

Communications cellulaires

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

A. COURS

ÉPIGENÈSE NEURONALE DU SIGNE LINGUISTIQUE

Le cours de cette année intitulé « Épigénèse neuronale du signe linguistique » se situe délibérément à la frontière des neurosciences et de la linguistique. Il tente d'offrir des bases neurales à l'alliance entre signifiant et signifié par le truchement du développement épigénétique de la connectivité corticale.

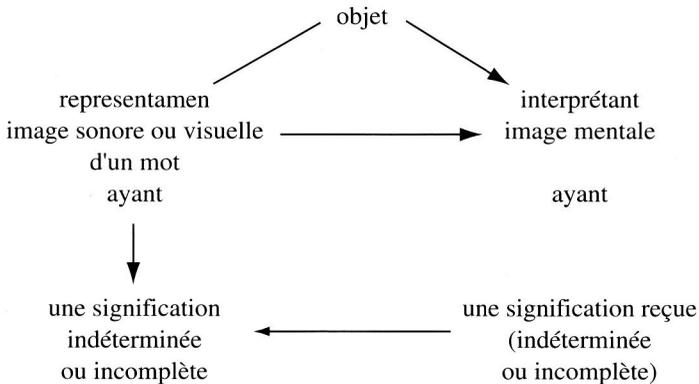
Définition du signe linguistique

Jürgen Trabant a donné un aperçu historique des définitions successives des premiers mots. Pour Vico (1744) le premier homme est un *bestione* rugissant dans la *gran selva di questa terra*. Son premier mot est *iou* qui imite le bruit du tonnerre. Le premier mot est la première pensée. Pour Condillac (1746), le premier mot est un grognement inarticulé accompagné par un mouvement du corps vers un objet désiré. Chaque cri communique une passion. Le premier mot sert à la communication intersubjective : *aide-moi !* Pour Rousseau (1781), l'homme originellement est *a-social*, les premiers mots créent le lien social, coordonnent l'activité collective : *aime-moi !* ou *m'aimes-tu ?* crie l'ardente jeunesse.

Pour Herder (1772), le langage est né d'un besoin cognitif, *appetitus noscendi*. Le premier mot est impression acoustique qui intervient dans la communication par imitation. Le langage sert à *comprendre* et à *communiquer*. On trouve déjà chez Aristote la distinction entre les *objets extérieurs* (res), les *images mentales* (conceptus) de ces objets et leur communication par les *mots* (vox) ; pour Aristote le lien entre res et conceptus est naturel, s'effectue par mimétisme alors que le lien entre vox et conceptus est arbitraire et se réalise « selon la tradition ». Von

Humbolt reprend cette classification en réunissant pensée et son en une seule entité qui anticipe le *signe linguistique* de de Saussure. Pour lui le langage va au-delà de la communication des pensées, il participe à la mise en forme conceptuelle du monde.

La science des signes, ou sémiotique, débute avec Charles S. Pierce (1859-1914), américain, licencié en chimie, ingénieur au service géodésique des U.S.A. mais fils de mathématicien et ami de William James. Autodidacte, il ne fut pas reconnu de son vivant, ni par la communauté des philosophes, ni par celle des linguistes. Plus qu'au langage, il s'intéresse au *phanéron* la « totalité collective de tout ce qui, de quelque manière et en quelque sens que ce soit, est présent à l'esprit, *sans* considérer aucunement si cela correspond à quelque chose de *réel ou non* ». Pierce distingue trois modes d'être : la *priméité* le mode d'être ce qui est ... sans référence à quoi que ce soit d'autre, la *secondéité* le mode d'être par rapport à un second ou l'individuel, enfin la *tiercéité* qui met une relation réciproque un second et un troisième. Le signe exprime la relation triadique de la tiercéité existant entre un signe, son objet et la pensée interprétante. Le signe ou *representamen* **tient lieu**, pour quelqu'un, de quelque chose et crée dans l'esprit d'une autre personne un signe équivalent ou peut être un signe plus développé : l'*interprétant* du premier signe. D'où le schéma :



Pierce classe les signes en fonction de l'effet produit de l'interprétant : 1) affectif : le sentiment, preuve que nous comprenons ; 2) énergétique : l'effort physique, musculaire, qu'il implique ; 3) logique : l'effet mental entraînant un changement d'habitude.

Pour Pierce « l'expérience d'un homme n'est rien si elle est isolée ».

L'Univers des signes est une communauté, une démocratie où les interprétants ne sont plus des biens propres des sujets ... mais un *bien commun* que le langage transmet et qui est garant de la *réalité* et de la *vérité*. « L'opinion prédestinée à réunir finalement tous les chercheurs est ce que nous appelons le *vrai*, et l'objet

de cette opinion est le *réel* ». « La logique a sa racine dans le principe du social ». L'homme est « le plus parfait des signes ».

Ferdinand de Saussure enseigne à l'Université de Genève trois cours en 1906, 1908, 1910 qui furent rédigés après sa mort par ses élèves en un Cours de linguistique générale publié en 1916. De Saussure veut créer une science exacte des signes comme une science sociale systématique qui allie le sociologisme de Dukheim et la psychologie mentaliste de l'époque. Il distingue 3 niveaux : 1) celui de communauté sociale, où la *langue* constitue « l'ensemble des conventions nécessaires adoptées par le corps social pour permettre l'exercice de la faculté de langage », des « associations ratifiées par le consentement collectif », la « source des empreintes déposées dans chaque cerveau » ; 2) celui de l'individu, où, par la *parole* chaque individu réalise sa faculté de langage au moyen de la convention sociale qui est la langue ; 3) celui de l'espèce, où le langage est la *faculté* dont disposent les hommes pour communiquer entre eux, comparable à la faculté de chanter chez les oiseaux. Pour de Saussure, la langue est un système de signes centré sur le *mot* et le « signe unit non une chose et un nom, mais un concept et une image acoustique ». C'est une « entité psychique à deux faces » qui unit deux « images mentales » : 1) le *signifié*, le concept qui est représentation de la connaissance que le sujet a de l'objet, possède un contenu objectif et 2) le *signifiant*, l'image acoustique qui est représentative de la séquence sonore. Le signifiant sert à la communication par les sons de la réalité à référer. La *désignation*, ou création du signe, est la mise en relation de ces « deux images » au niveau individuel par l'*apprentissage*. Pour de Saussure, le signe est *arbitraire* (il n'existe aucun rapport interne entre le concept représenté et la chaîne phonique) et *immotivé* (il n'a pas d'attache naturelle dans la réalité) enfin, les *signifiants* acoustiques forment une *chaîne*. Il y a linéarité dans le temps de l'enchaînement des signes. Si « la pensée est comme une nébuleuse où rien n'est nécessairement délimité », le signe intervient pour créer des subdivisions contiguës possédant une *valeur*, propriété du signe à représenter une idée. La valeur d'un signe est déterminée par ce qui l'entoure, par ses relations avec les autres signes dans le temps et dans l'espace. Enfin, la langue évolue, par variations (spontanées, combinatoires) et sélection (usage). De ce fait, la « langue est une robe couverte de rapiécages faits avec sa propre étoffe ».

Qu'est-ce que l'épigénèse ?

L'élément *épi-* est tiré du grec et désigne « sur », « en plus », avec l'idée de superposition, de recouvrement. Le mot *genèse*, issu de l'ancien testament, se réfère initialement à la création du monde, à la formation d'une chose, d'une pensée, au développement. La génétique, dans le sens de science de l'hérédité, a été créée en 1905 par W. Bateson, bien que, sous la forme d'adjectif, génétique, avec Piaget, conserve sa signification développementale. Le mot épigénèse possède pour nous, le double sens, de se superposer à l'action des gènes (effets de l'expérience) et de se rapporter au développement (du système nerveux). Dans

quelle mesure le concept d'épigenèse s'applique-t-il à la genèse du signe linguistique ?

Le débat entre préformation et épigenèse, qui fut très vif aux origines de l'embryologie expérimentale aux XVII^e et XVIII^e siècles, reste toujours d'actualité dans le cas du langage. À l'innéisme de Chomsky qui postule la grande richesse des structures innées et la pauvreté des stimulus, s'oppose l'empirisme de Quine pour lequel la richesse intérieure des idées résulte strictement de l'expérience sur le monde. Comment se situe le débat à l'heure du déchiffrement du génome humain et du clonage embryonnaire ? À l'occasion du cours 1999, l'examen comparé des génomes de la levure, du vers *Caenorhabditis* et de ce que l'on savait de ceux des vertébrés supérieurs, a été débattu dans le contexte des mutations géniques entraînant des dyslexies chez l'homme. Une première réponse à la non linéarité de l'évolution comparée du génome et de la complexité de l'organisation cérébrale est la combinatoire séquentielle d'expressions géniques au cours du développement. Cette année, le développement précoce de l'embryon humain a été analysé en détail afin de définir les conditions de genèse des coordonnées cartésiennes, et de l'asymétrie droite/gauche de l'embryon et donc du système nerveux central.

Le développement de l'œuf fécondé des mammifères diffère de celui des invertébrés et des autres vertébrés du fait qu'il est dominé aux tout premiers stades par la *viviparité* et par la formation des annexes embryonnaires essentielles à la survie de l'embryon dans l'utérus. Le produit de la segmentation de l'œuf fécondé n'est pas appelé embryon par les spécialistes mais *conceptus* puisqu'il donnera à la fois les annexes de l'embryon et l'embryon lui-même. Le conceptus possède un axe de symétrie bilatérale qui passe par le pôle animal (sortie des globules polaires) et végétal. Perpendiculaire à celui-ci l'axe proximodistal apparaît vers 3,5 jours et traverse de part en part les deux composants de la morula qui se distinguent dès ce stade : la masse cellulaire interne et le trophoctoderme. Lorsque le blastocyste s'implante, à 4,5 jours, la masse cellulaire interne s'est clivée en épiblaste et en endoderme primitif. Après l'implantation, vers 5,5 jours le conceptus possède encore une symétrie axiale selon l'axe proximodistal ; à ce stade les premières cellules de l'endoderme viscéral apparaissent au pôle distal ; puis, en quelques heures, l'endoderme viscéral distal (ou polaire) va migrer sur un côté, tandis que sur le côté opposé le mésoderme et la ligne primitive (ainsi que l'organisateur) se différencient. L'axe antéropostérieur de l'embryon se constitue dans l'alignement de l'endoderme viscéral antérieur et de la ligne primitive. Il se trouve perpendiculaire à l'axe proximodistal. L'endoderme viscéral se distingue par l'expression des gènes *Otx₂*, *Hex*, *gsc*... Résultat remarquable : les embryons knock-out *Otx₂* -/- ne possèdent pas de cerveau antérieur. L'expression de *Otx₂* est donc nécessaire à la formation de l'axe antéropostérieur. En résumé, le développement de l'œuf fécondé en embryon engage trois ruptures de symétrie successives définies par : 1) l'émission des globules polaires, 2) la

différenciation de la masse moléculaire interne et 3) la migration de l'endoderme viscéral de distal en antérieur.

L'asymétrie droite-gauche qui définit la position du cœur puis la latéralisation des hémisphères cérébraux (droite-gauche) apparaît anatomiquement dès la formation des premiers somites avec la courbure du tube cardiaque primitif. La mutation *situs inversus* altère le développement de l'asymétrie droite-gauche en la rendant dépendante du hasard. Elle altère la fonction d'une protéine associée aux microtubules la *dynéine* qui intervient dans le mouvement des cils. L'acquisition de l'asymétrie d/g ferait intervenir selon Wolpert la reconnaissance « active » par des cellules ciblées en mouvement une (ou des) molécule(s) chirale(s) le long de l'axe antéropostérieur.

Ces exemples illustrent l'absence de relation simple entre gène et langage. Même s'il existe des déficits monogéniques entraînant dyslexie ou altération spécifique de l'usage de la grammaire (special langage impairment (Gopnik)). Ces phénotypes ne s'expriment que sur la base d'une enveloppe génétique autrement plus complexe, qui assure la mise en place de l'embryon puis du cerveau.

Synaptogenèse et effets de l'expérience au cours du développement

L'apprentissage du langage est essentiellement postnatal même si la mise en place de traces de mémoire peut avoir lieu avant la naissance. Chez l'homme, ce développement postnatal est particulièrement important et long. La capacité crânienne du bébé augmente de $4,3 \times$ après la naissance alors que cet accroissement n'est que de $1,6 \times$ chez le chimpanzé pour des durées de gestation comparable (270 jours chez l'homme, 224 jours chez le chimpanzé). D'autre part, la capacité crânienne atteint 70 % de la valeur de l'adulte au bout de 3 ans chez l'homme alors qu'elle n'atteint cette valeur qu'au bout de 1 an chez le chimpanzé. Toutefois, l'accroissement postnatal du volume cérébral n'est pas propre à l'homme puisqu'il est de $5,9 \times$ chez le rat.

J.P. Bourgeois et ses collègues ont effectué un travail systématique de microscopie électronique quantitative chez le macaque en évaluant l'évolution du nombre de contacts morphologiques définis par une terminaison présynaptique (avec vésicule) jouxtant un épaissement postsynaptique. Ils distinguent 5 phases : 1) *précorticale*, dans les couches primordiales, marginales de la sous-plaque, 60 jours après la conception ; 2) *corticale précoce*, au niveau de la plaque corticale, au pic de la neurogénèse, 70 à 100 jours après la conception ; 3) *corticale rapide*, la plus importante (90 % de la densité totale des synapses), la plus rapide (40 000 synapses par seconde dans le cortex strié), commence 2 mois avant la naissance, est maximale 2 mois après, et a lieu au niveau des épines dendritiques ; 4) *plateau*, de l'enfance à la puberté, densité maximale (600 à 900 millions de synapses par mm^3) ; 5) *déclin*, de la puberté à l'adulte, s'accompagne de la perte de synapses sur les épines dendritiques, avant la chute rapide due à la sénescence. Les mêmes phases ont été retrouvées chez l'homme, mais

avec des différences d'une aire à l'autre. Alors que chez le macaque l'évolution est globalement synchrone pour l'ensemble du cortex ; chez l'homme l'évolution du cortex préfrontal est plus longue (10 ans) que celle du cortex visuel primaire (2-3 ans) et débute plus tardivement. D'autre part, chez le macaque, l'évolution diffère avec la couche du cortex considérée : l'augmentation est continue pour les épines de la couche III mais transitoire pour celles de la couche IV. De plus, certaines phases sont plus sensibles à l'expérience : c'est le cas des phases 3, 4 et 5. Enfin, la durée de la phase 3 s'allonge du rat à l'homme : 14 jours chez le rat, 30 jours chez le chat, 136 jours chez le macaque, 400 jours chez l'homme. Cette hétérochronie épigénétique, qui se manifeste par l'extension progressive de la phase 3, permet l'accroissement du nombre de combinaisons épigénétiques, du fait de l'extension de la période de plasticité postnatale, et assure une interaction socioculturelle prolongée propice à l'acquisition du langage, avec un coût en gènes particulièrement modeste.

L'assemblage du cerveau peut-il avoir lieu en l'absence de libération de neurotransmetteurs. Verhage, Sudhof et leurs collègues viennent de montrer quels sont les effets de la délétion du gène *Munc 18-1/nsec1* qui code pour une protéine intervenant dans le trafic cellulaire. La souris knock-out ne présente aucun signe de libération du neurotransmetteur. Néanmoins l'assemblage du cerveau se fait de manière apparemment correcte. Les jonctions neuro-musculaires se forment normalement. Mais des phénomènes de dégénérescence massifs se manifestent, tout particulièrement dans les régions formées précocement comme le tronc cérébral ; par contre dans le cortex cérébral, de formation tardive, aucune différence n'est manifeste entre type sauvage et mutant. L'activité évoquée, spontanément, par la libération de neurotransmetteurs paraît nécessaire, non à la mise en place de structures neurales, mais à leur *stabilisation*.

L'évolution de l'enveloppe de la densité de synapses dans le néocortex révèle des processus régressifs. Au niveau de synapses identifiables, comme la jonction neuromusculaire, des phénomènes d'exubérance et d'élimination synaptique s'observent autour de la naissance. À un maximum de 5 terminaisons motrices fonctionnelles après la naissance succède, chez le rat, une régression jusqu'à ce que la relation 1-1 s'établisse.

La paralysie du muscle par tétonomie ralentit cette évolution. Une évolution semblable a lieu au niveau de l'innervation grimpante des cellules de Purkinje du cervelet avec un maximum de 3,5 fibres grimpantes par cellule. Cette évolution est ralentie chez les souris mutantes dépourvues du récepteur métabotrope du glutamate ($mGluR_1$) ou manquant de la protéine kinase C ($PKC\gamma$), protéines qui participent à la transduction du signal déclenché par le glutamate libéré par les fibres parallèles.

Effets de l'expérience chez l'adulte

Chez les rongeurs (rat, souris) les vibrisses jouent un rôle sensoriel critique dans l'exploration de l'environnement. Il existe une représentation corticale des

vibrisses au niveau du cortex pariétal sous la forme de rangées de barils bien définis. Frostig et ses collaborateurs (1949) ont arraché toutes les vibrisses d'un même côté sauf la vibrisse appelée C_2 . La représentation de C_2 évoquée par stimulation mécanique de la vibrisse (5Hz 1 sec) est enregistrée par imagerie optique intrinsèque (illumine 630 nm, recueille émission 550 ms) 28 jours après. On observe un accroissement de la surface de la représentation corticale de 88 à 870 % (d'un animal à l'autre). Puis l'animal opéré est introduit dans un environnement nouveau (corridor rectangulaire) pendant 2 minutes tous les 3-4 jours (14 minutes d'exposition au total). Une rétraction spectaculaire de la surface de la représentation a lieu, alors qu'elle ne change pas chez l'animal opéré. Les mêmes résultats sont obtenus en suivant l'activité électrique corticale. En conclusion, la privation sensorielle entraîne une expansion de la représentation, une hyperstimulation sa rétraction à un niveau normal.

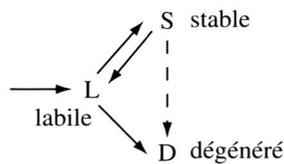
Chez l'homme, des différences de la représentation corticale du premier et du second langage s'observent après lésion, après stimulation transcrânienne ou directe et par imagerie. Paradis (1995) a décrit un patient avec un curieux trouble : un jour le patient est aphasique pour le premier langage, le lendemain il l'est pour le second. D'autre part des stimulations électriques de régions discrètes du cortex entraînent sélectivement la perte d'un langage plutôt que de l'autre. L'imagerie RMN fonctionnelle de sujets bilingues tardifs montre, d'un sujet à l'autre, une remarquable *constance* de l'activation des aires du langage pour la compréhension de la première langue (lobe temporal des hémisphères gauche *et* droit, et lobe préfrontal des hémisphères droit *ou* gauche). Par contre, une beaucoup plus grande *variabilité* entre sujets se manifeste pour la seconde langue d'un hémisphère à l'autre. Chez les uns il y a superposition des activations pour les deux langues, chez les autres d'importantes différences se manifestent (Dehaene et coll. 1997). Une importante variabilité a également été notée par Kim et coll. (1977) lors de la *production* des première et seconde langue, principalement au niveau de l'aire de Broca.

Théorie de l'épigenèse par stabilisation sélective de synapses

La théorie de l'épigenèse par stabilisation sélective de synapses a été proposée en 1973 par Changeux, Courrège et Danchin. Il est apparu opportun d'en réexaminer la portée, plus de 25 ans après. Des *prémises biologiques* réactualisées, on peut en retenir six principales : 1) une enveloppe génétique détermine les principaux traits de l'organisation anatomique du cerveau qui sont propres à l'espèce et altérés par mutation génique, mais conservés après suppression de toute libération de neuro-transmetteurs ; ce sont : la morphogenèse du tube neural et du cerveau, la division, migration et différenciation des cellules nerveuses (et gliales), la mise en place de la connectivité maximale, l'entrée en activité spontanée des neurones du réseau et la régulation de l'assemblage et de l'évolution des synapses par l'activité circulante ; 2) une variabilité du phénotype de l'organisation neurale adulte, évidente chez les individus isogéniques s'accroît des inver-

tébrés à l'homme ; 3) les contacts synaptiques se forment par vagues successives d'exubérance et de régression, emboîtées les unes dans les autres, avec une « fenêtre critique » pour chaque vague où la connectivité est maximale ; 4) l'activité nerveuse circulant dans le réseau, spontanée puis évoquée par interaction avec l'environnement règle la stabilisation-élimination des synapses pendant la fenêtre critique ; 5) des phénomènes de neurogénèse, synaptogenèse et stabilisation sélective persistent, mais de manière plus limitée, chez l'adulte.

Le *formalisme* de l'évolution synaptique pendant la fenêtre critique est toujours :



Les transitions $L \rightarrow S$, $L \rightarrow D$ et $S \rightarrow L$, correspondent respectivement à la stabilisation, à la régression et à la labilisation des synapses composant le *graphe neuronal* ($C\Sigma$) (soma, synapse). Le *programme neuronal* qui inclut la connectivité maximale, les principaux stades du développement du réseau, les modalités de stabilisation des synapses labiles et les capacités d'intégration du neurone sont des expressions déterminées du programme génétique. L'*équation d'évolution* décrit l'évolution de la connectivité par le message total d'activités afférentes au soma postsynaptique pendant un intervalle de temps déterminé. Le développement de la « *singularité* » neuronale est réglé par l'activité du réseau *en formation* qui commande la stabilisation sélective d'une *distribution particulière* de contacts synaptiques parmi ceux présents au stade de la diversité maximale. Enfin (nouvelle proposition) une *amplification* terminale des voies sélectionnées peut se produire si l'activité stabilisante se maintient.

Le modèle a deux *applications majeures* :

1) l'*inscription* d'une distribution temporelle d'influx nerveux sous forme d'une trace stable qui peut être décrite en terme de géométrie synaptique.

2) Le phénomène de la *variabilité* suivant lequel le *même message entrant* peut sélectionner des *organisations connexionnelles différentes* mais conduire à une relation entrée-sortie identique, c'est-à-dire au même comportement de l'organisme et, cela, en dépit du caractère totalement déterministe du modèle.

Deux types de modèles alternatifs à celui de l'épigenèse par sélection ont été proposés :

1) *iméiste* : pour Chomsky les « organes mentaux » sont déterminés génétiquement et « propres à l'espèce » ; la « structure psychologique intrinsèque est riche

et diverse » ; le « stimulus est pauvre » ; toutefois le modèle ne rend pas compte simplement des effets critiques de l'expérience et de la créativité du langage.

2) *empiriste* : pour les associationnistes d'Aristote à Putnam, « tout ce qui est dans l'esprit fut auparavant dans les sens » et la pratique renforce les connexions (Loi de l'usage), l'oubli les affaiblit (Loi de l'abandon) ; « l'environnement est structuré » et « guide le développement » (Qartz & Sejnovsky) (Lamarckisme neuronal) ; mais le modèle ne prend pas suffisamment en considération l'importance d'une « enveloppe génétique » dans l'acquisition du langage.

Le modèle général de *sélection synaptique* s'est enrichi de mécanismes moléculaires plausibles faisant intervenir soit des *facteurs de croissance*, soit des *mécanismes d'inhibition*.

Gouzé et collègues ont proposé l'idée d'une compétition pour un signal rétrograde, facteur trophique produit en quantité limitée par la cellule postsynaptique et capturé de manière active par les terminaisons nerveuses en compétition. Dans ce sens, Maffei a montré que le New Growth Factor administré pendant la période critique de privation sensorielle réduit l'effet de celle-ci sur le développement de la dominance oculaire dans le cortex cérébral.

Les réseaux de neurones corticaux incluent des interneurons inhibiteurs gabaergiques simultanément avec les neurones excitateurs. L'agoniste gabaergique muscimol reverse l'effet de la privation sensorielle d'un œil sur la sélectivité des neurones du cortex cérébral. Dans ce sens, la mutation de la décarboxylase de l'acide glutamique, qui intervient dans la synthèse du GABA, entraîne une diminution de l'effet de la privation sensorielle d'un œil sur le développement du cortex cérébral.

Enfin, l'analyse détaillée par imagerie fMRI et stimulation magnétique transcrânienne de l'acquisition de *la lecture du Braille par les aveugles nés* révèle : 1) un accroissement de la représentation somato sensorielle de la main qui sait lire et 2) une activation occipitale des aires visuelles primaires et secondaires qui ne reçoivent aucun stimulus visuel chez l'aveugle né. Le cortex visuel se trouve ainsi recruté pour des tâches tactiles spatiales, en l'absence de stimulation visuelle. De plus, la stimulation transcrânienne interfère avec la lecture du Braille : le sujet devient incapable de dire si le texte a un sens ou pas. Le modèle le plus simple qui rende compte de ces résultats est que des connexions cortico-corticales existent à la naissance entre cortex somato sensoriel et cortex visuel et entre thalamus non visuel et cortex visuel. Chez l'aveugle né il y aurait, au cours du développement lors de l'acquisition du Braille, sélection et amplification de ces voies au bénéfice de la perception tactile de l'écriture.

Neurosémantique

La fonction première du langage est de communiquer du sens, de transmettre l'expérience de notre monde intérieur ainsi que celle gagnée sur le monde extérieur à travers nos sens.

1) *Les cris d'alarme du cercopithèque*

Un premier exemple de communication linguistique élémentaire est offert par les vocalisations des *Cercopithecus aethiops* ? (Vervet Monkey) étudiées par Cheney & Seyfert (1990). Un premier type de communication est *le cri d'alarme* qui indique la présence d'un prédateur, communique une émotion et induit une réponse comportementale définie. On en distingue trois, caractéristiques respectivement : du léopard (les singes grimpent aux arbres), de l'aigle martial (les animaux regardent vers le ciel et se cachent dans les buissons), du serpent (les singes regardent vers le sol afin d'éviter la rencontre). Il y a synchronie des réponses, mais pas de vérification des réponses du groupe et pas d'intégration (ni empathie, ni imitation). Les vocalisations fonctionnent néanmoins comme signaux « sémantiques » ou représentationnels. Comme les mots chez l'homme, les vocalisations se réfèrent ou tiennent lieu d'un objet particulier de l'environnement (le prédateur) et stimulent l'apparition de cet objet dans la tête d'un congénère. Mais celui-ci n'est pas capable de le communiquer à d'autres membres du groupe en retour.

Les communautés de cercopithèques emploient un autre type de communication orale, plus élevé, les grognements (grunts). Ceux-ci se manifestent d'un subordonné à un dominant, d'un dominant à un subordonné, ou entre individus de groupes différents lorsque ceux-ci se déplacent dans un espace ouvert. Les grognements entraînent des changements d'orientation du regard, comme une « conversation » et semblent constituer les premiers signes de l'utilisation d'une communication verbale dans une situation sociale réciproque.

Le développement de la production des vocalisations ne fait pas intervenir d'apprentissage. Le bébé est « acoustiquement correct » dès sa naissance. Par contre une maturation importante se produit chez le jeune dans la relation entre le son et le sens. Les nouveaux-nés ne distinguent pas entre prédateurs et non prédateurs : ils répondent indifféremment à tout ce qui vole, aux animaux terrestres mais toujours aux serpents. Le bébé est prédisposé à grouper les diverses espèces en classes. Progressivement, il restreint ce répertoire aux espèces prédatrices, aigle couronné et aigle martial ou léopard. Cette *sélection* est associée au cri d'alarme formé par l'adulte *après* le cri d'alarme du juvénile. Ou bien il y a validation par le second cri et stabilisation. Ou bien, il n'y a pas validation par l'adulte et pas de sélection. Ces données sont, évidemment, en accord avec le modèle de stabilisation sélective.

2) *Neuropsychologie des sens*

Depuis Broca, les données de lésion apportent des informations essentielles à la compréhension des bases neurales du « sens ». Lichtheim, dès 1885, propose un modèle tripartite qui inclut, à côté du « centre des images motrices des mots » et du « centre des images auditives des mots », en d'autre terme des bases neurales du *signifiant* (ou representamen), un « *centre des concepts* » homologue

du *signifié* (ou interprétant) de de Saussure (ou Pierce). Une prédiction simple de ce modèle est l'existence de lésions qui affectent soit le centre des concepts lui-même, soit ses voies d'accès. En réalité, dès 1870, Finkelnburg décrit des patients incapables d'identifier des objets et de les utiliser. Il qualifie leur trouble d'*asymbolie*. Quelques années plus tard, Munk (1876) procède à l'ablation chez le chien des régions postérieures et supérieures du lobe occipital. Le chien « voit », il se déplace mais ne donne pas de signification à l'eau, aux aliments, aux dangers d'une flamme. Cette forme de « cécité psychique » ou mentale est reconnue par Lissauer en 1890 chez l'homme et qualifiée d'*agnosie*.

Sur la base de l'examen clinique systématique, de nombreux patients cérébro-lésés Mc Carthy et Warrington ont distingué trois catégories principales de troubles de la reconnaissance des objets :

1) Troubles de la discrimination sensorielle

Ces troubles se manifestent par des déficits d'acuité, de discrimination des formes ou des couleurs. Ils résultent de lésions du lobe occipital (droit/gauche) et de toute lésion entre œil et cerveau. Ils s'interprètent sur la base de la dissociation des voies intervenant dans l'analyse parallèle de la vision des objets.

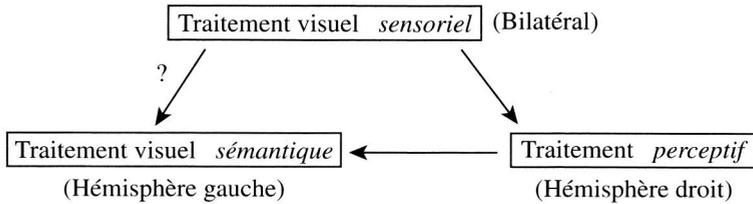
2) Troubles de la perception des objets

Ces troubles affectent la reconnaissance d'un objet sous toutes ses formes, ses orientations, quel que soit l'éclairage ou le contexte. Les tests employés sont des figures superposées d'objets, des dessins progressivement dégradés, des vues « inhabituelles », « en raccourci ». Ils sont dus à des lésions de l'hémisphère droit, principalement du lobe pariétal. Il n'y a pas de déficit dans la reconnaissance et la dénomination des objets sous un angle conventionnel mais la *catégorisation perceptive* des objets est désorganisée. L'hypothèse de Warrington et James est que la lésion perturbe le rappel de la représentation mémorisée des objets du fait du nombre insuffisant de traits visuels distinctifs stockés pour former un percept cohérent et permettre une spécification complète du stimulus. La mise à l'épreuve d'« hypothèses de sens » sur l'objet perçu s'effectuerait de manière inadéquate (voire la reconnaissance des images ambiguës et la contribution du cortex pré-frontal dans des expériences de Logothétis).

3) Troubles de la signification des objets (agnosie associative)

Dès 1971, Rubens et Benton ont décrit des patients chez lesquels l'assignation d'une signification à un objet reconnu est perturbée. Le patient soit dessine une locomotive ou décrit un stéthoscope, mais est incapable de dire comment elle fonctionne ou à quoi ça sert. Taylor & Warrington (1971) ont développé un test d'appariement visuel d'objets d'apparence différente mais de fonction semblable (ou différente) qui permet de diagnostiquer ce déficit. Ce déficit peut toucher des connaissances partielles sans affecter le classement d'un stimulus visuel en grandes classes d'appartenances (par exemple mammifère, insecte, oiseau) ou

par exemple d'appartenance à des catégories supérieures, si l'animal vit en dehors du pays, s'il est féroce ou pas... Certaines lésions peuvent affecter sélectivement la reconnaissance de certaines catégories d'objets et pas d'autres. Nielsen, dès 1937, a décrit des patients qui présentaient des déficits dans la reconnaissance des *êtres vivants* mais conservent la reconnaissance des objets inanimés. Ces agnosies associatives (Warrington et Shallice, 1984) résultent de lésions de l'hémisphère gauche (carrefour du lobe temporal et du lobe occipital). Mc Carthy et Warrington (1990) ont proposé le schéma tripartite suivant qui distingue les bases neurales de la sensation, de la perception et de la signification.



Ces auteurs suggèrent l'existence de territoires cérébraux spécialisés dans le stockage des connaissances spécifiques et organisés en base de connaissance à la fois distribuée, hiérarchique et parallèle.

4) Compréhension de la parole : une approche multilinguistique

Mazoyer et collègues (1993) se sont intéressés à l'imagerie PET (injection de $H_2 O_{15}$) des bases neurales de la compréhension du langage chez des sujets monolingues (francophones) auxquels on fait entendre des enregistrements en français (compris) ou en tamoul (pas compris). Les 5 conditions et résultats corrélatifs sont les suivants : 1) histoire en tamoul : seules les circonvolutions temporales supérieures gauche et droite (auditives) s'activent ; 2) listes de phrases avec des pseudomots ou 3) avec des anomalies sémantiques : les circonvolutions temporales supérieures gauche et droite s'activent auxquelles s'ajoutent les pôles temporaux gauche et droit ; 4) liste de mots en français : il y a activation des circonvolutions temporales supérieures gauche et droite *et* de la circonvolution frontale inférieure gauche ; 5) histoire en français : l'activation est maximale ; l'activation de l'hémisphère droit se manifeste seulement au niveau des circonvolutions temporales supérieures et du pôle temporal, par contre, au niveau de l'hémisphère gauche on trouve l'activation du cortex temporal (supérieur, moyen) et du pôle temporal, de la circonvolution frontale inférieure (Broca) et préfrontale supérieure (aire 8). La compréhension, comme son étymologie l'indique, « prendre ensemble », engage, simultanément, plusieurs aires du cortex cérébral et tout particulièrement du cortex préfrontal alors que l'absence de compréhension d'une langue étrangère ne s'accompagne que de l'activation, beaucoup plus limitée, des aires auditives. L'analyse lexicale (liste de mots en français) engage l'aire de Broca en plus des aires auditives. L'analyse conceptuelle, syntactique

et prosodique entraîne en plus l'activation d'aires préfrontales. Des difficultés syntaxiques croissantes mettent à contribution des « quantités » de plus en plus importantes de tissu activé dans les régions temporale et frontale gauche. Il existe, sans ambiguïté, des corrélats neuronaux de la compréhension du langage.

Des mots et des choses

Imagerie cérébrale du sens

La mise en évidence des structures cérébrales engagées dans le stockage d'un « sens » particulier se situe au cœur de la compréhension des bases neurales du signe linguistique, et tout particulièrement du signifié. L'imagerie cérébrale ouvre plusieurs voies de recherche de première importance :

1) *Anatomie sémantique commune* à plusieurs modalités d'accès

La question est simple. Est-il possible de mettre en évidence des activités cérébrales communes, et caractéristiques d'un même sens — donc d'un signifié — quelle que soit la modalité sensorielle d'accès — donc le type de signifiant : images, mots entendus, mots lus ? Vandenberghe, Frackowiak et leurs collègues (1996) ont examiné l'imagerie cérébrale PET de sujets soumis à deux tâches sémantiques simples : 1) la comparaison d'images d'objets aux mots écrits qui les représentent ; 2) la mise en correspondance d'images de tailles différentes d'un même objet à des mots écrits également de tailles différentes. Les auteurs ont distingué trois types de « géographie cérébrale » : 1) les distributions d'activations propres aux *modalités particulières* d'accès au sens et typiquement non sémantique (pariétal inférieur gauche pour les mots et sillon occipital moyen droit pour les images) ; 2) les activations d'un réseau *sémantique commun* aux mots et aux images pour une activation sémantique particulière (circonvolutions occipitale supérieure gauche, temporale inférieure et moyenne gauche, frontale inférieure gauche) ; 3) les activations propres à une tâche sémantique particulière.

Une expérience similaire a été réalisée par Friston et collègues (1998) sur des sujets aveugles (de naissance et tardifs) et des sujets sans handicap. Ils comparent les images cérébrales obtenues chez ces trois types de sujets soit tactilement, soit visuellement, avec des mots écrits, soit ayant un sens (pomme, justice) soit dépourvus de sens. Une activation commune « multimodale » est obtenue au niveau de l'aire 37 chez ces trois types de sujets (Broca). Cette aire est-elle le lieu de stockage du contenu sémantique ou, au contraire, donne-t-elle seulement accès à des territoires proprement lexicaux (Damasio) ?

La reconnaissance d'un visage connu *et* l'assignation d'un nom propre à ce visage offre un système expérimental particulièrement adéquat pour distinguer entre traitement pré-sémantique suivant des modalités différentes du codage de l'identité de la personne concernée. Gorno Tempini, Frackowiack et collègues (1998) ont réussi à distinguer par l'imagerie trois systèmes de traitement dis-

tincts : 1) les régions engagées dans l'analyse perceptuelle, pré-sémantique, des visages (circonvolutions fusiformes bilatérales et linguale droite) ; 2) les régions engagées dans l'analyse des mots (cortex temporal gauche) ; 3) le système sémantique commun où se trouve stockée la connaissance de l'identité personnelle (cortex temporal, frontal, aire polaire).

2) Anatomie sémantique différentielle

S'il existe des territoires sémantiques communs pour *une* catégorie sémantique particulière, on doit s'attendre à ce que des territoires distincts soient engagés dans des catégories sémantiques différentes. On sait que des lésions discrètes du lobe temporal sont susceptibles d'entraîner des déficits spécifiques de reconnaissance des visages, d'animaux, et d'instruments (inanimés). Alex Martin et ses collègues (voir Chao et collègues, 1999) ont montré par imagerie PET que des territoires corticaux distincts sont activés par la présentation d'images d'animaux et d'images d'outils, le contrôle étant effectué avec des images non sens et des images de bruit. La présentation d'outils entraîne l'activation du lobe temporal gauche mais surtout, en relation avec leur usage, l'activation du cortex prémoteur gauche (mouvements imaginés avec la main droite ?). Des territoires distincts sont engagés par la présentation d'animaux, en particulier le cortex occipital gauche (en relation avec la complexité des images ?).

Chao et collègues (1991) ont utilisé la résonance magnétique fonctionnelle dans plusieurs tâches de vision, d'appariement, de dénomination, de lecture lors de la présentation respective d'outils (marteau), de maison, d'animal (dromadaire), de visage (enfant).

Une différence majeure s'observe entre êtres vivants (animaux et visages) qui provoquent l'activation différentielle de la circonvolution fusiforme *latérale* et objets inanimés (maison, outil) qui activent préférentiellement la circonvolution fusiforme *médiane*. Une analyse plus fine effectuée, de manière comparative, au niveau des circonvolutions fusiformes latérale et médiane, du sillon temporal supérieur et de la circonvolution temporale moyenne révèle une mobilisation différentielle quantitative de ces différents territoires en fonction de la catégorie et, cela, quel que soit le mode de stimulation. L'hypothèse la plus plausible est qu'il y a modélisation d'une « constellation » de territoires correspondant aux différents traits sémantiques caractéristiques du *sens* considéré. Selon Allport (1985), le sens du mot téléphone mobiliserait, simultanément, des territoires concernés par la forme (visuel), la préhension (tactile et cinesthésique), l'action (moteur) et, bien entendu, l'audition et la parole. Autre exemple, le mot kangourou, animal de couleur brune mobiliserait en plus des aires activées par les animaux, les aires activées par la perception des couleurs, et, également, comment les kangourous sautent plutôt que galopent, les aires activées par la perception du mouvement.

3) Affects associés aux objets

Les cris d'alarme des Cercopithèques provoquent une réponse émotionnelle qui signale le danger aux membres du groupe et entraîne un comportement d'évitement approprié. De même, la reconnaissance d'expressions variées du visage s'accompagne de distributions d'activations cérébrales caractéristiques, comme celle de l'amygdale pour la peur. De même, des mots menaçant (persécution, assassinat, fusil, couteau, poison...) comparés avec des mots neutres (roue, invention, cercle, modéré, plastique...), entraînent une activation bilatérale de l'hippocampe ainsi que des circonvolutions linguale (BA19) et parahippocampique postérieure (BA30) gauche engagée pour les tâches de mémoire.

Le cours de l'année 2001 sera consacré à la mise en relation, par l'apprentissage, des traits sémantiques avec les nœuds lexicaux (mots), eux-mêmes compris de segments phonologiques (syllabes). Il sera discuté comment les « jeux de langage » interviennent dans cette mise en correspondance.

J.-P. C.

SÉMINAIRES

Bases neurales de la mémoire de travail

- 13 mars, A. BADDELEY : Working memory.
- 20 mars, D. BOUSSAOUZ : Les bases neurales de la mémoire du savoir-faire.
- 27 mars, F. EUSTACHE : Neuroanatomie fonctionnelle comparée de la mémoire de travail et de la mémoire épisodique.
- 17 avril, D. E. SHULZ : Contexte et rappel de mémoire chez les mammifères.
- 15 mai, F. VARELA : Synchronie neuronale et mémoire de travail.
- 29 mai, R. JAFFARD : Mémoire de référence et mémoire de travail chez l'animal.
- 5 juin, S. LAROCHE : Biologie moléculaire des traces de mémoire chez les mammifères.

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

1) *Différences structurales entre les deux sites de liaison des ligands nicotiques du récepteur de Torpille étudié par spectroscopie de fluorescence résolue en temps* [Collaboration avec Fabienne Mérola, LURE] (Martinez, Corringer, Edelstein, Changeux et Mérola, Biochemistry, 2000)

Les premiers travaux biochimiques sur le récepteur de l'acétylcholine (nAChR) de *Torpedo marmorata* et du muscle squelettique des vertébrés supérieurs ont révélé que l'oligomère $\alpha 2\beta\gamma\delta$ porte deux sites de liaison pour les agonistes

nicotiniques qui ne sont pas équivalents et qui se situent à l'interface entre les sous-unités α/δ et α/γ (rev. Changeux & Edelstein, 1998). Cette année, ces sites ont été caractérisés par fluorescence résolue en temps avec l'agoniste nicotinique partiel dansyl-C6-choline (DnsCho) (voir Heidmann & Changeux, 1979). La distribution des temps de vie du DnsCho lié au récepteur solubilisé en détergent montre une signature caractéristique, avec quatre composants séparables à 0.2 ns, 1.8 ns, 7.2 ns et 18.3 ns, respectivement. La compétition avec la d-tubocurarine, antagoniste connu pour se lier d'une manière préférentielle au site α/γ (Pedersen & Cohen, 1990 ; Hann et coll. 1994 ; Kreinkamp et coll. 1994), entraîne un changement substantiel de cette signature, associé avec une forte diminution du temps moyen de fluorescence. La comparaison avec d'autres antagonistes compétitifs, comme l' α -conotoxine M1 (Hann et coll. 1994) et l' α -bungarotoxine (Weber & Changeux, 1974) démontre que le DnsCho se fixe avec une affinité semblable à ces deux sites, mais que le micro-environnement de la sonde est différent pour chacun des sites. En utilisant un modèle avec deux sites distincts, et sur la base de constantes d'équilibre déjà publiées pour décrire l'antagonisme compétitif entre la d-tubocurarine et le DnsCho, une description satisfaisante des changements de temps de vie de fluorescence a été obtenue. De même, les paramètres de fluorescence caractéristiques du marqueur lié à chaque type de site sont proposés. Cette analyse montre que le DnsCho lié au site α/δ est principalement associé avec un temps de vie de 8.7 ns, alors que le temps de vie est de 20.2 ns au site α/γ . Donc l'hétérogénéité de fluorescence observée résulte, essentiellement, de différences de structure entre les deux sites de liaison (Martinez et coll. 2000). Cette signature pourrait être utilisée pour identifier la liaison différentielle de ligands compétitifs de pharmacologie inconnue sur chacun de ces deux sites.

2) *Éléments N-terminaux de la sous-unité β rendant compte des cinétiques de désensibilisation des récepteurs nicotiniques neuronaux de l'acétylcholine* [Collaboration avec Daniel et Sonia Bertrand, Centre Médical Universitaire de Genève] (S. Bohler, S. Gay, S. Bertrand, P.J. Corringer, S.J. Edelstein, J.P. Changeux & D. Bertrand, 2000)

La désensibilisation est une propriété moléculaire caractéristique des récepteurs canaux qui contribue à la régulation à court terme de leur réponse ionique au neurotransmetteur. Les cinétiques et l'amplitude de la désensibilisation, en général, varient avec la composition en sous-unités des oligomères de récepteurs. Typiquement, l'échange de la sous-unité $\beta 4$ par la sous-unité $\beta 2$ dans des récepteurs neuronaux de l'acétylcholine contenant la sous-unité $\alpha 3$ exprimés dans l'oocyte de *Xenope*, entraîne une augmentation importante, à la fois de la composante rapide de désensibilisation et du niveau d'équilibre des récepteurs désensibilisés après incubation prolongée avec de l'acétylcholine. La construction systématique de chimères entre les sous-unités $\beta 2$ et $\beta 4$ a révélé que la désensibilisation rapide est conférée aux récepteurs $\alpha 3\beta 4$ par l'insertion des résidus $\beta 2$ 1-42, 72-89 et 96-212, dans la séquence $\beta 4$, rendant compte, respectivement, de

60 %, 70 % et 75 % de la désensibilisation rapide. La désensibilisation lente, au contraire, n'est conférée par aucun de ces fragments et requiert l'intégralité du domaine N-terminal de la sous-unité β_4 . La fraction des récepteurs qui sont désensibilisés après incubation prolongée avec l'acétylcholine est augmentée par les mêmes segments que ceux qui causent la désensibilisation rapide (portions β_2 1-95 et 96-212), tandis que la réduction de cette fraction requiert le domaine N-terminal de la sous-unité β_4 dans son intégralité. D'après ces résultats, la désensibilisation lente apparaît comme une propriété complexe qui est obtenue par des interactions multiples. La modification de chacune d'elles fait retourner le récepteur dans les conditions de désensibilisation rapide. Un modèle allostérique à 4 états rend compte de ces changements et suggère que des désensibilisations rapides conférées par les résidus 72-89 modifient spécifiquement la constante d'isomérisation L entre états actifs et états désensibilisés rapides du récepteur.

3) *Peptides synthétiques répriment la myasthénie expérimentale auto-immune* [Collaboration avec Michael Sela, Immunologie, Weizmann Institute, Israël] (Paas-Rozner, Dayan, Paas, Changeux, Wirguin, Sela, Mozes, 2000)

La myasthénie grave (MG) et la myasthénie expérimentale auto-immune (EAMG) sont des maladies auto-immune soumises à la régulation par les cellules T, et engageant des anticorps circulants (Drachman, 1994). L'auto-antigène principal dans la MG est le nAChR lui-même (Patrick and Lindstrom, 1973). Deux peptides qui représentent des séquences de la sous-unité α humaine p195-212 et p259-271 ont été précédemment démontrés comme épitopes immunodominants des cellules T chez les patients MG, de même que chez les souris SJL et BALB/c (Brocke et coll. 1988). Un analogue double (nommé Lys-262-Ala 207) composé de l'arrangement en tandem de deux séquences d'acides aminés analogues p195-212 et p259-271 entraîne l'inhibition *in vitro* et *in vivo* des réponses auto-immunes associées à MG (Katz-Lévy et coll. 1997 ; Zisman et coll. 1996). D'autre part, l'analogue double peut aussi réprimer les manifestations myasthénogéniques chez la souris dans le cas de l'EAMG induite par une inoculation de lignées de cellules T pathogéniques (Zisman et coll. 1996).

Cette année, (Paas-Rozner et coll. 2000), la capacité de l'analogue double pour traiter l'EAMG induite par le récepteur natif de Torpille dans des souris susceptibles C57BL/6 a été évaluée. Les souris qui ont été diagnostiquées comme possédant les symptômes cliniques de EAMG ont été traitées par l'analogue double administré par voie orale (500 μ g par souris, trois fois par semaine, pendant 5 à 8 semaines). Le traitement avec analogue double réprime les manifestations cliniques du développement de la maladie, comme en témoignent les échelles cliniques, la force de saisie et l'électromyographie. Les effets de l'EAMG clinique sont corrélés avec une production réduite d'anticorps anti-récepteur ainsi que d'une diminution de la sécrétion de IL-2 et, de manière plus importante encore, INF γ , en réponse à la stimulation par le récepteur de l'acétylcholine. Donc, l'analogue double est un immunomodulateur efficace des

souris EAMG et pourrait avoir un potentiel thérapeutique spécifique pour MG (Paas-Rozner et coll. 2000).

4) *Nouvelle phosphorylation spécifique par le triphosphate de thiamine de la protéine 43K-rapsyn associée au récepteur de l'acétylcholine* [Collaboration avec Lucien Bettendorff, Université de Liège, Belgique] (Nghiem, Bettendorff & Changeux, 2000)

La protéine 43K rapsyn est une protéine périphérique membranaire associée de manière spécifique avec le nAChR présent dans la membrane postsynaptique de la jonction neuromusculaire et dans l'électrocyte (Nghiem et Changeux, 1993). Cette protéine joue un rôle essentiel dans l'aggrégation du nAChR (Gautam et coll. 1995). *Cette année*, nous avons démontré (Nghiem et coll. 2000) que la protéine 43K rapsyn peut être phosphorylée de manière spécifique par une (ou des) nouvelle(s) kinase(s) endogène(s) présente(s) dans l'électrocyte de Torpille et qui utilisent le triphosphate de thiamine (TTP) comme donneur de phosphate. En présence de magnésium et de $\gamma^{32}\text{P}$ -TTP, la protéine 43K rapsyn est spécifiquement phosphorylée avec une incorporation demi maximum de P_{32} à 5-25 μM de TTP. La présence de TTP dans le cytosol et de la protéine 43K rapsyn sur la face cytoplasmique de la membrane postsynaptique, ainsi que l'existence d'une phosphorylation TTP-dépendante de cette protéine, sans addition d'exokinase, suggère que cette phosphorylation nouvelle peut avoir lieu *in vivo*. D'autre part, l'analyse des phospho-amino acides et de leur stabilité chimique suggère que les résidus phosphorylés sont principalement des histidines. L'inhibition de la phosphorylation par le zinc suggère un contrôle possible de la phosphorylation de la 43K rapsyn par son domaine de doigt de zinc. La (ou les) kinase(s) endogène(s) présente(s) dans les membranes de cerveau de rongeur peut (peuvent) aussi utiliser la $\gamma^{32}\text{P}$ -TTP comme donneur de phosphate. L'utilisation du TTP comme phosphodonneur appartenant à la famille de la thiamine et non pas à la famille des purines triphosphates classiques (ATP, GTP), représente une nouvelle voie de phosphorylation possible importante pour les protéines synaptiques (Nghiem et coll. 2000).

5) *Diversité et distribution des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine dans les neurones du locus ceruleus* (Léna, de Kerchove d'Exaerde, Cordero-Erausquin, Le Novère, Arroyo-Jimenez & Changeux, 1999)

Les neurones du *locus ceruleus* sont responsables de l'essentiel de l'innervation noradrénergique du cerveau et la nicotine potentialise la libération de noradrénaline des terminaisons noradrénergiques (Aston-Jones et coll. 1996). *Cette année* (Léna et coll. 1999), nous avons étudié la diversité et la distribution subcellulaire des nAChR présents dans le *locus ceruleus*, à la fois : 1) au niveau des somas en combinant la PCR au niveau d'une seule cellule avec la caractérisation électrophysiologique et 2) au niveau des terminaisons nerveuses en mesurant l'efflux de noradrénaline (voir Wonnacott, 1997). La proportion de neurones du *locus ceruleus* qui exprime des mRNAs de sous-unités nicotiniques varie entre 100 %

($\beta 2$) et 3 % ($\alpha 2$). Néanmoins, deux populations de neurones peuvent être distinguées sur la base de la distribution des mRNAs nicotiques exprimés et des propriétés électrophysiologiques. Une population (type A) de petites cellules exprime systématiquement $\alpha 3$ et $\beta 4$ (et souvent $\alpha 6$, $\beta 3$, $\alpha 5$, $\alpha 4$) et les agonistes nicotiques stimulent des courants importants dans l'ordre cytosine > nicotine. Une autre population (type B) de cellules avec un soma de grande taille ne contient ni les mRNAs $\alpha 3$ et $\beta 4$, mais systématiquement, $\alpha 6$ et $\beta 3$ (et souvent $\alpha 4$). Elle répond à des agonistes nicotiques dans l'ordre nicotine > cytosine. La modulation nicotique de la libération de la noradrénaline dans l'hippocampe montre un ordre nicotine > cytosine, ce qui suggère que les terminaisons noradrénergiques dans l'hippocampe ont pour origine les cellules de type B du *locus ceruleus*. En accord avec cette conclusion, le marquage immunocytochimique montre que la sous-unité $\beta 3$ est présente dans les terminaisons hippocampiques. L'hétérooligomère ($\alpha 4$) $\alpha 6\beta 3\beta 2$ se comporte donc comme le principal régulateur nicotinique des voies céruleo-hippocampiques (Léna et coll. 1999).

6) *Mobilisation différentielle du calcium par deux types de l'oligomère de récepteur nicotinique dans la substantia nigra mise en évidence chez les souris knock-out* [Collaboration avec Henri Korn, Institut Pasteur] (Tsuneki, Léna, Korn & Changeux, 2000)

Les nAChR sont exprimés dans les systèmes dopaminergiques mésencéphaliques ascendants qui sont la cible de nombreuses drogues créant la dépendance (Le Novère et coll. 1996). Cette année, nous avons mesuré les niveaux de calcium intracellulaires par imagerie fura-2 dans la *substantia nigra pars compacta* de coupes de cerveau de souris, et examiné l'influence de la nicotine sur les niveaux de calcium chez des souris contrôles et manquant de sous-unité $\beta 2$ (Picciotto et coll. 1995, 1998). Dans les cellules contrôles, la superfusion avec la nicotine (10-100 μM) entraîne une augmentation de longue durée du niveau de calcium intracellulaire qui dépend du niveau de calcium extracellulaire. Cette réponse nicotinique a été trouvée presque complètement absente chez les souris $\beta 2^{-/-}$, laissant une petite réponse résiduelle à une forte concentration (100 μM) de nicotine. Cette réponse résiduelle est inhibée par la méthyllycaconitine, un antagoniste sélectif du récepteur contenant la sous-unité $\alpha 7$ (Palma et coll. 1996). D'autre part, l'agoniste sélectif de la sous-unité $\alpha 7$, la choline (10 mM) (Alkonon et coll. 1999) entraîne un accroissement sensible à la méthyllycaconitine des niveaux de calcium intracellulaires, à la fois chez la souris sauvage et chez la souris mutante $\beta 2^{-/-}$ (Bertrand et coll. 1993). La mobilisation du calcium entraîné par la nicotine est réduite par la tétródotoxine, inhibiteur du canal sodium et par les inhibiteurs des canaux calcium de type T, tandis que l'accroissement de calcium provoqué par la choline a été trouvé insensible à la tétródotoxine. Ni la nicotine, ni la choline ne produisent d'accroissement du calcium intracellulaire après exposition prolongée au dantrolène qui bloque la libération de calcium des stocks intracellulaires. Ces résultats démontrent que dans les neurones dopaminergiques nigraux, la nicotine stimule la mobilisation du calcium via deux méca-

nismes distincts : soit par l'activation du nAChR contenant la sous-unité $\beta 2$ (avec les canaux calciques de type T), soit par l'activation de nAChR contenant la sous-unité $\alpha 7$. L'influx de calcium initial dû à l'activation des nAChR est amplifié par le recrutement de stocks de calcium intracellulaire. Donc, la mobilisation du calcium intracellulaire pourrait contribuer, de manière plausible, aux effets des traitements à court et à long terme par la nicotine (Tsuneki et coll. 2000).

7) *Clonage et localisation des mRNAs codant pour les sous-unités du récepteur de l'acétylcholine dans le cerveau de Macaca mulatta* (Han, Le Novère, Zoli, Hill Jr, Champtiaux, Changeux, 2000)

Une cartographie systématique de la distribution des mRNAs messagers codant pour les diverses unités du nAChR a été entreprise avec le cerveau de *Macaca mulatta*. Des fragments contenant les segments transmembranaires MIII à MIV de toutes les sous-unités neuronales du nAChR de macaque ont été clonés. Ils montrent une grande identité (95 %) avec les sous-unités humaines correspondantes. Puis, des oligodeoxynucleotides ont été synthétisés pour des expériences d'hybridation *in situ*. Les signaux mRNA donnés par les sous-unités $\alpha 4$ et $\beta 2$ ont été trouvés très largement distribués dans le cerveau, mais plus intensément dans le thalamus et dans les cellules dopaminergiques du mésencéphale. La plupart des noyaux du cerveau de macaque montre des signaux $\alpha 4$ et $\beta 2$, à l'exception de quelques régions des noyaux gris centraux et des noyaux thalamiques réticulaires dénués de signal $\alpha 4$. Les mRNAs messagers $\alpha 6$ et $\beta 3$ ont été trouvés concentrés sélectivement dans la *substantia nigra* et dans l'*habenula* médiane. Les signaux les plus forts pour les mRNAs $\alpha 3$ ou $\beta 4$ ont été détectés dans l'épithalamus (*habenula* médiane et glande pinéale), tandis qu'aucun signal $\alpha 3$ ou $\beta 4$ spécifiques n'a été trouvé dans les noyaux dopaminergiques mésencéphaliques. Les signaux mRNA $\alpha 5$ et $\alpha 7$ ont été trouvés dans plusieurs aires cérébrales, qui incluent le cortex cérébral, le thalamus et la substance noire, bien qu'à un niveau inférieur à $\alpha 4$ et $\beta 2$. La distribution des mRNAs codant pour les sous-unités $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 6$, $\alpha 7$, $\beta 2$, $\beta 3$ et $\beta 4$ est très semblable chez le singe et dans le cerveau de rongeur. De manière surprenante, le signal mRNA $\alpha 2$ a été trouvé très largement distribué dans le cerveau de macaque à un niveau comparable à ceux d' $\alpha 4$ et $\beta 2$. Cette observation représente une différence principale entre les mRNA du cerveau de rongeurs et de macaques et suggère qu'à côté de l'oligomère contenant $\alpha 4\beta 2$, les récepteurs contenant $\alpha 2\beta 2$ constituent une isoforme principale du nAChR dans le cerveau de primate.

8) *La protéine nucléosomale Nap 112 contrôle la prolifération des précurseurs des cellules neuronales* [Collaboration avec Philippe Avner, Biologie Moléculaire, Institut Pasteur] (Rogner, Spyropoulos, Le Novère, Changeux & Avner, 2000)

Le gène Bpx lié au chromosome X et spécifique du cerveau code pour une protéine (Nap112) qui est très semblable aux protéines intervenant dans l'assemblage des nucléosomes (NAP) et SET. La délétion ciblée de ce gène produit une

léthalité embryonnaire à partir du milieu de la gestation chez la souris. Les embryons de chimères mutantes qui survivent montrent des déficits très étendus de l'ectoderme de surface qui se manifestent par la présence de tubes neuronaux ouverts et de cerveaux exposés semblables à ceux observés dans le cas de la *spina bifida* et de l'anencéphalie chez l'homme. Ces déficits sont mis en relation avec une surproduction des précurseurs des cellules neuronales. Les études d'expression protéique montrent que la protéine NAP1L2 se lie à la chromatine en condensation dans les cellules en division, après la phase S et dans les cellules en apoptose, mais reste cytoplasmique pendant la phase G1. NAP1L2 représente donc une classe de facteurs tissu-spécifique qui interagissent avec la chromatine pour régler la prolifération des cellules neuronales.

9) *Un modèle horloge et trace pour la formation des somites, spécialisation et polarisation* [Collaboration avec Lewis Wolpert, University College, London] (Kerszberg & Wolpert, 2000)

Des considérations théoriques sont présentées au sujet du processus initial de pré-organisation de l'embryon (pre-pattern) pendant la segmentation embryonnaire et en particulier lors de la formation des somites. Il est suggéré que la pré-organisation a la forme d'une onde spatiale stable, sinusoïdale (ou au moins périodique). L'onde périodique a pour origine un oscillateur (horloge) situé dans la région proliférative qui donne naissance aux cellules. Au moment où les cellules quittent la zone proliférative (ou un peu plus tard) l'état actuel de l'oscillation est enregistré et les cellules conservent cette trace pendant leur phase présomitique (avant la formation des somites et des frontières de ceux-ci). La trace laissée en arrière de la zone de progression apparaît sous la forme d'une onde spatiale sinusoïdale. D'autre part, on observe que les facteurs impliqués dans l'horloge de la zone en prolifération peuvent former des multimères, qui vont osciller avec une fréquence spatiale plus élevée et donc une longueur d'onde plus courte que les monomères. Si cette suggestion est correcte, ce phénomène rend compte des multiples longueurs d'ondes observées pendant la somitogénèse, ainsi que de la polarisation des somites en moitiés antérieure et postérieure. Par exemple, l'observation surprenante que l'expression de *her1* dans le poisson zèbre qui montre une longueur d'onde de deux somites est explicable par ce modèle.

PUBLICATIONS

1999 (fin)

Articles

— Diversity and distribution of nicotinic acetylcholine receptors in the *locus ceruleus* neurons. LENA, C., DE KERCHOVE D'EXAERDE, A., CORDERO-ERAUSQUIN, M., LE NOVÈRE, N., ARROYO-JIMENEZ, M.M. & CHANGEUX, J.P. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 96, 12126-12131.

Reviews

— Assessment of nicotinic acetylcholine receptor subunit contributions to nicotine self-administration in mutant mice. EPPING-JORDAN, M.P., PICCIOTTO, M.R., CHANGEUX, J.P. & MERLO-PICH, E. *Psychopharmacology* 147, 25-26.

— Morphogen propagation and action : towards molecular models. KERSZBERG, M. *Sem. Cell Dev. Biol.* Vol. 10, 297-302.

— Nicotinic receptor : a prototype of allosteric ligand-gated ion channels 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, volume 79, chapitre 9, pp. 171-188.

— The 43K protein or 43K-rapsyn protein. NGHIEM, H.O. *In* : « Guide book to Extracellular Matrix, Anchor and Adhesion Proteins », T. Kreis & Vale editors. Oxford University Press. pp. 67-71.

— Quelques remarques sur neurosciences et normativité éthique. CHANGEUX, J.P. *Annales d'Histoire et de Philosophie du Vivant*, Vol. 2, pp. 147-155. PUF.

2000

Articles

— Structural differences in the two agonist binding sites of the *Torpedo* nicotinic acetylcholine receptor revealed by time-resolved fluorescence spectroscopy. MARTINEZ, K.L., CORRINGER, P.J., EDELSTEIN, S.J., CHANGEUX, J.P. & MEROLA, F. *Biochemistry* 39, 6979-6990.

— How well can molecular modelling predict the crystal structure : the case of the ligand-binding domain of glutamate receptors. PAAS, Y., DEVILLERS-THIERY, A., TEICHBERG, V., CHANGEUX, J.P. & EISENSTEIN, M. *Trends Pharmacol.* 21, 87-92.

— N-terminal elements of the β -subunit accounting for desensitization kinetics of neuronal nicotinic receptors. BOHLER, S., GAY, S., BERTRAND, S., CORRINGER, P.J., EDELSTEIN, S., CHANGEUX, J.P. & BERTRAND, D. (en révision).

— Specific phosphorylation of *Torpedo* 43K rapsyn by endogenous kinase(s) involving thiamine triphosphate as the phosphate donor. NGHIEM, H.O., BETTENDORFF, L. & CHANGEUX, J.P. *FASEB J.* 14, 543-554.

— Localization of nAChR subunit mRNAs in the brain of *Macaca mulatta*. HAN, Z.Y., LE NOVÈRE, N., ZOLI, M., HILL, J.A., Jr., CHAMPTIAUX, N. & CHANGEUX, J.P. *Europ. J. Neurosci.* 12, 3664-3674.

— Calcium mobilization elicited by two types of nicotinic acetylcholine receptors in mouse *substantia nigra pars compacta*. TSUNEKI, H., LENA, C., KORN, H. & CHANGEUX, J.P. *Europ. J. Neurosci.* 12, 2475-2485.

— Oral administration of a dual analog of two myasthenogenic T cell epitopes down-regulates experimental autoimmune *myasthenia gravis* in mice. PAAS-ROZNER, M., DAYAN, M., PAAS, Y., CHANGEUX, J.P., WIRGUIN, I., SELA, M. & MOZES, E. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97, 2168-2173.

— Control of neurulation by the nucleosome assembly protein-1-like 2. ROGNER, U.C., SPYROPOULOS, D.D., LE NOVERE, N., CHANGEUX, J.P. & AVNER, P. Nature Genetics 25, 431-435.

— The survival of slow reproducers. KERSZBERG, M. J. Theor. Biol. 206, 81-89.

— A clock and trail model for somite formation, specialization and polarization. KERSZBERG, M. & WOLPERT, L. J. Theor. Biol. 205, 505-510.

Revues

— Reflections on the origins of the human brain. CHANGEUX, J.P. In : « The Newborn Brain ». Mark Hanson and Hugo Lagerkrantz editors (sous presse).

— A brief history of the nicotinic receptor. CHANGEUX, J.P. In : « Neuroscience : Exploring the Brain ». Bear, M., Connors, B. and Paradiso, M. eds, Lippincott, Williams & Wilkins Publisher (sous presse).

— Nicotinic receptors at the amino acid level. CORRINGER, P.J., LE NOVERE, N. & CHANGEUX, J.P. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 40, 431-458.

— Formation, elimination and stabilization of synapses in the primate cerebral cortex. BOURGEOIS, J.P., GOLDMAN-RAKIC, P.S. & RAKIC, P. In : « The New Cognitive Neurosciences ». Gazzaniga, M.S. editor. MIT Press. Cambridge Massachusetts, 2000, pp. 45-53.

— Nicotinic function : new perspectives from knockout mice. CORDERO-ERAUSQUIN, M., MARUBIO, L., KLINK, R. & CHANGEUX, J.P. Trends in Pharmacol. Sci. 21, 211-217.

— Nicotinic acetylcholine receptor knockout mice as animal models for studying receptor function. MARUBIO, L. & CHANGEUX, J.P. Eur. J. Pharmacol. 393, 113-121.

— Pharmacological and null mutation approaches reveal nicotinic receptor diversity. WHITEAKER, P., MARKS, M.J., GRADY, S.H., LU, Y., PICCIOTTO, M.R., CHANGEUX, J.P. & COLLINS, A. Europ. J. Pharmacol. 393, 123-135.

— Knock-out mice as animal models for studying nAChR function. MARUBIO, L. & CHANGEUX, J.P. In : « Neuronal Nicotinic Receptors ». Handbook of Experimental Pharmacology, Eds F. Clementi *et al.*, Springer-Verlag, Heidelberg. Chapter 20, pp. 525-535.

— Molecular characterization of the specificity of interactions of various neurotoxins on two distinct nicotinic acetylcholine receptors. SERVENT, D., ANTILDELBEKE, S., CORRINGER, P.J., CHANGEUX, J.P. & MENEZ, A. Europ. J. Pharmacol. 393, 197-204.

— Neuronal nicotinic acetylcholine receptors in development and aging. ZOLI, M. *In* : « Neuronal Nicotinic Receptors ». Handbook of Experimental Pharmacology, Éds F. Clementi *et al.*, Springer-Verlag, Heidelberg. Chapter 9 pp. 213-237.

— Distribution of cholinergic neurons in the mammalian brain with special reference to their relationship with neuronal nicotinic acetylcholine receptors. ZOLI, M. *In* : « Neuronal Nicotinic Receptors ». Handbook of Experimental Pharmacology, Éds F. Clementi *et al.*, Springer Verlag, Heidelberg, Chapter 2, pp. 13-26.

— Formation, elimination and stabilization of synapses in the primate cerebral cortex. BOURGEOIS, J.P., GOLDMAN-RAKIC, & RAKIC, P. *In* : « The new cognitive neurosciences ». The MIT Press, Cambridge, Massachusetts, London, England (Gazzaniga, M. ed.), 2000, pp. 45-53.

— Hierarchical neuronal modeling of cognitive functions : from synaptic transmission to the Tower of London. CHANGEUX, J.P. & DEHAENE, S. *Inter. J. Psychophysiology* 35, 179-187.

— Computational models of association cortex. GISIGER, T., DEHAENE, S. & CHANGEUX, J.P. *Current Opinion in Neurobiology* 10, 250-259.

— Un orchestre allostérique. CHANGEUX, J.P. *Médecine/sciences*, 16, 591-592.

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

Jean-Pierre CHANGEUX :

— 2 conférences, International Summer School « Molecular Mechanisms of Signal Transduction », Ile de Spetsai, Grèce, 12-20 août 1999.

— « Functional organization of the nicotinic acetylcholine receptor : a model for an allosteric membrane protein », 10th International Symposium on Chromatin Cell Biology, Bergen, Norvège, 23-24 août 1999.

— Conférence plénière « The nicotinic acetylcholine receptor and synaptic plasticity », The First International Conference on Control and Diseases of Sodium Dependent Transport Proteins and Ion Channels, Shizuoka, Japon, 25-28 août 1999.

— « Réflexions d'un neurobiologiste sur les fondements de l'éthique », 10^e Anniversaire de la Société Suisse d'Éthique Biomédicale, Lugano, Suisse, 2 septembre 1999.

— « Drugs : Use and Abuse », 2^e Symposium Gulbenkian « Neurosciences Cognitives : la Conscience », Fondation Calouste Gulbenkian, Lisbonne, Portugal, 6-7 septembre 1999.

— Conférence, 2^e Séminaire Gulbenkian « Science et Conscience », Couvent d'Arrabida, Portugal, 8 septembre 1999.

— Conférence plénière et *ECNP Lilly Neuroscience Award Lecture*, « The nicotinic acetylcholine receptor from electric organ to brain », 12th European College of Neuropsychopharmacology Congress, Londres, G.B., 21-23 septembre 1999.

— « The role of brain nicotinic receptors subunits investigated with mutant mice », Réunion « Neuronal nicotinic receptors : from structure to therapeutics », Venise, Italie 1^{er}-5 octobre 1999.

— *Distinguished Lecture Series* « The Good, the True, and the Beautiful : Provocations from the Brain Sciences », Harvard University, Mind/Brain/Behavior Initiative (MBB), Cambridge, U.S.A., 12-14 octobre 1999.

— « The Brain and the Mind », Symposium de la Fondation Gairdner à l'occasion de la Célébration du 40^e Anniversaire de la Fondation, Montréal, Canada, 17-20 octobre 1999.

— *Carl Friedrich von Siemens Foundation Lecture*, « Nicotine and its receptors : their role in Learning, Addiction and Analgesia », Fondation Carl Friedrich von Siemens, Munich, Allemagne, 27 octobre 1999.

— « Epigenesis of neural networks and cultural evolution », Symposium de la Fondation Fyssen « Évolution et Culture », Paris, 12-16 novembre 1999.

— « Brain nicotinic receptors and synaptic plasticity », Symposium « Molecular Dynamics of Cell Function », Saitama, Japon, 17-18 novembre 1999.

— Conférence dans le cadre du cycle « Basel Neurobiology Lecture », Friedrich Miescher-Institut, Bâle, Suisse, 24 novembre 1999.

— « Brain nicotinic receptors : structure and regulation, role in learning and reinforcement », 7^e Salon International Psychiatrie et Système Nerveux Central, Cité des Sciences et de l'Industrie, Paris, 25 novembre 1999.

— Conférence « Neuronal integration of molecular processes » et participation à une table-ronde, Conférence Internationale sur la Conscience, Commémoration du Centenaire de la publication d'un ouvrage de Ramon y Cajal, Saragosse, Espagne, 29 novembre-1^{er} décembre 1999.

— Conférence, Institut Pharmaceutique de l'Université de Bonn, Allemagne, 20 décembre 1999.

— « Nicotinic receptor and synaptic plasticity », 35th Winter Symposium, Klosters, Suisse, 17-18 janvier 2000.

— Conférence plénière, Annual Conference, Society for Research on Nicotine and Tobacco (SRNT), Washington, U.S.A., 18 février 2000.

— Conférence plénière « Molecular biology of the neuromuscular junction : implications for neuromuscular diseases », Congrès International « Myologie 2000 », Nice, 30 mars 2000.

— Conférence « Compartmentalized transcription of synaptic genes at the motor endplate » et Président de Session, Asilomar Conference Center, Monterey, U.S.A., 21-26 mai 2000.

— Conférence « Neuronal models of cognitive functions investigated with nicotinic receptor knock-out mice », Symposium « The dynamic brain : molecules, mathematics and the mind », Brown University, Providence, U.S.A., 31 mai-3 juin 2000.

— Conférence « Nicotinic receptors function in learning, reward and aging investigated with knock-out mice », École Normale Supérieure, Pise, Italie, 8 juin 2000.

— Conférence « models of consciousness » dans le cadre des « Altenberg Seminars in Theoretical Biology », Institut Lorenz, Vienne, Autriche, 14-15 juin 2000.

— « Nicotinic receptors and synaptic plasticity », 17^e Symposium Pasteur-Weizmann, Rehovot, Israël, 17-22 juin 2000.

— Allocution lors de la remise du Doctorat *Honoris Causa*, et Conférence sur « un modèle d'espace de travail conscient », Université de Montréal, Canada, 27-28 juin 2000.

Jean-Pierre BOURGEOIS :

— Conférence « Lectures biologiques des psychismes », Colloque interdisciplinaire « Comment se fabrique un esprit humain ? », Collège de France, 17 juin 2000.

Pierre-Jean CORRINGER :

— Conférence plénière « Functional architecture of the nicotinic acetylcholine receptor, the ACh binding site, the ion channel and the allosteric transitions », VI Simposio Sociedade Brasileira de Toxinologia, Sao Pedro, Brésil, 15-18 mars 2000.

Michel KERSZBERG :

— 2 conférences « The segregation of the germ line : theoretical considerations », « Theoretical models for cell adhesion and movement », et co-organisateur, Réunion « Origins of Multicellular Life », Collegium Budapest, Hongrie, 15-19 juin 1999.

— Conférence « Neural modelling of mental effort », Centre de Recherches de Jülich, Allemagne, 25 mai 2000.

Lisa MARUBIO :

— Conférence « Reduced nicotine-elicited antinociception in mice lacking neuronal nicotinic receptor subunits », 29th Annual Meeting, Society for Neuroscience, Miami Beach, Floride, U.S.A., 23-28 octobre 1999.

— Conférence « Reduced nicotine-elicited antinociception in mice lacking neuronal nicotinic receptor subunits », Workshop « The molecules of pain : molecular approaches to pain research », Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones, Madrid, Espagne, 28 février-1^{er} mars 2000.

DISTINCTIONS

Jean-Pierre CHANGEUX :

- *ECNP Lilly Neuroscience Award*, Londres, G.B., septembre 1999.
- *Distinguished Lecture Series Mind/Brain/Behavior Initiative (MBB)*, Harvard University, Cambridge, U.S.A., octobre 1999.
- *Carl Friedrich von Siemens Foundation Lecture*, Munich, Allemagne, octobre 1999.
- *Langley Award for Basic Research on Nicotine and Tobacco*, Washington, U.S.A., février 2000.
- Doctorat *Honoris Causa*, Université de Montréal, Canada, juin 2000.