

**ALLOCUTION DU PROFESSEUR RANDOLF MENZEL
LAUREAT DU PRIX INTERNATIONAL 2007
DE LA FONDATION FYSSSEN**

28 mars 2008

Je voudrais remercier la Fondation Fyssen d'avoir mis en place un Prix aussi généreux et de l'avoir dédié à la recherche sur la pensée et le cerveau. J'aimerais remercier le Professeur Martin Giurfa de m'avoir proposé pour ce Prix, ainsi que les membres de la Fondation Fyssen, en particulier son conseil scientifique, de m'avoir choisi comme lauréat du Prix International 2007. Je voudrais aussi exprimer ma reconnaissance à Madame Nadia Ferchal pour son aide précieuse qui rend ma visite à Paris si agréable.

Ma recherche n'aurait pas été possible si je n'avais pas eu la contribution de nombreux chercheurs talentueux qui ont travaillé avec moi au cours des 35 dernières années. La reconnaissance que vous faites à ma recherche par ce Prix est tout autant un tribut à leur égard qu'au mien. J'aimerais aussi saisir cette opportunité pour remercier ma femme Mechtild et mes quatre enfants, Sabine, Julia, Rebecca et Simon pour leur amour et leur soutien pendant toutes ces années.

Au nom de la communauté des Neurosciences et particulièrement des chercheurs travaillant sur de petits cerveaux, je suis très heureux d'accepter le Prix International 2007 de la Fondation Fyssen. Je voudrais m'excuser ici de mon ignorance de la merveilleuse langue française et que vous me permettiez de continuer mes remarques en anglais.

La recherche en Neurosciences est confrontée à une tâche titanesque - celle de découvrir le fonctionnement du cerveau et d'expliquer comment celui-ci perçoit le monde, comment les actions sont effectuées, comment l'expérience permet

d'améliorer les performances et comment les décisions sont prises parmi différentes options possibles. A tous les niveaux de développement évolutif, les animaux sont confrontés sensiblement aux mêmes exigences. Ils doivent se nourrir, se reproduire, éviter les dangers et adapter toutes ces tâches aux conditions particulières de l'environnement dans lequel ils vivent. Les cerveaux sont façonnés par l'évolution et ainsi ceux de différentes espèces sont liés par un processus historique. La biologie nous a donné de nombreux exemples d'avancées cruciales accomplies grâce à l'analyse de solutions plus simples à un même problème. De nombreuses découvertes en Neurosciences ont été faites en exploitant le formidable avantage de la multitude de structures et de fonctions implémentées dans des systèmes nerveux à différents niveaux de complexité.

Lorsqu'au cours de mes études universitaires je suis arrivé au point où j'ai eu à choisir un sujet pour mon travail de thèse, je suis tombé sur deux volumes portant sur « la structure et la fonction du système nerveux des Invertébrés » par Bullock et Horridge, qui venaient d'être publiés à l'époque. Ces deux livres merveilleux rassemblaient toutes les connaissances acquises jusqu'alors sur le système nerveux des Invertébrés, des organismes unicellulaires aux arthropodes. Il était fascinant de voir toutes ces solutions différentes aux mêmes exigences de base et de se demander quelles facettes de ces structures et de ces fonctions reflétaient des solutions générales et lesquelles correspondaient à des solutions spécifiques d'une espèce donnée. Déjà à cette époque, mon sujet de prédilection était l'apprentissage et la mémoire et je cherchais un animal qui pourrait être adapté à une étude des bases nerveuses de ces fonctions. J'étais venu à la Biologie par l'Ecologie des milieux d'eau douce, et donc je connaissais de petits animaux comme les rotifères, qui sont totalement transparents et permettent d'observer les neurones de leur petit cerveau ganglionnaire en même temps qu'elles nagent. Je me disais qu'il serait très intéressant de suivre leurs activités

lorsque ces animaux sont soumis à une tâche d'apprentissage. Malheureusement, je n'ai réussi à convaincre aucun de mes Professeurs d'encadrer un tel sujet et j'ai donc continué ma recherche d'un animal et d'un Professeur.

Ma grande chance a été de rencontrer le Professeur Lindauer, un ancien étudiant de Karl von Frisch (Prix Nobel 1973), qui a attiré mon attention sur l'abeille. Cet insecte possède un cerveau beaucoup plus gros que celui de mes bien-aimés rotifères, mais un petit cerveau par rapport à celui de plus gros animaux et j'ai rapidement appris du Professeur Lindauer la richesse du répertoire comportemental de l'abeille. Martin Lindauer m'a ainsi appris les mystères de la danse des abeilles, les techniques d'entraînement et tous ces secrets qui ont fait de ces petits animaux des partenaires coopératifs de mes expériences. Von Frisch et ses étudiants ont fait un grand nombre de découvertes à l'aide des abeilles, en particulier sur leurs capacités sensorielles, qui dépassent même les nôtres, comme leur perception de la lumière polarisée ou des champs magnétiques, ou bien leur mode de communication symbolique et ritualisée. On savait déjà à cette époque que les abeilles apprenaient toutes sortes de stimuli sensoriels au cours du butinage, de la navigation en vol et de la communication, et qu'elles pouvaient les mémoriser pour leur vie entière.

J'ai donc choisi pour mon travail de thèse le thème de la vision des couleurs, ce qui nécessitait d'entraîner les abeilles avec des stimuli colorés et de les tester dans des conditions relativement naturelles. Comment puis-je vous faire partager ma fascination de travailler avec ces merveilleux animaux ? La meilleure solution serait de vous emmener à une ruche, de vous montrer leur vie sociale et de vous permettre de les observer effectuer sans relâche et sans aucune erreur de nombreux allers et retours entre leur ruche et une source de nourriture. Von Frisch décrivait cette fascination qui l'a accompagnée toute sa vie en comparant les abeilles à 'un puits magique : plus on y puise et plus il reste à puiser'.

Durant cette époque d'imprégnation scientifique, j'ai appris aussi la valeur de l'approche neuroéthologique. Les meilleures questions sont extraites de l'observation du comportement naturel de l'animal, mais ces questions doivent être amenées au laboratoire pour leur étude précise et systématique. J'ai eu beaucoup de chance en effectuant ce passage important mais relativement risqué. Je cherchais un protocole expérimental qui me permettrait d'étudier les mécanismes neuronaux de l'apprentissage et de la mémoire dans le cerveau de l'abeille lorsque j'ai rencontré un étudiant en thèse de l'Institut Max Planck de Seewiesen. Celui-ci conditionnait les abeilles à des odeurs, en exposant des individus fixés dans des petits tubes à une odeur et en les récompensant avec une goutte de solution sucrée. Ce protocole expérimental avait en fait été développé dans le Laboratoire de von Frisch par un étudiant japonais, Kuwabara, et c'est lui qui avait suggéré que le changement de comportement observé chez les abeilles dans ces conditions ressemblait à un conditionnement Pavlovien.

Ce protocole nous a permis d'explorer le cerveau de l'abeille en combinant cet essai comportemental avec des enregistrements électrophysiologiques intra- et extra-cellulaires de populations neuronales bien définies ou même quelques fois de neurones identifiés uniques. Nous l'avons aussi couplé à des enregistrements optiques de l'activité calcique au sein de petits compartiments, représentant parfois des petits groupes de synapses. L'abeille est extraordinairement coopérative dans ce type de situation. Souvent, elle nous dira si elle a appris et ce qu'elle a appris, quel type de mémoire elle a créée, quelles parties du cerveau – et même quelques fois quels neurones – ont été impliqués dans ce processus. De même, les analyses biochimiques et moléculaires de différentes parties du cerveau nous ont permis de retracer les mécanismes cellulaires de différentes formes de consolidation mnésique et de les attribuer aux différentes structures cérébrales. Il est fascinant de remarquer que beaucoup de mécanismes

cellulaires impliqués dans les processus associatifs et dans la formation de la mémoire chez les mammifères sont aussi présents chez l'abeille, mais aussi que certaines composantes sont différentes. Je crois que c'est uniquement par le biais d'études comparatives qu'il sera possible de découvrir les principes généraux de fonctionnement des cerveaux sous-tendant l'apprentissage et la mémoire. Nous sommes encore loin de comprendre ces principes. Prenons par exemple la question relative au contenu de la mémoire stocké dans le cerveau. Les neuroscientifiques pensent que le contenu des mémoires est stocké dans des patrons de modification de transmission synaptique et que de nombreux patrons peuvent être stockés dans un même réseau nerveux de manière recouvrante et combinatoire. La recherche de ce contenu mnésique dans le cerveau nécessite l'enregistrement avec une haute résolution spatiale de la connectivité synaptique dans un réseau nerveux bien connu. Nous pensons que dans certaines conditions favorables, nous voyons déjà de tels patrons dans les arrangements spatiaux de petits complexes synaptiques, mais nous ne savons toujours pas comment les lire et les interpréter.

Une des questions qui ressort de telles études menées sur de petits cerveaux est : comment est utilisée la mémoire ? La mémoire correspond-elle simplement à une connexion entre un stimulus et une réponse, ou est-ce qu'elle procure une 'connaissance', de telle manière que des décisions peuvent être prises parmi plusieurs options impliquant différentes conséquences potentielles pour l'animal. En essence, nous posons la question des capacités cognitives de ces petits cerveaux. Une interprétation cognitive du fonctionnement de ces petits cerveaux supposerait que l'environnement, avec les conditions intrinsèques de l'animal, activeraient différentes mémoires avec des conséquences contrastées et que cela placerait cet animal dans un état nerveux permettant la comparaison de ces conséquences potentielles. Un tel processus sur la base de représentations mentales seules, permettrait le choix d'une option comportementale, sans un

accès direct aux stimuli contrôlant les sorties motrices respectives. Le cerveau des insectes est souvent considéré comme exempt de tels niveaux de traitement nerveux de représentations mentales et j'étais moi-même, dans mes jeunes années, un défenseur de cette vue élémentaire. Mais de retour du laboratoire dans l'environnement naturel des abeilles, j'ai compris mon erreur. Les insectes prennent effectivement des décisions sur la base de conséquences potentielles, sans accès aux stimuli associés à ces conséquences. Dans ces conditions, différentes mémoires sont effectivement activées simultanément et même quelques fois par des signaux symboliques durant la communication dansée et des actions comportementales sont choisies sur la base de conséquences potentielles. Nous aimons à conclure que le traitement des représentations mentales n'est pas l'apanage unique des gros cerveaux et qu'une analyse poussée des mécanismes nerveux sous-jacents jusqu'au niveau de neurones uniques et de petits réseaux neuronaux est possible dans un cerveau comme celui de l'abeille.

Permettez-moi de conclure en remerciant à nouveau la Fondation Fyssen pour ce merveilleux Prix. Je compte l'utiliser à bon escient, en donnant une partie à mon Laboratoire et en consacrant une partie au bonheur de ma famille et de mes amis. Je vous remercie beaucoup.