

## Communications cellulaires

M. Jean-Pierre CHANGEUX, membre de l'Institut  
(Académie des Sciences), professeur

Le cours de cette année a été consacré aux Bases neurales des états de conscience et d'attention. Il a débuté par un exposé des définitions et théories relatives à la conscience. Très employé par les philosophes, les moralistes, les neurobiologistes, le mot conscience est utilisé dans des sens fort différents, avec lesquels il importe de ne pas jouer lors d'une argumentation. *Cum scientia*, dont dérive le latin *conscientia*, inclut pour Henri Hey la « connaissance de l'objet par le sujet » et réciproquement « la référence de l'objet au sujet lui-même ». L'individu est à la fois sujet de sa connaissance et auteur de celle-ci.

Pour Kant, « toute unification des représentations exige l'unité de la conscience dans leur synthèse ». Elle est le « point le plus élevé auquel il faut rattacher tout usage de l'entendement ». Pour Russell, la conscience peut être prise comme la « relation du sujet et de l'objet », pour Heidegger, c'est « l'apparaître ». Les sociologues mentionnent une « conscience de classe ». Mais l'usage le plus courant en français reste la « conscience morale », celle de « juger correctement ce qu'on doit faire » ainsi que « la réflexion, l'émotion, sur l'action accomplie ».

Pour le Neurobiologiste, la conscience correspond à une « fonction » qui se situe au niveau le plus élevé de l'organisation des êtres vivants. A l'occasion de cours précédents (1987), la notion de *niveau d'organisation hiérarchique ou de complexité* des êtres vivants a été longuement discutée, et tout particulièrement la présence de plusieurs de ces niveaux au sein du cerveau. Ce concept, qui vise à une mise en relation objective entre structure et fonction, se distingue de celui de *niveau de description* défendu par Marr (1982) et couramment employé depuis. Pour celui-ci, la compréhension d'un système de traitement de l'information requiert la synthèse en un tout cohérent d'explications partielles à trois niveaux de description : 1) la théorie computationnelle : le but du calcul, son adéquation au but et la logique de sa stratégie ; 2) son

expression algorithmique qui assure la représentation de la relation entrée-sortie ; 3) l'implémentation en « quinaillerie » (hardware) d'ordinateur ou de réseaux de neurones. En fait, dans le cas du cerveau considéré comme un *système complexe* de traitement de l'information, l'élaboration d'un modèle général de celui-ci pourrait faire intervenir, à chaque niveau d'organisation un traitement « à la Marr » qui prenne également en compte les régulations *entre niveaux* et les processus de contrôle *globaux*.

Les premiers évolutionnistes, et tout particulièrement Lamarck et Spencer, ont reconnu que le système nerveux se développe *progressivement* des organismes les plus simples vers les plus élevés, par « des compositions et des développements graduels et insensibles ». Dans sa Philosophie Zoologique de 1809, Lamarck distingue une « faculté singulière dont certains animaux et l'homme même sont doués » et qu'il nomme « sentiment intérieur ». Celui-ci reçoit « des émotions », tant par les opérations de l'intelligence que par les sensations ou les besoins, mais se situerait « en dessous » de la volonté résultant d'un jugement produit par l'organe de l'intelligence (les deux hémisphères). Spencer dans ses « Principes de psychologie » de 1855 propose une genèse des systèmes nerveux de *simples* à *composés*, puis à *double composition* par convergence et divergence de fibres réalisant des rapports plus élevés en intégration : de « nouveaux états groupés » s'intercalant entre « les états groupés primitifs ». La « Genèse des organes nerveux s'accompagnant de la Génèse des fonctions correspondantes », une conscience *indépendante* du milieu environnant immédiat devient possible. Selon nous, ce concept se présente comme l'homologue cérébral du « milieu intérieur » défini à la même époque par Claude Bernard pour l'organisme dans son ensemble.

Dès la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, le neurologue, Hughlings Jackson (qui reste encore très incompris) introduit l'évolutionnisme en pathologie mentale. Pour lui, « les maladies du système nerveux doivent être considérées comme des réversions de l'Evolution, c'est-à-dire comme des *dissolutions* ». Les centres les plus élevés constituent la base physique de la conscience. Ils sont les moins organisés, les plus complexes et les plus volontaires... A leur niveau, les états de conscience « les plus vifs » ont la « permission de se débattre entr'eux ». Une « évolution interne » peut y avoir lieu. La dissolution causée par une lésion ou par la maladie procède dans la direction des centres les plus élevés, vers les plus résistants, moins complexes, plus automatiques.

Les thèses évolutionnistes qui sont aussi celles des neurobiologistes contemporains s'accordent sur le fait que la conscience apparaît au niveau d'organisation le plus élevé et le plus complexe du système nerveux central, qu'elle crée un « milieu » relativement indépendant ou autonome, un espace de « simulations », d'actions potentielles où une « évolution interne » peut se développer, réalisant une économie considérable de temps, d'expériences et d'énergie dans la planification d'une action sur le monde extérieur.

Le béhaviorisme avec John Watson rejette délibérément, par souci de rigueur scientifique, tout ce qui relève de la conscience, de l'introspection... Ludwig Wittgenstein s'oppose au langage mentaliste comme « une maladie générale de la pensée ». Mais le néo-béhaviorisme réhabilite la conscience comme « phénomène naturel ». Enfin, le béhaviorisme logique rencontre les vues des neurobiologistes en proposant que les états mentaux sont des « dispositions à agir » ayant « pouvoir causal » ; pour le philosophe australien Amstrong, ceux-ci ne sont en définitive que des « états physiques ».

Le fonctionnalisme tentera une synthèse du béhaviorisme et de la cybernétique-informatique en faisant l'impasse sur le système nerveux (tout en s'affichant matérialiste !). Trouvant ses sources d'inspirations chez des auteurs aussi différents que Descartes, Gall, Flourens et Pavlov, Fodor (1983) distingue 1) les « systèmes d'entrée » périphériques et spécialisés ou *modulaires* qui traitent l'information de manière rapide, encapsulée, inconsciente et « impénétrable » aux connaissances et aux fonctions supérieures du cerveau et 2) les « systèmes centraux isotropes », lents, accessibles à la conscience et où « l'isotropie computationnelle paraît aller de pair avec l'isotropie neuronale » (sic). Johnson Laird (1983), lui, envisage la possibilité de construire un automate doué de conscience, celle-ci n'étant que « la propriété d'une classe particulière d'algorithme ». Pour ce faire, il envisage une « phylogénie des automates » en trois niveaux : 1) une machine cartésienne qui n'utiliserait aucun symbolisme ; 2) une machine dite de Craik qui construirait des modèles symboliques du monde en temps réel, et posséderait une conscience rudimentaire (awareness) comme celle des enfants ou des animaux, enfin, 3) des systèmes récursifs qui auraient la capacité d'inclure des modèles dans leurs modèles avec emboîtement hiérarchique et possèderaient la propriété d'être auto-réfléchissants et d'agir et communiquer de manière intentionnelle. Pour K. Popper, la conscience est, chez l'organisme supérieur, un système de contrôle, d'élimination d'erreurs, le plus haut placé dans la hiérarchie. Sigmund Freud généralise et systématise la notion d'inconscient introduite par Breuer comme composante importante de la vie psychique. Distinguant compartiment conscient et inconscient, il considère la conscience comme un « organe des sens » servant à percevoir les contours du compartiment conscient. Mais, progressivement Freud se laisse entraîner par son imagination et se livre à une philosophie spéculative qui le mène à une surévaluation du rôle de l'inconscient.

Les « Eléments de Psychologie » de William James restent un texte fondateur sur la psychologie de la conscience qui n'a rien perdu de son actualité. Pour James, la psychologie est « la description et l'explication des états de conscience » et doit être traitée par la *méthode analytique*, comme une *science naturelle*. Il n'hésite pas à écrire que « la condition immédiate d'un état de conscience est une activité *déterminée* des hémisphères cérébraux ». Selon lui, la conscience possède quatre caractères fondamentaux : 1) elle est personnelle : les « moi » personnels sont des états de conscience solidarisés et perçus

comme solidarisés » ; 2) la conscience ne cesse de changer ; « les états de conscience vont s'avancant, s'écoulant et se succédant sans trêve en nous » ; il existe un « courant de conscience » et « un état de conscience disparu ne peut jamais revenir identique à ce qu'il fut » ; « jamais deux idées ne seront exactement identiques » ; 3) la conscience est sensiblement continue et « tel un oiseau vole et se perche tour à tour » avec des allures différentes : des « haltes de la pensée » images sensorielles ou « états substantifs » succèdent à des « vols de la pensée » ou « états transitifs » consacrés aux rapports statiques ou dynamiques » ; 4) la conscience ne cesse de « faire des sélections » qui servent de « critères de réalité et d'objectivité » ; mais « les hommes s'accordent en général dans leurs sélections » et « l'unité de l'espèce reparaît ici ». Enfin, pour William James « la controverse du libre-arbitre est extrêmement simple : elle porte uniquement sur la quantité de l'effort d'attention que nous pouvons déployer à un instant donné ».

Pour être complet, les thèses philosophiques de la « phénoménologie » ont été évoquées avec Husserl et Merleau-Ponty. Celui-ci n'hésite pas à écrire que la phénoménologie a « l'ambition d'une philosophie qui soit une science exacte (sic), mais aussi un compte rendu de l'espace du temps du monde vécu. C'est l'essai d'une description de notre expérience telle qu'elle est, et sans aucun égard de la genèse psychologique et aux explications causales ». La plus importante acquisition de la phénoménologie est peut-être d'avoir joint l'extrême subjectivisme et l'extrême objectivisme dans sa notion du monde et de la rationalité : elle souligne les caractères de la conscience propres au *sujet* que l'on ne peut évacuer d'un trait de plume. Elle ne s'oppose en aucune manière à une conception matérialiste de la conscience. Comme le mentionnait déjà Taine, subjectif et objectif comprennent « un seul et même événement connu sous deux aspects ».

La neuropsychologie a pour vocation d'exploiter les conséquences de lésions cérébrales dues à des traumatismes, des accidents vasculaires ou des maladies génétiques sur les fonctions supérieures du cerveau. Dans le cas de la vision, Panizza décrit dès 1856 une « cécité centrale » consécutive à une lésion de la région occipitale du cortex cérébral. Cette observation est reprise par Munk en 1881 chez le chien qui, après lésion occipitale continue de voir, contourne les objets, mais cesse de les reconnaître. Jackson constate que certaines lésions corticales chez l'homme entraînent un phénomène d'« imperception » ou d'asymbolie que Freud nommera *agnosie*, qui préserve les processus visuels élémentaires, mais s'accompagne d'altérations de la reconnaissance d'objets, ou *faculta signatrix* de Kant. Le cas de la « vision aveugle » (ou blindsight) relève d'un paradigme expérimental différent. La lésion de l'aire visuelle primaire 17 entraîne une scotome, une perte de capacité visuelle élémentaire dans certaines régions du champ visuel. Si un flash lumineux est présenté dans le champ aveugle du patient et que l'on demande à celui-ci de déplacer ses yeux (Pöppel et coll., 1973) ou de pointer avec un doigt dans la direction du



flash (Weiskrantz et coll., 1974), celui-ci effectue le mouvement dans la direction correcte bien qu'il nie avoir jamais vu un quelconque stimulus lumineux. Une « vision inconsciente » se produit : elle n'est due ni à une diffusion de la lumière dans l'œil, ni à une vision résiduelle par le cortex strié puisque le sujet réussit à discriminer des stimuli noirs sur fond blanc (objection sur la diffusion) mais échoue dans la distinction d'un carré avec un rectangle (tâche qu'exige le cortex strié). Ces méthodes « héroïques » qui forcent le sujet à une « introspection inconfortable » ont été récemment enrichies d'approches non héroïques. L'une permet de démontrer une interaction spontanée entre un stimulus présenté dans le champ aveugle et un autre présenté dans le champ normal : le sujet par exemple complète par cette méthode une figure partielle. L'autre met en évidence des réponses réflexes involontaires à des stimuli présentés dans le champ aveugle : conductance de la peau, variation de diamètre de la pupille. Ces artifices expérimentaux montrent qu'une lésion du cortex visuel primaire s'accompagne d'une dissociation entre processus visuels conscients et *non*-conscients, ou encore que l'accès au « compartiment conscient » requiert l'intégrité du cortex visuel primaire. Les voies engagées dans la « vision aveugle » sont de type extrastrié. Elles peuvent mettre en œuvre le corps genouillé latéral et les aires visuelles secondaires, mais également colliculus supérieur et pulvinar ainsi que leurs projections sur ces aires.

On sait que le cortex temporal chez le singe et l'homme intervient dans la réponse à des stimuli complexes : combinaisons colorées, figures abstraites, mains, visages. La lésion bilatérale de ces aires peut, chez l'homme, entraîner la perte sélective de la reconnaissance de visages familiers, ou prosopagnosie. Toutefois, Damasio a montré que certains patients qui déclarent ne pas distinguer entre des visages connus, en fait présentent des changements de conductance cutanée différents lorsqu'on les expose à des visages familiers ou à des visages non familiers. Il y a là encore dissociation entre reconnaissance ouverte (ou explicite) et discrimination inconsciente des stimuli.

Dans le même ordre d'idée, Marshall et Halligan (1988) ont montré que des patients qui présentent des hémignégligences de l'espace extra-corporel peuvent exploiter des informations perçues par le champ « négligé » : selon eux, des flammes juxtaposées à une figure de maison du côté négligé seraient prises en compte par le sujet dans ses choix alors que celui-ci dénie « ouvertement » l'existence de ces flammes. L'ensemble de ces travaux montrent la distinction « objective » entre compartiments conscient et non-conscient ainsi que le rôle des voies visuelles standard dans l'accès au premier de ces compartiments.

La relation de la conscience au temps est un point fort des réflexions de William James : selon lui, la conscience est un fait dynamique ; il existe un « courant de la conscience ». Pour Henry Ey, l'être conscient possède une « maîtrise du temps par la conscience ». L'enjeu théorique est capital. On ne

s'étonnera donc pas qu'un physicien théoricien aussi distingué que Roger Penrose s'en saisisse avec l'assurance coutumière des représentants de sa discipline. S'adressant à un public cultivé mais qui n'est pas en mesure d'être critique, il va trop loin en écrivant dans « The emperor new mind », qu'il est, par exemple, « possible de concevoir quelques relations entre l'unité de la conscience et le parallélisme quantique », ou encore que « les neurones sensibles à un quantum unique jouent un rôle important dans les profondeurs du cerveau ». Après avoir suggéré « qu'un état mental puisse être apparenté (akin) à un état quantique », oubliant de ce fait la gigantesque différence de niveau d'organisation existant entre l'électron et le cerveau, Penrose renouant avec les mythologies primitives se porte à la défense du « Principe anthropique » selon lequel « la nature de l'univers dans lequel nous nous trouvons est fortement contrainte par l'exigence que des êtres sensibles comme nous-mêmes doivent être présents pour l'observer » ! Platonicien avoué Penrose écrit : « Rappelez-vous que le monde de Platon est lui-même sans temps. La perception de la vérité platonique ne transporte pas d'information... et il n'y a pas de contradiction impliquée si une telle perception consciente pouvait même être propagée en remontant le temps » (sic).

D'où l'intérêt de Penrose pour les expériences très controversées de Benjamin Libet. Celui-ci, neurologue à l'Hôpital Mount Sinai de San Francisco, travaille sur des sujets volontaires chez lesquels une chirurgie cérébrale est indispensable. Avec eux, il se propose de comparer le déroulement dans le temps de la perception subjective d'un stimulus sensoriel cutané (choc électrique) avec les signaux électriques enregistrés par électroencéphalographie (EEG) sur le cortex cérébral. Selon Libet, ses résultats montreraient que la perception consciente du stimulus périphérique se produit *avant* que les événements neuronaux nécessaires pour qu'une sensation complète ait lieu, se soient déroulés. Il y aurait « référence subjective automatique de la conscience en remontant le temps » (backward in time). Les enregistrements d'EEG montrent qu'une réponse électrique a lieu au niveau du cortex somesthésique 50 msec environ après stimulation de la peau. Selon Libet, la « prise de conscience » du stimulus prendrait beaucoup plus de temps, 500 msec environ, le temps qu'une « adéquation neuronale » soit obtenue. Sur cette base, Libet tente de reproduire la sensation cutanée en stimulant directement le cortex somesthésique. Il obtient de fait une sensation (mais est-elle vécue comme identique à la stimulation cutanée ?), seulement s'il prolonge la stimulation (à une fréquence de 60 chocs par seconde) au moins 300 à 500 msec (une valeur proche de celle requise pour atteindre l'adéquation neuronale). Libet maintenant compare la perception subjective du patient à la stimulation « physiologique » de la peau avec celle de la stimulation « électrique minimale » du cortex cérébral. Il stimule la peau 200 msec après le début de la stimulation corticale et s'étonne que le sujet perçoive le stimulus cutané *avant* le stimulus cortical. Il en conclut qu'« une référence de l'expérience subjective avec remontée du

temps a eu lieu ». En fait, Libet compare des réponses à des stimuli foncièrement différents. La voie « d'accès » à la conscience est, dans un cas, physiologique (stimulation des récepteurs sensoriels), dans l'autre très artificielle (le cortex cérébral est réputé très difficile à stimuler en particulier du fait de la présence de multiples circuits inhibiteurs ; de plus, des durées de stimulation très longues peuvent être requises pour que le sujet ressente une quelconque sensation). Dans une autre série d'expériences, Libet stimule la peau 200-500 msec avant la stimulation de l'hémisphère sur lequel se projette la région de la peau stimulée. Il rapporte que la stimulation corticale tardive bloque l'effet de la stimulation cutanée : il y aurait « masquage rétrograde » de celle-ci par celle-là. Par contre, si l'expérience est réalisée de sorte que chaque stimulation concerne un hémisphère différent du cerveau, le masquage n'a pas lieu : le sujet perçoit normalement le stimulus cutané *avant* le stimulus cortical. L'interprétation la plus plausible de ces expériences proposée par Patricia Churchland est que lorsque les deux réponses affectent le même hémisphère, la stimulation corticale efface la mémoire du stimulus cutané et interfère de ce fait avec sa perception complète par le sujet. Cette interprétation des données de Libet (si celles-ci s'avèrent reproductibles) va dans le sens de l'idée que la perception consciente d'un stimulus requiert un traitement élaboré (les ondes P300 en témoignent) beaucoup plus long que « l'analyse pré-attentive » du stimulus. Il n'y aurait pas de décalage rétrograde mais perturbation « antérograde » d'un processus de *reconstruction de l'évolution temporelle* dans le compartiment conscient. En accord avec les idées de William James, il y aurait « recomposition subjective » du temps réel dans l'espace conscient selon une dynamique qui ne serait pas nécessairement identique à celui-ci.

Les résultats des expériences de Kolers et Von Grünau (1976) s'interprètent sur des bases semblables. Ceux-ci font apparaître sur un tachistoscope à fond blanc deux flash successifs qui éclairent successivement deux carrés de couleurs différentes de  $0.9^\circ$  de côté et distants de  $36^\circ$ , pendant 150 msec avec une pause de 50 msec. Dans ces conditions, le sujet a la perception « illusoire » d'un déplacement du premier carré vers le second. Si on demande au sujet de définir, à l'aide d'un spot monochromatique déplaçable, l'endroit où le changement de couleur a lieu, il répond systématiquement au milieu de l'intervalle qui sépare les deux carrés. Le résultat est le même quel que soit le couple de couleurs étudiées et quel que soit le sujet. Lorsqu'on présente au sujet non plus deux carrés, mais un carré et un triangle, le sujet perçoit un passage continu d'une figure géométrique à l'autre par rotation de l'hypoténuse. Le changement de couleur est abrupt quelle que soit la forme, mais le changement de forme est graduel. Dans l'un et l'autre cas, il n'y a bien sûr pas « remontée dans le temps » de la couleur ou de la forme de la deuxième figure vers la première ! L'interprétation la plus plausible est celle déjà mentionnée, d'une « reconstruction différée » de la séquence d'événement dans le compartiment conscient qui s'accompagne d'une illusion de mouve-

ment et d'une réorganisation dans le temps de la séquence d'illumination des deux stimuli visuels. Ce schéma est en accord avec le modèle « multi-copies » du compartiment conscient suggéré par Dennett suivant lequel de multiples versions de l'expérience peuvent être révisées à grande vitesse par addition, incorporation, émendation et surécritures du contenu, aucune version n'étant plus correcte que l'autre. Il se produirait comme « un flux ou une séquence narrative » avec recomposition différentielle donnant parfois lieu à des changements perceptifs abrupts, parfois à des changements graduels.

Dans la définition du mot conscience la référence égocentrique est essentielle. Pour W. James, le « moi » est un « agrégat empirique d'états à connaître objectivement ». Pour H. Ey, être conscient c'est « disposer d'un modèle personnel du monde » ; « le moi est issu de l'autoconstruction de son système propre de valeur à partir de l'expérience vécue ». L'expérience primordiale que chacun possède est celle de son propre corps ou « somatognosie » (Hecaen) ; on parle également de schéma corporel, d'image de soi, d'image de son propre corps. Il en existe plusieurs corrélats pathologiques ou asomatognosies souvent dues à des lésions du lobule pariétal inférieur de l'hémisphère droit par lesquelles le patient ignore une paralysie unilatérale ou a l'impression de ne plus avoir qu'une moitié du corps. D'autres patients présentent des déficits dans la désignation de parties de leur propre corps (souvent associés à des lésions frontales) ou dans l'orientation du corps dans l'espace extra personnel (souvent associés à des lésions pariétales). Dans ce contexte, les « membres fantômes » constituent des illusions de la conscience « égocentrique » du corps, fort connues depuis le XVI<sup>e</sup> siècle (A. Paré) et qui frappent plus de 90 % des amputés. Le membre fantôme est décrit comme ayant une forme définie, une sensibilité qui reproduit celle du membre amputé, comme se déplaçant dans l'espace pour saisir des objets, marcher... Progressivement le fantôme change de forme, s'adapte au moignon. Des membres fantômes sont susceptibles d'apparaître en l'absence d'amputation, après anesthésie du plexus brachial ou de la moëlle épinière. L'origine du membre fantôme est évidemment neurale, mais ne serait pas exclusivement liée à une activité spontanée du cortex somato-sensoriel. Hecaen (1968) a suggéré que l'occurrence d'une « image du corps » comme de « membres fantômes », était liée à des « réafférences » (voir Holst, 1950) (ou « ré-entrées ») (Edelman, 1978) par lesquelles une *décharge corollaire* (Teuber 1951 ; Held, 1961) permettrait aux voies motrices d'agir de manière rétro-active sur les voies sensorielles. De ce fait, se formeraient des représentations « invariantes » présentant une autonomie, une « constance », vis-à-vis du monde extérieur et du corps lui-même.

Bien d'autres illusions corporelles ou hallucinations ont été décrites. Un sujet affecté d'héautoscopie à la suite de lésions hémisphériques droites se voit comme il se verrait dans un miroir, ou éprouve le sentiment de s'observer de l'intérieur de lui-même plus qu'il ne se voit. Parmi les hallucinations auditives, liées aux affections du lobe temporal ont été décrites : 1) la sensation de

bruits indistincts (tinnitus) : murmure, souffle de brise, filet d'eau, passage de train, ou bien même grincements de porte, bris de vaisselle, claquements de mains, bruits de pas ressentis avec une grande émotion et tenus comme provenant d'une source extérieure (voir le Curé d'Ars) ; 2) la perception de sons, mélodies, orchestrations musicales ou de paroles, phrases, discours avec parfois le sentiment de déjà vécu. De même ont été rapportées des hallucinations visuelles élémentaires (points lumineux, taches de couleurs, bandes parallèles, spirales, zigzags) associées à des lésions d'aires visuelles primaires ou complexes (objets, animaux, visions animées (de la Vierge, du Buisson Ardent...)) dues à des lésions pariéto-occipitales droites. Avec l'âge, la perte de l'audition ou de la vision s'accompagne souvent d'hallucinations.

Enfin, les épilepsies du lobe temporal entraînent entre les crises, des changements chroniques de personnalité qui se manifestent par l'agressivité, des troubles du comportement sexuel (transvestisme, hypo- ou hyper sexualité), religiosité (visions du ciel, des anges, voix, extases religieuses, conversions subites (cf. St Paul, Joseph Smith...)), hypergraphie (tendance à écrire plusieurs heures par jour, de manière méticuleuse, avec répétitions (litanies) et tournure morale et religieuse), expression orale pédante au caractère « onctueux, visqueux ou même collant » (Waksman et Geshwind, 1974).

« La conscience des autres » peut également faire l'objet de troubles pathologiques. Pour Utah Frith, ce serait le cas avec l'autisme. Léo Kanner (1943) et Hans Asperger (1946) emploient pour la première fois ce terme pour décrire une maladie infantile qui se caractérise par un « rétrécissement des relations avec les personnes et le monde extérieur », un abandon du tissu social, un repli sur soi. Pour Kanner, l'enfant autiste se caractérise par l'isolement du monde des personnes, le désir d'immuabilité, mais possède des îlots d'aptitudes exceptionnelles (tests de mémoire, dessins, jeux de construction, maths, par exemple). Selon la classification internationale des maladies de l'OMS, l'autisme se caractérise par trois déficits : socialisation, communication, imagination. Présent avec une fréquence de 2-5 par 10 000 naissances, il affecte 2,5 garçons pour une fille. Selon Utah Frith, les enfants sauvages Victor de l'Aveyron, Gaspar Hauser... les « fols en Christ » de l'ancienne Russie, Sherlock Holmes... seraient des autistes. L'automate intelligent mais « sans âme », au comportement « machinal » dénué de toute compréhension d'autrui aurait une conduite analogue à celle de l'autiste. Diverses observations vont à l'appui d'une origine biologique de l'autisme : anomalies de l'EEG, de la morphologie du cervelet, occurrence du syndrome du chromosome X-fragile (20 % des enfants autistes), de lésions périnatales (37 % des enfants autistes), d'infections virales. Sans qu'une cause unique ait pu être identifiée, des affections différentes pourraient entraîner des déficits cognitifs communs.

Plusieurs des difficultés rencontrées par les enfants autistes : perte d'une vision globale avec attention excessive aux détails, activités répétitives, inflexi-

bilité, distractibilité... rappellent les syndromes frontaux de l'adulte. Pour Utah Frith, John Morton et Alan Leslie (1991), l'autiste présenterait un déficit de la capacité particulièrement développée chez l'homme « de prédire et d'expliquer le comportement des autres êtres humains en terme de leurs états mentaux, de leur croyance, de leurs intentions, de leurs émotions... ». Des tests de bandes dessinées permettent de mesurer ce déficit. L'autisme serait un trouble biologique altérant la conscience de soi et des autres, et faisant vraisemblablement intervenir le cortex frontal.

Le sommeil et le rêve représentent des états de conscience distincts de l'état de veille dont les bases neurales ont fait l'objet de nombreux travaux. Les données présentées lors du Cours de l'année 1982 ne se sont pas considérablement enrichies depuis. L'importance de structures présentes dans le tronc cérébral au niveau de la formation réticulée, par exemple, ne fait pas de doutes. Mais les perikarya des neurones qui interviennent ne sont pas encore identifiés. La pharmacologie des états de veille et sommeil est très riche. La contribution de récepteurs aminergiques est démontrée mais ne suffit pas à expliquer l'ensemble des phénomènes observés.

Le Cours s'est achevé par une présentation des théories et débats contemporains sur la conscience.

Llinas et Paré (1991) fondent leur analyse sur des observations électrophysiologiques. Leurs enregistrements au niveau du cortex révèlent de remarquables similitudes lors de l'éveil et lors du sommeil paradoxal. De plus, le seuil des stimulations sensorielles entraînant l'éveil est beaucoup plus élevé pendant le sommeil paradoxal que pendant les autres phases du sommeil. La thèse défendue par ces auteurs est que l'éveil est un état intrinsèque fondamentalement semblable au sommeil paradoxal mais spécifié par les entrées sensorielles. Le sommeil paradoxal serait, selon eux, un « état attentif modifié pour lequel l'attention est détournée des entrées sensorielles en faveur de la mémoire ». Il y aurait dans un cas ouverture sur le monde extérieur, dans l'autre renfermement sur le monde intérieur. La riche connectivité réciproque entre thalamus et cortex participerait à la genèse d'oscillations dont les divers « modes » signeraient des états de conscience distincts. Dans le mode « relais » les EEG sont désynchronisés comme pendant l'éveil ou le sommeil paradoxal. Dans le mode « oscillant », les EEG sont synchronisés comme pendant le sommeil lent. Le mode relais serait associé à la décharge tonique des neurones thalamiques, le mode oscillant à des décharges en rafales avec longues périodes d'inhibition et potentiels d'action  $Ca^{++}$  lents. Les neurones cholinergiques du tronc cérébral (des noyaux pédiculopontins, par exemple), interviendraient dans le passage d'un mode à l'autre et les entrées sensorielles lors de l'éveil « mettraient à l'heure » les rythmes internes avec corrélations temporelles des activités spontanées et évoquées [voir la notion de résonance dans l'Homme Neuronal (1983)]. La conscience serait une « propriété intrinsè-

que » résultant de l'expression de ces dispositions dans des conditions de cohérence définie ; elle assumerait la « reconstruction de la réalité extérieure en une réalité neurale intérieure ».

Crick et Koch (1990) s'en tiennent à une proposition très naïve et d'une grande simplicité. Selon eux, la conscience a pour fonction de « présenter des résultats de calculs sous-jacents qui engagent un mécanisme d'attention qui *lie* de manière temporaire les neurones pertinents ensemble en synchronisant leurs décharges par des oscillations de 40 HZ ». Le « liage » entre neurones requis pour la « cohérence » de la conscience serait implémenté par des oscillations de 40 HZ. Ils se fondent sur des observations de Gray et Singer (1989), mais confondent cohérence et oscillation alors que, suivant les systèmes, l'une peut être dissociée de l'autre. D'autre part, des travaux quelque peu oubliés de Livingstone et Hubel (1981) montraient, par des enregistrements de neurones visuels uniques en réponse à un stimulus visuel lors de la transition sommeil lent-éveil, que l'éveil coïncide avec la « désynchronisation » des rafales du sommeil lent, avec une amélioration substantielle du rapport signal sur bruit. Contrairement à l'hypothèse de Crick et Koch, l'accès à la conscience lors de l'éveil s'accompagne d'une désynchronisation d'oscillations.

Gérald Edelman propose dans « The Remembered Present » (1989) une théorie biologique de la conscience qui reprend les idées qu'il a développées précédemment dans *Neural Darwinism* et dans *Topobiology* avec, toutefois, des hypothèses supplémentaires. L'hypothèse de base d'une « signalisation ré-entrante » (ou rétroaction distribuée) proposée par le même auteur dès 1978 comme composante essentielle du mécanisme de sélection neurale avait déjà été suggérée dans *l'Homme Neuronal* (1983), comme pouvant contribuer à la mise en place d'un « état global » de conscience. Cette idée développée dans le dernier ouvrage d'Edelman offre un mécanisme qui permet à la conscience de résulter de la comparaison catégorielle de l'activité de deux sortes d'organisations neurales. L'une se réfère à la mémoire et compose le « soi », l'autre effectue des interactions extéroceptives sensorielles avec le monde extérieur et compose le « non-soi ». La première comprendrait hypothalamus-hypophyse, tronc cérébral, amygdale, hippocampe, système limbique et s'organiserait au cours du développement en attachant une étiquette de « valeur » aux catégories perceptuelles. L'autre inclurait cortex cérébral, thalamus, cervelet. Une boucle de réentrée majeure sur le système du non-soi permettrait le développement d'une conscience primaire. Une conscience d'ordre supérieur commencerait à émerger avec le développement de catégories reliées au concept du soi, avec l'acquisition du langage. Le modèle offre des aspects originaux. Il est toutefois très réducteur dans l'assignation des systèmes de soi et de non soi à des subdivisions anatomiques aussi majeures du cerveau. Enfin, il ne prend pas en compte les aspects dynamiques du « courant de conscience » et n'est pas formulé en termes computationnels précis.

B. Baars dans un ouvrage de 1988 intitulé « A cognitive theory of consciousness » traite du problème de la conscience sur la base de la psychologie cognitive, et réactualise de ce fait les propos de James ou de Wundt. Sa théorie se fonde sur trois entités : 1) un espace de travail global de capacité limitée qui rappelle le « compartiment conscient » dont il a été question dans ce cours ; 2) des processeurs spécialisés inconscients comme analyseurs perceptuels, systèmes de sortie, schémas d'action, systèmes de syntaxe, de planification et de contrôle ; 3) des contextes-buts. L'espace de travail global apparaît comme une sorte de « Bourse des processeurs » où s'effectuent l'interaction, la coordination et le contrôle de ces processeurs spécialisés en *compétition* ou en *coopération*. Comme dans le modèle d'Edelman, les processeurs de réception établissent des boucles de rétroaction avec les processeurs d'entrée. Deux conditions apparaissent dès lors nécessaires pour que l'expérience consciente se développe : la diffusion globale de l'information, et la cohérence interne des messages. Comme les messages conscients sont informatifs, les choix s'effectuent dans un *contexte* d'alternatives qui demandent une adaptation des autres processeurs. Le « contexte » comprend, selon Baars, l'ensemble des facteurs inconscients qui donnent forme à notre expérience consciente ; il inclut les « attentes » qui portent sur les expériences perceptives et les « intentions » qui façonnent les actions volontaires. Les contextes-buts peuvent être organisés de manière hiérarchique et « emboîtée ». Ils sont stables dans le temps et peuvent être « édités » sur la base de critères inconscients multiples. Mais ils peuvent également s'effacer lors de l'intervention d'un événement surprenant, avec une « profondeur » de plus en plus grande suivant l'importance de la surprise. Ce modèle souligne le rôle adaptatif de la conscience. Il permet des interactions coopératives entre plusieurs sources de connaissances et fait face à la nouveauté. Toutefois, il ne prend pas en compte les processus de récompense (reward) et la notion de « valeur » n'est pas spécifiée. Enfin, comme le modèle d'Edelman, il n'est pas implémenté en terme de réseaux de neurones. Le réseau de neurones formels de Dehaene et Changeux (1991), qui passe avec succès le test de tri de carte de Wisconsin possède des mécanismes de récompense externe et interne, offre un mécanisme neuronal de sélection de groupes de neurones règles et possède une dynamique d'évolution des neurones règles en relation avec le monde extérieur ou avec les intentions internes. Ces éléments pourraient utilement servir au développement d'un modèle plus général qui inclurait un « compartiment conscient ».

En conclusion, l'identification des bases neurales de la conscience constitue aujourd'hui un authentique problème scientifique. On ne dispose que de très peu de données neurobiologiques sur la distinction entre compartiments conscient et inconscient, mais des critères objectifs de cette distinction peuvent être désormais définis. Enfin, il n'existe aucun modèle informatique cohérent de la conscience. Il reste à faire.

J.-P. C.



SÉMINAIRES  
Imagerie cérébrale

- 16 mars, A. SYROTA : Imagerie de la neurotransmission dans le système nerveux central.
- 23 mars, S. ZEKI : Mapping of visual functions in the human brain.
- 6 avril, G. CHARPAK : Nouvelles méthodes d'imagerie cérébrale inspirées des techniques de détection de la physique des particules.
- 13 avril, B. MAZOYER : Imagerie du langage par la tomographie à émission de positrons.
- 27 avril, A. LEROY-WILLIG : Imagerie fonctionnelle du cerveau par résonance magnétique.
- 11 mai, A. BERTHOZ : Exploration des mécanismes de contrôle du mouvement par imagerie cérébrale.
- 18 mai, C. SOTELO : Révélation de l'activité neuronale par l'histologie.
- 25 mai, B. RENAULT : La magnétoencéphalographie (Meg) : principe, limites et applications .
- 1<sup>er</sup> juin, P. CHAUVEL : Imagerie cérébrale par électroencéphalographie.

COMPTE RENDU DE L'ACTIVITÉ DU LABORATOIRE  
DE COMMUNICATIONS CELLULAIRES

I. ORGANISATION FONCTIONNELLE DES RÉCEPTEURS  
NICOTINIQUES PÉRIPHÉRIQUES ET CENTRAUX

1. *Signification fonctionnelle des acides aminés aromatiques présents dans le site de liaison des agents cholinergiques révélée par mutagenèse dirigée* (Coll. avec D. et S. BERTRAND, Université de Genève)

Le récepteur de l'acétylcholine est un pentamère hétérologue de 300 000 daltons composé de quatre types de chaînes différentes ( $\alpha_2\beta\gamma\delta$ ) dans le muscle mais de deux seulement ( $\alpha$  et  $\beta$ ) dans le tissu nerveux. Toutefois, la chaîne neuronale  $\alpha_7$  à elle seule forme, dans l'oocyte de Xénope, un récepteur fonctionnel homooligomérique qui se prête particulièrement bien à la mutagenèse dirigée.

Des expériences de marquage réalisées dans ce laboratoire avec le DDF, ligand de photoaffinité spécifique du site actif, ont révélé la contribution d'acides aminés aromatiques appartenant à trois boucles distinctes du grand

domaine hydrophile NH<sub>2</sub>-terminal de la chaîne  $\alpha$ . La mutation en phénylalanine de leurs homologues dans  $\alpha 7$  (Tyr 92, Trp 148, Tyr 187) entraîne une diminution de l'affinité apparente pour l'acétylcholine et pour la nicotine ainsi qu'une légère modification des vitesses de désensibilisation sans affecter les propriétés du canal ionique. Ce résultat souligne le rôle des acides aminés aromatiques marqués par le DDF dans le processus d'activation par l'acétylcholine et la nicotine.

2. *Analyse par spectroscopie Raman de l'interaction de toxines- $\alpha$  modifiées de Naja nigricollis avec le récepteur de Torpille* (Coll. avec M. NEGRERIE, D. ASLANIAN, Physique du Solide, Paris VI et F. BOUET, A. MENEZ, CEN, Saclay)

L'interaction avec des fragments de membranes riches en récepteur de *T. marmorata* de deux toxines  $\alpha$  portant soit sur un groupe rapporteur NO<sub>2</sub> lié à la Tyrosine 25, soit un groupe nitrophenyl thioether (NPS) lié au Tryptophane 29, révèle un changement de spectre Raman dans le second cas mais pas dans le premier. L'examen du spectre du récepteur lié à la toxine  $\alpha$ -NPS indique des modifications de vibrations liées aux tryptophanes et aux ponts disulfures qui sont vraisemblablement ceux identifiés par marquage chimique et mutagénèse dirigée au niveau du site actif.

3. *Mutagénèse d'un anneau de leucines dans le domaine MII du canal ionique modifie la désensibilisation du récepteur* (Coll. avec D. et S. BERTRAND et M. BALLIVET, Université de Genève)

Les expériences de marquage covalent par la chlorpromazine effectuées dans ce laboratoire ont mis en évidence, pour la première fois, la contribution du segment transmembranaire MII aux parois du canal ionique. Les acides aminés marqués se répartissent sur trois anneaux : un anneau de sérines (ou thréonines) qu'encadrent un anneau de leucines vers l'espace synaptique et un anneau de thréonines (ou sérines) vers le cytoplasme. La mutation de la Leucine 247 en thréonine (ou sérine) (L247T) supprime l'inhibition par un bloquant du canal, le QX 222, résultat en accord avec le schéma suivant lequel cette leucine est exposée dans la lumière du canal ionique. Mais, de manière très inattendue, la même mutation diminue la vitesse de désensibilisation, accroît l'affinité apparente pour l'acétylcholine et abolit la rectification de la réponse ionique. D'autre part, un état de conductance nouveau (80 pS) apparaît aux faibles concentrations d'acétylcholine et s'ajoute à celui de type sauvage (46 pS). Les effets pléiotropes de cette mutation s'expliquent simplement sur la base d'un modèle à quatre états conformationnels interconvertibles du récepteur (repos, actifs, désensibilisés rapide et lent) avec l'hypothèse additionnelle que la mutation rend conducteur l'un des états désensibilisés de haute affinité. Dans ces conditions, l'anneau de leucines pourrait intervenir dans le verrouillage du canal ionique dans l'état désensibilisé du récepteur.

4. *Propriétés pharmacologiques non conventionnelles du récepteur neuronal  $\alpha 7$  muté au niveau de la Leucine 247* (Coll. avec S. et D. BERTRAND M. BALLIVET, Université de Genève)

La mutation (L247T) entraîne, en plus des modifications qui viennent d'être mentionnées, des changements de propriétés pharmacologiques remarquables. Des antagonistes compétitifs du récepteur comme la dihydro- $\beta$ -érythroïdine, l'héxaméthonium ou la (+) tubocurarine entraînent l'ouverture de canaux ioniques de 80 pS chez L247T. Ces antagonistes deviennent des agonistes. D'autre part, l'exposition prolongée du récepteur mutant à l'acétylcholine (comme la  $\beta$ -érythroïdine), au lieu d'entraîner une désensibilisation de la réponse ionique, cause une potentiation de celle-ci. Ces résultats sont en accord avec le modèle à quatre états, précédemment mentionné, avec l'hypothèse additionnelle, suggérée par Grünhagen et Changeux, dès 1976, que les états désensibilisés puissent être stabilisés par les antagonistes compétitifs. Ces observations offrent une explication possible des états de conductance multiples associés à des spécificités pharmacologiques distinctes qui s'observent avec d'autres récepteurs liés à des canaux ioniques comme les divers récepteurs du glutamate.

5. *Perméabilité aux ions  $Ca^{++}$  du récepteur nicotinique central* (Coll. avec D. CHOQUET et H. KORN, Institut Pasteur)

Des expériences combinées de voltage imposé sur fragments de membranes et de fluorescence avec le fura-2, réalisées avec des neurones isolés de l'*habenula* médiane montrent que la nicotine peut activer des courants entrants portés exclusivement par les ions calcium. Aux potentiels négatifs, l'entrée de calcium par le récepteur nicotinique entraîne une montée de la concentration de calcium cytosolique dans des conditions où l'entrée de calcium par les canaux  $Ca^{++}$  voltage-dépendants est négligeable. L'élévation du calcium cytosolique provoque une activation de conductances au chlore voltage-dépendantes et une diminution de la réponse du GABA de type A. L'entrée de  $Ca^{++}$  par le canal nicotinique pourrait intervenir dans la régulation d'interactions physiologiques entre récepteurs.

## II. RÉGULATION DE L'EXPRESSION DES GÈNES DU RÉCEPTEUR DE L'ACÉTYLCHOLINE AU COURS DU DÉVELOPPEMENT DE LA JONCTION NEUROMUSCULAIRE

1. *Localisation par hybridation in situ des ARNm codant pour la myogénine, CMD1, et la sous-unité  $\alpha$  du récepteur de l'acétylcholine dans le muscle en développement*

Dans les embryons de poulet de deux jours, le gène CMD1 (homologue de MyoD) est exprimé légèrement avant les gènes de la sous-unité  $\alpha$  et de la

myogénine. Au 19<sup>e</sup> jour d'incubation, les agrégats d'ARNm codant pour la chaîne  $\alpha$  et la myogénine disparaissent des régions extra-synaptiques. Mais tous les trois sont, à nouveau, détectés dans ces régions par hybridation *in situ* après dénervation chez le poulet. D'autre part, des sondes ARN marquées à la digoxygénine révèlent une distribution ponctuée et périnucléaire de l'ARNm de la chaîne  $\alpha$  tandis que l'ARNm des protéines myogéniques s'accumule dans le sarcoplasme. Ces résultats sont en accord avec un rôle de ces protéines dans la régulation d'expression des gènes du récepteur par l'innervation motrice.

### 2. *Inhibition par les esters du phorbol de l'activité du promoteur de la sous-unité $\alpha$*

Dans un système de transfection transitoire de myotubes de poulet avec le promoteur de la sous-unité  $\alpha$  lié au gène reporter CAT, les esters du phorbol, qui activent la protéine kinase C, inhibent l'activité promotrice localisée au niveau d'un segment du promoteur bordé par les nucléotides - 110 et - 45. Cet effet est encore observé avec une courte séquence d'ADN qui contient l'un des deux éléments MyoD présents dans ce segment. Le TPA inhibe rapidement et efficacement l'expression des ARNm codant pour la myogénine et CMD1. De plus, l'effet inhibiteur du TPA sur le promoteur est atténué par la cotransfection avec un vecteur d'expression MyoD1, ce qui conforte l'idée d'une régulation de la transcription du promoteur du récepteur par le truchement de celle des protéines myogéniques.

### 3. *Développement de la forme adulte du récepteur de l'acétylcholine dans la lignée musculaire murine Sol 8 en l'absence d'innervation motrice* (Coll. avec C. PINSET, D. MONTARRAS et F. GROS, Institut Pasteur)

De nouvelles conditions de culture de cellules musculaires de souris Sol 8 sur couche de cellules nourricières permettent d'obtenir, après deux semaines, des myotubes qui se contractent spontanément et expriment la forme adulte du récepteur avec une conductance élevée. Cette maturation du phénotype s'accompagne d'une diminution de l'ARNm codant pour la sous-unité  $\gamma$  et d'une accumulation d'ARNm codant pour la chaîne  $\epsilon$ . Le blocage de l'activité électrique spontanée par la tétrodontoxine n'affecte pas l'évolution de l'ARNm codant pour  $\epsilon$  mais maintient un niveau élevé d'ARNm codant pour  $\gamma$  entraînant, de ce fait, une diminution de la proportion des canaux adultes. La commutation  $\gamma \rightarrow \epsilon$  et sa régulation peuvent donc être étudiées sur des cultures cellulaires en l'absence d'innervation motrice.

### III. RÉGULATION POST-TRANSCRIPTIONNELLE DE LA STABILITÉ DE LA MEMBRANE SYNAPTIQUE

#### 1. *Evolution de la protéine 43K au cours du développement de l'organe électrique de Torpille*

La protéine 43K, découverte dans ce laboratoire en 1977, est une protéine périphérique, étroitement associée à la face cytoplasmique du récepteur dans le domaine postsynaptique. Aux stades précoces du développement de l'électrocyte, le récepteur commence à s'agréger sur l'une de ses faces en l'absence d'association avec la protéine 43K. Deux formes de la protéine 43K, cytosolique et associée à la membrane, peuvent alors être distinguées. Elles sont l'une et l'autre déterminées par le long transcrit d'ARNm. La proportion relative de forme membranaire s'accroît brutalement lors de la maturation de la membrane postsynaptique, ce qui suggère un rôle de la protéine 43K dans la stabilisation et la maintenance du domaine postsynaptique.

#### 2. *Le cytosquelette microtubulaire de l'électrocyte de Torpille* (Coll. avec B. JASMIN et J. CARTAUD, Paris VII)

Dans l'électrocyte de Torpille, de multiples corps de Golgi sont présents dans le cytoplasme en association fréquente avec les noyaux. Les microtubules sont organisés en réseaux à partir de multiples centres de nucléations situés dans le plan médian de la cellule et convergeant vers les plis de la membrane postsynaptique au niveau desquels des vésicules non enveloppées s'observent. Cette organisation suggère un rôle des microtubules dans le ciblage des protéines synaptiques au domaine postsynaptique.

### V. MODÈLES FORMELS

*Un modèle formel de compartimentalisation d'expression génique dans la fibre musculaire au cours du développement de la plaque motrice* (Coll. avec M. KERSZBERG, Institut Pasteur)

Un modèle théorique minimal est proposé, qui prend en compte la régulation de la transcription des gènes du récepteur, la topologie des noyaux cellulaires le long de la fibre musculaire et la contribution de substances diffusibles dans la signalisation transmembranaire et les interactions entre noyaux dans le cytoplasme de la fibre. Il explique, en particulier, la restriction d'expression des gènes du récepteur au niveau des noyaux sous-neuraux ainsi que l'évolution de l'expression des noyaux extrajonctionnels après dénervation.

## PUBLICATIONS

1991 (fin)

*Articles :*

— Mutations in the channel domain alter desensitization of a neuronal nicotinic receptor. F. REVAH, D. BERTRAND, J.L. GALZI, A. DEVILLERS-THIERY, C. MULLE, N. HUSSY, S. BERTRAND, M. BALLIVET et J.P. CHANGEUX. *Nature*, 353, 846-849.

— Phorbol esters inhibit the activity of the chicken acetylcholine receptor  $\alpha$ -subunit gene promoter : role of myogenic regulators. R. LAUFER, A. KLARSFELD et J.P. CHANGEUX. *Europ. J. Biochem.*, 202, 813-818.

— Developmental changes in the subcellular distribution of the 43K ( $v_1$ ) polypeptide in *Torpedo marmorata* electrocyte : support for a role in acetylcholine receptor stabilization. H.O. NGHIEM, J. HILL et J.P. CHANGEUX. *Development*, 113, 1059-1067.

1992

— Potentiation of nicotinic receptor response by external calcium in rat central neurons. C. MULLE, C. LENA et J.P. CHANGEUX. *Neuron*, 8, 937-945.

— Localization of mRNAs coding for CMD1, Myogenin and the  $\alpha$ -subunit of the acetylcholine receptor during skeletal muscle development in the chicken. J. PIETTE, M. HUCHET, A. DUCLERT, A. FUJISAWA-SEHARA et J.P. CHANGEUX. *Mechanism of Development*, 37, 95-106.

— Unconventional pharmacology of a neuronal nicotinic receptor mutated in the channel domain. D. BERTRAND, A. DEVILLERS-THIERY, F. REVAH, J.L. GALZI, N. HUSSY, C. MULLE, S. BERTRAND, M. BALLIVET et J.P. CHANGEUX. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 89, 1261-1265.

— Calcium influx through nicotinic receptor in rat central neurons ; its relevance to cellular regulations. C. MULLE, D. CHOQUET, H. KORN et J.P. CHANGEUX. *Neuron*, 8, 135-143.

— Stabilization of complex input-output functions in neural clusters formed by synapse selection. M. KERSZBERG, S. DEHAENE et J.P. CHANGEUX. *Neural Networks*, 5, 403-413.

— Immunochemical and structural analysis of the O-polysaccharides of *Salmonella Zuerich* [1, 9, 27 (46)]. H.O. NGHIEM, K. HIMMELSPACH et H.J. MAYER. *J. Bacteriol.* 174, 1904-1910.

— Mutations in the channel domain of a neuronal nicotinic receptor convert ion selectivity from cationic to anionic. J.L. GALZI, A. DEVILLERS-THIERY, N. HUSSY, S. BERTRAND, J.P. CHANGEUX et D. BERTRAND. *Nature* (sous presse).

— Preparation of protein crystallization buffers with a computer-controlled motorized pipette : Pipex. J.L. EISELE. *J. of Applied Crystallography* (sous presse).

— Nicotinic and muscarinic modulations of synaptic transmission in the rat prefrontal cortex *in vitro*. C. VIDAL et J.P. CHANGEUX (soumis).

— A model for motor endplate morphogenesis : diffusible morphogens, transmembrane signalling and compartmentalized gene expression. M. KERSZBERG et J.P. CHANGEUX (soumis).

#### *Revues :*

— The acetylcholine receptor : a model of allosteric membrane protein mediating intercellular communication. J.P. CHANGEUX, A. DEVILLERS-THIERY, J.L. GALZI et F. REVAH. *In* : « Interactions among cell signalling systems ». Ciba Foundation Symposium n° 164, Kobe, Japon, John Wiley and Sons eds. pp. 66-89.

— Functional organisation of the nicotinic acetylcholine receptor. J.P. CHANGEUX. *C.R. Acad. Sci. Paris*, 314, Série III, 89-94.

— Les Neurones de la Raison. J.P. CHANGEUX. *La Recherche*, 244, Vol. 23, pp. 704-713.

— Neuronal models of cognitive functions associated with the prefrontal cortex. J.P. CHANGEUX et S. DEHAENE. *In* : « Neurophilosophy and Alzheimer's Disease », Christen et al (Eds), Springer-Verlag Berlin Heidelberg, pp. 60-79.

— La médecine du 21<sup>e</sup> siècle. La connaissance du cerveau : priorité mondiale. J.P. CHANGEUX. *Recherche et Santé*, 50, 26-28.

— The nicotinic acetylcholine receptor, a model of ligand-gated ion channels investigation of its functional organization by protein chemistry and site-directed mutagenesis. J.L. GALZI et J.P. CHANGEUX. *In* : « Membrane — proteins : structures, interactions and models ». The 25th Jerusalem Symposium in Quantum Chemistry and Biochemistry. May 1992.

— New mutants to explore nicotinic receptor functions. J.P. CHANGEUX, A. DEVILLERS-THIERY, J.L. GALZI et D. BERTRAND. *Trends in Pharmacol. Sci.* 13, 299-301, 1992.

— The functional architecture of the acetylcholine nicotinic receptor explored by affinity labeling and site-directed mutagenesis. J.P. CHANGEUX, J.L. GALZI, A. DEVILLERS-THIERY et D. BERTRAND. *Quarterly reviews of Biophysics* (sous presse).

— Calcitonin-gene-related peptides and neuromuscular interactions. J.P. CHANGEUX, A. DUCLERT et S. SEKINE. *Annals of the New York Academy of Sciences*. In : Calcitonin gene related peptide. Eds Y. Taché, P. Holzer et G. Rosenfeld. Vol. 657, pp. 361-378.

— Nicotinic receptor-associated 43K protein and progressive stabilization of the postsynaptic membrane. J.A. HILL Jr. *Molecular Neurobiology*, 6, 1-17.

CONFÉRENCES DONNÉES SUR INVITATION À DES CONGRÈS,  
COLLOQUES ET SYMPOSIA INTERNATIONAUX

Jean-Pierre CHANGEUX :

— First International Conference on Calcitonin Gene-Related Peptide, New York Academy of Science Conference, University of Graz, Autriche, 28-31 juillet 1991 (président de session et conférencier).

— 15th International Congress of Biochemistry, Jérusalem, Israël, 4-9 août 1991 (président de symposium et conférencier).

— 1991 Annual Meeting of the European Neuroscience Association, Symposium « CGRP in motor systems », Cambridge, G.B., 8 et 12 septembre 1991 (conférence plénière d'ouverture et conférence au symposium).

— Conference of the German Societies of Pharmacology and Toxicology, Symposium « Receptors and Ion Channels », Berlin, Allemagne, 10-14 septembre 1991.

— 17th EMBO Annual Symposium « Molecular mechanisms of signal transduction », Heidelberg, Allemagne, 15-19 septembre 1991 (président de session et conférencier).

— Conférence, Célébration du 150<sup>e</sup> Anniversaire de l'Académie Royale de Médecine de Belgique, Bruxelles, 26-28 septembre 1991.

— Conférence, European College of Neuropsychopharmacology, IVth Scientific Congress, Monte-Carlo, Monaco, 6-9 octobre 1991.

— European Research Conferences 1991 Series « Molecular Neurobiology », Espinho, Portugal, 16-21 octobre 1991 (organisateur et conférencier).

— Conférence Invité, Conference on Synaptic plasticity : neural and molecular approaches, University of Southern California, Los Angeles, Californie, USA, 3-7 novembre 1991 (conférence plénière).

— 14<sup>es</sup> Journées Scientifiques Rhône-Poulenc, Palais des Congrès, Lyon, 19-21 novembre 1991 (co-organisateur et conférence de synthèse).



— Colloque « Fondements naturels de l'Ethique », Fondation pour la Recherche Médicale, Paris, 22-23 novembre 1991 (co-organisateur et conférencier).

— Séminaires à l'Institut Glaxo et au Centre Médical Universitaire, Genève, Suisse, 26-27 novembre 1991.

— 1<sup>res</sup> Journées Internationales de Biologie « Les récepteurs, les canaux ioniques et leurs ligands », Centre d'Etudes de Saclay, 12-13 décembre 1991.

— Séminaire, Istituto di Ricerche di Biologia Molecolare, Rome, 6 mars 1992.

— Keystone Symposia « Molecular and Cellular Biology », Symposium « Synapse formation and function », Big Sky, Montana, USA, 28 mars-4 avril 1992.

— Conférence, Neurodynamics and Psychology Workshop, Bangor, Pays de Galles, 22-24 avril 1992.

— 1<sup>er</sup> Colloque de la Société des Neurosciences, Palais des Congrès, Strasbourg, 4-7 mai 1992 (président et organisateur).

— Colloque international « L'intentionnalité en question », Université de Nice, 10-12 juin 1992 (conférence spéciale).

— Gordon Research Conferences, Tilton School, New Hampshire, USA, 14-19 juin 1992.

Pierre BENOIT :

— Colloque « Canaux ioniques et excitabilité cellulaire », Carry-le-Rouet, 24-26 octobre 1991.

Jean-Louis BESSEREAU :

— 1<sup>er</sup> Colloque de la Société des Neurosciences, Palais des Congrès, Strasbourg, 4-7 mai 1992 (organisateur du symposium « Différenciation synaptique » et conférencier).

Anne DEVILLERS-THIERY :

— 1<sup>er</sup> Colloque de la Société des Neurosciences, Palais des Congrès, Strasbourg, 4-7 mai 1992.

Aymeric DUCLERT :

— Keystone Symposia « Molecular and Cellular Biology », Symposium « Synapse formation and function », Big Sky, Montana, USA, 28 mars-4 avril 1992.

Jean-Luc GALZI :

— 17th EMBO Annual Symposium « Molecular mechanisms of signal transduction », Heidelberg, Allemagne, 15-19 septembre 1991.

— 1<sup>er</sup> Colloque de la Société des Neurosciences, Palais des Congrès, Strasbourg, 4-7 mai 1992.

— 25th Jerusalem Symposium in Quantum Chemistry and Biochemistry. « Membrane proteins : structures, interactions and models ». Jérusalem, Israël, 18-21 mai 1992.

Michel KERSZBERG :

— Conference on Neural networks for computing, Snowbird, Utah, USA, 7-14 avril 1992.

— 1<sup>er</sup> Colloque de la Société des Neurosciences, Palais des Congrès, Strasbourg, 4-7 mai 1992.

Clément LENA :

— Colloque « Canaux ioniques et excitabilité cellulaire », Carry-le-Rouet, 24-26 octobre 1991.

Christophe MULLE :

— 13th ISN Biennial Meeting, Sydney, Australie, 12-21 juillet 1991.

— Third IBRO World Congress of Neuroscience, Montréal, Canada, 4-9 août 1991.

— Colloque « Canaux ioniques et excitabilité cellulaire », Carry-le-Rouet, 24-26 octobre 1991.

— 1<sup>er</sup> Colloque de la Société des Neurosciences, Palais des Congrès, Strasbourg, 4-7 mai 1992.

Hoàng Oanh NGHIEM :

— 1<sup>er</sup> Colloque de la Société des Neurosciences, Palais des Congrès, Strasbourg, 4-7 mai 1992.

Jacques PIETTE :

— Keystone Symposia « Molecular and Cellular Biology », Symposium « Synapse formation and function », Big Sky, Montana, USA, 28 mars-4 avril 1992.

— Rencontre Pasteur-Rockefeller 1992, « Contrôle transcriptionnel et Développement », Seven Springs, N.Y., 3-5 mai 1992.

Catherine VIDAL :

— Third IBRO World Congress of Neuroscience, Montréal, Canada, 4-9 août 1991.

— 1<sup>er</sup> Colloque de la Société des Neurosciences, Palais des Congrès, Strasbourg, 4-7 mai 1992.

#### DISTINCTIONS

Jean-Pierre CHANGEUX :

— Membre titulaire de l'Académie Européenne des Sciences, des Arts et des Lettres, Paris, 1991.

— Boehringer Ingelheim Lecture, Institut de Physiologie, Chimie et Patho-biochimie, Université de Mayence, Allemagne, 23-24 décembre 1991.

— Glaxo Lecture, Université de Bath, G.B., 13 mars 1992.

— Doctor of laws honoris causa, Université de Dundee, Ecosse, 29 avril 1992.