

Communications cellulaires

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

CHIMIE DE LA CONSCIENCE

Le Cours de l'année 2002 a porté sur la «*Chimie de la Conscience*». Ce titre peut paraître provocateur, mais il n'en est rien. Notre cerveau, en effet, se compose de cellules nerveuses, elles-mêmes composées de molécules et les communications synaptiques entre cellules nerveuses mettent en jeu des signalisations chimiques. Il existe donc une chimie du cerveau. Par ailleurs, on sait que nos états de conscience «*changent*» entre la veille et le sommeil et que l'on peut précipiter la transition vers le sommeil par des agents chimiques, comme les somnifères. Chacun sait également que lors d'une opération chirurgicale, le premier geste du médecin est de nous endormir par l'injection d'un anesthésique général qui nous fait perdre conscience. Le problème désormais posé aux neurobiologistes est d'examiner quels sont les systèmes de neurones qui possèdent la chimie particulière, par laquelle ils contrôlent nos états de conscience.

I. Histoire de l'étude scientifique de la conscience

Une croyance populaire largement répandue voit la conscience comme un don d'origine divine, inaccessible à toute connaissance scientifique. Pour les philosophes Hegel, et Schopenhauer, «*la conscience consiste en la connaissance*». Pour Kant, le trait caractéristique de la conscience est son unité qui permet une activité de synthèse, et qui, seule, constitue le rapport des représentations à un objet et, par suite, leur valeur objective. Kant oppose cette activité de synthèse, ou conscience transcendante, à ce qu'il appelle la conscience empirique.

1) *Les théories évolutionnistes et les développements de la conscience*

a) Lamarck dans le deuxième tome de la «*Philosophie Zoologique*» de 1809 s'intéresse à l'évolution du système nerveux, des organismes simples aux plus

« parfaits » et note son développement progressif par « des compositions et des développements graduels et insensibles ». Il distingue le « sentiment intérieur », (ou « sentiment d'existence »), faculté singulière dont certains animaux et l'homme même sont doués et qui constitue un « moi » « interne et continu », susceptible d'être suspendu pendant la veille et le sommeil. Il place au-dessus de ce sentiment intérieur la « volonté » qui résulte d'un jugement et se trouve produite par l'organe de l'intelligence. Selon lui, cette disposition hiérarchique du sentiment intérieur (qui pourrait être assimilé à la conscience empirique de Kant), à la volonté (qui pourrait également être comparée à la conscience transcendante de Kant) correspond à un accroissement de *complexité* organique. Il existerait donc — notion très actuelle — une relation causale entre la complexité d'organisation et la complexité fonctionnelle du cerveau au cours de l'évolution.

b) Pour Herbert Spencer (*Principes de Psychologie* de 1855) « l'esprit ne peut pas seulement être compris en montrant comment il a évolué » du simple au complexe, mais en tenant compte d'un concept nouveau, sa connectivité. Selon lui, les nerfs propagent « des ondes de mouvements moléculaires » avec « changement isométrique de molécules colloïdales » pour se « rapprocher de la disposition symétrique ». Au cours de l'évolution, il y a eu genèse de systèmes nerveux simples, puis composés, par convergence et divergence de fibres réalisant des rapports plus élevés en intégration, depuis les réflexes du premier genre non conscients jusqu'au système nerveux à « double composition », d'où la coordination se réalise par « intercalation de nouveaux états groupés ». Au niveau de la coordination supérieure, une « pause » intervient entre réception des impressions et actions, qui s'accompagne de « conscience », ce qui assure l'indépendance du milieu environnant immédiat. Il y a possible analogie entre l'espace conscient et le « milieu intérieur » de Claude Bernard.

c) Charles Darwin, comme Herbert Spencer, propose une continuité mentale entre les animaux et l'homme avec, en plus, la dimension de sélection naturelle. Son collègue, Thomas Huxley, propose dès 1874, dans le « Discours de Belfast », que l'homme est un « automate conscient » et suggère que « tous les états de conscience en nous sont immédiatement provoqués par des *changements moléculaires de la substance cérébrale* ». La problématique du cours de cette année était déjà posée dès 1874 !

d) Hughlings Jackson s'intéresse aux maladies qui s'attaquent aux états de conscience. Pour lui, « les maladies du système nerveux doivent être considérées comme des réversions de l'évolution », c'est-à-dire comme des *dissolutions*. L'évolution entraîne spontanément le passage des « centres bien organisés et inférieurs » vers « les centres supérieurs moins bien organisés, mais qui s'organisent toute la vie ». La dissolution d'origine pathologique va en sens contraire : du plus volontaire au plus automatique.

Pour Spencer, les centres les plus élevés constituent la base physique de la conscience, siège « d'arrangements nouveaux, plus ou moins éphémères et fra-

giles », avec « la permission de se débattre entr'eux »... « de nouvelles combinaisons se forment, la plus apte survit ». Il y a *sélection* dans l'espace conscient et évolution interne. Pour Hughlings Jackson, l'évolution biologique « ouvre » une nouvelle évolution au sein de l'organisation cérébrale, à la fois épigénétique et dans les temps psychologiques, qui se trouve liée à la complexité d'organisation connexionnelle du système nerveux. Il y a nécessité de comprendre quelles sont les architectures neurales qui permettent à ce passage de « l'automatique au volontaire » conscient de se mettre en place au cours de l'évolution.

2) La psychologie scientifique et la négation behavioriste de la conscience

a) La psychologie expérimentale allemande et la psychophysique avec Gustav Fechner, puis Wilhelm Wundt, prennent en compte la référence à la conscience, avec le seuil de perception intérieure ou seuil de conscience (Fechner). Une approche expérimentale fondée sur la mesure « des temps de réaction » (Wundt) se met en place. Ainsi s'ouvre un champ de recherche important intitulé, depuis, la « chronométrie de l'esprit ».

b) La psychologie américaine avec William James se fonde sur la description et l'explication des états de conscience, sensations, désirs, émotions, connaissance, raisonnement, décisions, évolutions et elle se propose, comme but, la « détermination scientifique de leurs causes ». William James suggère même une « réduction » de la psychologie à l'expérience consciente. Toutefois, en même temps, James propose que la psychologie doit être une « science naturelle » et que « la condition immédiate d'un état de conscience est une activité déterminée des hémisphères cérébraux ». Il tente de concilier les points de vue mentaliste et physicaliste, ce qui ne va pas sans lui poser de problèmes. À la fin de sa vie, il suggère que la « conscience » ne doit pas être prise en compte par le psychologue, mais seulement « l'expérience consciente ». Toutefois, il n'a jamais retenu la notion de processus non-conscient. On retiendra les contributions suivantes de William James :

— *le « Moi »* — « Tout état, toute pensée qui s'intéressent à une conscience personnelle, « inaliénable » ; il existe des « *Moi personnels* », c'est-à-dire « des états de conscience solidarisés et perçus comme solidarisés ».

— *le Moi « Dynamique »* — « La conscience va et ne cesse d'avancer » ; il existe un « courant de la conscience » et de ce fait, « jamais deux idées ne seront exactement identiques » ; il y a donc une *variabilité* intrinsèque des états de conscience.

— *le Moi Dynamique « continu »* — « La conscience ne présente ni brisure, ni fissure, ni division », mais des « successions d'allures très différentes », « la conscience tel un oiseau vole et se penche tour à tour » ; le cerveau est donc « un organe à équilibre instable », de par ses « changements qui ne cessent d'affecter toutes ses parties ». Le cerveau serait donc pour James ce que depuis

Prigogine a appelé une « structure dissipative », sujette à des états stables, mais fluctuants, hors d'équilibre.

— *Sélection* — La conscience personnelle s'intéresse à certains éléments de son contenu et se désintéresse des autres ; elle ne cesse de faire des *sélections*, mais « nous pratiquons l'art d'ignorer réellement la plupart des choses qui sont devant nous » ; le problème n'est pas « tant que : veux-je faire ? », « que : étant l'homme que je suis, quel homme veux-je maintenant devenir ? »

— *Effort* — Cette notion intéresse la psychologie cognitive contemporaine en premier chef ; James souligne « l'importance morale du phénomène de l'effort » ; selon lui, « la question de fait dans la controverse du libre-arbitre est extrêmement simple : elle porte uniquement sur la quantité de l'effort d'attention que nous pouvons déployer à un instant donné ».

c) Le clivage entre conscient et non conscient

Pierre Janet, professeur au Collège de France, élève et successeur de Charcot, écrit dans l'« *Automatisme psychologique* » de 1889, que « toutes les lois psychologiques paraissent fausses si l'on ne cherche leur application que dans les phénomènes conscients dont l'individu se rend compte. À chaque instant, l'on rencontre des faits, hallucinations, ou actes, qui semblent inexplicables en ces termes ». Il existe donc des actes *subconscients*.

Dans l'« *Esquisse d'une psychologie scientifique* » de 1895, texte qui ne fut pas publié du vivant de Freud se rencontrent des propositions importantes, mais inexactes : 1) Le système nerveux serait formé d'un réseau *continu*, exempt de synapses et de toute inhibition ; 2) Le système nerveux est un réceptacle passif d'énergie et d'information, inapte à les créer et à s'en débarrasser autrement que par action motrice.

Au sujet de la conscience, Freud, dans les études sur l'hystérie avec Breuer (1895), souligne que de puissants processus mentaux demeurent ignorés de la conscience. « Nous appelons conscientes les représentations dont nous prenons conscience, et à côté d'elles, d'autres pensées existent et nous devons les qualifier d'inconscientes ». Pour ces auteurs, l'hystérique souffre « d'états anormaux du conscient dans lesquels se produisent des représentations pathogènes », « la conscience apparaît comme un organe des sens qui perçoit le contenu d'un autre domaine ». Freud voit dans l'inconscient le fondement de toute vie psychique, ce qui est une position idéologique, plus que scientifique.

d) La négation de la conscience et de la validité de l'introspection par le behaviorisme et la philosophie positiviste.

Auguste Comte nie toute validité à l'introspection et toute référence à la conscience, mais souligne la dimension sociale de la conscience. Pour John Watson, le fondateur du behaviorisme « la conscience n'est rien d'autre que l'âme de la théologie ». Selon lui, « la psychologie est une branche expérimentale

objective des sciences naturelles. Son but théorique est la prédiction et le contrôle du comportement ». « L'introspection n'est pas une partie essentielle de ses méthodes ». Il fonde cependant un nouveau champ majeur d'expérimentation qui favorise l'étude du comportement animal en dehors de toute référence anthropocentrique.

Ivan Pavlov, dans son ouvrage sur les « *Réflexes conditionnés* », ne fait pas de référence explicite au « conscient » et au « non conscient », mais distingue l'étage supérieur de l'encéphale, le cortex, qu'il caractérise par une activité de synthèse et d'analyse, et l'étage des centres sous-corticaux responsables des tendances fondamentales de l'organisme alimentaires, sexuelles, orientations, d'agressions ... Selon lui, le cortex a principalement un rôle inhibiteur sur les centres sous-corticaux et, en cela, il rejoint Herbert Jackson. Pour lui, le cortex inhibe l'excitation sous-corticale et les accès convulsifs ou affectifs, les automatismes. Réciproquement, l'hystérie est, selon Pavlov, un dérèglement physiologique entre cortex cérébral et centres sous-corticaux où ceux-ci guident, par une voie émotionnelle et non naturelle, la vie du sujet hystérique. Il n'y a pas de référence explicite au conscient, mais au « rationnel » pour l'activité corticale et au « subjectif » pour l'activité sous-corticale.

e) Le fonctionnalisme et le cybernétique

Le fonctionnalisme est un mouvement de pensée récent, issu de la psychologie expérimentale, de la linguistique et de l'informatique, qui propose que « l'esprit peut être étudié indépendamment du cerveau » et que le mental peut être incarné dans un programme d'ordinateur approprié. L'ordinateur serait la dernière métaphore, « il ne sera jamais supplanté » (sic).

Jerry Fodor, dans « *Modularity of mind* » (1983), propose de distinguer dans le psychisme, d'une part des *systèmes d'entrées périphériques* spécialisés modulaires, encapsulés et impénétrables qui traitent de manière non consciente des domaines particuliers, comme la perception, le langage, la couleur, la forme, l'espace, par exemple dans le domaine de la vision. Ces modules correspondent, selon lui, aux facultés de Gall, aux analyseurs de Pavlov et seront repris par Baars sous le terme de *processeurs*. Fodor oppose à ces systèmes de processeurs, les *systèmes centraux* non cloisonnés, isotropes, qui traitent l'information beaucoup plus lentement, fixent les croyances par inférence non démonstrative et offrent une isotropie computationnelle accessible à la conscience. Il suggère de manière surprenante que cette isotropie computationnelle irait de pair avec une isotropie neuronale qui, évidemment, ne peut être acceptée.

Enfin, Johnson-Laird, dans la même mouvance, distingue trois niveaux dans l'évolution des automates computationnels. Premier niveau, des machines cartésiennes, sans symbolisme. Deuxième niveau, des machines symboliques qui construisent des modèles symboliques du monde extérieur en temps réel et les comparent à des modèles intérieurs conscients, comme le font les jeunes enfants ; ce niveau pourrait correspondre à celui de la *conscience minimale et réursive*.

Troisième niveau, les machines auto-réfléchissantes, qui possèdent la capacité récursive d'inclure des modèles dans leurs modèles, en particulier les modèles de leur propre système en opération ; il y aurait télescopage récursif de modèles de soi à l'intérieur de soi, avec emboîtement hiérarchique ; il s'agirait, en quelque sorte, d'une *conscience réflexive*.

f) Théorie cognitive de la conscience, Baars (1988)

Baars est un psychologue cognitif qui reprend la thèse kantienne de la conscience transcendentale avec sa capacité de synthèse globale ou encore les systèmes centraux de Fodor qu'il appelle « espace de travail global », ou *global workspace*, qu'il oppose à des systèmes de processeurs automatiques et non conscients. En retour, l'espace de travail diffuse l'information d'un système de processeurs à tous les autres processeurs d'une manière qu'il compare à un « théâtre », à « l'écran » de la conscience, au « tableau noir ». Cette métaphore est utile car elle inclut la conscience d'une seule chose à la fois. À chaque moment, beaucoup plus de choses se passent que nous ne le savons, et les événements inconnus se passent derrière la scène et contrôlent ce qui se présente dans notre subjectivité. Les processeurs entrent en compétition ou coopèrent pour que leurs messages entrent dans l'espace de travail global. Le message global des divers processeurs doit être cohérent et informatif, donc adapté au contexte inconscient.

Contextes inconscients et contenus conscients interagissent pour créer un « courant de conscience », comme le suggérait William James et l'action volontaire peut être traitée comme un type particulier de résolution de problème. Enfin, le soi peut être considéré comme contexte dominant l'expérience consciente, apportant de l'information sur le « soi-comme-contexte ». Baars développe une série de modèles successifs. Le modèle 1 contient simplement des processeurs d'entrée en compétition, l'espace de travail global conscient et des processeurs de sortie inconscients, avec rétroaction possible des sorties sur les entrées. Le modèle 2 introduit la hiérarchie d'un contexte dominant et l'emboîtement de contexte-but, conceptuels et perceptuels. Le modèle 3 envisage la rétroaction de processeurs qui s'adaptent avec sélection du message informatif et « objectivation » par rapport à la redondance. Le modèle 4 fait appel à la hiérarchie du contexte dominant et à la résolution de problèmes avec la possibilité d'itération avec des contextes sous-but jusqu'à la présentation consciente de la solution. Il y a mise en place d'un courant de conscience, par enchaînements en cascade de résolution de problèmes avec le contexte-but en perspective. Le modèle 5 porte sur une théorie idéomotrice du contrôle volontaire, incluant la compétition entre contextes-but et la possibilité qu'un processeur spécialisé puisse bloquer l'exécution de n'importe quelle image-but. Le modèle 6A fait intervenir l'*attention*, qui peut être contrôlée par les buts, et le modèle 6B introduit un contrôle *volontaire* de l'attention sur la sélection de contenus conscients. Le modèle 7 fait appel au concept de soi comme contexte superviseur le plus stable dans le système du

soi ; l'intervention d'une expérience violant le contexte du soi entraîne alors la mise en place d'une nouvelle intention et le retour aux expériences auto-attribuées.

En conclusion, Baars introduit : 1) la distinction entre l'espace de travail global conscient et la collection des processeurs spécialisés non conscients, idée majeure, peu originale, mais qui mérite d'être retenue ; 2) la notion de contexte-but ou intention organisée de manière hiérarchique qui impose des contraintes sur le traitement de l'information consciente avec « incubation » ou résolution de problèmes inconscients conduisant au contrôle volontaire idéo-moteur, à la focalisation de l'attention et au contrôle de l'expérience consciente. Enfin, le soi peut être considéré comme un contexte-but particulièrement stable et le plus profond de la hiérarchie des concepts. La fonction de la conscience, selon Baars, apparaît comme la capacité de prendre en compte des interactions coopératives entre sources multiples de connaissance et, tout particulièrement, la nouveauté.

La position de Baars est néanmoins sujette à plusieurs critiques : 1) il n'y a pas de prise en compte du système de récompense et le processus de sélection par « valeur » n'est pas spécifié ; 2) il n'y a pas de mécanisme neural de globalisation suggéré à part le système activateur réticulo-thalamique ; 3) Baars ne propose aucune implémentation de ces thèses en terme de réseaux de neurones. Il n'y a ni formulation d'un espace de travail neuronal, ni suggestion d'une implémentation de la dynamique temporelle en terme d'activité neuronale, il n'y a pas d'implémentation de la notion de contexte.

II. Théories neurobiologiques contemporaines de la conscience

1) John Searle

Dans un article récent (*Ann. Rev. Neurosci.* 2000), John Searle considère que le moment est venu d'examiner la conscience comme n'importe quel autre phénomène biologique. Le problème est quels sont les processus cérébraux qui causent les états de conscience et comment ces états de conscience se réalisent-ils en terme de structures cérébrales, en d'autres termes, quels sont les *corrélats neurobiologiques des états de conscience* ? Pour Searle, la conscience consiste en des états internes, qualitatifs, subjectifs, et unitaires. Le problème est de définir les processus cérébraux, qui sont des processus biologiques objectifs, chimiques et électriques, « à la première personne », susceptibles de produire les états subjectifs de sentir et de penser, à la « troisième personne ». Le philosophe distingue 1) l'approche des composantes élémentaires (*building block approach*) qui consiste à identifier les matériaux de construction, les rassembler et déduire le champ de conscience et 2) l'approche du champ de conscience unifié (*unified field*), selon laquelle il n'y a pas de composantes élémentaires, mais seulement des modifications d'un champ existant de subjectivité qualitative.

Selon lui, les modèles de Crick, Zeki, Weiskrantz, relèvent de la première approche, ceux de Llinas et de Tononi & Edelman, de la seconde.

2) *Chris Frith*

Chris Frith et ses collègues ont essayé de définir les conditions expérimentales de la mise en évidence des corrélats neuronaux de l'expérience consciente. Ils se proposent de montrer comment identifier les distributions d'activité neurale spécifiquement associées avec une activité consciente. Ils distinguent : 1) les *niveaux* de conscience ou états de conscience, comme l'éveil et le sommeil, qui engagent formation réticulée *locus coeruleus*, noyau intralaminaire du thalamus ; 2) le *contenu* de l'expérience subjective, ce dont on est conscient et 3) les percepts, mémoire, attention qui engagent les aires spécifiques du cortex.

On ne peut avoir accès au contenu de l'expérience consciente que par le rapport ou le *compte-rendu* que le sujet peut produire de celle-ci. Frith souligne la différence entre ce compte-rendu et l'expérience consciente elle-même. Le compte-rendu est le plus souvent verbal, s'exprime par le langage, et est partagé avec un tiers. Il existe, à côté du compte-rendu verbal, un rapport comportemental de gestes et de mouvements importants dans le cas de l'expérimentation cognitive, par exemple lorsqu'il s'agit d'appuyer sur un bouton pour témoigner d'un événement perçu. Les recherches sur ce thème impliquent des mises en corrélation avec des activités neurales, électrophysiologiques ou d'imagerie. Frith et ses collègues distinguent au moins trois types d'activité neurale qu'il s'agit de résoudre dans l'espace et dans le temps : les activités associées aux représentations mentales conscientes, celles associées aux stimulations sensorielles, enfin celles en relation avec le comportement.

3) *Crick et Koch*

Crick, au cours des récentes années, a proposé un ensemble de théories souvent naïves qui ont eu un impact important dans le domaine en rendant plausible une approche scientifique de la conscience.

En 1990, Crick et Koch s'intéressent à la vision attentive et suggèrent que celle-ci mette en œuvre des ensembles de neurones dont les activités sont liées entr'elles, à la suite de changements d'efficacité rapides et de maintien de la décharge des neurones par un mécanisme biophysique, qui met à contribution des circuits réverbérants. Il en résulte des oscillations entre 35 et 45 Hz observées de longue date (Buser, Jasper) qui selon eux correspondraient à la synchronisation des décharges et « placeraient l'objet mental » dans la mémoire de travail. À cette occasion, le sujet devient conscient de cet objet. Ces idées, très simplistes, ont été critiquées car les oscillations, d'une part ne coïncident pas nécessairement avec le liage des neurones, d'autre part, il peut y avoir liage sans entrée dans la conscience de travail. Enfin, ils ne font pas de distinction entre « état » de conscience et « contenu » de conscience.

Entre 1995 et 1998, Crick et Koch s'intéressent à la connectivité du système visuel et tentent de mettre celle-ci en relation avec l'accès à la conscience sur la base de diverses expériences chez le singe : rivalité binoculaire ou hiérarchie

des voies visuelles avec distinction entre voies dorsales et voies ventrales. Classiquement, la voie dorsale, rapide, en coordonnées égocentriques, propagerait des représentations « en ligne » et non conscientes, par exemple mouvement de l'œil et de la main. La voie ventrale, lente, en coordonnées allocentriques propagerait des représentations explicites et aurait accès à la conscience. Cette voie donnerait une meilleure interprétation de la scène visuelle et contribuerait à la mise à disposition des systèmes moteurs. Crick et Koch éliminent ainsi le cortex préfrontal du système de la conscience. Pour eux, ce serait les neurones des couches V et VI du cortex cérébral qui donneraient accès à la conscience du fait des propriétés oscillantes thalamo-corticales. Par contre, les neurones de la couche VI ne se projetant pas sur le cortex frontal, leur activité ne serait pas corrélée avec ce que nous voyons de manière consciente. Pour eux, ce qui entre dans la conscience serait une forme d'activité neurale d'aires visuelles élevées qui se projetteraient directement sur les aires préfrontales.

Dans un travail récent, Crick et Koch (2000) rapportent leur lecture du livre de 1987 de Jay Jackendoff « *Consciousness and the computational mind* ». Selon cet auteur, qui est un adepte de Chomsky, linguiste, musicien et également informaticien, la conscience correspondrait à un niveau intermédiaire de représentations entre un niveau plus périphérique de sensations et plus central de pensée. Selon lui, nous ne sommes conscients ni des données des sens, ni de la forme de la pensée. Il distingue « l'esprit phénoménologique » qui serait le siège de l'expérience du monde et de nos vies intérieures, inaccessible aux autres et l'« esprit computationnel » qui porterait et traiterait l'information et qui serait le lieu de la compréhension, du savoir, du raisonnement et de l'intelligence.

Pour Jackendoff, esprit computationnel et esprit phénoménologique seraient deux domaines différents de description du corps physique. L'esprit computationnel serait une spécification abstraite de l'organisation fonctionnelle du système nerveux, en terme de programmes d'ordinateur. Ce serait un modèle mathématique du cerveau en fonctionnement. Pour Jackendoff, aucune activité de l'esprit computationnel ne serait consciente. Par exemple, quand on pense en mots, les pensées viennent sous une forme grammaticale, avec sujet, verbe, objet et modificateurs, qui tombent à leur place, sans avoir la moindre perception de comment la structure de la phrase est produite. « Nous entendons une voix intérieure qui nous parle en mots », écrit Jackendoff. En ce qui concerne la vision, n'accéderait à la conscience que des schémas en 2 dimensions $1/2$. Le schéma à 3 dimensions complet resterait inconscient. Crick et Koch reprennent la thèse de Jackendoff en y ajoutant curieusement la notion « d'homoncule », « un petit homme dans la tête » qui perçoit le monde par les sens, pense, planifie et exécute les actions volontaires. Mais pour eux, cet homoncule resterait inconscient. La relecture de Jackendoff peut être utile pour essayer de définir quels types de représentations ont effectivement accès à la conscience. La question, d'un détachement conscient de l'objet examiné et celle de la représentation des dimensions $2\ 1/2$ et 3, est importante. Mais l'idée de l'homoncule inconscient

est difficilement acceptable. Enfin, le cortex préfrontal ne peut pas simplement être considéré comme le siège de computations inconscientes de haut niveau comme le proposent Crick et Koch (2000).

4) Edelman

Dans *Biologie de la conscience* (1989), Edelman distingue la conscience primaire qui inclut la capacité de construire une scène multi-modale qui réunit plusieurs sources d'information et ne contient aucun aspect d'auto-référence. La conscience supérieure, qui libère l'organisme de l'esclavage de « là et maintenant », est associée avec l'émergence du langage et inclut la capacité de rapporter et de parler à propos des états de conscience. Il se réfère donc à la notion de soi et de référence au soi. En résumé, Edelman propose deux schémas connexionnels de la conscience : 1) la conscience primaire, qui inclut une boucle ré-entrante connectant la mémoire catégorielle et axiologique à la catégorisation perceptive actuelle et 2) une conscience de niveau supérieur, propre à l'homme, qui inclut les aires du langage (aire Wernicke et de Broca) et une mémoire des valeurs et des catégories spéciales distribuées dans les aires temporales, frontales et pariétales. Pour Edelman, la conscience résulte de la comparaison catégorielle de l'opération de deux sortes d'organisation neurale : 1) le soi, mémoire et besoins physiologiques, et 2) le non soi, interactions extéroceptives sensorielles avec le monde via l'expérience et le comportement actuel. L'apprentissage intervient dans le développement des mémoires du premier système en assignant une étiquette de valeur aux catégories perceptuelles. Des boucles de ré-entrée entre premier et second système permettent de développer des catégories reliées aux concepts de soi, qui fleurissent quand un système linguistique dépendant de l'interaction sociale contribue à l'acquisition d'une sémantique riche et d'une mémoire syntaxique pour les concepts.

À côté de ces travaux spéculatifs sur la conscience primaire et la conscience supérieure, Edelman et Tononi se sont intéressés à des entreprises de modélisation beaucoup moins spéculatives, souvent sans relation évidente avec la conscience.

a) Modèles d'intégration dans le cortex visuel et modèle thalamocortical

Ces auteurs s'intéressent au liage entre multiples aires visuelles interconnectées entre elles avec chacune une fonction spécialisée, comme pour le mouvement, la couleur ou la forme des yeux. Ils proposent un modèle qui résout, selon eux, le problème du liage : celui-ci engage non seulement des interconnexions réciproques entre aires, mais également des systèmes d'évaluation, ainsi qu'un système de mouvements des yeux. Ce modèle est construit à partir de données empiriques sur les relations entre thalamus et cortex. Il n'est toutefois pas directement lié à l'accès à la conscience.

b) Problème de la complexité du système nerveux

Edelman et Tononi s'interrogent sur la validité d'application de la théorie de l'information standard au système nerveux. Selon eux, cette théorie de l'informa-

tion requiert un observateur extérieur intelligent qui code et décode les messages avec un alphabet de symboles. L'approche qu'ils proposent est purement statistique et ne fait pas référence à un observateur extérieur. Ils distinguent *l'information effective*, le nombre et la probabilité des états du système qui font la différence *dans* le système lui-même, et *l'information mutuelle* qui mesure l'indépendance entre deux sous-ensembles d'éléments par bi-partition d'un système isolé. Pour eux, la *complexité* ou *information totale intégrée* correspond à la somme des valeurs de l'information mutuelle pour toutes les bi-partitions du système. Cette complexité peut varier avec l'organisation neuroanatomique. Elle est relativement basse lorsque ces connexions sont distribuées d'une manière statistique. La complexité est maximale lorsqu'on a affaire à une aire richement connectée par groupe de neurones définis. Plus l'information mutuelle entre chaque sous-ensemble et le reste du système est élevée, plus la complexité est grande. La complexité des organismes vivants se situerait donc, comme le proposait Atlan il y a bien des années, « entre le cristal et la fumée ».

c) Hypothèse du noyau dynamique (dynamic core)

Cette hypothèse reprend la notion d'intégration avec l'idée qu'un système est intégré si ces éléments interagissent beaucoup plus fortement entre eux qu'avec le reste du système. Il y aurait de ce fait cohésion interne et isolement externe. Pour Edelman et Tononi, des groupes de neurones contribuent directement à l'expérience consciente, seulement s'ils font partie d'un « agrégat fonctionnel distribué » qui, par ces interactions ré-entrantes dans le système thalamocortical, réussit une intégration élevée dans la centaine de millisecondes. Il y aurait de ce fait « bordure ou frontière fonctionnelle » entre cet agrégat et le reste du cerveau et celui-ci constituerait donc un « noyau dynamique » avec frontières fonctionnelles distinctes. Ce « noyau dynamique » posséderait des propriétés d'intégration, de composition changeante en permanence, de distribution spatiale variable et non localisable à un seul endroit dans le cerveau. Il serait ni coextensif à l'ensemble du cerveau, ni limité à un sous-ensemble de neurones et ne se référerait en aucun cas à un ensemble invariant d'aires cérébrales, le même groupe de neurones pouvant faire partie à certains moments du « noyau » ou en être exclu. La composition exacte du noyau dynamique varierait donc de manière significative d'un moment à l'autre pour un individu et d'un individu à l'autre. Il serait à la fois unifié, privé et différencié.

La définition des corrélats neuronaux du noyau dynamique pose problème puisqu'il n'y aurait pas de localisation en un seul endroit du cerveau et pas de propriétés locales intrinsèques des neurones, mais seulement des corrélations à longues distances entre régions différentes du cerveau et variables d'un sujet à l'autre. Par des méthodes de magnéto-encéphalographie, les auteurs ont essayé de mettre à l'épreuve leur idée dans des expériences de rivalité binoculaire mais la variabilité des données expérimentales pose un sérieux problème dans les expériences. Le modèle de Edelman et Tononi suscite bien des critiques : d'abord,

ces auteurs ne distinguent pas « état de conscience » et « contenu de conscience » et, d'autre part, ils s'opposent avec fermeté à l'idée « d'architectures neuronales universelles » de la conscience.

d) Réponses à Edelman

À Montréal en 1997, Herbert Jasper prend vivement position contre ce genre d'hypothèse. Pour lui, il existe un système séparé de neurones dans le cerveau qui intervient dans le processus conscient et qui inclut en particulier le système réticulaire du tronc cérébral et du cerveau antérieur, le système thalamique réticulaire et les régions parathalamiques. De plus, l'épilepsie entraîne des pertes de conscience. Il existe donc des états d'activité propres à l'expérience consciente. Enfin, l'attention constitue une fonction importante du processus conscient qui devrait être analysée plus en détail. Pour lui, la conscience est une fonction du cerveau, un processus qui mobilise et intègre de multiples territoires cérébraux. Il existait donc des « architectures neurales de la conscience ». Enfin, autre réponse à Edelman, les travaux déjà anciens de L. Bianchi, et, en particulier son ouvrage intitulé : « *La mécanique du cerveau et la fonction des lobes frontaux* » de 1929 dans lequel Bianchi rapporte des travaux qu'il a effectués chez le chien de 1881 à 1894. Bianchi propose que la conscience est un aspect de la vie psychique. Ce n'est pas une faculté mais une manière d'être des processus psychiques dans un cerveau évolué. Elle est variable et très muable. Son évolution est sans fin et sans limite. D'autre part, Bianchi note que la conscience progresse avec le développement et la complexité des organismes vivants, et particulièrement avec le développement et la complexité du système nerveux. Pour lui, la conscience atteint son apogée par la délibération, et la délibération à son tour découle du jugement qui est la résultante d'impulsions et d'inhibitions (lutte). Les réactions d'une « aube de la conscience supérieure » coïncident avec l'*apparition des lobes frontaux* dans l'évolution du cerveau. Les lobes frontaux seraient, selon lui, l'organe cérébral qui résume, qui fond, qui transforme et règle l'immense patrimoine mental préparé par le cerveau postérieur. La partie préfrontale du manteau cérébral concourt, selon Bianchi, à la *sociabilité* et intervient dans les grandes *synthèses mentales*.

5) Dehaene et Changeux

a) Modèles formels

Ces auteurs ont suivi de manière délibérée une démarche « cartésienne », en ce sens que pour eux la théorie précède ou accompagne l'expérimentation. Elle consiste à élaborer un *modèle formel* qui constitue une représentation théorique, minimale, cohérente, autonome, si possible sous forme mathématique mais qui se fonde sur des prémisses biologiques définies et conduit à des prédictions expérimentales précises. Cette démarche n'est pas simplement réductionniste. Elle exploite certes les connaissances des structures élémentaires, mais se complète de la démarche critique de « reconstruction » à partir de ces éléments de base. La

thèse générale est que les organismes vivants sont engendrés par des mécanismes d'assemblage multiples et de sélections d'organisations adéquates aux conditions d'environnement. Cette capacité « d'assemblage », ou encore de « bricolage » (F. Jacob), constitue une propriété fondamentale d'auto-organisation à partir du niveau moléculaire, avec assemblages « emboîtés » en structures supramoléculaires, cellulaires, réseaux cellulaires, réseaux de réseaux et avec contribution permanente de mécanismes de variation et de sélection.

b) Transduction du signal

Heidmann et Changeux (1982) ont exploité les mécanismes allostériques pour rendre compte non seulement des propriétés des récepteurs de neuromédiateurs, mais aussi des capacités d'intégration de signaux multiples par ces mêmes récepteurs. Le modèle concerté, Monod, Wyman, Changeux (MWC) de 1965, rend compte simplement de la lecture d'une coïncidence temporelle rapide par les transitions conformationnelles discrètes entre états préexistants.

c) Circuits élémentaires d'apprentissage

Il est ainsi possible d'élaborer une synapse chimique de Hebb à partir des propriétés élémentaires de récepteurs allostériques, et de régler l'efficacité d'une synapse donnée par une synapse adjacente. Ainsi se construit une *triade synaptique* qui permet de mettre en mémoire et de reconnaître une séquence temporelle d'impulsions transmises par deux synapses aboutissant sur un même corps cellulaire. Enfin, à partir de ces triades synaptiques, Dehaene *et coll.* (1987) ont construit des architectures en couches qui permettent de rendre compte, par un processus « darwinien » d'essais et erreurs, de l'acquisition et de la production d'une mélodie où chaque note prend une valeur définie dans une séquence, ce qui revient à formaliser une première *dépendance du contexte*.

d) Un organisme formel susceptible d'apprendre une tâche cognitive avec sélection par récompense.

Dehaene et Changeux (1989, 1991, 1997) ont réussi à construire des organismes formels très simples, susceptibles de passer diverses tâches cognitives.

A. Tâche de réponse différée. Ce type de tâche inclut la tâche A non B ou d'ajustement à l'échantillon « matching to sample ». L'organisme formel inclut, au minimum, deux niveaux d'architecture : une boucle sensorimotrice de base avec synapses modifiables possédant les capacités de perception et de préhension et un niveau supérieur qui contient des unités de codage de règle et de mémoire assorties d'un mécanisme de récompense. L'unité de codage de règle est composée de neurones excitateurs richement interconnectés, susceptibles de former des groupes discrets qui s'inhibent mutuellement par des connexions à longue distance, de telle sorte que seule une règle est active à un moment donné. Les neurones règles déterminent des opérations de comportement qui, si elles s'accompagnent de succès, stimulent un mécanisme de récompense positif qui stabi-

lise, en retour, le groupe particulier de neurones règles actif à cet instant. Il y a donc *sélection par récompense*. Si l'acte de comportement conduit à un échec, il y a déstabilisation de l'ensemble des neurones règles et oscillation d'un groupe de neurones à l'autre jusqu'à ce qu'une règle nouvelle entraîne une récompense positive. Le modèle propose que le système de récompense agit directement ou individuellement au niveau des neurones règles en changeant les efficacités synaptiques, par exemple au niveau des récepteurs allostériques. Dans ces conditions, un « générateur de diversité » permet à l'organisme d'induire des règles par essais et erreurs. On peut alors parler de « darwinisme mental ».

B. Tri de Cartes de Wisconsin

Cette tâche plus complexe est utilisée pour déceler des lésions du cortex préfrontal chez des patients cérébrolésés. Il s'agit d'une tâche de réponse différée améliorée, avec des cartes dont les figures diffèrent par la couleur, le nombre, la forme. On demande au sujet de classer des cartes réponse en fonction de quatre cartes de référence présentées devant lui suivant une règle qui peut être une règle de couleur, de nombre ou de forme. Le sujet doit donner le maximum de réponses positives et l'expérimentateur répond en disant « c'est bon » ou « c'est mauvais ». Soudain, le docteur change tacitement la règle, par exemple passe d'une règle de couleur à une règle de forme. Le sujet doit alors noter le changement et découvrir quelle est la nouvelle règle. La réponse au test de Tri de Cartes de Wisconsin est altérée chez les sujets avec lésions préfrontales qui présentent typiquement des persévérations dans l'erreur. Dehaene et Changeux (1981) ont proposé une architecture plus complexe que celle des réponses différées qui inclut des groupes de neurones d'« intentions motrices » qui peuvent être actifs sans être en action ainsi qu'une boucle d'*auto-évaluation* qui permet d'évaluer tacitement une intention vis-à-vis de règles déjà mémorisées. L'organisme formel ainsi construit réussit à passer la tâche de Wisconsin : il possède une mémoire épisodique et est capable de « raisonnement ». En effet, des règles peuvent être éliminées a priori par évaluation à l'avance des résultats à venir. Il peut donc y avoir test interne tacite d'une règle potentielle. Il s'agit déjà d'un attribut de la conscience.

La tâche de la Tour de Londres est encore plus complexe puisqu'il est demandé au sujet de passer d'une configuration de boules empalées sur des tiges à une autre configuration géométrique des mêmes boules. Dehaene et Changeux (1997) ont proposé une architecture qui incorpore un système de planification descendant et un système d'évaluation ascendant par récompense, qui permet d'effectuer une séquence d'opérations organisées de manière hiérarchique pour atteindre un but.

e) Espace de travail conscient

Quelles sont les bases neurales de « faire un effort conscient », comme effectuer la soustraction $37 - 9$? Le problème plus général est celui des tâches de « synthèse mentale », de résolution d'un problème, unissant plusieurs modalités distinctes. Pas question ici d'« état de conscience », le sujet est éveillé et

conscient. Le problème est de comprendre le *contenu* de la conscience ou des opérations conscientes. L'architecture proposée par Dehaene, Kerszberg et Changeux (1998), reprend les schémas antérieurs à deux niveaux principaux en les généralisant. D'abord, un « espace de travail neuronal » correspondrait au « système de supervision attentive » de Shallice, aux « systèmes centraux » de Fodor ou à « l'espace de travail conscient » de Baars et serait constitué par un vaste ensemble de neurones interconnectés, avec axones longs, qui regrouperait plusieurs aires corticales. Il y aurait recrutement dynamique avec intégration globale de représentations possédant les propriétés d'unité et de diversité, de variabilité et de compétition que proposent Edelman et Tononi mais ici dans un espace dont l'architecture neurale est parfaitement délimitée. À cet espace de travail neuronal Dehaene, Kerszberg et Changeux ajoutent un ensemble de « processeurs compartimentés », constitués par des neurones reliés entre eux à courte distance et qui interviendraient, mais relativement autonomes entre eux, comme la vision, la sémantique, la motricité. L'hypothèse anatomique originale consiste à assigner une importance primordiale aux neurones à axones longs, particulièrement abondants dans les couches I, II, III, du cortex cérébral et qui se trouvent quantitativement présents en plus grand nombre dans les cortex préfrontal, dorsolatéral et inféropariétal. On retrouve donc ici une contribution critique des lobes frontaux dans le travail conscient. Les auteurs ont simulé une tâche cognitive multimodale, la tâche de Stroop qui consiste à demander au sujet de nommer la couleur de l'encre avec laquelle est écrit un mot de couleur, comme par exemple le mot rouge à l'encre bleue. Le sens du mot lu est en général prononcé de manière relativement automatique par le sujet, *quelle que soit la couleur de l'encre*, même s'il y a non congruence entre le sens et la couleur de l'encre. Le sujet doit donc faire un effort de correction. Pour cela il va utiliser les neurones de l'espace de travail qui, par essais et erreurs, vont contrôler de « haut en bas » le traitement d'information réalisé par les processeurs travaillant de « bas en haut ». La simulation du modèle sur ordinateur permet de rendre compte de la dynamique de sélection d'une représentation globale et permet même de prédire une dynamique de l'imagerie cérébrale telle qu'elle peut être observée au cours de l'exécution de la tâche.

III. Anesthésiques généraux

1) Historique

Au XII^e siècle les opérations chirurgicales étaient effectuées sur les patients éveillés. On utilisait l'alcool et la morphine pour calmer la douleur mais de manière peu efficace et dangereuse. Le premier anesthésique général à avoir été utilisé, est l'oxyde nitreux, N₂O, ou protoxyde d'azote, qui a été synthétisé pour la première fois par Joseph Priestley (1733-1804), pasteur anglais, qui fut par la suite accusé de sorcellerie. Humphrey Davy (1778-1829) poursuit la recherche sur ce gaz, essaye le protoxyde d'azote sur lui-même et sur plusieurs personnes

dont le premier ministre. Il constate que N_2O entraîne une analgésie, une perte de conscience. Le produit est utilisé dans les stands de cirques itinérants à titre récréatif et également pour produire de la crème chantilly. Davy suggère le protoxyde d'azote pour lutter contre la douleur chirurgicale, il n'est pas suivi car à l'époque on croit toujours à la valeur rédemptrice de la souffrance chère au christianisme. Michel Faraday (1791-1867) découvre le pouvoir narcotique des vapeurs d'éther et l'utilise également à titre récréatif. Mais c'est Henri Hickmann (1801-1830) qui, travaillant sur l'animal, décrit un état « d'animation suspendue » permettant d'opérer des animaux sans douleur. C'est aux dentistes que revient l'utilisation des anesthésiques généraux de manière systématique. Horace Wells (1815-1848) expérimente sur lui-même le N_2O lors d'une extraction dentaire effectuée par son confrère John Riggs. Le gaz N_2O lui est offert par le directeur du Cirque du Gaz Hilarant. C'est également un dentiste, William Green Morton, qui utilise l'éther sulfurique pour la première fois lors de l'extraction d'une dent. Le terme « anesthésie » est créé par Oliver Holmes en 1847. Puis on découvre le chloroforme. James Simpson, professeur à Glasgow, l'utilise pour soulager les patientes lors de l'accouchement. Le chloroforme est dénoncé par le clergé comme « piège de Satan qui en apparence bénit les femmes » mais « vole » Dieu des pleurs de demande d'aide. Toutefois, en 1853, la Reine Victoria donne naissance à son 7^e enfant sous anesthésie. L'anesthésie générale entre dans la pratique, elle se distingue de l'anesthésie locale qui n'entraîne pas de perte de conscience mais seulement une perte de sensibilité douloureuse locale ou régionale. On distingue aussi l'anesthésie de l'analgésie qui conduit à l'abolition de la perception douloureuse. On distingue également les anesthésiques généraux par inhalation avec des agents gazeux ou volatils comme le N_2O et par voie intraveineuse comme le pentobarbital.

2) Chimie des anesthésiques généraux

a) Anesthésiques généraux volatils

L'éther sulfurique a été le premier utilisé systématiquement en chirurgie. Toutefois, il entraîne des effets secondaires : nausées, vomissements post-opératoires et irritation des voies respiratoires. Enfin, c'est un explosif. L'halothane est très utilisé. Il n'a que peu d'effets secondaires, n'est pas explosif mais peut produire des arrêts respiratoires et cardiovasculaires et peut avoir des effets sur le foie. Le N_2O est sans odeur et non explosif mais moins efficace. Il est utilisé en général conjointement avec un autre anesthésique général. D'autres gaz ont été utilisés comme le méthoxyflurane qui est très puissant mais plus lent que l'halothane, et l'enflurane qui est plus rapide que le méthoxyflurane mais peut causer des épilepsies.

b) Anesthésiques généraux injectables

On distingue parmi les anesthésiques généraux injectables : les agents inducteurs comme le barbiturate, le thiopentone, le pentobarbital... et les anesthésiques

de base, comme la kétamine proche de la phencyclidine qui peut créer délire et hallucination. Le diazepam est un anxiolytique et sédatif qui agit sur le récepteur du GABA. En général ces anesthésiques sont utilisés en combinaison avec d'autres types d'anesthésique ou d'agents pharmacologiques comme les analgésiques (morphine, dolosal, palfium), des neuroplégiques (chlorpromazine ou prométhazide) et même des curarisants, lorsqu'il est prévu des sections de muscles.

3) *Électroencéphalographie*

Les enregistrements de l'activité électrique cérébrale se font à l'aide d'électrodes placées sur le scalp. Ceux-ci diffèrent de manière marquée entre la veille et le sommeil. Lors de l'anesthésie générale une modification profonde des enregistrements électriques a lieu. Fiset et collaborateurs (1999) distinguent au cours de l'anesthésie par le propofol, trois niveaux d'anesthésie : niveau 1, les patients répondent encore aux consignes verbales ; niveau 2, ils sont profondément assoupi, ont une mauvaise articulation de la parole et répondent lentement aux consignes verbales ; enfin, niveau 3, les patients sont totalement inconscients. Lors du passage du niveau 1 au niveau 3 de l'anesthésie, la puissance relative des ondes sigma (10 à 15 HZ) augmente, puis celle des ondes gamma (30 à 60 HZ) décroît au niveau 3.

4) *Imagerie fonctionnelle*

Fiset *et coll.* (1999) ont montré qu'au cours de l'anesthésie générale, le débit sanguin cérébral, mesuré par tomographie par émission de positon, diminue de 20 % de manière globale. D'autre part, lorsqu'on accroît la concentration d'anesthésique général, ici le propofol, il y a diminution de l'activité régionale du thalamus, du cortex pariéto occipital, du cuneus, du précuneus, du cortex orbitofrontal et du cortex cingulaire postérieur. Par contre, on observe une augmentation relative du débit sanguin cérébral au niveau du cervelet, du cortex frontal médian et du pôle temporal gauche. Il y a corrélation dans la diminution observée au niveau du thalamus, du mésencéphale et du cortex orbitofrontal gauche. Ces expériences montrent une diminution du débit sanguin cérébral concomitante dans le thalamus et dans la formation réticulée ascendante du mésencéphale, structure neurale connue pour intervenir dans la régulation des niveaux de conscience.

5) *Mécanismes d'action des anesthésiques généraux*

Trois catégories de mécanismes ont été distingués :

a) État physique de la membrane

Des travaux très anciens de Overton (1901) et de Meyer (1899-1901) ont suggéré que les anesthésiques généraux modifient l'état physique de la membrane cellulaire et changent en particulier celui des lipides. Ils ont déterminé la concen-

tration minimale produisant une immobilisation réversible des têtards dans un bassin et comparé ces concentrations à la solubilité des produits essayés dans les lipides. Meyer note que la narcose commence quand une substance chimiquement indifférente a atteint une certaine concentration molaire dans les lipides de la cellule. La relation entre activité anesthésique et solubilité dans les lipides a été confirmée par des études ultérieures.

b) Expansion de volume de la phase membranaire

En accord avec cette hypothèse, Miller et collègues (1973) ont montré que des têtards, immobilisés par addition d'anesthésique général reprenaient de manière réversible leurs mouvements lorsqu'une pression hydrostatique de 100 atmosphères était appliquée. L'analyse quantitative suggère que l'anesthésie a lieu quand le volume de la phase lipidique augmente d'environ 0,4 %. Ce changement de volume provoqué par les anesthésiques généraux modifierait les transitions conformationnelles de protéines membranaires qui contribuent à l'activité électrique de la cellule nerveuse.

c) Fluidité de la phase membranaire

D'une manière générale, les études de spectroscopie par résonance de spin mettent en évidence un accroissement de la fluidité des lipides membranaires par les anesthésiques généraux, mais à des concentrations beaucoup plus élevées que celles efficaces sur la perte de conscience.

d) Théories de la formation d'hydrates

En 1961, Paulin et Miller, indépendamment, ont suggéré que les anesthésiques généraux « gèleraient » les molécules d'eau sous la forme d'un complexe anesthésique-hydrate à la surface de la membrane cellulaire qui interférerait avec les propriétés physiologiques de celles-ci. La corrélation entre formation d'hydrates et effets pharmacologiques est beaucoup moins bonne dans le cas où il y a solubilité dans les lipides.

6) *Récepteurs spécifiques*

La théorie des effets « non spécifiques » des anesthésiques généraux a été récemment mise en cause par l'observation d'une stéréosélectivité dans leur mode d'action. L'isomère optique de l'isoflurane S+ est 50 % plus efficace que S-, de même l'isomère S- du pentobarbital est deux fois plus puissant que R+ et cela a été également observé avec beaucoup d'anesthésiques généraux. Quelles sont les cibles d'action possibles de ceux-ci ?

a) Canaux ioniques

Les anesthésiques généraux sont connus pour inhiber des canaux sodium, potassium ou calcium, mais la concentration entraînant la perte de conscience chez le patient se trouve beaucoup plus faible que celle nécessaire pour bloquer

les canaux ioniques. Seule exception, un courant potassium inhibiteur synaptique IK(Am) qui est activé par des concentrations faibles d'anesthésiques généraux et de manière réversible a été découvert par Francks et Lieb en 1988. Cet effet stéréosélectif sur un canal homologue activé par les anesthésiques généraux a été également découvert dans les neurones de mammifères par le groupe de Lazdunski. Il s'agit donc d'une cible plausible pour les anesthésiques généraux.

b) Récepteurs liés à des canaux ioniques

1) Les récepteurs du glutamate de type NMDA pourraient être la cible privilégiée de certains anesthésiques généraux comme la kétamine, la phencyclidine, le MK 801 et la conotoxine G qui agissent tous comme bloquants non compétitifs réversibles du canal. Pour Flohr l'effet anesthésique général résulterait de l'inhibition du récepteur NMDA. 2) Les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine pourraient également être bloqués par les anesthésiques généraux au niveau du canal ionique. La kétamine se lierait dans le segment M2 du canal ionique au niveau de l'anneau de valine 253 β_2 ou de phénylalanine 255 β_4 . Le marquage d'affinité par un anesthésique général radioactif effectué par le groupe de JB Cohen (Harvard) met en évidence le glutamate 262 dans le domaine C terminal de M2. Également les segments connectant M2 à M3 seraient marqués et il y aurait, dans ces conditions, un effet des anesthésiques généraux indirects sur les transitions allostériques du récepteur. C'est la même interprétation qui prévaut pour l'effet *d'anesthésiques locaux* bien connus pour se lier au niveau d'un site de haute affinité localisé au sein du canal ionique au niveau des segments transmembranaires M2 où ils stabiliseraient le récepteur dans un état désensibilisé.

7) Récepteur du GABA

Les anesthésiques généraux seraient des activateurs allostériques du récepteur inhibiteur du GABA. C'est l'hypothèse la plus populaire, mais qui est toujours controversée. Le pentobarbital, effectivement, augmente la réponse du récepteur GABA par un accroissement d'affinité d'environ 3 fois. L'halotane et le propofol auraient le même effet. L'analyse des résultats par patch-clamp montre que ces anesthésiques généraux augmenteraient la fréquence d'ouverture du canal chlore mais n'agiraient pas sur la conductance élémentaire. Les benzodiazépines ont un effet qui est différent de celui des anesthésiques généraux de telle sorte qu'il pourrait y avoir une potentiation mutuelle avec les anesthésiques généraux. L'analyse des sites de liaison des anesthésiques généraux a mis en relief un site commun à ces composés où se fixeraient les différents anesthésiques généraux au niveau d'acides aminés situés dans les segments membranaires M1, M2 et M3. Les anesthésiques généraux entraîneraient une prolongation de l'effet du neurotransmetteur et de ce fait une décroissance de la fréquence des ondes γ (40 Hz), auxquelles participeraient de manière déterminante des interactions réciproques entre interneurones inhibiteurs.

8) *Circuits neuronaux spécifiques*

Les systèmes réticulothalamiques ou le système septohippocampique seraient pour certains auteurs (Ma et coll, 2002) la cible privilégiée de certains anesthésiques généraux mais le sujet est encore controversé.

IV. Chimie des États de Veille/Sommeil

1) *Le système thalamo-cortical (Llinas, Stéride)*

a) Signification du système thalamocortical

Pour Llinas, l'activité oscillatoire du système thalamocortical entraînerait un changement macroscopique global du fonctionnement cérébral. Il réglerait l'alternance veille/sommeil et le « niveau » ou « l'état » de conscience du sujet. Cette activité assurerait la cohérence temporelle à travers l'ensemble du cerveau ainsi que la simulation de la réalité. L'organisation radiale des relations thalamocorticales interviendrait dans la « liaison » temporelle des composants fragmentés de la réalité externe et de la vie interne du sujet en une seule construction, le « soi ». Selon Llinas la subjectivité, ou le soi, serait engendrée par le dialogue entre le thalamus et le cortex.

b) Connectivité thalamocorticale

L'analyse anatomofonctionnelle de la connectivité thalamocorticale révèle deux catégories de neurones thalamiques : des *neurones spécifiques* qui se projettent sur la couche IV du cortex, reçoivent les entrées des systèmes sensoriels ascendants et sont organisés de manière topologique tant au niveau des noyaux que des projections corticales. Ces cellules spécifiques contribueraient à la formation de cartes « représentationnelles » thalamocorticales. À côté de ces neurones, on distingue des cellules non spécifiques « intralaminaires » ou de la « matrice » du thalamus qui se projettent sur les couches I, II et III, donc superficielles du cortex et qui se trouvent distribuées d'une manière plus diffuse et non restreinte aux frontières des noyaux thalamiques spécifiques. Ces cellules se projettent au niveau cortical de manière diffuse, couvrant plusieurs aires spécifiques. À longue distance ils participeraient au contrôle global des « états de conscience » du cortex cérébral.

c) Électrophysiologie, EEG et potentiels évoqués

L'analogie entre les états de veille et de sommeil paradoxal a été soulignée à maintes reprises par le passé. Lors de la transition entre veille et sommeil lent, les ondes rapides deviennent lentes, synchronisées, alors que la transition du sommeil lent au sommeil paradoxal s'accompagne d'un retour des ondes rapides et désynchronisées. Les ondes rapides et synchronisées sont communes aux états de veille et de sommeil paradoxal.

Par contre, les entrées sensorielles ont des effets très différents lors de la veille et du sommeil paradoxal. Pendant le sommeil paradoxal il y a désynchronisation,

atonie et le seuil d'entrée des stimuli sensoriels est beaucoup plus élevé que pendant la veille. Il y a donc en quelque sorte isolement de l'activité paradoxale. Pour Llinas, le sommeil paradoxal serait un état attentif modifié pour lequel l'attention est détournée des entrées sensorielles en faveur des mémoires internes. Inversement, l'état d'éveil serait semblable au sommeil paradoxal, mais spécifié par les entrées sensorielles.

d) Électrophysiologie cellulaire thalamique et corticale

Quelle est l'origine des oscillations thalamocorticales et en particulier des oscillations rapides de 40 Hz ? Des enregistrements *in vivo* ou *in vitro* de neurones thalamiques montrent qu'une dépolarisation progressive de la membrane de ces neurones fait passer d'une distribution de potentiels d'action isolés à une distribution en rafale à haute fréquence d'impulsions. L'enregistrement *in vivo* de neurones corticaux effectué par Stériade chez le chat montre que la dépolarisation de ces neurones fait passer d'un rythme en rafales brèves (20-50 Hz) correspondant au sommeil lent à un rythme soutenu et continu à haute fréquence (300-600 Hz) correspondant à l'éveil. Ces distributions d'activité sont sous le contrôle de « neuromodulateurs ». Selon Stériade, l'excitation du récepteur muscarinique par l'acétylcholine entraînerait le déblocage de conductances potassium sur les neurones inhibiteurs, et de ce fait, la transition du rythme en rafales au rythme haute fréquence continue accompagnant l'éveil. Les anesthésiques généraux, d'une manière générale, pourraient bloquer cet effet modulateur.

e) Résonance thalamocorticale « substrat de la conscience »

Llinas a étudié les transitions entre état de conscience chez les sujets éveillés par magnétoencéphalographie qui permet d'enregistrer des activités cérébrales dans un domaine de temps semblable à l'électroencéphalographie. Chez les sujets éveillés, on enregistre des signaux cohérents avec une fréquence de 35 à 45 Hz et le rapport signal/bruit est très élevé. Si l'on compare maintenant la réponse à un stimulus auditif chez les sujets éveillés et pendant les sommeils lent ou paradoxal, on note qu'un stimulus auditif entraîne un accroissement considérable de l'oscillation 40 Hz pendant la veille mais pas de réalignement et donc d'amplification résonnante lors du sommeil lent ou du sommeil paradoxal. Pour Llinas, il y aurait, pendant la veille, réalignement avec le contexte créé par le cerveau, alors que, lors du sommeil paradoxal, l'activité sensorielle n'aurait pas accès à la machinerie qui engendre l'expérience consciente. La coïncidence temporelle entre systèmes thalamocorticaux spécifiques, et non spécifiques, donnerait accès à l'espace conscient.

2) Les systèmes neuromodulateurs

a) Origines

Les théories de la « pensée sauvage » sur la veille, le sommeil et le rêve font appel à un esprit immatériel qui voyagerait dans l'espace et dans le temps,

donnant lieu à des songes prophétiques anticipant le temps et permettant le dialogue avec les morts. Les théories psychologiques de l'Antiquité rompent déjà avec ce point de vue. Pour Aristote, le rêve est une activité de l'âme qui n'a rien de métaphysique. Pour Bergson, le rêve serait d'origine rétinienne. Enfin, pour Freud, le cerveau est un réceptacle passif « d'énergie » qui apparaîtrait lors du rêve et correspondrait au resurgissement de désirs inconscients lorsque les forces répressives de l'ego sont relâchées.

b) Théories neurobiologiques

Henri Piéron, qui fut Professeur au Collège de France au début du XX^e siècle, a apporté les premières données sur la « chimie du sommeil » qu'il compare à l'effet des drogues sur l'éveil. Dans des expériences remarquables, il réussit à transférer par voie sanguine des « hypnotoxines » d'un chien privé de sommeil à un chien receveur et induit chez celui-ci un comportement de sommeil profond. Il existerait donc des facteurs chimiques du sommeil.

Les premiers travaux neuroanatomiques réalisés par Goltz (1892) sur les centres du sommeil montrent que l'ablation du cortex chez le chien n'altère pas les rythmes veille/sommeil. De même les monstres « anencéphales » humains pleurent/sourient et présentent l'alternance de la veille et du sommeil. Il existe donc des générateurs non corticaux des états de conscience.

Le neurophysiologiste belge, Bremer, en 1936, effectue des sections du tronc cérébral et enregistre l'électroencéphalogramme de l'animal après l'opération. Il montre que le cerveau isolé obtenu par section antérieure est soumis en permanence au sommeil lent alors que l'« encéphale isolé », après section postérieure du tronc cérébral est soumis à l'alternance normale veille/sommeil. L'éveil cortical requiert l'intégrité du tronc cérébral. Mais, est-ce à cause de la persistance des afférences sensorielles ? Pour répondre à cette question, Moruzzi et ses collaborateurs effectuent d'autres sections, celles-ci latérales du tronc cérébral, qui suppriment les voies sensorielles montantes et médianes. Il montre que la suppression des voies montantes n'a pas d'effet. Par contre, une section médiane abolit le rythme veille/sommeil et entraîne un électroencéphalogramme de type sommeil. Ils en déduisent qu'il existe une structure distribuée dans le tronc cérébral — la « formation réticulée » — qui intervient dans l'éveil indépendamment des afférences sensorielles et dont les projections antérieures maintiennent le cortex cérébral en éveil actif.

Batini et Moruzzi, en 1958, ont réalisé d'autres types de sections chez le chat qui permettent, soit d'avoir l'éveil permanent, soit le sommeil permanent. Ils en concluent qu'il existe des centres régulateurs discrets dans la formation réticulée qui contribuent à la régulation des états de sommeil.

Jouvet, entre 1970 et 1980, a mis en évidence des neurones cholinergiques et nonadrénergiques du locus ceruleus qui interviendraient dans l'éveil. Il y aurait donc des neurotransmetteurs de l'éveil et du sommeil.

Barbara Jones, en 2002, propose qu'il n'existe pas de centre spécifique ni de l'éveil ni du sommeil, mais des ensembles de neurones organisés en « système », distribué dans le tronc cérébral. Ce système de neurones utiliserait des neuromédiateurs ou des neurotransmetteurs différents.

c) Neurotransmetteurs d'éveil

Pour Barbara Jones, le principal des neurotransmetteurs d'éveil est le *glutamate* qui est abondant dans la formation réticulée ascendante et dans les projections thalamocorticales non spécifiques. Il serait essentiel pour l'éveil cortical et le tonus musculaire qui l'accompagne. La *noradrénaline* serait aussi un promoteur important de l'éveil. Elle est libérée par les neurones du locus ceruleus dont l'activité est élevée pendant l'éveil, diminue pendant le sommeil lent et disparaît pendant le sommeil paradoxal. La décharge maximale de ces neurones se produirait lorsqu'il y a attention, réaction d'orientation et stress entraînant des effets d'activation du système sympathique. Les agonistes du récepteur $\alpha 1$ adrénergique provoqueraient l'éveil en fermant les canaux potassium sur les neurones thalamiques corticaux, entraînant de ce fait dépolarisation et activation corticale. Les récepteurs $\alpha 2$ adrénergiques auraient un effet opposé. La *dopamine* est comme la noradrénaline un promoteur d'éveil, mais l'activité des neurones dopaminergiques de la substance noire et de l'aire tegmentale ventrale ne varie pas en moyenne avec la veille et le sommeil, si ce n'est que leur rythme est différent : rafales pendant l'état d'éveil ou de récompense positive, réponse tonique pendant le sommeil. Les drogues qui accroissent l'effet de la dopamine (amphétamine, modafinil) stimulent l'activation corticale et l'éveil cortical comme la noradrénaline. L'*histamine* stimule l'éveil. Les neurones histaminergiques du noyau tubéromammillaire de l'hypothalamus postérieur déchargent pendant l'éveil et les drogues antihistaminergiques causent la somnolence. La *sérotonine* entraîne un éveil calme avec satiété et précédant le sommeil. Elle est libérée par les neurones du raphé au niveau de leur projection ascendante vers le cerveau antérieur mais aussi descendante vers la moelle. La lésion de ces neurones entraîne l'insomnie mais leur simulation n'entraîne pas l'éveil. Leur activité spontanée augmente pendant l'éveil et diminue pendant le sommeil lent. Les drogues qui diminuent l'effet de la sérotonine entraînent l'insomnie avec un accroissement du comportement alimentaire, sexuel et agressif. L'*acétylcholine* stimule l'activation corticale pendant l'éveil et pendant le sommeil paradoxal et la lésion des neurones cholinergiques du cerveau antérieur entraîne un déficit d'activation corticale et d'attention. Les neurones cholinergiques sont activés pendant l'éveil, mais aussi pendant le sommeil paradoxal. Les agents pharmacologiques qui diminuent l'activité du récepteur *muscarinique*, entraînent le sommeil lent avec déficit d'attention et de mémoire. Les inhibiteurs du récepteur *nicotinique* peuvent aussi agir comme anesthésiques généraux alors qu'un agoniste comme la nicotine entraîne l'éveil cortical et un accroissement de la vigilance. L'*orexine* ou *hypocrétine* stimule l'éveil et l'alimentation. Il s'agit de peptides présents dans l'hypothalamus moyen

et postérieur dont l'absence, qui peut être due à une lésion génétique, entraîne la narcolepsie. Ces peptides stimuleraient le locus coeruleus, les neurones histaminergiques et cholinergiques.

d) Neurotransmetteurs du sommeil lent

Le GABA est un neuromédiateur inhibiteur le plus courant du système nerveux central. Il est présent dans les interneurons inhibiteurs mais aussi dans les neurones inhibiteurs avec projections longues. Il contribue à la mise en place des activités oscillatoires dans le système limbique et dans le néocortex. Il impose un rythme lent en inhibant les systèmes activateurs. Les neurones GABAergiques bloquent les entrées sensorielles du thalamus, en particulier pendant le sommeil lent. Ils amortissent également l'activation corticale par des connexions à longue distance issues de la base du cerveau antérieur. Les neurones GABAergiques inhibent localement les neurones cholinergiques et de ce fait contrôlent les états de veille et de sommeil. Ils participent également au contrôle du système sympathique. Les drogues ou agents pharmacologiques qui facilitent la transmission GABAergique, comme le pentobarbital, serviraient d'anesthésiques généraux, les benzodiazépines, entraîneraient le passage au sommeil lent en diminuant l'activité corticale. D'autres médiateurs du sommeil comme la somatostatine et la corticotatine ainsi que l'adénosine facilitent le sommeil lent.

e) Neurotransmetteurs du sommeil paradoxal

L'*acétylcholine* est le neuromédiateur du sommeil paradoxal. Il est présent dans les neurones du tegmentum pontomésencéphalique, dont la destruction bloque le sommeil paradoxal, et qui déchargent pendant l'éveil et le sommeil paradoxal avec un maximum d'activité lors du sommeil paradoxal. Le carbachol injecté dans la formation réticulée oro-pontine, entraîne le sommeil paradoxal au niveau des récepteurs nicotiques et muscariniques. La *noradrénaline*, la *sérotonine* et l'*histamine* jouent un rôle permissif dans la genèse du sommeil paradoxal. Les neurones, qui contiennent ces neuromédiateurs, cessent d'être actifs avant et pendant le sommeil paradoxal. Ils agiraient de manière réciproque avec les neurones cholinergiques pendant le cycle veille-sommeil. La dopamine serait libérée pendant le sommeil paradoxal alors qu'elle ne l'est pas pendant le sommeil lent. Correspondrait-elle à l'activation des émotions et des hallucinations qui accompagnent le rêve ? Le GABA bloque les « entrées » sensorielles du sommeil paradoxal. La libération du GABA est au maximum pendant le sommeil paradoxal dans le locus coeruleus et le raphé. Le GABA contribuerait également à l'atonie musculaire notée pendant le sommeil paradoxal.

Tous ces exemples montrent, sans ambiguïté, qu'il existe une chimie, certes complexe, de la régulation des états de conscience.

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

1) *Modèle du domaine extracellulaire des récepteurs nicotiniques et de leurs sites de liaison pour les agonistes et le calcium* (Nicolas Le Novère, Thomas Grutter et Jean-Pierre Changeux (2002) *Proc. Natl Acad. Sci.* 99, 3210-3215).

Un modèle informatique en trois dimensions du domaine extracellulaire aminoterminal de trois des principaux types de récepteurs nicotiniques ($\alpha 7$)₅, ($\alpha 4$)₂($\beta 2$)₃ et ($\alpha 1$)₂ $\beta 1\gamma\delta$, a été construit sur la base de la détermination de la structure cristallographique récente d'une protéine de mollusque liant l'acétylcholine (AChBP) (Brecj *et coll.* 2001). L'analyse comparée de ces trois modèles révèle que la poche de liaison de l'agoniste est beaucoup mieux conservée que l'ensemble de la structure. Cependant, des différences existent au niveau des chaînes latérales de plusieurs résidus. En particulier, un résidu phénylalanine présent sur la sous-unité $\beta 2$, mais pas sur la sous-unité $\alpha 7$ pourrait contribuer au site de haute affinité pour les agonistes dans les récepteurs oligomériques contenant la sous-unité $\beta 2$. L'arrimage semi-automatique des agonistes dans la poche de liaison des ligands des récepteurs ($\alpha 7$)₅ suggère des positions qui sont en accord avec les expériences antérieures de marquage et de mutagenèse (rev. Corringer *et coll.* 2000). Ainsi, le groupe ammonium quaternaire de la nicotine établit une interaction cation π avec le tryptophane 148 (numérotation $\alpha 7$), tandis que le cycle pyridine est proche à la fois de la paire de cystéines 189-190 et de la partie complémentaire du site de liaison. Les affinités intrinsèques déduites de l'arrimage se présentent dans l'ordre épibatidine > nicotine > acétylcholine, en accord avec les données expérimentales. D'autre part, ces modèles offrent une base structurale pour la potentiation des récepteurs nicotiniques neuronaux par la liaison de calcium externe.

2) *Modèle fondé sur les données expérimentales d'un complexe entre une toxine de venin et le récepteur nicotinique neuronal alpha 7* (Carole Fruchart-Gaillard, Bernard Gilquin, Stéphanie Antil-Delbeke, Nicolas Le Novère, Toru Tamiya, Pierre-Jean Corringer, Jean-Pierre Corringer, André Ménez et Denis Servent (2002) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 99, 3216-3221).

Pour comprendre comment les toxines de serpent interagissent avec les récepteurs nicotiniques, un modèle a été construit sur la base des données expérimentales disponibles du complexe entre la cobratoxine α et le récepteur neuronal $\alpha 7$. Ce modèle a été établi sur la base de : 1) modèle tridimensionnel du domaine extracellulaire $\alpha 7$, dérivé de la structure cristallographique de l'AChBP de mollusque ; 2) la structure aux rayons X précédemment résolue de la toxine α et 3) neuf paires de résidus, identifiées par des cycles de mutagenèse pour établir des contacts entre la cobratoxine α et le récepteur $\alpha 7$. La boucle F du site récepteur est connue pour bloquer l'entrée de la poche de liaison de la toxine α , elle a donc été soumise à une simulation dynamique et une conformation qui permet à la toxine d'atteindre son site de liaison a été sélectionnée. Le modèle

de structure tridimensionnelle du complexe récepteur/toxine a été validé a posteriori par une expérience complémentaire de double mutagenèse. Il montre que la toxine interagit au niveau des domaines extracellulaires, perpendiculairement à l'axe du récepteur, dans une position équatoriale. Le sommet de la boucle centrale de la toxine se fixe entre deux sous-unités du récepteur, juste en-dessous de la boucle C du site actif, la queue carboxy-terminale de la toxine établissant des interactions additionnelles adjacentes avec la surface du récepteur. Le récepteur établit des contacts majeurs avec la toxine par sa boucle C, qui est assisté par les domaines principaux (boucles A et B) et complémentaires (boucles D, E et F) du site actif. Ce modèle explique les propriétés antagonistes de la toxine vis-à-vis du récepteur neuronal et ouvre la voie au développement de nouveaux antagonistes nicotiques.

3) *L'expression in vivo d'une protéine Ets dominante négative altère la morphologie et l'expression de gènes synaptiques au cours du développement de la jonction neuromusculaire* (Alban de Kerchove d'Exaerde, Jean Cartaud, Aymeric Ravel-Chapuis, Thierry Seroz, Fabien Pasteau, Lindsay M. Angus, Bernard J. Jamin, Jean-Pierre Changeux et Laurent Schaeffer (2002) *EMBO reports* 3, 1075-1081).

La boîte N et le facteur de transcription Ets GABP contrôlent la transcription de plusieurs gènes musculaires au niveau de la plaque motrice. Pour évaluer directement la contribution du facteur Ets dans la formation de la jonction neuromusculaire, des souris transgéniques exprimant un mutant dominant négatif de Ets dans les muscles squelettiques ont été contruites. L'analyse quantitative par RT-PCR démontre que l'expression des gènes contenant une boîte N dans leur promoteur est sévèrement modifiée chez la souris mutante. Par contre, l'expression d'autres gènes synaptiques, codant pour MuSK et Rapsyn, ne change pas. Dans ces animaux, les muscles qui expriment un facteur de transcription mutant se développent normalement, mais l'examen de la morphologie postsynaptique révèle une altération marquée des gouttières primaires et des puits secondaires de l'appareil sous-neural de la jonction neuromusculaire. Ces résultats démontrent que la boîte N et les facteurs de transcription Ets jouent un rôle crucial dans le développement normal de la plaque motrice. Ils montrent, de plus, que des mécanismes indépendants de Ets, et qui restent à découvrir, contrôlent l'expression synaptique d'une autre population de gènes musculaires.

4) *La protéine 43K-Rapsyn escorte le récepteur nicotinique de l'acétylcholine le long de la voie d'exocytose, par leur association avec les radeaux lipidiques (lipid rafts)* (Sophie Marchand, Anne Devillers-Thiéry, Stéphanie Pons, Jean-Pierre Changeux et Jean Cartaud (2002) *J. Neuroscience* 22 8891-8901).

La protéine 43K-rapsyn est une protéine périphérique myristoylée qui joue un rôle central dans l'agrégation du récepteur nicotinique de l'acétylcholine au niveau de la membrane post-synaptique de la jonction neuromusculaire (Cartaud et Changeux, 1993). Dans un travail précédent, il avait été montré que rapsyn

est spécifiquement co-transportée avec le récepteur de l'acétylcholine par l'intermédiaire de vésicules post-Golgiennes ciblées vers la face innervée de l'électrocyte de Torpille (Marchand *et coll.* 2000). Dans le présent travail, les mécanismes de tri et d'assemblage des protéines postsynaptiques ont été caractérisées plus avant. Pour cela, la dynamique du trafic intracellulaire de la rapsyn fluorescente a été analysée dans le système d'expression transitoire représenté par les cellules COS-7 par microscopie de fluorescence, microscopie électronique, ou vidéo microscopie, ainsi que par analyse biochimique. Il en ressort que la rapsyn nouvellement synthétisée s'associe initialement avec le réseau *trans*-Golgien puis est transportée via des organelles vésiculotubulaires vers la surface cellulaire des cellules COS-7. Le ciblage des organelles de transport de la rapsyn implique les microtubules. Des expériences de co-transfection de la rapsyn et du récepteur de l'acétylcholine montrent que ces deux molécules se trouvent co-distribuées au niveau des voies d'exocytoses distales et de la membrane plasmique. L'extraction au Triton X-100 à froid suivie de la centrifugation sur gradient de flottaison, mettent en évidence un enrichissement de la rapsyn et du récepteur de l'acétylcholine dans les fractions de basses densités, contenant deux marqueurs des « radeaux lipidiques » (lipid rafts) : la cavéoline-1 et la flotilline-1. Ainsi, le tri et l'adressage de ces deux partenaires protéiques pourraient reposer sur leur association avec les radeaux lipidiques. L'ensemble de ces données indique que la rapsyn est une protéine vésiculaire itinérante qui pourrait jouer un rôle dynamique dans le tri et/ou l'adressage du récepteur à la membrane postsynaptique. Ces données suggèrent l'hypothèse intéressante que les radeaux lipidiques participent au ciblage des protéines de signalisation vers les sites synaptiques.

5) *Synthèse d'analogues stables du Di et Triphosphate de thiamine comme outil pour explorer une nouvelle voie de phosphorylation* (Emmanuel Klein, Hoàng-Oanh Nghiêm, Alain Valleix, Charles Mioskowski et Luc Lebeau (2002) *a-Europ. J.* (sous presse).

La thiamine ou vitamine B1 est une vitamine essentielle dans la nutrition animale et humaine. Une carence en thiamine entraîne le béribéri avec atteinte en particulier des systèmes nerveux, cardiaque et musculaire. Un déficit chronique peut conduire à des désordres neurologiques importants (encéphalopathie de Wernicke ; syndrome de Korsakoff) en particulier chez les alcooliques (syndrome de Wernicke-Korsakoff). Un supplément en thiamine diminue ces effets. La thiamine a été aussi utilisée comme complément alimentaire chez certains patients atteints par la maladie d'Alzheimer. La thiamine existe sous différentes formes : thiamine, thiamine monophosphate (ThMP), thiamine diphosphate (ThDP) et thiamine triphosphate (ThTP). Un effort continu dans l'analyse du rôle de la thiamine et de ses dérivés phosphorylés a montré un rôle essentiel du ThDP comme cofacteur d'enzymes importants dans le métabolisme des carbohydrates et des lipides ainsi que dans la voie des pentoses mais le rôle du ThTP reste pratiquement inconnu. Récemment, Nghiêm *et coll.* (2000) ont montré que le ThTP pouvait jouer le rôle de donneur de phosphate dans les phosphorylations

de certaines protéines eucaryotes. De plus, la phosphorylation par le ThTP de la protéine synaptique 43K-rapsyn touche essentiellement les histidines, fait extrêmement rare chez les eucaryotes supérieurs. Cette année, une série d'analogues stables de la thiamine diphosphate et de la thiamine triphosphate a été synthétisée pour examiner une implication éventuelle du ThTP dans cette nouvelle voie de phosphorylation potentiellement importante chez les eucaryotes en particulier pour les protéines synaptiques. L'étape critique dans la préparation de ces composés réside dans le couplage du thiamine propyl-disulfure avec l'acide méthylènebisphosphonique adéquatement protégé, avec l'analogue triphosphate correspondant, et avec l'acide difluorométhylènebisphosphonique.

6) *Effets de la nicotine sur le système dopaminergique de souris invalidé pour la sous-unité $\alpha 4$ du récepteur nicotinique neuronal* (Lisa Marubio, Alain Gardier, S. Durier, Denis J. David, Ruby Klink, J. Michael McIntosh, Francesco Rossi, Nicolas Champtiaux, Michele Zoli et Jean-Pierre Changeux, soumis).

Le système dopaminergique mésostrié participe à l'activité locomotrice et aux propriétés de renforcement de plusieurs drogues, en particulier la nicotine. Le rôle de la sous-unité $\alpha 4$ du récepteur nicotinique neuronal dans les effets de la nicotine sur le système dopaminergique mésolimbique a été examiné avec des souris invalidées pour la sous-unité $\alpha 4$. L'examen par autoradiographie de la liaison d' α -conotoxine MII iodée démontre l'existence d'au moins deux populations de récepteurs nicotiques dans la substance noire et dans le striatum. Ces deux populations sont composées de récepteurs nicotiques $\alpha 4\alpha 6\beta 2$ et non- $(\alpha 4)\alpha 6\beta 2$ de forte affinité pour l' α -conotoxine MII, auxquels il faut ajouter les récepteurs $\alpha 4\beta 2$ de faible affinité pour cette toxine. Les récepteurs contenant la sous-unité $\alpha 4$ et localisés sur les neurones dopaminergiques, sont fonctionnels et répondent à la nicotine, comme le démontre l'enregistrement de la réponse électrique des neurones dopaminergiques à l'application de nicotine. La microdialyse *in vivo* effectuée chez les souris éveillées, se déplaçant librement, révèle que les souris mutantes ont, dans le striatum, un niveau basal de dopamine deux fois plus élevé que celui mesuré chez les souris de type sauvage. Par ailleurs, la délétion du gène de la sous-unité $\alpha 4$ abolit l'effet d'une injection systémique de nicotine sur la libération de dopamine dans le striatum, sans modifier la réponse à une perfusion intra-striatale de chlorure de potassium. L'étude de l'activité locomotrice spontanée, en environnement habitué ou non habitué, ne révèle aucune différence entre les souris mutantes $\alpha 4^{-/-}$ et sauvages. De manière intéressante, une injection de cocaïne induit une augmentation de l'activité locomotrice plus durable chez les souris $\alpha 4^{-/-}$ que chez les souris de type sauvage. Au contraire, les souris $\alpha 4^{-/-}$ récupèrent plus rapidement de l'inhibition de l'activité locomotrice induite par une injection de nicotine. Ces résultats démontrent le rôle des récepteurs nicotiques contenant la sous-unité $\alpha 4$ dans le contrôle tonique des niveaux de dopamine dans le striatum.

7) *Distribution et pharmacologie du récepteur nicotinique contenant la sous-unité $\alpha 6$ analysée à l'aide de souris mutantes* (Nicolas Champiaux, Zhi-Yan Han, Alain Bessis, Francesco Mattia Rossi, Michele Zoli, Lisa Marubio, J. Michael McIntosh et Jean-Pierre Changeux (2002) *J. Neurosci.* 22, 1208-1217).

La sous-unité $\alpha 6$ du récepteur nicotinique neuronal est exprimée à un très haut niveau dans les neurones dopaminergiques. Cependant, l'absence de moyens pharmacologiques sélectifs pour identifier les récepteurs contenant la sous-unité $\alpha 6$ n'a pas permis de comprendre le rôle de cette sous-unité dans l'étiologie de la dépendance à la nicotine jusqu'à ce jour. Afin d'obtenir de nouveaux outils pour étudier cette question, l'inactivation des gènes de la sous-unité $\alpha 6$ a été réalisée chez la souris. Les souris mutantes homozygotes ($\alpha 6^{-/-}$) ne montrent pas de changements majeurs sur le plan neurologique et comportemental. Un examen anatomique attentif des cerveaux de souris mutantes $\alpha 6^{-/-}$ montre également l'absence d'altération dans le développement de ces animaux spécialement au niveau de voies visuelles et dopaminergiques où la sous-unité $\alpha 6$ se trouve normalement exprimée à des niveaux élevés. L'étude de la liaison de divers ligands nicotiques chez les animaux mutants par autoradiographie *in situ* révèle une diminution du nombre de sites de liaison à haute affinité pour la [3 H]nicotine, la [3 H]cytisine et l'[* 3 H]épibatidine au niveau des projections des cellules ganglionnaires de la rétine, et une disparition totale, dans l'ensemble du cerveau de la liaison de [125 I] α -conotoxine MII. L'étude du déplacement de la liaison d'[* 3 H]épibatidine par la cytosine ou l' α -conotoxine MII non marquées avec des membranes de striatum d'animaux $\alpha 6^{-/-}$ révèle la disparition des sites de liaison d'[* 3 H]épibatidine sensibles à l' α -conotoxine MII et résistants à la cytosine. L' α -conotoxine MII avait été autrefois suggérée comme inhibiteur spécifique des récepteurs nicotiques contenant les sous-unités $\alpha 3$ et $\beta 2$. Toutefois, l' α -conotoxine MII bloque partiellement les effets de la nicotine sur la libération de dopamine par des synaptosomes striataux *in vitro*. Ces résultats renforcent la conclusion qu' $\alpha 6$, et non $\alpha 3$, est le partenaire de $\beta 2$ dans la modulation des neurones dopaminergiques par la nicotine. En dépit de compensations développementales possibles, les souris $\alpha 6^{-/-}$ seront donc utiles pour comprendre les mécanismes de dépendance à la nicotine.

8) *Fonction et composition des sous-unités des récepteurs nicotiques présents sur les neurones dopaminergiques analysés par ciblage homologue* (Nicolas Champiaux, Cecilia Gotti, Matilde Cordero-Erausquin, Denis J. David, Cédric Przbylski, Clément Léna, Nicolas Le Novère, Maria del Mar Arroyo-Jimenez, Francesco Clementi, Milena Moretti, Francesco M. Rossi, J. Michael McIntosh, Alain Gardier et Jean-Pierre Changeux, soumis).

L'activation des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine exprimés par les neurones dopaminergiques du mésencéphale joue un rôle critique dans la dépendance à la nicotine. Cette année, il a été montré que, dans les neurones dopaminergiques, les sous-unités $\alpha 4$, $\alpha 6$ et $\beta 2$ forment une variété d'oligomères hétéropentamériques qui incluent les sous-types $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 6\beta 2$ et $\alpha 4\alpha 6\beta 2$. Les

récepteurs $\alpha 6\beta 2$ sont fonctionnels et bloqués par l' α -conotoxine MIII. Ils sont ciblés de manière préférentielle sur les terminaisons dopaminergiques, vraisemblablement de leur association avec la sous-unité $\beta 3$, mais ne contribuent pas à la libération de dopamine provoquée par une injection systémique de nicotine. En revanche, des récepteurs non($\alpha 6$) $\alpha 4\beta 2$ représentent la majorité des récepteurs fonctionnels hétéro-oligomériques au niveau du soma des neurones dopaminergiques. Il en résulte que, tandis que les récepteurs $\alpha 6\beta 2$ jouent un rôle dans la modulation cholinergique endogène de la libération de dopamine au niveau des terminaisons axonales, les récepteurs somato-dendritiques non($\alpha 6$) $\alpha 4\beta 2$ interviennent plus directement dans le renforcement par la nicotine.

9) *L'inactivation du récepteur nicotinique décroît la sensibilité à la cocaïne* (Venetia Zachariou, Barbara J. Caldarone, Ariel Weathers-Lowin, Tony P. George, John D. Elsworth, Robert H. Roth, Jean-Pierre Changeux et Marina Picciotto (2001) *Neuropsychopharmacology* 24, 576-589).

Les propriétés de renforcement de la nicotine et ses effets stimulants psychomoteurs font intervenir le système dopaminergique mésolimbique. Cette année, la contribution des récepteurs nicotiques de haute affinité a été examinée par le test de préférence de place (place preference) avec la cocaïne afin d'évaluer une éventuelle interaction de la nicotine et de la cocaïne au niveau du système mésolimbique. 5 mg/kg est la plus faible dose de cocaïne capable de conditionner la préférence de place chez la souris sauvage C57Bl/6. La mécamylamine, antagoniste nicotinique (1,0 mg/kg) perturbe le test de préférence de place à une dose de 5 mg/kg de cocaïne. Les souris déficientes en sous-unité $\beta 2$ présentent une diminution de la réussite du test de présence de place à 5 mg/kg de cocaïne bien que des doses plus élevées de cocaïne puissent conditionner ces animaux mutants. Par contre, la co-administration d'une faible dose de nicotine (0,2 mg /kg) augmente les performances de préférence de place à une dose plus faible de cocaïne (3 mg/kg). Le renouvellement de la dopamine a été évalué dans plusieurs régions du cerveau en mesurant la dopamine et son métabolite le DOPAC, comme indicateur de libération de dopamine. Les souris de type sauvage montrent une inhibition du renouvellement de la dopamine, lors d'un traitement avec 5 mg/kg cocaïne, tandis que cette réponse n'est pas observée avec la souris mutante $\beta 2^{-/-}$. L'induction d'antigènes fos par la cocaïne est aussi réduite chez les souris mutantes comparées aux souris sauvages de la même portée, ce qui implique une action du récepteur de haute affinité contenant $\beta 2$. Ces données indiquent que l'activation des récepteurs nicotiques de haute affinité et contenant $\beta 2$ peut contribuer au renforcement par la cocaïne.

10) *Le rôle de la sous-unité $\beta 2$ du récepteur nicotinique dans la discrimination de la nicotine dans l'aversion conditionnée du goût* (Mohammed Shoab, Ian Gommans, Adam Morley, Ian Stolerman, Régis Grailhe, Jean-Pierre Changeux (2002) *Neuropharmacology* 42, 530-539).

Le projet en cours d'étude est d'identifier le ou les sous-type(s) de récepteurs nicotiques qui sont à l'origine des effets compartementaux de la nicotine. Les

souris sauvages ou $\beta 2^{-/-}$ ont été utilisées pour explorer le rôle du récepteur contenant la sous-unité $\beta 2$ dans le test de discrimination de la nicotine et de l'aversion conditionnée du goût (CTA). Les souris sauvages et mutantes $\beta 2^{-/-}$ ont été entraînées selon deux protocoles : 1°) discrimination de la nicotine avec deux leviers utilisant en tandem un protocole de renforcement alimentaire ou 2°) une procédure CTA à deux saveurs contre-balancées. La cinétique de pression des leviers ne diffère pas entre les souris de type sauvage et les mutantes. Les souris de type sauvage acquièrent rapidement une discrimination pour la nicotine (0,4 ou 0,8 mg/kg) et la pente des courbes dose-réponse est raide. Les souris $\beta 2^{-/-}$ présentent, par contre, des courbes dose-réponse plates pour l'acquisition de ce test. À 1,6 mg/kg de nicotine les souris sauvages et mutantes acquièrent la discrimination, bien que la performance soit plus faible chez les souris $\beta 2^{-/-}$. La nicotine réduit initialement les vitesses de réponse chez les sauvages et les mutantes et une tolérance à la nicotine se développe dans chacun des génotypes. Dans le cas de la morphine (3 mg/kg), les souris des deux génotypes acquièrent la discrimination avec le même degré de précision et les courbes dose-réponse sont identiques. Dans le cas de l'aversion conditionnée du goût, la nicotine produit des courbes dose-réponse semblables avec les deux génotypes, mais l'amplitude de l'effet est moindre chez les mutants que chez les sauvages. On en conclut que les récepteurs nicotiques contenant la sous-unité $\beta 2$ jouent un rôle majeur dans la reconnaissance du stimulus discriminatif et dans les effets de l'aversion au goût de la nicotine qui peuvent être mis en relation avec les effets psychologiques de la dépendance au tabac. En revanche, de tels récepteurs semblent avoir un rôle moins important dans les vitesses de réponse et dans la tolérance à la nicotine.

11) *Changements aigus et à long terme dans les voies dopaminergiques mésolimbiques après une injection locale unique* (Rosaria Ferrari, Nicolas Le Novère, Marina Picciotto, Jean-Pierre Changeux et Michele Zoli (2002) *Eur. J. Neurosci.* 15 : 1810-1818).

Plusieurs paramètres neurochimiques et comportementaux en relation avec les fonctions du système dopaminergique mésolimbique ont été examinés chez les animaux traités par la nicotine suivant trois modes d'administration de cette substance : par une injection *systémique* intrapéritonéale, une infusion *intra-nucleus accumbens* ou une micro-injection dans l'*aire tegmentale ventrale*. Ces trois modes d'administration de la nicotine entraînent des accroissements aigus comparables de la dopamine libérée au niveau du noyau accumbens. L'accroissement des niveaux de dopamine extracellulaire s'accompagne d'un accroissement significatif de la locomotion en environnement familier dans le cas de l'administration systémique ou intra-VTA de la nicotine. En revanche, l'infusion unilatérale ou bilatérale dans le noyau *accumbens* se sont montrées sans effet, suggérant que dans ce paradigme expérimental, l'accroissement de dopamine au niveau du noyau *accumbens* ne suffit pas pour entraîner un accroissement de

locomotion. L'administration nicotinique intra-VTA (mais pas systémique ou intra-*accumbens*) entraîne un accroissement de longue durée, au moins 24 heures, des niveaux de base de dopamine libérée dans le noyau *accumbens*. D'autre part, un accroissement significatif des niveaux d'ARN messagers de la tyrosine hydroxylase (TH) et du récepteur du glutamate GLUR1 (mais pas du transporteur de la dopamine ou de NR1) a été décelé au niveau de la VTA 24 heures après l'administration de nicotine intra-VTA. L'injection systémique de nicotine a uniquement entraîné un accroissement de l'ARN messenger de la tyrosine hydroxylase, tandis que l'infusion intra-VTA n'a modifié aucun des ARNs testés. L'accroissement à long terme du niveau de base de dopamine dans le noyau *accumbens*, ainsi que du niveau des ARN messagers de la tyrosine hydroxylase et du récepteur de glutamate GLUR1 dans la VTA lors de l'injection de nicotine intra-VTA indique qu'une simple injection de nicotine peut entraîner des changements plastiques dans les voies mésolimbiques dopaminergiques. Il souligne également la différence de fonctions des récepteurs nicotiniques se trouvant au niveau du soma et des terminaisons axonales des neurones dopaminergiques mésolimbiques.

12) *Les agonistes nicotiniques stimulent chez la souris la libération d'acétylcholine à partir du noyau interpédonculaire : une fonction exprimée par un récepteur de l'acétylcholine différent de ceux engagés dans la libération de dopamine dans le striatum* (Sharon R. Grady, Natalie M. Meinerz, Jian Cao, Andrew M. Reynolds, Marina R. Picciotto, Jean-Pierre Changeux, J. Michael McIntosh, Michael J. Marks et Allan C. Collins (2001) *J. Neurochem.* 76, 258-268).

La libération d'acétylcholine par les agonistes nicotiniques a été mesurée en suivant la radioactivité libérée par des synaptosomes perfusés, préparés à partir du noyau interpédonculaire de souris (IPN) et préalablement chargés en choline tritiée. Cette libération stimulée par les agonistes nicotiniques dépend du calcium cellulaire et environ 90 % de la radioactivité libérée correspond à de l'acétylcholine. Le processus de libération a été caractérisé par des courbes dose-réponse pour 13 agonistes et des courbes d'inhibition pour six antagonistes. L' α -conotoxine MII n'inhibe pas cette libération, alors que l' α -conotoxine AulB l'inhibe de 50 %. La comparaison de cet effet avec la libération de dopamine ^3H à partir de synaptosomes du striatum suggère que ce sont des récepteurs nicotiniques différents qui interviennent dans ce processus. Ces mêmes expériences, réalisées avec les souris homozygotes $\beta 2^{-/-}$, ne montrent pas de changement dans la libération de l'acétylcholine stimulée par des agonistes nicotiniques, mais par contre une abolition de la libération de dopamine provoquée par les agonistes nicotiniques dans les synaptosomes striataux. Les souris hétérozygotes pour la mutation $\beta 2$ présentent une diminution de la libération de dopamine évoquée par la nicotine, sans changement de l' EC_{50} , et des décroissances similaires dans les phases transitoires et persistentes de libération, mais sans aucun changement dans les vitesses de désensibilisation.

13) *L'activation sélective de sous-types de récepteurs nicotiniques centraux a des effets opposés sur les lésions néonatales excitotoxiques du cerveau* (Vincent Laudenbach, Fadia Medja, Michele Zoli, Francesco M. Rossi, Philippe Evrard, Jean-Pierre Changeux et Pierre Gressens (2002) *FASEB J.* 16, 423-425).

Les propriétés neuroprotectrices de la nicotine sur les nouveaux-nés ont été examinées avec un modèle murin de lésions cérébrales excitotoxiques afin de séparer les rôles respectifs des hétéro-pentamères $\alpha 4\beta 2$ et de l'homopentamère $\alpha 7$. Ces expériences ont été réalisées soit avec des agonistes ou antagonistes spécifiques, soit avec des souris invalidées pour les sous-unités $\beta 2$ ou $\alpha 7$. Les expériences d'excitotoxicité ont été effectuées sur des cultures primaires de neurones corticaux, de souris de type sauvage et mutantes $\beta 2^{-/-}$. Les principaux résultats sont les suivants : la nicotine protège contre la mort neuronale produite par injection d'un agoniste glutamatergique, l'iboténate, dans le cortex cérébral de souris en développement. Les résultats obtenus suggèrent que les récepteurs $\alpha 4\beta 2$ seraient impliqués dans la neuroprotection par la nicotine chez les nouveaux-nés, alors que les récepteurs contenant la sous-unité $\alpha 7$ ont l'effet opposé. En effet, ces animaux déficients en sous-unité $\beta 2$ ou $\alpha 7$ montrent une sensibilité différente à l'injection intracérébrale d'iboténate. En particulier, la délétion de la sous-unité $\beta 2$ entraîne une perte des propriétés neuroprotectrices de la nicotine. L'autoradiographie sur des souriceaux nouveaux-nés sauvages ou mutants $\beta 2^{-/-}$ montrent qu'il n'y a pas de différence du niveau de marquage pour le MK801, un marqueur des récepteurs NMDA et pour l' α -bungarotoxine, un ligand du récepteur $\alpha 7$. On en conclut que les ligands spécifiques des récepteurs $\alpha 4\beta 2$ ont des effets opposés à ceux agissant sur le récepteur $\alpha 7$ dans la neuroprotection contre les lésions excitotoxiques intracérébrales.

14) *La sous-unité $\beta 2$ du récepteur nicotinique de l'acétylcholine module les réponses respiratoires et d'éveil de protection au stress lors de hypoxie pendant le sommeil* (Gary Cohen, Zhi-Yan Han, Régis Grailhe, Jorge Gallego, Claude Gaultier, Jean-Pierre Changeux et Hugo Lagercrantz (2002, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 99, 13272-13277).

L'exposition à la nicotine diminue les réponses respiratoires et d'éveil de protection au stress lors de hypoxie. En exagérant les réponses respiratoires pendant le sommeil, ce processus pourrait être en relation avec le phénomène bien établi d'association entre le tabagisme parental et l'accroissement du risque du syndrome de mort subite du nourrisson. Dans ce travail, il a été montré que les réponses protectrices au stress pendant le sommeil sont réglées de manière partielle par un type particulier de récepteur nicotinique. Les réponses de souris sauvages et mutantes pour la sous-unité $\beta 2$ lors d'une hypoxie épisodique au cours du sommeil ont été comparées. Chez les souris mutantes, le réveil a été diminué et la force respiratoire accentuée indiquant que ces réponses protectrices sont partiellement réglées par les récepteurs nicotiniques contenant la sous-unité $\beta 2$. Au cours du sommeil, une exposition brève à la nicotine réduit de manière significative la force respiratoire chez les souris du type sauvage, mais n'a pas

d'effets chez les mutants. Ces résultats montrent que la nicotine altère les réponses de respiration et vraisemblablement l'éveil au stress en perturbant les fonctions normalement réglées par des récepteurs nicotiniques de haute affinité contenant la sous-unité $\beta 2$.

15) La nicotine rend active des connexions synaptiques « silencieuses » dans l'hippocampe du rat en développement (Laura Maggi, Corentin Le Magueresse, Jean-Pierre Changeux et Enrico Cherubini, en révision).

Dans l'hippocampe, à la naissance, la plupart des synapses glutamatergiques sont immatures et fonctionnellement silencieuses. Soit le neurotransmetteur est libéré en quantités insuffisantes pour activer des récepteurs postsynaptiques de faible affinité, soit le système approprié de récepteurs postsynaptiques manque ou n'est pas fonctionnel. Dans ce travail, il a été montré que chez un rat nouveau-né, l'application de nicotine sur les collatérales de Schaeffer immatures stimule fortement la libération de glutamate et convertit une synapse silencieuse au niveau pré-synaptique en une synapse conductrice efficace. Cet effet persiste et peut être stimulé par la libération endogène d'acétylcholine en stimulant les fibres cholinergiques septo-hippocampiques. Ainsi, pendant une période critique du développement postnatal, l'activation des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine contribue à la maturation de ces contacts synaptiques fonctionnels et à la mise en place de la connectivité de l'hippocampe adulte.

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

Jean-Pierre CHANGEUX :

— Conférence plénière « A neuronal network for a global conscious workshop in effortful tasks », International Symposium « Physics of the Brain », Kyoto, Japon, 28 juillet-1^{er} août 2001.

— Conférence plénière « A neuronal network for a global conscious workspace investigated with cognitive tasks and knock-out mice », Conférence internationale « Consciousness and its place in nature », Skövde, Suède, et Conférence au « Workshop on Evolution of consciousness », Agora for Biosystems, Sigtuna, Suède, 6-12 août 2001.

— Conférence d'ouverture « How to build a brain : a realistic challenge ? », Symposium « Brains, Genes & Chips », Fondation Peter Wallenberg, Stockholm, Suède, 9-12 septembre 2001.

— Conférence « The molecular mechanisms of addiction investigated with nicotine and the nicotinic receptor », 8^e Congrès de l'« European Society for Biomedical Research and Alcoholism », Paris, La Villette, 15-18 septembre 2001.

— Conférence « Functional organization of nicotinic acetylcholine receptor : consequences for up-regulation and nicotine addiction », 3rd SRNT Europe

Conférence « Advances on Neuroscience and Pharmacology of Nicotine », Collège de France, Paris, 19-22 septembre 2001.

— Modérateur d'une Table-Ronde au Colloque des Neurosciences de l'Institut Pasteur, 12 octobre 2001.

— Conférence à la Journée en hommage à Francisco Varela « La nature de l'esprit », Collège international de Philosophie, Cité Universitaire, Paris, 13 octobre 2001.

— Président du Comité d'Organisation et conférencier « Un modèle neurocognitif d'acquisition des connaissances », Colloque interdisciplinaire « La vérité dans les sciences », Collège de France, Paris, 16-17 octobre 2001.

— Conférence « Pathologies du récepteur nicotinique » IFR des Neurosciences « Canaux ioniques et physiopathologie des maladies neurologiques », CHU La Pitié-Salpêtrière, Paris, 19 octobre 2001.

— Conférence « L'évolution vue par un neurobiologiste », Colloque « Philosophie et Évolution », Université Charles-de-Gaulle, Villeneuve d'Ascq, 23 octobre 2001.

— Cours à l'École Polytechnique de Palaiseau, 14 novembre 2001.

— Conférence « The non-linear evolution of brain-genome complexity from mouse to man », Colloque « Neurosciences in the post-genomic era », Fondation Ipsen, Paris, 3 décembre 2001.

— Conférence « Le récepteur nicotinique de l'acétylcholine : organisation fonctionnelle et importance pour la médecine », Institut des Sciences Cognitives, Bron, et Conférence grand public « La chimie du cerveau : du neurone à la conscience », Université Jean-Moulin, Lyon 3, 6 décembre 2001.

— Séminaire « Nicotinic receptors : from molecular biology to psychiatric diseases », Université d'Édimbourg, Écosse, 13 décembre 2001.

— Présentation orale « Neuroscience point of view », réunion « Synergy between research in medical informatics, bio-informatics and neuro-informatics », Commission Européenne, Bruxelles, Belgique, 14 décembre 2001.

— Conférence « A neurocognitive and evolutionary approach to art », First international conference on Neuroesthetics « The pleasure of art as sensed by the brain », Berkeley, Californie, USA, 12 janvier 2002.

— Intervention à la Conférence franco-allemande « La communication entre les milieux de la recherche et le grand public sur les questions de bioéthique », Ministère de la Recherche, Paris, 11 février 2002.

— Séminaire dans le cadre de l'enseignement du Pr Guesnerie au Collège de France, « Bases neurales de la planification des actions », Collège de France, Paris, 13 février 2002.

— Conférencier « A neuronal network model for a global conscious workshop in effortful tasks » et organisateur de la Conférence « Evolution of the brain and cognition », Collegium Budapest, Hongrie, 17-19 février 2002.

— Conférence « Functional organization of the acetylcholine nicotinic receptor protein at the aminoacid level : consequences for drug design, nicotine addiction and receptor diseases », Conference Wenner-Gren, Nobel Forum, Karolinska Institute, Stockholm, Suède, 24-27 février 2002.

— Conférence « Le cerveau et la pensée : de la biologie moléculaire à la conscience », Débat sur les Sciences cognitives. Confrontation et Dialogue, Le Carré des Sciences, Paris, 12 mars 2002.

— Remarques de Conclusion : Premier Colloque de l'Institut Pasteur sur les Sciences biologiques au XXI^e siècle « De l'Opéron, de l'ARN messenger et de l'allostérie à la biologie intégrative », Institut Pasteur, Paris, 19-21 mars 2002.

— 2 Conférences « L'Homme de Vérité : réflexions d'un neurobiologiste sur l'acquisition des connaissances et le développement de la science », FNAC, Lisbonne et Porto, Portugal, 14-16 avril 2002.

— Conférence « The nicotinic receptor, an allosteric membrane protein : from molecular biology to cognition », The Viikki Biocenter Lectures, University of Helsinki et Séminaire « Neuronal models of conscious workspace examined with cognitive tasks and knock-out mice », Biomedicum, Helsinki, Finlande, 21-22 avril 2002.

— Participation au débat du Forum international de l'Essai sur l'Art : « Est-il nécessaire de parler de l'art... pour répondre aux interrogations qui l'animent », Palais de Tokyo, Paris, 3 mai 2002.

— Conférence « Que nous apprend l'invalidation des récepteurs nicotiniques du cerveau chez la souris ? », XXIV^e Symposium international « L'acétylcholine dans le cortex cérébral », Montréal, Canada, 6-7 mai 2002.

— Conférence « Nicotinic receptors and working memory », EURESCO Conférences : « Neural mechanisms of learning and memory », Évian, 9-11 mai 2002.

— Keynote Lecture « Synapse formation and regeneration investigated at the molecular level with the neuromuscular junction », The 36th Karolinska Institute Nobel Conference « To restore hearing » Krusenbergl, Suède, 9-13 juin 2002.

— Conférence « Insights into nAChR function from knock-out mice », XXIIIth CINP Congress, Palais des Congrès de Montréal, Canada, 23-27 juin 2002.

Pierre-Jean CORRINGER :

— Conférence invitée « Relations structure-fonction des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine : apports de structure 3D du domaine extracellulaire », 12^e Congrès du groupe français Peptides et Protéines, Aussois, 6 mars 2002.

Michel KERSZBERG :

— Conférence invitée « Genes and codes, remarks on biological information », ESF Conference on Biological adaptation, Tihany, Lake Balaton, Hongrie, 6-10 septembre 2001.

— Conférence invitée « Computation of organisms », Conference on Imaging, modeling, manipulating, transcriptional regulatory networks, Ambleteuse, 17-22 octobre 2001.

— 3 conférences inaugurales à l'Institut BioMaPs, Université Rutgers, New Jersey, USA, 12-26 mai 2002.

Nicolas LE NOVÈRE :

Conférence invitée « Nicotinic receptors : from structure to behaviour », 6^e Congrès annuel de la Société Française de Pharmacologie, Rennes, 8-10 avril 2002.

— XIth International Symposium on Cholinergic mechanisms, St-Moritz, Suisse, 5-10 mai 2002.

Hoàng-Oanh NGHIÊM :

— Séminaire invité, Max-Planck Institute für Immunobiologie, Fribourg, Allemagne, 1^{er} juin 2001.

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

— Conférence « Le triphosphate de thiamine (TTP), un nouveau donneur de phosphate. Phosphorylation de l'histidine de la protéine synaptique 43K rapsyn. Extension aux systèmes eucaryotes », Colloque des Neurosciences de l'Institut Pasteur, 12 octobre 2001.

DISTINCTIONS

Jean-Pierre CHANGEUX :

— Remise du *Prix Balzan* au Palais Fédéral de Berne, Suisse, 9 novembre 2001.

— *Distinguished Schueler Lecture* in Pharmacology, « The acetylcholine nicotinic receptor : an allosteric protein involved in inter cellular communication », Tulane University, La Nouvelle Orléans, Louisiane, USA, 15 janvier 2002.

— *Ernst Robert Curtius Lecture* « Functional organisation of the nicotinic acetylcholine receptor », Université de Bonn, Allemagne, 4 février 2002.

— *Wenner-Gren Distinguished Lecture*, « Functional organisation of the acetylcholine nicotinic receptor at the aminoacid level : consequences finding design,

nicotine addiction. A receptor diseases », Nobel forum, Karolinska Institute, Stockholm, Suède, 25 février 2002.

— *Karl Lashley Award in Neuroscience*, American Philosophical Society, Philadelphie, USA, 8 novembre 2002.

Pierre-Jean CORRINGER :

— Remise du *Prix 2001 de l'Académie Nationale de Médecine de Lutte contre la tabacologie*, 11 décembre 2001.

PUBLICATIONS

2002

Articles

— A minimal model of visual association in the monkey. GISIGER, T., KERSZBERG, M. & CHANGEUX, J.P. (en préparation).

— Function and subunit composition of nicotinic receptors in dopaminergic neurons investigated by gene targeting. CHAMPTIAUX, N., GOTTI, C., CORDERO-ERAUSQUIN, M., DAVID, D.J., PRZYBYLSKI, C., LENA, C., LE NOVERE, N., ARROYO-JIMENEZ, M.M., CLEMENTI, F., MORETTI, M., ROSSI, F.M., MCINTOSH, J.M., GARDIER, A.M. & CHANGEUX, J.P. (soumis).

— Nicotine activates immature « silent » connections in the development hippocampus. MAGGI, L., LE MAGUERESSE, C., CHANGEUX, J.P. & CHERUBINI, E. (en révision).

— Expression of mutant Ets protein at the neuromuscular synapse causes alterations in morphology and gene expression. DE KERVOCHE D'EXAERDE, A., CARTAUD, J., RAVEL-CHAPUIS, A., SEROZ, T., PASTEAU, F., ANGUS, L.M., JASMIN, B., CHANGEUX, J.-P. & SCHAEFFER, L. *EMBO Reports* 3, 1075-1081.

— Effects of nicotine in the dopaminergic system of mice lacking the $\alpha 4$ subunit of the neuronal nicotinic acetylcholine receptors. MARUBIO, L.M., GARDIER, A.M., DURIER, S., DAVID, D., KLINK, R., MACINTOSH, J.M., ROSSI, F., CHAMPTIAUX, N., ZOLI, M. & CHANGEUX, J.P. (soumis).

— Arousal respiratory responses to *hypoxia* in mice lacking the $\beta 2$ subunit of the nicotinic acetylcholine receptor. COHEN, G., HAN, Z.Y., GRAILHE, R., GAULTIER, C., CHANGEUX, J.P. & LAGERCRANTZ, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 13272-13277.

— Acute and long-term changes in mesolimbic dopamine pathway after systemic or local single nicotine injections. FERRARI, R., LE NOVERE, N., PICCIOTTO, M.R., CHANGEUX, J.P. & ZOLI, M. *Eur. J. Neurosci.* 15, 1810-1818.

— Synthesis of stable analogues of thiamine Di- and triphosphate as tools for probing a new phosphorylation pathway. KLEIN, E., NGHIÊM, H.O., VALLEIX, A., MIOSKOWSKI, C. & LEBEAU, L. *Chemistry a-Europ. J.* 8, 4649-4655.

— Rapsyn escorts the nicotinic acetylcholine receptor along the exocytic pathway via association with lipid rafts. MARCHAND, S., DEVILLERS-THIERY, A., PONS, S., CHANGEUX, J.P. & CARTAUD, J. *J. Neurosci.* 22, 8891-8901.

— Models of the extracellular domain of the nicotinic receptors and of agonist and Ca^{++} binding sites. LE NOVERE, N., GRUTTER, T. & CHANGEUX, J.P. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 3210-3215.

— Experimentally-based model of a complex between a snake toxin and the $\alpha 7$ nicotinic receptor. FRUCHART-GAILLARD, C., GILQUIN, B., ANTIL-DELBEKE, S., LE NOVERE, N., TAMIYA, T., CORRINGER, P.J., CHANGEUX, J.P., MENEZ, A. & SERVENT, D. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 3216-3221.

— Selective activation of central subtypes of the nicotinic acetylcholine receptor has opposite effects on neonatal excitotoxic brain injuries. LAUDENBACH, V., MEDJA, F., ZOLI, M., ROSSI, F., EVRARD, P., CHANGEUX, J.P. & GRESSENS, P., FASEB, *J.* 16, 423-425.

— Distribution and pharmacology of $\alpha 6$ -containing nicotinic acetylcholine receptors analysed with mutant mice. CHAMPTIAUX, N., HAN, Z.Y., BESSIS, A., ROSSI, F.M., ZOLI, M., MARUBIO, L. & CHANGEUX, J.P. *J. Neurosci.* 22, 1208-1217.

— The role of nicotinic receptor $\beta 2$ subunits in nicotine discrimination and conditioned taste aversion. SHOAIB, M., GOMMANS, J., MORLEY, A., STOLERMAN, I.P., GRAILHE, R. & CHANGEUX, J.P. *Neuropharmacology* 42, 530-539.

Revues :

— Genes, neurons and codes : remarks on Biological Communication. KERSZBERG, M. *BioEssays* (soumis).

— Molecular models of early neural development. KERSZBERG, M. & CHANGEUX, J.P. MIT Press, Mr. Van Ooyen ed. *Brain Res. Inst. Amsterdam* (sous presse).

— Reflections on the origins of the human brain. CHANGEUX, J.P. *In* : « The Newborn Brain ». Hugo Lagerkrantz, Mark Hanson, Philippe Evrard & Charles Rodeck eds, Cambridge University Press, pp. 1-28.

— Knock-out and knock-in mice to investigate the role of nicotinic receptors in the central nervous system. CHAMPTIAUX, N. & CHANGEUX, J.P. *Current Drug Target — CNS & Neurological Disorders*, 1, 415-426.