



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

2014

THESE n° 68

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le 19 juin 2014

par

Mlle DUSSURGEY Manon

Née le 15 Novembre 1990

A Sainte Foy les Lyon

LES PSYCHOSTIMULANTS, ENTRE MEDICAMENTS ET DOPANTS

JURY

M ZIMMER Luc, Professeur des Universités – Praticien hospitalier
M. BESANCON Roger, Maître de conférences des Universités
Mlle PONTVIANNE Laure, Pharmacien officinal

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

- Président de l'Université M. François-Noël GILLY
- Vice-Président du Conseil d'Administration M. Hamda BEN HADID
- Vice-Président du Conseil Scientifique M. Germain GILLET
- Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire M. Philippe LALLE

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

- UFR de Médecine Lyon Est Directeur : M. Jérôme ETIENNE
- UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux Directeur : Mme Carole BURILLON
- Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
- UFR d'Odontologie Directeur : M. Denis BOURGEOIS
- Institut des Techniques de Réadaptation Directeur : M. Yves MATILLON
- Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine Directeur : Mme Anne-Marie SCHOTT

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

- Faculté des Sciences et Technologies Directeur : M. Fabien DE MARCHI
- UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) Directeur : M. Yannick VANPOULLE
- Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon (ex ISTIL) Directeur : M. Pascal FOURNIER
- I.U.T. LYON 1 Directeur : M. Christophe VITON
- Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA) Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
- ESPE Directeur : M. Alain MOUGNIOTTE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
ISPB -Faculté de Pharmacie Lyon
Directrice : Madame la Professeure Christine VINCIGUERRA
Directeurs Adjointes : Madame S. BRIANCON, Monsieur P. LAWTON, Monsieur P.
NEBOIS
Madame S. SENTIS, Monsieur M. TOD

Directrice Administrative : Madame P. SILVEIRA

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE
GALENIQUE**

• **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr – HDR)
Monsieur Pierre TOULHOAT (Pr - PAST)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU)
Madame Christelle MACHON (AHU)

• **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)
Madame Françoise FALSON (Pr)
Monsieur Hatem FESSI (Pr)
Madame Joëlle BARDON (MCU - HDR)
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (MCU - HDR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Monsieur Fabrice PIROT (MCU - PH - HDR)
Monsieur Patrice SEBERT (MCU - HDR)

• **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Richard COHEN (PU – PH)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU – PH)
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

• **DROIT DE LA SANTE**

Monsieur François LOCHER (PU – PH)
Madame Valérie SIRANYAN (MCU - HDR)

• **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)
Madame Carole SIANI (MCU – HDR)

• **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

• **HYGIENE, NUTRITION, HYDROLOGIE ET ENVIRONNEMENT**

Madame Joëlle GOUDABLE (PU – PH)

- **DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Gilles AULAGNER (PU – PH)
Monsieur Daniel HARTMANN (Pr)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)
Monsieur François COMET (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU PAST)
Madame Pascale PREYNAT (MCU PAST)

- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule PAULTRE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**

Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU -HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**

Monsieur Roland BARRET (Pr)
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (MCU - HDR)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**

Madame Roselyne BOULIEU (PU – PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)
Madame Céline PRUNET-SPANO (MCU)
Madame Catherine RIOUFOL (MCU - PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**

Monsieur Jérôme GUITTON (PU – PH)
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU-PH)
Madame Léa PAYEN (MCU -HDR)

- **PHYSIOLOGIE**

Monsieur Christian BARRES (Pr)
Monsieur Daniel BENZONI (Pr)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Bernard RENAUD (Pr)
Monsieur Michel TOD (PU – PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU – PH)
Madame Bernadette ASTIER (MCU - HDR)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Monsieur Olivier CATALA (Pr PAST)
Monsieur Pascal THOLLOT (MCU PAST)
Madame Corinne FEUTRIER (MCU-PAST)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Jacques BIENVENU (PU – PH)
Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Cécile BALTER-VEYSSEYRE (MCU - HDR)
Monsieur Sébastien VIEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine TROUILLOT-VINCIGUERRA (PU - PH)
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)
Monsieur Olivier ROUALDES (AHU)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Patrick BOIRON (Pr)
Monsieur Jean FRENEY (PU – PH)
Madame Florence MORFIN (PU – PH)
Monsieur Didier BLAHA (MCU)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU)
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (MCU)
Madame Ghislaine DESCOURS (AHU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr - HDR)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (MCU – HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)
Monsieur Benoit DUMONT (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Monsieur Philippe LAWTON (Pr - HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Monsieur Patrice SEBERT (MCU – HDR)
Madame Valérie VOIRON (MCU - PAST)

- **Assistants hospitalo-universitaires sur plusieurs départements pédagogiques**

Madame Emilie BLOND
Madame Christelle MOUCHOUX
Madame Florence RANCHON

- **Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)**

Monsieur Eyad AL MOUAZEN 85^{ème} section
Monsieur Boyan GRIGOROV 87^{ème} section
Madame Mylène HONORAT 85^{ème} section
Monsieur Abdalah LAOUINI 85^{ème} section
Madame Marine CROZE 86^{ème} section

Pr : Professeur

PU-PH : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

PAST : Personnel Associé Temps Partiel

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier les *membres de mon jury* pour leur disponibilité et leurs conseils tout au long de mon travail.

Je tiens également à remercier,

Mes parents, pour m'avoir soutenue pendant ces six années, ainsi que le reste de ma famille. Merci à *Martine* pour la relecture attentive de ma thèse.

Mes amis, pour le partage de bons et de mauvais moments pendant ces six années, en particulier à *Marie*.

La *Pharmacie du Chêne*, pour m'avoir accompagnée durant ma formation. Merci pour leur gentillesse. Merci à *Laure* pour sa relecture et ses conseils.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	7
LISTES DES SIGLES ET DES ABREVIATIONS	14
LISTE DES TABLEAUX	15
LISTE DES FIGURES.....	16
INTRODUCTION.....	17
I. Généralités sur les psychostimulants	18
1.Histoire des amphétaminiques et psychostimulants	19
1.1. Vers la découverte des amphétamines	19
1.1.1. Le Ma-Huang	19
Caractéristiques	19
Composés actifs	19
Utilisation ancestrale	21
1.1.2. Du Ma-Huang à l'éphédrine	21
1.1.3. Gordon Alles et la Benzédrine	21
1.2. Vers l'avènement des amphétamines	22
1.2.1. La Seconde Guerre Mondiale	22
1.2.2. Les suites de la guerre : vers une généralisation aux civils	24
1.2.3. Vers une utilisation chez les sportifs	24
1.3. Vers une réglementation	24
1.3.1. Les psychoses	24
1.3.2. Des dérives et des abus	25
1.3.3. La réglementation de 1971	25
1.3.4. La situation réglementaire en France	26
1.3.5. Des trafics qui persistent, pouvant mener au crime	26
En Amérique du nord :« ice, meth, ... »	26
En Asie	27
En Afrique : l'émergence du trafic	28
En Europe	28
1.3.6. L'utilisation par les armées de nos jours : les pilotes de chasse	30
Des constatations	30
Des solutions	30
Une remise en question de ces pratiques : Friendly Fire Incident	31
Des réglementations	31
2. Les différentes molécules disponibles	32
2.1. Le méthylphénidate	32
2.1.1. Découverte	32
2.1.2. Caractéristiques physico – chimique	32
2.1.3. Pharmacocinétique	33
2.1.4. Pharmacodynamie	33
2.1.5. Spécialités commercialisées	35
2.1.6. Interactions médicamenteuses	35
2.2. Le Modafinil	35

2.2.1. Découverte	35
2.2.2. Caractéristiques physico-chimiques	36
2.2.3. Pharmacocinétique	36
2.2.4. Pharmacodynamie	37
2.2.5. Spécialités commercialisées	37
2.2.6. Interactions médicamenteuses	37
2.3. Adrafinil	38
2.3.1. Découverte	38
2.3.2. Caractéristiques physico-chimiques	38
2.3.3. Pharmacocinétique.....	39
2.3.4. Pharmacodynamie	39
2.3.5. Spécialités commercialisées	39
2.3.6. Interactions médicamenteuses	39
2.4. Les sels mixtes d'amphétamines	39
2.4.1. Découverte	39
2.4.2. Caractéristiques physico-chimiques	40
2.4.3. Pharmacocinétique	41
2.4.4. Spécialités commercialisées	42
2.4.5. Interactions médicamenteuses	42
II. La prescription réglementaire des psychostimulants	43
1. Indications médicales des psychostimulants	44
1.1. Troubles de l'hyperactivité avec déficit de l'attention (THADA)	44
1.1.1. Découverte et épidémiologie	44
1.1.2. Facteurs de risques	45
1.1.3. Physiopathologie : plusieurs hypothèses	45
Les neurotransmetteurs	45
La génétique	46
Le développement cérébral	46
1.1.4. Manifestations cliniques et diagnostic	46
Clinique : d'après le DSM ou CIM.....	46
Diagnostic	47
1.1.5. Les traitements	48
Non médicamenteux	48
Médicamenteux	48
1.2. Hypersomnie et narcolepsie	49
1.2.1. Découverte de la maladie et épidémiologie	49
1.2.2. Physiopathologie	50
Génétique	50
Orexines.....	50

Hypothèse neurochimique	52
1.2.3. Manifestations cliniques	53
Somnolence diurne	53
Cataplexie	53
Les hallucinations	53
Les paralysies du sommeil	54
Sommeil nocturne	54
1.2.4. Diagnostic	54
Polysomnographie	54
Test itératif de latence à l'endormissement	55
Typage HLA	55
1.2.5. Traitement et efficacité	56
Somnolence diurne excessive	56
Cataplexie	57
Mauvais sommeil de nuit	57
1.3. <i>Dépression résistante</i>	58
1.3.1. Epidémiologie	58
1.3.2. Physiopathologie	58
Génétique	58
Neurophysiologique	58
1.3.3. Diagnostic et clinique	58
1.3.4. Traitements	59
Non médicamenteux	59
Médicamenteux	59
1.4. <i>Les soins palliatifs</i>	61
2. <i>Recommandations pour la bonne prescription et suivi</i>	62
3. <i>Effets indésirables des traitements par les psychostimulants</i>	63
3.1. <i>Effets non spécifiques</i>	63
3.2. <i>Dépendance</i>	63
3.3. <i>Intoxication</i>	64
3.4. <i>Retard de croissance et perte de poids</i>	64
3.5. <i>Risque cardiovasculaire</i>	64
3.6. <i>Glaucome</i>	65
3.7. <i>Les tics</i>	66
3.8. <i>Effets chez la femme enceinte et/ou allaitante</i>	66
3.9. <i>Troubles mentaux : les psychoses</i>	67
3.10. <i>Syndrome sérotoninergique</i>	67

4. Contre-indications des psychostimulants	67
III. Psychostimulants et neuroenhancement	69
1. Le neuroenhancement	70
1.1. Définition	70
1.2. Epidémiologie	71
1.3. Une transgression des cadres	71
1.4. Ce que recherchent les consommateurs	72
1.5. Le mode d'administration	72
1.6. Les psychostimulants comme neuroenhancers	72
1.6.1. Les substances concernées	72
1.6.2. Quel impact commercial ?	73
1.6.3. L'accès aux psychostimulants	74
1.6.4. Les principes pharmacologiques du neuroenhancement	75
Le principe de la courbe en U inversée	75
Le principe de compromis	76
1.7. Les autres enhancers	76
1.7.1. L'alimentation	76
1.7.2. L'exercice physique	76
1.7.3. Le sommeil	77
1.7.4. Les jeux vidéo	78
1.7.5. La stimulation cérébrale :	79
La Stimulation Répétitive Magnétique Transcrânienne	79
La stimulation électrique transcrânienne	79
2. Les professionnels de santé dans le neuroenhancement	80
2.1. Consultation pour une demande de prescription dans le cadre du neuroenhancement	80
2.2. Mise en place de recommandations et attitude des médecins	81
2.3. Les liens d'intérêts	82
3. Un problème de santé publique	82
3.1. Efficacité ?	82
3.2. Risques pour la santé et abus	83
3.2.1. Potentiel addictif	84
3.2.2. Qualité sommeil	84
3.2.3. Intoxication	84
4. Des questions d'éthique	85
4.1. Déontologie des professionnels de santé	85
4.1.1. La médecine	85
4.1.2. La pharmacie	85

4.2.Des arguments pour et contre	86
4.2.1. Consentement libre et éclairé	86
4.2.2. La pression de la performance	86
4.2.3. L'affranchissement des limites	87
4.2.4. L'injustice et l'inégalité	88
4.2.5. La sécurité	88
4.2.6. La séduction de la science	89
4.2.7. Vers la limitation d'un trafic	89
4.3.Traitement ou dopage	89
5.Quelles perspectives pour le neuroenhancement	90
6.Une volonté de maîtriser l'accès au neuroenhancement dans un contexte flou	91
6.1.Le système de santé	91
6.2.La réglementation du médicament	91
6.3.Le maintien de l'information	92
6.4.Améliorer la recherche et le développement	92
6.5.L'adoption d'une position	92
6.6.Le cas des mineurs	93
Conclusions	94
Annexe I : Code mondial antidopage	96
Annexe II : Réglementation de Vienne (1971).....	98
Annexe II : mécanisme neurobiologique de l'alternance eveil/sommeil	99
Annexe III : l'échelle d'epworth.....	101
Bibliographie :	102

LISTES DES SIGLES ET DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

TDAH : Troubles de Déficit de l'Attention/Hyperactivité

USAF : United States Air Force

UNODC : Union des Nations Unies contre la Drogue et le Crime

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

CIM : Classification Internationale des Maladies

SMR : Service Médical Rendu

TILE : Temps de Latence à l'Endormissement

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

IGF1 : Insulin-like Growth Factor

BDNF : Brain-derived Neurotrophic Factor

REM : Rapid Eye Movement

NREM : Non Rapid Eye Movement

SWS : Slow Wave Sleep

AAN : Association Américaine de Neurologie

FDA : Food and Drug Administration

POMS : Profile Of Mood States

IMAO : Inhibiteur des Monoamines Oxydases

HLA : Human Leucocyte Antigen

EEG : Electro Encéphalo Gramme

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques physiques et chimiques du méthylphénidate.....	p 32
Tableau 2 : Critères pharmacocinétiques du méthylphénidate.....	p 33
Tableau 3 : Spécialités commercialisées du méthylphénidate.....	p 35
Tableau 4 : Caractéristiques physiques et chimiques du modafinil.....	p 36
Tableau 5 : Pharmacocinétique du modafinil.....	p 36
Tableau 6 : Caractéristiques physiques et chimiques de l'adrafinil.....	p 38
Tableau 7 : Pharmacocinétique de l'adrafinil.....	p 39
Tableau 8 : Caractéristiques physico-chimiques des sels d'amphétamines.....	p 40
Tableau 9 : Pharmacocinétique de l'Adderall®.....	p 41
Tableau 10 : Spécialités commercialisées des sels mixtes d'amphétamines....	p 42
Tableau 11 : Comparaison des ventes de boîtes de psychostimulants dans différents pays.....	p 73
Tableau 12 : Effets du méthylphénidate et du modafinil en fonction du nombre de prise.....	p 82

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Formule semi-développée de la molécule d'éphédrine.....	p 19
Figure 2 : Formule semi-développée de la molécule de pseudo-éphédrine.....	p 20
Figure 3 : Inhalateur de benzédrine de Smith, Kline & French.....	p 22
Figure 4 : Affiche USAF pour les amphétamines.....	p 23
Figure 5 : Prix et pureté moyenne de la méthamphétamine achetée par les services de détection des Etats-Unis.....	p 26
Figure 6 : Les flux de méthamphétamine en Europe.....	p 29
Figure 7 : Mécanisme d'action des psychostimulants.....	p 34
Figure 8 : Figure de Rey	p 47
Figure 9 : Clivage de la Pré pro orexine.....	p 50
Figure 10 : Exemple d'agenda du sommeil	p 56
Figure 11 : Tranches d'âges consommatrices de méthylphénidate entre 2005 et 2011.....	p 74
Figure 12 : Courbe en U.....	p 75

INTRODUCTION

Les psychostimulants sont des molécules nooanaleptiques, c'est-à-dire qu'elles vont améliorer la vigilance et l'attention en diminuant les sensations de fatigue. Bien que ne connaissant pas la chimie de celles-ci, les populations les utilisent en thérapeutique depuis plus de 5000 ans.

Avec les progrès en chimie et en thérapeutique de la fin du 19^{ème} et du 20^{ème} siècle, la classe des psychostimulants fait l'objet de nombreuses expérimentations. Devant les résultats positifs, le marché des amphétaminiques débute d'abord à petite échelle mais atteint très rapidement son apogée, notamment grâce à la situation conflictuelle mondiale. Leur utilisation se voit banalisée. Petit à petit, des trafics s'organisent, associés à de la criminalité et à des abus de substance dans divers domaines. Les gouvernements décident de se réunir et de statuer sur ces substances, rendant ainsi leur procuration plus complexe.

Leurs indications sont désormais bien précises. En effet, on les considère comme le traitement de référence dans la maladie de Géliéneau ou encore dans les troubles de l'attention avec ou sans hyperactivité. Nous verrons le protocole rigoureux à suivre pour leur prescription, leur délivrance et leur suivi du fait des abus et des effets indésirables de ces substances.

A la fin du vingtième siècle, une nouvelle pratique, le neuroenhancement apparaît aux Etats-Unis. Elle emploie les psychostimulants en dehors du cadre habituel de prescription. A la vue des problèmes rencontrés précédemment avec ces substances et de la rapidité de son expansion, des comités tentent de réglementer ce mouvement tant que les questions éthiques et de santé publique n'auront pas de réponses précises.

I. Généralités sur les psychostimulants

1. Histoire des amphétaminiques et psychostimulants :

1.1. Vers la découverte des amphétamines :

1.1.1. Le Ma-Huang :

Caractéristiques :

Les amphétamines sont originaires d'une plante d'Asie tempérée (retrouvée principalement en Mongolie et en Chine), poussant sur des terrains en friches et sableux : le Ma-Huang (1). Aujourd'hui, on la retrouve dans toutes les régions arides et plus seulement en Asie. Cette plante est mieux connue en Europe sous le nom *Ephedra sinica*. Elle appartient à l'ordre des Ephedrales, à la famille des Ephedracées et au genre Ephedra. Il s'agit d'un sous arbrisseau, aux feuilles opposées devenant caduques. Cet arbuste fait des fleurs jaunes de petite taille. Son fruit se présente sous la forme de petites baies rouges comestibles, au goût astringent(2).

Composés actifs :

Les plantes du genre ephedra sont riches en alcaloïdes, notamment l'espèce *Ephedra sinica*. En effet, les alcaloïdes représentent plus de 0,5% des composés actifs de la plante. On retrouve ces alcaloïdes principalement au niveau des feuilles et des tiges. Parmi ceux-ci, on retrouve l'éphédrine (à hauteur de 30% au minimum dans la tige), ainsi que des substances dérivées de l'éphédrine comme la pseudo-éphédrine, la méthyl-éphédrine, la norpseudo-éphédrine ou encore la noréphédrine. Le Ma-Huang est également constitué de tanins, mais à des proportions moins importantes que les alcaloïdes.

- EPHEDRINE :

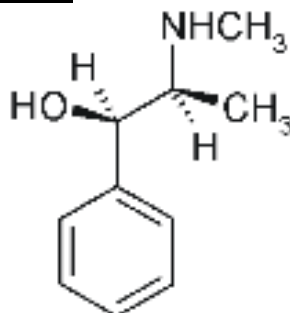


Figure 1 : Formule semi-développée de la molécule d'éphédrine

(Source : <http://physchem.ox.ac.uk/~jps/JPS-res-NT.html>, consulté le 24 octobre 2013)

Il s'agit d'un alcaloïde de structure phényléthylamine qui possède une action sympathomimétique (3). Ce composé a été extrait pour la première fois en 1887. L'éphédrine exerce son action en se fixant sur les récepteurs α et β (action agoniste), entraînant ainsi la libération de catécholamines au niveau des neurones sympathiques.

A sa découverte, elle était employée pour accélérer le rythme respiratoire chez les patients asthmatiques. De nos jours, elle est employée comme vasoconstricteur chez les personnes en état de congestion comme dans le cadre des rhinites par exemple. Dans certains pays, une législation a été mise en place, pour limiter la teneur des médicaments ou des compléments alimentaires en éphédrine, suite aux effets indésirables engendrés par l'absorption de cette substance, comme des arythmies, des infarctus du myocarde, des hypertensions ou encore des insomnies. Par exemple, aux Etats-Unis, la FDA depuis 1997 autorise une teneur maximale de 8 mg par comprimé et de 24 mg par jour (4).

Sa demie-vie plasmatique est de 3 à 6 heures, elle se retrouve en quasi-totalité éliminée dans les urines. Ainsi, grâce à des tests urinaires, on peut déterminer la quantité d'éphédrine ingérée. Ces tests sont relativement fréquents dans le domaine du sport car il a été montré qu'elle a un potentiel dopant. Ce genre de substance est donc interdit lors de compétition, elle appartient à la classe S6 (5) (*Annexe I*). En France, elle est inscrite sur la liste des substances vénéneuses, mais en fonction de la quantité présente et de la voie d'administration, le principe d'exonération peut s'appliquer.

- PSEUDOEPHEDRINE :

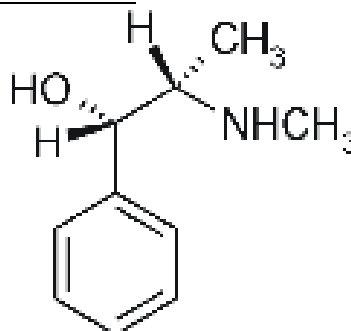


Figure 2 : Formule semi-développée de la molécule de pseudo-éphédrine

(Source : <http://physchem.ox.ac.uk/~jps/JPS-res-NT.html>, consulté le 24 octobre 2013)

La pseudoéphédrine est une molécule très proche de l'éphédrine. La seule différence se situe au niveau du positionnement du groupement hydroxy et de l'hydrogène dans l'espace (3). Elle est aussi utilisée comme vasoconstricteur dans les états de congestion nasale soit seule soit avec des antihistaminiques ou des antipyrétiques.

De nombreuses spécialités sont soumises à des enquêtes et demandent la plus grande vigilance lors de la délivrance car des cas d'abus ou d'usages détournés (l'éphédrine et la pseudoéphédrine servent de base pour la synthèse de méthamphétamine) sont notés(6).

Utilisation ancestrale :

Cette plante est utilisée depuis l'antiquité pour ses propriétés dans la perte de poids (étude en association avec la caféine), hypolypémiantes, bronchodilatatrices (asthme), et stimulantes entre autres (7). Les premiers écrits qui abordent l'utilisation du Ma-Huang remontent à plus de 5000 ans en Chine (2). En Inde, elle était source de longévité.

1.1.2. Du Ma-Huang à l'éphédrine :

La première extraction de l'éphédrine et d'autres alcaloïdes à partir du Ma-Huang a été réalisée par Nagai et Kanao en 1887(3). A cette époque, ils ne s'intéressent qu'aux propriétés physiologiques de cette molécule et non à l'aspect chimique de cette molécule (8). Deux techniques principales permettent l'obtention de l'éphédrine, une d'extraction et une de synthèse (9). On obtient par synthèse l'éphédrine via la réaction de Henry dite réaction de nitroaldol : on fait réagir un nitroalkyl sur un aldéhyde ou une cétone en utilisant un solvant basique, permettant le passage de l'alcoolate à l'alcool. Le groupement nitré est ensuite réduit via un métal (ici le zinc) en milieu acide (10).

La réaction d'extraction consiste à pulvériser les parties de plantes les plus riches en alcaloïde (tiges et feuilles) d'une solution alcaline, le carbonate de sodium. L'extraction se fait par un solvant organique, le chloroforme. Ensuite, une étape de chauffage permet l'évaporation et la concentration. Les différences de solubilités des alcaloïdes obtenus permettent leur séparation et leur identification (8).

1.1.3. Gordon Alles et la Benzédrine :

Gordon Alles, un étudiant chercheur d'une université de Californie synthétise une molécule dérivée de l'éphédrine en 1927 : il appelle ce composé « *amphétamine* »(8). Après l'étude de sa structure, il cherche des applications dans le domaine thérapeutique. Pour cela, il réalise des auto-expérimentations (ce qui apparait comme une technique nouvelle pour l'époque). Il découvre les propriétés euphorisantes, de confiance en soi, ainsi que d'autres propriétés qui lui permettent de faire des amphétamines une substance

psychotrope à part entière. Mais c'est la propriété bronchodilatatrice qu'il a le plus approfondie.

Pendant ce temps, un laboratoire mieux connu aujourd'hui sous le nom de Glaxo, Smith Kline (GSK), met au point une nouvelle forme galénique : un inhalateur. Aucune molécule n'est à ce moment-là disponible sous cette forme jusqu'à ce que Gordon, après dépôt de son brevet pour la molécule, autorise le laboratoire à commercialiser la Benzédrine® sous forme inhalée. Ce médicament est dès lors principalement employé dans les rhumes. En quelques mois, les ventes de ce produit se multiplient et les usages sont rapidement détournés par des utilisateurs qui ne cherchent plus la simple guérison d'un rhume, mais cherchent plutôt la « *grande santé* ». Devant le succès de cette substance, le laboratoire décide de mettre à disposition la Benzédrine® sous forme de comprimé après autorisation de l'American Medical Association (AMA).

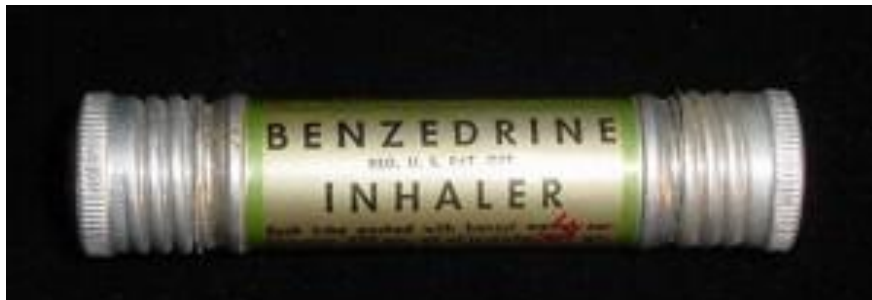


Figure 3 : Inhalateur de benzédrine de Smith, Kline & French

(Source : <http://www.rickjoshua.com/two-in-two-days>, consulté le 24 octobre 2013)

1.2. Vers l'avènement des amphétamines :

1.2.1. La Seconde Guerre Mondiale :

Les propriétés euphorisantes, vigilantes et défatigantes des amphétamines ou d'autres psychostimulants expliquent l'entrée des psychostimulants dans le conflit mondial que ce soit du côté des Allemands, des alliés, ou encore des Japonais. La méthamphétamine notamment, mieux connue sous la spécialité Pervitin® est distribuée aux troupes, qu'elles soient à terre ou dans les airs. En Allemagne, on parle de pilule de Goring, de drogue d'Hitler ou Panzerschokolade (« chocolat des chars ») (11). Aux Etats Unis, on parle de Crystal Meth, et de « pilule miracle » en Angleterre. Sa distribution et sa dissolution simple engendrent de réelles dépendances. Un soldat allemand, prix Nobel, Heinrich Böll via une correspondance avec sa famille, témoigne du phénomène de manque qui est créé par la méthamphétamine. Dans la plupart de ses lettres, il est question de Pervitin® (12).

Bien que les amphétamines soient consommées durant toute la guerre, c'est réellement lors de la bataille d'Angleterre que l'on remarque sa place décisive dans le conflit (13). En effet cette bataille, qui s'étend de juillet à octobre 1940, oppose les armées aériennes d'Angleterre (Royal Air Force) et d'Allemagne (Luftwaffe). Les Allemands, jusque-là tout puissant dans leur expansion (on parle de Blitz), souhaitent mettre à mal l'économie britannique, principalement en détruisant l'aéronautique. Bien qu'en inégalité numérique, les Anglais imprégnés de méthamphétamine, repoussent les Allemands pour la première fois, d'où le gros titre du Times « la méthédrine a gagné la bataille d'Angleterre ».

En 1944, la Dexédrine® est commercialisée. Il s'agit d'un analogue dextrogyre de la Benzédrine®, dont les effets sont plus puissants. Des formes à libération prolongée sont ensuite rapidement mises sur le marché (8). Les amphétamines ne sont donc plus seulement accessibles aux militaires.

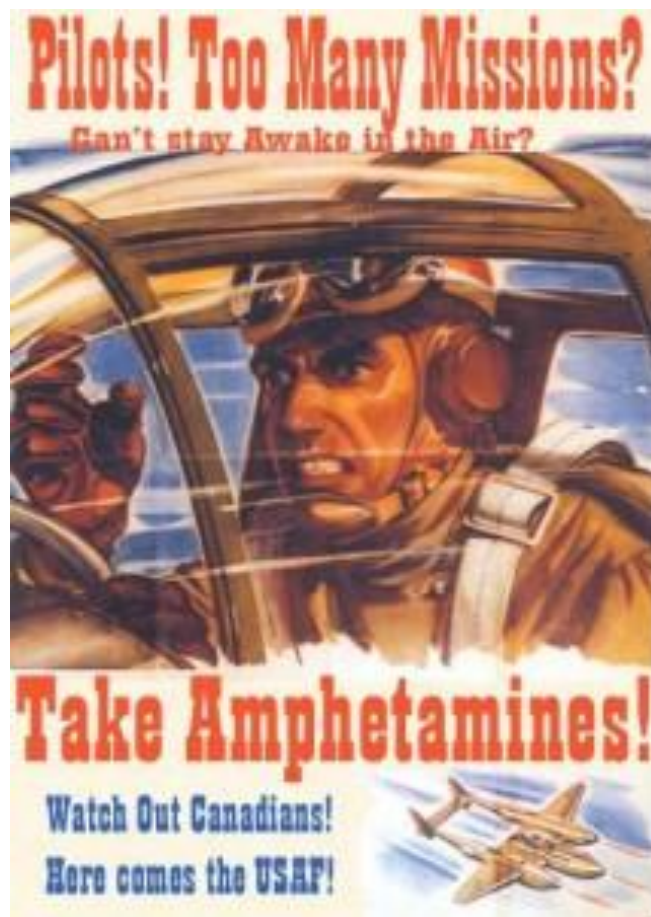


Figure 4 : Affiche USAF pour les amphétamines

(Source : <http://www.rickjoshua.com/two-in-two-days>, consulté le 24 octobre 2013)

1.2.2. Les suites de la guerre : vers une généralisation aux civils :

Du fait de la production intense pendant la guerre et de l'observation de son efficacité, l'extension de la prise aux civils s'explique. Au Japon surtout, on remarque une généralisation, un effet de masse de la prise pendant et après la guerre mondiale (14, 1). En effet, à la vue de l'effet défatigant et performant que donnent les psychostimulants, les dirigeants japonais autorisent la prise chez les ouvriers des usines notamment celles impliquées dans l'armement. Les rendements deviennent dès lors plus importants. Les comprimés sont disponibles dans les officines et ne nécessitent pas d'ordonnance (15). Ceci conduit à deux périodes « épidémiques » au Japon : une après la seconde guerre mondiale et une seconde dans les années soixante-dix (correspondant l'apparition de groupes kamikazes au Japon). Au début des années cinquante les amphétamines et ses dérivés sont classés comme drogue illicite, mais ceci n'empêchera pas les épidémies.

1.2.3. Vers une utilisation chez les sportifs :

Dès les années quarante, on retrouve les amphétamines en dehors des armées. En effet, devant les effets stimulants, euphorisants, donneurs de confiance des amphétamines, ces substances se retrouvent dans le milieu sportif (16). On les retrouve aussi bien en alpinisme, en automobile, en athlétisme (Emil Zatopek) ou dans le cyclisme. C'est dans ce dernier que l'usage a été le plus spectaculaire. En effet, lors du Tour de France de 1967, un cycliste anglais, Tom Simpson décède au niveau du Mont Ventoux. Son autopsie montre une absorption très importante d'amphétamines avant la course qui serait la cause de son décès. On retrouve des comprimés d'amphétamines dans son maillot de vélo.

Des colloques visant à lutter contre le dopage sont mis en place en France dès les années soixante (1). Quelques années plus tard, des tests de détections sont mis au point, forçant les cyclistes à absorber d'autres substances (16).

1.3. Vers une réglementation :

1.3.1. Les psychoses :

Après une utilisation prolongée ou une intoxication aiguë, de nombreux cas de psychoses dues aux amphétamines sont décrits (8). Ces psychoses peuvent disparaître après arrêt de la consommation de ces substances ou bien persister et devenir chroniques. En empêchant la recapture de la dopamine, les amphétamines engendrent une trop grande

quantité de celle-ci au niveau synaptique créant ainsi des délires et des psychoses. Il ne faut cependant pas rapprocher ce type de psychose à celle des schizophrènes. C'est à partir des années cinquante que les premiers cas sont décrits précisément. Un écrivain, Philip Kindred Dick, dresse dans ces œuvres des états de psychoses, comme par exemple dans *A scanner Darkly*(17). Ces psychoses peuvent survenir sous la forme de délires paranoïaques ou bien sous la forme de persécutions (persuadé que le monde leur veut du mal).

On notera que la dépendance créée par les amphétamines est uniquement psychique, mais elle peut pousser à un profond mal être physique.

1.3.2. Des dérives et des abus :

Des abus au niveau des quantités administrées et au niveau des voies d'administration sont à noter. En effet, pour obtenir les mêmes effets, les quantités sont au fur et à mesure augmentées : on parle de phénomène de tolérance.

Originellement administrée sous la forme de comprimés, au fur et à mesure de l'usage, la méthamphétamine se retrouve injectée (poudre cristalline très soluble) et fumée (on parle de « ice »). En 2008, une étude comparait les risques engendrés par l'injection et par la fumée. Il semblerait que les dépendances soient moindres si la méthamphétamine est fumée (18). Cependant la fréquence des doses est plus élevée quand elle est fumée. Ainsi, les risques sont équivalents entre l'injection et la fumée.

A l'heure actuelle, de nombreux trafics de méthamphétamine au Moyen –Orient et au Mexique sont organisés. Pour contrecarrer ces dérives, certains états mettent en place des réglementations. En effet, aux Etats-Unis, la méthamphétamine a pris le statut de drogue illicite dès 1970 (8).

1.3.3. La réglementation de 1971 :

Face à une surconsommation d'amphétamines, aux états de dépendances et aux autres risques pour la santé qu'elles engendrent, une conférence, la Conférence de Vienne en 1971 va réglementer les psychotropes. On notera qu'un médecin suédois, Niels Bejerot est à l'origine de cette réglementation (8). Cette convention ne doit pas interdire complètement l'usage de ces substances, car certaines montrent de réels intérêts en thérapeutique. Il a donc fallu créer un cadre qui réglementait leur emploi.

Les amphétamines sont classées dans le tableau II c'est-à-dire qu'il s'agit de « substances susceptibles d'entraîner des abus mais dont la valeur thérapeutique est faible ou moyenne » (19) (*Annexe II*).

1.3.4. La situation réglementaire en France :

Depuis 1967, les amphétamines sont classées comme stupéfiants. Cette législation a permis d'abaisser largement les consommations (20).

1.3.5. Des trafics qui persistent, pouvant mener au crime :

D'après le rapport de 2012 de l'UNODC, il semblerait que les saisies d'amphétamines aient tendance à diminuer, même si celles de la méthamphétamine semblent progresser (21).

En Amérique du nord : « ice, meth, ... » :

L'Amérique du Nord est considérée comme le berceau de la méthamphétamine. En effet, c'est au Mexique que les nombres de laboratoires clandestins et de saisies sont les plus élevés, malgré les tentatives d'éradication par le gouvernement. Le prix en baisse de la méthamphétamine et l'amélioration de sa pureté expliquent le fait que ce commerce ne cesse pas.

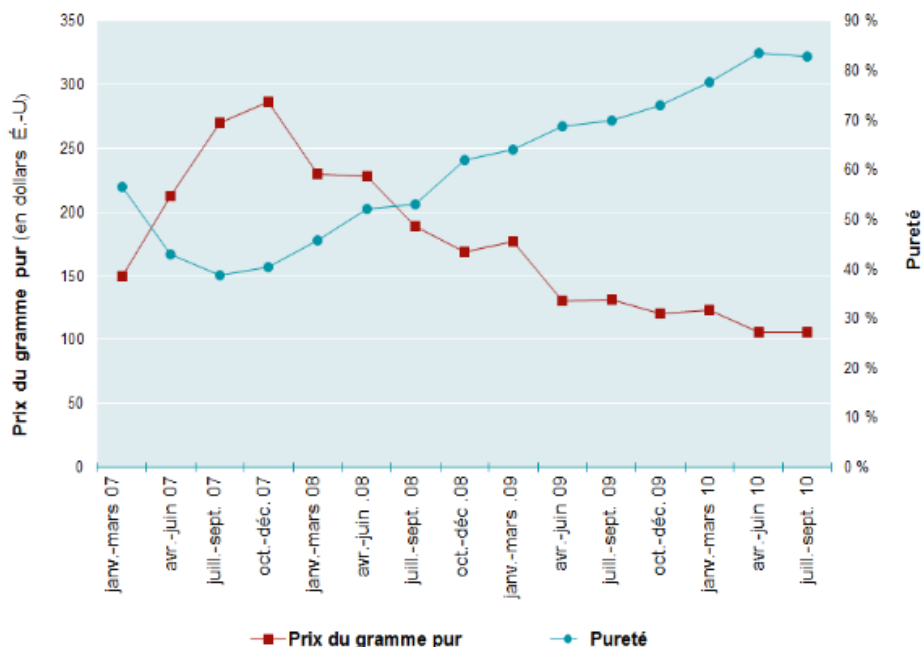


Figure 5 : Prix et pureté moyenne de la métamphétamine achetée par les services de détection des Etats-Unis

(Source : http://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2012/WDR_2012_French_web.pdf, consulté le 24 octobre 2013)

Pour éviter d'être repéré et démantelé, les laboratoires emploient des matières premières pharmaceutiques légales comme l'éphédrine et des techniques de plus en plus rapides (fabrication en dix minutes). Par ailleurs, ils évitent de créer des laboratoires trop près de la frontière des USA et de faire de trop grands laboratoires (pour diminuer le coût des saisies). Le gouvernement, en supprimant ces laboratoires, espère faire disparaître cette substance ainsi que toute la criminalité qui y est associée (on parle de « cartel »). Deux frères, Luis et Jesus Amezcua semblent être à l'origine de cette hyper production mexicaine (8).

La plus grande saisie a eu lieu à Guadalajara au début de l'année 2012. Elle représentait la moitié de la production de méthamphétamine mondiale (22).

En Asie :

- LA THAÏLANDE :

Le marché de la méthamphétamine dans ce pays est le plus important d'Asie, malgré une interdiction de cette substance dans le pays depuis 1970 (23). La consommation ou la vente de cette substance peut conduire à la peine de mort. En effet, dès 2003, le gouvernement tente d'éradiquer cette substance par tous les moyens. Des affiches de prévention sont placardées dans le pays. La Thaïlande est un pays de grande consommation (première drogue consommée dans le pays). La méthamphétamine provient du Myanmar et de l'Iran. La Thaïlande sert d'intermédiaire pour les matières premières. En 2008, des milliers de comprimés de décongestionnant ont été repérés. Ils étaient destinés à l'Australie (24).

- LES PHILIPPINES :

Les saisies en 2008 s'élevaient à 855 kg. On n'intercepte pas que les comprimés finis, on retrouve également de nombreuses matières premières comme l'éphédrine, la pseudo-éphédrine, mais aussi de l'acétone et de l'acide chlorhydrique en grande quantité.

- LE MYANMAR :

Les saisies s'accroissent. En effet en 2011, plus de 5 millions de comprimés de méthamphétamine ont été saisis, soit trois fois plus que l'année précédente. La plupart de la méthamphétamine produite dans ce pays est faite dans l'Etat Shan et est destinée à l'exportation. Les laboratoires sont principalement domestiques, et se trouvent aux frontières avec la Chine et la Thaïlande (25). Le Myanmar est une plaque tournante. Les

matières premières proviennent principalement d'Inde, de Chine, de Thaïlande et de République de Corée.

- L'INDONESIE :

En Indonésie, la méthamphétamine, aussi connue sous le nom « shabu shabu », est omniprésente. En effet, les saisies ne cessent d'augmenter : en 2010, elles s'élevaient à 650kg alors qu'en 2011, elles atteignaient 1161kg. Les premiers laboratoires ont été découverts en 1998. Depuis 2009, la taille des laboratoires a changé : les petits laboratoires de type « *cuisine simple* » remplacent les grandes installations. Cela permet de se rapprocher du marché et de limiter les saisies. Les matières premières (principalement éphédrine et pseudoéphédrine) proviennent de Chine. Plus de 60% de la méthamphétamine découverte est fabriquée dans le pays (26). Le reste provient des Philippines, de la Chine et de l'Iran. Le prix de la méthamphétamine en Indonésie étant élevé, les trafiquants internationaux sont attirés par ce pays. On retrouve donc deux types de trafiquants en Indonésie : des dealers internationaux et des consommateurs qui espèrent qu'en trafiquant, ils obtiendront des amphétamines à prix moindre pour leur propre consommation.

En Afrique : l'émergence du trafic

Contrairement à l'Amérique du Nord, le trafic de méthamphétamine est nouveau en Afrique et marque un tournant. En effet, l'Afrique avait servi jusque-là d'intermédiaire dans les trafics de cocaïne, mais dès 2011, elle devient productrice de méthamphétamine comme en témoigne le laboratoire découvert en juillet 2011 au Nigéria (27). Du fait du peu de réglementations concernant les matières premières pharmaceutiques en Afrique, la fabrication est facilitée contrairement à d'autres régions du monde.

On aurait tendance à attribuer l'introduction de cette substance dans le continent à des gangs asiatiques, surtout en Afrique du Sud. La principale destination de la méthamphétamine produite en Afrique est l'Asie de l'Est. On estime que plus de 1500 kilos de méthamphétamine par an sont fabriqués en Afrique et importés vers cette région.

En Europe :

Les trafics de méthamphétamine en Europe sont relativement récents (24). La méthamphétamine découverte provient principalement d'Asie du Sud Est. L'Europe n'est pas seulement un continent consommateur, mais c'est aussi un continent de production comme en témoignent les laboratoires découverts en République Tchèque, en

Allemagne. On remarque que le nombre de laboratoires diminue malgré une augmentation du nombre de comprimés saisis (21).

Ces trafics prennent de l'ampleur et posent problème notamment au niveau de la frontière entre l'Allemagne et la République Tchèque (22). En effet, avant Janvier 1999, en République Tchèque, le fait de posséder de la méthamphétamine sur soi, pour un usage personnel n'était pas considéré comme un crime. Après 2000, il a été défini la plus petite quantité autorisée. Si la quantité saisie est supérieure à 50 mg alors la personne est jugée criminelle. Si cette quantité est inférieure, alors le fait est rapporté à l'unité locale de police et la personne recevra un simple avertissement ou une petite amende. Ainsi, de nombreux Allemands viennent se fournir au niveau de la frontière Tchèque. Face à l'ampleur du phénomène, l'Allemagne réclame une coopération avec la République Tchèque pour la lutte contre la méthamphétamine (28).

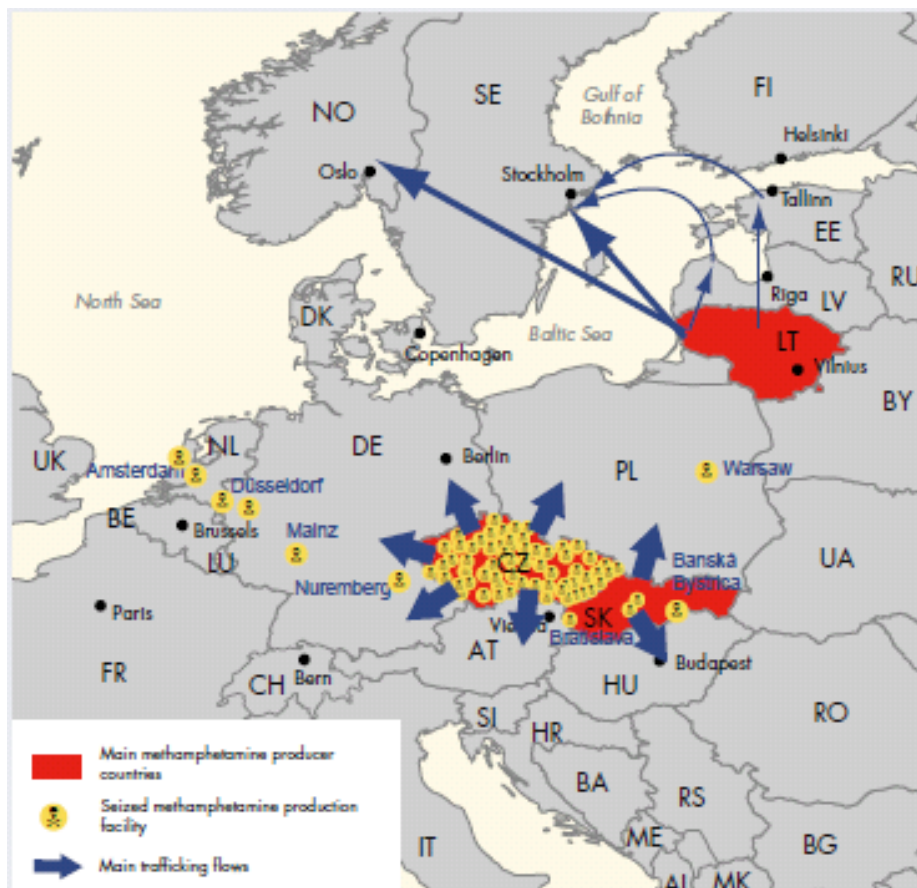


Figure 6 : les flux de méthamphétamine en Europe

(Source : EMCCDA, Methamphetamine: a European Union perspective in the global context, consulté le 20 février 2014)

1.3.6. L'utilisation par les armées de nos jours : les pilotes de chasse :

Des constatations :

Les pilotes de l'armée de l'air sont soumis à des conditions extrêmement difficiles au niveau du sommeil ayant pour conséquence principale des accidents. Le manque de sommeil et l'altération des rythmes circadiens conduisent à une vigilance moindre malgré l'expérience des pilotes (29).

Des études ont montré qu'une entrée en résistance avec les rythmes biologiques normaux, induit une fatigue plus importante qu'une fatigue qui respecte ces rythmes. La plupart des accidents aéronautiques surviennent entre minuit et six heures du matin, période pendant laquelle le corps est au repos chez un individu respectant ces cycles. On notera que les incidents surviennent principalement lorsqu'un trajet en direction de l'est est effectué. Il a été constaté que la durée des nuits chez l'équipage diminue au fur et à mesure que la mission approche. La plupart des accidents (environ 20%) surviennent lorsque les pilotes survolent pendant plus de dix heures, malgré les recommandations.

Des solutions :

- NON MEDICAMENTEUSES :

Dans un premier temps, on évite le recours aux médicaments. En effet, la mise en place d'une bonne hygiène de vie, d'un sommeil plus important entre deux vols, la diminution des durées de vol via l'échange de pilotes peuvent être des solutions qui se révèlent efficaces. Cependant si celles-ci se révèlent insuffisantes, on peut avoir recours à des médicaments.

- MEDICAMENTEUSES :

Pour lutter contre les problèmes de fatigue et de concentration, deux types de médicaments sont consommés par les aviateurs : les molécules psychostimulantes et les hypnotiques. Les hypnotiques permettent de pérenniser le peu d'heures de sommeil des pilotes. Parmi ceux-ci, on retrouve les benzodiazépines ainsi que les apparentés (zopiclone et zolpidem).

Certaines molécules sont utilisées en revanche pour augmenter les capacités de concentration et de vigilance. La caféine sous forme à libération prolongée est utilisée. D'autres molécules sont plus sujets à controverses comme les amphétaminiques ou encore le modafinil. En effet, depuis la fin des années trente, la prise des amphétamines est autorisée bien que réglementée. La prise de dextroamphétamine à hauteur d'une

dizaine de milligrammes ou de deux cents milligrammes de modafinil à renouveler plusieurs fois dans la journée permettrait de lutter contre le sommeil pendant plus de soixante heures et de rester attentif. En plus d'améliorer l'état de concentration, les études montrent que la prise de ces substances améliorerait l'humeur et l'état d'esprit de l'équipage pendant le vol (expérience menée avec échelle POMS). Cette solution médicamenteuse s'avère efficace à court terme mais présente trop de risques à long terme notamment en matière de dépendance et d'abus.

Une remise en question de ces pratiques : Friendly Fire Incident :

Le 17 avril 2002, pendant la guerre d'Afghanistan, un avion de l'armée américaine lance une bombe sur un groupe de soldats canadiens en plein exercice de tirs à Kandahar, les prenant pour des talibans. Cette bombe a eu pour conséquences 4 morts et 8 blessés. Il a été découvert que les pilotes, dont le plus connu Harry Schmidt, avaient pris des comprimés de Dexédrine® avant le vol. Le mystère plane encore quand à l'importance de cette quantité absorbée dans l'incident. En effet, cet argument aurait pu être avancé pour déresponsabiliser les pilotes (8).

Des réglementations :

Dans les années quatre-vingt-dix, des expérimentations sur le modafinil ont été réalisées chez des membres de l'armée, volontaires et sains. Son efficacité a été déduite après des tests qui miment les conditions d'un vol aérien. Du fait de son utilisation hors AMM, la dispensation est autorisée dans des conditions bien particulières : la personne de l'équipage doit montrer un manque de sommeil ainsi que son importance dans la poursuite de l'activité (repoussant ainsi le repos) (30).

Par ailleurs la demande doit être faite par le commandant d'unité, de bord ou le chef de détachement. Ces derniers demandent l'autorisation auprès des commandants des Elements Air ou le commandant du Grand Commandement. Ensuite, le médecin s'engage à respecter les posologies. Seul le Modiodal® en France peut être utilisé lors des opérations (contrairement aux Etats-Unis, où les amphétamines sont encore employées dans les opérations militaires).

Aujourd'hui, pour lutter contre la prise des drogues, des dépistages sont effectués lors de l'admission via des tests sur les urines (31). Des tests salivaires peuvent à tout moment être réalisés. Les taux sanguins autorisés d'amphétamines sont identiques dans les pays d'Europe, mais différents des Etats-Unis. En effet, du fait de l'imprégnation importante dans ce pays, les taux autorisés sont plus importants. Depuis 2001, les pilotes dans ce pays peuvent de nouveau utiliser la dextroamphétamine.

2. Les différentes molécules disponibles :

Le méthylphénidate, le modafinil, l'adrafinitil ou encore les sels d'amphétamines sont des molécules psychotropes (du grec « psukhê »: âme et « trépein »: tourner), c'est-à-dire qu'elles agissent au niveau du système nerveux central et sont capables de le modifier (32). D'après la classification de Delay et Deniker de 1957, psychiatres dans l'établissement Saint Anne, ces substances sont dites noanaleptiques, elles produisent des effets excitants au niveau de la vigilance (33, 34).

2.1. Le méthylphénidate :

2.1.1. Découverte :

C'est en 1944, qu'un chimiste italien, Léandro Panizzon travaillant pour la société Ciba synthétise cette molécule pour la première fois (35). Son effet stimulant est découvert à l'aide d'expériences menées par le chimiste sur sa femme et lui-même. Commercialisée sous le nom de Ritaline® en référence au surnom de sa femme Marguerite : Rita. Elle est prescrite dès 1954, pour lutter contre les problèmes de fatigue chronique et les psychoses chez les sujets âgés. Aujourd'hui, elle est majoritairement prescrite dans les troubles de l'hyperactivité notamment chez les enfants d'où le surnom de cette molécule « kiddy coke »(36). Depuis 1971, cette molécule est classifiée comme psychotrope d'après la Convention sur les substances psychotropes, et assimilée aux stupéfiants.

2.1.2. Caractéristiques physico – chimique :

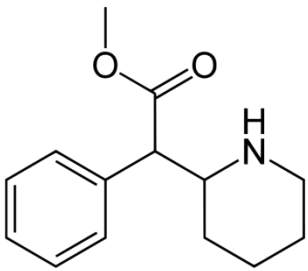
<u>Structure</u>	<u>Caractéristiques</u>
	<p><u>Formule brute</u> : C₁₄H₁₉NO₂ (37)</p> <p><u>Masse moléculaire</u> : 233,306</p> <p><u>IUPAC</u> : (R,S)-phényl((R,S)-pipéridin-2-yl)acétate de méthyle</p> <p>→ Commercialisation sous la forme de chlorhydrate : poudre blanche soluble dans eau, méthanol et alcool – peu soluble dans chloroforme et acétone</p>

Tableau 1 : Caractéristiques physiques et chimiques du méthylphénidate

(Source figure : <http://0.tqn.com/d/chemistry/1/0/l/e/methylphenidate.jpg>, consulté le 25 octobre 2013)

2.1.3. Pharmacocinétique :

<u>Absorption</u>	L'absorption de méthylphénidate sous la forme chlorhydrate est rapide, importante (aux alentours de 80%), se fait au niveau digestif et est accélérée par les aliments sauf si l'apport est trop riche en graisse (38). L'alimentation bien que pouvant accélérer l'absorption, ne modifie cependant pas la quantité absorbée. Le premier passage hépatique est important, ce qui explique la faible biodisponibilité (50% au maximum). Le pic plasmatique se situe entre 1.5 et 2.5 heures pour les formes à libération immédiate et vers 5 heures pour les libérations prolongées (39).
<u>Distribution</u>	Le volume de distribution est de 13 L/kg. On remarque une faible liaison aux protéines plasmatiques (10 à 33%). On retrouve le méthylphénidate sous sa forme chlorhydrate aussi bien au niveau du plasma que des érythrocytes.
<u>Métabolisation</u>	Elle se fait au niveau du foie. Elle est rapide et complète. Le métabolite principal est obtenu par dé estérification : l'acide ritalinique (acide alpha-phényl-2-pipéridine acétique). Deux enzymes principales sont impliquées dans cette biotransformation : une carboxylestérase et des estérases présentes dans le plasma. Tous les métabolites obtenus sont inactifs.
<u>Elimination</u>	La demi-vie d'élimination plasmatique est de 2 heures. 95% de la dose est excrétée dans les urines et le reste dans les fèces sous la forme de métabolites inactifs.

Tableau 2 : Pharmacocinétique du méthylphénidate

2.1.4. Pharmacodynamie :

Le mécanisme d'action des amphétamines et de leurs dérivés n'est pas réellement établi même si l'on pense que ces molécules vont bloquer les systèmes de recapture en agissant sur les transporteurs. Par ailleurs, ces molécules limiteraient la dégradation au niveau synaptique par les systèmes enzymatiques et augmenteraient la libération de neurotransmetteurs au niveau de la synapse. Des études utilisant ces molécules sous forme radioactives coïncident avec ces hypothèses.

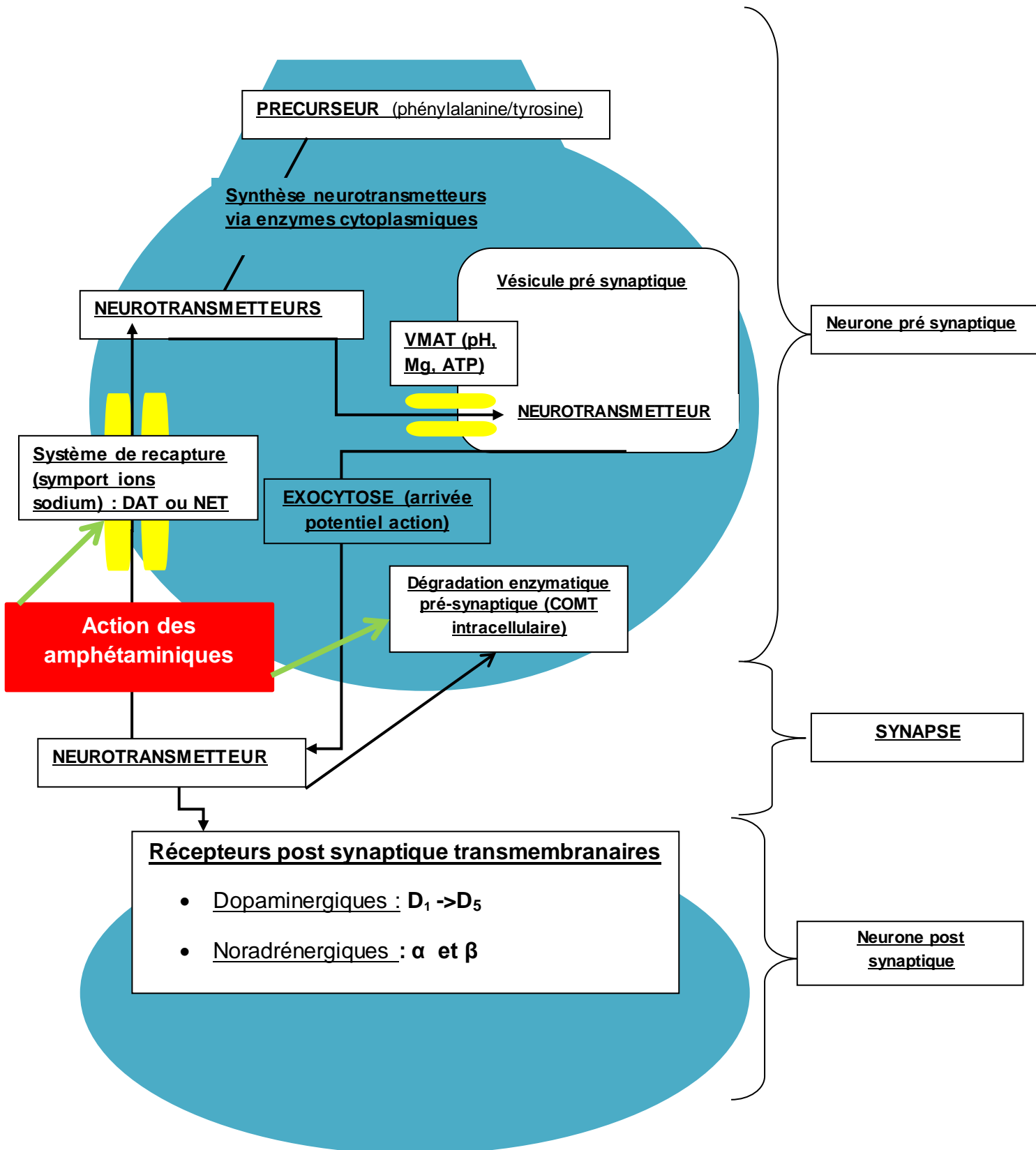


Figure 7 : Mécanisme d'action des psychostimulants

(Source :

http://www.dematice.org/ressources/DCEM3/pedopsychiatrie/D3_pedopsy_002/co/Module_Therapies_psycho_pharmacologiques_5.html, consulté le 25 octobre 2013)

➔ Action inhibitrice

2.1.5. Spécialités commercialisées :

<u>Spécialité</u>	<u>Dosage</u>	<u>AMM</u>	<u>Laboratoire</u>
Ritaline ®	10mg	31/07/1995	Novartis Pharma SA
Ritaline LP®	20, 30, 40 mg	05/05/2003	Novartis Pharma SA
Quasym LP®	10, 20, 30 mg	27/12/2006	Shire Pharma Ireland
Concerta LP®	18, 36, 54 mg	28/03/2003	Janssen

Tableau 3 : Spécialités commercialisées du méthylphénidate

2.1.6. Interactions médicamenteuses :

Antidépresseurs tricycliques : les psychostimulants potentialisent les effets du traitement antidépresseur par inhibition de leur métabolisme (40).

IMAO : le méthylphénidate possède une activité IMAO. L'association de deux IMAO conduit à une augmentation de la concentration synaptique en sérotonine. Un syndrome sérotoninergique peut donc se manifester : hypertension paroxystique, bouffées de chaleur, tachycardie, fièvre, convulsions. Il est préconisé d'attendre 14 jours entre l'utilisation de ces deux molécules.

Alcool : son association au traitement conduit à la majoration des effets indésirables.

2.2. Le Modafinil :

2.2.1. Découverte :

C'est l'adrafnil qui est découvert en premier, dans les années soixante-dix par un laboratoire français, le laboratoire Lafon (aujourd'hui appelé Céphalon). Le modafinil est obtenu par métabolisation de l'adrafnil. Pour trouver une application thérapeutique, le docteur Lafon observe le comportement des animaux après l'injection de cette molécule (41). Ils semblent plus excités, plus nerveux et plus mobiles qu'à leur habitude et comparés à un groupe d'animaux témoins. Malgré la connaissance des effets de cette molécule, aucune indication thérapeutique n'est trouvée. C'est un médecin, Michel Jouvet, qui intervient pour décrire une maladie dont les symptômes sont les inverses des effets provoqués par l'administration d'adrafnil : la narcolepsie (42). Dès 1986, cette molécule est commercialisée. Son métabolite est aujourd'hui plus utilisé que la pro drogue pour des raisons de sélectivité et d'effets secondaires amoindris.

2.2.2. Caractéristiques physico-chimiques :

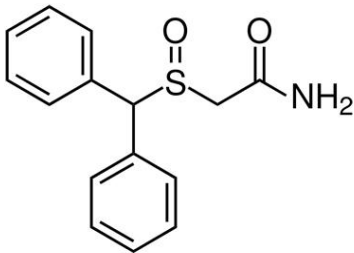
<u>Structure</u>	<u>Caractéristiques</u>
	<p><u>Formule brute</u> : C₁₅H₁₅NO₂S</p> <p><u>Masse moléculaire</u> : 273,36</p> <p><u>IUPAC</u> : (RS)-2-[(diphénylméthyl)sulfinyl]-acétamide</p> <p>→ Poudre blanche peu soluble dans l'eau et l'éthanol, soluble dans le méthanol</p>

Tableau 4 : Caractéristiques physiques et chimiques du modafinil

(Source figure : <http://www.drugs-forum.com/forum/showwiki.php?title=Modafinil>, consulté le 24 octobre 2013)

2.2.3. Pharmacocinétique :

<u>Absorption</u>	Après administration orale, l'absorption se fait au niveau digestif. Le pic plasmatique est atteint au bout de 2 à 4 heures (43). Ce pic peut être retardé d'une heure si la molécule est prise lors d'un repas.
<u>Distribution</u>	La liaison aux protéines plasmatique est faible (60% à l'albumine). Le volume de distribution est de 0,9L/kg (44).
<u>Métabolisation</u>	Toutes les transformations sont réalisées au niveau hépatique : désamination, S-oxydation, hydroxylation aromatique et conjugaison du glucuronide.
<u>Elimination</u>	10% se retrouve sous forme inchangée dans les urines et le reste sous forme de métabolites inactifs. La forme majoritaire retrouvée dans les urines est le modafinil sous forme acide. Un autre métabolite est obtenu en concentration significative : le modafinil sulfone. La demi-vie d'élimination de cette molécule est comprise entre 12 et 15 heures.

Tableau 5 : Pharmacocinétique du modafinil

2.2.4. Pharmacodynamie :

Le mécanisme d'action de cette molécule n'est pas encore totalement élucidé mais certaines hypothèses peuvent être soumises. On remarque tout d'abord que cette molécule bien qu'ayant des propriétés éveillantes lors de sa prescription dans la narcolepsie, n'interagit pas avec les récepteurs intervenant dans le processus de l'éveil.

Par ailleurs, le modafinil semble avoir une action sur le transporteur de la noradrénaline en l'inhibant. Le modafinil ne paraît pas être un agoniste adrénergique direct, ni un agoniste dopaminergique direct (action probable sur le transporteur DAT). Cependant l'administration d'antagoniste (comme la prazosine, un alpha bloquant) semble antagoniser l'effet du modafinil (45).

Contrairement à la plupart des psychostimulants vu précédemment, le modafinil n'exerce aucune activité inhibitrice sur les MAO.

L'administration de Modiodal® semble diminuer la concentration de GABA libérée au niveau de la synapse dans certaines régions du cerveau.

2.2.5. Spécialités commercialisées :

Le modafinil est commercialisé sous le nom de spécialité Modiodal®, par le laboratoire Céphalon. Il s'agit d'un médicament d'exception. L'AMM a été obtenue le 24 juin 1992. Le seul dosage disponible est 100mg (43).

2.2.6. Interactions médicamenteuses :

Les interactions médicamenteuses sont nombreuses du fait de l'effet inducteur du modafinil sur le CYP 3A4 et inhibiteur sur le CYP 2C19 et 2C9.

Antiépileptiques : si le modafinil est administré en même temps que la carbamazépine ou le phénobarbital, deux inducteurs du CYP 3A4, les concentrations de modafinil risquent d'être plus faibles. En revanche, le modafinil via son effet inhibiteur sur le CYP 2C19, peut augmenter les concentrations plasmatiques de phénytoïne.

Contraceptifs stéroïdiens : l'induction du CYP 3A4 par le modafinil, diminue les concentrations des contraceptifs minidosés.

Antidépresseurs : la majorité des antidépresseurs est métabolisée par le cytochrome 2D6, notamment les imipraminiques et les ISRS (Inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine). Cependant, une voie auxiliaire de métabolisation est mise en place lorsque des patients sont déficitaires de ce système enzymatique. C'est la voie du cytochrome

2C19 qui est mise en place. Ainsi, des doses journalières plus faibles seront préconisées dans le traitement antidépresseur.

Anticoagulants : la warfarine est métabolisée par le CYP 2C9. L'administration de modafinil pendant un traitement anticoagulant peut conduire à diminuer les posologies de cet anticoagulant.

2.3. Adrafinil :

2.3.1. Découverte :

L'adrafinil, a été découvert par Francis Rambert, un pharmacologue français travaillant pour le laboratoire Lafon (41).

2.3.2. Caractéristiques physico-chimiques :

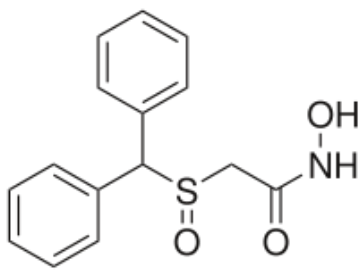
<u>Structure</u>	<u>Caractéristiques</u>
	<p><u>Formule brute</u> : C₁₅H₁₅NO₃S</p> <p><u>Masse moléculaire</u> : 289,35</p> <p><u>IUPAC</u> : 2-[(diphénylméthyl)sulfinyl]-N-hydroxyacétamide</p> <p>→ Poudre beige rosée voire blanche, peu soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol et très soluble dans le méthanol. Il s'agit de la pro drogue du modafinil(46).</p>

Tableau 6 : Caractéristiques physiques et chimiques de l'adrafinil

(Source : <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/a0479?lang=fr®ion=FR>, consulté le 24 octobre 2013)

2.3.3. Pharmacocinétique

<u>Absorption</u>	Elle se fait au niveau intestinal, elle est très rapide. La concentration maximale est atteinte au bout d'une heure (47).
<u>Distribution</u>	L'adrafinitil se trouve majoritairement lié aux protéines plasmatiques (80%).
<u>Métabolisation</u>	Cette molécule est métabolisée en dérivés glucuroconjugés au niveau hépatique.
<u>Elimination</u>	Elle est principalement urinaire. La demi-vie d'élimination est d'une heure.

Tableau 7 : Pharmacocinétique de l'adrafinitil

2.3.4. Pharmacodynamie :

Il s'agit de la même que le modafinitil car il s'agit de sa pro drogue. Une action sur la libération de GABA et de glutamate lui est attribuée (47).

2.3.5. Spécialités commercialisées :

Olmifon® était le princeps de l'adrafinitil dosé à 300mg commercialisé par le laboratoire Cephalon depuis le 10 juillet 1981 (48). Il a été retiré du marché en France en août 2011 après une réévaluation en mai. Le SMR a été jugé insuffisant.

2.3.6. Interactions médicamenteuses :

Il augmente l'effet désinhibiteur des neuroleptiques (49). Ainsi, l'association sera analysée au cas par cas.

2.4. Les sels mixtes d'amphétamines :

2.4.1. Découverte :

Les sels d'amphétamines ont été synthétisés peu de temps après l'amphétamine. Au départ, ils étaient commercialisés dans les années soixante par la société Obetral Pharmaceutical sous le nom d'Obetrol®, spécialité qui incluait de la méthamphétamine. L'indication principale de ces comprimés était l'obésité (50). C'est le laboratoire Richwood qui a racheté la spécialité, qui est devenue Adderall® en 1994. En 1996, cette spécialité obtient son indication dans le TDAH.

2.4.2. Caractéristiques physico-chimiques :

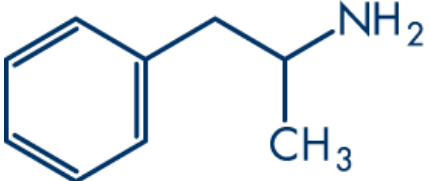
<u>Structure</u>	<u>Caractéristiques (51)</u>
	<p><u>Composition</u> : mélange de quatre structures en proportions égales : (d,1) amphetamineaspartate monohydrate, dextroamphetamine saccharin, dextroamphetamine sulfate, (d,1) amphetamine sulfate.</p> <p><u>Formule chimique</u> : C₉H₁₃N</p> <p><u>Masse moléculaire</u> : 135,21</p>

Tableau 8 : Caractéristiques physico-chimiques des sels d'amphétamines

(Source : <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/amphetamine/fr>, consulté le 24 octobre 2013)

2.4.3. Pharmacocinétique :

<u>Absorption</u>	<p>Après absorption orale de sels d'amphétamines, les concentrations maximales en d-amphétamine et l-amphétamine sont obtenues respectivement dès 7 et 8 heures si une formule à libération prolongée est ingérée (52). En revanche, l'ingestion d'une formulation immédiate conduit à l'obtention d'une concentration maximale au bout de 3 heures (51).</p> <p>Aucune étude n'a été réalisée quant à l'effet de la nourriture sur l'absorption (53).</p>
<u>Distribution</u>	<p>Il n'y a aucune donnée sur le volume de distribution. Cette molécule se retrouve majoritairement sous forme libre.</p>
<u>Métabolisation</u>	<p>La métabolisation passe par une première oxydation : soit au niveau du benzène (position 4), soit au niveau de la chaîne latérale. Les produits obtenus peuvent être actifs, comme la noréphédrine ou encore la 4-hydroxy-amphétamine. Une seconde oxydation de ces produits aboutit à la formation de 4-hydroxy-noréphédrine. On obtient aussi l'alpha-hydroxy-amphétamine qui subit une déamination.</p> <p>Le cytochrome CYP 450 2D6, polymorphe, semble impliqué dans cette métabolisation.</p> <p>Toutes ces réactions se localisent au niveau hépatique.</p>
<u>Elimination</u>	<p>Elle se fait dans les urines et est dépendante du pH. Les métabolites majoritairement retrouvés sont des dérivés de l'alpha hydroxy amphétamine et le reste (environ 30% de la dose ingérée) est constitué d'amphétamines. La quantité de ces dernières est fonction du débit urinaire et du pH des urines qui conditionne l'ionisation des molécules. La demi-vie de la d-amphétamine est de 10 heures environ, alors que celle de la l-amphétamine est de 13 heures.</p>

Tableau 9 : Pharmacocinétique de l'Adderall®

2.4.4. Spécialités commercialisées :

<u>Spécialité</u>	<u>Dosages</u>	<u>AMM</u>	<u>Laboratoire</u>
ADDERALL® (54)	5mg – 7,5mg -10mg – 12,5mg – 15mg – 20mg -25 – 30mg	<u>1960</u> : formes à libération immédiate <u>2001</u> : forme à libération prolongée	<u>Teva Women</u> : libération immédiate <u>Shire</u> : libération prolongée

Tableau 10 : Spécialités commercialisées des sels mixtes d'amphétamines

2.4.5. Interactions médicamenteuses:

Autres stimulants du SNC : potentialisation des effets (52).

Dépresseur du SNC : potentialisation de l'euphorie et diminution des effets désagréables.

Alcool : potentialisation de l'euphorie et diminution des effets stimulants des amphétamines et des effets dépresseurs de l'alcool.

Antidépresseurs tricycliques : augmentation de la concentration de d-amphétamine, d'où une majoration des effets cardiovasculaires. La concentration en antidépresseurs est par la même occasion augmentée.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) : les amphétamines sont des inhibiteurs de la MAO. L'association de deux MAO peut conduire à un syndrome sérotoninergique pouvant être fatal pour le patient.

Lithium : inhibition de l'effet des amphétamines.

Agents modifiants le pH : les acidifiants (acide ascorbique, ...) et les alcalinisants (inhibiteurs de la pompe à protons par exemple) du fait de l'excrétion urinaire pH dépendante.

Phénothiazines (neuroleptique) : la chlorpromazine par exemple est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques de type 2 empêchant ainsi l'effet stimulant central des amphétamines. On notera qu'en cas d'intoxication aux amphétamines, ces molécules peuvent être utilisées comme antidote.

II. La prescription
réglementaire des
psychostimulants :

Les psychostimulants sont indiqués dans des pathologies bien précises, même si on s'aperçoit qu'aujourd'hui, ils sont de plus en plus employés en dehors de ces indications. On rappellera les conditions de prescription et de délivrance, ainsi que les effets indésirables de cette classe pharmacologique.

1. Indications médicales des psychostimulants :

1.1. Troubles de l'hyperactivité avec déficit de l'attention (THADA) :

1.1.1. Découverte et épidémiologie :

Au début du 20^{ème} siècle, Sir Georges Still un pédiatre anglais s'intéresse pour la première fois à ce syndrome sous les termes de « *déficit du contrôle moral* », décrivant des enfants perturbateurs qui ne réfléchissent pas aux conséquences de leurs actes et présentant des difficultés scolaires (55). Still émet l'hypothèse que ce déficit provient de lésions cérébrales. Au moins ces lésions sont importantes, au plus elles touchent des fonctions intellectuelles supérieures. En 1937 Bradley administre de la benzédrine pour soulager des maux de tête et observe une modification du comportement. Chez les enfants, cette administration calme ceux qui sont agressifs et hyperactifs et elle désinhibe ceux qui sont le plus en retrait. En 1957, Laufer et Denhoff décrivent un syndrome de comportement hyperkinétique. Dans les années soixante, la théorie de Still est remise en cause car elle ne permet pas de tout expliquer. En effet, certains enfants présentent un comportement perturbé sans que l'on n'observe aucune lésion cérébrale. C'est Clements, en 1966, qui propose cette appellation. Quelques années plus tard, avec Peter, il propose une technique de diagnostic qui inclut : description du comportement des enfants par les parents et les enseignants, observation neurologique, réalisation d'un électroencéphalogramme, l'historique des comportements d'impulsivité et d'hyperkinésie. En 1980, la notion de « *dysfonction cérébrale minime* » suscite des controverses. Le DSM-III décrit pour la première fois « *le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité* » regroupant à la fois les troubles de l'inattention, d'impulsivité et d'hyperactivité. Ce n'est qu'en 1989 que ce terme est réellement employé dans la littérature. C'est à partir de ce moment que la prescription de psychostimulant connaît une réelle ascension.

Ce syndrome touche entre 3 à 9% des enfants scolarisés. Aux États-Unis, en 2005, on comptait plus de 5 millions d'enfants touchés soit dix fois plus qu'en 1985. On remarque que les garçons sont plus touchés que les filles avec un ratio de 3 : 1. Les filles sont

souvent moins symptomatiques au niveau de l'hyperkinésie, ce qui explique le diagnostic faible et plus tardif (56).

1.1.2. Facteurs de risques :

Ces facteurs n'entraînent pas le déclenchement de la maladie mais l'aggravent. Ces facteurs se répartissent en plusieurs catégories (55, 57,58) :

- Facteurs individuels : caractère agressif, anomalies du système nerveux, troubles de conduite (affectif, ...), faible potentiel intellectuel.
- Facteurs familiaux : alcoolisme, tabagisme, toxicomanie, problème de santé mentale d'un membre de la famille, excès de punition parentale, statut socioéconomique faible, relations familiales complexes et conflictuelles, faible niveau d'éducation des parents, maternité précoce, mère isolée.
- Facteurs scolaires : faible collaboration entre les parents et les enseignants, augmentation des mesures disciplinaires.
- Autres facteurs : résidence urbaine, exposition excessive à la télévision dès le plus jeune âge.

A contrario, il existe des facteurs protecteurs comme la cohésion et les bonnes relations familiales, qui n'empêchent pas le développement de la maladie, mais qui semblent la retarder ou diminuer l'intensité des manifestations.

1.1.3. Physiopathologie : plusieurs hypothèses :

Les neurotransmetteurs :

Un déficit en dopamine dans la région corticale expliquerait les difficultés cognitives rencontrées chez ces enfants, alors qu'une concentration trop forte dans la région du noyau caudé expliquerait l'hyperactivité motrice (59). A la vue du déficit dopaminergique au niveau du cortex, des chercheurs se sont posés la question d'un rapprochement avec la maladie de Parkinson (58). Cependant les traitements employés respectivement dans chacune des pathologies ne sont pas efficaces dans l'autre pathologie.

La concentration en noradrénaline au niveau du locus coeruleus serait forte ce qui expliquerait une excitabilité. Une hypoactivité au niveau du cortex expliquerait les troubles de la mémoire. Ce neurotransmetteur semble plus impliqué que la dopamine. En effet, de nombreux traitements de ce trouble ont pour mécanisme l'inhibition de la recapture de la noradrénaline.

La génétique :

Cette hypothèse n'est pas à rejeter car on constate que les enfants souffrant de ces troubles ont dans 25% des cas un père ou une mère atteinte (60). Par ailleurs, lorsqu'un enfant présente ce trouble, il y a plus de 75% de chance pour que son jumeau le développe aussi. D'autres études sur les enfants adoptés iraient dans le sens de cette hypothèse. Le fait d'avoir le gène de prédisposition ne signifie pas que la personne va obligatoirement développer le syndrome, mais elle est plus à risque. D'après certaines études, les gènes de prédisposition coderaient pour les récepteurs à la dopamine (notamment D4) et le système de recapture de la dopamine (58).

Le développement cérébral :

Il s'agit d'une de la dernière hypothèse émise. Dans les études, on s'intéresse à l'accroissement de l'épaisseur de la matière grise du cortex (58). Chez un sujet ne souffrant pas de TDAH, l'épaisseur des structures devient maximale aux alentours de 10 ans (avec un léger décalage pour les filles) puis elle s'affine par la suite. Les structures concernées sont principalement : les lobes frontaux, les noyaux gris, le cervelet. L'atteinte de cette épaisseur maximale est retardée d'environ 3 ans chez les personnes souffrant de cette pathologie. On notera que malgré ce léger retard, les épaisseurs maximales sont tout de même atteintes.

1.1.4. Manifestations cliniques et diagnostic :

Clinique : d'après le DSM ou CIM:

Trois aspects cliniques sont importants à déceler. En fonction de la présence de certains ou de tous pendant plus de 6 mois consécutifs, alors on sera orienté vers l'un des trois types de troubles de l'attention : inattentif (20 à 30% des cas), hyperactif-impulsif (5%) ou combiné (50 à 75% des cas) (61).

- L'INATTENTION : ceci se manifeste par une distraction perpétuelle, un manque de concentration, on a tendance à parler de « papillonnage ». L'achèvement des tâches est complexe et rare (56).
- L'HYPERACTIVITE : ce signe est moins marqué chez les filles. Ces personnes auront tendance à avoir des conduites à risques, à faire du bruit, à s'agiter. En classe la position assise, sans se balancer, ni se tortiller, demandera beaucoup d'efforts.

- L'IMPULSIVITE : elle peut être d'ordre moteur ou verbal. En effet, un sujet hyperactif n'attendra pas qu'une question soit finie d'être posée avant de donner une réponse, il aura tendance à couper la parole. Le respect des règles lui est difficile. Les problèmes d'organisation sont fréquents.

Diagnostic :

On cherche tout d'abord à connaître l'histoire des patients, pour pouvoir donner un début à cette pathologie. Un examen clinique est réalisé comme dans toutes les pathologies diagnostiquées. Le comportement de l'enfant est étudié en consultation, ce qui permettra de remplir des échelles de comportement (56). D'autres tests viendront confirmer le diagnostic, comme la figure de Rey ou le Trail Making Test A&B (61). On notera que les tests d'intelligence type mesure du Quotient Intellectuel n'ont que très peu d'intérêts. Des EEG pourront être réalisés et comparés aux populations non atteintes de même classe d'âge.

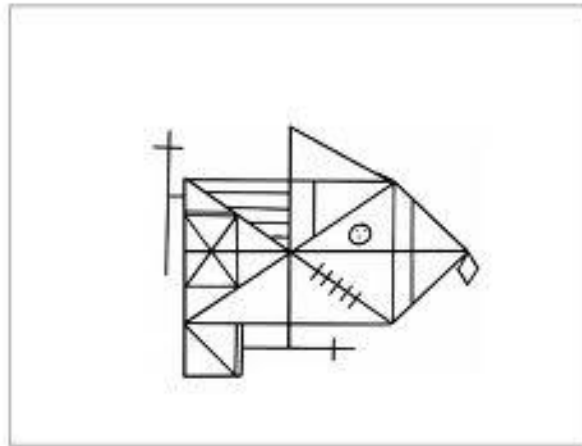


Figure 8 : Figure de Rey (évaluation de la capacité à construire des éléments unidimensionnels en figure bi ou tri dimensionnelle)

(Source figure : Roussel M, Bilan neuropsychologique. <http://www.u-picardie.fr/servlet/com.univ.utils.LectureFichierJoint?CODE=1238746510302&LANGUE=0>, consulté le 22 avril 2014)

Le diagnostic corréle les informations dans divers domaines : familial, scolaire, social, psychologique et médical (62).

1.1.5. Les traitements :

Non médicamenteux :

Ils sont utilisés en première intention. Une méthode psycho comportementale sera mise en place. Elle s'adresse à l'enfant atteint, à ses parents et à ses enseignants. Des aides pédagogiques, comme du soutien, de l'orthophonie ou encore des séances avec des psychomotriciens pourront aider l'enfant (56).

Médicamenteux :

En complément, on peut avoir recours à une thérapeutique médicamenteuse. La molécule de référence est le méthylphénidate. Ces traitements ne sont pas curatifs, ils vont réduire les manifestations du syndrome. Ils sont prescrits une fois que le diagnostic a été établi de façon formelle.

- LE METHYLPHENIDATE :

Le méthylphénidate a obtenu l'autorisation de mise sur le marché pour l'indication dans ce trouble en 1995 chez les enfants âgés de plus de 6 ans (63). Il va permettre d'améliorer la vigilance chez ces personnes et donc une meilleure concentration. Ce traitement est initié et suivi par un médecin spécialiste des troubles du comportement. Dans les premiers mois qui suivent l'instauration, des consultations très régulières seront programmées (62). Les posologies sont augmentées progressivement. La posologie initiale habituelle est d'un comprimé par jour en 2 prises, soit une moitié de comprimé le matin et l'autre à midi (63). On augmente les doses chaque semaine jusqu'à atteindre la dose optimale thérapeutique, sans dépasser 60 mg/j soit 1mg/kg/j en 2 ou 3 prises. Dans la majorité des cas, on évite la prise après 17 heures pour éviter les insomnies. Cependant, dans certains cas, une prise est nécessaire si l'hyperactivité empêche le sommeil. Une fenêtre thérapeutique peut être mise en place : le traitement est arrêté les jours où le sujet ne travaille pas ou ne va pas à l'école (vacances, mercredi et week-end). Les formes à libération prolongée permettront d'améliorer l'observance du traitement.

Efficacité ?

De nombreuses études ont été effectuées chez des enfants atteints de cette pathologie. Elles se mettent d'accord sur l'efficacité supérieure significative par rapport au placebo (64). Les sensibilités à ce traitement, s'il est bien conduit, s'élèvent à environ 70%. Le méthylphénidate agit principalement sur l'attention et l'hyperactivité motrice. Il sera d'autant plus efficace si des adaptations régulières en fonction du développement de la personne concernée sont réalisées, et si la prescription est respectée.

SMR :

Les formes à libération immédiate bénéficient d'un SMR de type II (le SMR I étant le plus important et le IV étant le plus faible), contrairement aux formes à libération prolongée (SMR type IV) (65).

- LES ANTIDEPRESSEURS :

Deux types d'antidépresseurs peuvent être employés dans le cadre d'un traitement d'un déficit de l'attention chez l'adulte en seconde intention : les antidépresseurs tricycliques (notamment l'imipramine) et les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (principalement la fluoxétine) (63). Chez l'enfant, on peut retrouver la fluoxétine à partir de huit ans. Les études montrant leur efficacité sont relativement peu nombreuses.

- LA CLONIDINE :

Il s'agit d'un antihypertenseur d'action centrale (effet alpha-2 sympathomimétique), conduisant à une diminution du tonus sympathique périphérique (40). Commercialisée sous le nom Catapressan®, la clonidine peut être prescrite hors AMM dans les problèmes d'hyperactivité, en association avec le méthylphénidate. Sa co-prescription est justifiée en cas d'une association au syndrome de Gilles de la Tourette (65).

1.2. Hypersomnie et narcolepsie :

1.2.1. Découverte de la maladie et épidémiologie :

C'est en Allemagne que les premières descriptions de patients atteints de cette maladie sont faites par Westphal en 1877 et Fisher en 1878 (66). En 1880, un neurologue français, Jean-Baptiste Gélineau décrit pour la première fois dans la Gazette des Hôpitaux un patient narcoleptique d'où l'appellation « syndrome de Gélineau » (67). La narcolepsie vient du grec *narcosis* qui signifie somnolence et *lepticos* qui veut dire saisir (68). En 1902, la notion de cataplexie est introduite par Loewenfeld. Dans les années 30, les premiers traitements à base d'amphétamines sont mis en place. En 1998, Sakurai découvre les hypocrétines, deux neuropeptides d'origine hypothalamique et leur implication dans la narcolepsie (69).

On estime la prévalence mondiale de cette maladie entre 0,026 et 0,035% (70). On notera que ces chiffres sont plus élevés au Japon. Le syndrome toucherait préférentiellement les hommes. La narcolepsie se manifeste généralement la première fois entre 2 et 50 ans.

Deux pics sont observés : l'un pendant l'adolescence et l'autre vers 35 ans. Le diagnostic est tardif et faible du fait que cette pathologie est souvent confondue avec d'autres troubles du sommeil.

1.2.2. Physiopathologie :

Génétique

Un siècle après les premiers cas décrits, cette origine est suggérée. Le système HLA est un ensemble d'antigènes à la surface des leucocytes, qui permet au système immunitaire de différencier les éléments du soi et du non soi. D'après des chercheurs, la narcolepsie serait une pathologie auto-immune qui entraînerait des lésions au niveau des neurones à hypocrétine (un problème du système HLA qui ne conduirait pas à la reconnaissance des cellules du soi), ou bien une susceptibilité génétique. On notera que dans l'hypothèse d'une pathologie auto-immune aucune technique, n'a à l'heure d'aujourd'hui, permis de mettre en évidence les auto-anticorps (71). Toutes les études convergent vers le même sous type : HLA DQB1*0602 (72, 69).

Orexines

- DEFINITION :

Les orexines ou hypocrétines sont des peptides d'environ 30 acides aminés, localisés dans l'hypothalamus, provenant d'un même précurseur, la pré-pro orexine (73). On distingue deux neuropeptides : orexine A et orexine B. Deux types de récepteurs ont été isolés : Hcrt r1 et Hcrt 2. Ces peptides ont été découverts en 1998 (71).

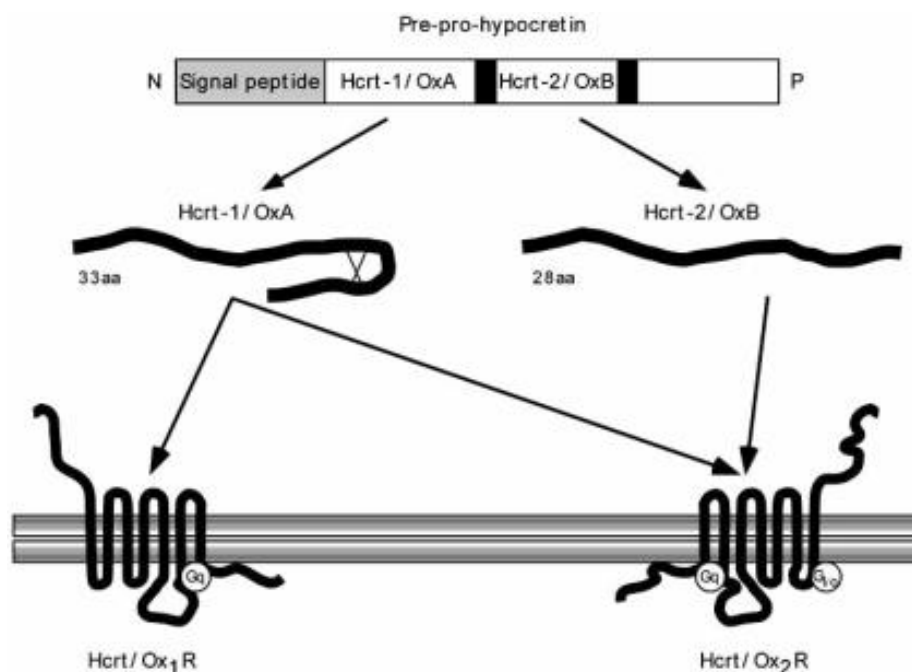


Figure 9 : Clivage de la Pré pro orexine

(Source : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2724663/>, consultée le 28 octobre 2013)

- LES NEURONES A HYPOCRETINE :

Ces neurones sont étudiés car ils jouent un rôle dans les rythmes circadiens. On les retrouve dans l'hypothalamus à plusieurs niveaux : antérieur, postérieur et ventromédian (74). Les projections de ces neurones sont nombreuses : amygdales, septum, noyau accumbens, noyau du raphé, substance noire, locus coeruleus, noyau tubéromamillaire (70). Leur perte via une origine auto-immune pourrait expliquer les faibles concentrations voir les concentrations nulles d'orexines retrouvées dans le cadre de la narcolepsie (71).

- MECANISME D'ACTION :

Les cycles éveils/sommeils sont rendus possibles grâce à plusieurs neurotransmetteurs. C'est au niveau de l'hypothalamus, centre de l'homéostasie, que la plupart de ce mécanisme se passe.

Lors de l'éveil, les neurotransmetteurs mis en jeu sont : l'histamine (hypothalamus postérieur), le glutamate (thalamus et noyaux réticulés bulbaires), l'acétylcholine (noyaux mésopontins cholinergiques), la noradrénaline (locus coeruleus) et la sérotonine (au niveau des noyaux du raphé antérieur) (75) (*annexe III*).

Lors de l'endormissement, ce sont des neurones dits « pace maker » qui vont débiter l'inhibition des neurones responsables de l'éveil. Ce sont les neurones inhibiteurs GABAergiques présents dans le noyau pré-optique ventrolatéral de l'hypothalamus qui vont poursuivre l'induction et la phase de sommeil à proprement parlé.

Lors du sommeil paradoxal, les activités de plusieurs neurotransmetteurs reprennent : l'acétylcholine en grande concentration, le glutamate est responsable des mouvements des yeux pendant le rêve et le GABA inhibe les muscles.

- ROLE DES HYPOCRETINES :

Dans un premier temps, c'est leur activité orexigène qui a été mise en évidence. En effet, dans le cadre d'hypoglycémie ou de jeun, leur concentration augmenterait. Par ailleurs, une interaction avec la leptine, hormone de la satiété, a été mise en évidence (les neurones à hypocretines possèdent des récepteurs à leptine) (76). Cependant, certaines études n'alliaient pas dans ce sens. En effet, bien que ces peptides augmentent l'appétit, ils induisent aussi une augmentation des dépenses énergétiques ce qui permet un éveil dans de bonnes conditions.

L'activité des hypocretines est ainsi plus importante la journée pour le maintien de l'éveil et plus faible pendant le sommeil. Elles ont un rôle de renforcement excitateur, c'est à dire que si elles agissent au niveau d'un neurone excitateur alors leur action excitatrice sera renforcée (rôle dans l'éveil : interaction avec des neurones adrénergiques, histaminergiques entre autres). Des anomalies au niveau de ce système pourraient expliquer la narcolepsie. Un seul cas a montré une mutation de la pré-pro orexine. Cette mutation n'explique donc pas tous les cas (77). Par ailleurs, on remarque une diminution de la concentration en orexine au niveau du liquide céphalorachidien suite à la diminution de l'ARNm qui code pour le précurseur des orexines. A la vue de son mécanisme d'action, cette diminution de l'expression pourrait aussi expliquer la narcolepsie.

Hypothèse neurochimique :

Cette hypothèse paraît plausible, vu que les médicaments utilisés dans cette pathologie agissent sur les neurotransmissions. En effet, des amphétamines, ou des dérivés sont utilisés pour pallier cette maladie. Ce sont des molécules qui vont augmenter la libération de neurotransmetteurs dont la noradrénaline et la dopamine, on peut donc penser qu'un déficit en monoamine serait à l'origine de la narcolepsie. Des mesures de concentration en neurotransmetteurs et en récepteurs ont été faites avec comme modèle le chien narcoleptique.

1.2.3. Manifestations cliniques

Somnolence diurne :

C'est généralement le premier symptôme de la maladie qui pousse à la consultation. Il se caractérise par des « *attaques* » de sommeil brutales qui se manifestent à n'importe quel moment de la journée, à fréquence et intensité très variables. On remarquera qu'après les repas, les accès seront généralement plus fréquents du fait de la digestion (somnolence même chez les individus non narcoleptiques) (70).

La quantification de cette somnolence peut être faite via l'échelle de somnolence d'Epworth (78) (annexe IV). Il s'agit d'un questionnaire qui permet de déterminer la probabilité de s'assoupir dans huit situations différentes. Un score de 0 à 3 est attribué dans chaque situation. Le score total est noté sur 24. Pour tout score supérieur à 9, une consultation chez un spécialiste du sommeil est conseillée.

Cataplexie :

Cette manifestation, très caractéristique de cette pathologie, est variable selon les personnes atteintes (intensité, fréquence, ...) (70). La cataplexie peut se manifester quelques années après la découverte des épisodes de somnolence. La durée de la cataplexie ne dépasse pas les cinq minutes.

La cataplexie correspond à une perte soudaine de tonus musculaire. Elle peut être liée à une intervention émotionnelle (79). Cette perte peut être globale ou partielle. Le traumatisme causé est donc variable. On notera qu'il n'y a pas de perte de conscience pendant cet épisode.

Les hallucinations :

Deux types d'hallucinations peuvent survenir. En effet, elles peuvent se manifester au réveil on parle d'hallucinations « *hypnopompiques* », ou dès l'endormissement, on parle dans ce cas d'hallucinations « *hypnagogiques* » (80). On notera que ces hallucinations n'ont pas d'origine psychiatrique. Ces hallucinations sont peu structurées et correspondent à des « *flashes de rêve* ». Ces hallucinations touchent divers sens. Il n'est pas rare qu'une personne se sente mal après un tel épisode.

Les paralysies du sommeil :

Ces paralysies sont très courtes, de l'ordre de la dizaine de secondes et se manifestent lors du réveil (70). Normalement, lors du sommeil paradoxal, aucun tonus musculaire n'est présent sauf celui de la respiration et des yeux. Dans la narcolepsie, l'atonie sera présente, mais elle survient en dehors du sommeil paradoxal. En effet, la personne sera consciente, mais elle ne pourra pas ouvrir les yeux, ni même mobiliser son corps.

Sommeil nocturne :

L'endormissement se fait rapidement, mais les réveils pendant la nuit sont nombreux. Ce sont donc des patients souffrant d'insomnies, d'autant plus que la maladie est ancienne. Par ailleurs, les rêves faits par ces sujets sont souvent angoissants, la qualité du sommeil est donc altérée.

1.2.4. Diagnostic :

Polysomnographie :

- DEFINITION

La polysomnographie ou polygraphie du sommeil consiste en un enregistrement de plusieurs signaux dont l'électroencéphalogramme, l'électromyogramme, l'électrocardiogramme, l'électrooculogramme dans les différents stades du sommeil (81). Une analyse des variables respiratoires est aussi faite pendant cet examen.

Cet examen a plusieurs indications diagnostiques dont les troubles du sommeil, les problèmes de ronflements importants ou encore les étouffements.

- DEROULEMENT DE L'EXAMEN

L'examen est réalisé pendant la nuit à domicile ou dans un laboratoire spécialisé. Plusieurs électrodes sont placées à différents endroits du corps pour enregistrer divers signaux. Par ailleurs des sangles sont placées au niveau du thorax permettant ainsi des mesures sur la respiration. Un capteur au niveau du cou permet de détecter les ronflements. Un oxymètre au niveau du doigt est placé pour analyser la saturation en oxygène du sang.

- RESULTATS

Grâce à cet examen, plusieurs données sont obtenues notamment : le temps de latence à l'endormissement (TILE), l'efficacité du sommeil, les différentes phases du sommeil, la détection d'anomalies d'origine cardiaque, neurologique ou encore respiratoire. Un compte rendu est rédigé par un professionnel du sommeil.

Ce compte rendu résume les conditions de l'examen (les appareils utilisés, l'indication de la polysomnographie, ...), les méthodes de calculs, les analyses des résultats, ainsi que tout ce qui a été administré au patient durant l'examen.

Test itératif de latence à l'endormissement :

Il s'agit d'un test réalisé en journée, environ deux heures après le réveil, et qui se termine en fin d'après-midi (70). Le patient est allongé et on observe ses périodes d'endormissement. On sépare la journée en séquences de deux heures. Le test est stoppé dans certaines conditions. Une fois le patient endormi on mesure le temps que la personne met pour se trouver en phase de sommeil paradoxal. Si la durée est inférieure à huit minutes, on détecte une somnolence anormale. Au plus la durée est courte, au plus le trouble est sévère.

Les hypocrélines :

Les taux d'hypocrétines sont généralement plus faibles chez les sujets narcoleptiques. Ce test n'est pas systématique, il ne s'effectue qu'en cas de doute.

- CONDITIONS DU TEST :

Le test consiste en un prélèvement de liquide céphalorachidien qui sera conservé à -80°C en attendant le dosage de l'orexine A. Le prélèvement s'effectue dans des centres spécialisés du sommeil.

Une valeur normale de l'orexine A est un taux supérieur à 200 ng/L. La plupart du temps chez les patients narcoleptiques la concentration est inférieure ou égale à 110 ng/L.

Typage HLA :

Ce test n'est pas utilisé comme seul critère pour le diagnostic. En effet, chez 90% des sujets narcoleptiques, on retrouve le typage HLA DRB1*0602. Dans le cas où ce typage est absent, et la clinique est présente, des tests d'approfondissement sont nécessaires.

traitement doit être régulièrement réévalué car son effet bénéfique n'a pas été démontré au long cours. Ce traitement doit être instauré et suivi par des médecins spécialisés dans le sommeil. Il n'est disponible que pour une personne adulte. Il présente un SMR de niveau IV.

Dans un second temps, le méthylphénidate peut être employé à des posologies allant de 10 à 60 mg par jour (84). Il peut être employé chez l'enfant dès 6 ans. A la place du méthylphénidate, le médecin peut préférer l'oxybate de sodium dit GHB, commercialisé sous le nom de Xyrem®. Ce médicament est apparenté aux stupéfiants, sa prescription est limitée à 28 jours et est faite par un neurologue ou un médecin spécialiste du sommeil. Il est administré avant le couché, en dehors des repas et pendant la nuit. La posologie initiale est de 4,5g par jour pouvant aller jusqu'à 9g par jour, l'augmentation se faisant par pallier. La délivrance se fait uniquement en milieu hospitalier.

D'autres traitements sont disponibles mais sous la forme d'ATU, ils ne sont donc disponibles qu'en milieu hospitalier. On retrouve le mazindol (un dérivé tricyclique qui agit sur la recapture de la noradrénaline et la dopamine), le pitolisant (un antagoniste des récepteurs histaminergiques H3 présynaptiques), et les amphétamines (Dexédrine®).

Cataplexie :

Les cataplexies ne sont pas forcément traitées si les symptômes ne sont pas gênants. En effet, le traitement n'est pas donné systématiquement.

Des antidépresseurs inhibant la recapture sélective de la noradrénaline et de la sérotonine ou l'oxybate de sodium peuvent être prescrits généralement en première intention. On peut retrouver des antidépresseurs tricycliques, mais du fait de leurs nombreux effets indésirables, ils sont de moins en moins prescrits en première intention.

Mauvais sommeil de nuit :

Avant tout traitement médicamenteux, quelques petits conseils simples à appliquer peuvent améliorer la qualité du sommeil et sa durée. On redéfinit tout d'abord la fonction du lit. En effet, il est fait pour dormir et non pour lire ou regarder la télé. Par ailleurs, si la personne ne trouve pas le sommeil, il est inutile de tourner dans tous les sens en attendant que le sommeil vienne. On conseille à la personne de se lever et de venir se recoucher quand le sommeil viendra.

En seconde intention, des hypnotiques benzodiazépiniques et dérivés (imidazopyridines et cyclopyrrolones) peuvent être employés. Ces médicaments n'empêcheront pas les

réveils en milieu de nuit mais ils les repousseront en fin de nuit. L'oxybate peut également être prescrit dans ce cadre.

1.3. Dépression résistante

1.3.1. Epidémiologie :

La dépression atteint majoritairement les femmes, surtout vers 30 ans. Le risque de développer une dépression est majeur entre 30 et 65 ans, ensuite il décroît (85). Elle touche tous les niveaux socio-économiques, même si les plus bas ont plus de risques de développer un syndrome dépressif. Les impacts de cette pathologie sont souvent sous-estimés.

1.3.2. Physiopathologie :

Génétique :

Comme dans de nombreuses pathologies, il semblerait qu'il existe des gènes de prédisposition qui seraient favorables au développement de la dépression (hypothèse faite à partir d'études sur des jumeaux et des enfants adoptés). Il est à noter que les personnes présentant ces polymorphismes ne développeront pas obligatoirement de syndrome dépressif. Ce syndrome ne se développera qu'en cas de facteurs associés comme le stress ou les problèmes familiaux par exemple. De nombreuses études convergent vers l'existence d'un polymorphisme au niveau du gène qui code pour le transporteur de la sérotonine (86).

Neurophysiologique :

Trois neurotransmetteurs semblent impliqués dans la dépression, à savoir : la noradrénaline, la sérotonine et la dopamine.

1.3.3. Diagnostic et clinique :

On parle de syndrome dépressif à partir du moment où l'on a, au moins pendant 2 semaines, une humeur dépressive ou une absence de plaisir (anhédonisme) (85). L'un ou l'autre de ces critères étant accompagnés de modification de poids, de troubles du sommeil, d'idées noires, de troubles psychiques et comportementaux (critères du DSM).

On établit le diagnostic à partir du moment où aucune cause ne peut expliquer cet état, où l'on a plusieurs symptômes vus précédemment et où l'on note un changement de

comportement vis-à-vis de l'autre. A partir de la clinique, quatre stades de dépression peuvent être mis en évidence : la dépression légère, modérée, sévère sans caractéristique psychotique et sévère avec des caractéristiques psychotiques.

1.3.4. Traitements :

Non médicamenteux :

Des psychothérapies dites thérapies comportementales peuvent être mises en place dans un premier temps, seules ou en association avec un traitement médicamenteux. Ces méthodes ont pour but premier l'écoute du patient. En effet, il est libre de se confier, de s'exprimer sur son ressenti de la maladie, de ses peurs, de ses attentes, de ses projets. Ces thérapies sont organisées par des psychiatres ou des psychologues (87).

Médicamenteux :

- LES ANTIDEPRESSEURS :

La mise en place d'un traitement anti dépresseur ne conduit pas à des effets immédiats (85). En effet, un délai d'au moins deux semaines est à compter avant une amélioration. Mais il faudra encore attendre quelques semaines avant de parler de véritable réponse thérapeutique. Pendant cette période, le risque suicidaire est élevé (possibilité co-prescription anxiolytique). Il est à noter qu'un traitement anti dépresseur doit être pris pendant plus de six mois voire un an, pour respecter la phase de rémission et la phase de consolidation. Ce genre de traitement ne doit absolument pas être arrêté brutalement et sans un avis médical.

Les antidépresseurs sont séparés en différentes classes suivant leur mécanisme d'action :

Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) :

Les molécules appartenant à cette classe vont inhiber la recapture pré synaptique, ce qui va conduire à une augmentation de la concentration au niveau synaptique de la sérotonine. Soit elle se fixe au niveau des récepteurs post synaptiques, soit elle va se fixer au niveau des autorécepteurs pré synaptiques ce qui va diminuer sa libération dans la fente synaptique.

Ils sont indiqués dans le traitement de la dépression, les troubles obsessionnels compulsifs et les états phobiques.

Exemples : paroxétine, fluoxétine, citalopram, escitalopram, sertraline, fluvoxamine.

Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSNa) :

Ils augmentent la concentration synaptique de noradrénaline et de sérotonine. Ils sont utilisés dans les troubles d'anxiété généralisée (TAG) et dans les dépressions majeures.

Exemples : venlafaxine, duloxétine, milnacipran.

Les tricycliques (imipraminiques) :

Ils sont responsables de l'inhibition de la recapture des monoamines au niveau pré synaptique via l'inhibition du transporteur des neurotransmetteurs. La concentration synaptique de ceux-ci est donc augmentée.

Ils sont indiqués dans les dépressions majeures, les troubles obsessionnels compulsifs (TOC), les attaques de panique, la narcolepsie, ou encore les algies rebelles. Ils améliorent l'humeur et ont une action de désinhibition.

Ils ne sont pas prescrits en première intention du fait de leur toxicité (atropinique, anti histaminique de type 1 et anti adrenergique de type 1) plus importante que la classe des ISRS ou ISRSNa. Ils agissent sur l'humeur (risque d'euphorie maniaque) et désinhibent.

Exemples :

- Molécules sédatives : amitryptiline, doxépine, maprotiline, trimipramine.
- Molécules intermédiaires : imipramine, clomipramine, dosulépine.

Les inhibiteurs des mono amines oxydases (IMAO) :

Ils inhibent de façon réversible ou non la dégradation des neurotransmetteurs au niveau du neurone pré synaptique par les mono amines oxydases (MAO). Ceci augmente donc leur biodisponibilité. Ils sont responsables d'une désinhibition importante. Ils ont aussi une composante psychotonique.

Ils sont prescrits dans les épisodes sévères et les dépressions résistantes. Ils ne sont pas prescrits en première intention.

Exemples : iproniazide (non sélectif), moclobémide (sélectif et réversible).

- LA PLACE DES AMPHETAMINIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE :

Avant l'apparition des antidépresseurs imipraminiques et des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine, le traitement des dépressions passait par un traitement à base d'amphétamines. Aujourd'hui, ce traitement n'est pas prescrit systématiquement. En effet,

de nombreuses études ont été réalisées, mais n'ont pas pu montrer des bénéfices flagrants, compte tenu des risques engendrés par la prise de ces substances. On se réserve donc aux dépressions dites majeures (classification DMC) et résistante aux traitements pharmacologiques habituels (88). La dextroamphétamine et le méthylphénidate sont les deux molécules majoritairement prescrites. Les doses seront augmentées par pallier et iront de 2.5 à 20 mg par jour (89). On peut les utiliser pour atténuer les effets indésirables des traitements antidépresseurs comme la fatigue et la mauvaise humeur. Ils sont souvent prescrits chez les patients âgés, dénutris et ayant des problèmes respiratoires, cancéreux ou encore traumatisés crâniens.

Efficacité ?

D'après des études faites entre 1958 et 2006, on remarque que les psychostimulants (méthylphénidate par exemple), sont significativement plus efficaces à court terme dans la réduction de la fatigue, comparé au placebo (88). Associé à un traitement antidépresseur, les psychostimulants améliorent de façon significative la sensation de somnolence, toujours en comparaison à un placebo. Comparé à des antidépresseurs, les psychostimulants ne font pas la preuve d'une supériorité d'efficacité.

Ainsi, il n'est pas légitime de prescrire systématiquement des psychostimulants en première intention comme traitement antidépresseur. D'autres études semblent nécessaires pour caractériser le profil des dépressions demandant des psychostimulants et pour déterminer le rapport bénéfice/risque.

1.4. Les soins palliatifs :

Les soins palliatifs sont définis comme l'ensemble des soins apportés à un patient atteint de pathologies potentiellement graves. Ils n'ont pas pour but de guérir, mais plutôt d'accompagner le patient et éviter de le faire souffrir (90).

Les dérivés amphétaminiques comme le méthylphénidate et d'autres psychostimulants non amphétaminiques sont de plus employés dans le cadre des soins palliatifs pour améliorer dans un premier temps l'état important de fatigue des patients puis dans un second temps dans la volonté d'améliorer les conditions de vie des patients. Cet état de fatigue et de somnolence est souvent dû à l'administration d'opioïdes dans le cadre de la prise en charge de la douleur (91).

Le CHU de Grenoble en 2007 a voulu s'intéresser au bénéfice et à la légitimité de leur prescription chez des patients atteints de cancer avancé dans un état d'asthénie importante. Dans cette étude, une sensation d'amélioration de la fatigue psychique est

relevée (plus importante que l'amélioration de la fatigue physique) et ce, dès sept jours de prise (les posologies allant en moyenne de 10 à 20mg par jour). Dans l'étude, cette molécule semble relativement bien supportée.

Il semble pourtant que tous les patients se trouvant dans des cas de cancers avancés n'en bénéficient pas. En effet, il faut que le patient ne soit pas totalement considéré comme dépendant. Cette dépendance est mesurée dans l'étude par l'indice de Karnofsky. Ainsi, les études actuelles montrent que les amphétaminiques ont bien leur place dans la thérapeutique palliative dans des conditions bien précises sans qu'ils ne remplacent la prise en charge déjà existante.

2. Recommandations pour la bonne prescription et suivi :

Face aux risques pour la santé engendrés par la prise de psychostimulants et face aux mésusages, les autorités sanitaires publient régulièrement des rapports rappelant le bon usage aux professionnels de santé.

- **LE METHYLPHENIDATE :**

« La prescription initiale et les renouvellements annuels sont réservés aux spécialistes et/ou services hospitaliers spécialisés en neurologie, en psychiatrie ou en pédiatrie (ou aux centres du sommeil pour la Ritaline® 10 mg). Les autres renouvellements peuvent être faits par tout médecin. Lors d'un renouvellement, le méthylphénidate ne peut être délivré par le pharmacien que sur présentation simultanée de l'ordonnance de renouvellement et de l'original de la prescription initiale annuelle hospitalière datant de moins d'un an (en l'absence d'un des deux documents, l'ordonnance ne pourra être délivrée).

Le méthylphénidate est un stupéfiant. En conséquence :

- *la prescription des médicaments en contenant 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,*
- *une copie de chaque ordonnance doit être archivée par le pharmacien pendant 3 ans après exécution et apposition des mentions obligatoires sur l'ordonnance ».*

Extrait du rapport « Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France » juillet 2013 (92).

Le médecin doit depuis 2008 marquer la pharmacie de la délivrance pour que l'Assurance Maladie prenne en charge la prescription (93). Avant l'instauration d'un traitement, la mesure du rapport bénéfice/risque devra être réalisée. Cette thérapeutique ne devra pas être utilisée en première intention. Le spécialiste devra vérifier qu'aucune condition n'entrave la prescription. Régulièrement, les médecins spécialistes devront réévaluer l'efficacité du traitement et son intérêt (au moins une fois par an). Des examens médicaux classiques seront réalisés à chaque visite (cardiaque, psychique, poids, taille).

- LE MODAFINIL :

Il s'agit d'un médicament d'exception. Il doit donc être présenté sur une ordonnance à quatre volets. La prescription initiale est hospitalière, valable un an et réservée aux neurologues et aux médecins spécialistes du sommeil. Le patient a trois mois pour présenter son ordonnance à la pharmacie. Le quatrième volet de l'ordonnance est conservé par la pharmacie pendant trois ans. Chaque mois, le patient devra apporter la PIH ainsi que son ordonnance d'exception (premier volet).

Une surveillance particulière est réclamée pendant le traitement, notamment au niveau de la sphère cardiovasculaire et psychologique. Une méthode de contraception efficace chez les femmes capables de procréer est mise en place avant le traitement et doit perdurer quelques mois après l'arrêt de celui-ci du fait de la diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux induite par ce traitement.

3. Effets indésirables des traitements par les psychostimulants :

3.1. Effets non spécifiques :

Différents troubles sont rencontrés avec une fréquence variable (40) .En effet, des insomnies, des manifestations nerveuses ainsi que des céphalées surviennent assez fréquemment (supérieur à 1/10). Des manifestations cutanées (alopécie, prurit, rash ou urticaire), gastro-intestinales (bouche sèche, nausées et vomissements, ...), ou neurologiques (vertiges, dyskinésie, hyperactivité psychomotrice et somnolence) surviennent à une fréquence moindre. La survenue de ces effets diminue dans le temps et est dépendante des doses employées.

3.2. Dépendance :

Il y a dépendance à partir du moment où (94) :

- Les quantités habituelles ne suffisent plus pour obtenir les effets escomptés : on parle de phénomène de tolérance.
- Le retrait de la substance entraîne des symptômes de mal-être et de manque qui ne pourront être soulagés que par un nouvel apport de cette substance. Pendant cette période de « sevrage », on pourra observer : un état dépressif, une reprise de l'appétit plus ou moins rapide, une lenteur dans la motricité.
- La substance est prise en quantité supérieure et pendant une période plus importante que celle initialement définie.
- La personne traitée essaie de limiter sa consommation voire de l'arrêter.

3.3. Intoxication :

Elle peut se caractériser par : des troubles cardio-vasculaires (augmentation de la pression artérielle, une tachycardie), des troubles comportementaux (hyper vigilance, irritabilité, nervosité, excitation), des insomnies ou encore des pertes d'appétit.

De nombreuses questions se posent au niveau de la toxicité lors de prise au long cours, comme c'est souvent le cas dans les maladies développées précédemment. On remarque que la plupart des études sont relativement courtes et ne peuvent donc pas se prononcer.

3.4. Retard de croissance et perte de poids :

A l'heure actuelle, aucune preuve n'a permis d'attribuer cet effet indésirable aux psychostimulants. Ce ne sont que des constats (95,96). Des études ont montré que les jeunes enfants traités par les psychostimulants dans le cadre de troubles de l'attention présentaient souvent des retards de croissance, compensés par un rebond de croissance environ deux ans après l'arrêt du traitement. Des hypothèses ont été émises dont une qui paraît probable : les psychostimulants diminuent l'appétit ce qui se répercute sur la croissance des enfants traités. Cette thématique inquiète les parents des enfants traités. Il semblerait que seule la vitesse de croissance soit atteinte et non la taille définitive. Une des solutions possibles pour limiter ce retard est l'interruption du traitement pendant les vacances et les week-ends (TDA) : on parle de fenêtre thérapeutique. Un suivi de la courbe saturo-pondérale apparaît comme essentiel. En fonction des résultats, des mesures pourront être prises.

3.5. Risque cardiovasculaire :

Avant toute prescription de psychostimulants, il faut savoir qu'un examen de la fonction cardiaque comprenant notamment la mesure de la pression artérielle et la fréquence cardiaque, est nécessaire. Ce suivi s'effectue aussi pendant le traitement.

Parmi les risques d'une mise sous traitement psychostimulant, la survenue de morts subites a été décrite (97). Les études menées n'ont pas montré de différences significatives sur le nombre de morts subites survenant dans la population générale et dans la population traitée par méthylphénidate. On remarque des susceptibilités comme des cardiomyopathies ou des troubles de la polarisation.

Chez les enfants la prise de psychostimulants a un impact quasi nul sur la survenue des accidents cardiovasculaires. Chez les adultes, le risque d'arythmie serait multiplié par 1,8. Cependant à la vue des examens préalables, peu d'accidents se manifestent (98).

Par ailleurs, une faible augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque sont notées. Ces faibles élévations n'ont pas d'impact à court terme. Cependant, si ces augmentations perdurent dans le temps alors une surveillance particulière est mise en place. En effet, une pression artérielle ainsi qu'une fréquence cardiaque élevée entraînent une augmentation de la tension artérielle, ce qui constitue un facteur de risques cardiovasculaires.

On notera que la plus grande vigilance est à mettre en place quant à l'utilisation de spécialités modifiant la tension artérielle chez les patients traités par des psychostimulants, comme la pseudoéphédrine, ... Les informations sur la prise au long cours et son impact sur la sphère cardio-vasculaire sont à approfondir.

3.6. Glaucome :

Le glaucome est une pathologie oculaire qui se caractérise par une augmentation de la PIO (pression intra oculaire) via une modification de l'écoulement de l'humeur aqueuse. On passe de 14 voire 21 mmHg à plus de 60 mmHg (99). On distingue différents types de glaucome : à angle ouvert ou à angle fermé. L'angle concerné est l'angle irido-cornéen. Pour la confirmation du glaucome, plusieurs tests sont à effectuer : mesure de la PIO via un tonomètre, examen du fond de l'œil et examen de la vision.

Les psychostimulants sembleraient augmenter la PIO. De nombreux cas de patients possédant des glaucomes dont la pression était stable, suivie et traitée (par lantanoprost, un agoniste des prostaglandines par exemple) et possédant des troubles de l'attention,

traités pour cela aussi, n'ont pas vu leurs troubles s'aggraver. Cependant, quelques patients se sont vus contracter un glaucome pendant un traitement sous méthylphénidate.

En effet, de rares cas ont amené les scientifiques à se poser la question d'un lien entre le développement d'un glaucome et la prise de psychostimulants. Cependant rien n'a été réellement prouvé. Les psychostimulants conduisent à la stimulation de fibres sympathiques conduisant une mydriase (100), donc à une augmentation de la pression oculaire. Chez les personnes possédant naturellement un angle irido-cornéen plus fermé que la position normale, c'est-à-dire chez les personnes prédisposées, la prise de psychostimulants pourrait conduire au développement d'un glaucome à angle fermé.

3.7. Les tics :

De nombreuses études ont été menées depuis les années 70 dans le but de montrer l'existence d'un lien entre les troubles de l'attention et les tics dont le Syndrome Gilles de la Tourette via la prise de psychostimulants.

Des questions se posent quant à leur rôle dans l'initiation des tics ou dans leur aggravation (101). Les études ont été menées sur plusieurs principes actifs dont : atomoxétine, méthylphénidate et dextroamphétamine. Il semblerait qu'à faible dose les psychostimulants n'aient pas d'impact sur les tics contrairement à de fortes doses. Dans l'attente de plus d'études, le praticien décide au cas par cas de l'instauration d'un traitement psychostimulant chez une personne souffrant de tics.

3.8. Effets chez la femme enceinte et/ou allaitante :

Aucune étude n'a, à présent, été menée sur la toxicité pour le fœtus chez l'homme. Un rapport de pharmacovigilance de centre de Reims réalisé en 2012 montre que des problèmes au niveau du tube neural (on parle de *spina bifida*) peuvent survenir notamment si l'exposition du fœtus se fait dès le premier trimestre (93). Des cas d'avortements spontanés sont survenus, cependant la relation avec le méthylphénidate n'a pas été prouvée. Des manifestations de sevrage dès les premiers instants de vie d'un nouveau né peuvent se manifester si sa mère est traitée pendant la grossesse.

Le méthylphénidate est une molécule excrétée dans le lait maternel. Par exemple, une mère qui absorbe 40mg de cette molécule par jour, se verra donner à son enfant une dose de 2.3µg/kg/jour. A cette dose, l'enfant tolère la molécule. Toutefois, une femme qui allaite doit être relativement prudente quant à sa médication. Par prudence, un avis médical est recommandé (102).

3.9. Troubles mentaux : les psychoses :

A la suite d'un usage prolongé, ce qui est le cas dans les pathologies traitées par des psychostimulants, de rares cas de psychoses se sont manifestés. Les états de psychoses se manifestent par des hallucinations, des troubles de comportements (la plupart du temps développement de l'agressivité), et de la paranoïa. Le risque de développer de tels comportements est très faible et est fonction de certains facteurs. En effet le fait d'avoir déjà réalisé des psychoses sous psychostimulants dans le passé, d'être schizophrène, d'avoir des membres de sa famille ayant des problèmes mentaux sont des facteurs de risques des psychoses (44).

3.10. Syndrome sérotoninergique :

En plus d'agir sur la noradrénaline, et la dopamine, les psychostimulants comme le méthylphénidate agissent sur la sérotonine. Leur absorption entraîne une augmentation de sa concentration dans la zone synaptique. Un excès de sérotonine peut conduire au développement d'un syndrome sérotoninergique qui se caractérise la plupart du temps par plusieurs de ces symptômes : hypersudation, troubles gastriques, confusion, tachycardie, tremblements, agitation (45).

4. Contre-indications des psychostimulants :

Comme dans tout traitement, des contre-indications à la prescription sont répertoriées (103) :

- Une hypersensibilité aux composés des médicaments (principe actif ou excipients).
- L'association à un traitement IMAO non sélectif. En effet, une période d'au moins deux semaines est nécessaire entre l'arrêt du traitement IMAO et la mise en place d'un traitement psychostimulant en raison de leur effet sur la tension artérielle. En effet, une association entraînerait une addition des effets secondaires (augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle).
- L'existence d'antécédents cérébraux comme des anévrysmes, des troubles vasculaires comme des accidents cérébraux vasculaires, ...
- Des antécédents de troubles psychiques : dépression, tentatives de suicides, psychoses, schizophrénie, troubles de l'humeur, manies, ou encore des troubles bipolaires sévères.

- L'existence d'un phéochromocytome. En effet, lors de cette affection, l'hypersécrétion de catécholamines conduit à une hypertension artérielle. L'addition à un traitement psychostimulant conduit à une majoration de cette hypertension.
- Une hyperthyroïdie ou une thyrotoxicose.

Dans la littérature, on trouve d'autres contre-indications comme les tics, les glaucomes, l'épilepsie ou encore les troubles cardiovasculaires. Ces contre-indications sont à nuancer. En effet, la prescription est rendue possible à conditions que les suivis nécessaires soient mis en place pendant le traitement (cardiaque, neurologique, ophtalmique, ...).

III. Psychostimulants

et neuro-

enhancement :

1. Le neuroenhancement :

1.1. Définition :

Le « *neuroenhancement* » est un terme américain qui désigne une pratique qui prend de plus en plus d'ampleur ces dix dernières années. Les « *enhancers* » sont des moyens, des intervenants qui permettent d'améliorer les performances intellectuelles humaines, de se dépasser. Ils visent à améliorer les capacités de mémorisation, de concentration, de créativité et ont aussi pour but d'améliorer l'humeur. Ils n'ont pas pour objectif de restaurer un état de bonne santé, mais plutôt d'accéder à un état au-delà de la bonne santé. On parle de neurologie cosmétique. D'après l'OMS, on définit la santé comme : « *un état de complet bien-être physique, mental et social, et ne consiste pas seulement en une absence de maladie ou d'infirmité* »(104).

Le principe de neuroenhancement découle de la notion transhumaniste née dans les années 1980 aux Etats-Unis (105). Il s'agit d'un courant qui s'oppose aux bio conservateurs et qui juge que l'homme doit employer toutes les ressources mises à sa disposition pour se dépasser. En effet, l'espèce humaine étant inachevée, elle cherche à atteindre un état de plénitude inatteignable (106). Depuis très longtemps, l'homme cherche à lutter contre ses limites physiologiques, par exemple en buvant plus de café pour lutter contre la fatigue. Pour s'approcher au mieux de cet état de plénitude, l'espèce humaine cherche par tous les moyens la transformation, même si celle-ci ne va pas toujours dans un sens qui l'a dessert. C'est l'obsession du « mieux, du plus ». Ce neuroenhancement trouve son équivalent au niveau physique dans la chirurgie esthétique. L'homme cherche à s'affranchir de ses limites : on parle d'homme « *augmenté* », « *amélioré* ». Les connaissances sur le fonctionnement cérébral et les recherches actuelles servent donc à la transformation. Dans le neuroenhancement, on utilise les connaissances sur le système nerveux.

Ces « *enhancers* » peuvent être d'origine médicamenteuse comme les psychostimulants, mais pas seulement. Dans cette partie, nous nous intéresserons principalement à la prescription et à la prise de médicaments psychostimulants chez des personnes saines, c'est-à-dire sans troubles mentaux, en dehors de toute indication médicale. On parlera donc de « *cognitive enhancers* », « *neuroenhancers* ».

Le neuroenhancement peut être divisé en plusieurs catégories (107). En effet, à travers les médicaments on cherche à améliorer :

- *La perception sensorielle*, c'est à dire modifier nos cinq sens.

- *L'activité motrice* : en effet, dans le monde du sport, le neuroenhancement est recherché. On se posera par la suite la question du dopage.
- *La communication*.
- *L'émotion et l'humeur* : les personnes normales recherchent l'euphorie, la gaieté, même si tout va bien, il faut se sentir encore mieux et heureux tout le temps.
- *La cognition* : on essaye d'augmenter la mémoire à court et à long termes. Par ailleurs, de nombreuses études cherchent aussi à améliorer les capacités d'attention et de concentration.
- *Le comportement social et moral*.

1.2. Epidémiologie :

Cette pratique n'est pas nouvelle, mais elle compte de plus en plus d'adeptes, notamment chez les étudiants. En moyenne, aux Etats-Unis, 7 % des étudiants ont déjà employé des psychostimulants en dehors de tout problème d'hyperactivité, d'hypersomnie ou de dépression durant leur scolarité. Ce chiffre peut être augmenté à 25% dans certains campus aux Etats-Unis (108). En Europe, il existe assez peu de données.

1.3. Une transgression des cadres :

Plusieurs notions habituelles spécifiques à la médecine sont modifiées dans le cadre du neuroenhancement (107). En effet, on ne part pas d'un individu malade, il est en bonne santé. On a tendance à parler de client plutôt que de patient. On ne recherche pas la normalité, mais plutôt une amélioration. C'est une technique subjective, contrairement à la médecine qui se veut curative ou préventive.

Cette transgression semble provenir de la médicalisation de la société. On entend par médicalisation le fait d'inclure de nouvelles pathologies dans le cadre de la médecine et de la thérapeutique des comportements, des symptômes qui ne l'étaient pas. Cette médicalisation s'inscrit dans le cadre des progrès, des avancées scientifiques (109).

Aujourd'hui, le patient n'est plus une personne passive. En effet, il devient acteur dans la démarche de soin grâce aux informations qui sont à sa disposition (internet, émissions de télévision, radio, revues). Il choisit parmi les protocoles qu'on lui propose. Le patient sait ce qu'il veut et ce qu'il ne veut pas. La hiérarchie médecin « *supérieur* » et patient « *inférieur* » s'amenuise.

1.4. Ce que recherchent les consommateurs :

D'après une étude publiée en 2006 (110) et réalisée sous la forme d'un questionnaire destiné aux étudiants d'un lycée, on remarque que les attentes des consommateurs ne sont pas les mêmes. Dans la plupart des cas, les étudiants abusent des psychostimulants pour augmenter leur concentration en cours, leur vigilance et pour améliorer leurs capacités d'apprentissage. Dans de plus rare cas, les neuroenhancers sont utilisés dans le but de perdre du poids, pour se laisser aller, pour « *planer* » ou simplement pour l'expérience.

On remarque qu'en fonction du sexe de l'étudiant, l'attente n'est pas la même, sauf dans le cas de l'amélioration de la concentration. Les hommes recherchent plutôt l'expérience et la sensation de lâcher prise alors que les femmes rechercheront la perte de poids, et l'augmentation de la vigilance.

Les raisons de leur consommation dépendent aussi de l'âge auquel ces personnes ont débuté la prise de *smart pill*. En effet, plus les personnes débutent tard leur usage non médical, plus les effets recherchés vont être la concentration, la vigilance. En revanche, si la prise débute avant le lycée, les motivations seront plutôt l'expérience, l'envie de « *planer* » et la perte de poids.

1.5. Le mode d'administration :

Très peu d'études se sont intéressées aux voies d'administration des psychostimulants dans le cadre du neuroenhancement. Il semblerait que dans la plupart des cas, la voie orale soit privilégiée (95%). Parmi les 5% restant, 38% des consommateurs les « *snifferaient* ». Le reste emploierait les psychostimulants sous la forme fumée, inhalée ou injectée.

1.6. Les psychostimulants comme neuroenhancers :

1.6.1. Les substances concernées :

De nombreuses molécules sont étudiées en tant que neuroenhancers. Les psychostimulants sont les plus utilisés, en particulier le modafinil et le méthylphénidate. Le méthylphénidate est prescrit dans le cadre de son AMM en tant que traitement de l'hyperactivité avec déficit de l'attention. Le modafinil est lui prescrit dans les décalages horaires, dans les armées pour la lutte contre le sommeil et dans la narcolepsie. La revue

scientifique *Nature* a montré que le méthylphénidate était la molécule de choix du neuroenhancement (64% des utilisateurs), suivie du modafinil (44%) (111).

1.6.2. Quel impact commercial ?

Voici quelques données sur les ventes de traitement psychostimulant dans quelques pays :

<u>Pays</u>	<u>Molécules</u>	<u>Evolution des ventes (en nombre de boite)</u>	<u>Evolution du nombre de patients diagnostiqués</u>
<u>France</u>	Méthylphénidate	Mars 2008 : 283 700 (112) Mars 2013 : 476 900	Mars 2008 : 25 242 Mars 2013 : 43 633
<u>Suisse</u>	Méthylphénidate	1997 : 28 127 2004 : multiplié par 6	
<u>Canada</u>	Méthylphénidate		1997 : 13 700 2007 : 26 700 (113)

Tableau 11 : Comparaison des ventes de boites de psychostimulants dans différents pays

On remarque que quelque soit le pays concerné, les ventes sont en constante augmentation, tout comme le nombre de patients diagnostiqués. On peut donc se poser la question de l'uniformité diagnostique et de la légitimité de celui-ci.

Une étude réalisée à Reims, classée confidentielle, déclare qu'environ 40% des ventes sont faites dans le cadre hors AMM (112). Le laboratoire Cephalon a payé une amende de 245 millions de dollars pour avoir présenté aux médecins le méthylphénidate dans cette indication (114).

Lorsqu'un laboratoire veut mettre sur le marché une nouvelle molécule, il a plusieurs options : le médicament, le complément alimentaire ou la médicalisation. Seuls le médicament et la médicalisation (c'est-à-dire le fait de créer une nouvelle pathologie et de trouver un médicament qui est susceptible de la soigner) sont des options rentables, qui vont intéresser le fabricant. Ces deux dernières options sont largement employées pour faire valoir les psychostimulants et élargir les marchés (115).

1.6.3. L'accès aux psychostimulants :

Une étude dans le Michigan montre que 14% des étudiants traités par des psychostimulants se sont faits interpeler par d'autres étudiants dans le but de se faire racheter leurs médicaments et/ou leur prescription (116). La plupart des consommateurs sont des étudiants de première ou de deuxième année d'université qui logent dans des résidences étudiantes (117).

Les personnes qui consomment ces molécules dans le cadre du neuroenhancement sont soit des personnes qui ont employé le traitement d'une autre personne, soit des personnes réellement traitées dans le cadre du TDAH et qui abusent de leur propre prescription. Pour contrecarrer les échanges de prescriptions et de traitements, un travail d'éducation en amont par les prescripteurs pourrait être envisagé. En effet, lors de la prescription, le médecin pourrait avertir le patient souffrant de TDHA ou de narcolepsie, du trafic existant et des conséquences de la prise chez les personnes saines. Enfin, une partie des consommateurs se procurent les psychostimulants via internet (118).

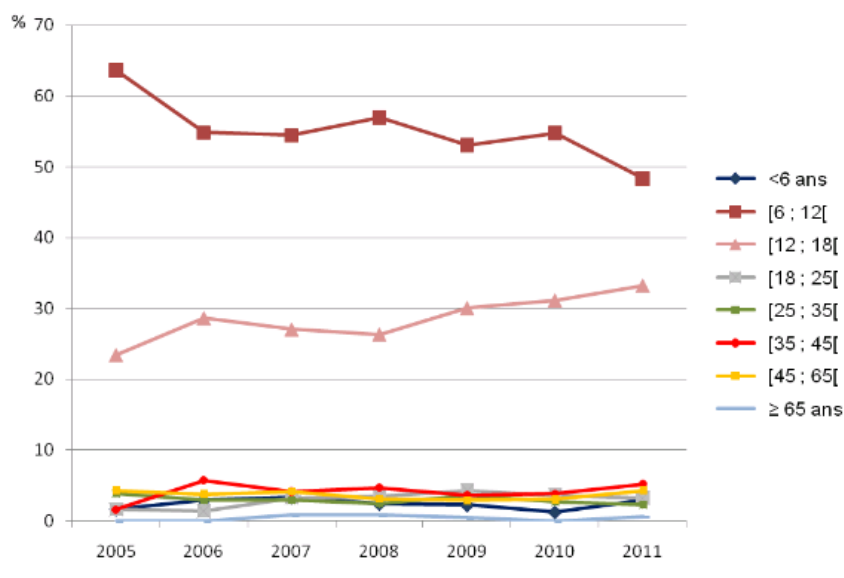


Figure 11 : Tranches d'âges consommatrices de méthylphénidate entre 2005 et 2011

(Source figure : ANSM. Méthylphénidate : données d'utilisation et de sécurité d'emploi en France Juillet 2013.

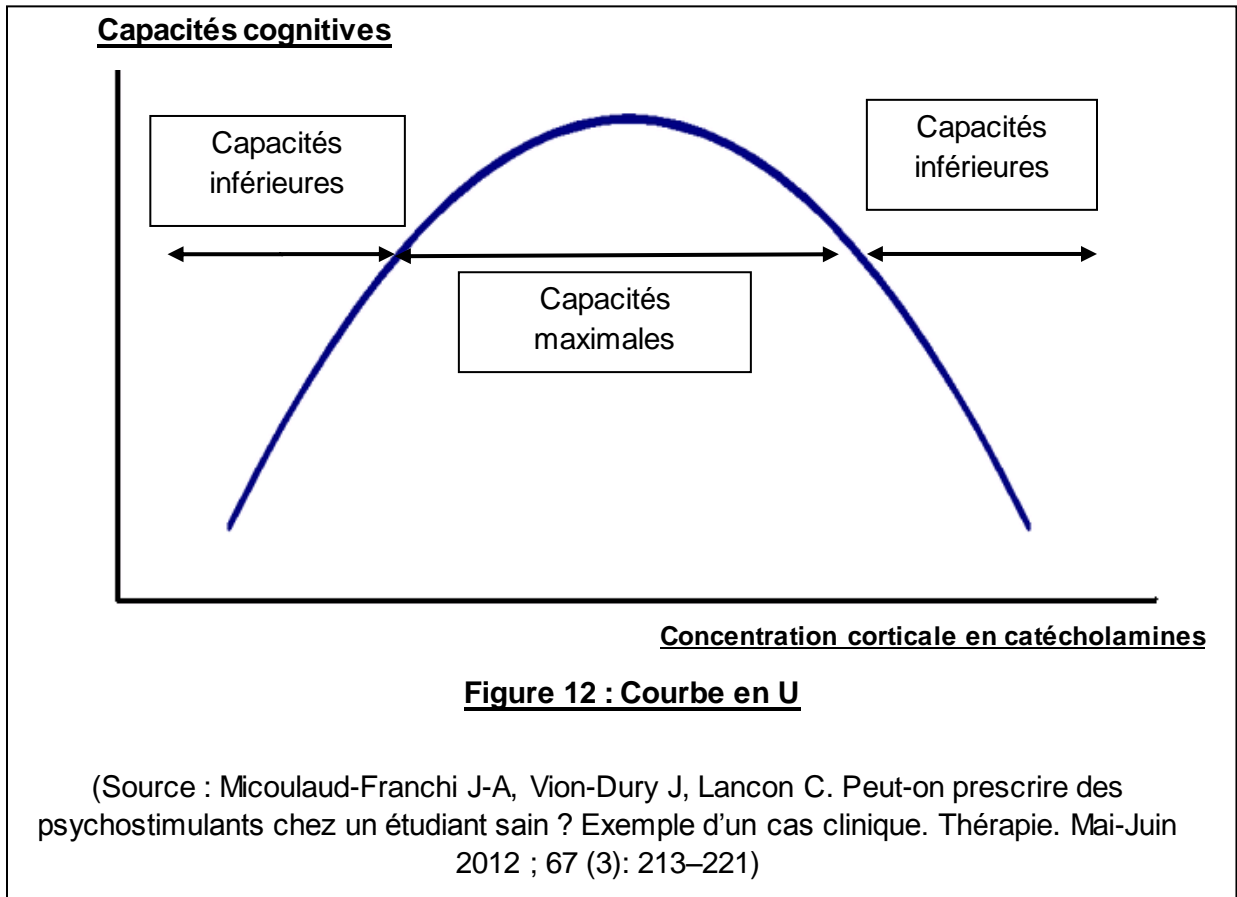
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8dd1277a3867155547b4dce58fc0db00.pdf, consulté le 22 avril 2014)

D'après ce graphique, on remarque que la classe des 12-18 ans est en constante augmentation au niveau de la consommation de méthylphénidate. Chez les classes plus âgées, on note une légère augmentation depuis 2010.

1.6.4. Les principes pharmacologiques du neuroenhancement :

Il existe deux grands principes de pharmacologie qui vont modifier l'efficacité du traitement par psychostimulants. Ils sont donc à prendre en compte dans le choix de la prescription : le principe de la courbe inversée et le principe de compromis (119).

Le principe de la courbe en U inversée :



Ce principe de pharmacologie est valable pour les psychostimulants. On constate que la courbe effet-dose n'est pas linéaire : on parle de « *inverted U-Shape* ». Cette courbe montre que même en augmentant les doses de médicaments, les effets cognitifs ne vont pas augmenter, et peuvent même décroître. Un des rôles importants du médecin va être d'examiner les performances de base, c'est-à-dire sans traitement. Si un patient se trouve déjà au niveau du plafond, la prise de psychostimulants ne pourra être que délétère pour sa cognition : la prescription n'aura donc pas lieu d'être. Par ailleurs cette réponse dépendra de la zone corticale sollicitée. En effet, l'effet pourra être positif pour une zone et néfaste pour une autre.

Le principe de compromis :

Il s'agit d'une théorie pharmacologique selon laquelle en fonction du mode de libération de la dopamine la cognition peut se retrouver dans deux états : soit dans un état de modification, soit dans un état de relative stabilité (d'équilibre). En fonction de cet état, les capacités cognitives augmentent dans certains domaines et dans certaines tâches. En fonction des doses de psychostimulants, les modes de libération changent donc par extension les capacités cognitives.

1.7. Les autres enhanceurs :

1.7.1. L'alimentation :

Certains éléments de notre alimentation sont connus pour améliorer les capacités intellectuelles comme le glucose, la caféine et bien d'autres encore. La plupart des aliments et des composés qui ont fait leur preuve ont obtenu des allégations.

Le glucose est un substrat énergétique indispensable pour notre cerveau. De nombreuses études, qui ont été menées dans différentes tranches d'âges de la population, ont montré une relation entre le taux sanguin de glucose et les performances intellectuelles. Il en ressort qu'un taux élevé de glucose dans le sang chez des sujets en bonne santé, augmente l'attention, la vitesse de réponse (temps de réaction) et la capacité de mémorisation notamment déclarative (120). Toutes ces études s'effectuent sur le même modèle : on mesure le taux de glucose sanguin dans deux groupes, un groupe qui a bu une quantité définie de glucose dissoute dans de l'eau et un autre qui boit une boisson placebo qui a la même apparence que la première. Les tests sont réalisés durant les deux heures qui suivent l'ingestion. Il a été démontré que les concentrations de glucose dans le cerveau différaient en fonction des zones où l'on se trouve. Au niveau de l'hippocampe (région du cerveau impliquée dans la mémorisation), cette concentration varie en fonction de l'effort intellectuel qui est effectué.

1.7.2. L'exercice physique :

Depuis plusieurs années, des études sont réalisées montrant une relation entre l'amélioration des capacités intellectuelles et la pratique d'une activité physique. Ces tests sont en majorité effectués chez des humains. La plupart du temps, seules deux tranches d'âge sont sollicitées dans ces études : des enfants (jusqu'à 18 ans environ) et des personnes âgées.

Les capacités intellectuelles sont évaluées à travers différents tests comme la mesure du quotient intellectuel, des examens de logique mathématique, des tests verbaux ou encore des exercices de mémorisation (121).

Le fait d'exercer une activité physique chez un enfant permet de développer la logique, l'intelligence et les savoirs faire (120). Chez les personnes âgées (avec ou sans problème de cognition), participer régulièrement à des cours de fitness adaptés à leur santé permet d'améliorer les fonctions exécutives, la rapidité dans les raisonnements, et d'augmenter leur attention.

Les études sur les animaux permettraient d'expliquer en quoi l'exercice physique aurait un impact cérébral que ce soit au niveau cellulaire ou moléculaire. La première chose que l'on observe est que l'activité sportive améliore la survie et la multiplication des cellules dans l'hippocampe, au niveau du gyrus denté (structure de la zone limbique au niveau du cortex cérébral). Du fait de l'exercice physique, les cellules ont besoin de plus de nutriments. Pour cela, des facteurs d'angiogenèse comme VEGF et IGF1 vont voir leur concentration augmenter. Un autre facteur, le BDNF (brain-derived neurotrophic factor), responsable de la croissance neuronale au niveau du gyrus denté, voit l'expression de son gène augmenter, donc sa concentration sanguine. Ainsi, l'augmentation de ces facteurs et la modification de l'architecture cérébrale via une activité physique, permettent d'améliorer les capacités cérébrales.

1.7.3. Le sommeil :

On attribue au sommeil des fonctions dans l'amélioration des capacités cognitives, dans la consolidation de la mémoire, dans l'équilibre nerveux et dans la conservation énergétique (122, 123). Ces dernières années, de nombreuses études ont tenté de montrer une relation entre une bonne qualité de sommeil et les performances académiques. Aucune explication au niveau cellulaire ou moléculaire n'a été validée, cependant des constatations ont été faites. Il semblerait que l'effet du sommeil sur la mémoire se ferait par le biais de mécanismes physiologiques qui incluraient des structures cérébrales comme l'hypothalamus, le thalamus et le cortex (120).

Il existe deux types de mémoire : la mémoire à court et à long terme. Cette dernière se décompose en deux catégories : la mémoire déclarative et la mémoire procédurale. La mémoire déclarative correspond au savoir. On est conscient de la mobiliser lors d'une recherche d'informations. La mémoire procédurale correspond au savoir-faire, au conditionnement, elle devient inconsciente (exemple : place des lettres sur un clavier).

Le sommeil se divise en deux grandes parties : le REM (Rapid Eyes Movement) et le NREM (Non Rapid Eyes Movement) qui est sous divisé en quatre catégories dont le sommeil profond dit SWS ou sommeil à ondes lentes. Au travers des expériences, on constate plusieurs éléments : si l'on supprime le REM, il n'y a plus de phase de renforcement de la mémoire. On peut donc attribuer au REM un rôle dans la consolidation de la mémoire alors que le NREM aurait plutôt un rôle dans la formation de la mémoire en particulier pendant le SWS. Par ailleurs, le processus de mémorisation se fait dans la nuit qui suit l'apprentissage. En effet, si le sujet ne dort pas dans la nuit qui suit l'apprentissage, alors il n'y aura aucun processus de consolidation. Des scientifiques considèrent que le sommeil peut être considéré comme un « enhancer » à partir du moment où un quart de la nuit est occupé par le SWS et un autre quart par le REM.

1.7.4. Les jeux vidéo :

Les jeux vidéo sont souvent mal perçus par les non joueurs. En effet, ces derniers perçoivent les jeux vidéo comme un moyen rendant agressif, destructeur de sociabilité (tendance à se refermer sur soi-même). Aujourd'hui, il existe un vrai marché autour des jeux vidéo qui amélioreraient la logique, la mémoire, la rapidité, ... Cette technique de neuroenhancement apparaît comme moyen pratique et facilement réalisable dans la vie de tous les jours. Il faut cependant nuancer les discours : tous les jeux vidéo disponibles n'ont pas ces effets. Par ailleurs, une question se pose quant à la possibilité de transfert des capacités acquises pendant le jeu, dans la vie réelle.

Depuis ces dernières années, des études menées principalement chez des personnes âgées, s'accordent toutes sur le fait que les jeux vidéo pratiqués régulièrement (à raison d'au moins deux heures par semaine pendant au moins sept semaines) améliorent les vitesses de réactions (124) et la vision spatio-temporelle grâce à l'interactivité. Pour les effets sur la mémoire, rien n'a vraiment été concluant. La pratique répétée augmente le nombre de récepteurs D1 au niveau du cortex préfrontal (120).

Ainsi, les jeux vidéo n'ont pas fait totalement leur preuve dans le cadre du neuroenhancement. Un marché est à conquérir pour l'amélioration de plusieurs domaines et pour résoudre la question du transfert dans la vie quotidienne.

1.7.5. La stimulation cérébrale :

Ce n'est qu'au cours du vingtième siècle que des applications de l'étude des courants dans le phénomène de l'enhancement ont été découvertes. En effet, la stimulation de façon non invasive de région bien spécifique du cerveau, via deux techniques (Stimulation Répétitive Magnétique Transcrânienne et Stimulation Electrique Transcrânienne), a montré des effets bénéfiques au niveau de la motricité et de la cognition chez des personnes saines, et ce, dès la première expérience. Ces deux techniques sont basées sur le principe de lésion virtuelle cérébrale et d'analyse d'imagerie.

La Stimulation Répétitive Magnétique Transcrânienne :

Un champ magnétique est appliqué à une région précise du cerveau à partir d'un courant électrique. Ce champ magnétique peut avoir pour effet de renforcer ou d'inhiber l'activité neuronale au niveau de la région d'application ou d'une région étroitement reliée à cette dernière. Le choix de la fréquence est important : à de faibles fréquences, l'effet majeur est inhibiteur alors que des hautes fréquences auront tendance à potentialiser l'effet (125).

La stimulation électrique transcrânienne :

Cette technique consiste en la pose de deux électrodes, une anode et une cathode au niveau du cerveau créant ainsi un courant électrique qui modifie l'activité neuronale habituelle.

D'après les études menées sur l'efficacité des stimulations cérébrales non invasives, il en ressort qu'il y a des améliorations au niveau : de la motricité, de l'attention (augmentation des vitesses de réaction), de la mémoire, de la capacité à raisonner et à résoudre des problèmes. Cependant des questions concernant la transférabilité dans la vie quotidienne, et la sécurité de cette méthode sont à approfondir (126).

On notera qu'en thérapeutique, les stimulations crâniennes sont de plus en plus employées en psychiatrie (surtout dans la schizophrénie), et en neurologie (parkinson, démences, ...).

Des paramètres sont à approfondir pour que cette méthode prenne sa place dans le neuroenhancement. Il faudra par exemple définir le nombre de séances de stimulation ou encore l'intensité de la stimulation

2. Les professionnels de santé dans le neuroenhancement :

Le neuroenhancement emploie des substances médicamenteuses, en particulier les psychostimulants, qui sont délivrés uniquement sur prescription médicale avec les règles bien précises, énoncées précédemment. Les médecins sont de plus en plus sollicités par leur patient pour le neuroenhancement, que ce soit de façon explicite ou non.

Un médicament d'après la définition de l'OMS est considéré comme, "*toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Par extension, un médicament comprend toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique*" (127).

Dans le neuroenhancement, on s'adresse à des patients en bonne santé, les propriétés curatives ou préventives ne sont donc pas recherchées. En théorie, le médecin ne doit pas prescrire un psychostimulant si l'indication n'est pas inscrite dans le dossier de l'AMM. Cependant, le médecin se doit d'analyser la demande car il a un patient en face de lui. En pratique, l'anamnèse et l'examen peuvent dans certains cas changer la position du prescripteur.

2.1. Consultation pour une demande de prescription dans le cadre du neuroenhancement :

Il existe un schéma de consultation bien précis dans le cadre du neuroenhancement. Comme toute consultation médicale, le médecin débute par un interrogatoire appelé anamnèse. Ensuite, le praticien doit éloigner la cause neuropsychiatrique de la sollicitation (119). En effet, la prescription pourrait être justifiée si le praticien découvre que le patient est atteint d'hyperactivité. Il faut aussi analyser la demande dans le sens où le patient peut être devenu dépendant de ces substances. En effet, nous avons vu précédemment la possibilité de devenir dépendant et tolérant à ces substances. Le médecin doit donc être très attentif et cerner le fond de la demande. Ensuite, le médecin devra analyser le mode de vie hygiéno-diététique du patient. En effet, avant toute prescription d'un médicament, un changement dans ces mesures apparaît primordial (mesures alimentaires, amélioration du sommeil, ...). Pour voir le bénéfice de la prescription d'une molécule psychoactive, le médecin se basera sur la «*courbe en U inversée*» et sur le principe de compromis vus précédemment.

Certaines études se sont intéressées aux raisons qui font que les prescripteurs changent d'avis et acceptent finalement la prescription (128). En premier lieu, la définition de la maladie n'est pas la même pour tous les prescripteurs. En effet, dans une étude menée à l'aide d'un questionnaire adressé à des prescripteurs spécialisés en psychiatrie, il en ressort que la plupart des médecins considèrent la maladie comme une souffrance. Et ils répondent à cette souffrance par un médicament. Par ailleurs, ils peuvent prescrire des psychostimulants aux patients en se mettant d'accord avec eux sur une durée très courte de prescription, le temps qu'ils se rétablissent. La prévention de l'aggravation de l'état du patient peut être une autre raison, comme l'endossement de la responsabilité du patient.

2.2. Mise en place de recommandations et attitude des médecins :

Face aux débats éthiques, aux débats dans les professions médicales, aux arguments en faveur ou contre cette pratique, l'Association Américaine de Neurologie (AAN) a décidé de mettre en place des recommandations, créant ainsi un cadre autour du neuroenhancement (129). Ces recommandations s'articulent en plusieurs points :

- Le neuroenhancement est défini comme la prescription de médicaments à des patients normaux adultes avec pour but d'augmenter les fonctions cognitives ou affectives normales.
- Un patient adulte est considéré comme normal dans le cadre du neuroenhancement après une évaluation appropriée. Pour en bénéficier, il ne doit pas satisfaire les critères d'un problème de santé médical ou mental.
- La prescription de médication pour le neuroenhancement se déroule dans le contexte d'une relation médecin-patient.
- Les neurologues qui adhèrent au neuroenhancement ont des responsabilités éthiques et légales envers le patient.
- Les neurologues peuvent répondre à une demande de neuroenhancement comme s'ils répondaient à une plainte énoncée.
- La prescription de médicaments dans le neuroenhancement n'est pas légalement et éthiquement interdite ou obligatoire.
- Il y a peu de preuves concernant la sûreté et de l'efficacité des médicaments prescrits dans le neuroenhancement chez des personnes adultes normales.
- Le refus de prescrire des médicaments dans le cadre du neuroenhancement est éthiquement et légalement permisible.
- Les principes médicaux pour la prescription de médicaments dans le neuroenhancement sont les mêmes que ceux employés en médecine pour traiter.

- Le principe de consentement informé est appliqué dans l'emploi de médicaments dans le neuroenhancement.
- L'influence potentielle de la médication dans le neuroenhancement sur le pouvoir de décision du patient est à considérer.
- L'arrêt de la prescription de médicaments dans le neuroenhancement après son initiation est éthiquement et légalement possible.

2.3. Les liens d'intérêts :

Comme tous les médicaments, les psychostimulants font l'objet de visites médicales. On peut donc se poser la question des liens d'intérêts auxquels le médecin se trouve confronté. Il y a en effet des intérêts financiers pour les laboratoires qui fabriquent les psychostimulants. Les ventes sont en quelque sorte boostées par la banalisation de leur prescription. Le problème peut se poser bien que la transparence depuis la loi de Xavier Bertrand en 2011 semble le mot d'ordre. En effet, depuis cette loi, le doute doit bénéficier au patient dans le sens où les laboratoires et les professionnels prennent leur responsabilité dans la prescription hors AMM. Par ailleurs, les conditions pour l'AMM au niveau européen sont plus sévères, les études post mises sur le marché et les rapports bénéfiques/risques sont régulièrement réévalués pour éviter de nouveaux scandales de santé publique.

3. Un problème de santé publique :

3.1. Efficacité ?

L'efficacité des psychostimulants dans le neuroenhancement est assez discutée. Il faut d'abord savoir qu'une molécule n'améliore pas tous les domaines (mémoire, attention, éveil, fonctions exécutives). En fonction des sphères que l'on veut améliorer, il faudra choisir telle ou telle molécule. Une molécule peut améliorer une fonction et en détériorer une autre.

L'efficacité à court terme est montrée par l'amélioration de la vigilance et de la concentration chez les étudiants avant des examens par exemple. En revanche, il n'y a aucune preuve de l'efficacité au long cours (130).

	<u>Méthylphénidate</u>	<u>Modafinil</u>
<u>Monoprise</u>	Une seule capacité améliorée de façon significative à des doses employées dans le traitement du TDHA : la mémoire	L'attention et l'éveil sont améliorés de façon significative à des doses employées dans le traitement de la narcolepsie
<u>Répétition de prise</u>	Effet placebo énergétique principalement (pas d'explication scientifique)	Globalement augmentation des bénéfices sur l'attention et l'éveil, mais parallèlement augmentation des effets indésirables
<u>Effets quand privation de sommeil</u>	Aucun effet	<u>Une seule dose :</u> Amélioration des fonctions exécutives (effet qui diminue quand les doses sont répétées). Amélioration de la mémoire significative dès la première dose Amélioration de l'éveil et de la vigilance lors de la répétition des prises

Tableau 12 : Effets du méthylphénidate et du modafinil en fonction du nombre de prise

(Source : Ragan C I, Bard I, Singh I. What should we do about student use of cognitive enhancers? An analysis of current evidence. Neuropharmacology. Janvier 2013 ; 64 : 588-95)

3.2. Risques pour la santé et abus :

Comme dans toute prise médicamenteuse, il y a un risque, d'autant plus que peu d'études ont été faites sur la prise au long cours. Comme dans le neuroenhancement, on s'adresse à des personnes en bonne santé et que l'on vise un état de plénitude, le risque de dégradation de l'état est à considérer avant tout traitement. Le peu de recul sur cette pratique incite à la plus grande prudence.

La plupart des études des effets indésirables ont été réalisées chez des personnes malades, c'est-à-dire dans le cadre d'une prescription et dans le cadre de l'AMM. Une étude a montré que les risques principaux du méthylphénidate sont les problèmes de sommeil, la perte d'appétit, le développement d'une anxiété. Pour le modafinil, la nervosité, les maux de tête, les troubles gastro-intestinaux sont les principaux effets recensés (131). Il paraît évident que les étudiants mêlant d'autres drogues comme l'alcool par exemple s'exposent à des risques plus élevés.

3.2.1. Potentiel addictif :

Il s'agit d'un aspect de la consommation très peu documenté et qui porte à débat. Il semblerait qu'un syndrome de manque puisse se manifester notamment par des insomnies et une asthénie, comme d'autres drogues. Un effet de tolérance a été établi.

Les mécanismes de dépendance sont à l'état de recherche, mais il se pourrait qu'il s'agisse du même mécanisme que celui d'autres drogues impliquant les récepteurs à la dopamine.

3.2.2. Qualité du sommeil :

Une des raisons qui pousse les étudiants à employer les psychostimulants de manière régulière est le maintien de l'éveil. En effet, des étudiants déclarent avoir besoin de sept heures de sommeil alors que pour un sommeil réparateur, il faudrait neuf heures. D'après une étude sur la qualité du sommeil chez des personnes employant les psychostimulants dans un cadre non médical, il a été montré que l'emploi des psychostimulants diminue la qualité globale du sommeil en augmentant les perturbations (117). Le sommeil est donc moins réparateur. La durée globale du sommeil est la même chez les utilisateurs et les non utilisateurs car il semblerait qu'un phénomène de tolérance apparaisse.

L'emploi de ces psychostimulants montre un cercle vicieux. En effet, on tente de diminuer le sommeil par les psychostimulants, mais on diminue sa qualité, donc les utilisateurs augmentent les doses pour maintenir l'éveil, ce qui diminue encore plus le potentiel réparateur du sommeil et ainsi de suite. Ce manque de sommeil influe négativement sur les performances scolaires.

3.2.3. Intoxication :

Comme ces psychostimulants sont facilement procurables sans professionnels de santé, donc sans conseils d'utilisation, des cas d'intoxications sont à dénombrer. Le nombre de cas d'intoxication a été multiplié par sept aux Etats-Unis entre 1993 et 1999(132). Lors d'une intoxication, les signes suivants pourront être observés : euphorie, hyperthermie, symptômes gastro-intestinaux (133). La majorité des intoxications font suite à la prise de psychostimulants par voie intraveineuse (environ 60mg). Les intoxications par voie orale sont moins fréquentes et se font à des doses d'environ 200mg par jour (39).

4. Des questions d'éthique :

4.1. Déontologie des professionnels de santé :

4.1.1. La médecine :

Au départ, la médecine est faite pour traiter « des moins » et non pour obtenir « des plus » (129). Les médecins sont éthiquement et légalement obligés d'agir pour :

- Prévenir et diagnostiquer les maladies ou les blessures
- Traiter cette pathologie ou cette blessure
- Diminuer, limiter la souffrance et aider à vivre avec la maladie
- Donner un pronostic et éduquer les patients
- Aider les patients à mourir en paix et avec dignité
- Rassurer sur l'absence de maladie

Dans le cadre du neuroenhancement, le médecin doit donc juger si selon lui il y a souffrance. Dans ce cas-là, il aura une mission d'information et de sensibilisation du patient vis-à-vis du neuroenhancement.

Un groupe de travail suisse estime que la base de la médecine est le respect de l'être humain et de sa volonté (128).

A travers le neuroenhancement on perçoit une évolution de la médecine. En effet, les débuts de la médecine faisaient s'opposer des guérisseurs et des médecins. La crédibilité et le professionnalisme de ces derniers ne sont reconnus que depuis deux siècles environ. Avec l'amélioration des connaissances des médecins et des progrès, le médecin n'a plus eu à faire ses preuves, des missions de santé publique lui ont été incombées. Avec l'établissement de normes biologiques et cliniques, une pathologisation s'est mise en place. Le médecin doit donc répondre à de nouvelles attentes.

4.1.2. La pharmacie :

Les pharmaciens qu'ils soient à l'officine, en milieu hospitalier ou en milieu industriel ont aussi des devoirs dans le neuroenhancement au niveau éthique. En effet la déontologie pharmaceutique (134) insiste sur :

- Le respect de l'humanité : cette notion implique des devoirs d'information, de sensibilisation et d'éducation (*article R. 4235-2*).
- La transparence et la justesse des informations pour éviter les dérives (*article R. 4235-10*).
- L'indépendance : aucun moyen de pression, qu'il soit financier ou moral, ne doit altérer l'intégrité du pharmacien (*Article R. 4235-18, R. 4235-25*)

- La responsabilité : un pharmacien peut prendre la responsabilité de refuser une prescription en avertissant le prescripteur s'il juge qu'elle n'est pas justifiée (*Article R. 4235-61*).

4.2. Des arguments pour et contre :

4.2.1. Consentement qui se veut libre et averti :

Cette pratique ne paraît avoir que des avantages à partir du moment où elle est pratiquée après un consentement libre et éclairé. En effet, le choix de cette pratique n'est possible qu'après un temps d'information du patient par les promoteurs du neuroenhancement. Il s'agirait d'un « *contrat de consommation* »(115) entre le professionnel de santé et le patient. Le médecin informe de façon sérieuse, scientifique et sans biais, des bénéfices et des risques d'une telle intervention. Après, c'est au patient seul, de faire son choix en fonction de l'information qu'il a reçu sans aucune pression extérieure.

De nombreuses personnes remettent en cause ce principe. En effet, ce choix ne paraît pas strictement personnel, mais plutôt dicté par la société. Les pressions sociales, la concurrence forcerait l'être humain à être le meilleur : il ne devient plus acteur, mais victime du choix. En effet, on ne peut s'empêcher de penser à l'influence de la société même si la personne se croit seule maîtresse de sa décision.

De plus se pose la question du consentement libre dans le cadre du neuroenhancement chez la femme, en particulier chez la femme enceinte et la mère de famille. Qu'en est-il du fœtus et du jeune enfant (135) ? A l'heure d'aujourd'hui, ces deux catégories ne possèdent aucun pouvoir de décision jusqu'à leur majorité. Ce sont donc les parents qui prennent la décision. Le principe de consentement libre n'est donc pas respecté.

Par ailleurs, le consentement informé paraît compliqué. En effet, il n'existe à l'heure d'aujourd'hui que très peu d'études sur les risques engendrés chez les personnes saines, et sur une consommation à long terme (128). Le médecin ne peut donc donner que peu d'informations et qui pour la plupart proviennent des laboratoires.

4.2.2. La pression de la performance :

D'après certains auteurs, la vie apparaît comme un combat constant, où il semble nécessaire d'avoir recours aux psychostimulants pour assurer la survie et la performance. La concurrence, l'obligation de faire du résultat, la conquête de marché, les attentes, feraient qu'il faudrait toujours se surpasser, dépasser les autres. Cette pression se met en

place dès le plus jeune âge par exemple la pression de la performance à l'école : il faut avoir de meilleures notes que les autres pour rentrer dans les meilleures écoles et avoir un meilleur métier.

Ceci va à l'encontre de l'argument des trans humanistes qui pensent que le neuroenhancement serait un moyen de cohésion sociale et de suppression des inégalités.

Cependant, la vie de l'homme ne doit pas être réduite à la performance. En effet, d'autres motivations qui lui permettent cette fois-ci de s'épanouir existent. L'existence ne se résume pas à une guerre sans merci contre d'autres êtres. Par ailleurs, lorsque le neuroenhancement concerne les enfants, on peut se poser la question de l'impact de ce culte de la performance sur son développement au niveau humain. En effet, s'il grandit dans une atmosphère de compétition, comment va-t-il se faire une identité propre? (135). Le développement de l'homme dans un tel contexte paraît compromis.

4.2.3. L'affranchissement des limites :

D'après le courant trans humaniste voire post humaniste, l'être humain doit s'affranchir de ses limites physiologiques pour acquérir une liberté et permettre un dépassement de soi. Il apparaît donc légitime de vouloir y avoir recours. Son choix apparaît comme une fin en soi. La transformation même si elle semble inatteignable et mouvante, devient le but et la motivation de l'existence.

« Tout le monde a, par sa simple existence, le droit d'être intelligent. Et d'avoir les moyens de devenir significativement plus intelligent. C'est un droit qui doit être reconnu et tenu pour sacré [...] Chacun a le droit d'être libre. Et le droit d'être plus libre encore. Le respect de la liberté de chacun signifie qu'il a le droit d'exercer la liberté qu'il possède. Cela n'est pas suffisant. La liberté doit être augmentée. L'être humain peut devenir plus libre par son propre perfectionnement, acquis dans la réalisation progressive de toutes ses facultés ». (D'après Pelton et Clarke Pelton en 1989, pages 19 à 22) (115).

En réponse à cet argument, on peut se poser la question du bien apporté par le changement. En effet, toute transformation n'est pas toujours bonne et ne va pas toujours dans le sens d'une abolition des limites, même si celle-ci était recherchée au départ. La modification de l'être humain peut aller dans le sens de détérioration de la nature humaine.

En voulant s'affranchir de ses limites et en prônant une quête de liberté, ne deviendrait-on ainsi pas réduit à une prise de comprimés? N'irait-on pas plutôt vers une perte

d'humanité ? Après une prise de psychostimulants, à qui doit-on la réussite ? Au médicament ou à l'être humain ? Une des théories bio conservatrices considère que la nature humaine est parfaite donc par définition, toute atteinte à celle-ci est une détérioration.

4.2.4. L'injustice et l'inégalité :

Recourir aux psychostimulants apparaît dans certains ouvrages comme la solution pour abolir les inégalités et rétablir un monde égalitaire. En effet, le neuroenhancement donnerait la chance à tout le monde de pouvoir améliorer ses capacités cognitives, qu'importe le milieu socio-économique duquel on est issu.

Cependant, ce monde égalitaire semble utopique. On remarque que le neuroenhancement via les psychostimulants ne profite qu'à une catégorie bien particulière dans la société : principalement les étudiants des universités, issus des hautes catégories socio-professionnelles. Il ne serait donc pas accessible à tout le monde et engendrerait ainsi encore plus d'inégalités et dans un sens générerait de la triche (car chaque personne ne partirait pas du même pied d'égalité) (128). La réussite tiendrait ainsi à un comprimé, qui, s'il n'est pas absorbé, entraînerait un échec. On parlerait ainsi de neuroenhancement « *de luxe* ».

Des scientifiques comme Henry Greely pensent que la société se doit de répondre à la demande croissante de neuroenhancement par la prise volontaire de ces psychostimulants(136). La prise de ces psychostimulants n'engendrerait ainsi pas d'inégalités car il s'agit d'un choix personnel.

4.2.5. La sécurité :

La cible du neuroenhancement est le cerveau, la commande du corps. A la vue du peu de recul sur cette pratique, il faut se poser la question de sa sûreté. En effet, un individu qui est en bonne santé à la base, est-il prêt à risquer sa santé sur la promesse d'une amélioration? Qui peut garantir de façon formelle qu'il n'y aura que des bénéfices et pas d'effets indésirables? Quels impacts le neuroenhancement en pédiatrie a-t-il sur le développement du cerveau? Ce sont toutes ces questions qui restent à l'heure d'aujourd'hui sans réponse.

4.2.6. La voie de la facilité :

Il est vrai que cette méthode apparaît séduisante. En effet, il s'agit d'une technique d'amélioration des capacités cognitives qui semble relativement abordable et qui découle directement du progrès dans le domaine pharmaceutique : la procuration des comprimés (via une ordonnance ou via internet), la facilité de la méthode (de simples comprimés à employer), sa non invasivité.

4.2.7. Vers la limitation d'un trafic :

Comme cette pratique semble dictée par la société, on peut penser qu'elle ne va pas cesser de s'étendre et faire partie des habitudes. Les chiffres attestant de la consommation de psychostimulants vont dans ce sens. En rendant cette pratique éthiquement et légalement autorisée, on éviterait les trafics, le marché noir, les intoxications et les complications (128). En banalisant cette pratique, les patients demanderaient plus d'informations car ils ne se sentiraient pas jugés, les risques seraient donc moindres en apparence.

4.3. Traitement ou dopage ?

Le dopage est défini comme le « *fait d'administrer, d'inciter à l'usage, de faciliter l'utilisation, en vue d'une compétition sportive, de substances ou de procédés de nature à accroître artificiellement les capacités physiques d'une personne ou d'un animal ou à masquer leur emploi en vue d'un contrôle* »(137). Chaque année est publiée une liste des substances dopantes. Il faut bien noter que dans le neuroenhancement on ne peut pas parler de « *dopage* » car ce terme est réservé au milieu sportif. On parlera donc de « *conduite dopante* » qui peut être définie comme le fait qu'une personne « *consomme une substance chimique ou un médicament pour affronter un obstacle, réel ou ressenti, ou/et pour améliorer ses performances, qu'elles soient physiques, intellectuelles, artistiques* » (138). En effet, quand on demande aux médecins et aux utilisateurs ce qui conduit à la consommation, c'est « *l'amélioration des performances* » qui est quasiment systématiquement citée.

Le traitement quant à lui peut être défini comme un « *ensemble des méthodes employées pour lutter contre une maladie et tenter de la guérir* » (139). Se pose ici la question de la définition de la maladie. En effet, le concept de maladie est personne-dépendant comme nous l'avons vu précédemment. Il n'y a pas chez les personnes à traiter par le neuroenhancement de valeurs biologiques qui permettent de savoir si l'on se situe dans le

domaine du pathologique ou dans le domaine de la norme (contrairement à d'autres pathologies comme une glycémie chez un diabétique). On pourrait considérer que le neuroenhancement, au même titre que la chirurgie esthétique, serait une branche de la médecine qui ferait suite à une évolution des sciences et à l'attente des patients. A cette maladie, cette souffrance de manque de performance, il faudrait répondre par un traitement psychostimulant.

Ainsi, il est difficile de poser un cadre juridique de façon claire et justifiée car on ne sait pas comment considérer le neuroenhancement : plutôt comme une conduite dopante au quotidien ou plutôt comme un traitement adressé aux personnes saines pour lutter contre la souffrance du manque de performance ?

A l'heure d'aujourd'hui, il semble urgent d'établir le statut de ces substances.

5. Quelles perspectives pour le neuroenhancement ?

Plusieurs hypothèses sont formulées quant à l'avenir du neuroenhancement, à la vue de la prise d'ampleur de ce phénomène.

On peut tout d'abord penser que la recherche de nouvelles molécules dans le cadre de la neuropharmacologie va s'accroître (140). De nouvelles molécules visant à contrer ou à ralentir le vieillissement cognitif par exemple vont émerger. Il est donc légitime de se dire que ces nouvelles molécules seront employées hors AMM comme c'est le cas aujourd'hui de celles qui sont sur le marché. La découverte de nouvelles pathologies, ou la « *mise en scène* » de nouvelles maladies sera un argument de vente de plus en plus employé par les laboratoires qui veulent faire du chiffre. On peut parler de « *pathologisation* ». L'indication de neuroenhancement ne sera donc pas explicite même si tout le monde la devinera.

On peut penser que ce phénomène de neuroenhancement ne va cesser de s'accroître à la vue de l'information grandissante sur ce phénomène. En effet, il ne s'agit pas d'une pratique nouvelle, mais ce n'est que ces dernières années que des chercheurs étudient le phénomène et que les ventes de médicaments psychostimulants ont augmenté. Avec l'accès à l'information devenu plus simple notamment grâce à internet, il est devenu plus facile de s'y intéresser et de se procurer les médicaments.

Par ailleurs, les critères de diagnostics des maladies pour lesquelles on prescrit des psychostimulants s'élargissent face aux formes non communes des maladies. De plus, certaines pathologies comme le TDAH sont plus facilement diagnostiquées car l'accès au parcours de soin est plus aisé qu'il y a plusieurs années.

Enfin, on peut penser que de nouvelles pathologies concernant le domaine mental vont émerger. Celles-ci ne sont aujourd'hui pas considérées comme telles mais à la vue du nombre grandissant de personne en souffrance, elles vont prendre le statut de pathologie. Et qui dit pathologie, dit traitement.

6. Une volonté de maîtriser l'accès au neuroenhancement dans un contexte flou :

Du fait du flou concernant le statut de cette pratique, les gouvernements tentent de mettre en place des réglementations et des recommandations, tant que les « *enhancers* » n'ont pas fait l'unanimité en termes de bénéfiques/risques. En Europe, on réfléchit à la mise en place d'une position et d'une politique commune sur l'enhancement via le Parlement Européen.

6.1. Le système de santé :

L'Europe n'impose pas de direction en termes de système de santé. Cependant, il va falloir réfléchir à une politique commune en termes d'autorisation, de promotion ou d'interdiction de neuroenhancement. En effet, ceci permettrait d'éviter les mouvements de population vers un état qui autoriserait cette pratique. Par ailleurs, il faudrait discuter de la part que le neuroenhancement peut occuper dans le budget du système de santé actuel. Peut-on tout accepter dans le neuroenhancement au risque de ne plus pouvoir permettre le remboursement de traitements de pathologies chroniques et bien définies ?

En effet, bien que le neuroenhancement ne soit pas pris en charge, et ne soit donc accessible qu'à des personnes aisées financièrement, cet aspect doit être considéré (128). Compte tenu que les risques pour la santé ne sont pas encore connus, les dommages entraînés par les modifications pourraient conduire à la pathologie (définie cliniquement et biologiquement), qui elle serait prise en charge et aurait donc un coup pour la société.

6.2. La réglementation du médicament :

Le système de santé actuel fait qu'une molécule ne peut être sur le marché que si elle a obtenu son AMM c'est-à-dire que les tests cliniques et toxicologiques ont été approuvés. Pour qu'une AMM soit délivrée, il faut que la molécule ait une indication bien précise, c'est-à-dire qu'elle prévienne ou qu'elle traite une pathologie dont les critères diagnostics

sont bien établis. Pour l'instant, les firmes pharmaceutiques ne peuvent pas développer un dossier pour une AMM d' « *enhancer* » car il n'y a pas de maladie clairement identifiée (140). Par ailleurs aucun test ne prouve leur innocuité chez des personnes saines. Ainsi le système actuel ne peut délivrer une AMM dans ce cadre.

6.3. Le maintien de l'information :

L'ANSM publie régulièrement des recommandations adressées aux médecins concernant le diagnostic des pathologies employant les psychostimulants, les effets secondaires, les abus, ... (141) Des recommandations sur la délivrance s'adressent aussi au pharmacien. Ceci a pour but de réguler leur accès et de le limiter uniquement aux personnes diagnostiquées.

Par ailleurs, il faudrait avoir accès plus facilement aux informations sur le neuroenhancement pour sensibiliser les patients sur l'emploi non médical de telles substances.

6.4. Améliorer la recherche et le développement :

Le neuroenhancement s'il prouve son efficacité, en tout cas, sa non dangerosité via le développement de nouvelles études, pourrait avoir sa place dans une nouvelle AMM. Mais pour cela, il faut que l'industrie pharmaceutique soit sûre de trouver un intérêt financier à la clé. Par ailleurs, grâce aux essais cliniques et aux recherches, les scientifiques pourront avancer de nouveaux arguments qui pourraient faire pencher la balance dans un sens ou dans l'autre. C'est un des arguments avancé par Henry Greely dans un article de *Nature* (108).

Si l'Europe banalise le neuroenhancement, alors c'est toute une partie de l'économie et de l'innovation européenne qui s'évapore. En effet, du fait de la compétitivité et de la mondialisation, l'Europe se doit de se mettre à jour sur les recherches en cours, de tester l'efficacité et de repérer les dangers. En interdisant l'enhancement, on ouvre l'Europe à des marchés illégaux et à des technologies non contrôlées selon nos critères européens de qualité, ce qui n'est pas sans danger.

6.5. L'adoption d'une position :

Le parlement européen après l'étude de plusieurs problématiques posées par le neuroenhancement montre qu'il existerait finalement cinq types de positions (136).

- *L'interdiction de la méthode* : cette position découle de la pensée bio conservatrice. Toute modification apportée à l'Homme conduit à une altération de la nature humaine et conduit à sa dégradation.
- *Le " laissez-faire "* : cette position est en opposition immédiate à l'interdiction. C'est l'autorisation à tous les procédés.
- *L'approche " pro enhancement "* : cette méthode consiste à valoriser et à se donner les moyens en termes de recherche et de développement dans le neuroenhancement, tout en respectant les valeurs éthiques énoncées précédemment.
- *La vision " restrictive "* : elle s'inscrit dans le principe de précaution. Cette position sous entend une acceptation à condition que le changement apporte systématiquement de la valeur à la nature humaine. Elle n'acceptera aucune détérioration ou dévalorisation humaine.
- *Le " cas par cas "* : elle implique la formation de groupes d'analyses et de conseils qui opteront pour telle ou telle proposition.

6.6. Le cas des mineurs :

La problématique du neuroenhancement chez les enfants est une vraie question. En effet, chez l'adulte, on considère que l'autonomie, le consentement éclairé et libre peuvent dans une certaine mesure rendre acceptable le neuroenhancement. En revanche, chez un enfant, le problème de l'autonomie se pose. Le manque de recul pose aussi le problème du développement de l'enfant. Le neuroenhancement pédiatrique est pour l'heure banalisé en raison de l'hypothétique importance qu'il aurait sur la construction de l'enfant que ce soit au niveau de sa personnalité, au niveau moral ou physique.

CONCLUSIONS :

THESE SOUTENUE PAR : Mlle Manon DUSSURGEY

Les amphétamines sont des molécules employées depuis des décennies dans divers domaines (thérapeutique, militaire, récréatif et détourné). L'excellente efficacité et ses effets secondaires associés ont justifié les rapides limitations et réglementations liées à leurs consommations.

L'objectif de ce travail est de décrire l'usage médical de ces psychostimulants dans ces différentes indications.

Dans un premier temps, nous avons passé en revue les amphétamines : les histoires des différentes molécules et dérivés disponibles sur le marché.

Dans un second temps, nous avons vu dans quels domaines de la thérapeutique les psychostimulants sont employés : dépression, narcolepsie, soins palliatifs ou encore hyperactivité. Si le point commun de ces molécules est une réponse thérapeutique quasi-constante, il y a également des limitations dans leur usage et, surtout, une limite tenue avec leurs mésusages.

Ainsi, dans la dernière partie de ce mémoire, nous nous sommes intéressés à la prise de psychostimulants chez des personnes saines dans le cadre du « neuro -enhancement ». Ce terme anglo-saxon est relatif au dopage du sujet sain dans un cadre médical. Si cette pratique est relativement fréquente aux Etats-Unis, elle est d'apparition récente en France et reste encore marginale car très critiquée. Nous avons pu voir que devant la faible quantité d'information sur ce phénomène à la limite du mésusage, il serait préférable d'adopter une politique commune internationale de précaution, dans l'attente de l'amélioration des connaissances.

Vu et permis d'imprimer, Lyon, le 4 mai 2014
Le Président de la thèse,
Professeur L. ZIMMER



Vu, le Directeur de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques, Faculté de Pharmacie
Pour le Président de l'Université Claude Bernard Lyon 1,

Professeure C. VINCIGUERRA

ANNEXES :

ANNEXE I :

CODE MONDIAL ANTIDOPAGE : SUBSTANCES ET METHODES INTERDITES EN PERMANENCE (2013)

Source : Annexe à la convention contre le dopage. Liste des interdictions en 2013.

<http://conventions.coe.int/Treaty/FR/Treaties/Html/135-2013.htm>, consulté le 8 mai 2014

❖ Substances interdites :

S0. Substances non approuvées

S1. Substances anabolisantes :

1. Stéroïdes anabolisants androgènes (testostérone, danazol, androstènedione, dihydrotestostérone ...)

2. Autres agents anabolisants (tibolone, zilpatérol, ...)

S2. Hormones peptidiques, facteurs de croissance et substances apparentées

1. Agents stimulants de l'érythropoïèse

2. Gonadotrophine chorionique et hormone lutéinisante

3. Corticotrophines

4. Hormones de croissance, facteurs de croissance (endothélial vasculaire, des hépatocytes, ...)

S3. Bêta-2-agonistes (salbutamol, ...)

S4. Antagonistes et modulateurs hormonaux

1. Inhibiteurs de l'aromatase (anastrozole, ...)

2. Modulateurs des récepteurs aux oestrogènes (raloxifène, tamoxifène, ...)

3. Autres antioestrogéniques

4. Modificateurs de la fonction de la myostatine

5. Modulateurs métaboliques (insulines, ...)

S5. Diurétiques et autres agents masquants

❖ **Méthodes interdites :**

M1. Manipulations de sang ou de produits sanguins

M2. Manipulations physiques et chimiques

M3. Dopage génétique

❖ **Substances et méthodes interdites lors des compétitions :**

S6. Les stimulants

S7. Les narcotiques

S8. Les cannabinoïdes

S9. Les glucocorticoïdes

❖ **Substances interdites dans certains sports :**

P1. L'alcool

P2. Les bêta-bloquants

ANNEXE II : REGLEMENTATION DE VIENNE (1971)

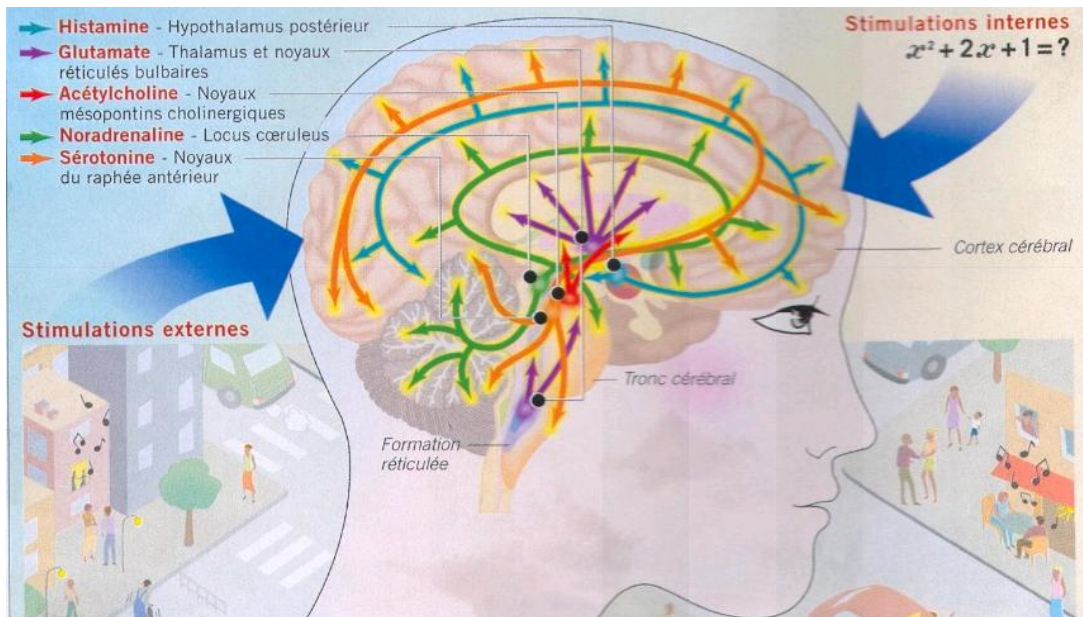
SUBSTANCES FIGURANT AU TABLEAU II

<i>Dénominations communes internationales (DCI)</i>	<i>Autres noms communs ou vulgaires</i>	<i>Désignation chimique</i>
AMFÉTAMINE	amphétamine	(±)- <i>α</i> -méthylphénéthylamine
AMINEPTINE		acide 7-[[10,11-dihydro-5 <i>H</i> -dibenz[<i>a,d</i>]cycloheptène-5-yl]amino]heptanoïque
	2C-B 4	-bromo-2,5-diméthoxyphénéthylamine
DEXAMFÉTAMINE	dexamphétamine	(+)- <i>α</i> -méthylphénéthylamine
DRONABINOL*	delta-9-tétrahydrocannabinol et ses variantes stéréochimiques	(6 <i>aR</i> ,10 <i>aR</i>)-tétrahydro-6 <i>a</i> ,7,8,10 <i>a</i> -triméthyl-6,6,9-pentyl-3,6 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,d</i>]pyrane-ol-1
FÉNÉTYLLINE		[[(<i>α</i> -méthylphénéthyl)amino]-2-éthyl]-7-théophylline
LÉVAMFÉTAMINE	lévampphétamine	(-)-(<i>R</i>)- <i>α</i> -méthylphénéthylamine
	lévométhamphétamine	(-)-diméthyl- <i>N, α</i> -phénéthylamine
MÉCLOQUALONE		(<i>o</i> -chlorophényl)-3-méthyl-2-(3 <i>H</i>)-quinazolinone-4
MÉTAMFÉTAMINE	méthamphétamine	(+)-(<i>S</i>)- <i>N, α</i> -diméthylphénéthylamine
MÉTHAQUALONE		méthyl-2- <i>o</i> -tolyl-3,3 <i>H</i> -quinazolinone-4
MÉTHYLPHÉNIDATE		<i>α</i> -phényl-pipéridyl-2-acétate de méthyl
PHENCYCLIDINE	PCP	(phényl-1-cyclohexyl)-1-pipéridine
PHENMÉTRAZINE		méthyl-3-phényl-2-morpholine
RACÉMATE DE MÉTHAMPHÉTAMINE	racémate de méthamphétamine	(±)- <i>N, α</i> -diméthylphénéthylamine
SÉCOBARBITAL	acide barbiturique	allyl-5-(méthyl-1-butyl)-5
ZIPEPROL		<i>α</i> -(<i>α</i> -méthoxybenzyl)-4-(<i>β</i> -méthoxyphénéthyl)-1-pipérazine-éthanol

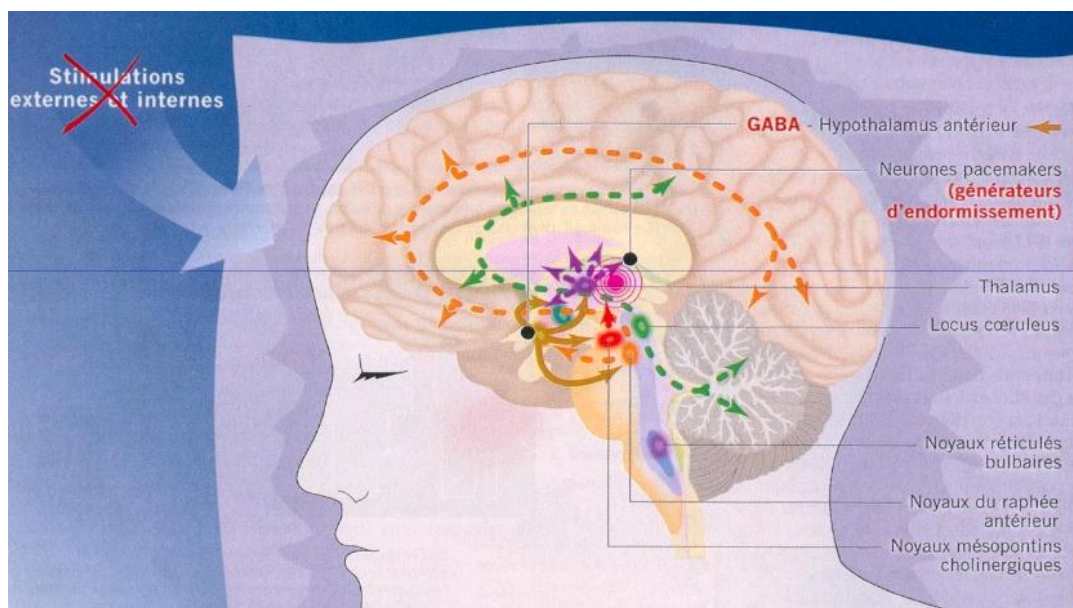
ANNEXE III : MECANISME NEUROBIOLOGIQUE DE L'ALTERNANCE EVEIL/SOMMEIL

(Source : <http://louis.dewey.free.fr/Cours/D1/NEUROPHYSIOLOGIE/Physiologie-Sommeil.pdf>, consulté le 24 février 2014)

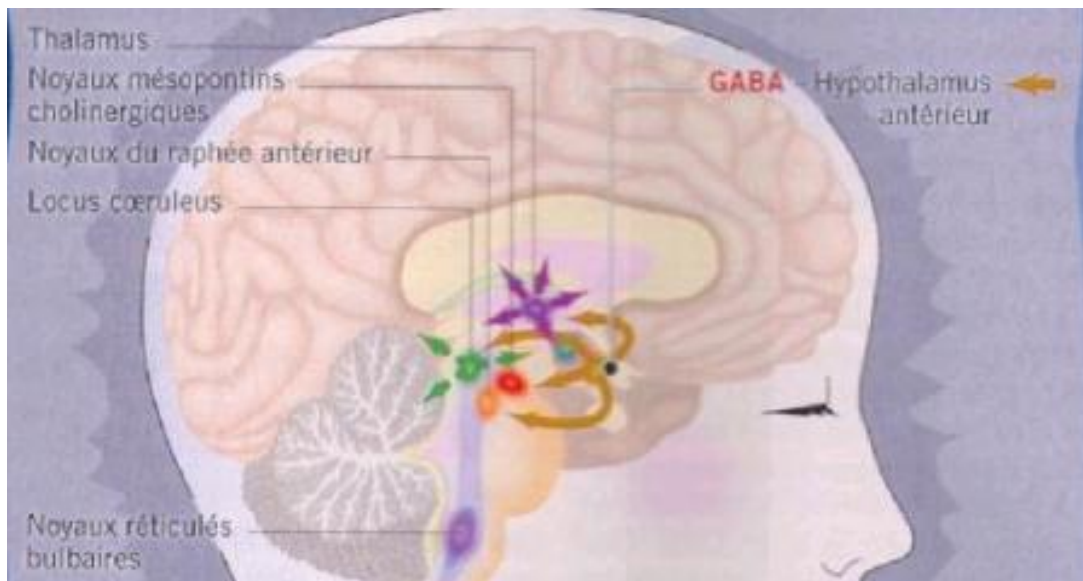
L'éveil :



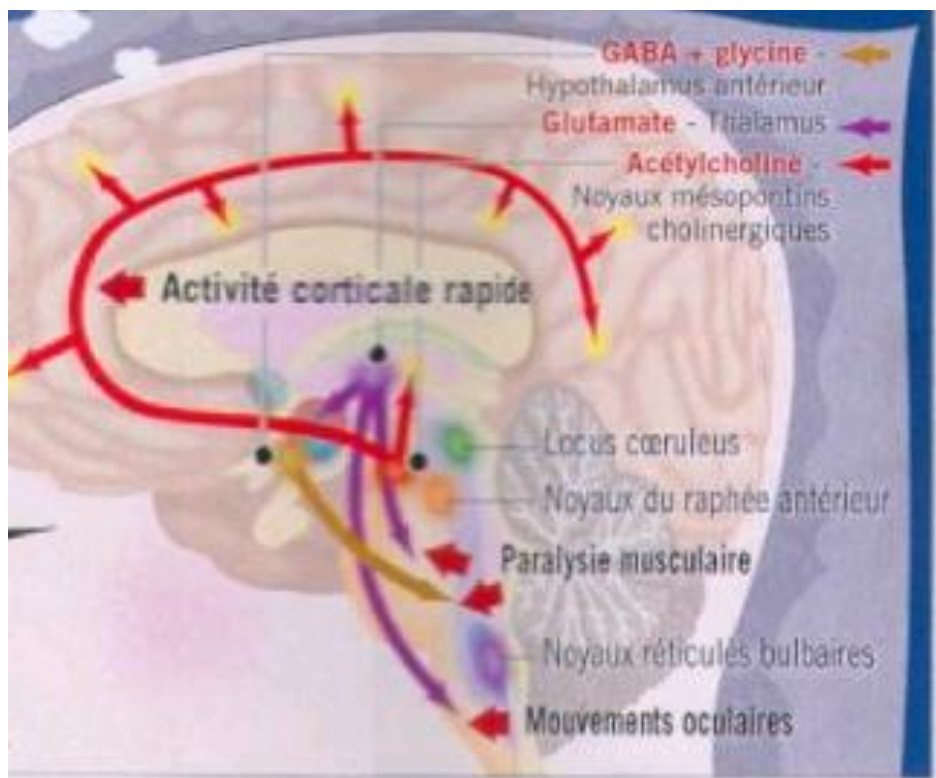
L'endormissement :



Le sommeil lent profond :



Le sommeil paradoxal :



ANNEXE IV : L'ECHELLE D'EPWORTH

(Source : Eustache F, Lechevalier B, Viader F. Traité de neuropsychologie clinique : neurosciences cognitives et cliniques de l'adulte. 1^{ère} édition. Paris : De Boeck ; 2008. Neurosciences et cognition)

Échelle de somnolence d'Epworth (ESS)

• *Instructions :*

Vous arrive-t-il de somnoler ou de vous endormir, et non de vous sentir seulement fatigué, dans les situations suivantes? Cette question s'adresse à votre vie dans les mois derniers. Même si vous ne vous êtes pas trouvé récemment dans l'une des situations suivantes, essayez de vous représenter comment elles auraient pu vous affecter.

Choisissez dans l'échelle suivante le nombre le plus approprié à chaque situation.

- 0 = ne somnolerait jamais
- 1 = faible chance de s'endormir
- 2 = chance moyenne de s'endormir
- 3 = forte chance de s'endormir

Situation	Nombre
Assis en train de lire
En train de regarder la télévision
Assis, inactif, dans un endroit public (au théâtre, en réunion)
Comme passager dans une voiture roulant sans arrêt pendant une heure
Allongé l'après-midi pour se reposer quand les circonstances le permettent
Assis en train de parler à quelqu'un
Assis calmement après un repas sans alcool
Dans une auto immobilisée quelques minutes dans un encombrement

Merci de votre coopération

BIBLIOGRAPHIE :

1. Laure P, Richard D, Senon J-L, Pirot S. Psychostimulants et amphetamines. <http://www.senon-online.com/Documentation/telechargement/2cycle/moduleD/psychostimulants.pdf> (consulté le 7 juillet 2013).
2. Kemper K-J. Ephedra (Ephedra sinica). <http://www.longwoodherbal.org/ephedra/ephedra.pdf>, (consulté le 10 octobre 2013).
3. Palmié N. Ephedrine. http://www.chu-montpellier.fr/publication/inter_pub/R305/rubrique.jsp (consulté le 7 juillet 2013)
4. Powers M-E. Ephedra and Its Application to Sport Performance: Another Concern for the Athletic Trainer? *Journal of Athletic Training*. 2001; 36 (4): 420-4.
5. Gayraud J-B. Quelles sont les croyances des sportifs au sujet des compléments alimentaires. Mémoire de stage : Pharmacie : Languedoc-Roussillon ; 2010.
6. ANSM. Mise en place d'un suivi renforcé des médicaments à base d'éphédrine ou de pseudoéphédrine. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0f282601fae2fad25effe83206e5915.pdf (consulté le 10 octobre 2013).
7. Université Lille 2. http://campus2.univ-lille2.fr/claroline/backends/download.php?url=L0VtaWxlX0xhZ2FjaGUvVGjoc2VfRW1pbGllX0xhZ2FjaGVf6XBvdXNlX0dyYXMucGRm&cidReset=true&cidReq=THESE_PHARMA (consulté le 13 octobre 2013)
8. Nouvel P. Histoire des amphétamines. 1^{ère} éd. Paris : Presses Universitaires de France, 2009.
9. Courrière P. Ephedrine. <http://www.universalis.fr/encyclopedie/ephedrine/> (consulté le 13 octobre 2013)
10. Kürti L, Czako B. Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis : Background and Detailed Mechanisms. <http://f3.tiera.ru/3/Chemistry/Organic%20chemistry/Synthesis/Kurti%20L.,%20Czako%20B.%20Strategic%20Applications%20of%20Named%20Reactions%20in%20Organic%20Synthesis%20%28AP,%202005%29%28ISBN%200124297854%29%28810s%29.pdf> (consulté le 13 octobre 2013)
11. Hurst F. The German Granddaddy of Crystal Meth. <http://www.spiegel.de/international/germany/crystal-meth-origins-link-back-to-nazi-germany-and-world-war-ii-a-901755.html> (consulté le 13 octobre 2013)
12. Le Huffington Post. Les soldats nazis dopés à la méthamphétamine pour rester concentrés. http://www.huffingtonpost.fr/2013/06/04/soldats-nazis-methamphetamine-droque-heinrich-boll-hitler_n_3379664.html (consulté le 13 octobre 2013)
13. Richard D. Les drogues. 1^{ère} éd. Paris : Armand Colin, 2005.
14. Opimed. Chapitre 3 : Petite histoire des amphetamines. <http://www.opimed.org/IMG/Extraits.pdf> (consulté le 13 octobre 2013)
15. Koutouzis M. Géopolitique des drogues de synthèse. <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/202/?sequence=26> (consulté le 14 octobre 2013)
16. IRBMS. Amphétamines et Stimulants – Classe « S6 ». <http://www.irbms.com/amphetamines-et-stimulants> (consulté le 13 octobre 2013)
17. Rigoni B. A propos de deux romans de P.K. Dick- Thèse d'exercice : Médecine DES Psychiatrie : Paris VII ; 1995.
18. McKetin R, Ross J, Kelly E, Baker A, Lee N, Lubman DI, et al. Characteristics and harms associated with injecting versus smoking methamphetamine among methamphetamine treatment entrants. *Drug Alcohol Rev*. 2008 ; 27(3) :277-85.

19. Organe international de contrôle des stupéfiants. Liste des substances psychotropes placées sous contrôle international. http://blocpot.qc.ca/sites/blocpot.qc.ca/files/UN_liste_verte_psychotropes.pdf (consulté le 14 octobre 2013)
20. Assemblée nationale. Plan d'action contre la fabrication, le trafic et l'abus des stimulants de type amphétamine et de leurs précurseurs. <http://questions.assemblee-nationale.fr/q11/11-9718QE.htm> (consulté le 14 octobre 2013)
21. UNODC. Rapport mondial sur les drogues 2012. http://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2012/WDR_2012_French_web.pdf (consulté le 14 octobre 2013)
22. Imbert L. Drogue : les nouvelles routes de la métamphétamine. http://www.lemonde.fr/sante/article/2012/03/30/drogue-les-nouvelles-routes-de-la-meth_1676709_1651302.html (consulté le 14 octobre 2013)
23. Thaïlande.fr. Le trafic de métamphétamine se porte bien en asie du Sud-Est. <http://www.thaïlande-fr.com/societe/19809-lasie-du-sud-est-en-etat-doverdose> (consulté le 14 octobre 2013)
24. OICS. Rapport de l'organe International de Contrôle des Stupéfiants 2009. http://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2009/AR_09_French_2.pdf (consulté le 14 octobre 2013)
25. UNODC. Transnational Organized Crime Threat Assessment – East Asia and Pacific. https://www.unodc.org/documents/toc/Reports/TOCTA-EA-Pacific/TOCTA_EAP_c06.pdf (consulté le 18 février 2014)
26. UNODC. Indonesia : Assessment on amphetamine-type stimulants. http://www.unodc.org/documents/indonesia/publication/2013/Indonesia_ATS_2013_low.pdf (consulté le 14 octobre 2013)
27. UNODC. Criminalité transnationale organisée en afrique de l'ouest. http://www.unodc.org/documents/toc/Reports/TOCTAWestAfrica/West_Africa_TOC_METH_FR.pdf (consulté le 14 octobre 2013)
28. EMCCDA. Country legal profiles : Czech Republic. <http://www.emccda.europa.eu/html.cfm/index5174EN.html?pluginMethod=eldd.countrypfiles&country=CZ> (consulté le 20 février 2014).
29. Caldwell J-L. Dextroamphétamine and modafinil are effective countermeasures for fatigue in the operational environment. <http://ftp.rta.nato.int/public/PubFullText/RTO/MP/RTO-MP-HFM-124/MP-HFM-124-31.pdf> (consulté le 20 février 2014)
30. Assemblée nationale. Rapport d'information n°3055 - Deuxième partie : L'exposition des forces françaises à des risques Sanitaires diffus et variés. http://www.assemblee-nationale.fr/rap-info/i3055-02.asp#P458_78702 (consulté le 12 décembre 2013)
31. Beylot V. Addictions et personnel navigant : à la croisée de la santé au travail et de la sécurité des vols. Mémoire d'addictologie : Médecine : Réunion ; 2013.
32. Encyclopédie Vulgaris Medical. Psychotrope. <http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/psychotrope> (consulté le 14 octobre 2013)
33. Réseau de santé Addica. Les différentes classifications des substances psychoactives. <http://www.addica.org/page23187.asp> (consulté le 20 février 2014)
34. Piettre D. Les neuroleptiques. http://adiph.org/neuroleptiques_DP_06_2008.pdf (consulté le 20 février 2014)
35. Kappeler T. Méthylphénidate : base pour la pharmacie. PharmaJournal. 2007 ; 10 (5) : 7-10. http://www.pharmasuisse.org/data/Oeffentlich/fr/Publikationen/AKA-Publikationen/07_10_Methylphenidat_F.pdf
36. Le Parisien. Hyperactivité : l'étonnant succès de la Ritaline. <http://www.leparisien.fr/espace-premium/actu/hyperactivite-l-etonnant-succes-de-la-ritaline-29-05-2013-2845209.php> (consulté le 14 octobre 2013)
37. Afect. Médicaments actifs sur le système nerveux central. Traité de chimie thérapeutique, volume 7., 1^{ère} ed. Paris : Editions Internationales Médicales ; 2011.

- http://books.google.fr/books?id=lgMK7O4XSxQC&pg=PA698&lpg=PA698&dq=m%C3%A9thylph%C3%A9nidate+chimie&source=bl&ots=Z_KpBLQO7r&sig=53Q3r_n9ozIZgxs-tmwHnJYMQUk&hl=fr&sa=X&ei=6lZdUoS3PMYShQfYwYGIBw&ved=0CFcQ6AEwBg#v=onepage&q=m%C3%A9thylph%C3%A9nidate%20chimie&f=false
38. Pelissier-Alicot A-L. Prescription de chlorhydrate de méthylphénidate : la vigilance s'impose. *Annales de toxicologie analytique*. 2006 ; 18 (1) : 25-32
 39. Guilé J-M. Psychostimulants. In : *Encyclo Medico Chir, Psychiatrie- Pedopsychiatrie* [3], 2012
 40. Vital Durand D, Le Jeune C. *Guide pratique des médicaments*. 31^{ème} édition. Paris : Editions Maloine ; 2012.
 41. Montastruc J-L, Biboulet M. Adrafinil et Modafinil : des médicaments utilisés comme dopants ! Antenne médicale Midi-Pyrénées de prévention du dopage du centre hospitalier universitaire de Toulouse. 2007 ; 2 (3) : 4 - 7. http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&ved=0CEoQFjAD&url=http%3A%2F%2Fwww.chu-toulouse.fr%2FIMG%2Fpdf%2FBulletin_AMPD_2007_No2_3_4-7-2.pdf&ei=qGxdUtR0xpKFB66_gbAO&usq=AFQjCNHtZchbb5vogNXCRXHbxnOtcCBJ_g&bvm=bv.53899372,d.Yms
 42. Bohuon C, Monneret C. *Fabuleux hasards : Histoire de la découverte des médicaments*. 1^{ère} édition. Paris : EDP Sciences ; 2009. http://books.google.fr/books?id=2EYvsjCf2X0C&pg=PA91&lpg=PA91&dq=d%C3%A9couverte+adrafinil&source=bl&ots=FEf73Wi-WH&sig=IJSJLJ4JWec8FLRO1Y8czM7BegVw&hl=fr&sa=X&ei=qGxdUtR0xpKFB66_gbAO&ved=0CE8Q6AEwBA#v=onepage&q=d%C3%A9couverte%20adrafinil&f=false
 43. EMA. Annexe III: Résumé des caractéristiques du produit et notice. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Referrals_document/Modafinil_31/WC500096080.pdf (consulté le 21 février 2014)
 44. Cephalon. Provigil. <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=4884> (consulté le 14 octobre 2013)
 45. Billard M. Le modafinil : pharmacologie et perspectives thérapeutiques. *Revue neurologique*. 2003 ; 159 (1) : 122-5.
 46. NCBI. Adrafinil. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/summary/summary.cgi?cid=3033226> (consulté le 14 octobre 2013)
 47. Milgram N-W, Callahan H, Siwak C. Adrafinil : a novel vigilance promoting agent. *CNS Drug reviews*. 1999 ; 5 (1) : 193-212. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1527-3458.1999.tb00100.x/pdf>,
 48. HAS. Commission de transparence- avis du 2 novembre 2011. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/olmifon_02-11-2011_avis_ct-11293.pdf (consulté le 14 octobre 2013)
 49. ANSM. Répertoires des spécialités thérapeutiques : Olmifon. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=61119371&typedoc=N&ref=N0187447.htm> (consulté le 14 octobre 2013)
 50. Geist J. Focusing in on Adderall. http://www.iflr.msu.edu/uploads/files/Student%20Papers/Geist_Focusing-on-Adderall.pdf (consulté le 15 novembre 2013)
 51. Sherzada A. An Analysis of ADHD Drugs: Ritalin and Adderall . *JCCC Honors Journal* http://scholarspace.jccc.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1021&context=honors_journal . 2001 ; 3 (1) : Article 2
 52. Shire Canada Inc. Monographie de produit : Adderall XR. http://www.shirecanada.com/fr/PDF/ADDERALL_XR_PM_FR.pdf (consulté le 20 février 2013)

53. FDA. Adderall.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/011522s040lbl.pdf
 (consulté le 18 octobre 2013)
54. FDA.
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?Fuseaction=Search.searchaction&SearchType=AddlSearch&SearchOption=B&AppNo=011522&ReturnPage=BasicSearch&StartOverPage=BasicSearchHome&CFID=17208550&CFTOKEN=2beba56cb31a5468-B81A1CAB-D984-BC78-DE2D84C498DB02E3> (consulté le 26 octobre 2013)
55. Ministère de l'éducation et Ministère de la santé et des services sociaux. Agir ensemble pour mieux soutenir les jeunes : TDHA.
<http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2003/formation.pdf>
 (consulté le 27 octobre 2013)
56. Revol O. Conférence APEDYS-VOIRON : Troubles de l'attention avec ou sans hyperactivité. Mars 2006. http://unipolyon.fr/core/wp-content/uploads/2010/10/Conf.REVOL_.pdf (consulté le 14 décembre 2013)
57. CNPF et SSF. Congrès Université Laurentienne 2006. L'épidémiologie et les facteurs de risque chez les enfants atteints du trouble déficitaire d'attention avec ou sans hyperactivité : résultats préliminaires.
58. Gonon F, Guilé J-M, Cohen D. Le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité : données récentes des neurosciences et de l'expérience nord-américain. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence*. 2010 ; 58 : 273-81.
59. Purper-Ouakil D, Wohl A, Cortese S, Michel G, Mouren M-C. Le trouble déficitaire de l'attention-hyperactivité de l'enfant et de l'adolescent. *Annales Médico-Psychologiques*. 2006 ; 164 (1) : 63-72.
60. Poissant H, Lecomte S. Facteurs de risque chez les familles d'enfants présentant un trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité: Données québécoises. *Journal de l'académie Canadienne de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*. 2007 ; 16 (1) : 9-17.
61. Caci H. TDAH de l'enfant : Démarche – diagnostic. http://www.afpbn.org/pdf/PDF-DAHA/ADHD_Enfant_Diagnostic_Caci_CNPLF08.pdf (consulté le 20 février 2014)
62. HAS. Avis du 3 octobre 2012 : Réévaluation des spécialités à base de méthylphénidate dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité en réponse à la saisine de la Direction Générale de la Santé. http://www.revihop06.org/formation/diaporamas/HAS%20methylphenidate_reeval_annexe.pdf (consulté le 21 février 2014)
63. Le Heuzey M-F. Les traitements médicaux de l'enfant hyperactif. *Archives de pédiatrie*. 2004 ; 11 : 64-69.
64. Kochman F, Karila L, Tiravi S. Place des psychostimulants chez l'enfant hyperactif. *La revue du praticien*. 2002 ; 52 : 1-6.
65. Entringer A. Rôle du médecin généraliste dans le suivi et le renouvellement du traitement par méthylphénidate (Ritaline®) chez les enfants hyperactifs. Thèse d'exercice : Médecine : Nancy 1 ; 2011.
66. Orphanet. La narcolepsie cataplexie. <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Narcolepsie-FRfrPub3637.pdf> (consulté le 16 décembre 2013)
67. Todman D. Narcolepsy : a historical review. *The Internet Journal of Neurology*. 2007 ; 9 (2)
68. CNRTL. Narcolepsie. <http://www.cnrtl.fr/definition/narcolepsie> (consulté le 24 février 2014)
69. Mignot E. A hundred years of research : history of narcolepsy. *Archives Italiennes de biologie*. 2001 ; 139 (3) : 207-20.
70. Dauvillier Y, Arnulf I. La narcolepsie avec cataplexie. *Revue neurologique*. 2008 ; 164 : 634 -645.

71. Dauvillier Y. Les narcolepsies. <http://splf.org/s/IMG/pdf/Narcolepsie.pdf> (consulté le 24 février 2014)
72. Billiard M, Carlander B, Touchon J. Narcolepsie cataplexie (le syndrome de Gélieu). La presse Médicale. 1998 ; 27 (31) : 1748.
73. Nunez A, Rodriguo-Angulo M-L, DeAndres I, Garzon M. Hypocretin/Orexin Neuropeptides: Participation in the Control of Sleep-Wakefulness Cycle and Energy Homeostasis. Current Neuropharmacology. Mars 2009 ; 7 (1) : 50-59
74. Taheri S, Zeitzer J-M, Mignot E. The role of hypocretin (orexin) in sleep regulation and narcolepsy. 2002 ; 25 : 283-313
75. Escourrou P. Laboratoire du sommeil : Physiologie du sommeil et de la vigilance. <http://louis.dewey.free.fr/Cours/D1/NEUROPHYSIOLOGIE/Physiologie-Sommeil.pdf> (consulté le 24 février 2014)
76. Ollat H. Narcolepsie et hypocretine/orexine. Neuropsychiatrie : Tendances et débats. 2002 ; 17 : 31-38.
77. Billiard M, Dauvilliers Y. Hypersomnies. In : Encyclopédie médico-chirurgicale. Neurologie. Paris : Elsevier Masson ; 2004 : 223-245.
78. Eustache F, Lechevalier B, Viader F. Traité de neuropsychologie clinique : neurosciences cognitives et cliniques de l'adulte. 1^{ère} édition. Paris : De Boeck ; 2008. Neurosciences et cognition.
79. Larousse. Cataplexie. <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/cataplexie/13737> (consulté le 24 février 2014)
80. Association nationale de Narcolepsie Cataplexie et d'hypersomnie idiopatique. Les maladies : Narcolepsie –cataplexie. http://www.anc-narcolepsie.com/MALADIE_symptomes.htm#NarcoSignesSeconds (consulté le 24 février 2014)
81. HAS. Place et conditions de réalisation de la polysomnographie et de la polygraphie respiratoire dans les troubles du sommeil : mai 2012. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/place_et_conditions_de_realisation_de_la_polysomnographie_et_de_la_polygraphie_respiratoire_dans_les_troubles_du_sommeil_-_rapport_devaluation_2012-06-01_11-50-8_440.pdf (consulté le 24 février 2014)
82. Collège des enseignants de neurologie. Troubles du sommeil de l'enfant et de l'adulte (version du 30/08/02). http://medecine-pharmacie.univ-rouen.fr/servlet/com.univ.collaboratif.util.LectureFichier?ID_FICHIER=7251 (consulté le 24 février 2014)
83. HAS. Commission de transparence : avis du 14 décembre 2011 : Modiodal 100mg, comprimé. <http://theso.prod-deux.thesorimed.org//Depot/HAS/modiodal12-2011.pdf> (consulté le 24 février 2014)
84. Dauvilliers Y, Lopez R. Narcolepsie avec cataplexie : maladie modèle de somnolence diurne. Pratiques Neurologiques. Avril 2013 ; 4 (2) : 108-114.
85. Konne Cyrielle. La dépression : physiopathologie, prise en charge, rôle du pharmacien d'officine dans le suivi du patient dépressif. Thèse d'exercice : Pharmacie : Université de Lorraine ; 2012.
86. Université médecine Strasbourg. Aspects neurobiologiques des troubles affectifs. http://udsmed.u-strasbg.fr/emed/courses/MODULEMO15/document/MO15_Troubles_affectifs.pdf?cidReq=MODULEMO15 (consulté le 24 février 2014)
87. Info-dépression. La psychothérapie : qui en propose ? <http://www.info-depression.fr/spip.php?article24> (consulté le 24 février 2014)
88. Adida M, Boyer L, Lançon C, Richieri R. Les psychostimulants dans le traitement de la dépression. La presse médicale. Mars 2013 ; 42 (3) : 347-352.
89. Huffman J-C, Stern T-A. Using Psychostimulants to Treat Depression in the Medically. The Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry. 2004; 6(1): 44-46

90. INPES. Soins palliatifs et accompagnement. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Brochure_grand_public_sur_les_soins_palliatifs_et_l_accompagnement.pdf (consulté le 24 février 2014)
91. CHU de Grenoble. Essai clinique au CHU de Grenoble de l'utilisation de méthylphénidate en soins palliatifs. *Médecine Palliative : Soins de Support - Accompagnement – Éthique*. Octobre 2007 ; 6 (5) : 261-273.
92. ANSM. Rapport méthylphénidate : données d'utilisation de sécurité d'emploi en France, juillet 2013. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/8dd1277a3867155547b4dce58fc0db00.pdf (consulté le 24 février 2014)
93. CRPV Reims Champagne-Ardenne. Rapport du 9 octobre 2012 : Mise à jour des données de pharmacovigilance méthylphénidate. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Donnees-d-utilisation-et-mesures-visant-a-securiser-l-emploi-du-methylphenidate-en-France-publication-par-l-ANSM-d-un-rapport-d-analyse-et-d-une-brochure-d-information-a-destination-des-patients-et-de-leur-entourage-Point-d-information> (consulté le 24 février 2014)
94. Granger B. *La psychiatrie d'aujourd'hui : du diagnostic au traitement*. 1^{ère} éd. Paris : Odile Jacob, 2003.
95. Boiden F, Bricard C. Prescription de Ritaline dans le cas d'une prise en charge multimodale du trouble de l'hyperactivité avec déficit de l'attention. *psychiatrie de l'enfant. Encéphale*. 2001 ; 27(5) : 435-43.
96. Poulton A. Growth on stimulant medication; clarifying the confusion : a review. *Archives of Diseases in Childhood*. 2005 ; 90 : 801–806.
97. Darke S, Duflou J, Kaye S, Torok M. Cardiovascular disease risk factors and symptoms among regular psychostimulant users. *Drug and Alcohol Review*. Juillet 2010 ; 29 (4) : 371-377
98. Halm EA, Westover AN. Do prescription stimulants increase the risk of adverse cardiovascular events ? a systematic review. *BMC Cardiovascular Disorder*. 2012 ; 12 : 41.
99. Grimaldi S. Glaucomes. <http://ifsigonnesse.free.fr> (consulté le 24 février 2014)
100. Drugs.com. Methylphenidate Disease Interactions. <http://www.drugs.com/disease-interactions/methylphenidate.html#Glaucoma> (consulté le 24 février 2014)
101. Pringsheim T, Steeves T. Traitement pharmacologique dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez les enfants présentant des tics comorbides. *Cochrane Database of Systematic Reviews* . 2011, Issue 4.
102. Drugs.com. Methylphenidate Pregnancy and Breastfeeding Warnings. <http://www.drugs.com/pregnancy/methylphenidate.html> (consulté le 24 février 2014)
103. Shire France. Résumé des caractéristiques du produit : Quasym LP 20 mg. http://www.shirefrance.com/PDF/QUASYM_LP_20_RCP.pdf (consulté le 24 février 2014)
104. Organisation Mondiale de la Santé. La définition de la santé de l'OMS. <http://www.who.int/about/definition/fr/print.html> (consulté le 24 février 2014)
105. De Jongh R, Bolt I, Schermer M, Olivier B. Botox for the brain : enhancement of cognition, mood and pro-social behavior and blunting of unwanted memories. *Neuroscience and Biobehavioral*. 2008 ; 32 : 760 – 776.
106. Baquiast J-P. *Pour un principe matérialiste fort*. 1^{ère} édition. Paris : Bayol ; 2007. DécohérenceS.
107. Clark P A. Contemporary Issues in Bioethics – chapter 3 : Neuroenhancement : A Controversial Topic in Contemporary Medical Ethic. <http://www.intechopen.com/books/contemporary-issues-in-bioethics/neuroenhancement-a-controversial-topic-in-medical-ethics> (consulté le 13 septembre 2013)

108. Greely H, Sahakian B, Harris J, Kessler R C, Gazzaniga M, Campbell P, Farah M J. Towards responsible use of cognitive-enhancing drugs by the healthy. *Nature*. 11 Décembre 2008 ; 456 : 702-705.
109. Pierret J. Entre santé et expérience de la maladie. [http://fapsesrvnt2.unige.ch/Fapse/acra.nsf/f1a1f471b798972dc1256d4800430c03/80b0ad4ad1a5e7a3c1257aa7005d9964/\\$FILE/ArticlePierretSEM.pdf](http://fapsesrvnt2.unige.ch/Fapse/acra.nsf/f1a1f471b798972dc1256d4800430c03/80b0ad4ad1a5e7a3c1257aa7005d9964/$FILE/ArticlePierretSEM.pdf) (consulté le 13 septembre 2013)
110. Teter C J, McCabe S E, LaGrange K, Cranford J A, Boyd C J. Illicit Use of Specific Prescription Stimulants Among College Students: Prevalence, Motives, and Routes of Administration. *Pharmacotherapy*. Octobre 2006 ; 26 (10) : 1501–1510
111. Repantis D, Schlattmann P, Laisney O, Heuser I. Modafinil and methylphenidate for neuroenhancement in healthy individuals: A systematic review. *Pharmacological Research*. 2010 ; 62 : 187–206.
112. Cabut S. Hyperactivité : la Ritaline est-elle mal prescrite ? http://www.lemonde.fr/sciences/article/2013/06/18/hyperactivite-la-ritaline-est-elle-mal-prescrite_3432067_1650684.html (consulté le 14 septembre 2013)
113. Dion-Viens D. Du Ritalin pour mieux étudier : attention, danger. <http://www.lapresse.ca/le-soleil/actualites/sante/200812/07/01-808211-du-ritalin-pour-mieux-etudier-attention-danger.php> (consulté le 14 septembre 2013)
114. Senelick R C. Smart Pills and Neuroenhancement: Is It Fair? http://www.huffingtonpost.com/richard-c-senelick-md/neuroenhancers_b_3337195.html (consulté le 14 septembre 2013)
115. Goffette J. Psychostimulants : au-delà de l'usage médical, l'usage anthropotechnique. *Drogues, santé et société*. 2008 ; 7 (1) : 91-126.
116. Koutouzis M. Géopolitique des drogues de synthèse. <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/202/?sequence=26>, consulté le 14 octobre 2013
117. Clegg-Kraynok M M, McBean A L, Montgomery H E. Sleep quality and characteristics of college students who use prescription psychostimulants nonmedically. *Sleep Medicine*. 2011 ; 12 : 598–602.
118. Graf W D, Nagel S K, Epstein L G, Miller G, Nass R, Larriviere D. Pediatric neuroenhancement : Ethical, legal, social, and neurodevelopmental implications. *Neurology*. 26 mars 2013 ; 80 (13) : 1251-60.
119. Micoulaud-Franchi J-A, Vion-Dury J, Lancon C. Peut-on prescrire des psychostimulants chez un étudiant sain ? Exemple d'un cas clinique. *Thérapie*. Mai-Juin 2012 ; 67 (3): 213–221.
120. Dresler M, Sandberg A, Ohla K, Bublitz C, Trenado C, Mroczko-Wąsowicz A, Kühn S, Repantis D. Non-pharmacological cognitive enhancement. *Neuropharmacology*. Janvier 2013 ; 64 : 529–43.
121. Hillman C H, Erickson K I, Kramer A F. Be smart, exercise your heart : exercise effects on brain and cognition . *Nature*. Janvier 2008 ; 9 : 58-65.
122. Curcio G, Ferrara M, De Gennaro L. Sleep loss, learning capacity and academic performance. *Sleep Medicine Reviews*. 2006 ; 10 : 323-37
123. Jouvett M. Structures et mécanismes responsables du cycle veille sommeil. http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/jouvett/encyclo_universalis/fonction1.php (consulté le 24 octobre 2013)
124. Maillot P, Perrot A, Hartley A. Running head : Jeux vidéo et vieillissement cognitif. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement*. 2012 ; 10 (1) : 83-94
125. Szekely S. Une technique prometteuse : la stimulation magnétique transcrânienne. http://www.unafam.info/87/img/UAR2010_1rtms0001.pdf (consulté le 13 octobre 2013)
126. Levasseur-Moreau J, Brunelin J, Fecteau S. Non-invasive brain stimulation can induce paradoxical facilitation. Are these neuroenhancements transferable and meaningful to security services? *Frontiers in Human neurosciences*. Aout 2013, 7 : article 449.

127. Wikipédia. Définition médicament OMS. http://fr.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9dicament#D.C3.A9finition_officielle (consulté le 24 octobre 2013)
128. Académie suisse des sciences, groupe de travail « human enhancement ». Une médecine pour les personnes en bonne santé ? Analyses et recommandations concernant le human enhancement. 2012
129. Larriviere D, Williams M A, Rizzo M, Bonnie R J. Responding to requests from adult patients for neuroenhancements : Guidance of the Ethics, Law and Humanities Committee. *Neurology*. 2009 ; 73 :1406–12.
130. Ragan C I, Bard I, Singh I. What should we do about student use of cognitive enhancers? An analysis of current evidence. *Neuropharmacology*. Janvier 2013 ; 64 : 588-95.
131. Outram S M. Ethical considerations in the framing of the cognitive enhancement debate. <http://noveltechethics.ca/files/pdf/414.pdf> (consulté le 24 octobre 2013)
132. Scharman E J, Erdman A R, Cobaugh D J, Olson K R, Woolf A D, Caravati E M, Chyka P A, Booze L L, et al. Methylphenidate poisoning: An evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clinical Toxicology*. 2007 ; 45 : 737–52.
133. Freese L, Signor L, Machado C, Ferigolo M, Tannhauser Barros H M. Non-medical use of methylphenidate: a review. *Trends Psychiatry Psychother*. 2012 ;34 (2).
134. Ordre des pharmaciens. Code de déontologie des pharmaciens. <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Rapports-Publications-ordinales/Code-de-deontologie> (consulté le 5 novembre 2013)
135. Singh I, Kelleher K J. Neuroenhancement in Young People: Proposal for Research, Policy, and Clinical Management. *AJOB Neuroscience*. 2010 ; 1(1): 3–16.
136. Parlement européen STOA. Human enhancement study. <http://www.itas.fzk.de/deu/lit/2009/coua09a.pdf> (consulté le 24 octobre 2013)
137. Larousse dictionnaire. Dopage. <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/dopage/26452> (consulté le 24 octobre 2013)
138. MILDT. Conduites dopantes. <http://www.drogues.gouv.fr/autres-consommations/conduites-dopantes/> (consulté le 24 octobre 2013)
139. Larousse dictionnaire. Traitement. <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/traitement/78979> (consulté le 24 octobre 2013)
140. Bostrom N, Roache R. Smart policy : cognitive enhancement and the public interest. <http://www.nickbostrom.com/papers/smart-policy.pdf> (consulté le 24 octobre 2013)
141. ANSM. Méthylphenidate - Rappel des conditions de prescription, de délivrance et d'utilisation des médicaments contenant du chlorhydrate de méthylphénidate, ainsi que des recommandations de surveillance de ses effets indésirables - Lettre aux professionnels de santé du 25 septembre 2012. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Methylphenidate-Rappel-des-conditions-de-prescription-de-delivrance-et-de-surveillance-Lettre-aux-professionnels-de-sante> (consulté le 24 octobre 2013)

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

DUSSURGEY Manon

Les psychostimulants : entre médicaments et dopants

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2014, 111p.

RESUME

Les amphétamines sont des molécules employées depuis des décennies dans divers domaines (thérapeutique, militaire, récréatif et détourné). L'excellente efficacité et ses effets secondaires ont justifié les rapides limitations et réglementations liées à leurs consommations.

L'objectif de ce travail est de décrire l'usage médical de ces psychostimulants dans ces différentes indications.

Dans un premier temps, nous avons passé en revue les amphétamines : les histoires des différentes molécules et dérivés disponibles sur le marché.

Dans un second temps, nous avons vu dans quels domaines de la thérapeutique les psychostimulants sont employés : dépression, narcolepsie, soins palliatifs ou encore hyperactivité. Si le point commun de ces molécules est une réponse thérapeutique quasi-constante, il y a également des limitations dans leur usage et, surtout, une limite ténue avec leurs mésusages.

Ainsi, dans la dernière partie de ce mémoire, nous nous sommes intéressés à la prise de psychostimulants chez des personnes saines dans le cadre du « *neuro-enhancement* ». Ce terme anglo-saxon est relatif au dopage du sujet sain dans un cadre médical. Si cette pratique est relativement fréquente aux Etats-Unis, elle est d'apparition récente en France et reste encore marginale car très critiquée. Nous avons pu voir que devant la faible quantité d'information sur ce phénomène à la limite du mésusage, il serait préférable d'adopter une politique commune internationale de précaution, dans l'attente de l'amélioration des connaissances.

MOTS CLES

Psychostimulants
Dopage
Amphétamines
Neurologie cosmétique

JURY

M. ZIMMER Luc, Professeur
M. BESANCON Roger, Maître de Conférences
Mlle PONTVIANNE Laure, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE

Jeudi 19 Juin 2014

ADRESSE DE L'AUTEUR

2004, Route de Lyon – Le Grand Buisson – 69440 Saint Maurice sur Dargoire