodes d'examens, le pharmacien peut alors lui proposer quelques solutions alternatives plus adéquates : phytothérapie, compléments alimentaires... accompagnées de conseils, hygiéno-diététiques par exemple.

Bibliographie

Articles scientifiques

- Al-Kuraishy, Hayder M. 2016. « Central Additive Effect of Ginkgo Biloba and Rhodiola Rosea on Psychomotor Vigilance Task and Short-Term Working Memory Accuracy ». *Journal of Intercultural Ethnopharmacology* 5 (1): 7-13. <https://doi.org/10.5455/jice.20151123043202>.
- Allaert, F. -A., S. Courau, et A. Forestier. 2016. « Étude observationnelle de l'effet d'une supplémentation en magnésium, probiotiques et vitamines sur le stress psychologique et de sa rémanence à un mois ». *Nutrition Clinique et Métabolisme* 30 (2): 109. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2016.04.010>.
- Baertschi, Bernard. 2015. « Human enhancement : les principaux enjeux éthiques, Human Enhancement : The Major Ethical Stakes Involved ». *Revue d'éthique et de théologie morale*, n° 286 (septembre): 9-23.
- Battleday, R. M., et A. -K. Brem. 2015. « Modafinil for cognitive neuroenhancement in healthy non-sleep-deprived subjects: A systematic review ». *European Neuropsychopharmacology* 25 (11): 1865-81. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.07.028>.
- Ben Amar, Mohamed. 2007. « Les psychotropes criminogènes ». *Criminologie* 40 (1): 11-30. <https://doi.org/10.7202/016013ar>.
- Bray, Christopher L., Kevin S. Cahill, Joseph T. Oshier, Carmen S. Peden, Douglas W. Theriaque, Terence R. Flotte, et Peter W. Stacpoole. 2004. « Methylphenidate Does Not Improve Cognitive Function in Healthy Sleep-Deprived Young Adults ». *Journal of Investigative Medicine* 52 (3): 192-201. <https://doi.org/10.1136/jim-52-03-34>.
- Brito, G. V. 2015. « Evidence for the off-label use of Methylphenidate for Cognitive Enhancement in Healthy individuals ». *Value in Health* 18 (3): A126. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2015.03.734>.
- Brukamp, Kirsten, et Dominik Gross. 2012. « Neuroenhancement - A Controversial Topic in Contemporary Medical Ethics ». <https://doi.org/10.5772/35001>.
- Buric, Ivana, Miguel Farias, Jonathan Jong, Christopher Mee, et Inti A. Brazil. 2017. « What Is the Molecular Signature of Mind–Body Interventions? A Systematic

- Review of Gene Expression Changes Induced by Meditation and Related Practices ». *Frontiers in Immunology* 8.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00670>.
- Busardò, Francesco Paolo, Chrystalla Kyriakou, Luigi Cipolloni, Simona Zaami, et Paola Frati. 2016. « From Clinical Application to Cognitive Enhancement: The Example of Methylphenidate ». *Current Neuropharmacology* 14 (1): 17.
<https://doi.org/10.2174/1570159X13666150407225902>.
- Chahine, Krystel, Khadija Ajami, Dima Kayal, Antoine El Khoury, et Ramez Chahine. 2017. « Bienfaits de l'activité physique matinale sur le sommeil des étudiants : élévation du rapport mélatonine/cortisol nocturne ». *Médecine du Sommeil*, SI: 14/1 - Mars 2017 - Congrès du Sommeil novembre 2016, 14 (1): 39.
<https://doi.org/10.1016/j.msom.2017.01.063>.
- Cherdieu, Méline, Rémy Versace, Amandine E. Rey, Guillaume T. Vallet, et Stéphanie Mazza. 2017. « Sleep on your memory traces: How sleep effects can be explained by Act-In, a functional memory model ». *Sleep Medicine Reviews*, septembre. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2017.09.001>.
- Claussen, Catherine, Samuel Chong, et Nachum Dafny. 2012. « Selective Bilateral Lesion to Caudate Nucleus Modulates the Acute and Chronic Methylphenidate Effects ». *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior* 101 (2): 208.
<https://doi.org/10.1016/j.pbb.2012.01.002>.
- Clegg-Kraynok, Megan M., Amanda L. McBean, et Hawley E. Montgomery-Downs. 2011. « Sleep quality and characteristics of college students who use prescription psychostimulants nonmedically ». *Sleep Medicine* 12 (6): 598-602. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.01.012>.
- Costentin, J. 2010. « Principaux effets neurotropes et psychotropes des méthylxanthines (caféine, théophylline, théobromine, paraxanthine) ». *PSN* 8 (4): 182-86. <https://doi.org/10.1007/s11836-010-0141-z>.
- Cruz, Sheena, Stephanie Sumstine, Jocelyne Mendez, et Niloofar Bavarian. 2017. « Health-compromising practices of undergraduate college students: Examining racial/ethnic and gender differences in characteristics of prescription stimulant misuse ». *Addictive Behaviors*.
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306460317300163>.
- Fernández, Alejandro, Franco Mascayano, Walter Lips, Andrés Painel, Jonathan Norambuena, et Eva Madrid. 2015. « Effects of modafinil on attention

- performance, short-term memory and executive function in university students: a randomized trial ». *Medwave* 15 (05).
<https://doi.org/10.5867/medwave.2015.05.6166>.
- Fond, Guillaume, Martine Gavaret, Christophe Vidal, Lore Brunel, Jean-Pierre Riveline, Jean-Arthur Micoulaud-Franchi, et Philippe Domenech. 2016. « (Mis)Use of Prescribed Stimulants in the Medical Student Community: Motives and Behaviors: A Population-Based Cross-Sectional Study ». *Medicine* 95 (16). <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003366>.
- Franke, Andreas G., Christiana Bagusat, Sebastian Rust, Alice Engel, et Klaus Lieb. 2014. « Substances Used and Prevalence Rates of Pharmacological Cognitive Enhancement among Healthy Subjects ». *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 264 (1): 83-90. <https://doi.org/10.1007/s00406-014-0537-1>.
- Franke, Andreas G., Patrik Gränsmark, Alexandra Agricola, Kai Schühle, Thilo Rommel, Alexandra Sebastian, Harald E. Balló, et al. 2017. « Methylphenidate, Modafinil, and Caffeine for Cognitive Enhancement in Chess: A Double-Blind, Randomised Controlled Trial ». *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 27 (3): 248-60.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.01.006>.
- Ghedira, K., P. Goetz, et R. Le Jeune. 2012. « Ginkgo biloba (Ginkgoaceae) : ginkgo ». *Phytothérapie* 10 (3): 194-201. <https://doi.org/10.1007/s10298-012-0710-5>.
- Goffette, Jérôme. 2008. « Psychostimulants : au-delà de l'usage médical, l'usage anthropotechnique ». *Drogues, santé et société*; 7 (1): 91-126. <https://doi.org/10.7202/019620ar>.
- Helmer, S. M., C. R. Pischke, G. Van Hal, B. Vriesacker, R. C. Dempsey, Y. Akvardar, F. Guillen-Grima, F. Salonna, C. Stock, et H. Zeeb. 2016. « Personal and perceived peer use and attitudes towards the use of nonmedical prescription stimulants to improve academic performance among university students in seven European countries ». *Drug and Alcohol Dependence* 168 (novembre): 128-34.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.08.639>.

- Hennebelle, T., S. Sahpaz, et F. Bailleul. 2007. « Plantes sédatives : évaluation pharmacologique et clinique ». *Médecine du Sommeil, Alimentation et sommeil*, 4 (13): 4-14. [https://doi.org/10.1016/S1769-4493\(07\)70029-8](https://doi.org/10.1016/S1769-4493(07)70029-8).
- Hildt, Elisabeth, Klaus Lieb, Christiana Bagusat, et Andreas G. Franke. 2015. « Reflections on Addiction in Students Using Stimulants for Neuroenhancement: A Preliminary Interview Study ». *BioMed Research International* 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/621075>.
- Hötting, Kirsten, et Brigitte Röder. 2013. « Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition ». *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, CNTRICS: Modeling psychosis related cognition in animal systems to enhance translational research + Life-Span Plasticity of Brain and Behavior: A Cognitive Neuroscience Perspective, 37 (9, Part B): 2243-57. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.04.005>.
- Ji, Qingchun, Yingying Wang, Wei Guo, et Chenglin Zhou. 2017. « Contribution of Underlying Processes to Improved Visuospatial Working Memory Associated with Physical Activity ». *PeerJ* 5: e3430. <https://doi.org/10.7717/peerj.3430>.
- Kim, Min Woo, Noman Bin Abid, Myeong Hoon Jo, Min Gi Jo, Gwang Ho Yoon, et Myeong Ok Kim. 2017. « Suppression of Adiponectin Receptor 1 Promotes Memory Dysfunction and Alzheimer's Disease-like Pathologies ». *Scientific Reports* 7 (1): 12435. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12632-9>.
- Larrieu, Peggy. 2017. « Recours aux techniques biomédicales en vue de « neuro-amélioration » chez la personne non malade : enjeux éthiques, Resort to biomedical techniques with the aim of “neuro-improvement” by non-diseased person: ethical issues ». *Droit, Santé et Société*, n° 2 (juin): 13-24.
- Le Dévédec, Nicolas, et Fany Guis. 2013. « L'humain augmenté, un enjeu social ». *SociologieS*, novembre. <https://sociologies.revues.org/4409>.
- Le Quintrec, T., D. Penneau-Fontbonne, F. Garnier, et S. Fanello. 2013. « Suivi médical des étudiants en troisième année de diplômes d'études supérieures (DES) de médecine ». *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement* 74 (4): 369-79. <https://doi.org/10.1016/j.admp.2013.06.010>.
- Lengvenytė, A., et R. Strumila. 2016. « Do medical students use cognitive enhancers to study? Prevalence and correlates from lithuanian medical students sample ». *European Psychiatry*, Abstracts of the 24rd European Congress of

- Psychiatry, 33, Supplement (mars): S304.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.01.1041>.
- Mache, Stefanie, Patrick Eickenhorst, Karin Vitzthum, Burghard F. Klapp, et David A. Groneberg. 2012. « Cognitive-Enhancing Substance Use at German Universities: Frequency, Reasons and Gender Differences ». *Wiener Medizinische Wochenschrift (1946)* 162 (11-12): 262-71.
<https://doi.org/10.1007/s10354-012-0115-y>.
- Maher, Brendan. 2008. « Poll Results: Look Who's Doping ». *Nature News* 452 (7188): 674-75. <https://doi.org/10.1038/452674a>.
- Maier, Larissa J., Severin Haug, et Michael P. Schaub. 2015. « The importance of stress, self-efficacy, and self-medication for pharmacological neuroenhancement among employees and students ». *Drug and Alcohol Dependence* 156 (novembre): 221-27.
<https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.09.012>.
- Maier, Larissa J., Matthias E. Liechti, Fiona Herzig, et Michael P. Schaub. 2013. « To Dope or Not to Dope: Neuroenhancement with Prescription Drugs and Drugs of Abuse among Swiss University Students ». *PLoS ONE* 8 (11).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077967>.
- Marra, Donata. 2012. « Performance, apprentissage et santé des étudiants, The performance, learning and health of students ». *Les Tribunes de la santé*, n° 35 (juillet): 51-56.
- Marsh, Sarah. 2017. « Universities Must Do More to Tackle Use of Smart Drugs, Say Experts ». *The Guardian*, 10 mai 2017, sect. Education.
<http://www.theguardian.com/education/2017/may/10/universities-do-more-tackle-smart-drugs-say-experts-uk-exams>.
- Mazanov, Jason, Matthew Dunn, James Connor, et Mai-Lee Fielding. 2013. « Substance use to enhance academic performance among Australian university students ». *Performance Enhancement & Health* 2 (3): 110-18.
<https://doi.org/10.1016/j.peh.2013.08.017>.
- Mazza, Stéphanie, Emilie Gerbier, Marie-Paule Gustin, Zumrut Kasikci, Olivier Koenig, Thomas C. Toppino, et Michel Magnin. 2016. « Relearn Faster and Retain Longer: Along With Practice, Sleep Makes Perfect ». *Psychological Science* 27 (10): 1321-30. <https://doi.org/10.1177/0956797616659930>.

- Michaëlsson, Karl, Alicja Wolk, Sophie Langenskiöld, Samar Basu, Eva Warensjö Lemming, Håkan Melhus, et Liisa Byberg. 2014. « Milk Intake and Risk of Mortality and Fractures in Women and Men: Cohort Studies ». *BMJ* 349 (octobre): g6015. <https://doi.org/10.1136/bmj.g6015>.
- Mommaerts, Jean-Luc, Gerlinde Beerens, Lieve Van den Block, Eric Soetens, Sandrina Schol, Erwin Van De Vijver, et Dirk Devroey. 2013. « Influence of Methylphenidate Treatment Assumptions on Cognitive Function in Healthy Young Adults in a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial ». *Psychology Research and Behavior Management* 6: 65. <https://doi.org/10.2147/PRBM.S47526>.
- Munro, Bailey A., Lisa L. Weyandt, Marisa E. Marraccini, et Danielle R. Oster. 2017. « The relationship between nonmedical use of prescription stimulants, executive functioning and academic outcomes ». *Addictive Behaviors* 65 (février): 250-57. <https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2016.08.023>.
- Pauw, Emilie de. 2012. « Chapitre 5. Le « dopage cognitif » : signification et enjeux, “Cognitive doping” : meaning and stakes ». *Journal International de Bioéthique* 22 (3): 78-92.
- pharmacies.fr, Le Moniteur des. s. d. « Les gélules placebo À la Pharmacopée européenne - Porphyre n° 442 du 01/05/2008 - Revues ». Le Moniteur des pharmacie.fr. Consulté le 23 septembre 2017. <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/porphyre/article/n-442/les-gaclules-placebo-a-la-pharmacopace-europacenne.html>.
- Poulin, Christiane. 2007. « From Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder to Medical Stimulant Use to the Diversion of Prescribed Stimulants to Non-Medical Stimulant Use: Connecting the Dots ». *Addiction* 102 (5): 740-51. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2007.01758.x>.
- Rabiner, David L., Arthur D. Anastopoulos, E. Jane Costello, Rick H. Hoyle, Sean Esteban McCabe, et H. Scott Swartzwelder. 2009. « Motives and Perceived Consequences of Nonmedical ADHD Medication Use by College Students: Are Students Treating Themselves for Attention Problems? » *Journal of Attention Disorders* 13 (3): 259-70. <https://doi.org/10.1177/1087054708320399>.
- Ragan, C. Ian, Imre Bard, et Iliana Singh. 2013. « What should we do about student use of cognitive enhancers? An analysis of current evidence ».

- Neuropharmacology*, Cognitive Enhancers: molecules, mechanisms and minds, 64 (janvier): 588-95. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.06.016>.
- Randall, Delia C., John M. Shneerson, Komal K. Plaha, et Sandra E. File. 2003. « Modafinil Affects Mood, but Not Cognitive Function, in Healthy Young Volunteers ». *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 18 (3): 163-73. <https://doi.org/10.1002/hup.456>.
- Rantucci, M. 2008. *Le dialogue pharmacien patient*. Pro-Officina. p 2, 13, 18, 27, 87, 89.
- Rasch, Björn, et Jan Born. 2013. « About Sleep's Role in Memory ». *Physiological Reviews* 93 (2): 681. <https://doi.org/10.1152/physrev.00032.2012>.
- Repantis, Dimitris, Peter Schlattmann, Oona Laisney, et Isabella Heuser. 2010. « Modafinil and methylphenidate for neuroenhancement in healthy individuals: A systematic review ». *Pharmacological Research* 62 (3): 187-206. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2010.04.002>.
- Sahu, Surajit, Hina Kauser, Koushik Ray, Krishna Kishore, Sanjeev Kumar, et Usha Panjwani. 2013. « Caffeine and modafinil promote adult neuronal cell proliferation during 48h of total sleep deprivation in rat dentate gyrus ». *Experimental Neurology* 248 (Supplement C): 470-81. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2013.07.021>.
- Salek, R. Layla, Catherine M. Claussen, Adriana Pérez, et Nachum Dafny. 2012. « Acute and chronic methylphenidate alters prefrontal cortex neuronal activity recorded from freely behaving rats ». *European Journal of Pharmacology* 679 (1): 60-67. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2012.01.009>.
- Santacroce, R., F. Sarchione, O. Corazza, M. Lupi, E. Cinosi, M. Di Giannantonio, et G. Martinotti. 2016. « The art of being smart: cognitive enhancement in a population of Italian university students ». *European Neuropsychopharmacology*, Abstracts of the 29th ECNP Congress, 26 (octobre): S697-98. [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(16\)31829-6](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(16)31829-6).
- Sargant, William, et J. M. Blackburn. 1936. « THE EFFECT OF BENZEDRINE ON INTELLIGENCE SCORES ». *The Lancet*, Originally published as Volume 2, Issue 5911, 228 (5911): 1385-87. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)75148-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)75148-8).
- Schaaf, Marieke E. van der, Sean J. Fallon, Niels ter Huurne, Jan Buitelaar, et Roshan Cools. 2013. « Working Memory Capacity Predicts Effects of

- Methylphenidate on Reversal Learning ». *Neuropsychopharmacology* 38 (10): 2011. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.100>.
- Schelle, Kimberly J., Bas M. J. Olthof, Wesley Reintjes, Carsten Bundt, Joyce Gusman-Vermeer, et Anke C. C. M. van Mil. 2015. « A Survey of Substance Use for Cognitive Enhancement by University Students in the Netherlands ». *Frontiers in Systems Neuroscience* 9. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00010>.
- Schermer, M. 2008. « On the Argument That Enhancement Is “Cheating” ». *Journal of Medical Ethics* 34 (2): 85-88. <https://doi.org/10.1136/jme.2006.019646>.
- Shanks, Ryan A., Jordan M. Ross, Hillary H. Doyle, Amanda K. Helton, Brittany N. Picou, Jordyn Schulz, Chris Tavares, Sarah Bryant, Bryan L. Dawson, et Steven A. Lloyd. 2015. « Adolescent exposure to cocaine, amphetamine, and methylphenidate cross-sensitizes adults to methamphetamine with drug- and sex-specific effects ». *Behavioural Brain Research* 281 (mars): 116-24. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.12.002>.
- Smith, M. Elizabeth, et Martha J. Farah. 2011. « Are Prescription Stimulants “Smart Pills”? : The Epidemiology and Cognitive Neuroscience of Prescription Stimulant Use by Normal Healthy Individuals ». *Psychological Bulletin* 137 (5): 717. <https://doi.org/10.1037/a0023825>.
- Thannickal, Thomas C., Robert Y. Moore, Robert Nienhuis, Lalini Ramanathan, Seema Gulyani, Michael Aldrich, Marsha Cornford, et Jerome M. Siegel. 2000. « Reduced Number of Hypocretin Neurons in Human Narcolepsy ». *Neuron* 27 (3): 469-74. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)00058-1](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)00058-1).
- Tsanov, Marian, Declan G. Lyons, Sally Barlow, Rodrigo E. González Reyes, et Shane M. O'Mara. 2010. « The psychostimulant modafinil facilitates water maze performance and augments synaptic potentiation in dentate gyrus ». *Neuropharmacology* 59 (1–2): 9-19. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2010.03.010>.
- Urban, Kimberly R., et Wen-Jun Gao. 2014. « Performance enhancement at the cost of potential brain plasticity: neural ramifications of nootropic drugs in the healthy developing brain ». *Frontiers in systems neuroscience* 8: 38.
- Vargo, Elisabeth J., et Andrea Petróczi. 2016. « “It Was Me on a Good Day”: Exploring the Smart Drug Use Phenomenon in England ». *Frontiers in Psychology* 7. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00779>.

Wittchen, H. U., F. Jacobi, J. Rehm, A. Gustavsson, M. Svensson, B. Jönsson, J. Olesen, et al. 2011. « The Size and Burden of Mental Disorders and Other Disorders of the Brain in Europe 2010 ». *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 21 (9): 655-79.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.07.018>.

Livres et revues

- Bear et al, Neurosciences, à la découverte du cerveau, 2007, 3^{ème} édition Pradel, p760, 761, 763, 538, 620, 625, 668
- Durand et Le Jeune, Guide pratique des médicaments, 2015, 34^{ème} édition, Dorosz.
- E Kleinpeter, L'humain augmenté, 2013, CNRS édition, p31.
- F baud et R Garnier, Toxicologie clinique, 2017, Lavoisier medecine 6^e édition, p298, 301
- Initiation à la connaissance du médicament, 2001, 2^e édition Vernazobres-Grego, p36, 37
- INSERM, Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances, collection expertise collective, Paris, 2012. P 271,273
- JC Saint Onge, Tous fous ? 2013, édition écosociété, p30, 34, 77, 201.
- JM Lecerf et JL Schlienger, Nutrition préventive et thérapeutique, 2016, édition Elsevier Masson, p18, 79, 91, 112
- Landry Y et Gies JP, Pharmacologie, des cibles à la thérapeutique, 3^e édition, Dunod, 2014, p 323
- M Habib, Bases neurobiologiques du comportement, Masson 3^{ème} édition, 1998, p184, 185, 194, 195, 163, 174, 176
- M Talbert, G Willoquet, R Gervais, Guide de pharmacie clinique, 4^e édition le moniteur des pharmacies, 2015, p1542, 1543
- Massol J, Martin P, Brion N, Ginest D, paille F, Prescriptions des psychotropes, APNET, Maloine, 2005, p50, 51, 53, 66, 94, 95
- P Laure, Dopage et société, 2000, Ellipses, p 148, 191

- P Laure, Le dopage, 1995, Presses universitaires de France, p16, 18, 19, 22, 26, 28, 30, 39, 124, 126, 175.
- P Petit, Précis de psychopharmacologie médicale, sauramps medical, 2011, p16, 117, 120, 121, 122
- Pascal Nouvel, II. La puissance, Presses Universitaires de France « Histoire des amphétamines », 2009, p. p1, 29, 30, 31,32
- PM Lledo, Le cerveau, la machine et l'humain, 2017, édition Odile Jacob, p33.
- Sciences et avenir, comment l'esprit guérit le corps, Aout 2017, N°846.

Sitographie

- « Documents de la Liste des interdictions ». 2014. Agence mondiale antidopage. 22 juillet 2014. <https://www.wada-ama.org/fr/ressources/science-medecine/documents-de-la-liste-des-interdictions>.
- « Ginkgo - EurekaSanté par VIDAL ». s. d. EurekaSanté. Consulté le 11 octobre 2017. <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/ginkgo-biloba.html>.
- « Haute Autorité de Santé - MODIODAL ». s. d. Consulté le 18 juillet 2017. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1188955/fr/modiodal.
- « La lutte contre le mésusage du médicament - Communications - Ordre National des Pharmaciens ». s. d. Consulté le 27 juillet 2017. <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-cahiers-thematiques/La-lutte-contre-le-mesusage-du-medicament>.
- « La motivation des étudiants à l'université : mieux comprendre pour mieux agir - Innovation Pédagogique ». s. d. Consulté le 30 juillet 2017. <https://www.innovation-pedagogique.fr/article387.html>.
- « Les comportements de santé des jeunes - Analyses du Baromètre santé 2010 - Le sommeil des 15-30 ans - Sommeil-15-30-ans.pdf ». s. d. Consulté le 6 août 2017. <http://inpes.santepubliquefrance.fr/Barometres/barometre-sante-2010/comportement-sante-jeunes/pdf/Sommeil-15-30-ans.pdf>.
- « L'OVE : Observatoire de la vie étudiante / Accueil ». s. d. Consulté le 6 août 2017. <http://www.ove-national.education.fr/>.

- « Mémoire ». s. d. Consulté le 17 juillet 2017.
<https://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/memoire>.
- « Médicaments psychotropes - Synthèse des connaissances - OFDT ». s. d. Consulté le 19 juin 2017. <http://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/dez/medicaments-psychotropes/>.
- « Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». s. d. Consulté le 18 juillet 2017. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Methylphenidate-donnees-d-utilisation-et-de-securite-d-emploi-en-France-Point-d-Information>.
- « MODIODAL - EurekaSanté par VIDAL ». s. d. EurekaSanté. Consulté le 18 juillet 2017. <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp1375-MODIODAL.html>.
- « NI_MESR_13_10_283447.pdf ». s. d. Consulté le 4 février 2018.
https://cache.media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/2013/44/7/NI_MESR_13_10_283447.pdf.
- « OMS | Une personne sur quatre souffre de troubles mentaux ». s. d. WHO. Consulté le 4 février 2018.
http://www.who.int/whr/2001/media_centre/press_release/fr/.
- « Recours aux techniques biomédicales en vue de « neuro-amélioration » chez la personne non malade : enjeux éthiques | Comité Consultatif National d'Éthique ». s. d. Consulté le 21 juillet 2017. <http://www.ccne-ethique.fr/fr/publications/recours-aux-techniques-biomedicales-en-vue-de-neuro-amelioration-chez-la-personne-non#.WXHetOlpzIU>.
- « VIDAL - GURONSAN cp efferv - Synthèse ». s. d. Consulté le 15 octobre 2017.
<https://www.vidal.fr/Medicament/guronsan-7872.htm>.
- « VIDAL - RITALINE LP 10 mg gél LP - Pharmacocinétique ». s. d. Consulté le 27 juin 2017. https://www.vidal.fr/Medicament/ritaline_lp_10_mg_gel_lp-110680-pharmacocinetique.htm.



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

**VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

CONSOMMATION DE METHYLPHENIDATE ET DE MODAFINIL COMME DOPANT INTELLECTUEL CHEZ LES ETUDIANTS

Résumé

Le dopage est une pratique qui existe depuis longtemps. Désormais on peut l'observer dans des domaines autres que le sport. En effet, certains étudiants ont recours à des psychotropes pour améliorer leurs fonctions cognitives. C'est ce que l'on appelle le neuroenhancement, phénomène qui prend de l'ampleur et fait débat ces dernières années pour les questions éthiques qu'il soulève. Le méthylphénidate et le modafinil sont les deux psychotropes les plus utilisés. A court terme, le méthylphénidate n'aurait pas d'effets bénéfiques sur les fonctions cognitives et détériorerait le sommeil, tandis que le modafinil, dépourvu d'effets secondaires, améliorerait les fonctions cognitives. A long terme les effets ne sont pas encore connus, le seul risque avéré est la dépendance. Le pharmacien doit exercer ses missions de prévention quant à ce phénomène et peut proposer d'autres alternatives pharmaceutiques si besoin, accompagnées de conseils.

TITLE

CONSUMPTION OF METHYLPHENIDATE AND MODAFINIL AS AN INTELLECTUAL DOPANT AMONG STUDENTS

Summary

Doping practice has existed for a long time. Now we can observe it in domains other than sport. Indeed, some students use psychotropic drugs to improve their cognitive functions. This is known as neuroenhancement, a phenomenon that is growing and raising debate in recent years because of ethical questions. Methylphenidate and modafinil are the two most used psychotropic drugs. In the short term, methylphenidate would have no beneficial effects on cognitive function but impair sleep, while modafinil, devoid of side effects, would improve cognitive function. Long term effects are not yet known, the only proven risk being dependence. The pharmacist must carry out his prevention missions with regard to this phenomenon and may offer other pharmaceutical alternatives if necessary, accompanied by advices.

Mots-clés

Méthylphénidate, modafinil, étudiants, neuroenhancement.
