

Communications cellulaires

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

ÉPIGENÈSE NEURONALE ET JEUX DE LANGAGES

Le Cours de l'année 2001 intitulé « *Épigenèse neuronale et jeux de langage* » a été l'occasion d'une réflexion sur les relations entre neurosciences et langage. Il poursuit et étend le propos du cours de l'année 2000 sur « *Épigenèse neuronale du signe linguistique* ». Dans les deux cas, le problème est de tenter de faire la part entre ce qui relève de « l'enveloppe génétique » propre à l'espèce et qui fait que l'homme n'est pas un singe, et « l'épigenèse » qui se superpose à l'action des gènes et contribue, en particulier, à la diversité des langues par l'apprentissage, principalement au cours du développement.

I. Le génome humain

Le Cours a débuté par l'analyse des deux publications parues dans les livraisons de Nature et de Science des 15 et 16 Février 2001, qui révèlent les données de séquence initiales (encore incomplètes) du génome humain. La « nature humaine » se trouve enfin déposée *in silico* sous la forme de séquences nucléiques. Les deux équipes en compétition (de 250 à 300 personnes chacune) rapportent des résultats similaires, avec, néanmoins, des différences substantielles. Ils font suite à des travaux antérieurs de séquençage complet de génomes d'organismes unicellulaires comme le colibacille ou la levure (1996), puis multicellulaires, comme le ver (*Caenorhabditis elegans*, 1998), la mouche (*Drosophila melanogaster*, 2000), une plante à fleur (*Arabidopsis thaliana*, 2000). Une analyse comparative de ces génomes peut désormais être établie.

La **taille** de ces génomes s'accroît de 4,7 millions de bases (Mb) pour *E. coli*, à 13,5 Mb pour *S. cerevisiae*, à 100 Mb pour *Caenorhabditis*, à 165 Mb pour *Drosophila*, et à 2 910 Mb pour *Homo sapiens*. Chez les plantes, la taille du génome varie de 120 Mb (*Arabidopsis*), 2 500 Mb (maïs) à 16 000 Mb (blé). Par contre, le **nombre de gènes** évolue dans de moindres proportions : de 4 100

(colibacille) à 6 144 (levure), à 13 338 (*Drosophile*), à 18 266 (vers), 25 706 (*Arabidopsis*), enfin à 32-39 000 (Homme). Le nombre exact de gènes codant pour des séquences protéiques chez l'homme est encore incertain : 32 000 pour le Consortium international, 39 114 pour *Celera* (Craig Venter). Ces valeurs sont plus faibles que celles suggérées précédemment par W. Gilbert et d'autres biologistes moléculaires qu'ils estimaient de l'ordre de 100 000. Le pourcentage de bases occupé par les gènes varie de 25,5 à 37,8 % ; pour les séquences codantes, ou *exons*, de 1,1 à 1,4 % ; pour les *introns*, de 24,4 à 36,4 % et pour les *séquences intergéniques*, de 74,5 à 63,5 %. Une très faible fraction, moins de 1,5 %, des séquences de l'ADN du génome humain, code effectivement pour des séquences protéiques.

Les séquences non codantes, les plus abondantes, consistent en *séquences répétées* (environ 50 % du génome) : transposons, pseudogènes, séquences répétées simples (An, CAn, CGGn), duplications segmentales (10-300 Kb copiées d'une région du génome à l'autre), séquences répétées en tandem (centromères, télomères, gènes ribosomiaux). Pour les auteurs du Consortium, ces séquences répétées ne sont pas des « déchets », mais une source extraordinaire d'information : marqueurs passifs de l'histoire paléontologique, et agents actifs dans les changements de forme du génome (réarrangements ectopiques, création de nouveaux gènes, modification et réorganisation de gènes existants, modulation du contenu en GC). Par exemple : le chromosome Y, d'origine récente, présente un taux de mutation très élevé ; d'autre part, il existe environ 47 gènes issus de rétro-transposition dans le génome humain ; enfin, des duplications inter- ou intra-chromosomiques causent des maladies génétiques chez l'homme (*adrenoleukodystrophie*, ou maladie de Charcot-Marie-Tooth) ; enfin l'activité transposon très efficace dans la lignée humaine il y a 150-80 M d'années, s'est arrêtée depuis 50 M d'années ; un seul transposon est intervenu dans le génome humain depuis la divergence avec les chimpanzés et n'est même pas partagé par tous les humains ; enfin, 10 pour 100 des mutations résultent de transpositions chez la souris alors que ce n'est le cas que de 1 pour 600 chez l'homme ; les raisons du déclin de l'activité transposon chez l'homme ne sont pas connues, peut-être que la taille réduite des populations ancestrales aux origines de la spéciation d'*Homo sapiens* en est responsable.

Les *introns* constituent l'autre catégorie importante de séquences non codantes du génome humain ; leur taille augmente au cours de l'évolution, des invertébrés à l'homme alors que celle des exons ne varie pas ; peut-être, est-ce en relation avec l'accroissement du nombre de gènes qui présentent un épissage alternatif (de 22 % chez le vers à 35 % chez l'homme) ; enfin, la taille des introns augmente dans les régions du génome pauvres en GC et, dans ces régions, la distance entre gènes augmente également (ces fractions pauvres en GC correspondent aux célèbres bandes colorées par le Giemsa sur les chromosomes).

Les séquences codantes du génome ou « protéome » humain ne sont identifiées avec certitude que pour 60 % d'entr'elles. Les fonctions des 26 383 gènes

connus se répartissent entre la liaison aux acides nucléiques (13,5 %), la transduction du signal (12,2 %, dont 5 % de récepteurs) ou (les enzymes 10,2 %) et bien d'autres. On distingue, parmi elles :

1) *Les « protéines de ménage » (house keeping proteins)*

Ces orthologues de protéines présentes dans les génomes de la mouche (61 %), du vers (43 %) ou de la levure (46 %) forment le « cœur du protéome » qui se compose de 1 523 protéines communes à l'homme et aux invertébrés et relèvent des principales catégories mentionnées plus haut.

2) *Les « protéines de multicellularité »*

Ces protéines distinguent le génome de *Caenorhabditis* de celui de la levure ; celles-ci comprennent des domaines nouveaux et des domaines existants (dont l'expansion est considérable) comme ceux intervenant dans : a) la *transduction* de signaux inter- et intra-cellulaires (EGF, caténine, phosphotyrosines ...); b) l'*adhésion intercellulaire* (fibronectine); c) la *mort cellulaire* (caspases); d) les *facteurs de transcription* (récepteurs d'hormones, protéines homéotiques ...); e) les *interactions protéine-protéine*. La distribution des gènes de multicellularité sur les chromosomes révèle, chez *Caenorhabditis*, une distribution privilégiée des gènes les plus récents sur les bras, plutôt qu'au centre des chromosomes. S'agit-il là d'un argument en faveur de la théorie de l'addition terminale de Haeckel ? Phénomène remarquable : beaucoup de gènes responsables de maladies neurologiques chez l'homme (sclérose latérale amyotrophique, surdités héréditaires, an-encéphalie, X-fragile ...) possèdent des orthologues chez la Drosophile, le vers et même la levure !

3) *Les protéines propres aux vertébrés et aux hommes*

Des invertébrés à l'homme se développent des protéines impliquées, en particulier dans la défense et l'immunité, la transcription et le cytosquelette. Seulement 7 % des familles de gènes sont propres aux vertébrés et à l'homme, soit 94 familles, dont 23 spécialisées dans la défense et l'immunité et 17 propres au système nerveux. De nouvelles architectures protéiques se sont constituées par réassortiment, addition, délétion de domaines protéiques anciens. Il y a évolution par « accréation de domaines » avec fusions aux extrémités des domaines existants. Des gènes présents chez les invertébrés se multiplient avec détournement de fonctions : par exemple, les domaines immunoglobulines présents comme protéine de surface chez les invertébrés sont réorientés vers la production d'anticorps chez les vertébrés. Certaines familles très riches en gènes, comme les récepteurs olfactifs (906 récepteurs et pseudogènes) perdent massivement leur fonction au cours des récents 10 M d'années dans la lignée humaine. Certains facteurs de transcription se multiplient de la mouche à l'homme (de 90 à 220 homéogènes) et de nouveaux domaines apparaissent comme les séquences KRAB/SCAN qui

sont susceptibles d'intervenir dans l'oligomérisation de facteurs de transcription en réseaux transcriptionnels.

4) *Le « protéome de l'homme neuronal »*

L'accroissement de complexité du SNC au cours de l'évolution s'accompagne de changements significatifs du génome. Le nombre de gènes codant pour la propagation et la transmission de *l'activité nerveuse* augmente : onze gènes codent pour le canal Na⁺ contre zéro chez le vers et 4 chez la mouche ; le nombre de gènes de récepteurs de neuromédiateurs à 7 hélices transmembranaires augmente de 146 (mouche) et 284 (vers) à 616 chez l'homme. Les gènes de la myéline (10), des connexines (14), des opiacés (3), du CGRP (3) sont présents exclusivement chez l'homme (et les vertébrés).

Les gènes du cytosquelette se développent de manière explosive du vers et la mouche à l'homme (actine de 12-15 à 61 ; annexine de 4-4 à 16 ; spectrine de 10-13 à 31). Les gènes intervenant dans le *développement des connexions* prolifèrent de manière spectaculaire : les gènes du NGF (3) et des neurégulines (4) n'existent que chez l'homme ; les gènes du FGF passent de 1-1 (vers - mouche) à 33 chez l'homme, ceux des éphrines de 4-2 à 7 et ceux de leurs récepteurs de 1-2 à 12. Les gènes des cadhérines passent de 16-14 à 100, des sémaphorines de 2-6 à 22 chez l'homme. Les facteurs de transcription impliqués dans la *morphogenèse* augmentent de manière spectaculaire, par exemple le nombre des protéines CZH2 à doigt de Zn s'accroît de 234 (mouche) à 4 500 (homme). Les protéines de l'apoptose comme les caspases, absentes chez la levure ou représentées à 2 ou 0 exemplaires chez les vers et la mouche sont au nombre de 16 chez l'homme. Le développement du protéome associé au développement du système nerveux correspond principalement à une complexification du réseau connexionnel.

Le bilan des travaux de déchiffrement du génome humain met néanmoins en relief, d'une part le petit nombre de gènes de structure présents dans le génome humain (32-39 000) (*parcimonie*) et, d'autre part, le petit nombre de changements géniques responsables de l'énorme accroissement de complexité du système nerveux central (*non linéarité*). Le paradoxe n'est cependant pas aussi surprenant qu'il le paraît. Si on définit, avec Jean-Michel Claverie, la complexité d'un organisme comme le nombre théorique d'états possibles de son transcriptome et s'il n'existe que deux états discrets possibles ON/OFF de chaque gène : alors N gènes encodent 2^N états. La complexité comparée de l'espèce humaine à celle du nématode est dans ces conditions le rapport de 2^{30 000} à 2^{20 000}, soit environ 10^{3 000}, un nombre très élevé, supérieur au nombre total de particules dans l'Univers. Il n'existe donc pas de limite théorique sérieuse au nombre de possibilités combinatoires. Cela est encore plus vrai si l'on fait l'hypothèse que les états d'expression génique sont gradués plutôt que tout-ou rien. Le problème qui se pose est plutôt l'inverse : comment maîtriser une explosion combinatoire aussi massive pour engendrer, de manière reproductible, un organisme suffisamment robuste pour résister à la sélection naturelle ?

II. Épigenèse embryonnaire et connexionnelle

Le mot *épigenèse* désigne l'ensemble des mécanismes qui relèvent de la régulation de l'expression des gènes dans la formation de l'organisme au cours du développement. On considèrera d'abord la théorie de *l'épigenèse embryonnaire*. Celle-ci s'oppose à la théorie de la « préformation », selon laquelle le développement n'est qu'un « agrandissement » de formes pré-existantes (Ch. Bonnet). Selon elle, au contraire, l'embryon se forme progressivement avec interaction entre les parties qui *coopèrent* au développement de la forme globale (Waddington, Thom). Dans le cas du système nerveux, on considèrera, ensuite, *l'épigenèse connexionnelle* qui inclut les deux sens du mot épigenèse : d'abord, comme mode de développement progressif, coordonné, avec interaction entre les parties, ensuite, comme complément à l'action endogène stricte des gènes puisqu'elle fait intervenir l'expérience sur le monde et, tout particulièrement, l'apprentissage.

1) *Épigenèse embryonnaire*

Les recherches théoriques et expérimentales dans le domaine de l'épigenèse embryonnaire se fondent, pour la plupart, explicitement ou non, sur la théorie de Turing de 1952 « *The chemical basis of morphogenesis* ». Selon Turing, un « système de substances chimiques appelées morphogènes réagissant ensemble et diffusant à travers le tissu rend adéquatement compte du phénomène principal de morphogenèse ». À condition toutefois que des *interactions* entre réactions chimiques aient lieu avec autocatalyse, rétroaction, échanges croisés ... et donnent lieu à des processus non linéaires avec rupture de symétrie. Le développement embryonnaire résulterait de l'activation (ou inactivation) différentielle, progressive et concertée dans l'espace et dans le temps des 30-40 000 gènes du génome humain. Le *réseau de communication intergénique* avec autocatalyse locale et inhibition à longue distance (Meinhardt & Gierer, 1974) introduirait les conditions de non linéarité requises pour créer les ruptures de symétrie.

La biologie moléculaire nous enseigne qu'un tel réseau peut se construire au niveau des facteurs de transcription. Ces protéines régulatrices se fixent sur des séquences géniques spécialisées dans la régulation, ou *promoteurs*, localisées, en général, en amont de la partie codante des gènes de structure. L'hypothèse de Kerszberg & Changeux (1994) est que le réseau se construit par interaction entre facteurs de transcription qui formeraient des oligomères lus de manière différentielle par les séquences promotrices. L'exemple le plus simple (jonction neuromusculaire) est la formation d'une frontière d'expression génique qui encadre les noyaux sous neurax. La « commutation génique » (genetic switch) postulée engage un facteur de transcription qui règle sa propre transcription au niveau du promoteur du gène qui le code. Un exemple plus complexe est la lecture d'un gradient morphogénétique qui positionne une bande d'expression génique au cours du développement de l'embryon. Le modèle propose : 1) que le morphogène (maternel) forme un hétéroooligomère avec le facteur de transcription

(zygotique) considéré (« synapse moléculaire ») et 2) que l'activité de l'hétérooligomère sur la transcription du facteur diffère de celle de l'homooligomère initial. Le modèle prédit le positionnement d'une bande le long de l'axe antéro-postérieur et son déplacement en fonction de changements mineurs du gradient de morphogène. Enfin, Kerszberg & Changeux (1998) ont proposé un modèle de formation de la plaque neurale par le jeu d'interactions entre facteurs de transcription et par le contrôle génique de l'adhésion intercellulaire et des mouvements cellulaires, conduisant, soit à l'invagination d'un *tube*, soit à la délamination des neuroblastes et leur compaction sous la forme d'une *chaîne ganglionnaire*.

Les modèles proposés peuvent éventuellement rendre compte de l'expansion différentielle et de la parcellisation du cortex cérébral chez les mammifères. Les données de Barton & Harvey (2000) sur la comparaison du volume du cortex chez les insectivores et les primates strepsirhines et haplorhines s'expliquent sur la base d'une évolution en mosaïque avec corrélation entre structures reliées fonctionnellement entr'elles. Cette explication vaut pour l'expansion différentielle du cortex préfrontal : du chat (3,5 %), au macaque (11,5 %), au chimpanzé (17 %) puis à l'homme (29 %), ainsi que pour la différenciation des aires du langage : réorganisation du cortex pariétal supérieur, accroissement du lobe frontal chez *Homo habilis* et renforcement de l'asymétrie hémisphérique chez *H. erectus*.

2) Épigenèse connexionnelle

La théorie de l'épigenèse par stabilisation sélective des synapses a été ré-examinée cette année à la lumière des travaux récents de Lichtman (1999) sur la jonction neuromusculaire. Ceux-ci la confirment et l'étendent aux mécanismes moléculaires d'élimination de connexions surnuméraires. Les travaux d'imagerie cérébrale sur l'acquisition du premier et du second langage chez l'enfant ont également été rappelés (voir Cours 2000).

III. Neurosémantique, jeux cognitifs et neuropsychologie du signe

Les définitions du signe linguistique de Pierce et de Saussure ont été replacées dans la tradition de la première distinction faite par Aristote entre objets extérieurs (*res*), images mentales (*conceptus*) et leur communication par les mots (*vox*). Pour Aristote, le lien entre *conceptus* et *res* est « naturel », il s'effectue par « mimétisme », celui entre *vox* et *conceptus* est « arbitraire » et se réalise selon la « tradition ». Le signe triadique de Pierce : objet, interprétant (image mentale), representamen (image sonore ou visuelle d'un mot) est repris par Saussure avec la triade : objet, *signifié* et *signifiant*. Pour Saussure, le signe est arbitraire et immotivé, il n'a pas d'attache naturelle dans la réalité et est le produit d'une « convention sociale ». Mais pour lui, la « langue est un système solidaire où la valeur de n'importe quel terme est déterminée par ce qui l'entoure ». Cette idée est reprise et développée par Wittgenstein dans le *Tractatus*. Pour lui, « la science n'est pas un système de noms mais d'énoncés » et « la

proposition n'est pas une mixture de mots ». « Ce n'est que dans le contexte d'une proposition qu'un nom a une signification ». Dans les *Investigations philosophiques*, Wittgenstein se préoccupe de l'acquisition, d'une part du « lien associatif entre le mot et la chose » et, d'autre part, de la validation du sens d'un mot dans un contexte défini. Pour lui, le critère de la signification du mot est l'usage dans le « langage » et les enfants acquièrent leur langue maternelle par des « jeux » avec son entourage qu'il appelle « jeux de langage ».

J'ai distingué deux ensembles de jeux, très intriqués cependant entr'eux : ce seront d'abord les « jeux cognitifs » conduisant à l'acquisition de la sémantique, c'est-à-dire la mise en correspondance objet-représentation par sélection de représentations mentales, soit par « résonance », soit par « récompense » ; « l'universalité » des représentations mentales pour un même objet résultera, dans un premier temps, et en dépit de la variabilité de l'organisation cérébrale, par la sélection d'une distribution de neurones codant pour des traits caractéristiques de l'objet. Ce seront ensuite les « jeux de langage » *sensu stricto* qui associent *vox* et *conceptus*.

L'analyse neuropsychologique du langage a débuté au XIX^e siècle avec Broca (1861), Wernicke (1874) et Lichtheim (1885). Les premières analyses de lésions cérébrales ont montré la dissociation entre *production* verbale du langage (3^e circonvolution frontale gauche ou « aire de Broca ») et *compréhension* des mots (circonvolution temporo-pariétale gauche, « aire de Wernicke »), puis la distinction d'un « centre des concepts » (Lichtheim) dont la lésion entraîne une cécité mentale (Lissauer 1890) ou *agnosie* (Freud, 1891). Le problème posé, qui fait suite au développement de « l'arbre des *signifiés* » (avec une organisation à la fois parallèle et hiérarchique) est la mise en correspondance de cette organisation neurale de la sémantique avec le répertoire des signifiants auditifs (puis visuels dans le cas de la lecture).

L'analyse neuropsychologique conduit à la distinction claire entre compréhension des mots et production de la parole. La *compréhension des mots* peut être altérée, d'abord, au niveau du traitement des sons du langage : analyse acoustique des sons du langage (lésion bilatérale des lobes temporaux), traitement des phonèmes (lésions hémisphériques gauches), puis au niveau du traitement du sens des mots avec déficit sélectif, par exemple, de la dénomination des couleurs, des noms des parties du corps, des mots concrets ou abstraits, des noms d'action ou des noms propres, voire exclusivement des noms de personnages historiques. Tout se passe comme si l'accès au « signifiant », et le « signifiant » saussurien lui-même, pouvaient être dissociés sélectivement de la compréhension des « signifiés ».

La production de la parole peut être sélectivement altérée par des lésions cérébrales entraînant des déficits phonémiques (erreurs de sélection et de mise en ordre des phonèmes) ou cinétiques (rythmes incorrects, accentuation anormale

des syllabes). Il y a donc dissociation des processus de « production » du langage de ceux intervenant dans sa compréhension.

Les aphasies classiques de Broca et de Wernicke ont fait l'objet d'un réexamen critique par Sabouraud dans son ouvrage « Le langage et ses maux » (1995). Celui considère que ces déficits ne s'interprètent pas simplement dans le cadre du signe linguistique saussurien. Pour cet auteur, l'aphasie de Wernicke se manifeste d'abord par la production d'un jargon avec enchaînement de syllabes, ton, débit et prosodie conservée mais mots hors situation, séquences phoniques saugrenues (c'est une trompette laitière ...), néologisme, (costelles, racrène, clistone, zène ...), emploi d'un mot pour un autre, tout cela sans que le patient s'en rende compte. Les productions verbales, abondantes, ne possèdent aucune syntaxe, les phrases ne sont ni construites ni terminées, avec absence de « solidarité » entre les mots. Ces troubles de la production s'accompagnent de troubles homologues de la compréhension. Les patients ne répondent pas ou mal aux commandes simples du « test des trois papiers » de Pierre Marie, comme prendre, donner, déplacer sélectivement trois morceaux de papier de taille différente ou de l'« épreuve des jetons » de De Renzi et Vignolo, comme toucher, apparier, déplacer des jetons de forme et couleurs différentes. Les patients ont des difficultés à produire des définitions, à établir des références conceptuelles avec confusion fréquente de sens. Pour Sabouraud, la capacité linguistique se manifeste suivant deux axes : l'axe du lexique ou de la *taxinomie*, et l'axe du texte ou de la *générativité*. Selon Sabouraud, l'aphasie de Wernicke se manifeste par une *altération sélective* de la capacité *taxinomique*. Il y aurait, pour lui, atteinte de la « fédération » des unités constitutives des mots, en d'autres termes, des sèmes en mots. Ce qui revient à dire que la genèse des « signifiés » saussuriens serait altérée au niveau de leur assemblage.

Pour Sabouraud, l'aphasie de Wernicke se distingue d'un autre type d'*aphasie* dite de « conduction », où la compréhension des mots est intacte mais la production des mots est profondément altérée avec « *paraphasie phonémique* » et impossibilité de répéter un mot quelconque après l'avoir produit. Il y aurait, dans ce cas, altération sélective de la production du signifiant.

L'aphasie de Broca s'accompagne de troubles très différents, avec mutisme, réduction de la parole, rareté et brièveté des interventions. Celles-ci sont stéréotypées (Tan-tan, Pon-du-pon-dupon, « Bonsoir les choses d'ici bas » ...) avec incapacité d'improviser une phrase aussi simple soit-elle. Il y a atteinte de la *capacité générative* à produire l'infinité d'expressions et de formules qui caractérise le langage. Il y a également *agrammatisme* : production de mots isolés corrects mais sans former de *proposition*, avec accord terme à terme. Les mots apparaissent par ordre d'importance (« monsieur, valise, marcher »), sans articles, sans conjonctions, prépositions ou auxiliaires. Leur séquence suit un schéma simple minimum. La compréhension des mots et des consignes est bonne, mais celle des phrases est altérée. La production des phonèmes est aussi atteinte avec production de sons anormaux et des mots déformés (« papina papene » pour machine à vapeur,

ou « rominet » pour robinet). L'aphasique de Broca bredouille. Mais surtout, il a des difficultés à produire des phrases bien construites, à assembler correctement les mots : pas de texte, pas de rhétorique. L'aphasique de Broca, selon Sabouraud, conserve la capacité taxinomique, mais la capacité générative est altérée. En bref, pour celui-ci, l'aphasique de Wernicke a des difficultés à « distinguer et classer des sens », l'aphasique de Broca « à créer des phrases et des textes ».

Les Aphasies de Broca et de Wernicke se distinguent d'autres types de perturbations du langage. *La confusion mentale* (délire de l'enfant fiévreux, adulte pris de boissons, vieillard sénile) se manifeste par une atteinte de la mémoire, une perte de l'attention sélective, un défaut de construction du réel, un déni de la réalité. *Les lésions du lobe frontal* entraînent un discours incohérent, un défaut d'initiative, l'utilisation inappropriée d'objets ou de prise de la parole avec stéréotypie et distractabilité. Le sujet ne peut se donner un plan, produire une construction plausible du réel perçu, organiser des savoirs conservés dans sa mémoire autour d'un programme, d'un thème défini. Il y a discontinuité du discours dont la cohérence est perturbée. Il n'y a plus atteinte de la syntaxe, mais de la *fabrique du sens*.

En conclusion, Sabouraud propose un système de « médiation logique » du signe linguistique qui s'inspire des travaux de Gagnepain. Il résulte de l'assemblage de deux compartiments : phonétique — du signifiant et sémantique — du signifié. Dans chaque compartiment deux axes perpendiculaires indiquent, d'une part la taxinomie pour les ordonnées, d'autre part la générativité pour les abscisses. Trait et sème se marquent respectivement sur les axes des taxinomies, phonème et mot sur ceux des générativités. La capacité taxinomique s'exerce sur les traits distinctifs et les sèmes, la capacité générative, sur les phonèmes et les mots.

IV. Du babillage au sens des mots

Les jeux de langage que nous suggère Wittgenstein, après Saint Augustin, ont été étudiés très en détail par Bénédicte de Boysson-Bardies dans son ouvrage « Comment la parole vient aux enfants » et dans une revue récente de Doupe et Kuhl (1999).

1) *Le nouveau-né vocalise mais ne parle pas*

Le nouveau-né ne possède pas un appareil vocal à la naissance semblable à celui de l'adulte. Il ne présente pas de courbure à angle droit, comme le singe ou l'australopithèque et ne produit pas, de ce fait, de sons articulés. Progressivement, le larynx et l'épiglotte descendent dans la gorge, le larynx s'élargit et la langue joue un rôle de plus en plus important. À 3 mois, le nouveau-né contrôle son cycle respiratoire, à 5 mois il contrôle la phonation, à la fin de la première année son conduit vocal ressemble à celui de l'adulte. Il n'atteint le contrôle articuloire de l'adulte qu'à 5-6 ans.

La perception des sons par le nouveau-né se mesure par la méthode de succion non nutritive. Le bébé qui a faim suce spontanément la tétine de son biberon lorsqu'il est stimulé par exemple par un son. Mais, si le signal sonore est répété, le bébé s'habitue et cesse de téter. Par contre, un signal que le bébé distingue du précédent réactive la succion. Il est possible, par cette technique, d'évaluer les capacités perceptives du nourrisson, en l'absence d'usage du langage. Eimas et ses collaborateurs ont montré, dès 1971, que les bébés de 4 mois distinguent les syllabes (pa) et (ba). Le travail a été confirmé par Mehler, Juszyk et collègues qui ont montré que le nouveau-né de 3-4 jours de vie discrimine la presque totalité des contrastes acoustiques utilisés dans les langues maternelles (voisement, place, articulation). Tout récemment, Mehler et Hauser ont reconnu que le singe Tamarin, comme le nouveau-né humain, distingue des phrases prononcées en japonais de celles dites en hollandais et émises dans le sens normal (mais pas jouées à l'envers). Le nouveau-né reconnaît la voix de sa mère et même la langue de sa mère (russe ou française). Il est sensible, non pas à la phonétique de la langue, mais à sa *prosodie*, à l'enveloppe musicale de la parole, rythme, tempo, mélodie, accent et intonation, qui marquent aussi bien la frontière des mots ou des phrases que les émotions.

Le fœtus possède un système auditif fonctionnel dès la 25^e semaine de gestation, et proche de celui de l'adulte dès la 35^e semaine. Le milieu naturel dans lequel il baigne est fort bruyant (bruits du tube digestif, du cœur et de la respiration), mais la voix de la mère émerge de ce vacarme. L'enregistrement du rythme cardiaque du fœtus révèle une discrimination de l'ordre syllabique (babi contre biba) dès 36-40 semaines. Le nouveau-né préfère un texte de prose lu par sa mère à haute voix pendant les 6 dernières semaines de sa grossesse. Les stimulations sonores reçues par le fœtus peuvent ainsi contribuer au « calibrage perceptif » des voies sensorielles et de la perception auditive.

Les nourrissons perçoivent la syllabe comme un tout dès deux mois ; ils distinguent dissyllabes et trisyllabes et leur organisation séquentielle. La différenciation entre hémisphères existe déjà chez le fœtus sur le plan anatomique (planum temporale) ; la combinaison de l'écoute dichotique et de la succion non nutritive révèle une discrimination préférentielle des sons de la parole par l'hémisphère gauche, et des sons musicaux par l'hémisphère droit. Le nouveau-né possède des dispositions très précoces — innées — à la perception du langage.

2) *Le babillage*

À sa naissance le bébé crie et pleure. Dès 4-5 mois, il se livre à des *jeux vocaux*, en modulant les variations de ses productions sonores ; il manipule les traits prosodiques (cris, grognements), le niveau sonore (hurlements, chuchotements) ; il prononce les premières consonnes (m, [prrr], [brrr]), les premières voyelles. À 16 semaines, les premiers rires apparaissent. À 5 mois, il prend « un plaisir infini à jouer de sa voix » (B. de Boysson-Bardies) et à l'utiliser pour

communiquer ses émotions et ses demandes. Il accède rapidement au contrôle de ses vocalisations ; il les ajuste à celles de ses interlocuteurs et les imite. De 4 à 7 mois, les mouvements articulatoires s'étendent des [arrheu], [abwa] à des pseudo syllabes. Le *babillage* apparaît. Le babillage « canonique » se développe avec la production de syllabes papapa, bababa ..., en moyenne vers 7 mois. La combinatoire entre consonnes [p], [b], [t], [d], [m], et voyelles centrales basses [a], [ae] se produit de manière universelle. Mais, rapidement, s'installe un babillage « culturel », où l'on reconnaît des intonations, phonations, organisations rythmiques propres à la langue du milieu familial : voyelles hautes et d'avant des enfants anglais, voyelles basses et d'arrière des enfants cantonnais (B. de Boysson-Bardies) avec une grande variabilité d'un enfant à l'autre.

En parallèle, les capacités perceptives évoluent. Très générales et « universelles » chez le nouveau-né, plus larges que chez l'adulte, celles-ci se restreignent — par « attrition perceptive » — au cours du développement. L'espace acoustique, divisé, selon Patricia Kuhl, en frontières psychoacoustiques universelles, se simplifie par *disparition* des frontières entre catégories non pertinentes et *sélection* des éléments compatibles avec l'environnement linguistique (exemple des contrastes entre Hindi et Salish). Un processus de *sélection* des capacités perceptives se réalise au cours du développement, en accord avec l'hypothèse de l'épigénèse par sélection de synapses.

Perception et production sonores interagissent de manière réciproque au cours de l'évolution postnatale. Entre 9 et 12 mois, le « babillage organisé » s'installe, avec tests d'hypothèses sur l'environnement familial et sur le bébé lui-même. Des *jeux de langage* phonétiques et accentuels se développent et permettent d'acquérir par sélection, l'intonation et la phonétique propres à la langue parlée dans l'environnement familial et culturel. Les jeux de langage conduisent à l'ajustement perception-production du nouveau-né à la langue maternelle.

3) *La socialisation du bébé*

L'enfant de l'homme ne se développe jamais de manière isolée mais se trouve toujours investi dans un « univers communicationnel » propre à l'espèce. Aux modes de communications sociales universelles et innées, d'expressions faciales, de gestes, de reconnaissances et d'interprétation de mimiques, s'ajoute la mise en place d'une relation déterminée entre le corps des « signifiés cérébraux » (universels) et le répertoire des « signifiants culturels » (propres au groupe social) (B. de Boysson-Bardies). Des processus de « normalisation » nécessaires à la communication inter-individuelle au sein du groupe social s'installent.

Le nouveau-né emploie le *regard* pour établir un contact avec des yeux et la bouche de l'adulte qui lui parle. Il établit par là un *contexte* de relations émotionnelles et affectives fortes qui organise la temporalité des échanges entre adulte et enfant et assure de ce fait un « partage de la sémantique ».

Des conduites de réciprocité par *imitation* apparaissent très tôt dès les premiers jours de la vie, avec équivalence entre transformations du corps propres au bébé et celles qu'il voit chez l'autre. Il y a, de ce fait, confirmation de l'appartenance au groupe social, valeur *d'identification sociale* (B. de Boysson-Bardies). Le bébé fait correspondre, dès 5 mois, paroles et mouvements de la bouche. À 3 mois, il présente, de manière transitoire, pendant 2-3 semaines, une curieuse conduite de « chacun son tour » : mère et enfant se répondent en vocalisant, avec échos, sous forme de « conversation élémentaire ».

Très tôt, le bébé exprime ses *émotions* par des cris, mimiques faciales, trépignements, regards, sourires. Il les teste sur la mère ; il imite les expressions de la mère, explore ses réactions, lit sur son visage approbation ou interdiction. À la communication des *affects* du nourrisson succède un intérêt pour les objets, les événements du monde. Il partage une information *sémantique* avec sa mère. Des jeux de regard, d'« *attention partagée* » facilitent le partage de cette information. Tomasello (1999) a distingué plusieurs étapes : de 9-12 mois, *vérifier l'attention* : l'enfant suit la direction du regard de la mère vers l'objet à condition que l'objet soit bien en vue ; de 11-14 mois, *sivre l'attention* : l'enfant interprète précisément le regard de l'adulte, il isole de deux objets celui que l'adulte fixe ; 13-15 mois, *diriger l'attention* : l'enfant utilise le langage pour demander le nom d'un objet. L'hypothèse proposée (Changeux, 2001) est que les mécanismes d'attention partagée permettent une *sélection au niveau du groupe social par « partage de récompenses »*.

4) *Le sens des mots*

Le nouveau-né acquiert la sémantique, spontanément, de manière innée, puis de manière épigénétique par sélection par résonance et/ou récompense. Cette acquisition précède celle de la compréhension du sens des mots, puis, celle, plus tardive, de la production des mots ayant un sens et qui succède au babillage. Le problème central de l'acquisition du sens des mots est ce que l'on appelle la segmentation, comme par exemple l'extraction du mot à partir du flux continu de l'onde acoustique. Le bébé est très attentif, nous le savons, à la prosodie ; il l'exploite de manière progressive mais chose surprenante, non pas du mot vers la proposition, mais, en sens inverse, de la proposition vers le mot.

Peter Jusczyk a analysé cette *restriction* progressive du sens chez l'enfant qui se trouve bien entendu en accord avec l'hypothèse de la stabilisation sélective. Dès 5 mois, les enfants distinguent et préfèrent des histoires qui leur sont racontées si des pauses sont insérées aux frontières des *propositions*. À 9 mois, l'enfant reconnaît et préfère les pauses situées à la frontière entre sujet et prédicat, il s'intéresse aux *syntagmes*. Enfin, à 11 mois, sa préférence va vers la coïncidence des pauses avec la frontière des *mots*. Dès 9 mois, l'enfant commence à comprendre le sens des mots, à mettre en relation formes phonétiques et significations. Il associe les répertoires des formes sémantiques aux formes sonores.

L'hypothèse proposée (Changeux, 2001) est que la mise en correspondance d'hypothèses de sens à des hypothèses sonores s'effectue par le truchement de jeux de langage qui s'accompagnent d'une *sélection* progressive par *récompense partagée* avec enchâssement hiérarchique.

De 11 à 13 mois, à la « compréhension de reconnaissance » en présence de l'objet succède une « compréhension symbolique » en l'absence de l'objet. « Où se trouve le camion ? » dit-il. Le nombre de mots compris triple environ entre 9 et 16 mois ; il passe de 100 à 300 pour les enfants les plus performants alors que pour la moyenne, le nombre passe de 30 à 180. La production est en retard de plusieurs mois par rapport à la compréhension. Elle est en moyenne de 10 mots à 13 mois, de 50 à 17 mois et de 310 à 24 mois. Il n'y a pas de discontinuité entre babillage et premiers mots comme si les premiers mots étaient choisis parmi les sons du babillage.

En accord avec l'hypothèse de la stabilisation sélective, une grande *variabilité* existe dans les productions enfantines d'un enfant à l'autre et d'un environnement à l'autre. Par exemple, la proportion de verbes parmi les 50 premiers mots varie entre petits américains (3 %), français (13 %), japonais (plus de verbe). Le style de production varie également d'un enfant à l'autre. Les deux styles extrêmes sont le *style référentiel* où la chaîne parlée est découpée en mots, souvent monosyllabiques, vocabulaire de noms et le *style expressif* ou holistique avec contour d'intonation et rythme syllabique par longues séquences, plus de verbes et d'adjectifs, mais beaucoup de jargon On peut penser à une analogie — évidemment superficielle — entre ces deux styles d'élocution et les déficits caractéristiques des aphasies de Broca et de Wernicke. Il ne s'agirait pas ici, bien entendu, de déficits mais de développements différentiels.

V. Pertinence et récompense partagée

1) Théories de la communication : modèle du code et modèle inférentiel

Les hommes ne communiquent pas entr'eux au niveau du groupe social directement de cerveau à cerveau. Ils communiquent entr'eux par l'intermédiaire de processus spécialisés dans la communication qui ont été regroupés sous deux formulations théoriques principales.

De la théorie classique d'Aristote à la sémiotique contemporaine, la théorie la plus couramment adoptée est le « *modèle du code* ». Communiquer, c'est coder et décoder des messages. Pour Shannon & Weaver (1948), un code associe des *messages* ayant un contenu de sens à des signaux. Les signaux correspondent à une modification de l'environnement produite par l'un des partenaires et détectée par l'autre. Ils se propagent entre une *source* et un destinataire par l'intermédiaire d'un canal physique qui peut être l'air (ondes acoustiques) ou un câble (ondes électriques). Le message, par exemple une suite de lettres formant texte, sera

codé par une série d'impulsions électriques qui correspondent à chaque lettre. La communication requiert l'utilisation d'un même code de part et d'autre ; de plus, elle est vulnérable au bruit et à toute erreur, aussi minime soit-elle du signal (l'exemple des adresses internet est flagrant). Le modèle du code a été très généralement adopté pour la communication langagière verbale, d'Aristote à de Saussure ou Vygotsky en passant par Port-Royal. Les codes associent la pensée aux sons suivant des mécanismes associatifs conformes aux thèses empiristes. Toutefois, ce modèle, s'il rend compte de la communication des pensées, ne s'intéresse pas à leur compréhension.

« *Le modèle inférentiel* » mis en valeur par Grice (1957) et par Sperber & Wilson (1986) se fonde sur l'idée que la communication langagière entre humains ne se réduit pas à une suite autonome de mots codés, puis décodés. Les mots ne se comprennent que dans le cadre d'un ensemble d'hypothèses que les sujets communicants ont sur le monde. Un *savoir mutuel* important est indispensable pour que la communication ait lieu. Une communication efficace se fait dans un *contexte*, une construction psychologique, un sous-ensemble de connaissances ou d'hypothèses, que les sujets communicants ont sur le monde : information sur l'environnement physique immédiat, énoncés incluant : hypothèses scientifiques, croyances religieuses, opinions politiques, préjugés culturels multiples, suppositions sur l'état mental du locuteur. Ces savoirs partagés ne recoupent pas nécessairement les savoirs individuels, le « vouloir dire » de la communication inférentielle telle que le propose Paul Grice dans son article de 1957 *Meaning*. Celle-ci se fonde sur « l'intention du sujet que l'énoncé X produise un certain effet sur un auditoire au moyen de la reconnaissance de cette intention ». L'auditeur infère l'intention du communicateur en l'absence de code. Il y a nécessité d'un effort de coopération entre participants qui reconnaissent entr'eux un même but ou un ensemble de buts communs. Une coopération s'établit par la *conversation*. Grice dans sa « William James lecture » va plus loin encore lorsqu'il écrit que « l'acte de communiquer suscite des attentes », que cet acte ensuite exploite « dans un environnement cognitif » défini. Le modèle de la communication inférentielle contraste avec le schéma empiriste entrée-sortie. Il se situe au contraire dans un cadre hiérarchique de pré-représentations contextualisées autour d'intentions définies, de cadres de pensées dans lequel les interlocuteurs communiquent suivant un *style projectif*. Incidemment, le modèle inférentiel apporte une explication au paradoxe chomskien de la « pauvreté du stimulus » et de la richesse des connaissances internes et, de ce fait, soulève une question importante. Comment un signal au contenu de sens intrinsèquement modeste du « mot échangé » peut-il entraîner un « effet produit », qui mobilise des mémoires à long terme, d'importance aussi considérable ?

Dan Sperber et Deirdre Wilson dans un ouvrage fondamental « *Relevance* » (ou la Pertinence) de 1986 se sont précisément intéressés à l'efficacité du traitement de l'information : au coût minimal qui assure le maximum d'amélioration

de la connaissance du locuteur sur le monde. Pour Sperber & Wilson la pertinence, mesure l'effet multiplicatif créé par la combinaison de l'information nouvelle avec l'information ancienne. Plus l'effet multiplicatif est grand, plus la pertinence est élevée. Un processus d'*ostension attire l'attention des locuteurs afin qu'ils se mettent en ligne pour communiquer de manière réciproque* « ce qui marche » avec le maximum d'efficacité dans un cadre intentionnel commun.

2) *Les neurones « miroirs » et la réciprocité de la communication des intentions*

L'exploration systématique, par Giacomo Rizzolatti et son groupe, des propriétés physiologiques de neurones individuels des diverses cartes motrices du cortex cérébral du singe les a menés à la découverte de neurones très singuliers appelés par les auteurs « neurones miroirs ». Ceux-ci présentent un intérêt exceptionnel dans le cadre de la communication interindividuelle qui nous occupe. L'observation fondamentale porte sur des neurones de l'aire pré-motrice F5 (aire inférieure 6 chez l'homme), qui relève du cortex frontal. D'abord, ces neurones entrent en activité lorsque le singe étend son bras vers un morceau de nourriture (comme une cacahuète), le saisit et le porte à sa bouche avec sa main. Il s'agit d'un processus moteur complexe qui s'accompagne d'un « vocabulaire neuronal » de 6 actes moteurs (saisir avec la main et la bouche, saisir avec la main seulement, tenir avec la main, arracher, atteindre, porter à la bouche ...) qui sont activés par des stimuli somatosensoriels (50 % des neurones) et par des stimuli visuels (20 % des neurones). La découverte fondamentale de Rizzolatti et collègues (de Pellegrino et coll. 1992) est ce que ces neurones moteurs sont également activés par des stimuli visuels en l'*absence* d'acte moteur, par exemple chez le singe au repos, lorsque l'expérimentateur effectue lui-même le mouvement de saisie. Il y a congruence entre action observée et action exécutée, d'où leur nom de « neurones miroirs ». La réponse visuelle est très spécifique. La saisie de la nourriture directement avec les doigts entraîne une réponse ; la saisie avec une pince métallique n'entraîne pas de réponse. La rotation des mains autour d'un grain de raisin, dans le sens opposé des aiguilles d'une montre suscite une réponse, la rotation dans le sens des aiguilles ne provoque pas de réponse. Il existe donc, au niveau de ces neurones, une relation remarquable entre action observée et action exécutée, entre « expéditeur » et « receveur ».

Rizzolatti et collègues ont aussi fait l'observation que F5 a pour homologue chez l'homme l'aire 45 de Brodmann qui fait partie de l'aire de Broca. Même si l'analogie est d'abord anatomique, on rencontre des représentations de la main dans l'aire de Broca, à côté de représentations des muscles engagés dans des mouvements de la bouche et la prononciation des mots parlés. Rizzolatti propose l'idée d'une relation entre neurones miroirs et communication langagière qui se trouverait en accord avec la théorie de Liberman selon laquelle la perception de la parole fait intervenir la perception visuelle du mouvement des lèvres et du visage.

Les données d'imagerie cérébrale de Rizzolatti et collègues, chez l'homme, confirment et étendent les données d'électrophysiologie chez le singe. Il y a activation des mêmes aires lors de l'observation et de l'exécution de la tâche motrice de saisie : sillon temporal moyen (aire 21) et partie caudale du sillon frontal inférieur gauche (aire 45 de Broca). Il y a donc « réciprocité » dans la reconnaissance des gestes d'autrui, « résonance » entre partenaires qui s'engagent désormais dans un dialogue mutuel, avec capacité d'imitation et donc communication des intentions.

3) *Théorie de l'esprit et capacité d'attribution : bases neurales*

L'espèce humaine est une espèce sociale dont les interactions entre individus diffèrent de celles des autres espèces vivantes. Dans le Cours de 1998, nous avons analysé les conditions pour qu'une théorie de la coopération de type donnant-donnant d'Axelrod puisse être valide. Une stratégie de coopération, comme celle qui conduit à la résolution du dilemme du prisonnier, requiert pour se mettre en place plusieurs conditions : 1) la *reconnaissance mutuelle* des partenaires ; 2) la *mémoire* des rencontres précédentes ; 3) la *récompense/punition* lorsqu'il y a coopération/défection ; 4) la *territorialité* : un lieu de rencontre commun, pour le moment, la terre. Il possède, d'autre part, à la différence des autres espèces vivantes : rationalité *et* socialité, ce que l'on peut appeler « *l'intelligence sociale* ». Celle-ci inclut, en plus des traits précédents, selon Frith et Frith (1999) : la connaissance de *sa place* dans la société, l'acquisition de connaissance à partir des autres et *l'enseignement* aux autres de nouvelles compétences et savoir faire ou *pédagogie*.

Il y a chez l'homme, la capacité unique de « *mentaliser* », de comprendre et de manipuler les états mentaux d'autres personnes et donc de modifier leur comportement — avec la « conscience » (awareness), que les autres personnes ont des connaissances, des croyances, des désirs semblables ou différents des siens et par lesquels ils organisent leurs comportements. L'ensemble de ces traits est regroupé sous le terme de théorie de l'esprit (*Theory of mind*) ou posture intentionnelle (*intentional stance*). Ce « calcul » des intentions d'autrui, qui est le fait reconnu du « politique » depuis les origines de l'humanité, Machiavel et François Mitterrand, fait désormais l'objet d'une analyse scientifique chez l'enfant. Le scénario fort connu de la bande dessinée Sally-Anne mis au point par Baron-Cohen et collaborateurs dès 1996, met en valeur la notion de fausses croyances. Anne déplace une balle qui appartient à Sally, d'un panier dans une boîte en l'absence de Sally. Sally rentre : où doit-elle aller chercher la balle ? L'enfant doit comprendre que Sally ne peut pas savoir où se trouve réellement la balle puisqu'elle était absente pendant le transfert, elle possède donc une « fausse croyance » que l'enfant doit démasquer.

Premack & Woodruff (1978) se sont posé la question, dans un texte célèbre, de savoir si « le chimpanzé possède ou non une théorie de l'esprit ». Barresi et Moore (1996) ont distingué quatre niveaux de représentations intentionnelles

dirigés vers des objets réels ou imaginaires susceptibles d'intervenir dans la compréhension sociale :

a) *Organismes non imitatifs avec capacité d'anticipation* ; il y a distinction de soi et de l'autre, mais de manière indépendante : exemple, conditionnement classique ou instrumental chez le rat.

b) *Relations intentionnelles partagées au présent* ; il n'y a pas compréhension mutuelle, mais imitation : exemple, hordes de mammifères, hurlements polyphoniques de loups ; enfant de la naissance à la fin de la première année avec attention partagée, imitation, adaptation au comportement d'autrui.

c) *Imagination et distinction entre soi et autrui* ; l'individu possède la capacité d'imiter une technique fonctionnellement utile au niveau de la société (outil) et l'apprentissage social ; il interprète les relations intentionnelles de soi et des autres dans un cadre conceptuel commun : exemple, mammifères sociaux, chimpanzés, reconnaissance de soi dans le miroir, distinction du but des autres de ses propres buts, compassion ; enfant de deux à trois ans, avec la capacité de maintenir en tête un but défini, avec décentration et empathie.

d) *Théorie de l'esprit et fausses croyances de l'enfant à partir de 4 ans* ; la capacité de tromper serait le propre de l'homme ; l'enfant comprend, en *imagination*, la situation où il sait *et* sait que l'autre ne sait pas ; il compare, en *imagination*, une double représentation : celle des connaissances d'autrui à celle des connaissances qu'il possède ; le chimpanzé serait comparable à un enfant de 3 ans ; l'enfant autiste, selon Baron-Cohen ne dépasserait pas le niveau 1 ; pour le même auteur le schizophrène adulte surproduirait sous la forme d'hallucinations des inférences (souvent fausses) sur les conduites d'autrui. Les corrélats neuronaux de la théorie de l'esprit sont nombreux. Les patients avec lésion préfrontale, spécialement du cortex orbital et médian ont des problèmes sérieux de conduite sociale. De plus, l'imagerie cérébrale révèle une activation du cortex préfrontal médian par PET et du cortex frontal latéral inférieur et de la jonction temporo-pariétale par fMRI lors de l'accomplissement de tâches mettant à l'épreuve la « théorie de l'esprit ».

Des enregistrements cellulaires chez le primate révèlent des dispositions primitives à l'origine de la théorie de l'esprit : a) réponses distinctes (cortex temporal supérieur STS) aux mouvements des mains et aux visages, mais pas aux objets inanimés ; b) réponse à la direction du regard d'autrui pour guider son propre regard (STS) — attention partagée — et « neurones miroirs » pour les performances motivées (préfrontal inférieur), mais sans distinction entre soi et l'autre ; c) réponses distinguant soi et l'autre, au niveau du STS, où se différencie l'activation par des sons (ou des images) venant d'autrui, mais pas de soi (Perrett) ; activation de neurones préfrontaux (médian et cingulaire antérieur), *anticipant* la production de mouvements initiés par le soi et donc une représentation explicite de soi (Shirna, 1991).

4) *Espace de travail, communication inférentielle et récompense partagée : un modèle neuronal de « normalisation sociale »*

Le modèle suggéré (Changeux, 2001) étend l'hypothèse neurale de l'espace de travail conscient proposé pour les tâches « conscientes » avec effort (Dehaene, Kerszberg & Changeux, 1998). Le modèle distingue (avec Dehaene *et al.* 1998) les processeurs spécialisés dont la mobilisation est non consciente, de l'espace de travail conscient où se forment des représentations multimodales à partir de neurones à axone long dont le soma se trouve principalement (mais pas exclusivement) dans les couches 2 et 3 du cortex. Selon von Economo et la plupart des anatomistes, ces neurones se trouvent en abondance dans les cortex préfrontal et pariétal. Or, ces régions se trouvent très précisément activées par les tâches « conscientes », qui mobilisent également la circonvolution fusiforme, le thalamus et l'amygdale (C. Frith ; S. Dehaene).

Le modèle de l'espace de travail est complété par un schéma de *partage de récompense* qui permet une « normalisation sociale » des relations signifiant-signifié par le truchement de la « conversation », où plusieurs personnes dialoguent dans la même langue, dans le même cadre intentionnel et avec des représentations communes (ou différentes). Il y a sélection de pré-représentations liant signifiant-signifié en proposition ayant un sens commun partagé, ainsi que déstabilisation de pré-représentations non pertinentes.

La syntaxe puis la logique de la proposition s'établiraient progressivement au cours de l'interaction sociale. Tant imagerie cérébrale que potentiels évoqués mettent un relief des différences majeures entre traitement sémantique (préférence occipitale gauche) et traitement grammatical (préférence préfrontale gauche) (Neville) et entre noms (cortex visuel et temporal) et verbes (cortex moteur, prémoteur et préfrontal). D'autre part, la mesure de potentiels évoqués lors de l'accomplissement de tâches de compréhension sémantique ou de congruence musicale (Mireille Besson) révèle des changements significatifs des ERP (event related potentials) lorsque la phrase a un sens ou lorsqu'elle n'en a pas (the pizza was too hot to « kill ») ou encore lorsque la mélodie est dans la tonalité (ou hors tonalité), ou avec un délai rythmique qui casse le contour mélodique. Dans tous les cas où il y a incongruence, l'amplitude de l'onde P600 augmente. Est-elle un indice d'une absence de récompense ou de la perception d'un « désaccord » ou encore d'une « punition » ? Quoi qu'il en soit, les corrélats neuronaux enfin existent de la différence entre sens et non sens qui préoccupe tant nos philosophes, comme Bouveresse à la suite de Wittgenstein (cours de Jacques Bouveresse 1995-1996). On sait donc capturer les indices neuronaux qui font que la phrase « César est un nombre premier » est un non sens sémantique.

Enfin, Olivier Houdé et collaborateurs (2000) ont comparé les images cérébrales de sujets effectuant une tâche de type perceptuel sans effort, avec erreur fréquente, et la même tâche avec un effort qui prévienne l'erreur et surmonte le biais perceptuel par un raisonnement logique après apprentissage. Les images

obtenues dans les deux cas diffèrent de manière spectaculaire : activation « postérieure » (occipitale) lors de la tâche perceptuelle sans effort et « antérieure » (réseau préfrontal gauche avec circonvolution frontale moyenne, aire de Broca, insula, aire pré-motrice supplémentaire) lors de la tâche logique.

Les bases neurales de la logique ainsi que des « règles épigénétiques » acquises par apprentissage qui l'organisent deviennent désormais un objet de science accessible à l'analyse objective du neurobiologiste.

J.-P. C.

SÉMINAIRES

L'évolution du cerveau

— 19 mars, André ADOUTTE : Histoire évolutive du règne animal : l'apport de la génétique moléculaire.

— 26 mars, Detlev ARENDT : Évolution of brains in Bilateria.

— 2 avril, Michel KERSZBERG : Évolution de la morphogenèse neurale : modèles théoriques.

— 30 avril, Luis PUELLES : Molecular code of early radial histogenetic domains in the tetrapod telencephalon, with regard to evolution of thalamotelencephalic connectivity.

— 7 mai, Jean-Pierre BOURGEOIS : Évolution des systèmes corticaux chez les mammifères.

— 14 mai, Jean-Jacques HUBLIN : Évolution du cerveau chez les ancêtres de l'homme explorée par imagerie virtuelle.

— 21 mai, Svante PÄÄBO : Human origins from a molecular genetic perspective.

UNIVERSITÉ VICTOR SEGALEN, BORDEAUX II

23 octobre

— Conférence : Architecture fonctionnelle du récepteur nicotinique de l'acétylcholine : une protéine allostérique membranaire.

— Conférence : Diversité des récepteurs nicotiniques neuronaux : intérêt des modèles transgéniques pour l'étude des fonctions supérieures du cerveau.

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

1) *Expression du domaine extracellulaire synoptique du récepteur neuronal de l'acétylcholine alpha 7 sous forme soluble* (Markus Fischer, Pierre-Jean Corringer, Karin Schott, Adelbert Bacher et Jean-Pierre Changeux, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, 98, 3567-3570).

Un nouveau plasmide a été construit qui contient le domaine N-terminal extracellulaire de la sous-unité alpha 7 neuronale du récepteur nicotinique de l'acétylcholine et permet de l'exprimer sous forme soluble. La méthode a consisté en la fusion du domaine extracellulaire alpha 7 aux extrémités C et N-terminales de plusieurs protéines solubles monomériques et pentamériques et d'étudier la solubilité de l'expression du plasmide dans *Escherichia coli*. Un premier criblage de six protéines de soutien (scaffold) a résulté en la sélection d'une protéine de fusion qui comprend, des extrémités N à C terminales : la protéine liant le maltose, un segment intermédiaire (linker) de 17 acides aminés qui contient un site de liaison de l'entérokinase, et le domaine extracellulaire de la sous-unité alpha 7 de poulet. Cette protéine exprimée en grande quantité (milligrammes) dans la bactérie est soluble et peut être purifiée par chromatographie d'affinité. Elle lie l'antagoniste compétitif nicotinique l'alpha-bungarotoxine avec une constante de dissociation de 2,5 μM . Elle possède un spectre de dichroïsme circulaire qui correspond à une protéine repliée. La méthode devrait pouvoir être utilisée pour produire les quantités importantes de protéines requises pour les travaux de cristallographie et les expériences d'immunochimie.

2) *Altération de la neuroadaptation dans la dépendance aux opiacés et dans la perception de la douleur inflammatoire d'origine neurale chez les souris dépourvues d'alpha CGRP* (Anne-Marie Salmon, Imad Damaj, Lisa M. Marubio, Mark P. Epping-Jordan, Emilio Merlo-Pich et Jean-Pierre Changeux, 2001, *Nature Neuroscience*, 4, 357-358).

Le neuropeptide alpha CGRP (calcitonin gene-related peptide) est impliqué dans la signalisation de la douleur, mais sa contribution précise dans ce traitement complexe n'est toujours pas claire. Dans ce travail, il a été montré que les souris génétiquement modifiées qui manquent d'alpha CGRP (knockout) présentent une réponse atténuée à la douleur chimique et à l'inflammation, ceci en utilisant les tests de la capsaïcine, du formol, de l'acide acétique ainsi que le test dit « carrageenan ». D'autre part, les souris alpha CGRP^{-/-} ne montrent pas de changement dans l'autoadministration d'héroïne, ou dans la tolérance à la morphine, mais présentent une diminution marquée dans les signes d'abstinence, ce qui suggère que l'alpha-CGRP intervient directement dans la manifestation des signes d'abstinence aux opiacés.

3) *Diversité moléculaire et physiologique des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine dans les neurones des noyaux dopaminergiques du méencéphale* (Ruby Klink, Alban de Kerchove d'Exaerde, Michele Zoli et Jean-Pierre Changeux, 2001, *J. Neuroscience*, 21, 1452-1463).

Les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine des neurones dopaminergiques et GABAergiques de la substance noire (SN) et de l'aire tegmentale ventrale (VTA) ont été caractérisés à la fois par la méthode de la réaction de polymérase en chaîne effectuée sur cellule isolée (single cell PCR) et par des enregistrements « patch-clamp » sur coupes de cerveaux de rats ou de souris de type sauvage et « knockout » bêta 2-/-, alpha 4-/- et alpha 7-/- . Les huit sous-unités du récepteur nicotinique, qui se trouvent exprimées dans les noyaux dopaminergiques, alpha 3-7 et bêta 2-4 contribuent à quatre types différents de courants qui relèvent du récepteur nicotinique. La plupart des neurones dopaminergiques dans la SN et le VTA expriment deux sous-types de récepteur nicotinique. L'un est inhibé par la dihydro-bêta-érythroidine (2 µM), la conotoxine alpha MII (10 nM) et la méthyllycaconitine (1 nM), mais ne contiennent pas la sous-unité alpha 7 ; ils possèdent une composition encore hypothétique [alpha 4, alpha 6, alpha 5 (bêta 2)₂]. L'autre sous-type est inhibé par la dihydro-beta-érytroïdine (2 µM) et a une composition hypothétique [alpha 4, alpha 5 (bêta 2)₂]. Les neurones gabaergiques du VTA présentent un troisième sous-type avec une composition hypothétique [(alpha 4)₂ (bêta 2)₃,] tandis que les neurones gabaergiques de la SN possèdent un oligomère encore hypothétique [alpha 4, alpha 6, alpha 5 (bêta 2)₂]. Le quatrième sous-type, un homooligomère (alpha 7)₅, est rencontré dans moins de la moitié des neurones dopaminergiques et gabaergiques dans la SN comme dans le VTA. Les neurones des noyaux dopaminergiques produisent une grande diversité de récepteurs nicotiniques qui peuvent moduler de manière différentielle le renforcement par la nicotine et le comportement moteur. Ces résultats soulignent également l'importance potentielle des récepteurs nicotiniques présents sur les neurones inhibiteurs dans les réponses à la nicotine.

4) *Importance de la sous-unité bêta 2 du récepteur nicotinique neuronal dans le développement anatomique et fonctionnel du système visuel* (Francesco Mattia Rossi, Tommaso Pizzorusso, Vittorio Porciatti, Lisa M. Marubio, Lamberto Maffei & Jean-Pierre Changeux, 2001, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 98, 6453-6458).

Dans le système visuel des mammifères, la formation des structures spécifiques de chaque œil, dépend au niveau du thalamus, de vagues activités spontanées rétiniennes et la présence de cette activité spontanée dépend de l'activation de récepteurs nicotiniques rétiniens. Il a été trouvé que chez la souris mutante bêta 2-/-, les projections rétino-fuges ne ségrègent pas en territoires spécifiques de chaque œil, tant au niveau du corps géniculé dorso latéral que du colliculus supérieur. Toutefois, les souris qui manquent de la sous-unité alpha 4 ne présentent pas ce déficit. D'autre part, les souris bêta 2-/- montrent une expansion du sous-champ binoculaire du cortex visuel primaire et une diminution de l'acuité visuelle au niveau cortical, mais pas dans la rétine. On peut conclure que la

sous-unité bêta 2 du récepteur nicotinique neuronal est nécessaire à l'activité fonctionnelle du système visuel. L'activité spontanée de la rétine qui engage les récepteurs nicotiniques réglerait l'évolution épigénétique « des voies visuelles » au cours du développement, en l'absence de stimulations visuelles extérieures.

5) *Effets neurotoxiques entraînés par la mutation du canal ionique du récepteur neuronal de l'acétylcholine alpha 7* (Ronald J. Lukas, Linda Lucero, Bruno Buisson, Jean-Luc Galzi, Elzbieta Puchacs, John D. Fryer, Jean-Pierre Changeux & Daniel Bertrand, 2001, *Eur. J. Neuroscience*, 13, 1849-1860).

La sous-unité alpha 7 du récepteur nicotinique neuronal de poulet a été mutée au niveau de la valine 251 en thréonine dans le segment M2 et exprimée de manière hétérologue dans plusieurs lignées de cellules de mammifères neuronales et non neuronales.

L'expression de la sous-unité alpha 7 mutante est toxique pour les cellules de type neuronal de la lignée de neuroblastomes humains SH-SY5Y et IMR-32, mais pas pour d'autres tubes de cellules. La croissance en présence de l'antagoniste du récepteur alpha 7, la méthylycaconitine (MLA) protège contre la neurotoxicité, comme la dépression graduelle (down regulation) du mutant alpha 7 dans des cellules transfectées SH-SY5Y. En comparaison avec le type sauvage, les mutants fonctionnels alpha 7 montrent une plus haute affinité pour les agonistes, une diminution de la vitesse de désensibilisation et une sensibilité accrue à la dihydro-beta-erythroidine qui devient un agoniste. Mais ils conservent une sensibilité élevée au MLA comme antagoniste compétitif. Ces travaux démontrent que l'expression d'un mutant hyper-fonctionnel perméable au calcium des récepteurs alpha 7 est toxique pour les cellules neuronales et peut servir de modèle cellulaire de maladie dégénérative.

6) *L'activité électrique règle l'expression des gènes du récepteur de l'acétylcholine par l'intermédiaire de la kinase c-jun, de la protéine kinase C ξ et du facteur Sp1 dans le muscle squelettique de poulet* (Nedret Altioek & Jean-Pierre Changeux, 2001, *FEBS Lett.* 487, 333-338).

L'activité électrique des myotubes en culture réprime l'expression des gènes du récepteur de l'acétylcholine musculaire. Cet effet est simulé par l'acide okadaïque, et bloqué par la tétródotoxine ou la staurosporine dans des cultures de myocytes. Au cours de ce travail, les mécanismes intermédiaires de cette répression par l'activité électrique ont été étudiés en détail. Il a été montré que l'addition exogène de phospholipases D et C inhibe l'expression des gènes du récepteur de l'acétylcholine d'une manière parallèle à celle de l'acide okadaïque. D'autre part, l'acide okadaïque entraîne un accroissement de la phosphorylation des thréonines de la protéine kinase C ξ et du facteur de transcription ATF2, ainsi qu'une diminution de la phosphorylation de Sp1. Tous ces effets sont réversés par la staurosporine et la tétródotoxine abolit également la phosphorylation de ATF2. Ces données montrent une implication possible de la phospholipase D, de la

kinase N-terminale c-jun, de la protéine kinase C ξ et des facteurs Sp1 dans la répression des gènes du récepteur de l'acétylcholine par l'activité électrique.

7) *Identification des déterminants moléculaires d'une toxine de venin de serpent à chaîne longue qui interviennent dans l'interaction avec le récepteur nicotinique neuronal alpha 7* (Stéphanie Antil-Delbeke, Toru Tamiya, Pierre-Jean Corringier, Jean-Pierre Changeux, Denis Servent & André Menez, 2000, *J. Biochem. Chem.* 275, 29594-29601).

La toxine curarimétique alpha à longue chaîne de venin de serpent se fixe avec une affinité élevée à la fois au récepteur nicotinique de type musculaire avec une constante de dissociation pM et au récepteur nicotinique neuronal alpha 7, avec une constante de dissociation nM. Pour comprendre la base moléculaire de cette double fonction, la cobratoxine alpha à longue chaîne, une toxine curarimétique typique a été soumise à une analyse mutationnelle extensive. En explorant 36 toxines mutantes, il a été découvert que les acides aminés suivant : Trp25, Asp27, Phe29, Arg33, Arg36 et Phe65 sont impliqués dans la liaison de la toxine aux récepteurs nicotiniques neuronaux comme à ceux de Torpille, même si ces résidus se lient avec des énergies différentes aux deux récepteurs. Par contre, Ala28, Lys35 et Cys26-Cys30 se lient sélectivement au récepteur alpha 7, tandis que Lys23 et Lys49 se fixent seulement au récepteur de Torpille. Donc, la cobratoxine alpha se fixe aux deux types de récepteur, à la fois par des résidus communs et par des résidus spécifiques de chacun des types de récepteur. En utilisant une analyse par un double cycle de mutants, il a été prouvé que l'Arg33 est proche de la Tyr87 dans le récepteur neuronal. Puisque l'Arg33 d'une autre toxine curarimétique interagit avec l'homologue Tyr190 du récepteur musculaire, la cobratoxine alpha se fixe probablement sur des régions homologues des deux récepteurs de l'acétylcholine. Ces données fournissent une base moléculaire pour le développement des toxines avec des spécificités prédéterminées pour les divers membres de la famille du récepteur nicotinique.

8) *Modulation tonique de la transmission sérotoninergique dans la moëlle épinière par les récepteurs nicotiniques* (Matilde Cordero-Erausquin & Jean-Pierre Changeux, 2001, *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* 98, 2803-2807).

Les projections sérotoninergiques du noyau du raphe dans la moëlle épinière sont connues pour moduler les entrées nociceptives et l'activation de ces projections est responsable de l'analgésie nicotinique. Dans ce travail, les interactions entre systèmes cholinergiques et sérotoninergiques dans la moëlle épinière ont été examinées en conduisant des expériences de flux de sérotonine sur des coupes de moëlle épinière de souris. Au moins trois populations de récepteurs nicotiniques spinaux ont été distingué par leur effet sur la libération de sérotonine. La première population de récepteurs peut être directement localisée sur les terminaisons sérotoninergiques, est insensible aux concentrations nanomolaires de MLA et est soumis à un tonus cholinergique de base mais non maximal. La seconde population de récepteurs nicotiniques est activée de manière tonique et maximale

par l'acétylcholine endogène, est insensible aux concentrations nanomolaires de MLA et se trouve présent sur les neurones inhibiteurs. La troisième population de récepteurs nicotiques est également présente sur des neurones inhibiteurs mais est sensible aux concentrations nanomolaires de MLA et n'est pas activée toniquement par l'acétylcholine. De multiples populations de récepteurs nicotiques exercent donc un contrôle tonique, ou phasique, sur la transmission sérotoninergique dans la moëlle épinière. Ces récepteurs peuvent être la cible principale des effets antinociceptifs de la nicotine. D'autre part, la présence d'une modulation tonique de la libération de sérotonine indique que l'acétylcholine endogène joue un rôle important dans la régulation physiologique des voies sérotoninergiques descendantes de la moëlle épinière.

PUBLICATIONS

2000 (fin)

Articles

— Molecular determinants by which a long chain toxin from snake venom interacts with the neuronal $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptor. ANTIL-DELBEKE, S., GAILLARD, C., TAMIYA, T., CORRINGER, P.J., CHANGEUX, J.P., SERVENT, D. & MENEZ, A. J. Biol. Chem. 275, 29594-29601.

Reviews

— A brief history of the nicotinic receptor. CHANGEUX, J.P. In : « Neuroscience : Exploring the Brain ». Second edition. Bear, M., Connors, B. and Paradiso, M. eds, Lippincott, Williams & Wilkins Publisher, pp. 139-147.

— Nicotinic-agonist stimulated 86Rb⁺ efflux and [3H]epibatidine binding of mice differing in $\beta 2$ genotype. MARKS, M.J., STITZEL, J.A., GRADY, S.R., PICCIOTTO, M.R., CHANGEUX, J.P. & COLLINS, A.C. Neuropharmacology 39, 2632-2645.

2001

Articles

— Requirement of the nicotinic acetylcholine receptor beta 2 subunit for the anatomical and functional development of the visual system. ROSSI, F., PIZZORUSSO, T., PORCIATTI, V., MARUBIO, L.M., MAFFEI, L. & CHANGEUX, J.P. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98, 6453-6458.

— Neurotoxicity of channel mutations in heterologously expressed $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptors. LUKAS, R.J., LUCERO, L., BUISSON, B., GALZI, J.L., PUCHACZ, E., FRYER, J.D., CHANGEUX, J.P. & BERTRAND, D. Eur. J. Neurosci. 13, 1849-1860.

— A tonic nicotinic modulation of serotonergic transmission in the spinal cord. CORDERO-ERAUSQUIN, M. & CHANGEUX, J.P. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98, 2803-2807.

— A method for soluble overexpression of the alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor extracellular domain. FISCHER, M., CORRINGER, P.J., SCHOTT, K., BACHER, A. & CHANGEUX, J.P. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98, 3567-3570.

— Desensitization of neuronal nicotinic acetylcholine receptors conferred by N-terminal segments of the $\beta 2$ subunit. BOHLER, S., GAY, S., BERTRAND, S., CORRINGER, P.J., EDELSTEIN, S., CHANGEUX, J.P. & BERTRAND, D. Biochemistry 40, 2066-2074.

— Molecular and physiological diversity of nicotinic acetylcholine receptors in the midbrain dopaminergic nuclei. KLINK, R., DE KERCHOVE D'EXAERDE, A., ZOLI, M. & CHANGEUX, J.P. J. Neurosci. 21, 1452-1463.

— Altered neuroadaptation in opiate dependence and neurogenic inflammatory nociception in alphaCGRP-deficient mice. SALMON, A.M., DAMAJ, I., MARUBIO, L., EPPING-JORDAN, M., MERLO PICH, E. & CHANGEUX, J.P. Nature Neurosci. 4, 357-358.

— Electrical activity regulates AChR gene expression via JNK, PKC ξ and SPI in skeletal chick muscle. ALTIOK, N. & CHANGEUX, J.P. FEBS Lett. 487, 333-338.

— Nicotine receptor inactivation decreases sensitivity to cocaine. ZACHARIOU, V., CALDARONE, B.J., WEATHERS-LOWIN, A., GEORGE, T.P., ELSWORTH, J.D., ROTH, R., CHANGEUX, J.P. & PICCIOTTO, M. Neuropsychopharmacology, 24, 574-589.

— Nicotinic agonists stimulate acetylcholine release from mouse *interpeduncular nucleus*: a function mediated by a different nAChR than dopamine release from *striatum*. GRADY, S.R., MEINERZ, N.M., CAO, J., REYNOLDS, A.M., PICCIOTTO, M.R., CHANGEUX, J.P., MCINTOSH, J.M., MARKS, M.J. & COLLINS, A.C. J. Neurochemistry 76, 258-268.

— LGICdb: the ligand-gated ion channel database. LE NOVERE, N. & CHANGEUX, J.P. Nucleic Acids Research 29, 294-295.

Revues

— Nicotinic receptors in wonderland. GRUTTER, T. & CHANGEUX, J.P. Trends Bioch. Sci. 26, 459-463.

— Targeting transcription to the neuromuscular synapse. SCHAEFFER, L., DE KERCHOVE, A. & CHANGEUX, J.P. Neuron 31, 15-22.

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

— Allosteric mechanisms in normal and pathological nicotinic acetylcholine receptors. CHANGEUX, J.P. & EDELSTEIN, S. Cur. Op. Neurobiol. 11, 369-377.

— The Ligand Gated Ion Channel Database : an example of a sequence database in neuroscience. LE NOVERE, N. & CHANGEUX, J.P. *Phil. Trans. R. Soc. Lond.* 356, 1121-1130.

— Cajal on neurons, molecules, and consciousness. CHANGEUX, J.P. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 929, 147-151.

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

Jean-Pierre CHANGEUX :

— Conférences sur « Les bases neurales de la conscience » à la Fondation Gulbenkian et au Symposium sur la Conscience, Couvent d'Arrabida, Portugal, 4-8 juillet 2000.

— Friday evening lecture : « Chemical communications in the brain : nicotine reward and learning », Marine Biological Laboratory, Woods Hole, USA, 22 juillet-20 août 2000.

— Conférence plénière « Nicotinic receptors : from molecular biology to psychiatric diseases », 8th World Congress on Psychiatric Genetics, Versailles, 27-31 août 2000.

— Conférence « Louis Pasteur, Daniel Bovet and the pharmacology of neuronal receptors in the 21st century », Colloque « Nouveaux défis en recherche biologique : missions pasteurienues au 21^e siècle », Arc-et-Senans, 12-14 septembre 2000.

— Conférence « Role of nicotinic receptors in cognitive learning investigated with transgenic organisms », Xth Magdeburg International Neurobiological Symposium : « Mechanisms of learning and memory », Magdeburg, Allemagne, 16-19 septembre 2000.

— Conférence « Functional organization and allosteric transitions of the nicotinic receptor », XIII^e Congrès mondial sur « Les toxines d'origine animale, végétale et microbienne », Maison de la Chimie, Paris, 18-22 septembre 2000.

— Conférence « Nicotine, récompense et apprentissage », XVII^e Journée Jean-Claude Dreyfus de Génétique et de Pathologie Moléculaires « Gènes et Cognition », Faculté de Médecine Cochin-Port-Royal, Paris, 22 septembre 2000.

— *Keynote lecture* « Nicotinic receptors and synaptic plasticity », 1st Neuronal nicotinic receptors symposium, Lilly Research Centre, Egham, Surrey, G.B., 25-27 septembre 2000.

— Conférence « Role of nicotinic receptors in reward and learning investigated with knock-out mice », Symposium à l'Universitätsklinikum de l'Université Goethe, Francfort, Allemagne, 13-15 octobre 2000.

— *EMBO lecture* « From molecular biology to cognition : the example of the nicotinic receptor », The European Ph.D. student symposium « From genes to thoughts », EMBL, Heidelberg, Allemagne, 19-21 octobre 2000.

— Conférence « Our genes, their genes », XXVI^e Journées internationales d'études « Le Compas de Sinbad », Pio Manzù international research centre, Rimini, Italie, 27-29 octobre 2000.

— *Keynote lecture* « Nicotinic receptors : an overview », 10th Neuropharmacology conference : « Neuronal nicotinic receptors » et Conférence « Molecular mechanisms of communications between nerve cells by receptors of neurotransmitters », Neuroscience satellite meeting WEB accessible databases and analytical tools for neuroscience research, La Nouvelle Orleans, USA, 1-5 novembre 2000.

— Conférence au Symposium « The creative imagination in Science and the Humanities », Kohn Center, The Royal Society, Londres, G.B., 8-9 novembre 2000.

— Président de session et conférencier, « Dresden conference on science in central and eastern Europe », Dresde, Allemagne, 29 novembre-1^{er} décembre 2000.

— Séminaire « Nicotinic receptors : structure, function, regulation », Vienna Biocenter, Vienne, Autriche, 14 décembre 2000.

— Séminaires « A neural hypothesis about consciousness investigated with cognitive tasks and knock-out mice », Universités de Stanford, de San Diego et de Tucson, USA, 16-22 janvier 2001.

— Conférence on « Consciousness », World Economic Forum, Annual Meeting 2001, Davos, Suisse, 27-30 janvier 2001.

— Conférence « Point de vue d'un neurobiologiste sur les origines de l'éthique », Université de Fribourg, Suisse, 31 janvier 2001.

— Conférencier et co-président de session « The role of nicotinic receptors in reward, analgesia and learning investigated with knock-out mice », European workshop « Alcohol and drugs abuse : genetics, neurobiology, clinical definitions and endpoints, future therapies », Europa International Continental hotel, Bruxelles, Belgique, 7 février 2001.

— Séminaire « From allosteric proteins to cognitive functions : an uncharted path », Max-Planck-Institute for Medical Research, Heidelberg, Allemagne, 15-16 février 2001.

— Président de séance et Introduction à une table ronde, Colloque international « Cerveau et développement cognitif », Collège de France, Paris, 3-5 mai 2001.

— Conférence « The nicotinic receptor : an allosteric membrane protein involved in interneuronal communication » et séminaire « A neural hypothesis about

consciousness », Center for Neuropharmacology and Neuroscience, Albany Medical College, USA, 12-13 juin 2001.

— Conférence « Nicotinic receptors : structure, function, regulation », EU-US Workshop « Databasing the Brain », Conference Center of the Norwegian Medical Association, Oslo, Norvège, 30 juin-2 juillet 2001.

Jean-Pierre BOURGEOIS :

— Séminaire « Évolution des systèmes corticaux chez les mammifères », Collège de France, Paris, 7 mai 2001.

— Colloque « Comment se fabrique un esprit humain », Collège de France, Paris, 17 juin 2001.

Pierre-Jean CORRINGER :

— Conférence « Sélectivité anion-cation dans le récepteur nicotinique : analyses par mutagenèse dirigée », 5^e Colloque de la Société des Neurosciences, Toulouse, 28-31 mai 2001.

— Novartis Foundation Symposium « Ion channels : from atomic resolution physiology to functional genomics », Londres, 12-14 juin 2001.

Michel KERSZBERG :

— Conférence invitée « A simple molecular model for the early development of the central nervous system », 17th Pasteur-Weizmann Symposium, Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israël, 18-22 juin 2000.

— Conférence invitée « Clock and trail model for somite formation, specialisation and polarisation », NATO Meeting « The origin and fate of Somites », University College London, 30 août-3 septembre 2000.

— Séminaire « Évolution de la morphogenèse neurale : modèles théoriques », Collège de France, Paris, 2 avril 2001.

Hoàng-Oanh NGHIÊM :

— Conférence, « Le triphosphate de thiamine, un nouveau donneur de phosphate : phosphorylation sur l'histidine de la protéine synaptique 4K rapsyn », 3^e Colloque du groupe thématique Phosphorylation des protéines, Société Française de Biochimie et de Biologie Moléculaire, Saint-Malo, 2-4 octobre 2000.

— Conférence « Specific phosphorylation of *Torpedo* 43K rapsyn by endogenous kinase(s) with thiamine triphosphate as the donor of phosphate », Society of Neuroscience, 30th Annual Meeting, 4-9 novembre 2000, New Orleans, USA.

— Séminaire invité « Thiamine triphosphate, a novel donor of phosphate. Phosphorylation of the synaptic 43-K rapsyn protein by endogenous histidine protein kinases », Max Planck Institut of Immunobiologie, Freiburg, Allemagne, 31 mai 2001.

— Séminaire invité « Une nouvelle voie de phosphorylation avec le triphosphate de thiamine : phosphorylation sur l'histidine de la protéine synaptique 43K rapsyn », ESBS, Illkirch, 7 juin 2001.

— Conférence « Thiamine triphosphate, a new donor of phosphate histidine phosphorylation of *Torpedo* 43K rapsyn », EMBO Conference on Protein Phosphorylation and protein phosphatase«, Marburg, Allemagne, 8-12 juillet 2001.

DISTINCTIONS

Jean-Pierre CHANGEUX :

— Élu membre étranger de l'Institut Vénitien des Sciences, des Lettres et des Arts, Venise, 28 avril 2001.

— *Distinguished Lecture* « The nicotinic acetylcholine receptors in the brain : from molecular biology to psychiatry », 42nd Annual and 1st Mediterranean Meeting of the Scandinavian College of Neuro-Psychopharmacology, Hôtel Ambassador and Palais des Congrès, Juan-les-Pins, 18-21 avril 2001.

— *Sterling Lecture* « The acetylcholine nicotinic receptor : an allosteric protein involved in intercellular communication », Center for Neuropharmacology and Neuroscience, Albany Medical College, USA, 12-13 juin 2001.