



SFBBM
Société Française de Biochimie et Biologie Moléculaire

news

L'actualité de la Société Française de Biochimie et Biologie Moléculaire

**Élections
Articles**
Enseignement
Alzheimer
Jeu

#2

janv. 2021

May **27** - **28** 2021

Congrès Annuel de la **SFBBM**



**La SFBBM
vous accompagne
en 2021 ...!**

Cher(e)s
collègues
et ami(e)s,

Je formule mes vœux les plus chaleureux pour que cette année qui démarre soit meilleure que celle que nous avons traversée en 2020, marquée des nombreuses privations et contraintes qui ont impacté nos vies professionnelles et familiales. Que 2021 vous apporte, ainsi qu'aux

vôtres, beaucoup de grandes joies et de satisfactions dans la réalisation de tous vos projets !

Fidèle à ses engagements de soutien et d'accompagnement de la communauté des biochimistes et biologistes moléculaires, la SFBBM n'a eu de cesse en 2020 de remplir ses missions, en dépit de ses obligations d'abandon et/ou de report des manifestations prévues. Elle a ainsi tout particulièrement mis à l'honneur plusieurs de ses membres pour l'excellence de leurs réalisations scientifiques, parmi lesquels Celia Plisson-Chastang (Toulouse), récipiendaire du Prix Maurice Nicloux

2020 pour ses travaux visant à comprendre l'impact des défauts de biogenèse et de fonctionnement des ribosomes dans les pathologies humaines, Florent Waltz (Bordeaux - Strasbourg), double lauréat du Prix Dina Surdin 2020 et du prix de l'article de l'année 2020 pour ses travaux sur les ribosomes mitochondriaux, et bien sûr Emmanuelle Charpentier, récipiendaire du prix Nobel de Chimie 2020 pour ses travaux sur CRISPR-Cas9, et que la SFBBM a souhaité nommer Membre d'Honneur. Qu'ils reçoivent ici les félicitations les plus vives de notre Société et ses meilleurs vœux pour la suite de leur carrière scientifique !

.../...

Édito

suite

Si les événements de 2020 ont malheureusement contraint la SFBBM à annuler le congrès sur le code génétique à Strasbourg et à reporter le congrès SifrARN en 2021, une réunion du GT enseignement a pu être tenue et la préparation de son nouveau congrès annuel maintenue. Concernant le SifrARN, celui-ci se tiendra en effet à Bordeaux du 4 au 6 octobre 2021, sous la houlette de Fabien Darfeuille. Quant au congrès annuel de la SFBBM, sous l'impulsion de Xavier Coumoul et de Christine Ebel, pilotant respectivement le comité local d'organisation et le comité scientifique, son programme est désormais en voie de finalisation et vous sera communiqué très prochainement. Le congrès se tiendra à la Faculté de Pharmacie de Paris les 27 et 28 mai 2021, des dates à retenir dès à présent dans vos agendas !!! À noter que l'inscription au congrès sera gratuite pour tous les membres de la SFBBM et que des aides au voyage seront disponibles pour les jeunes chercheurs et chercheuses. Nous comptons sur votre participation et la promotion de cette manifestation auprès de vos collègues. N'oubliez pas bien sûr d'adhérer cette année à notre Société et d'y faire adhérer votre entourage.

Une autre facette du dynamisme de la SFBBM est étroitement liée aux activités de la revue Biochimie, en constante progression, et dont le record de soumission d'articles vient à nouveau d'être battu en 2020, avec près de 1300 papiers soumis. Ces résultats remarquables sont à mettre à l'actif de l'ensemble des membres de la rédaction, ses rédacteurs et la responsable du bureau de la rédaction sans lesquels notre revue n'aurait pas atteint un tel niveau de reconnaissance internationale. La SFBBM leur adresse un grand merci, tout particulièrement à Richard Buckingham dont la mission de rédacteur-en-chef de la revue s'est achevée fin 2020, ceci après quelque quatre décennies d'un dévouement sans faille pour Biochimie et pour la SFBBM, avec rigueur, efficacité, intelligence et perspicacité. Un immense merci Richard ! Dans ce contexte, j'ai le plaisir de vous annoncer que Bertrand Friguet, Professeur à l'Institut de Biologie Paris-Seine (Sorbonne Université) et membre fidèle de notre Société, a accepté de succéder à Richard dans sa fonction de rédacteur-en-chef du journal. Qu'il en soit ici remercié et assuré de toute la confiance et du soutien de la SFBBM dans la réalisation de ses missions.

Enfin, ce début d'année est traditionnellement l'occasion de renouveler en partie le Conseil d'Administration de notre Société, cette fois-ci en raison de la fin du mandat de trois de ses membres : Béatrice Clouet-d'Orval (Toulouse), Richard Daniellou (Orléans) et Franck Martin (Strasbourg). Je les remercie vivement, au nom de la SFBBM, pour leurs contributions au sein de cette instance et suis confiant que notre Société saura toujours pouvoir compter sur eux dans le futur.

Je vous invite à découvrir dans cette nouvelle édition de SFBBM-News les candidatures pour l'élection aux postes d'administrateurs, ainsi que trois articles très intéressants signés par Eric Westhof, l'équipe du GT Enseignement et des étudiantes de l'École Universitaire de Recherche IMCBio de Strasbourg. Je vous souhaite à toutes et à tous une agréable lecture, un bon vote, et vous dis à très bientôt !



Dominique Legrand
Président de la SFBBM

APPEL À COTISATION



La SFBBM a besoin de vous.

N'oubliez pas de régler votre cotisation 2021. Elle vous donne droit à une déduction fiscale et vous permet d'assister à tarif réduit aux nombreuses manifestations scientifiques organisées par la Société.

Des bourses et des prix sont réservés aux jeunes chercheurs en réglant votre cotisation 2021. Le paiement par carte bancaire est possible.



consultez
www.sfbbm.fr



Élection

CANDIDATS

Elections pour le renouvellement partiel du conseil d'administration de la Société Française de Biochimie et Biologie Moléculaire.

En 2021, sont soumis à renouvellement **3 postes d'administrateur** pour un mandat de quatre ans.

Les élections se dérouleront **du 8 au 19 février inclus**



Cyril Bourgeois

Chargé de recherche
INSERM



Julien Dairou

Maître de Conférences



Agnès Delmas

Directrice de recherches
CNRS



Christophe Grangeasse

Directeur de recherche
CNRS



Julio Saez-Vasquez

Directeur de recherches
CNRS

Article



De nouvelles approches dans l'enseignement universitaire ?

Les acquis du Groupe Thématique Enseignement (GTE) de la SFBBM.

- **Magali Blaud**

Université de Paris
Faculté de Pharmacie
Av. de l'Observatoire
Paris

- **Yannis Karamanos**

Université d'Artois
Lens

- **Jean-Luc Souciet**

Université de Strasbourg
Institut de Botanique
Strasbourg

- **Xavier Coumoul**

Université de Paris
Centre Universitaire des Saints-Pères
45 Rue des Saints-Pères
Paris

- **Quentin Vicens**

University of Colorado Anschutz Medical Campus,
Department of Biochemistry and Molecular Genetics,
Aurora, Co
USA



De nouvelles approches

dans l'enseignement universitaire ?

Les acquis du Groupe Thématique Enseignement (GTE) de la SFBBM.

—

Le désamour pour les sciences est un phénomène générationnel qui affecte nombre de pays occidentaux mais plus spécialement le nôtre. Les causes et conséquences (dont la mauvaise appréhension de crises scientifiques comme celles de la COVID19) en sont multiples et s'appesantir à les énumérer une nouvelle fois serait fastidieux et stérile, proposer des solutions est autrement complexe. L'Académie des sciences s'y est consacrée à de nombreuses reprises. Les enquêtes effectuées par des organisations internationales comme l'OCDE placent généralement notre pays en queue de classement dans les disciplines scientifiques tout comme dans l'enseignement qui y est lié (ex. en mathématiques). Parmi les différentes facettes d'actions possibles, l'Académie des sciences a pointé le rôle crucial de l'enseignement et de la formation des professeurs en sciences depuis la maternelle jusqu'à l'enseignement universitaire (<https://www.academie-sciences.fr/fr/Promouvoir-l-enseignement-des-sciences/>). On pourrait souhaiter que la crise sanitaire actuelle serve de déclencheur. Cette crise montre que si les sciences biologiques sont mises en avant, mais pas seulement elles, elles sont déterminantes pour assurer un développement sociétal harmonieux notamment au regard des crises futures comme celles liées à l'environnement qui nécessitent une bonne compréhension des écosystèmes et des cycles biologiques. L'acquisition et la maîtrise de plus en plus fine des connaissances doivent devenir des cibles majeures.

Une des missions de notre société scientifique, la SFBBM, a pour objectif d'assurer la dissémination des connaissances, la promotion de l'enseignement des sciences biologiques vues sous leur aspect moléculaire et cellulaire, en privilégiant des méthodes éducatives innovantes et attractives, tout en restant ouverte à d'autres disciplines. Une telle entreprise profite directement à notre société civile car elle contribue à rendre la science de nouveau attrayante pour les étudiants, à une époque où la science et la technologie sont omniprésentes mais aussi de plus en plus mal comprises et critiquées. Faut-il souligner les soupçons croissants sur les avantages de la vaccination dans la période que nous traversons ? De plus, stimuler et nourrir la curiosité des étudiants par l'exercice de l'apprentissage actif c'est servir de pilote/guide pour développer des stratégies d'acquisition des connaissances qui seront alors à l'œuvre toute leur vie, notamment pour faire des liens entre disciplines et créer de nouveaux outils de réflexion.

Changer les habitudes et les mentalités reste toujours un exercice difficile, tous milieux sociaux confondus. Cependant nous venons tous brutalement d'y être confrontés en assurant un autre type d'enseignement :

« celui de l'enseignement en période de confinement ». Le désamour déjà évoqué ci-dessus s'est assez brutalement ressenti il y a une dizaine d'années (s'est accéléré depuis) alors que les étudiants arrivaient avec des motivations et des attentes assez différentes de celles perçues précédemment. Pour tenter d'y remédier, une fraction du corps enseignant s'est interrogée sur la pertinence à substituer

aux formes classiques de l'enseignement universitaire une nouvelle approche promouvant l'implication directe de chaque étudiant dans son processus d'apprentissage : « l'apprentissage actif ou enseignement interactif. » Des approches qu'on qualifie encore en France d'innovations pédagogiques, par exemple « l'apprentissage par les pairs », ont toutefois été introduites dès l'année universitaire 2012/13, dans de très rares disciplines scientifiques. Ces approches avaient déjà été développées et validées dans certaines universités du monde anglo-saxon.

De nouvelles approches dans l'enseignement universitaire ?

Les acquis du Groupe Thématique Enseignement (GTE) de la SFBBM.

suite et fin

Prenant acte et analysant ce constat de désamour, la SFBBM (associée à la Société Française de Génétique, à la Société Française de Microbiologie et au Genoscope) a souhaité s'impliquer plus profondément en stimulant et en encourageant des explorations pédagogiques originales comme l'apprentissage par les pairs, déjà cité, ou les classes inversées. Pour ce faire, dès 2015, le GTE a privilégié la rencontre, le dialogue, la coopération, et les échanges en invitant les enseignants volontaires à s'exprimer deux fois par an au cours d'une journée « enseignement-interactif » (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31141270/>). Ces approches pédagogiques n'étant pas spécifiques à la biologie, bien au contraire, des collègues de chimie, de physique, de statistique, d'informatique et parfois de droit ont été invités aux réunions du GTE. Dans le même esprit nous avons suscité la participation de collègues des universités de Belgique, du Luxembourg, de Suisse, et parfois d'Espagne du Portugal ou de Singapour. En effet, la connaissance des stratégies d'apprentissage interactif peut varier significativement d'un établissement à l'autre tout comme d'un pays à l'autre. Ces approches sont à connaître, à utiliser et à diffuser. L'un de nos objectifs est de construire une communauté d'enseignants, au-delà des disciplines et des frontières, partageant ces initiatives pédagogiques innovantes. Pour l'atteindre, des membres du GTE participent et diffusent au sein du « FEBS Education Committee » les principes et les pratiques produites au cours des réunions bisannuelles du GTE.

Promouvoir l'utilisation des multiples formes de l'interactivité, c'est répondre aussi à d'autres objectifs. Tout d'abord obtenir un enseignement universitaire de haute qualité qui est nécessaire à la recherche scientifique (recherche qui se doit d'être non programmée) mais aussi au développement d'une société civile de plus en plus intéressée par la biologie (biodiversité, traçabilité, paléo-génétique, évolution, pandémie, environnement et toxicologie ...la société civile s'est molécularisée !). Les approches interactives replacent les étudiants au centre des préoccupations universitaires à un niveau similaire à celui occupé par les thématiques / problématiques scientifiques. En offrant une parole participative à chaque étudiant, celui-ci se responsabilise, il devient plus critique et plus impliqué, ce qui le conduit à s'éloigner de l'esprit catalogue. L'étudiant prend alors une distance par rapport à l'avalanche des données produites chaque année et devient apte à trier, à extraire et à employer les informations les plus pertinentes parmi les connaissances stockées. En impliquant les étudiants, cette interactivité pendant les cours devrait contribuer à la réussite de la masse d'étudiants venus à l'université avec des motivations et des attentes pas nécessairement ciblées sur les thématiques proposées.

La mise en place de ces modifications pédagogiques demande une forte implication des enseignants en temps et en imagination. De plus en plus d'institutions universitaires appuient ces initiatives en assurant l'accompagnement des équipes pédagogiques par la création de postes d'ingénieurs technopédagogiques et en finançant l'équipement de salles d'enseignement intégrant toutes les subtilités informatiques favorisant l'interactivité. Simultanément, elles créent des unités de formation des enseignants pour faciliter la transition vers l'apprentissage interactif. La reconnaissance du travail spécifique de ces enseignants, souvent volontaires, devrait aussi être distinguée et valorisée par l'ensemble des instances universitaires, à l'instar d'autres pays européens (Danemark, Suède).

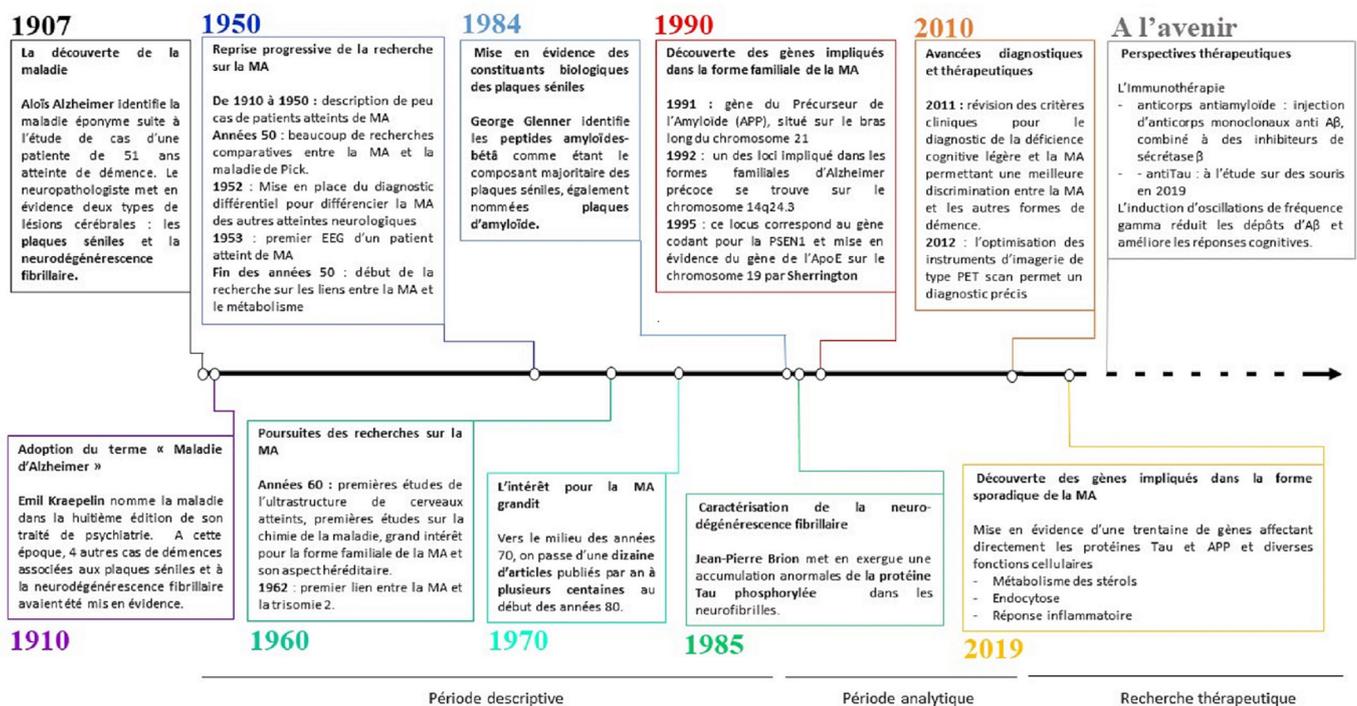
Le numérique, voire le tout numérique, a suscité des discussions passionnées et souvent passionnelles. L'arrivée de la pandémie Covid-19 a précipité le monde universitaire dans un basculement obligé vers le tout numérique, ceci dans le monde entier. Cette expérience brutale, forcée, imprévisible a montré l'extraordinaire pouvoir de ces outils mais surtout l'extraordinaire implication et adaptation du corps universitaire. Toutes les conséquences, positives et négatives, de ces ajustements forcés ne pourront être mesurées qu'avec du temps et selon une analyse rigoureuse. Un premier examen, commun à toutes les universités occidentales, montre que les étudiants souhaitent et recherchent un contact, un dialogue, une interaction avec leurs enseignants. Ce premier constat valide avec intensité le constat que l'initiative pédagogique d'un enseignement interactif devient une force déterminante du renouveau de l'apprentissage à l'université. Il s'agit d'un encouragement pour l'ensemble des enseignants qui l'ont initiée et pour la SFBBM qui a accompagné cette démarche novatrice.

Tour d'horizon de la Maladie d'Alzheimer

Que sait-on cent ans après sa découverte ?



Julie Eichler
et Charline Pasquier
Etudiantes à l'IMCBio
graduate school
de Strasbourg



<https://www.fondation-alzheimer.org>

Figure 1
L'histoire de la recherche sur la maladie d'Alzheimer - frise chronologique

Au début du XX^{ème} siècle, A. Alzheimer, psychiatre allemand, décrit pour la première fois la maladie neurodégénérative portant son nom, la Maladie d'Alzheimer (MA) (1). La MA est une démence liée à l'âge associant des troubles cognitifs, comportementaux et moteurs. Aujourd'hui, la MA représente 77% des cas de démence dont on estime à 50 millions le nombre de cas dans le monde. Avec la durée de vie qui s'accroît, les projections sont sombres. On s'attend à un triplement du nombre de cas en 2050 et à un doublement du coût d'ici à 2030, estimé aujourd'hui à 1 trilliard de dollars (2). Depuis 1984, deux signatures majeures de la MA sont connues : les plaques d'amyloïdes (PA) et la dégénérescence neurofibrillaire (DN) (3,4). Cette revue sur la MA présente les causes et mécanismes connus et les défis auxquels il faut faire face en termes de diagnostics et de traitements.

Tour d'horizon de la Maladie d'Alzheimer

suite

Le neurone, composé du soma et de prolongements membranaires (axone, dendrites) est au cœur du système nerveux central. La protéine transmembranaire de surface Amyloid Precursor Protein (APP) est majeure pour la physiologie du neurone. L'APP est recyclée via l'endosome selon deux voies. La voie physiologique « non amyloïdogénique » produit un peptide soluble via l' α - et la γ - sécrétases (5). La voie dite « amyloïdogénique » (Fig. 2.1), empruntée dans la MA, aboutit sous l'action des β - et γ -sécrétases à la formation de monomères d'Amyloïde- β ($A\beta$), un peptide de 39 à 43 résidus sécrété et résistant à la dégradation. L' $A\beta$ est un élément majeur dans la symptomatologie de la MA par sa propension à s'agréger et à former des PA (Fig. 2.1). L' $A\beta$ altère la fonction neuronale par divers mécanismes (apoptose, perte axonale, toxicité synaptique, production de radicaux libres, oxydation des neurotransmetteurs) (6-9) (Fig. 2.1). En outre, l' $A\beta$ diminue la densité en épines dendritiques (10) et en récepteurs du neurone essentiels à la mémoire et à la plasticité synaptique (11) (Fig. 2.3). Une réponse non neuronale à l' $A\beta$ est l'inflammation : le peptide se lie aux cellules microgliales (12) (Fig. 2.2) et déclenche une entrée massive de Ca^{2+} (13) (Fig 2.3) qui engendre une réponse immunitaire. Enfin, l' $A\beta$ engendre des angiopathies amyloïdes dans ~85% des cas de MA lorsqu'il est libéré autour des vaisseaux sanguins (4) (Fig. 2.1).

Récemment, la neurotoxicité de l' $A\beta$ a été découverte comme dépendante de la protéine structurale neuronale Tau (4, 14) (Fig. 2.2). Tau est une protéine associée aux microtubules, stabilisant les neurofilaments qui permettent le transport axonal de neurotransmetteurs (Fig 2.2). Dans la MA, la présence d' $A\beta$ s'accompagne d'une hyperphosphorylation de Tau qui acquiert des propriétés d'agrégation jusqu'à former des enchevêtrements neurofibrillaires (EN) bloquant le transport et la signalisation convoyée par les neurotransmetteurs. De plus, la perte synaptique due au déficit du transport axonal entraîne une perte neuronale conduisant à l'atrophie du cortex cérébral (langage, traitement de l'information) et de l'hippocampe (HP) (mémoire) (4) où les neurones cholinergiques sont particulièrement touchés. En effet, la production d'acétylcholine (ACh) (Fig. 2.3), neurotransmetteur essentiel dans l'apprentissage et la formation de souvenirs, est altérée (15). Enfin, l' $A\beta$ entraîne une DN (16,17), conduisant à la mort neuronale et à la libération des EN insolubles. Les EN s'associent à l' $A\beta$ (plaques neuritiques), à la microglie et aux astrocytes, entraînant la sécrétion d'une neurotoxine et la mort des neurones (4,18,19) (Fig. 2.2).

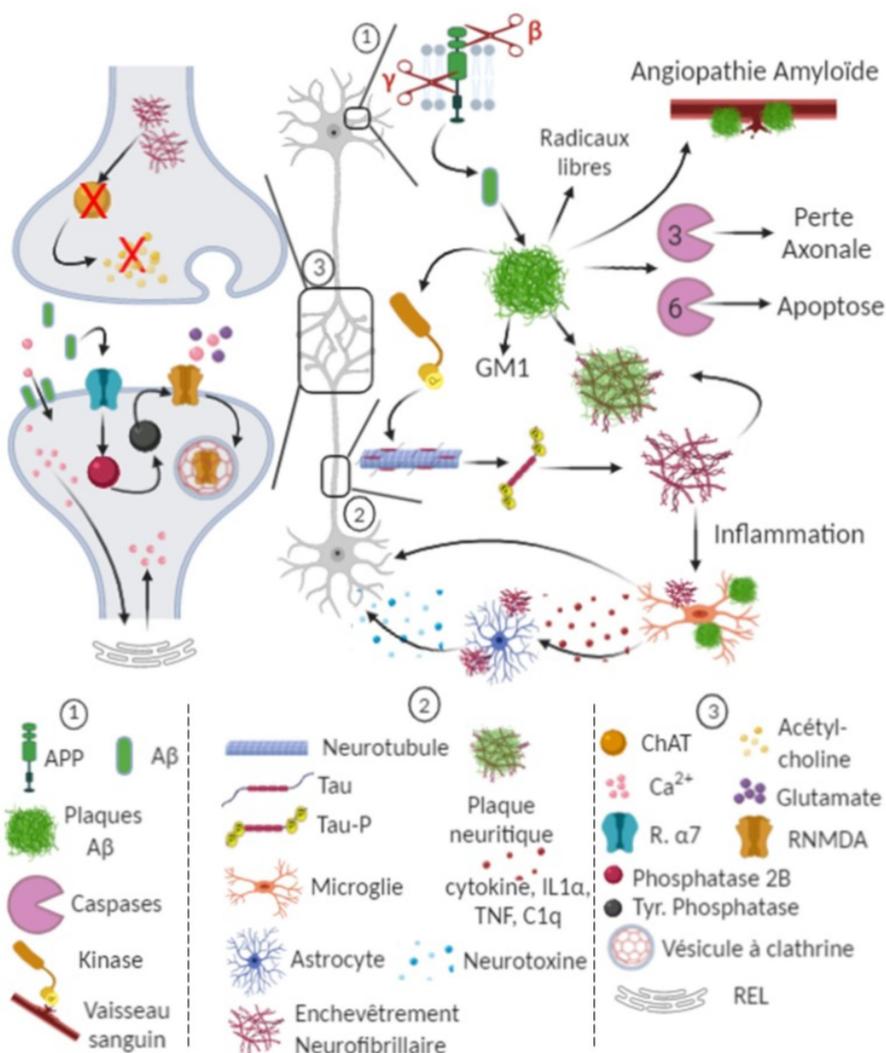


Figure 2
Formation et effets de l'amyloïde β et des enchevêtrements neurofibrillaires, causes principales de la maladie d'Alzheimer

Tour d'horizon de la Maladie d'Alzheimer

suite et fin

Cliniquement, deux formes - précoce (5%) et tardive (95%) de MA - se distinguent, se déclarant respectivement avant et après 65 ans. Dès 1995, un lien génétique incrimine l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E (ApoE $\epsilon 4$) dans la forme tardive. L'APOE, impliquée dans le transport des stérols, joue sur la plasticité synaptique. Les personnes ayant l'allèle $\epsilon 4$ ont un risque accru de MA (20). L'allèle $\epsilon 4$ est associé à une diminution d'APOE, donc à une dégradation moins efficace de l'A β mais aussi à une diminution de l'activité d'acétylcholine transférase et de récepteurs nicotiniques, jouant ainsi sur l'intégrité et la plasticité synaptique dans le cortex et l'HP (21). En 2019, une étude d'association sur le génome pointe d'autres gènes associés à une augmentation du risque de développer la MA. Ces gènes codent pour Tau, APP et des protéines impliquées dans divers mécanismes comme le métabolisme du cholestérol, l'endocytose, la réponse inflammatoire (TREM2, ADAM10, PLD3, CD33, CR1...) (14,22). Les formes précoces incluent les formes familiales (1%) qui sont liées à la présence d'une mutation dominante sur les gènes APP, PSEN1 ou PSEN2 (préséniline). Les mutations des gènes PSEN modifient l'activité protéolytique de la γ -secrétase favorisant la présence de d'A β (14). L'autre cause génétique de MA précoce est la trisomie 21, le chromosome 21 portant le gène APP. Une copie supplémentaire du gène augmente le risque de formation d'A β ; ainsi 70 % des personnes atteintes de trisomie 21 développent la MA avant 65 ans (23).

Diagnostiquer la MA est un véritable défi : l'absence de marqueurs biologiques imposait un diagnostic post mortem. Aujourd'hui, l'identification des facteurs génétiques et les nouvelles techniques d'imagerie associées à des marqueurs ciblant l'A β permettent le diagnostic ante mortem (23). L'autre défi de la MA est de trouver un traitement curatif et non symptomatique. Parmi ces derniers, on peut citer les inhibiteurs de cholinestérase *Donepezil*, *Rivastigmine*, *Galantamine* (contrecarrer le déficit en ACh associée à la MA), les antagonistes au récepteur NMDA *Mémantine* (limiter l'influx de Ca²⁺ et donc la mort neuronale (23)). Une approche curative prometteuse consiste à cibler l'A β avec un anticorps spécifique pour l'éliminer. Adoptant cette stratégie, l'*Aducanumab* lancé par Biogen montre des effets à forte dose, les résultats des essais cliniques sont donc très attendus (23). Enfin, les antioxydants sont aussi étudiés. Les pistes intéressantes sont la *N-acétyl-L-cystéine* (augmenter le taux de glutathion), le *Coenzyme Q10* (diminuer le déclin cognitif) et l'*acide urique* (propriétés antioxydantes, neuroprotectrices, anti-inflammatoires) (12).

Ainsi, la MA est un problème de santé publique aujourd'hui et plus encore dans l'avenir. Il est nécessaire de combiner avancées scientifiques et technologiques pour trouver rapidement un traitement curatif. A ce jour, les essais cliniques sont nombreux. Outre l'aspect médical, la prise en charge de la maladie est un enjeu sociétal. Des aides sont proposées aux patients et à leur famille : un premier village Alzheimer a ouvert dans les Landes, proposant un lieu de vie, de soins et de socialisation pour 120 personnes atteintes de MA. En parallèle, les recherches se poursuivent afin d'améliorer les soins et de faciliter le diagnostic.

bibliographie

- (1) Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde, Alzheimer A. 1907 Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie und Psychisch-gerichtliche Medizin, Vol64, 146-148
- (2) World Alzheimer Report 2019
- (3) AD: Initial Report of the Purification and Characterization of a Novel Cerebrovascular Amyloid Protein, Biochemical and biophysical research communication, Glenner G. 1984, Vol 120, 885-890
- (4) The neuropathological diagnosis of AD, Molecular neurodegeneration, DeTure, M. 2019 14-32
- (5) Aph-1, Pen-2, and Nicastrin with Presenilin generate an active gamma-Secretase complex, DeStrooper B. 2003 neuron, Vol 38, 9-12
- (6) Amyloid Precursor Protein Processing and AD, O'Brien R.J. 2011 Ann. Rev. Neurosci., Vol 34, 185-204
- (7) APP Binds DR6 to Trigger Axon Pruning and Neuron Death via Distinct Caspases, Nikolaev A. 2009 Nature, Vol 457(7232), 981-989,
- (8) Soluble A β oligomers are rapidly sequestered from brain ISF in vivo and bind GM1 ganglioside on cellular membranes, Hong S. 2015 Neuron., Vol 82(2), 308-319
- (9) The influence of common free radicals and antioxidants on development of Alzheimer's disease, Wojtunik-Kulesza K.A. 2016 Biomedicine & Pharmacotherapy, Vol 78, 39-49
- (10) A β Oligomer Induced Aberrations in Synapse Composition, Shape, and Density Provide a Molecular Basis for Loss of Connectivity in AD, Lacor P.N. 2007 The Journal of Neuroscience, Vol 27(4), 796-807
- (11) The synaptic A β hypothesis of AD, Tanzi R.E. 2005 Nature Neuroscience, Vol 8(8), 977-979
- (12) Microglia and the Immune Pathology of AD, Giulian D. 1999 Am. J. Hum. Genet. Vol 65, 13-18
- (13) Dysregulation of Intracellular Calcium Signaling in AD, Popugaeva E. 2018 Antioxidants & Redox signaling, Vol 29(12), 1176-1188
- (14) The Amyloid Hypothesis of AD at 25 Years, Selkoe D.J. 2016 EMBO Molecular Medicine, Vol 8(6), 595-608
- (15) Maladie d'Alzheimer Delacourte, Campion, Davous EMC Neurologie 2007
- (16) Paired helical filaments in electron microscopy of AD, Kidd M. 1963 Nature Vol 197, 192-193
- (17) Role of abnormally phosphorylated tau in the breakdown of microtubules in AD, Del C. Alonso A. 1994 Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol 91, 5562-5566,
- (18) Reactive Glia not only Associates with Plaques but also Parallels Tangles in AD, Serrano-Pozo A. 2011 The American Journal of Pathology, Vol 179(3), 1373-1384
- (19) Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia, Liddelow S.A. 2017 Nature Vol 541(26), 481-505
- (20) Alzheimer's disease, Lane C.A 2018 European Journal of Neurology 2018, Vol 25, 59-70
- (21) Apolipoprotein E4 allele as a predictor of cholinergic deficits and treatment outcome in AD, Poirier J. 1995 Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol 92, 12260-12264
- (22) Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing AD risk, Jansen I.E. 2019 Nature Genetics, Vol 51, 404-413
- (23) Down syndrome and AD : Common pathways, common goals, Hartley D. 2015 Alzheimers Dement, Vol 11(6), 700-770

Le jeu, à la source de l'apprentissage



Eric Westhof
Professeur émérite à
l'Université de Strasbourg
Membre de l'Académie des
sciences

Tout jeu
a ses règles

Johann Huizinga

Le jeu
est le travail
de l'enfance

Jean Piaget

François Jacob, dans son livre *Le jeu des possibles*¹, a écrit que l'évolution fait du bricolage ; cette image, simple en apparence, aide à comprendre comment nos molécules évoluent, comment nous évoluons en tant qu'organismes vivants : les molécules du vivant n'inventent pas à chaque fois leur repliement dans l'espace et les façons de faire de la chimie et de la catalyse. En réalité, selon les circonstances, le hasard et la nécessité, l'évolution exploite ce qui existe déjà pour le transformer, le changer, l'affiner si besoin est. Tout comme un bricoleur dans son garage, ou un mécanicien dans un endroit reculé sans pièces de rechange à portée de main. Les merveilleux rouages de nos machines moléculaires, et le cerveau en fait partie, sont constitués d'assemblages hiérarchisés de modules variés et utilisés maintes fois dans des fonctions diverses et parfois inattendues.

Au-delà du fait que l'évolution darwinienne est au centre de la biologie humaine et de la biologie tout court, quel rapport y a-t-il avec l'éducation ? Ce sont ces mêmes processus qui sont mis en œuvre dans toutes les actions pédagogiques où l'expérimentation et la démarche d'investigation sont au centre du dispositif, telles que celles développées par la fondation *La main à la pâte* et les *Maisons pour la science*. Et aussi parce que le jeu, avec ce qu'il comporte de hasard et de nécessité, est au centre de l'apprentissage et du développement cognitif.

On oppose souvent jeu (frivole et gratuit) et travail (ardu et pénible). J'aimerais défendre, dans cette petite note, l'idée que le jeu est à la source des apprentissages, qu'il y est inextricablement lié, et qu'il est central pour générer le plaisir d'apprendre et surmonter les difficultés et accepter les exigences de tout travail.

C'est en jouant, c'est en expérimentant, que l'on apprend, que l'on découvre, que l'on dévoile, que l'on relie, que l'on structure le monde extérieur. Le jeu pousse à l'investigation et encourage la curiosité. Ensuite notre cerveau se prend au jeu et le jeu peut finalement devenir un travail et le travail un jeu. Et que le travail soit un jeu n'est pas uniquement valable pour les athlètes du tennis ou du rugby. C'est suite à de longs apprentissages, à des suites d'efforts personnels réguliers, à de nombreuses joutes, à l'acquisition d'automatismes, que ces athlètes parviennent à maîtriser et à contrôler leur force, leurs muscles, leurs jeux de jambes et la vitesse des balles. De même, notre cerveau attiré et fasciné par le jeu, a besoin d'efforts réguliers, d'apprentissages récurrents et d'acquisition d'automatismes pour devenir plus efficace et plus performant. Ne dit-on pas que l'on joue d'un instrument ? Mais quelle astreinte régulière et quelle ascèse sont nécessaires pour en maîtriser suffisamment les éléments ! Le jeu est au cerveau ce que l'exercice sportif est au muscle. Les neuroscientifiques nous apprennent que gagner un jeu ou atteindre un objectif mobilise le même circuit neuronal, celui de la récompense (avec décharge de dopamine et renforcement des connections neuronales).

Le jeu, à la source de l'apprentissage

suite

—

Jouer pour apprendre et apprendre en jouant. Le jeu aide à accepter l'effort, à surmonter les difficultés, à poursuivre malgré les échecs. Le jeu n'est pas que frivole ou léger même si, certes, tous les jeux n'ont pas la même valeur ou le même potentiel éducatif. Les singes ne sautent pas de branche en branche uniquement pour échapper aux prédateurs ou attraper des fruits ; il s'agit aussi de jeux et de détente. Mais, comme le dit un dicton japonais, même les singes tombent des arbres. A nouveau, c'est le jeu qui permet de surmonter l'échec, de relever le défi, d'apprendre de ses erreurs. De nombreux jeux existent, avec différents niveaux de jeu (purement ludique, avec imitation et simulation, avec des règles) adaptés à l'âge et à l'évolution et aux apprentissages visés. Le jeu est souvent associé à la compétition, à la confrontation et à la concurrence entre personnes et intérêts individuels. Mais les jeux, souvent spontanément, conduisent très vite aussi à d'autres apprentissages, tels que la coopération, l'argumentation, l'organisation, la mise en place de règles, en bref l'apprentissage de la démocratie.

Les vocations scientifiques sont précoces. Et dans la grande majorité des cas, le jeu en est l'origine. Pas nécessairement par le biais de la boîte du petit chimiste ou du parfait électricien. A ce stade, c'est quasiment acquis. Non, tout simplement en ramassant et en comparant des cailloux, ou en s'émervillant devant la consistance d'une vinaigrette ou d'une mayonnaise obtenue à partir d'éléments ne possédant pas ces aspects extérieurs et qualités gustatives. Dès lors, ne pas étouffer mais plutôt promouvoir le goût du jeu chez les enfants, l'entretenir, l'orienter sans doute un peu. Certes, la compétition avec les tablettes et autres jeux électroniques est forte. Mais, là aussi, de nouveaux outils et moyens pédagogiques, uniquement limités par notre imagination, sont ouverts et disponibles.

Plus proche de la biochimie et biologie moléculaire, la compétition en biologie synthétique iGEM² (*International Genetically Engineered Machine*) connaît un succès foudroyant avec plus de 330 équipes du monde entier en 2019. L'objectif de la compétition est de construire des systèmes biologiques simples, des « machines génétiques », à partir de pièces standard et interchangeables, appelées « bio-briques », et d'être capable de les exploiter dans des cellules vivantes. Déjà depuis de nombreuses années, les compétitions CASP sur les prédictions de structures de protéines ont été un moteur puissant de développement de nouveaux outils de modélisation et de prédiction, et surtout de méthodes d'évaluation des résultats. Dans le domaine de la modélisation des structures d'ARN, nous avons mis en place un consortium de groupes de modélisation pour émuler les approches CASP^{3,4} (*Critical Assessment of Protein Structure Prediction*) dans le monde ARN, *RNA-Puzzles*⁵. Là aussi, la compétition et l'émulation ont fortement resserré les liens entre les équipes de modélisation et de cristallographes et a fortement contribué à la mise en place de logiciels de modélisation utilisables par tous et quasiment automatiques.

Dans un livre intitulé *Le jeu*⁶, Manfred Eigen et Ruthild Winkler proposaient un jeu de dés avec un dé à quatre faces où chaque face représente une des quatre bases A, U, G, C. Le sous-titre, *Les lois de la nature orientent le hasard*, reflète la dialectique de l'ouvrage, hasard et règle sont les éléments du jeu. Ainsi, en suivant quelques règles (d'encombrement stérique, de complémentarité et de covariation entre les bases, et de coopérativité dans les empilements des paires), les joueurs entrent en compétition pour replier une chaîne, composée de billes de quatre couleurs et disposées de manière aléatoire, en la structure en feuille de trèfle de l'ARN de transfert. Le dé est un « dé mutationnel » qui permet de muter la nature d'une base donnée en celle indiquée par le dé dans l'espoir de former une paire complémentaire. Au départ, chaque joueur organise sa chaîne de billes en une structure présentant des paires de bases complémentaires. Une structure favorable de départ serait une épingle à cheveux avec seulement quelques paires présentes. Le gagnant est celui qui forme la structure en feuille de trèfle en le moindre nombre de coups de dés. Ce jeu est fort instructif pour saisir la puissance de l'évolution biologique, car il allie à la fois des règles physico-chimiques établies pour les ARN et le hasard.

Ce n'est pas le cas dans le célèbre *Jeu de la vie*^{7,8} du mathématicien anglais John Conway (récemment décédé de complications liées à une infection au coronavirus). Dans ce jeu, il n'y a pas de hasard hormis la disposition des cellules au départ. Ensuite le jeu se déroule suivant

Le jeu, à la source de l'apprentissage

suite et fin

des règles strictes et déterministes. Plus récemment, dans cette suite d'idées, Rhiju Das à Stanford a lancé *EteRNA*⁹, un jeu ouvert où des milliers de joueurs peuvent replier des séquences d'ARN en une structure cible, le problème de repliement inverse^{10,11}. Les solutions proposées sont évaluées en fonction de l'énergie libre calculée et de l'accord avec la structure cible. Ici aussi les règles d'évolution sont purement dictées par les valeurs d'énergie libre des appariements déduites de la stabilité d'hélices double-brin d'ARN. Toutefois, ces valeurs énergétiques ne tiennent absolument pas compte des multiples interactions additionnelles présentes dans un repliement tridimensionnel et, par conséquent, une grande majorité des solutions trouvées sont des assemblages purement théoriques de lettres dans le plan.

Les potentiels du cerveau humain en créativité, adaptabilité, résilience et évolution sont phénoménaux. En ce sens, tout dogmatisme (par exemple pédagogique) le concernant reflète un manque de compréhension ou d'humilité intellectuelle. L'essence du jeu est « adogmatique », car le jeu est ancré dans l'aléatoire des interactions, et donc dans le tâtonnement, l'expérimentation, les essais, parfois hasardeux, et les erreurs, parfois salutaires. Barack Obama, dans le premier tome de ses mémoires¹², raconte qu'adolescent il dévorait les livres qu'il arrivait à dénicher : « Souvent, je ne comprenais que de manière très approximative ce que je lisais, (...). J'avançais sans aucune méthode, sans rime ni raison. J'étais comme un jeune apprenti bricoleur qui ramasse tout ce qui lui tombe sous la main dans le garage de ses parents, de vieux tubes cathodiques, un boulon par-ci, un morceau de câble par-là, sans trop savoir ce que j'allais bien pouvoir faire de tout ça, mais convaincu que j'en aurais un jour l'usage, dès que j'aurais découvert ma vocation. »

Brève bibliographie

Un des premiers ouvrages constitués sur le jeu dans la société a été écrit par l'historien hollandais Johan Huizinga en 1938 *Homo ludens*¹³. Pour lui, civilisation et culture ont comme origine le jeu. Toutefois, il n'aborde pas le rôle du jeu dans l'apprentissage chez l'enfant. Par contre, Hermann Hesse en 1943 dans *Le jeu des Perles de Verre*¹⁴ en fait l'ossature de ce riche roman d'éducation intellectuelle où le héros, *ludi magister*, jongle avec tous les aspects de la culture humaine et analyse finement les contraintes et les limites du rêve de tout Joueur de Perles « d'élargir constamment les domaines du jeu jusqu'à leur faire englober l'univers ».

De nos jours, plusieurs chercheurs se sont penchés, à la fois de manière théorique et expérimentale, sur le rôle du jeu dans l'apprentissage. Par exemple, sans être exhaustif, on peut citer R.M. Golinkoff et K. Hirsch-Pasek aux Etats-Unis, ou D. Whitebread à l'université de Cambridge. La Fondation Lego a d'ailleurs récemment financé à l'université de Cambridge un « professeur de jeu dans l'éducation ». Beaucoup de points de vue étayés sont disponibles sur ce thème sur la toile, comme par exemple¹⁵. Des éléments éclairants sur la thématique générale de l'apprentissage sont développés dans « Les Grands Dossiers des sciences humaines n° 45 »¹⁶.

bibliographie

1. Jacob, F. (1981) *Le jeu des possibles*, essai sur la diversité du vivant, Fayard.

2. https://2020.igem.org/Main_Page.

3. Senior, A. W. et al. (2020) Improved protein structure prediction using potentials from deep learning. *Nature*, 577, 706. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1923-7>

4. Senior, A. W. et al. (2019) Protein structure prediction using multiple deep neural networks in the 13th Critical Assessment of Protein Structure Prediction (CASP13). *Proteins*, 87, 114. <https://doi.org/10.1002/prot.25834>

5. <https://www.rnapuzzles.org/>.

6. Eigen M., Winkler R. (1975) *Das Spiel, Naturgesetze steuern den Zufall*, Piper Verlag, Munich, non traduit.

7. Delahaye JP. (2009) Le royaume du Jeu de la vie. *Pour la Science* 378.

8. Ghys E. Le jeu de la vie, une conférence devant les lycéens. <https://www.academie-sciences.fr/fr/Seances-publiques/le-jeu-de-la-vie.html>

9. <https://eternagame.org/>

10. Lee, et al. (2014) RNA design rules from a massive open laboratory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 111, 2122.

11. Anderson-Lee, et al. (2016) Principles for Predicting RNA Secondary Structure Design Difficulty. *J. Mol. Biol.* 428, 748.

12. Obama B. (2020) Une terre promise, Fayard, traduit par P. Demarty, C. Recoursé, N. Richard.

13. Huizinga J. (1938) *Homo ludens*, essai sur la fonction sociale du jeu, Gallimard, Collection tel, traduit par C. Sersia.

14. Hesse H. (1943) *Das Glasperlenspiel*, Calmann-Levy, traduit par J. Martin.

15. <https://docplayer.fr/19123896-L-importance-du-jeu-dans-le-processus-d-apprentissage-2-maternelle-presentiel-circonscription-de-la-tour-du-pin-janvier-2014.html>

16. https://www.scienceshumaines.com/les-grands-penseurs-de-l-education_fr_629.html.