

Communications cellulaires

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

A. COURS

Le cours de cette année a été consacré au thème de l'*évolution culturelle* et à l'apport des neurosciences de la *mémoire* et de la *théorie de l'esprit* (« theory of mind » des auteurs anglo-saxons) à la réflexion sur ce thème. Il s'est organisé autour de deux principaux thèmes : 1) Compréhension sociale et théorie de l'esprit et 2) Évolution des cultures.

1. Compréhension sociale et théorie de l'esprit

La *règle d'or* des conduites morales est commune à la plupart des traditions philosophiques et religieuses et peut servir d'exemple typique d'intervention de la compréhension sociale dans la vie des sociétés humaines. Dans la tradition chinoise, elle se présente à la fois sous la forme *négative* avec Confucius « ce que vous ne désirez pas qu'on vous fasse, ne le faites pas à autrui » et sous la forme *positive* avec Mō Tseu « qui aime autrui sera aimé à son tour ; qui fait profiter autrui profitera à son tour ». En Occident, la forme négative se retrouve écrite par Hillel, le maître juif de Saint Paul, dans le Talmud de Babylone : « ne fais pas à ton prochain ce que tu détesterais qu'il te soit fait » ; la forme positive est présente dans l'Évangile « ce que vous voulez que les hommes fassent pour vous, faites le semblablement pour eux » (Luc, 6.31) ou « tu aimeras ton prochain comme toi-même » (Matthieu, 22.39). Elle exprime une norme de réciprocité dans le groupe social fondée sur la compréhension de soi-même vis-à-vis d'autrui ; néanmoins, elle manifeste une dissymétrie initiale entre les protagonistes de l'action, l'un en position d'agent (le Bon Samaritain), l'autre de patient (le blessé sur le bord du chemin) et définit l'activité reliant l'agent au patient. Paul Ricoeur souligne l'intérêt des formulations négatives qui respectent autrui en évitant de lui faire violence et laissent place à une plus grande liberté dans la définition de

l'action appropriée vis-à-vis d'autrui : invention morale (P. Ricoeur) ou innovation éthique (J.P. Changeux).

Premack et Woodruff (1978) dans un texte célèbre se sont posés la question de savoir si cette capacité d'interpréter le comportement de soi et des autres en terme d'inférences sur les états mentaux d'autrui (désirs, intentions, croyances, connaissances) étaient ou non propres à l'homme. « Does the chimpanzee has a *theory of mind* ? » écrivent-ils. Selon eux, le mot *théorie* se justifie dans la mesure où les états mentaux d'*autrui* ne sont pas directement observables par le sujet et qu'ils doivent être représentés sous une forme hypothétique ou théorique pour faire des prédictions sur le comportement des autres. Le terme *attribution* lui est quelquefois préféré.

Barresi et Moore (1996) situent le problème de la théorie de l'esprit dans un cadre évolutionniste et hiérarchique des relations intentionnelles dirigées vers des objets réels ou imaginaires susceptibles d'intervenir dans la compréhension sociale. Ils distinguent 4 *niveaux* de représentation des relations intentionnelles fondées sur la distinction entre représentation des perspectives de soi et autrui, qu'elles soient actuelles ou imaginaires.

Le **niveau 1** concerne des organismes qui disposent de la capacité d'anticipation, distingue soi et l'autre mais de manière totalement *indépendante*, sans comprendre d'éventuelles similarités entre les deux. Ils ne sont capables ni d'imitation, ni d'un quelconque partage. Ce sont, par exemple, les rats, qui sont sujets au conditionnement pavlovien classique ou instrumental faisant intervenir anticipation et renforcement, mais ne développent aucune vie sociale coordonnée.

Le **niveau 2** est celui de nombreux organismes capables de partager des représentations de soi et d'autrui mais « au présent » et sans compréhension mutuelle. Le partage d'activités communes, avec information mutuelle, va de la formation de bancs de poissons ou de hordes de mammifères, au coassement collectif de grenouilles ou de crapauds, à la polyphonie des hurlements des loups, aux systèmes de communication par cris des Cercopithèques éthiopiens (Vervet monkey).

Cheney et Seyfart (1990) ont distingué plusieurs cris d'alarme qui expriment plusieurs niveaux de peur différents à la vue du léopard, de l'aigle ou du serpent et entraînent des réponses synchronisées différentes : monter dans les arbres (léopard), regarder en l'air (aigle), regarder en bas (serpent) sans qu'il y ait une quelconque vérification de la réponse collective, ni aucune pédagogie chez le jeune.

Les cercopithèques se livrent à un mode de communication très élaboré entre membres du groupe par l'intermédiaire de « grognements » (grunts). Ceux-ci s'adressent d'un subordonné à un dominant mais également d'un dominant à un dominé et d'un groupe à l'autre... Ils peuvent donner lieu à une réponse par un autre grognement ou par un changement d'orientation du regard comme si une « conversation » s'engageait. Néanmoins, à ce niveau encore rudimentaire ne se

manifeste ni imitation, ni reconnaissance dans un miroir, ni empathie, ni sympathie. Il n'y a pas encore accès à la capacité de comparer soi à l'autre et d'en comprendre les relations. Avec la capacité d'*imitation intelligente* (distincte de la répétition du perroquet) apparaît un dispositif d'interprétation des relations intentionnelles de soi et de l'autre dans un système conceptuel commun avec la représentation *imaginée* de soi *ou* de l'autre comme *agent intentionnel*. Pour Premack comme pour de Waal, les chimpanzés sont capables, en captivité, de comprendre le *but* poursuivi par un autre chimpanzé, de l'imiter ou de le contrarier. Ils sont capables, comme les cétacés, d'assistance mutuelle lorsque l'un d'eux est blessé. Ils montrent sollicitude vis-à-vis de jeunes handicapés et, d'une manière générale, font preuve de « sympathie » (de Waal). Les bonobos sont devenus célèbres pour leur vie affective et sexuelle intense et par leur aptitude à se réconcilier après des scènes de violence, le plus souvent par un épisode sexuel. Les chimpanzés passent le test du miroir : ils observent pendant des heures la tache de peinture déposée à leur insu sur le front ou l'oreille. Ils se reconnaissent même devant un miroir déformant et après démultiplication de l'image. Les chimpanzés forment une représentation imagée, un concept, d'eux-mêmes. Ils accèdent au **niveau 3**, celui de la reconnaissance de soi, et peut-être au **niveau 4** dans la mesure où ils représentent sous forme imaginée, en d'autres termes conceptualisent, les relations intentionnelles des autres et les leurs vis-à-vis d'autrui. Comme les humains, chimpanzés et bonobos sont capables d'introspection et d'attribution de leur état mental à leurs congénères comme d'ailleurs aux humains. Pour de Waal les chimpanzés seraient capables de tromperie ; ils accèderaient à une authentique théorie de l'esprit. Mais Barresi et Moore le contestent : celle-ci serait propre aux humains.

La compréhension sociale se *développe* chez *l'homme* en plusieurs étapes successives : à la fin de la première année, les capacités cognitives de l'enfant se situent au niveau 2, précédemment défini ; pendant la seconde année, il accède au niveau 3 ; au cours de la 4^e année, l'enfant dispose de la théorie de l'esprit.

A partir de deux mois, une communication réciproque s'établit entre la mère et l'enfant et, à la fin de l'année, une coordination des regards se produit entre l'enfant et les proches. Il communique avec des gestes et pointe de ses mains objets ou situations de manière protodéclarative. Il sait utiliser une information visuelle et auditive. Enfin, il devient capable de représenter des relations intentionnelles entre première et troisième personne : il accède d'emblée au **niveau 2**.

Au cours de la deuxième année, l'enfant part à la recherche d'objets cachés, effectue des imitations différées, joue à faire semblant, utilise le langage, et fait référence à des représentations mémorisées pour interpréter et répondre à des événements perceptifs. Il fait appel à l'imagination pour comparer objets de mémoire passés et réalité actuelle. Il se reconnaît dans un miroir (comme le font les chimpanzés adultes). Les bébés de moins d'un an et demi perçoivent la souffrance d'un autre bébé et se mettent à pleurer avec lui (niveau 2). Mais au-

delà de cet âge, ils changent de comportement et manifestent des signes de réconfort vis-à-vis du bébé en détresse. Une « décentration » (Piaget, Kohlberg) se produit. Le bébé comprend que les sentiments des autres peuvent différer des siens et que son attitude peut les modifier. Il « imagine » les états mentaux de l'autre pour agir sur eux (**niveau 3**). Comme Baldwin le reconnaissait dès 1894, la compréhension de soi se développe en parallèle avec la compréhension — imaginée mais actuelle — de l'autre. Une relation évidente s'établit entre connaissance de soi et empathie-sympathie.

Les Premack (1995) ont montré à l'aide d'un élégant dispositif d'animation vidéo que les enfants de 10 mois et plus attribuent des intentions, des buts en quelque sorte « humains », à des objets autopropulsés d'une extrême simplicité (boules de couleurs différentes). Un frottement « caressant » est codé positivement par le bébé, un choc violent négativement. L'« aide » d'un objet intentionnel à un autre, par exemple pour échapper au confinement, est évaluée de manière positive, l'empêcher de s'échapper, de manière négative. Le bébé code positivement la « liberté » de l'objet à sortir d'une cache. Le bébé attribue une « cause interne » aux objets intentionnels et apprécie la *réciprocité* d'un geste positif (si A caresse B, il s'attend à ce que B agisse positivement vis-à-vis de A). Il apprécie une balle qui rebondit bien par rapport à une balle qui rebondit mal. Le très jeune enfant possède spontanément un système de *valeurs morales* qui valorise coopération et sympathie et même des *préférences esthétiques* distinctes des valeurs morales.

A partir de 24 mois, le jeune enfant devient capable d'attribuer des croyances aux objets intentionnels qui, pour eux voient, veulent, croient. A 4 ans, l'enfant accède à la théorie de l'esprit. Pour Wimmer et Posner (1983), le test décisif est celui de la fausse croyance. L'enfant arrive à distinguer, en imagination, la situation dans laquelle un autre enfant ne possède pas les connaissances appropriées à une situation nouvelle, se sachant lui-même informé de toutes ces situations. Il compare, en imagination, une double représentation : celle des connaissances d'autrui à celle des connaissances qu'il possède (**niveau 4**).

Les enfants autistes présentent des troubles cognitifs graves du développement affectant communication sociale et contact affectif, empathie et sympathie. Selon l'équipe anglaise de Leslie, Utah Frith et Baron-Cohen, les autistes ne posséderaient pas de théorie de l'esprit. Ils n'inféreraient pas d'informations à la première et à la troisième personne et se trouveraient réduits au **niveau 1**.

Diverses tentatives ont été effectuées pour identifier les corrélats cérébraux de la théorie de l'esprit par imagerie cérébrale (caméra à positons). Sur la base de tests psychologiques fondés sur la reconnaissance de termes spécifiant des états mentaux définis, Baron-Cohen et collaborateurs (1994) ont rapporté un accroissement d'activité du cortex préfrontal orbito-médian *droit*. Goel *et al.* (1995) soumettent leur sujet à des tests de connaissance sur l'homme du XV^e siècle en Europe et ses motivations ; ils trouvent dans ces conditions une activation sélec-

tive du cortex préfrontal médian et latéral *gauche*. Dans l'un et l'autre cas, en dépit de différences, le *cortex préfrontal* se trouve directement concerné par la théorie de l'esprit. On s'y attend puisqu'il s'agit de la partie la plus récente de l'encéphale humain.

L'*inhibiteur de violence* fait partie d'un mécanisme cognitif de communication non verbale, découvert par Lorenz (1996) et Eibl-Eibesfeldt (1970) chez l'animal. La victime produit des signaux, par exemple de soumission chez le chien, qui entraînent l'arrêt du comportement d'attaque chez l'agresseur. Blair (1995) a étendu ce concept à l'enfant sous la forme d'un modèle de développement du sens moral. Entre 4 et 7 ans, l'enfant devient sensible à l'expression triste du visage, aux cris et aux pleurs de celui qu'il agresse et cesse alors tout acte violent. Interviennent ce que l'on peut appeler des émotions morales, empathie, sympathie, culpabilité, remords. Il y a inhibition du passage à l'acte. Alors que l'autisme semble résulter d'une altération sélective de la théorie de l'esprit, les enfants psychopathes présenteraient, selon Blair, un déficit sélectif de l'inhibiteur de violence. En accord avec ce point de vue, l'enfant psychopathe ne montre aucune réaction émotionnelle à la détresse d'autrui ; il est violent et agressif sans remords ni culpabilité bien qu'il sache qu'il fait souffrir (théorie de l'esprit intacte). Divers auteurs (Eysenck, 1964 ; Trasler, 1978) ont proposé une théorie du développement de la moralité chez l'enfant fondée sur la punition. Pour ceux-ci, la peur de la punition consécutive à la transgression des interdits moraux conditionnerait l'enfant à suivre une conduite morale. Les travaux de Blair vont dans le sens d'une économie de cette hypothèse en favorisant le modèle d'une entrée en activité spontanée de l'inhibiteur de violence au cours du développement.

Le psychologue Elliot Turiel a réalisé un travail fondamental sur le raisonnement moral et social des enfants et adolescents qui démontre que ceux-ci distinguent les jugements de nécessité morale, obligatoires et non contingents de ceux se référant aux conventions sociales, facultatifs et contingents. Son enquête s'adresse à des enfants appartenant à deux communautés religieuses « fondamentalistes » distinctes : des amish mennonites et des juifs orthodoxes conservateurs. Il leur pose des questions précises sur des règles de conduite portant, d'une part sur le jour du culte, le baptême, l'obligation des femmes (ou des hommes) à se couvrir la tête, l'observance de rites alimentaires. Une large majorité d'enfants des deux communautés jugent inacceptable de transgresser les règles morales proprement dites (dans leur communauté comme dans l'autre) même si elles ne font pas partie des règles « d'origine divine ». Par contre, ils acceptent largement que les enfants d'une autre religion commettent des actes contraires à leurs propres pratiques religieuses : ils admettent même que leurs propres règles de prière ou d'alimentation pourraient même ne pas être suivies si elles n'avaient été au préalable « données par Dieu ». Les enfants distinguent donc sans ambiguïté dès 39 mois : 1) les règles *morales* proprement dites, jugées obligatoires, portant sur les concepts de bonheur, de justice, de droits et fondées sur l'honnêteté et l'idée d'éviter de faire le mal, et 2) les règles conventionnelles jugées

non généralisables et contingentes même si elles dépendent d'une prétendue « parole de Dieu » et qui se trouvent fondées sur les régularités de l'organisation sociale.

2. Évolution des cultures, modèles de société et théories éthiques

Le mot *culture* est emprunté au latin *cultura* qui, en ancien français, donne *colture* puis *couture* et des noms propres comme Thomas Couture ou Jean Lacouture. Colture (1150), devenu culture, désigne le champ labouré, la terre cultivée, puis l'action de faire pousser un végétal ou un micro-organisme. Mais le sens qui nous concerne reprend au latin le sens d'action d'éduquer l'esprit, de vénérer et, au XVI^e siècle, de définir le développement des facultés intellectuelles par des exercices appropriés. Au XVIII^e siècle, avec Kant, apparaît un premier clivage. Celui-ci utilise le mot *Kultur* dans le sens de *civilisation* envisagée dans ses caractères intellectuels, ce qui implique une hiérarchie (des civilisés sur les non civilisés). Les anthropologues du XX^e siècle, au contraire, avec Malinowski, puis Mauss, désignent sous le mot *culture* (en anglais) l'ensemble des formes acquises de comportement dans les sociétés humaines. Un second clivage de sens alors se produit, majeur, entre *culturel*, sociologique, acquis et *naturel*, biologique inné. En apparence claire, cette distinction entraîne, avec la prise en compte du progrès des neurosciences, une grave confusion, fréquente dans le monde des sciences humaines, qui oppose l'acquis culturel, le « spirituel » au neurobiologique, génétiquement déterminé et « matériel ». En fait, les données actuelles des neurosciences suffisent pour poser que toute représentation culturelle est initialement produite sous la forme de représentations mentales dont l'identité neurale originelle est claire, en particulier lorsqu'il s'agit d'une interaction avec le monde extérieur. Dans ces conditions, le culturel sociologique fait largement partie du neurobiologique acquis. Le terme « neuro-culturel » paraît légitime sans présupposer une quelconque innéité.

Toute réflexion scientifique sur l'origine des règles morales ne peut séparer celle-ci des théories de la connaissance comme des théories de la société. Or, la tradition occidentale est encore très largement dominée, même de manière implicite, par le mode de pensée Platonicien qui dissocie le monde « céleste » des Idées, du monde « terrestre » de la vie et des hommes. Pour Platon l'homme, « selon la nature », « lâche la bride à tous les désirs ». Il n'accède à la morale qu'en se référant à l'Idée du Bien par le truchement du monde intelligible qui relie l'âme humaine aux essences éternelles. Ce schéma essentialiste, que l'on retrouve également dans les religions du Livre, a le grave défaut, ne serait-ce que sur le plan heuristique, de bloquer toute recherche sur les origines des règles morales dans le contexte de l'évolution biologique et de l'évolution culturelle qui la prolonge. Par contre, le paradigme « naturaliste » permet de faire bénéficier cette réflexion des connaissances scientifiques acquises dans le domaine des sciences de la vie, de l'homme et de la société. Elle libère définitivement la

recherche sur les origines de l'éthique des multiples carcans idéologiques qui l'a accablée pendant des siècles.

D'autre part, la distinction faite par la philosophie classique, et Hume en particulier, entre « ce qui est » (*is*) et « ce qui doit être » (*ought to*) mérite d'être reconsidérée aujourd'hui. Hume lui-même, de manière paradoxale, pensait déjà que la genèse de l'obligation morale, des « vertus artificielles », se confond avec l'histoire naturelle des sociétés humaines. Aujourd'hui, les faits de science et la réflexion sur l'élaboration des normes morales se rencontrent au niveau de la biologie évolutionniste, des neurosciences, de la psychologie cognitive, de l'évolution culturelle et de l'histoire de la pensée. Au point qu'il paraît légitime d'envisager une authentique « science du normatif » qui intègre ces différents aspects du problème dans un contexte évolutionniste et neuro-culturel.

De plus, l'histoire des philosophies morales peut apporter son concours à cette entreprise d'une manière positive. Comme le suggère Ricoeur « une ontologie reste possible de nos jours dans la mesure où les philosophies du passé restent ouvertes à des réinterprétations et à des réappropriations ». Pour le neuroscientifique cognitif, une réappropriation singulière est de considérer ces philosophies comme « représentations » de l'homme et de la société produites au cours de l'histoire par le cerveau des philosophes. Rechercher leurs traits invariants, définir leur complémentarité, identifier les limites de leur variabilité de manière trans-historique devrait conduire non pas à une anecdotique « phrénologie des thèses philosophiques », mais à une recherche que l'on peut qualifier d'*éclectique* des authentiques « fondements naturels » de l'éthique, le cerveau des philosophes et leurs productions faisant partie, comme celui des scientifiques, du monde de la Nature, de l'évolution biologique des ancêtres de l'homme, de l'expérience individuelle et de l'histoire des sociétés humaines.

Enfin, en France, la métaphore biologique a mauvaise presse dans les sciences humaines et sociales, sans doute parce qu'elle rappelle de graves détournements idéologiques et politiques d'exclusions réalisés outrageusement en son nom. Contrairement à un préjugé fort répandu, il ne s'agit, en aucun cas, de réduire l'homme social à un automate génétiquement déterminé, acculturé, sans histoire, et dénué de toute sympathie et compassion. Bien au contraire.

Le modèle de l'organisme biologique peut, d'abord dans le cadre d'un Monde *fixe*, celui des philosophes de l'Antiquité, nous aider à découvrir un premier ensemble de dispositifs cognitifs : les sentiments moraux, l'évaluation rationnelle des actions et le processus de mise en place d'une normativité sociale élémentaire. Dans un second temps, qui sera celui d'un Monde en *développement*, le modèle de l'organisme biologique permettra d'associer épigénèse, évolution culturelle et progrès social. Enfin, dans l'optique d'un Monde soumis à un *évolutionnisme* généralisé, l'extension pertinente du modèle naturaliste devrait faire émerger les prémisses d'une possible théorie scientifique de la normativité morale.

3. Modèles de la vie sociale et évolution des théories morales

A) *La nature humaine : les sentiments moraux et l'autoévaluation*

Au cours de l'histoire de la pensée occidentale, les premiers modèles de vie sociale proposés sous forme écrite, dès l'Antiquité gréco-romaine, portaient sur un monde fixe et stable dont il s'agissait d'assurer le fonctionnement harmonieux.

Pour *Aristote*, en effet, la *cité* (πολις) est une réalité naturelle et l'homme est « un *animal politique* par nature ». La réunion de plusieurs villages constitue la cité qui a la faculté de se suffire à elle-même étant organisée, non seulement pour *conserver l'existence* , mais encore pour procurer le *bien-être* . Pour *Aristote*, l'homme est « plus social que les abeilles et autres animaux qui vivent ensemble » (ce que l'on sait aujourd'hui être inexact). Animal civique, il a le *sentiment obscur* du bien et du mal, de l'utile et du nuisible, du juste et de l'injuste avec en plus le « commerce de la *parole* ». La cité est un tout, « comme un organisme vivant » : les individus ne sont que les parties intégrantes de la cité toutes subordonnées au corps entier ; seuls ils ne se suffisent pas à eux-mêmes. La nature humaine y déploie toutes ses virtualités et l'homme s'y épanouit par le « bien vivre », « la vie bonne » (P. Ricoeur). Les hommes qui forment la cité peuvent différer entr'eux mais ils ont égal accès au pouvoir : le système est *équitable* . Le lien des cités est l' *amitié* . Elle se confond avec ce que, après Bowlby, et l'éthologie humaine, on appelle attachement, ou encore lien social. C'est la première formulation de la sociabilité en termes psychologiques, qui, pour *Aristote*, requiert une réciprocité active. Il distingue trois amitiés dont les visées respectives sont : 1) le plaisir, l'agrément procuré à soi, 2) l'utilité, l'intérêt propre, 3) la bonté, la vertu partagées sous forme d'une « communion mutuelle profonde ». Il manifeste un « optimisme éthique » qui se double d'une « excellence éthique » résultant de l'éducation et de l'apprentissage. Ses vertus en sont : la *juste mesure* et la *prudence* qui, dans le monde « sublunaire » contingent et hasardeux, instable et irrégulier, dans lequel nous vivons, paraissent nécessaires pour déployer l'action « qui compte ». La postérité d'*Aristote* a été considérable en Occident. Il inspire Thomas d'Aquin et la tradition chrétienne médiévale. On assimile désormais « l'amour désintéressé » du chrétien à l'amitié aristotélicienne et la charité à l'espèce la plus éminente d'amitié. Mais, comme Platon, il accepte, paradoxalement, l'esclavage...

Les *Stoiciens* développent, après 300 avant J.C., avec Zénon et Chrysippe, une philosophie morale fondée sur une physique qui considère que tout ce qui a une réalité est corporel. Dieu et l'âme humaine, les vertus et les passions sont des corps et l'homme fait corps avec l'univers. Cette théorie, qui se rapproche du monisme matérialiste, en diffère par ce que les corps auxquels ils font référence sont « animés de forces » et pas simplement « mis en mouvement » comme chez les Atomistes. Comme pour *Aristote*, il existe encore un finalisme « métaphysique » de la nature. Leur théorie, empiriste, de la connaissance se fonde sur la *représentation* (φωντασία) qui est « empreinte » du représenté. Il existe une

sympathie universelle des choses et des êtres (*συμπαθεια*, *naturae contagio*, *consensus naturae*) certes, encore imprégnée de métaphysique, mais qui fonde l'éthique stoïcienne. Le sage stoïcien saura se maintenir en sympathie avec l'univers, vivre en accord avec la nature, en cherchant à identifier son harmonie intérieure à celle du monde ; il ne sera pas simplement citoyen d'Athènes mais citoyen du monde et militera pour une fraternité universelle. L'être moral vit en accord avec la nature, le bien est « profitable, nécessaire, avantageux, commode, pratique, beau, utile, souhaitable et juste... ». Les passions sont « en marge de la nature » parce que « mouvements déraisonnables de l'âme ». Mais elles sont en notre pouvoir, parce que, les reconnaissant, nous pouvons nous en délivrer par la raison. Les *Stoïciens* définissent en quelque sorte un processus d'*auto-évaluation* cognitive. Les conduites *convenables* seront donc conformes à la raison, mais une raison universelle, elle-même présente dans la nature, et d'abord, pour le neurobiologiste, dans le cerveau de l'homme.

Le *Stoïcisme* est supposé avoir eu une influence importante sur le développement du christianisme par sa doctrine universaliste, sans distinction de rang ni de race, son idéal social de bonheur collectif avec pardon des offenses, et en quelque sorte par la « naturalisation » de Dieu qui se substantifie en Jésus, homme idéal. Le stoïcisme antique reviendra en force à la Renaissance (Montaigne, Poussin) et à la Révolution française (Robespierre).

Avec les *Lumières Écossaises* du XVIII^e siècle, ressurgit une conception aristotélicienne optimiste de la nature humaine. En 1725, Francis Hutcheson développe une doctrine du « sens moral ». Il propose que l'homme possède une tendance innée à la *bienveillance universelle*, réponse instinctive, instantanée, non raisonnée, au malheur de l'autre. Il existe une propension universelle et « irrésistible » de l'humanité à la compassion. David Hume parle de « sentiment moral » qui exprime les réactions émotionnelles de ceux qui jugent : nous éprouvons le caractère vertueux d'une action, nous « teignons et dorons les objets naturels des couleurs de nos sentiments effectuant par là une sorte de création ». En d'autres termes, dans l'expression des émotions, le cerveau adopte un style de fonctionnement projectif (Berthoz). Dans sa théorie des sentiments moraux (1759), Adam Smith fait reposer le monde social et moral sur la *sympathie*, principe plus puissant que la bienveillance de Hutcheson parce qu'elle fait appel à l'imagination. « C'est la faculté que nous avons de nous mettre, par l'imagination, à la place des autres et qui nous rend capable de concevoir ce qu'ils sentent et d'en être affecté ». Adam Smith anticipe en quelque sorte les travaux contemporains de neurosciences cognitives sur les émotions, la théorie de l'esprit et l'inhibiteur de violence. Le processus normatif correspondrait à une fixation progressive des règles de la morale et résulterait, dans ces conditions, d'expériences répétées d'approbation et de désapprobation sur la base de la sympathie.

Plus près de nous, Nietzsche adopte également une position antirationaliste. Il ramène l'éthique au jeu des *affects* qui, selon lui, sont multiples et « gisent sous chaque pensée ». Il anticipe, par là, la notion de « marqueur somatique » non

conscient du neuropsychologue A. Damasio. Les affects composent en quelque sorte un « langage symbolique » dont le sentiment de peur serait la composante la plus importante. « La crainte est la mère de la morale », écrit-il : elle se manifeste devant le mal qui s'identifie, pour Nietzsche, au hasard, à l'incertain, au soudain. Et toute la culture représente une diminution de la crainte devant le hasard, l'incertitude, la soudaineté. Culture alors signifie apprendre à calculer, à penser causalement, à prévenir... Il en résulte cette « volonté de puissance » que Nietzsche classe parmi les affects. De ce fait, la morale possède un caractère évolutif. L'obéissance aux mœurs se traduit par une hérédité de la tradition, de génération en génération. L'acquisition des règles morales revient à un processus de « dressage ». Nietzsche se situe dans la postérité d'Aristote avec la priorité des affects dans le jugement moral. Sauf que les bases du sentiment de peur diffèrent radicalement sur les plans neural, psychologique et, bien entendu, social de celles de l'amitié ou de la sympathie.

B) Le modèle rationaliste et le contrat social

Le modèle d'éthique naturaliste le plus anciennement connu est issu de la philosophie des *Atomistes présocratiques* Leucippe et Démocrite, repris par la suite par *Épicure*. Le monde, dans son intégralité, se compose d'atomes inséparables, éternels, en nombre infini et de vide dans lequel ils tombent. L'âme humaine elle-même est un corps matériel composé de « parties subtiles », d'« atomes psychiques » « fins, polis et ronds ». L'humanité se compose d'individus dont les actions ont pour fin ultime d'atteindre le bonheur par le plaisir individuel : bien principal et inné « le commencement et la fin de la vie humaine ». Mais tout plaisir ne doit pas être recherché. Il existe une hiérarchie des désirs : il importe de distinguer des désirs naturels et nécessaires (la boisson qui étanche la soif, la suppression de la douleur), les désirs naturels mais non nécessaires (les mets délicats qui font varier le plaisir), les désirs ni naturels ni nécessaires (les honneurs, la gloire, la richesse, les femmes (ou les hommes)...) qui doivent être éradiqués. Le plaisir se caractérise par l'absence de souffrance du corps et de « troubles de l'âme ». La tranquillité d'âme est atteinte par « l'étude de la nature », la connaissance des causes qui effraient l'homme et entraînent la mort. L'amitié certes existe, c'est « le plus grand bonheur de notre vie » mais en dehors des foules. Au niveau de la société dans son ensemble, il y a nécessité d'une *justice*. Dans ces conditions l'homme crée des *règles*, des institutions, acceptées par tous, constitutives d'une « culture » dans le sens de l'anthropologie moderne. Pour Épicure « le droit naturel est une convention *utilitaire* faite en vue de ne pas se nuire mutuellement ». « La justice n'existe pas en elle-même, elle est un contrat conclu entre les sociétés, dans n'importe quel lieu et à n'importe quelle époque ». Il existe un relativisme des lois et des modalités de la justice ; il y a néanmoins nécessité d'un *contrat social* pour régler, harmoniser la vie sociale et les interactions entre individus qui poursuivent la recherche de leur plaisir personnel. Le modèle épicurien d'éthique est un modèle minimaliste de régulation de la vie sociale.

Thomas Hobbes (1588-1679) poursuit une démarche similaire mais dans le contexte troublé des guerres qui accablent l'Angleterre du début du XVII^e siècle. Le clivage entre le « naturel » et l'« artifice culturel » du normatif est encore plus net. Pour Hobbes, l'état naturel des hommes n'est pas tant la recherche individuelle du plaisir que « la guerre perpétuelle, la guerre de tous contre tous ». « L'homme est un loup pour l'homme ». Pour Hobbes, les *instincts de vie* (ou plutôt de survie), défense, attaque, désir de domination, passions de haine et d'envie constituent le *droit naturel* ; à l'opposé, la *faculté de penser*, la « droite raison » nous incite à dépasser cet état de guerre par l'élaboration d'une *loi naturelle* sous la forme d'un pacte de non agression. Ce « pacte social » correspond à l'abandon du droit naturel par le peuple au profit de la puissance souveraine du Prince et la constitution d'une société civile. La société serait dans ces conditions une création purement artificielle de l'homme qui possède pour cela un système de communication efficace : le langage. Pour Hobbes, l'homme est un animal plus complexe que les autres parce que doué du langage, et cela lui permet de créer le pacte, l'engagement, de constituer la société civile et ses règles d'éthique.

Jean-Jacques Rousseau (1712-1778) reprendra la thèse du contrat social mais dans un cadre très différent. Dans l'état de nature, l'homme n'est pas un loup pour l'homme mais, au contraire, mu par des désirs simples, en harmonie avec le monde physique. Animé par l'instinct, et non par la raison, il est dans un état d'innocence, ni moral ni immoral, avec des germes de sociabilité. Le contrat social entre le peuple et lui-même fera sortir l'homme de cet état de nature. Par l'éducation, le contrat social fera de l'enfant un citoyen, qui respecte la loi civile voulue par la volonté générale, et, de ce fait, souveraine.

Jérémie Bentham (1748-1832), *John Stuart Mill* (1806-1875) et les *utilitaristes*, se situent dans le cadre d'un épicurisme rationnel qui place comme valeur unique le « welfare » (bien-être) du plus grand nombre soit sous la forme du plaisir (hédonisme de Bentham), soit sous celle du bonheur immédiat (eudémonisme de S. Mill) soit, enfin, sous celle du bonheur idéal, désintéressé (G.E. Moore). J. Bentham introduit une arithmétique morale, un « calcul félicifique » que chacun fait en soi pour maximiser ses satisfactions et minimiser ses peines. L'impératif moral devient « le plus grand bonheur pour le plus grand nombre ». Il se fonde sur l'évaluation rationnelle de l'action morale au seul niveau de ses conséquences, sans intervention d'autre critère *a priori*. John Stuart Mill poursuit la démarche utilitariste par une psychologie associationniste inspirée de Hume. L'application de la loi de l'association des idées (par ressemblance, contiguïté, contraste) aux sciences morales lui laisse penser que la « conscience » se constitue à la suite de processus associatifs, par la *combinaison* de motivations utilitaires et de sentiments moraux. L'idée peut éventuellement se défendre si l'on identifie conscience à conscience morale. Toutefois, il paraît difficile d'accepter que « l'espace conscient » du cerveau de l'homme, dont les caractéristiques sont propres à l'espèce, puisse simplement émerger de processus d'association.

Emmanuel Kant (1724-1804) oppose à l'éthique empiriste de la sympathie et de l'utilité, une éthique rationnelle fondée sur la *conscience du devoir* propriété de la raison humaine, au caractère absolu et inconditionnel (impératif catégorique). Le devoir moral est une fin en soi qui exprime une volonté autonome et raisonnable. La Loi morale est « tu dois être libre et raisonnable » et agir : 1) « de telle sorte que tu traites l'humanité, aussi bien dans ta personne que dans la personne de tout autre, toujours en même temps comme une fin et jamais comme un moyen » ; 2) « comme si la maxime de ton action devait être érigée par ta volonté en loi universelle de la nature ». Kant reformule en quelque sorte le principe de « sympathie universelle » des Stoïciens en posant le respect de la personne humaine comme exigence de la raison. Ce faisant, Kant déblaye le terrain pour une future éthique laïque, mais bute sur l'origine, chez l'homme, du sentiment de devoir moral et de son respect. Il pressent même le concept d'évolution. Dans son « Histoire universelle de la nature et théorie du ciel » de 1755, il évoque une théorie de l'origine du monde qui fait appel à une nébuleuse universelle chaotique, qui s'est mise à tourner et à engendrer des galaxies, étoiles, planètes... Mais comme le soulignera Kropotkine, il n'a ni l'imagination, ni l'audace d'y inclure les êtres vivants et l'homme et de reconnaître, comme le faisait déjà Diderot à l'époque, que la disposition fondamentale de raison s'est développée dans le cerveau de l'homme, progressivement au cours de l'évolution de la vie sur la terre. Il s'égaré en évoquant un imaginaire « monde des anges » d'origine divine...

C) *Le modèle de l'épigenèse et le progrès social*

George Canguilhem dans un texte collectif de 1962 *Du développement à l'évolution* analyse l'importance historique de l'application du concept d'épigenèse à l'homme en société, avec l'abandon du modèle antique et biblique d'un monde fixe, encore présent chez Kant.

William Harvey (1578-1657) dans ses *Exercitationes de generatione animalium* de 1651, observe, de manière comparée, le développement de l'œuf de poule et de l'utérus gravide de mammifère et décrit très en détail la transformation de l'embryon en poulet. Il propose à la fois que tout être vivant provient d'un œuf et qu'il passe progressivement par plusieurs stades morphologiques successifs de l'œuf à l'adulte. Il n'y a pas préformation, mais *épigenèse*, comme le suggérait déjà Aristote avec « l'entrée » successive dans l'embryon des âmes végétative, sensitive et rationnelle. *John Locke* dans son *Essai philosophique concernant l'entendement humain* de 1700 étend la thèse de l'épigenèse au développement de l'enfant. Selon lui, « l'esprit » de l'enfant serait, à la naissance, une *tabula rasa*, qui stockerait dans la mémoire les impressions des sens associées aux signes linguistiques, puis se déploierait sur lui-même par l'imagination, avant de pouvoir procéder à une appréhension rationnelle du réel.

Bernard de Fontenelle (1657-1757) poursuit le raisonnement en proposant déjà dans ses *Entretiens sur la pluralité des Mondes* (1686) et *De l'origine des Fables* (1690) une analogie organique entre le développement de l'enfant et celui des

sociétés humaines. Les « anciens païens » et « sauvages » correspondraient au monde passif de l'enfance, les « barbares » seraient restés au stade de l'imagination, de l'adolescence, les « peuples civilisés », enfin attendraient la maturité par le développement de la raison. Le progrès des sociétés humaines poursuivrait les progrès du développement de l'enfant, sans limite aucune. « Il n'y aura pas de fin à la croissance et au développement de la sagesse humaine ». Cette idéologie du progrès illimité de Fontenelle à Condorcet, qui repose sur une « perfectibilité de l'homme infinie », inspirera la Constitution des États-Unis et la Révolution française, puis les « philosophes sociaux », Comte, Spencer, Marx. Toutefois, le modèle de l'épigenèse, nous y reviendrons, ne conduit pas à une théorie scientifique de l'évolution.

Giambattista Vico (1668-1744) dans la *Science nouvelle relative à la nature commune des nations* de 1725 propose une nouvelle analyse — qui se veut scientifique — de l'histoire des civilisations en distinguant des âges successifs dans le développement des sociétés humaines qu'il met en relation avec l'usage du langage : 1) *l'âge divin* ou *théocratique*, où la vie sociale s'identifie à des « actes muets de religion » qui aident l'homme à résister aux terreurs de la nature ; les hiéroglyphes constituent une langue muette et le droit repose sur l'autorité divine ; 2) *l'âge héroïque* fait usage du langage articulé, les formules parlées succèdent aux formules d'action ; c'est l'âge des héros violents, des militaires, mais aussi celui de la poésie ; le droit héroïque est celui de la force, mais avec respect de la parole donnée ; 3) *l'âge humain ou civilisé* correspond à la maîtrise de la parole ; le droit de l'humanité raisonnable se développe ; l'égalité civile « aveugle » se complète *d'équité* ; démocratie ou monarchie éclairée remplacent les aristocraties héroïques. Enfin, Vico considère la possibilité de l'échec de l'âge civilisé avec retour à la barbarie et « répétition de l'histoire » comme cela s'est, selon lui, passé après la chute de l'Empire romain. Vico applique avec succès la métaphore de l'épigenèse au développement des sociétés humaines en l'enrichissant à deux sources nouvelles : la *philosophie* « qui contemple le vrai par la raison » et la *philologie*, sciences des faits et des langues. Il reste néanmoins prisonnier du cadre très strict de la thèse du « développement » qui correspond au *déploiement* d'un potentiel existant créé par la Providence divine et se distingue d'une authentique évolution. Pour Vico, les lois de la Providence qui gouvernent le développement des sociétés humaines sont universelles et éternelles, elles s'inscrivent dans le cadre fixiste de la Théologie naturelle.

La réflexion d'*Auguste Comte* (1798-1857) fait également appel à la métaphore du développement embryonnaire, mais dans le contexte d'une philosophie naturaliste singulière. L'histoire humaine accomplit les dispositions naturelles pré-existantes de l'homme. Il ne s'agit pas, à proprement parler, d'une épigenèse. Car le développement de l'humanité, considéré comme « organisme collectif », adopte des « états » successifs définis et, en quelque sorte, prédéterminés. Là encore, ces états correspondent au développement mental de l'individu, mais différent sensiblement de ceux évoqués par Fontenelle ou Vico. 1) Dans *l'état*

théologique ou fictif, l'esprit humain, dans son enfance, recherche l'origine première, ou la *fin dernière*, des phénomènes ; il croit les trouver dans les intentions qui animent les objets ou les êtres (fétichisme), l'action des êtres surnaturels (polythéisme) ou celle d'un Dieu créateur (monothéisme) ; il est enclin à l'*anthropomorphisme* et peuple la nature de forces ou de dieux dont il conçoit l'action sur le modèle de l'action humaine ; l'homme poursuit les conquêtes territoriales et l'esclavage des producteurs ; 2) dans l'*état métaphysique* ou légiste, l'esprit humain dans l'adolescence substitue aux dieux de l'âge théologique des principes généraux abstraits, la Nature de Spinoza, le Dieu géomètre de Descartes, le Dieu calculateur de Leibnitz, la Matière de Diderot... L'esprit se développe, il se dégage de l'anthropomorphisme (cf. Spinoza) en apportant des explications plus rationnelles, mais recherche toujours la causalité première du Monde ; l'industrie se développe, l'esclavage est progressivement aboli ; 3) dans l'*état positif* ou *scientifique et industriel*, l'esprit humain devient adulte, c'est-à-dire *relatif* ; il renonce aux explications absolues théologiques ou métaphysiques ; le mode de pensée est celui des sciences expérimentales ; il se fonde sur les faits d'observations et exclut tout recours à des principes métaphysiques inutiles, la biologie devient une « physique organique », la sociologie une « physique sociale ». La politique est désormais conçue et dirigée scientifiquement. « Le pouvoir spirituel sera entre les mains des savants et le pouvoir temporel appartiendra aux chefs de travaux industriels ». Réactualisant Adam Smith, Comte fonde une religion de l'humanité sur la sympathie en remplaçant « le concept fictif de Dieu par celui positif d'*humanité* » : « Grand Être collectif et socio-affectif » ayant « l'amour pour principe, l'ordre pour base, le progrès pour but », avec « primat du sentiment sur l'intellect ».

La science définit les bases d'une nouvelle culture qui conduit à l'élaboration d'une *morale positive de l'altruisme* (le mot est de Comte) qui subordonne les instincts égoïstes aux instincts sympathiques. La morale est la « septième science », la science par excellence, produit de l'équation « naturel + scientifique et social = moral ». Une éducation universelle, obligatoire et laïque (J. Ferry, 1882), fait appel à intelligence et sociabilité en développant « l'esprit positif » chez les futurs citoyens d'une société républicaine et démocratique. Une *physiologie phrénologique* sert de base scientifique de la morale et trouve ses sources dans 1) l'histoire naturelle, la zoologie, qui établit qu'il n'existe que des différences de degré entre les animaux et l'homme sur le plan des facultés cérébrales ; 2) le « tableau cérébral » de Gall et Spurzheim qui établit l'innéité des « facultés » soit affectives, soit intellectuelles de l'homme, avec, l'éventualité, nouvelle, d'un concours plus ou moins complexe de plusieurs de ces facultés dans le cas des « état affectifs » qui président aux jugements moraux. A la suite de Gall, Comte subdivise le cerveau en « organes » dont 1) la *partie postérieure*, la plus volumineuse (3/4 à 5/6), est affectée aux facultés affectives, penchants et sentiments ; 2) la *partie antérosupérieure* sert de siège aux facultés intellectuelles : esprit d'observation et esprit de combinaison. Pour Comte, la morale mettrait à contri-

bution de manière concertée les parties postérieures, moyennes et antérieures de l'appareil cérébral qui correspondraient, selon lui « au cœur, au caractère et à l'esprit ». La Justice ne serait, en aucun cas, une faculté innée, mais résulterait « de l'usage des facultés (cérébrales), éclairé en chaque cas, par une convenable appréciation intellectuelle des rapports sociaux » : « *l'intelligence au service du cœur développe la sympathie pour le progrès de l'humanité* ». Auguste Comte a le double mérite d'avoir rendu plausible une approche scientifique de la normativité éthique et de prendre en considération les données des neurosciences de l'époque (encore très fragmentaires et souvent inexacts) alors qu'elles sont l'objet d'une ignorance délibérée (sinon de rejet) de la plupart de nos contemporains.

D) *Le modèle évolutionniste généralisé*

La théorie de l'évolution biologique (transformisme) est brièvement formulée par Lamarck sur la base d'observations anatomiques systématiques dans le Discours d'ouverture du « Système des animaux sans vertèbres » de 1801, puis développé dans la « Philosophie Zoologique » de 1809. Son extension à l'évolution des sociétés humaines et de cultures sera proposée, mais de manière fort différente, par deux personnalités majeures du XIX^e siècle, Herbert Spencer et Charles Darwin.

Herbert Spencer (1820-1903) est ingénieur civil de formation : il dessine des plans de pompes, de locomotives, de machines à coudre. Très tôt, il adopte l'idée du transformisme de Lamarck dans le contexte de réflexions sur la morale, qu'il pense déterminée par la nature des choses. Il se veut « l'Euclide de l'éthique ». Dans *Statique sociale* de 1850, il fonde une « morale naturaliste » où, paradoxalement, l'idée du *Darwinisme social* est formulée *avant* « l'Origine des espèces » de Darwin (1859), thèse à laquelle non seulement Darwin ne se ralliera pas, mais s'opposera avec vigueur dans son éthique. Les *Premiers principes* de 1862 connaîtront un immense succès, en particulier aux USA. Cet engouement coïncide avec le développement de la pensée libérale, individualiste et concurrentialiste des sociétés industrielles où le mieux adapté triomphe. Cette philosophie pratique du progrès techno-scientifique et de la compétition illimitée pour un profit maximum est devenue celle des sociétés occidentales, américaines en particulier, dont le pouvoir économique actuel favorise la mondialisation.

Dans les *Premiers principes* de 1862, Spencer, s'inspirant des travaux d'embryologie épigénétique de Harvey, Wolff, Von Baer, propose la Loi que tout développement est un *passage de l'homogène*, celui de l'œuf, à *l'hétérogène*, celui des cellules, tissus et organes de l'organisme adulte. Il généralise cette loi à l'Évolution dans son sens le plus général, qui inclut, à la fois le développement, la croissance et l'évolution des organismes. « Cette *loi du progrès organique* est la loi de tout progrès ». Elle diffère du déploiement de dispositions préexistantes comme le propose Auguste Comte, car Spencer défend une doctrine épigénétique radicale. « Nul germe d'animal ou de végétal ne contient le plus faible rudiment, force ou indice de l'organisme futur ». Il se produit une « accommodation », une

« adaptation » des « relations internes aux externes de manière à conserver l'équilibre de ses fonctions », dans les domaines biologique, intellectuel et moral. Pour Spencer, l'hérédité correspond à une *reproduction* de la forme et des particularités anatomo-physiologiques, un changement d'habitudes provoquant une modification des fonctions entraînant des modifications de structures, elles-mêmes héréditaires. Parmi beaucoup d'autres, Marx et Engels, Lyssenko, Piaget se souviendront de ce programme adaptationniste lamarckien qui, dans la pensée de Spencer, l'emporte sur le modèle de la variation spontanée darwinienne. Il est remarquable que ce « cocktail idéologique » surprenant et contradictoire entre darwinisme social et lamarckisme organique ait connu, et connaisse toujours de nos jours, le plus souvent de manière implicite, un tel succès dans l'opinion.

A la suite de Saint-Simon (1760-1825) et d'Auguste Comte, Spencer reprend et développe la thèse de l'analogie entre *société* et *organisation biologique*. Pour lui, la société n'est pas seulement un « organisme » mais les « citoyens se groupent pour former un *organe* qui produit quelques articles pour la consommation nationale ». Il paraphrase ainsi Saint Simon pour qui la société est « une véritable machine organisée dont toutes les parties contribuent d'une manière différente à la marche de l'ensemble »... « un véritable *Être* dont l'existence *est* plus ou moins rigoureuse et chancelante, suivant que ses *organes* s'acquittent plus ou moins régulièrement des fonctions qui leur sont confiées ». Spencer, développe la thèse de la *division du travail*, avec subordination *hiérarchique*, et « la puissance gouvernementale politique et ecclésiastique qui maintient l'ordre et favorise une activité salutaire ». Il exprime sa différence vis-à-vis de Hobbes qui en reste à la métaphore chère à Aristote (et à Diderot) de l'essaim d'abeilles composé d'ouvrières toutes identiques (en fait beaucoup de sociétés d'insectes, les termites en particulier, sont très hiérarchisées).

Pour Spencer, les lois de la morale sont solidaires des lois générales de l'évolution biologique et culturelle. Sa « sécularisation » des règles de conduite sociale s'organise autour de deux principes : 1) la *limitation réciproque de la liberté* d'un individu là où elle rencontre l'exercice normal de celle des autres : c'est le « laissez-faire » avec « non-empiètement » ; 2) la *rémunération proportionnelle des aptitudes* qui justifie que les individus « supérieurs » tirent profit de leur « supériorité » ou de leurs « mérites » naturels (les termes sont de Spencer) dans le cadre d'une égalité juridique. Spencer est délibérément hostile envers toute stratégie de compensation des déficiences des faibles et des « moins méritants ». L'espèce serait menacée dans sa survie « si les avantages étaient accordés aux adultes en raison de leurs faiblesses » (voir le programme républicain actuel aux USA). Le supérieur profite de sa supériorité par une opération continue de *sélection*. Dans le sillage de Hobbes, Spencer considère l'égoïsme comme principe de la vie morale, la loi morale se compose de la collection de « règles hygiéniques » pour la conservation et l'amélioration de la société, elle « tendra toujours à accroître le bonheur de l'espèce en favorisant la multiplication des plus heureux, en empêchant celle des moins heureux » (Spencer suit le raisonnement de Mal-

thus). Toutefois, Spencer reconnaît qu'il existe des attitudes altruistes d'ancrage biologique (l'élevage des petits par exemple), qui peuvent conduire à un « adoucissement de l'égoïsme », signe, selon lui, d'une étape finale de l'évolution sociale. A ce stade ultime, de l'Évolution des sociétés humaines, la paix universelle se réaliserait avec disparition de l'armée et remplacement du régime militaire par un système industrialiste de coopération volontaire, cohésive et paisible. Reprenant les schémas épicuriens et utilitaristes, la perfection éthique selon Spencer s'identifierait à la cohésion et à la complète adaptation des actes aux fins conduisant au plus grand bonheur. La pensée spencerienne en dépit de ses incohérences et de son imprégnation originelle lamarkiste est devenue la philosophie morale implicite des projets de sociétés industrielles ultra-libérales et concurrentialistes (voir P. Tort).

Charles Darwin (1809-1882) est plus âgé que Spencer, et n'atteindra la notoriété qu'après la publication de *l'Origine des Espèces* en 1859. Avec l'idée d'une descendance commune aux diverses espèces, jointe au mécanisme de la variabilité spontanée suivie de sélection, Darwin propose la première théorie plausible sur l'origine phylogénétique des espèces vivantes. Fait remarquable, les grands principes de sa théorie se trouvent très largement en accord avec les données les plus récentes de la génétique moléculaire. Il s'agit d'une révolution considérable dont les conséquences, 150 ans après, ne sont encore qu'incomplètement assimilées par nos sociétés (E. Mayr). Les conséquences sur les systèmes de croyance et l'éthique sont immenses : remplacement d'un monde statique créé par Dieu (théologie naturelle) par un monde en évolution, sans téléologie cosmique ni finalité, avec abolition de toute justification d'un anthropocentrisme absolu. Tout essentialisme se référant à un « dessein » divin est remplacé par une pensée populationiste qui se fonde sur le processus purement matérialiste de sélection naturelle consistant en l'interaction d'une variation non dirigée et d'un succès reproductif opportuniste.

Douze ans plus tard, dans la *Descendance de l'homme* de 1871, Darwin étend ses vues à l'homme et à ses origines évolutives ainsi qu'à l'évolution des langues. Il distingue, sans ambiguïté, l'évolution des « facultés » mentales qui, des poissons aux singes et des singes à l'homme, se manifeste par « un développement extraordinaire, en particulier par la faculté de langage », de l'évolution des langues. Il suggère leur parallélisme proposant que les « causes qui expliquent la formation des langues différentes expliquent aussi la formation des espèces distinctes ». Il y a transformation de certains sons en mots, homologues de langues distinctes dues à la communauté de descendance, « réduplication des parties » et présence de « rudiments ». Certaines langues et dialectes se croisent ou se fondent, se répandent et, de ce fait, s'organisent en groupes subordonnés. « La variabilité existe dans toutes les langues et des mots nouveaux s'introduisent constamment ; mais comme la mémoire est limitée, certains mots comme des langues entières disparaissent ». Comme dans le cas de l'évolution biologique, « cette persistance, cette conservation de certains mots favorisées dans la lutte pour l'existence est

une sorte de *sélection naturelle* ». Toutefois, de manière surprenante, lorsqu'il traite de l'évolution des dispositions mentales, Darwin n'est pas clairement « darwinien » ! Il continue d'adopter un point de vue lamarckien lorsqu'il écrit que « *l'usage* continu des organes de la voix et de l'esprit est devenu *héréditaire* », comme, poursuit-il, « la forme de l'écriture »... Darwin maintient la confusion entre évolution culturelle de type épigénétique et évolution biologique, de type génétique.

Au chapitre IV de la *Descendance* Darwin aborde la question du « sens moral » qu'il considère comme la différence la plus importante entre les animaux et l'homme. Mais, selon lui, le sens moral trouve ses origines chez l'animal aux conditions suivantes : 1) *sympathie* : « s'il possède des instincts sociaux qui le poussent à trouver du plaisir dans la société de ses semblables, à éprouver une certaine sympathie pour eux ... qui pousse à les aider d'une manière générale » (cf. *Le Bon Singe* de de Waal) ; 2) *mémoire* : « s'il conserve dans son cerveau, l'image de toutes les actions passées et les motifs qui l'ont poussé à agir comme il l'a fait » et « s'il éprouve un sentiment de *regret* lorsqu'il s'aperçoit que l'instinct social a cédé à quelque autre instinct » ; 3) *faculté de langage* : s'il utilise le langage pour « exprimer les désirs, l'opinion commune, sur le mode suivant lequel chaque membre doit concourir au bien public » ; 4) *habitudes* : « la sympathie et l'instinct social se fortifiant considérablement par l'habitude ».

La normativité éthique se développe à partir des instincts de l'homme à un « état très grossier ». « A mesure que les sentiments d'affection et de sympathie et que la faculté de l'emprise sur soi-même se fortifie par l'habitude, à mesure que la puissance du raisonnement devient plus lucide et lui permet d'apprécier plus sainement la justice, le jugement de ses semblables, il se sent poussé indépendamment du plaisir ou de la peine qu'il éprouve dans le moment, à adopter certaines règles de conduite » ... Ainsi, selon Darwin, l'homme en arrive-t-il « naturellement » à proposer pour « employer l'expression de Kant : je ne veux point violer dans ma personne la dignité de l'humanité ». Dans une perspective plus large encore, Darwin propose au sujet de l'origine évolutive des règles morales que les « hommes grossiers », au départ, s'associent en *tribus* et *étendent leurs instincts sociaux et la sympathie à la tribu*. Rejetant les philosophies morales reposant sur l'égoïsme (Hobbes, Spencer) ou sur le principe du plus grand bonheur (J.S. Mill et l'utilitarisme), Darwin propose que l'homme est sujet à « une force impulsive absolument indépendante de la recherche du plaisir ou du bonheur, qui semble être *l'instinct social* dont il est si profondément imprégné ». Au lieu de rechercher le « bonheur général », l'homme a en vue le *bien général*, ou la prospérité de la communauté à laquelle il appartient.

Darwin distingue entre 1) les « *règles morales supérieures* » « basées sur les instincts sociaux et qui ont trait à la prospérité des autres ; et s'appuient sur l'approbation de nos semblables et sur la raison » et 2) les « *règles morales inférieures* » qui « doivent leurs origines à l'opinion publique, mûrie par l'expérience et la civilisation ». Darwin anticipe, en quelque sorte, la distinction du

psychologue contemporain, Elliott Turiel, entre sentiments moraux et conventions sociales. Darwin note que au sein de la tribu « tant d'abus des règles de conduite et tant de croyances religieuses ridicules dont nous ne connaissons pas l'origine se sont *implantées* dans l'esprit de l'homme » en remarquant, avec pertinence, « qu'une croyance constamment inculquée pendant les premières années de la vie, alors que le cerveau est susceptible de vives impressions, paraît presque acquérir la nature d'un instinct ». Darwin, après cette mise au point sur « l'internalisation » des conventions sociales, propose que « à mesure que l'homme entre en civilisation et que les petites tribus se réunissent en communautés plus nombreuses »... « la simple raison indique à chacun qu'il doit *étendre ses instincts sociaux et sa sympathie à tous les membres de la même nation*, bien qu'ils ne lui soient pas personnellement connus ». Puis, « à mesure qu'il est devenu capable de comprendre toutes les conséquences de ses actions »... l'homme a « développé ses sympathies au point qu'il les a étendues aux hommes de toutes les races, aux infirmes, aux idiots, et aux autres membres inutiles de la société et, enfin, aux animaux eux-mêmes ; le niveau de la moralité s'est développé de plus en plus ». Et cela a conduit *naturellement* l'humanité à la règle « fais aux hommes ce que tu voudrais qu'ils te fissent à toi-même ». Pour Darwin, la « règle d'or » trouve son origine dans l'évolution morale qui prend le relais et parfois se mêle à l'évolution biologique par un processus adaptatif lamarckien. Sur le plan de l'évolution biologique des ancêtres de l'homme, les théories sociobiologiques classiques de l'évolution excluent, bien entendu, tout processus quelconque d'hérité des caractères acquis. Elles placent toutefois l'évolution génétique de traits altruistes au niveau de l'*individu* par sélection de parentèle et réciprocité. Mais des travaux récents (D.S. Wilson & E. Sober, 1994) réintroduisent, avec à propos, la *sélection de groupe*. Celle-ci interviendrait au niveau le plus élevé d'ensembles hiérarchisés s'organisant à partir d'une collection d'individus ne s'intéressant qu'à eux-mêmes, jusqu'au niveau le plus élevé du groupe organisme-social. Dans ces conditions, les structures sociales favorisant la sélection de groupes, et donc la coopération, seraient elles-mêmes sélectionnées positivement. La normativité éthique, la règle d'or en particulier, émergerait donc « naturellement » de l'extension épigénétique d'une évolution biologique favorisant le renforcement du lien social.

Le prince russe, *Piotr Kropotkine* (1842-1921) théoricien de l'anarchisme, se situe dans la tradition classique de l'anarchisme qui admet qu'il existe une loi morale objective, en quelque sorte immanente à la nature ou déductible d'elle. S'opposant avec vigueur au darwinisme social de Spencer (ou de Sumner aux USA) il propose que dans l'*Entr'aide un facteur de l'évolution* (1902) « l'entr'aide est le fait dominant dans la nature ». Il fonde sa position à la fois à partir de données sur la vie sociale des animaux d'Espinas (1877) et sur ses propres observations de la nature en Sibérie. Il constate que dans des conditions climatiques très difficiles, les espèces subsistent dans la mesure où les individus se regroupent et s'aident mutuellement : « plus les individus s'unissent, plus ils se

soutiennent mutuellement, et plus grandes sont pour l'espèce les chances de *survie* et de *progrès* dans le développement intellectuel ». Pour Kropotkine, les pratiques *instinctives* de « sympathie mutuelle » servent de « point de départ de tous les sentiments supérieurs de justice, d'équité et d'égalité, d'abnégation » et conduisent au « progrès moral ». Pour Kropotkine, « ce sentiment d'*obligation morale* », dont l'homme a conscience, n'est pas d'origine divine, mais se *trouve dans la nature*, d'une part avec la *sociabilité animale* déjà mentionnée, d'autre part avec *l'imitation* de ce que l'homme primitif observe dans la nature. Selon lui, « les animaux, même les fauves, ne se tuent jamais les uns les autres », « même les plus forts sont obligés de vivre groupés ». Même si cette argumentation quelque peu « Gaïa-écolo » est discutable, Kropotkine nous propose, au lieu de proclamer la « faillite de la science », comme on l'entend chez nos postmodernes, « d'édifier une éthique scientifique avec les éléments acquis à cet effet par les recherches modernes animées par la théorie de l'évolution », ce qui reste un programme parfaitement légitime, encore de nos jours.

Dans l'*Éthique* (1907-1926), Kropotkine élargit sa réflexion à l'évolution historique de l'humanité. Selon lui, l'homme en « prenant pour base *l'appui mutuel* du clan à la communauté agricole », « de la tribu à la peuplade, puis à la nation et, enfin, à l'union internationale des nations », « dans les mouvements populaires qui vont dans le sens du progrès », aura tendance à améliorer les relations mutuelles de la société. Pour Kropotkine, l'État doit être aboli parce qu'il crée des divisions dans la société, institue des hiérarchies et fait obstacle, de ce fait, à la tendance naturelle à l'entr'aide. Il laissera la place à la situation « utopique » où la « nouvelle éthique, scientifique et réaliste » « donnera aux hommes la force nécessaire pour faire passer dans la vie réelle ce qui peut concilier l'énergie individuelle avec le travail pour le bien de tous », ouvrant de ce fait une nouvelle ère de coopération et de fraternité universelle.

Léon Bourgeois (1851-1925), président du conseil radical de 1895 à 1896 s'oppose à la fois au « laissez-faire » individualiste spencérien et au « collectivisme socialiste », marxiste et autoritariste. Il lance la doctrine du *solidarisme*, sorte de morale républicaine et devoir de fraternité qui va au-delà du respect des droits d'autrui, mais prend la forme d'une obligation positive présentée, non seulement comme compatible avec la liberté, mais sa condition même. Il fonde, là encore, sa réflexion sur le modèle biologique. Celle-ci s'articule autour du concept de « mal social » qui n'est pas dû « seulement aux fautes personnelles de l'individu », mais « à des causes et effets plus hauts, plus larges, plus étendus que l'individu et où la responsabilité de la nation entière est constamment engagée ». Le modèle du mal social est la *maladie contagieuse* qui, avec les travaux de Pasteur « a prouvé l'interdépendance profonde qui existe entre tous les vivants, entre tous les êtres ... En formulant la doctrine microbienne, il a montré combien chacun d'entre nous dépend de *l'intelligence* et de la *moralité* de tous les autres ». « C'est un devoir de détruire ces germes mortels et pour assurer notre vie propre et pour garantir la vie de tous les autres ». S'appuyant

sur les travaux d'Edmond Perrier sur les *Colonies animales* de 1881, il essaye d'articuler science et morale avec la constitution d'un « ordre artificiel » qui ait force de *loi biosociologique d'union pour la vie*. Pour Bourgeois, les sociétés humaines forment des « ensembles solidaires » dont l'équilibre, la conservation, le progrès obéissent à la loi générale de l'Évolution. « Les conditions d'existence de l'être moral que forment ces membres entr'eux d'un même groupe sont celles qui régissent la vie de l'agrégat biologique ». Toutefois, Bourgeois se distingue de Kropotkine en soulignant qu'il se rencontre dans les sociétés humaines « un élément nouveau, une force spéciale : la pensée, la conscience, la volonté ». La société est « à-juste » voire « injuste », il se crée donc un devoir de *solidarité*, de responsabilité mutuelle. « La société est un organisme contractuel. Il y faut le *consentement* des êtres qui la composent ». Ce sera le *contrat de solidarité* qui réalisera cette justice, en se substituant dans les rapports des hommes à l'idée de concurrence et de lutte. « Association consentie, mutuelle et solidaire entre les hommes, dont l'objet est d'assurer à tous aussi *équitablement* que possible les avantages résultant du fond commun et de garantie, tout aussi *équitablement* que possible contre les risques communs ». Le contrat est privé, individuel et libre, équitable pour les deux parties, collectif et mutuel. L'État n'intervient que comme autorité qui sanctionne ces accords et assume le respect des conventions établies. Il y a « association de la science et du sentiment dans l'œuvre sociale ». Le « bien moral est de nous vouloir et de nous concevoir comme membres de l'humanité », unis contre le risque afin « qu'aux inégalités naturelles ne s'ajoutent pas des inégalités d'origine sociale ».

En conclusion, l'examen, certes, trop rapide, partiel et, de ce fait, partial, de l'évolution des modèles de société et théories éthiques occidentales de l'Antiquité à nos jours révèle la force heuristique et l'utilité de la métaphore biologique. Contrairement à un point de vue dominant dans les sciences humaines et en philosophie (Foucauld, Lévi-Strauss, Derrida...) l'extension du mode de pensée et des modèles de la biologie et de l'évolutionisme, en particulier, aux sciences humaines et sociales, ne se confond pas avec la production d'idéologies totalitaires et répressives. Nous avons vu que l'éthique de Darwin n'est pas celle du « darwinisme social », mais bien celle de l'élargissement de la sympathie et que le modèle de l'épidémie microbienne de Pasteur sert de fondement au solidarisme. Il faut noter que les zélotes des diverses religions du Livre pour qui la loi morale est d'origine divine, tout comme ceux de philosophies pour lesquels le biologique ne fait que « refléter » le social, ne cessent de s'entredéchirer en violant les règles les plus élémentaires d'une morale commune, dont les fondements sont tout ce qu'il y a de plus *naturels*.

L'examen de l'évolution historique de ces divers modèles et de leur extension à la vie sociale et à la visée éthique fait ressortir un nombre important de traits constants, d'invariants. La référence à la *nature humaine*, et plus particulièrement aux dispositions propres à l'espèce humaine (et donc contraintes imposées par les caractères invariants de son génome) met à contribution, en premier lieu, le

concept de *sentiments moraux*. Ceux-ci s'interprètent aisément sur la base des propositions de Panksepp (1982) dans sa théorie de la « tétrade des émotions » : plaisir, détresse, violence, peur (voir également J.D. Vincent). Ce sera d'abord *le lien social* qui, sous sa forme négative, est qualifié par Panksepp de détresse (Darwin). Ce sera également l'*amitié* (Aristote), la sympathie (Lumières écosaisies, Darwin, Kropotkine), l'altruisme (Comte), ou encore l'amour et la charité (religions du Livre) (bien que, dans chaque cas précis, des nuances importantes doivent être introduites). Épicure articule sa réflexion sur ce que Panksepp qualifie d'émotion de *plaisir*, renforcement, désir, Hobbes sur l'émotion opposée de *colère*, rage, violence. Nietzsche, enfin, retient comme affect premier, l'émotion de *peur*, anxiété, que Panksepp distingue, sans ambiguïté, sur les plans comportemental, pharmacologique et neuronal des trois « émotions » majeures de plaisir-désir, de lien social (détresse) et de colère (violence). Bien entendu, ces sentiments moraux interviennent dans l'espace conscient où s'actualisent tant la capacité d'attribution (theory of mind) que l'inhibiteur de violence. Fait également partie de la nature humaine cette *capacité de raisonner et de s'auto-évaluer*, de comparer ses états mentaux à ceux d'autrui, déjà mise en valeur par les stoïciens, puis par les religions du Livre (Kant, Ricoeur...) et aujourd'hui par les sciences cognitives (Dehaene et Changeux).

La capacité de produire des « représentations sociales communes » à effet régulateur sur des conduites individuelles, relève du processus de *fixation de règles morales* (normativité éthique) et met à contribution les dispositifs d'abstraction et de généralisation du cerveau humain (cortex préfrontal). Leur *internalisation* au cours du développement de l'enfant et chez l'adulte fait appel aux capacités d'épigenèse et de mémoire, particulièrement développées chez l'homme dont la période de maturation postnatale est, toutes proportions gardées, la plus longue du règne animal. La nécessité de l'usage du langage dans le débat éthique, pour la fixation et la transmission des normes, comme dans l'élaboration du *pacte social* a été soulignée par Épicure, Hobbes, Darwin...

Le concept d'épigenèse a d'abord été conçu pour représenter le déploiement continu de la morphogenèse embryonnaire (Aristote, Harvey). Il s'applique avec pertinence au développement de la connectivité dans les réseaux de neurones et à la mise en place d'une empreinte *sélective* de l'environnement physique, social et culturel. Cette disposition libère l'activité cérébrale de stéréotypes mécanistes et fixes et entraîne l'apparition et la diversification de *cultures*. Elle permet le développement des sociétés en étapes successives (Fontenelle, Vico, Auguste Comte), conduisant, pour ces auteurs, à un progrès sans limite. Cette doctrine du développement, par étapes successives, a été curieusement confondue avec celle de l'évolutionnisme par nombre d'antropologues dont Lévi-Strauss (dans *Race et Histoire*).

L'évolutionnisme darwinien, au contraire, ne présuppose aucun programme adaptationniste ni aucun « dessein » fixé à l'avance et ne s'accompagne pas nécessairement d'un « progrès » simplement discernable par l'observateur. La

théorie de la sélection de groupe, distincte des théories classiques de sélection individuelle de parentèle et d'altruisme réciproque, permet de concevoir l'émergence d'un *Homo sapiens*, animal *rationnel et social* qui étend spontanément sa sympathie aux membres du groupe social, à toutes les races, à l'humanité toute entière, en dépit des barrières créées par des systèmes artificiels de conventions culturelles multiples et contingentes. On conçoit que dans ces conditions les diverses sociétés aient, au cours de l'histoire et de manière indépendante, *naturellement* formulé la règle d'or « fais aux hommes ce que tu voudrais qu'ils te fassent », mais également qu'ils n'aient pas réussi à la mettre en application au niveau de l'humanité.

Un des traits communs aux doctrines évolutionnistes est de donner libre cours à la variabilité, à l'aléatoire, ce qui, en termes neuro-psychologiques, veut dire imagination, créativité, innovation. Dans les sociétés démocratiques, cette capacité « d'innovation éthique » (Changeux) se manifesterà à l'occasion de débats, de délibérations, ouvertes au plus grand nombre. Ces délibérations s'aideront, de manière non exclusive, des nombreux concepts qui se sont développés au cours de l'histoire de la pensée en Occident (comme en Orient). C'est ainsi que les philosophes de la réflexion bioéthique (A. Fagot-Largeault, L. Sève) feront *simultanément* appel aux concepts de bienfaisance (Hippocrate), d'utilitarisme (Bentham, Mill), de respect de la personne humaine (Kant), de justice (Aristote) et de solidarité (L. Bourgeois), définissant ainsi une position que l'on peut qualifier d'*éclectisme philosophique*.

Il apparaît donc essentiel de ne pas emprisonner sa réflexion dans une philosophie particulière qui pourrait paraître s'imposer en elle-même. Ce bref résumé illustre clairement que, au cours de l'évolution des idées sur la vie sociale, et sur la normativité, se sont produits des emprunts, et ré-emprunts, redécouvertes et références à des idées, schémas, « modules de pensée », développés par ces multiples philosophies particulières. Il ne s'agit, en aucun cas, de défendre un quelconque relativisme philosophique ou éthique. Mais ne pas vouloir adopter une position philosophique unique, avoir une réflexion éthique éclectique et ouverte, ne signifie pas accepter n'importe quelle philosophie, n'importe quel système d'argumentation, dans n'importe quel modèle de société. Dans notre discussion, nous avons emprunté certains types d'arguments, certains « modules de pensée » à certaines philosophies et, d'autres, à certaines autres. Ceci est, de notre point de vue, un progrès sensible dans la manière de concevoir l'éthique, qui contraste avec toute référence monolithique et intégriste à une quelconque vérité immanente, mais, au contraire, porte en elle les traits de l'évolutionnisme. Cette remarque est importante, dans la mesure où elle illustre que l'humanité a progressivement élaboré un certain nombre de concepts, à visée éthique, qui se recourent très largement. Chacun a sa part de vérité, dans la mesure où il s'inscrit dans une perspective neuro-culturelle modulaire, qui met à contribution des dispositions propres au cerveau de l'homme. Cette combinatoire de « modules de pensée », qui caractérise un mode de fonctionnement cérébral déjà pressenti par

A. Comte, se complète dans une perspective évolutionniste, d'une interaction constante et réciproque avec l'environnement social et culturel. Un éclectisme philosophique sélectif de ce type entre dans le cadre de ce que l'on peut appeler un universalisme éthique, naturaliste, ouvert et tolérant.

SÉMINAIRES

ÉCOLE NORMALE SUPÉRIEURE

Formes et couleurs : fondements neuro-culturels

— 17 mars, J. DECETY : Imagerie cérébrale fonctionnelle de la reconnaissance des formes dynamiques.

— 24 mars, L. MAFFEI : Art and visual perception : watching a painting.

— 21 avril, M. PINAULT SORENSEN : La couleur des fleurs d'après les peintres et les auteurs des XVII^e et XVIII^e siècles.

— 28 avril, F.-B. MÂCHE : Les phénotypes universels en musique et leur interprétation.

— 28 avril (après-midi), J. THUILLIER : Art et Science au XVII^e siècle en France (en association avec l'École Normale Supérieure).

— 5 mai, S. DEHAENE : Représentation cérébrale d'un acquis culturel : les chiffres arabes.

— 12 mai, J. MORTON : Learning what species you belong to.

— 26 mai, S. LEMOINE : L'usage de la couleur et sa signification dans l'art du XX^e siècle.

FONDATION CALOUSTE GULBENKIAN

Récepteurs de neuromédiateurs

Porto, Portugal

16 juillet

— Le récepteur nicotinique de l'acétylcholine : un modèle de protéine allostérique membranaire.

— Organisation fonctionnelle du récepteur de l'acétylcholine : rôle dans l'apprentissage et la dépendance à la nicotine.

B. COMPTE-RENDU DE L'ACTIVITÉ DU LABORATOIRE
DE COMMUNICATIONS CELLULAIRES

*I. ORGANISATION FONCTIONNELLE DU RÉCEPTEUR NICOTINIQUE
DE L'ACÉTYLCHOLINE : PROTÉINE ALLOSTÉRIQUE MEMBRANAIRE*

1. Fonction de liaison (Y) et fonction d'état (R) dans l'extension du modèle de Monod-Wyman-Changeux aux récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine (S. Edelstein & J.-P. Changeux, 1996)

Une des propositions centrales du modèle MWC de 1965 est que l'occupation des sites de liaison à l'équilibre (Y) ne se superpose pas à la population d'états conformationnels (R) en fonction de la concentration de ligand. Deux situations peuvent se présenter : $R > Y$ le système est **hyper-réactif**, ou $R < Y$ le système est **hypo-réactif**. L'enzyme bactérien aspartate transcarybamylase se range parmi les systèmes hyper-réactifs : la fonction R (évaluée par des changements de coefficient de sédimentation) précède, sur l'échelle des concentrations, la fonction de liaison Y (Changeux & Rubin, 1968). L'extension de la théorie aux récepteurs-canaux suggère que le récepteur neuronal α_7 et les mutants de faible affinité du récepteur de la glycine relèvent du mode hypo-réactif tandis que des mutants de haute affinité de l'oligomère α_7 , comme du récepteur musculaire, apparaissent hyper-réactifs. Dans la presque totalité des travaux sur la physiologie des récepteurs canaux, la fonction d'état est évaluée par l'enregistrement de canaux ioniques et la fonction de liaison est « inférée » à partir des données électrophysiologiques suivant un schéma théorique, mais jamais mesuré comme une observable indépendante. Des modèles stochastiques qui incorporent, à la fois, les événements de liaison discrets et les ouvertures de canaux ioniques pour des molécules individuelles de récepteur ont été développés. Ils mettent en évidence des différences remarquables entre événements élémentaires d'occupation des sites et ouvertures discrètes des canaux ioniques. Ces prédictions théoriques peuvent désormais être mises à l'épreuve depuis que des méthodes sont disponibles pour mesurer des occupations individuelles de sites par un ligand spécifique (Eigen & Rigler, 1994 ; Rauer et coll., 1996).

2. Identification d'éléments réglant de manière critique la désensibilisation des récepteurs nicotiniques neuronaux (P.J. Corringer, S. Bertrand, S. Bohler, S. Edelstein, J.P. Changeux & D. Bertrand, 1997)

Une importante variabilité existe d'un récepteur nicotinique neuronal à l'autre dans la spécificité pharmacologique et dans les caractéristiques cinétiques des transitions d'activation et de désensibilisation (voir Role & Berg, 1996). Afin de déterminer les éléments de structure engagés dans cette diversité, des segments appartenant aux boucles B et C du site actif du récepteur de haute affinité $\alpha_4\beta_2$ ont été introduits à la place des segments équivalents dans la sous-unité α_7 dont

l'homooligomère est de faible affinité. L'échange du segment AA 152-156 de la **boucle B** (voisin de Trp 149 chez la Torpille) entraîne un accroissement d'environ cent fois de l'affinité de liaison à l'équilibre de la nicotine et de l'acétylcholine. Par contre, l'affinité apparente de la réponse d'activation mesurée par les méthodes électrophysiologiques n'augmente que d'un facteur 3. En revanche, les concentrations d'agoniste requises pour obtenir la désensibilisation de la réponse diminuent de manière dramatique (20-50 fois), un résultat en accord avec un changement des constantes d'isomérisation vers l'état désensibilisé dans le modèle à trois états de type MWC.

D'autre part, l'introduction dans α_7 du segment AA 183-191 de la **boucle C** (proche des cystéines 192-193 de la Torpille) entraîne un accroissement concomitant d'affinité pour la liaison à l'équilibre et l'activation par l'acétylcholine ; de plus, le récepteur modifié ne présente plus de différences dans la réponse à l'acétylcholine et à la nicotine.

Enfin, l'analyse par mutagenèse dirigée singularise le rôle critique joué dans la boucle B par la mutation G153K, et dans la boucle C par T183N. En conclusion, quelques acides aminés du site actif à des positions critiques déterminent la différence d'affinité, de spécificité pharmacologique et de cinétique de désensibilisation vis-à-vis des agents nicotiniques.

3. Identification des acides aminés engagés dans la spécificité de liaison du récepteur du glutamate liant le kainate (Y. Paas, S. Eisenstein, F. Médevielle, V. Teichberg & A. Devillers-Thiéry, 1996)

Les récepteurs du glutamate des vertébrés supérieurs présentent de remarquables analogies de séquence avec des protéines périplasmiques bactériennes liant les acides aminés telles que la « lysine/arginine/ornithine binding protein » (LAOBP) (Nakanishi *et al.*, 1990). Un membre de la famille des récepteurs ionotropiques du glutamate, la protéine liant le kainate (ou KBP), du cervelet de poulet, a été étudiée très en détail par le groupe de V. Teichberg (Institut Weizmann). Celle-ci s'exprime, en effet, en quantités importantes dans des lignées cellulaires en culture et les déterminants de ses propriétés de liaison peuvent, de ce fait, être analysés par mutagenèse dirigée (voir Paas et coll., 1996). En collaboration avec le groupe de V. Teichberg, et celui d'imagerie moléculaire de l'Institut Weizmann, un modèle de la structure du domaine extracellulaire de la KBP a été produit sur la base de données cristallographiques disponibles avec la LAOBP bactérienne homologue. Ce modèle a été mis à l'épreuve et adapté sur la base des données de mutagenèse dirigée obtenues avec la KBP. Sur la base de l'analyse des propriétés de liaison de 55 mutants différents (à 43 positions différentes) vis-à-vis du kainate, du glutamate et du CNQX (6-cyano-7-nitroquinoxaline-2,3-dione), le domaine de liaison de la KBP a été cartographié. Un ensemble de 7 acides aminés différents a été identifié et positionné dans l'espace : celui-ci rend compte des énergies libres et de la spécificité de liaison, au niveau microarchitectural, du domaine de liaison du glutamate.

II. RÉGULATION D'EXPRESSION DES GÈNES DES RÉCEPTEURS NICOTINIQUES MUSCULAIRES

1. *Identification d'un élément d'ADN déterminant l'expression synaptique du gène des sous-unités δ et ϵ musculaire chez la souris* (S. Koike, L. Schaeffer & J.P. Changeux, 1995 ; A. Duclert, N. Savatier, L. Schaeffer & J.P. Changeux, 1996)

L'ARN messager des sous-unités δ et ϵ , comme celui des autres sous-unités du récepteur nicotinique (à l'exception de γ), est concentré au niveau du domaine sous-neural de la fibre musculaire (Fontaine et coll., 1988 ; Goldman & Staple, 1989, rev. Duclert & Changeux, 1995). Afin d'identifier l'élément régulateur d'ADN impliqué, nous avons utilisé la méthode d'injection d'ADN rendue quantitative par Duclert et coll., 1993 dans le but d'analyser le promoteur de la sous-unité ϵ . Dans un premier temps (Koike et coll., 1995), les travaux ont porté sur le gène de la sous-unité δ (Tang et coll., 1994). Le plasmide employé en contient un fragment (-839 à +45) lié au gène rapporteur Lac Z avec un signal de localisation nucléaire. L'injection de la construction sauvage dans les muscles de la jambe de souris donne une expression préférentielle du gène rapporteur au niveau synaptique. L'analyse quantitative de plusieurs promoteurs mutants conduit à l'identification d'un élément **TTCCGG**, appelé **boîte N**, qui joue un rôle critique dans l'expression sous-neurale (Koike et coll., 1995). L'élimination de cet élément de 12 pb dans le contexte 839/+45 pb du promoteur de la sous-unité δ s'accompagne d'une expression générale du gène rapporteur sur toute la fibre musculaire, indiquant que cet élément est un « silenseur » qui réprime la transcription du gène de la sous-unité δ dans les régions extrajonctionnelles. D'autre part, cet élément inséré en amont d'un promoteur hétérologue non spécifique stimule préférentiellement l'expression dans la région synaptique. Cet élément règle donc l'expression focalisée du gène codant pour la sous-unité δ , à la fois comme *activateur* à la plaque motrice, et comme *silenseur* dans les régions extrajonctionnelles. Enfin des expériences de déplacement de bande sur gel avec des extraits de muscle révèle une protéine qui se fixe spécifiquement sur une séquence de 6 pb de cet élément suggérant que des facteurs de transcription particuliers contrôlent l'expression du gène δ par la **boîte N** (Koike et coll., 1995).

Dans un second temps (Duclert et coll., 1996), la même étude a été réalisée avec le promoteur de la sous-unité ϵ , dont l'expression est d'emblée jonctionnelle et tardive (périnatale) (Brenner et coll., 1990, 1994). La construction utilisée comprend la séquence -83 +65 de la région proximale du gène de la sous-unité ϵ liée au transgène nls Lac Z (Duclert et coll., 1993). L'analyse quantitative par expression transitoire *in vivo* révèle un élément déterminant pour l'expression spécifique à la synapse, situé à la position [-11 -6], et dont la séquence **CCGGAA** est la même que celle du brin non codant de la boîte N précédemment découverte sur la sous-unité δ . La délétion de cet élément, sa mutagenèse systématique ou de simples mutations ponctuelles diminuent de manière considérable

ou inhibent complètement l'expression préférentielle du transgène à la synapse. A la différence de ce qui est observé avec la sous-unité δ , ces diverses mutations n'entraînent *pas* l'augmentation de l'expression extra-jonctionnelle. Cette différence est peut-être à mettre en relation avec le fait que, à la différence de la sous-unité δ , la sous-unité ϵ s'exprime précocément au cours du développement et sur toute la longueur de la fibre. Des expériences de déplacement sur gel révèlent, également, la liaison de facteur(s) protéique(s) sur l'élément de base CCGGAA. Un facteur se fixant sur la boîte N vient d'être identifié dans notre laboratoire (L. Schaeffer, non publié) et est activement étudié.

2. *Rôle de l'héréguline dans l'expression synaptique du récepteur musculaire de l'acétylcholine* (N. Altiok, J.L. Bessereau & J.P. Changeux, 1995 ; N. Altiok, S. Altiok & J.P. Changeux, 1997)

Divers facteurs d'origine neurale, comme le CGRP (Fontaine et coll., 1986 ; New & Mudge, 1986) ou l'ARIA (Usdin & Fischbach, 1986) stimulent l'expression des gènes du récepteur de l'acétylcholine musculaire dans des cultures de muscle et ont été suggérés comme « facteurs trophiques » réglant l'expression sous-neurale du récepteur de l'acétylcholine. L'ARIA initialement purifié par Falls et coll. (1993) à partir du cerveau de poulet présente une forte homologie avec la forme β de l'héréguline (HRG) humaine, dont le domaine EGF peut être obtenu en grande quantité sous forme recombinante (Holmes et coll., 1992). Dans un premier temps, nous avons confirmé que l'HRG provoque une augmentation importante de l'ARNm de la sous-unité α du récepteur de l'acétylcholine dans des cultures primaires de myotubes de poulet via la phosphorylation de tyrosines des protooncogènes ErbB₃ et ErbB₂/neu (Altiok et coll., 1995). La répression de la transcription du récepteur par l'activité électrique du muscle engage l'activation, directe ou indirecte, de sérine/thréonine kinases (Klarsfeld et coll., 1989 ; Huang et coll., 1994). Toutefois, l'activation de la phosphorylation des sérine/thréonine par l'ester du phorbol PMA entraîne une inhibition des effets de l'HRG. Enfin, l'analyse immunocytochimique de la fibre musculaire du rat adulte révèle que, alors que le récepteur ErbB₂/neu est présent sur toute la surface de la fibre musculaire, *l'immunoréactivité de ErbB₃ est restreinte à la plaque motrice* suggérant son implication dans l'expression synaptique des gènes du récepteur par l'ARIA/HRG. Cette observation vient d'être confirmée (avec toutefois des variantes concernant ErbB₄) par les groupes de Burden (Zhu et coll., 1995) et de Sanes (Moscozo et coll., 1995).

Le travail a été poursuivi (Altiok et coll., 1996) par l'analyse de la cascade de processus intracellulaires résultant de l'activation du récepteur de l'héréguline (très vraisemblablement l'hétérodimère ErbB₃.ErbB₂/neu). L'analyse pharmacologique révèle l'existence de deux voies parallèles. Une voie engage la phosphatidyl-inositol 3'-kinase (D13K) et la kinase p70S6k, mais leurs inhibitions respectives par la wortmannine et la rapamycine n'a pas d'effet sur l'induction de l'expression du message de la sous-unité α du récepteur nicotinique. Une autre

voie, de signe opposé, engage une « kinase activée par les mitogènes » (MAP-Kinase), également connue sous le nom de « kinase réglée par les signaux extracellulaires » (ERK 1/2). Celle-ci fait partie de la famille des sérine-thréonine kinases activées par les récepteurs tyrosine kinases qui, elles-mêmes, règlent l'expression génique par la phosphorylation de sérines de facteurs de transcription, comme STAT. Ces résultats obtenus avec les fibres musculaires de poulet en culture (induction de la phosphorylation *in vivo* de ERK 1/2 et de STAT1 α par l'héréguline et le blocage de l'expression du message de la sous-unité α par des inhibiteurs spécifiques...) suggèrent que cette seconde voie est engagée dans l'*effet de l'héréguline sur l'expression des gènes du récepteur*. Les incidences pour la pharmacologie de la restauration fonctionnelle de la plaque motrice peuvent être considérables.

3. *Régulation de la synthèse compensatrice de récepteur cholinergique dans les rats jeunes et âgés soumis à une myasthénie expérimentale passive* (A. Hoedemaekers, Y. Graus, J.L. Bessereau, J.P. Changeux, T. Guyon, S. Berrih-Aknin, P. Van Breda-Vriesman et M. De Baets, soumis, 1996)

Un travail de collaboration européenne entre 3 laboratoires (de Baets à Maastricht, Berrih-Aknin au Plessis-Robinson et le nôtre à l'Institut Pasteur) a été entrepris pour comprendre les raisons qui font que les rats âgés, à la différence des rats jeunes, résistent à l'induction de syndromes myasthéniques provoqués par transfert *passif* d'anticorps. Les résultats obtenus montrent que : 1) chez les rats âgés, le transfert d'anticorps n'entraîne pas d'accroissement global du niveau d'ARN messenger codant pour la sous-unité α , alors qu'une augmentation des 3,5 fois s'observe chez le jeune vraisemblablement du fait du blocage de la jonction ; 2) ni la distribution, ni la densité des ARN messagers codant pour les sous-unités α et ϵ au niveau de la jonction ne change chez les rats âgés soumis au transfert passif d'anticorps ; par contre, dans les mêmes conditions : 3) la densité d'ARN messenger codant pour les sous-unités α *décroit* chez les jeunes rats lors du transfert passif d'anticorps alors que le contenu global du muscle en ARNm s'accroît 3 fois (l'ARNm de la sous-unité ϵ ne change pas).

La résistance des rats âgés à la myasthénie provoquée par transfert passif ne résulte donc pas d'une synthèse compensatrice de récepteur mais, *vraisemblablement*, d'une *résistance* du récepteur synaptique des rats âgés à une *dégradation* provoquée par la liaison d'anticorps antirécepteurs.

4. *Expression intrathymique d'un transgène par un promoteur de la sous-unité α du récepteur de l'acétylcholine : implications pour l'autoréactivité dans la myasthénie* (coll. S. Berrih-Aknin, Hôpital Marie Lannelongue, Le Plessis-Robinson) [A.M. Salmon, C. Bruand, A. Cardona, J.P. Changeux & S. Berrih-Aknin, 1996 (sous presse)]

Le thymus est l'organe cible où l'autosensibilisation immunitaire responsable de la *myasthenia gravis* a lieu mais la nature des cellules portant l'antigène

sensible est controversée. Afin de progresser dans cette connaissance, nous avons exploité les propriétés de deux lignées de souris transgéniques dans lesquelles le gène rapporteur, la β -galactosidase, est sous le contrôle d'un fragment de promoteur de la sous-unité α de poulet, soit de 842 bp (TG1), soit de 3,300 pb (TG2) (Salmon et coll., 1996). Dans les deux lignées la β -gal s'exprime dans le muscle embryonnaire d'une manière semblable au produit endogène du gène codant pour la sous-unité α . Une expression thymique de la β -gal est aussi observée mais diffère d'une lignée de souris à l'autre. Dans la lignée TG1, le transgène s'exprime au niveau des cellules myoïdes, alors que dans TG2, la β -gal est détectée, à la fois, dans les cellules myoïdes et dans les cellules épithéliales. Lorsque la β -gal est utilisée comme autoantigène, les souris TG1 produisent des niveaux élevés d'anticorps anti β -gal tandis que les souris TG2 ne répondent pratiquement pas. Ces observations indiquent que la tolérance à un autre antigène dépend de la distribution cellulaire de celui-ci. Dans ces conditions, il apparaît plausible que le récepteur de l'acétylcholine dans le thymus échappe à l'induction d'une tolérance et que l'autoimmunisation qui se produit lors de la myasthénie ne corresponde pas nécessairement à une rupture de tolérance.

5. *Rôle des ions Ca^{++} dans la facilitation de la libération du GABA par la nicotine dans le thalamus* (C. Léna & J.P. Changeux, 1997)

Dans le but d'étudier le rôle des récepteurs nicotiques présynaptiques de l'acétylcholine des enregistrements par « patch clamp » ont été réalisés sur tranches dans les neurones relais des noyaux sensoriels du thalamus. Des concentrations micromolaires d'agonistes nicotiques facilitent la libération de GABA, en accroissant la fréquence des courants synaptiques miniatures gabaergiques et en diminuant la fréquence d'échec des courants synaptiques évoqués. Ces actions des agonistes nicotiques ne sont jamais observées dans les souris « knock-out » dépourvues de la sous-unité β_2 du récepteur neuronal. Ces effets dépendent de la concentration d'ions Ca^{++} externes et persistent quand le calcium est remplacé par le strontium ou le baryum, mais pas par le magnésium. De plus, en présence de concentrations élevées de Ca^{++} , les agonistes nicotiques provoquent un accroissement de libération spontanée du GABA pouvant durer plusieurs minutes après l'élimination de l'agoniste. L'activité du récepteur nicotique facilite la libération du neuromédiateur en accroissant la concentration de Ca^{++} dans les terminaisons nerveuses. L'entrée de Ca^{++} résulte, suivant le noyau sensoriel considéré, soit de l'entrée directe de Ca^{++} par le canal du récepteur nicotique, soit de l'activation voltage-dépendante de canaux Ca^{++} . Cette facilitation cholinergique de la transmission gabaergique pourrait être engagée dans l'accroissement du rapport signal/bruit observé *in vivo* dans le thalamus lors de l'éveil.

6. *L'élément NRSE (neuro-restrictive-silencer element) possède une double fonction activateur/silenceur essentielle pour l'expression spatio-temporelle des gènes du récepteur nicotinique dans le cerveau* (A. Bessis, N. Champtiaux, L. Chatelin & J.P. Changeux, 1997)

L'élément NRSE est une séquence régulatrice importante présente dans de nombreux gènes codant pour des protéines neuronales, qui confère l'expression neurone-spécifique en réprimant sélectivement leur transcription dans les cellules non neuronales. NRSE est présent dans les 1,2 kilobases du promoteur du gène de la sous-unité β_2 du récepteur nicotinique qui déterminent l'expression du gène dans des souris transgéniques avec une distribution neurone-spécifique caractéristique. Afin de comprendre le rôle de NRSE dans ces promoteurs, des souris ont été construites à partir du promoteur de la sous-unité β_2 sauvage ou avec NRSE muté et, avec comme transgène rapporteur, celui de la β -galactosidase. Après mutations de NRSE, la β -gal s'exprime désormais dans les neurones du cortex cérébral tandis qu'elle s'éteint dans les neurones du système nerveux périphérique. Donc, suivant la région du système nerveux et le contexte cellulaire, NRSE peut jouer le rôle soit d'activateur, soit de silenceur. Cette double fonction a été confirmée *in vitro*. Dans les cellules neuronales, NRSE agit comme un activateur quand il est localisé à moins de 50 bp de la boîte TATA, mais devient un silenceur lorsqu'il est localisé en amont. Par contre, dans les cellules non neuronales, il sert systématiquement de silenceur quelle que soit sa position. Une activité de liaison à NRSE et à l'ARN messager de REST (le facteur de transcription se fixant sur NRSE) ont été décelés dans les fibroblastes comme dans les neuroblastomes. L'utilisation d'antisens a montré que REST intervient dans l'activation de la transcription par l'intermédiaire de NRSE dans des cellules neuronales.

7. *Concentration de l'ARN messager de la sous-unité α_6 dans les noyaux catécholinergiques du cerveau de rat* (N. Le Novère, M. Zoli & J.P. Changeux, 1996)

La nicotine fait désormais partie des drogues à usage compulsif (Dani & Heinemann, 1996). Le modèle le plus généralement accepté est que l'autostimulation chimique, à laquelle la nicotine donne lieu, fait intervenir la libération de dopamine. Celle-ci serait libérée par les terminaisons de neurones dont les corps cellulaires sont localisés dans le mésencéphale et dont la membrane contiendrait un (des) récepteur(s) nicotinique(s) de haute affinité. La composition précise en sous-unités de ces récepteurs n'est pas encore établie, sauf que les travaux sur la souris mutante $\beta_2^{-/-}$ obtenue dans ce laboratoire (Picciotto et coll., 1995) montrent que la sous-unité β_2 est nécessaire pour le récepteur et possède une haute affinité. L'analyse de la distribution de l'ARN messager codant pour diverses sous-unités du récepteur, par hybridation *in situ*, révèle que les neurones catécholinergiques mésencéphaliques (*substantia nigra*, aire tegmentale ventrale, *locus coeruleus*) contiennent des niveaux exceptionnellement élevés d'ARNm α_6 et que l'ARNm

β_3 est colocalisé avec α_6 . Il apparaît désormais plausible que le (les) récepteur(s) engagé(s) dans les processus de renforcement et de dépendance contiennent les sous-unités α_6 , β_2 , β_3 . Mais la démonstration reste à faire.

PUBLICATIONS

1996 (fin)

Articles

— Identification of calcium binding sites that regulate potentiation of a neuronal nicotinic acetylcholine receptor. GALZI, J.L., BERTRAND, S., CORRINGER, P.J., CHANGEUX, J.P. & BERTRAND, D. *EMBO, J.* 15, 5824-5832.

— Neuronal nicotinic receptor α_6 -subunit mRNA is selectively concentrated in catecholaminergic nuclei of the rat brain. LE NOVERE, N., ZOLI, M. & CHANGEUX, J.P. *Eur. J. Neurosci.* 8, 2428-2439.

— A novel calmodulin-binding protein, belonging to the WD-repeat family, is localized in dendrites of a subset of CNS neurons. CASTETS, F., BARTOLI, M., BARNIER, J.V., BAILLAT, G., SALIN, P., MOQRICH, A., BOURGEOIS, J.P., DENIZOT, F., ROUGON, G., CALOTHY, G. & MONNERON, A. *J. Cell Biol.* 134, 1051-1062.

— A kinetic mechanism for nicotinic acetylcholine receptors based on multiple allosteric transitions. EDELSTEIN, S., SCHAAD, O., HENRY, E., BERTRAND, D. & CHANGEUX, J.P. *Biol. Cybern.* 75, 361-379.

— Accurate reading of morphogen concentrations by nuclear receptors : a formal model of complex transduction pathways. KERSZBERG, M. *J. Theor. Biol.* 183, 95-104.

Reviews

— A Neuroscientist looks at the Foundations of Ethics. Part I : Neural basis of Ethical Behaviour. Part II : From the Ethical Intention to Moral Values and Laws. CHANGEUX, J.P. *Human Health Care International* 12, n° 3 and 4, 113-117 and 163-167.

— Neuronal models of cognitive functions associated with the prefrontal cortex. CHANGEUX, J.P. & DEHAENE, S. *In : Neurobiology of Decision-Making.* A.R. Damasio et al. (Eds), Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1996, pp. 125-144.

— Neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the brain. VIDAL, C. & CHANGEUX, J.P. *News in Physiol. Sci.* 11, 202-208.

— Nicotinic receptors and brain plasticity. CHANGEUX, J.P., BESSIS, A., BOURGEOIS, J.P., CORRINGER, P.J., DEVILLERS-THIÉRY, A., EISELÉ, J.L., KERSZBERG, M., LÉNA, C., LE NOVÈRE, N., PICCIOTTO, M. & ZOLI, M. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* 61, pp. 343-362.

- Molecular mechanisms of synaptic transmission and its regulation : application to models of cognitive functions. CHANGEUX, J.P. *NeuroImage* 4, S7-S11.
- Le siècle du cerveau. CHANGEUX, J.P. *Médecine/Sciences* 76-8.

1997

Articles

- Role of calcium ions in nicotinic facilitation of GABA release in mouse thalamus. LÉNA, C. & CHANGEUX, J.P. *J. Neurosci.* 17, 576-585.
- Heregulin-stimulated acetylcholine receptor gene expression in muscle : requirement for MAP kinase and evidence for a parallel inhibitory pathway independent of electrical activity. ALTIOK, N., ALTIOK, S. & CHANGEUX, J.P. *EMBO J.* 16, 717-725.
- The neuron-restrictive silencer element (NRSE) : a dual enhancer/silencer crucial for patterned expression of a nicotinic receptor gene in the brain. BESSIS, A., CHAMPTIAUX, N., CHATELIN, L. & CHANGEUX, J.P. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94, 5906-5911.
- Enhanced hemicholinium binding and attenuated dendrite branching in cognitively impaired AChE-transgenic mice. BEERI, R. LE NOVÈRE, N., MERVIS, R., HUBERMAN, T., GRAUER, E., CHANGEUX, J.P. & SOREQ, H. *J. Neurochem.* (sous presse).
- β_2 -subunit containing acetylcholine receptors are involved in the reinforcing properties of nicotine. PICCIOTTO, M., ZOLI, M., RIMONDINI, R., LÉNA, C., MARUBIO, L., MERLO PICH, E., FUXE, K. & CHANGEUX, J.P. *Nature* (sous presse).
- Myasthenic nicotinic receptor mutant interpreted in terms of the allosteric model. EDELSTEIN, S., SCHAAD, O. & CHANGEUX, J.P. *C.R. Acad. Sc. Paris* (sous presse).
- Single binding versus single channel recordings : a new approach to study ionotropic receptors. EDELSTEIN, S., SCHAAD, O. & CHANGEUX, J.P. *Biochemistry* (sous presse).
- Identification of critical elements modulating desensitization of neuronal nicotinic receptors. CORRINGER, P.J., BERTRAND, S., BOHLER, S., EDELSTEIN, S.J., CHANGEUX, J.P. & BERTRAND, D. *J. Neurosci.*
- Ivermectin : a positive allosteric effector of the α_7 neuronal nicotinic acetylcholine receptors. KRAUSE, R.M., BERTRAND, S., CORRINGER, P.J., GALZI, J.L., CHANGEUX, J.P. & BERTRAND, D. *Mol. Pharmacol.* (sous presse).
- Differential susceptibility of young and old rat muscle to antibody-mediated AChR degradation in experimental autoimmune *myasthenia gravis*. HOEDEMAEKERS, A., BESSEREAU, J.L., GRAUS, Y., GUYON, T., CHANGEUX, J.P., BERRIHKININ, S., VAN BREDA VRIESMAN, P. & DE BAETS, M. (soumis).

— An acetylcholine receptor subunit promoter confers intrathymic expression in transgenic mice. Implication for tolerance to a transgenic self antigen and for autoreactivity in *myasthenia gravis*. SALMON, A.M., BRUAND, C., CARDONA, A., CHANGEUX, J.P. & BERRIH-AKNIN, S. J. Clinical Investigation (sous presse).

— A hierarchical neuronal network for planning behavior. DEHAENE, S. & CHANGEUX, J.P. Proc. Nat. Acad. Sc. USA (sous presse).

— A simple molecular model of neurulation. KERSZBERG, M. & CHANGEUX, J.P. (soumis).

— Mechanisms for positional signalling by morphogen transport : a theoretical study. KERSZBERG, M. & WOLPERT, L. (soumis).

Revues

— Allosteric transitions of the acetylcholine receptor. EDELSTEIN, S. and CHANGEUX, J.P. In : « Linkage Thermodynamics of Macromolecular Interactions », dedicated to J. Wyman. Advances in Protein Chemistry. Enrico Di Cera ed. (sous presse).

— Nicotinic receptor : a prototype of allosteric ligand-gated ion channel and its possible implications in epilepsy. BERTRAND, D. & CHANGEUX, J.P. In : Basic Mechanisms of the Epilepsies, Second Edition (Advances in Neurology), A. Delgado-Escueta, Wilkie Wilson, R. Olsen, R. Porter eds. Lippincott-Raven Publishers (sous presse).

— Ion Channels Volume 4. « Book Reviews », EISELÉ, J.L. Trends Neurosci. 20, 318-319.

— Synaptogenesis, heterochrony, and epigenesis in the mammalian neocortex. BOURGEOIS, J.P. Nobel Symposium on « Genetics versus Environmental Determination of Human Behavior and Health ». Acta Paediatrica (sous presse).

— Neuronal network models of acalculia and prefrontal deficits. DEHAENE, S., COHEN, L. & CHANGEUX, J.P. In : Fundamentals of neural network modeling for neuropsychology. R.W. Parks and D.S. Levine, editors (sous presse).

— Coherent evolution of genome structure and DNA repair mechanisms : the control of mutation. KERSZBERG, M. Proc. Royal Soc. Biol. Sci. (sous presse).

— The 43K protein or 43K-rapsyn protein. NGHIÊM H.O. In : « Guidebook to the Cytoskeletal and Motor Proteins », T. Kreis and Vale editors. Oxford University Press (sous presse).

— Synaptic development of the prefrontal cortex and the emergence of cognitive function. GOLDAMN-RAKIC, P.S., BOURGEOIS, J.P. & RAKIC, P. In : « Development of the Prefrontal Cortex. Evolution, Neurobiology and Behavior ». KRASNAGOR, N., LYON, R. & GOLDMAN-RAKIC, P.S. (Eds), pp. 27-47. Paul Brookes Publishing Company, Baltimore, London, Toronto, Sydney.

— Synaptogenèses dans le néocortex des primates. BOURGEOIS, J.P. Neuro-psy 12, 506-510.

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

Jean-Pierre CHANGEUX :

— « Le récepteur nicotinique », Conférences « Neurosciences et Psychiatrie », Faculté de Médecine, Sarejevo, Yougoslavie, 10-14 juillet 1996.

— 2 conférences, International Summer School « Molecular Mechanisms of Signalling and Targetting ». Ile de Spetsai, Grèce, 18-30 août 1996.

— *11th Cass Memorial Lecture* et British Pharmaceutical Society Meeting, University of Dundee, Écosse, 10-12 septembre 1996.

— « Neuronal models of cognitive function based upon variation-selection processes », Conférence Internationale à l'occasion du Centenaire de la Naissance de Piaget, « La pensée en évolution », Université de Genève, Suisse, 14-18 septembre 1996.

— « Le récepteur neuronal de l'acétylcholine : structure, fonction, régulation », Institut Gulbenkian des Sciences, Porto, Portugal, 20-21 septembre 1996.

— « Altered avoidance learning in mice lacking functional nicotinic receptor », European Neuroscience Association Meeting, Strasbourg, 24-28 septembre 1996.

— Conférence d'Ouverture « Le regard d'un neurobiologiste sur les fondements de l'éthique », IX^e Colloque International de Pont-à-Mousson, « Eurobiologie », Abbaye des Prémontrés, 29 septembre 1996.

— *Ceccarelli Lecture* « Nicotinic receptors in the brain : structure, function and regulation », Institut San Raffaele, Milan, Italie, 9 octobre 1996.

— « Regulation of acetylcholine receptor genes expression in developing muscle and brain », 6^e Colloque sur les Maladies Neuromusculaires, Versailles, 21-25 octobre 1996.

— Conférence dans le cadre du XX^e Anniversaire du Centre d'Immunologie Marseille-Luminy, 7 novembre 1996.

— Daedalus Conference on « The Brain », The American Academy of Arts & Sciences, Cambridge, Massachusetts, USA, 22-23 novembre 1996.

— « Des modèles neurologiques en informatique », Cycle de Visioconférences, Université d'Orléans/Université de Toronto, McLuhan Program/Culture et Technologie, « La Société des Réseaux », Orléans, 28 novembre 1996.

— *First Cavaleri Ottolenghi Lecture*, « Régulation d'expression des gènes du récepteur nicotinique au cours du développement du muscle et du cerveau », Turin, Italie, 2 décembre 1996.

— « The nicotinic receptor : a model of allosteric neurotransmitter receptor » et Président de session, NEURO 2000 Conference, Sharm-el-Sheikh, Israël, 5-9 décembre 1996.

— « The nicotinic receptor : an allosteric protein engaged in intercellular communications from electric organ to brain », Université Washington, Saint-Louis, Missouri, USA, 10 janvier 1997.

— *Mill Hill Lecture*, « Brain nicotinic receptors : structure, function and regulation of gene expression », National Institute for Medical Research, MRC, Londres, GB, 5 février 1997.

— *Conférence EMBO* « Neural models of delayed response tasks : hierarchical levels of organisation, reward and allosteric receptors », Brain Research Association, 14th Annual Meeting, Liverpool, GB, 7-9 avril 1997.

— « Modèles expérimentaux d'apprentissage et de mémoire : apport de la biologie moléculaire », Colloque « Mémoire : du neurone à la cognition », Université Paris V, 17-18 avril 1997.

— « Nicotinic receptors and synaptic plasticity », University of Southern California, Los Angeles, Californie, USA, 8 mai 1997.

— « Brain nicotinic receptors structure and regulation : their role in reward and learning », Nobel Symposium, « Towards and understanding of integrative brain function », Stockholm, Suède, 4-7 juin 1997.

— « Nicotinic receptor and brain plasticity », International Symposium on the Molecular Biology of the Nervous System », Mount Sinai Hospital, Toronto, Canada, 12-13 juin 1997.

— Conférence plénière « Brain nicotinic receptors : functional organization and regulation, therapeutic implications », 6^e Congrès International de Psychiatrie Biologique, Nice, 23 juin 1997.

Jean-Louis BESSEREAU :

— « Transcriptional regulation of acetylcholine receptor genes at the neuromuscular junction », Maastricht Biomed Meeting, « Monoclonal antibodies for understanding Myasthenia gravis and acetylcholine receptors », Pays-Bas, 27-29 septembre 1996.

— Séminaires « Genetic and epigenetic regulations of acetylcholine receptor genes during neuromuscular junction formation », University of California San Francisco ; University of Berkeley ; University of Utah et Massachusetts General Hospital, Boston, USA, 20-29 janvier 1997.

— Séminaire « Genetic and epigenetic regulations of acetylcholine receptor genes during neuromuscular junction formation », Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, 3 avril 1997.

Alain BESSIS :

— « Les éléments régulateurs intervenant dans l'expression de la sous-unité β_2 du récepteur nicotinique de l'acétylcholine dans le système nerveux central », Symposium international sur la biologie moléculaire de la synapse : de l'organe électrique au cerveau, Paris, 3-5 mars 1997.

Jean-Pierre BOURGEOIS :

— « Synaptogenèses dans le néocortex des primates », 4^e Salon International Psychiatrie et Système Nerveux, Paris, octobre 1996.

— « Synaptogenèses dans le néocortex des mammifères », Symposium international sur la biologie moléculaire de la synapse : de l'organe électrique au cerveau, Paris, 3-5 mars 1997.

Pierre-Jean CORRINGER :

— « Identification d'éléments critiques modulant la désensibilisation d'un récepteur neuronal », Symposium international sur la biologie moléculaire de la synapse : de l'organe électrique au cerveau, Paris, 3-5 mars 1997.

Stuart J. EDELSTEIN :

— « Ligand-gated receptors : an allosteric mechanism explains paradoxical mutant phenotypes that reverse roles of partial agonists and competitive antagonists », Symposium, « Perspectives in Cell Biology », Bâle, Suisse, 2-3 août 1996.

— « Récepteur nicotinique de l'acétylcholine : séparation de la liaison de ligands et des événements ioniques avec un modèle stochastique », Symposium international sur la biologie moléculaire de la synapse : de l'organe électrique au cerveau, Paris, 3-5 mars 1997.

Michel KERSZBERG :

— « Hierarchical Thinking in Biology », Workshop « Multiscale Phenomena, Modelling and Computation », Eilat, Israël, 2-7 mars 1997.

— Ciba Symposium « The Limits of Reductionism in Biology », Londres, GB, 12-15 mai 1997.

Clément LÉNA :

— « Récepteurs nicotiniques présynaptiques et ions calcium », Symposium international sur la biologie moléculaire de la synapse : de l'organe électrique au cerveau, Paris, 3-5 mars 1997.

— « Presynaptic modulatory actions of acetylcholine at neuronal nicotinic receptors », Dual hippocampal frontier meeting, Institut Pasteur, Paris, 10-11 juin 1997.

Hoàng-Oanh NGHIÊM :

— Organisateur et Conférencier « Protéines kinases et protéines phosphatases dans la régulation de l'expression des gènes du récepteur de l'acétylcholine par l'activité électrique », Symposium international sur la biologie moléculaire de la synapse : de l'organe électrique au cerveau, Paris, 3-5 mars 1997.

Laurent SCHAEFFER :

— « Transcriptional regulation of the expression of the muscle nicotinic acetylcholine receptor : identification of a new DNA element determining synaptic specificity », European Neuroscience Association Meeting, Strasbourg, 24-28 septembre 1996.

— « Régulation de la transcription des gènes du récepteur nicotinique de l'acétylcholine à la jonction neuromusculaire », 6^e Colloque sur les Maladies Neuromusculaires, Versailles, 21-25 octobre 1996.

— « Régulation de l'expression du récepteur nicotinique de l'acétylcholine à la jonction neuromusculaire », Symposium international sur la biologie moléculaire de la synapse : de l'organe électrique au cerveau, Paris, 3-5 mars 1997.

Michèle ZOLI :

— « Études des sous-unités β_2 -nAChR à l'aide des souris mutantes », Symposium international sur la biologie moléculaire de la synapse : de l'organe électrique au cerveau, Paris, 3-5 mars 1997.

DISTINCTIONS

Jean-Pierre CHANGEUX :

- Commandeur dans l'Ordre de la Légion d'Honneur, mai 1997.
- Grand Prix de la Fondation pour la Recherche Médicale, Paris, mai 1997.
- Docteur Honoris Causa, Université de la Californie du Sud, Los Angeles, USA, mai 1997.
- Docteur Honoris Causa, Université de Bath, GB, juin 1997.
- *The Rosemary Cass Memorial Lecture*, Université de Dundee, Écosse, septembre 1996.
- *Ceccarelli Lecture*, Institut San Raffaele, Milan, Italie, octobre 1996.
- *First Cavaliere Ottolenghi Lecture*, Turin, Italie, décembre 1996.
- *Mill Hill Lecture*, Londres, GB, février 1997.