

Les R se transforment en S ?

TOUZRI TAKARI Souad, Assistante en didactique de la biologie, nstitut supérieur de biotechnologie de Sidi Thabet, Tunis, Tunisie, Souad_tt@yahoo.fr

Mots clés : ADN, transformation bactérienne, obstacle, problématisation, approche épistémologique

Résumé

Des travaux ont été réalisés sur l'investigation des conceptions des étudiants quant au concept d'ADN. La plupart ont montré que les élèves ont des difficultés dans la conception du support de l'information génétique.

Partant de ce fait, nous avons identifié les conceptions pouvant s'opposer à la problématisation du concept d'ADN chez des étudiants tunisiens en biotechnologie. Nous avons également essayé d'articuler les conceptions identifiées avec une approche épistémologique. En fait, il serait utile de savoir comment, disposant de certaines conceptions relatives au support de l'information génétique, des étudiants de première année biotechnologie, arrivent-ils à poser un problème traitant de certaines variations pouvant l'affecter ? De telles variations génotypiques peuvent poser plusieurs problèmes de santé et d'environnement.

1- Introduction et objectifs

Pour Popper la science commence par des problèmes (1991, p. 287). C'est ainsi que la découverte de la notion de l'ADN a commencé par un problème, même s'il ne s'agissait pas de la même problématique. Griffith qui a mis les biologistes sur la piste de la recherche de la nature de l'information génétique, n'avait, au départ, rien à voir avec la recherche des facteurs héréditaires. Il travaillait, à l'époque, sur l'épidémiologie des infections à *Streptococcus pneumoniae*, infection pouvant causer une grave méningite et une pneumonie mortelle chez les personnes atteintes.

Nous partons, dans cette communication qui concerne des étudiants tunisiens de première année biotechnologie aux prises avec le concept de la transformation bactérienne, de plusieurs travaux (Bahar, M., Johnstone, A. H., Hansell, M. H, 1999 ; Marbach-AD, G, 2001). Ceux-ci montrent que les élèves rencontrent des difficultés dans la compréhension de la génétique, notamment en ce qui concerne les conceptions de la structure de l'ADN et leur mobilisation pour résoudre des problèmes de biologie appliquée. Dans cette communication, nous essayerons :

- d'identifier les conceptions des étudiants, en essayant de les articuler avec une approche épistémologique ;
- d'analyser *a priori* les éventuelles répercussions des conceptions identifiées du support de l'information génétique sur la problématisation de certaines variations génotypiques.

En fait, il s'agit de savoir si des étudiants en biotechnologie¹ arrivent à poser un problème traitant des variations pouvant affecter le support de l'information génétique. Ces variations génotypiques bactériennes résultent d'une mutation, d'une transformation, d'une conjugaison, d'une transduction ou de l'acquisition d'un plasmide. Elles peuvent poser plusieurs problèmes de santé et d'environnement. Nous citons comme exemples :

- La responsabilité des phages dans la diffusion des facteurs de résistance aux antibiotiques (transduction).
- La lysogénie : dans certains cas, une bactérie revêt un caractère pathologique quand elle contient un phage. Le bactériophage est à l'origine de manifestations de caractères nouveaux. Ces derniers sont le résultat des capacités des gènes contenus par le chromosome du phage qui a envahi la bactérie.
- Les problèmes engendrés par quelques manipulations transgéniques controversées. Nous prenons l'exemple des éventuelles craintes exprimées sur la possible transmission du caractère de résistance aux antibiotiques à la flore tellurique voire à la flore intestinale de l'homme ou des animaux, à la suite de phénomènes de conjugaison ou de transduction dans le cas d'ingestion de plantes génétiquement modifiées. Parmi les gènes marqueurs qui permettent de trier les plantes véritablement transgéniques, entre toutes celles qui ont échappé à la transmission du transgène, les gènes de résistance à des antibiotiques sont les plus utilisés. Cette pratique n'est pas sans donner des soucis (Tourtre, 2001).

Mais, des étudiants disposant de certaines connaissances concernant le support de l'information génétique, sont-ils capables de concevoir ces préoccupations ? Pour pouvoir poser ce genre de problème, les étudiants devraient donc savoir que le génome n'est pas figé et qu'il est le siège de plusieurs types de transformations.

2- Problématique

Disposant de certaines conceptions concernant la transformation bactérienne, comment des étudiants de première année biotechnologie arrivent-ils à poser un problème traitant des variations génétiques pouvant affecter l'ADN bactérien ?

3- Cadre théorique

3-1- Aperçu épistémologique

La question à laquelle essaie de répondre la génétique classique au cours de la première moitié du XX^{ème} siècle est la remarquable stabilité des espèces : « *quelle sorte d'objet un gène peut-il être, qui puisse se reproduire lui-même avec une fidélité aussi remarquable, génération après génération* » (Keller, 2003, p. 24) ? Pour répondre à cette question, plusieurs travaux ont été réalisés à travers une longue histoire pour la découverte du support

¹. En fin de la première année, ces étudiants vont être orientés vers l'un des secteurs suivants : microbiologie industrielle, santé sécurité alimentaire et environnement et biomolécules.

de l'information génétique (Keller, 2003, p.7). La notion de l'ADN s'est formée donc dans un contexte qui explique une certaine stabilité des espèces au fil des générations.

Selon ce cadre scientifique ou ce paradigme², l'hérédité est un message répété d'une génération à la suivante. Ce qui d'après Rumelhard (2005, p. 214) conduit à « diviniser » le patrimoine génétique. Ce genre de conceptions, d'après ce dernier, guide la pensée commune ainsi que le choix des hommes politiques et des comités d'éthique dans l'acceptation ou le refus des techniques biologiques d'OGM.

C'est ainsi qu'à partir de 1900³, on rompt avec cette conception, car l'information génétique devient objet de transformations naturelles (par mutation, brassage intra et inter-chromosomique, conjugaison, transduction) pour arriver enfin de compte aux transformations artificielles (la transgénèse). Ce profil épistémologique nous fournit plusieurs paradigmes et plusieurs expériences qui illustrent ces étapes. Parmi ces expériences, nous pouvons citer :

- l'expérience de Fred Griffith en 1928, sur la transformation génétique des bactéries, grâce à des expériences sur les pneumocoques ;
- l'expérience d'Avery, McCarthy et MacLeod en 1944. Ces derniers ont démontré que l'ADN était le support de la spécificité biologique (du moins chez les bactéries).

Dans ce travail, nous allons essayer de comprendre comment l'expérience de Griffith⁴ est comprise par les apprenants. La transformation est l'un des premiers phénomènes qui ont été à la base de la progression dans l'identification de l'ADN en tant que support de l'information génétique. Griffith, à cette époque, ne connaît pas la nature de cette information ou de « ce *principe transformant* ». Pourtant, il décrit deux souches de pneumocoques *Diplococcus pneumoniae* :

- la souche S⁵ : elle est très virulente voire mortelle chez la souris, les pneumocoques possèdent une capsule polysaccharidique, dont les propriétés antigéniques les protègent du système immunitaire.
- la souche R⁶ : des pneumocoques appartenant à la souche S peuvent perdre spontanément *in vitro* leur capsule et leurs colonies prennent alors un aspect R et deviennent non virulentes. La perte de la capsule est due à une mutation causant une anomalie dans l'une des enzymes nécessaires à sa synthèse.

Griffith a montré que des bactéries R vivantes mélangées avec des bactéries S tuées par la chaleur sont mortelles et redonnent des colonies S. Ce changement est stable et définitif, puisque les S ainsi formées se reproduisent en donnant d'autres bactéries S. Griffith en déduit qu'il existe chez les cellules bactériennes un « *facteur transformant* » qui, d'après lui, est probablement libéré par la chaleur, susceptible d'être intégré par d'autres bactéries et qui leur confère de façon héréditaire de nouvelles propriétés génétiques. Ce « *facteur transformant* », que plus tard on montrera être l'ADN, n'a pas été identifié par Griffith.

En fait, le début d'une réponse à la question de savoir quel est le support des gènes fut donné en 1943 avec l'identification, par Avery, MacLeod et McCarty, de l'ADN comme support de

². D'après Kuhn (1972), le paradigme est une « sorte de métathéorie, un cadre de pensée, (...) jusqu'à ce qu'un changement intervienne, qui plus qu'une théorie, est un changement total de perspectives ».

³. La redécouverte des lois de Mendel en 1900 marqua le commencement de l'ère de l'hérédité : c'est Mendel qui a découvert en 1866 les lois de l'hérédité.

⁴ issue d'un contexte d'épidémiologie, mais utilisée dans l'enseignement comme un outil illustrant la nature et le siège de l'information génétique,

⁵. smooth, car les colonies ont un aspect lisse.

⁶. rough, car lorsque cette souche est cultivée sur un milieu de culture artificiel, les colonies obtenues ont un aspect rugueux.

la spécificité biologique chez les bactéries. L'utilisation d'enzymes montre que le pouvoir transformant réside bien dans l'ADN, puisque l'ADNase anéantit ce pouvoir, alors que l'ARNase et des protéases le laisse intact. Ils ont démontré également que l'ADN purifié extrait des bactéries de type S était suffisant pour induire la transformation des R en S.

L'identification de l'ADN comme support du matériel génétique donna naissance à un nouveau paradigme où la génétique moléculaire allait remplacer la génétique classique. Ce qui a été à l'origine de l'avènement de la technologie de l'ADN recombinant au milieu des années 1970. Puisque l'ADN est le siège de transformations naturelles, l'hérédité n'est plus le transfert d'un message répété d'une génération à la suivante et l'ADN n'est plus cette entité immuable.

3-2- Des variations pouvant affecter l'ADN : le transfert des gènes et la mutation

Des nouveaux gènes peuvent pénétrer dans une bactérie par transformation, conjugaison, transduction, etc. L'acquisition de certaines informations génétiques par ces phénomènes biologiques peut être à l'origine de certains problèmes de santé⁷.

- **La transformation** : D'après Singleton (2005, p. 202), dans la transformation, une bactérie absorbe un morceau d'ADN présent dans son environnement. Un brin de cet ADN donneur est assimilé et peut transformer génétiquement la cellule réceptrice en se recombinant avec une région homologue du chromosome. La transformation est un phénomène naturel chez diverses bactéries Gram-positives et Gram-négatives⁸. Elle peut contribuer à l'acquisition de la résistance aux antibiotiques parmi les bactéries pathogènes.

- **La conjugaison** : Comme la transformation, la conjugaison peut amener d'importants changements phénotypiques, par exemple l'acquisition de résistance aux antibiotiques. En fait, certains plasmides conjugatifs et les transposons conjugatifs confèrent à leur cellules hôte la capacité de transférer de l'ADN à d'autres cellules par conjugaison. Dans ce processus, une cellule donneuse (« mâle ») transfère de l'ADN à une cellule réceptrice (« femelle ») au cours d'un contact physique. (Singleton, 2005, p. 204).

- **La transduction** : Le transfert d'un fragment d'ADN (chromosomique ou plasmidique) d'une cellule bactérienne à une autre, par un phage, s'appelle transduction. Dans une population de bactéries infectées, il arrive occasionnellement qu'au cours de l'assemblage des particules de phages, un fragment d'ADN chromosomique bactérien ou plasmidique soit incorporé en lieu et place de l'ADN du phage.

- **La mutation** : Au cours de la réplication, et en dépit des systèmes de correction d'épreuve et de réparation, on croit que toutes les 10^8 à 10^{10} bases environ, un nucléotide « erroné » est incorporé dans le nouveau brin (Singleton, 2005, p. 189).

4- Cadre didactique

Nous supposons que la nature de certaines connaissances concernant l'ADN peut représenter des obstacles à la problématisation de la transformation de l'information génétique (naturelle

⁷. comme l'acquisition et la transmission de gène de résistance aux antibiotiques et la conversion lysogénique.

⁸. Bien que ce n'est pas le cas chez *E. coli*. Pourtant, la compétence peut être induite chez *E. coli* en laboratoire par certains procédés qui augmentent la perméabilité de l'enveloppe cellulaire.

ou artificielle) dans un parcours universitaire en biotechnologie. Ce présent travail pourrait contribuer à repérer de tels obstacles.

Il est à rappeler qu'Astolfi et Peterfalvi (1993, p. 118) envisagent le travail sur les obstacles comme un processus tridimensionnel⁹ :

a- la déconstruction des conceptions qui comporte le repérage et la fissuration. Cela consiste en la prise de conscience par l'apprenant, non seulement de la représentation, mais aussi du fait que quelque chose « *cloche* » dans cette représentation (Fabre, 1999).

b- Mais, un éventuel changement conceptuel ne peut se faire que s'il y a construction d'une représentation alternative. Celle-ci représente le niveau de franchissement. Il s'agit à cette étape d'opérationnaliser la nouvelle connaissance en la faisant fonctionner sur de nouveaux problèmes.

c- Une troisième dimension renvoie, d'après Fabre, au caractère polymorphe de l'obstacle « *comme doublet cognitif-affectif* ».

D'après Fabre (2003), Dewey met l'accent sur l'activité de détermination des problèmes. Les problèmes qui l'intéressent ne sont pas ces exercices scolaires que le maître donne à résoudre aux élèves. Mais, ce sont ceux que le sujet doit poser, construire et résoudre¹⁰.

Orange (2005b, p. 4), faisant le point sur la place que prend le problème et la problématisation en didactique des sciences, note que le problème peut être un moyen de fragiliser une conception ou de la transformer.

En partant du fait que le problème est un moyen d'accès au savoir scientifique (Orange, 2000, 2005b) et que le savoir n'a de sens qu'en référence à des problèmes, nous tenterons d'identifier les obstacles pouvant s'opposer à la problématisation¹¹ du concept du support de l'information génétique.

Il est à signaler que d'après les programmes officiels¹², les étudiants de première année biotechnologie devraient théoriquement disposer, de par leurs études secondaires, de plusieurs connaissances en:

- génétique (le brassage interchromosomique et le brassage intrachromosomique ou crossing-over) ;

- génie génétique (notamment le clonage de gène à partir de l'ADN). Ce qui leur a permis de traiter, en terminale, les concepts d'ADN recombinant, de plasmide, d'enzyme de restriction et de ligases. Ils ont également étudié l'expérience de Griffith et celle d'Avery, McCarthy et MacLeod dans un contexte montrant la nature de l'information génétique. Par conséquent, ces étudiants disposent théoriquement de connaissances nécessaires pour pouvoir expliquer un problème de transformation bactérienne.

5- Méthodologie

Vingt quatre étudiants tunisiens de première année biotechnologie¹³ ont été invités individuellement à expliquer comment les souches R se sont transformées en souches S dans

⁹. Cité par M. Fabre (1999, p. 174).

¹⁰. « Dewey prend bien soin de distinguer plusieurs phases ou plusieurs dimensions du problème : la position, la construction et la résolution » (M. Fabre, 2003).

¹¹. D'après (M. Fabre et C. Orange, 1997 ; C. Orange, 2000,2002).

¹². D'après les manuels scolaires tunisiens de SVT du 3^{ème} et du 4^{ème} S (terminale). Editions : Centre National Pédagogique. (2008-2009).

l'expérience de Griffith. Avant de répondre à ce questionnaire, ils venaient de réviser la structure de l'ADN en tant que support de l'information génétique et avaient bénéficié du rappel par l'enseignante de l'expérience de Griffith.

6- Résultats

Le corps de réponses, fourni par ces étudiants pour expliquer comment les R se sont transformées en S dans l'expérience de Griffith, peut être catégorisé comme suit.

6- 1- Catégorisation des productions écrites

Catégories et numéros des étudiants	Exemples d'explications fournies
<p>N = 10 C1 : La transformation est due au transfert : - d'une capsule. <i>Et (1, 3, 4, 7) ;</i> - d'une substance, des débris, d'une cellule ou d'organites. <i>Et (6,9, 10, 11, 12, 23)</i></p>	<p>- Et 4 : « Les R se transforment en S parce que les S ont une capsule et les R n'en plus. Donc il y a un transfert de la capsule des S vers R. Ce qui nous donne une souche pathogène qui provoque la mort de la souris ». - Et 23 : « lorsque les organites qui provoquent la virulence chez les souches R sont tués et lorsqu'on met cette souche avec la souche S, elle prend quelques organites et devient une souche S ».</p>
<p>N = 6 C2: La transformation est une mutation. <i>Et (13, 14, 15, 16, 18, 22)</i></p>	<p>l'Et 15 : « en s'adaptant à un milieu, les R avec les S, les R reçoivent des mutations conduisant à avoir la virulence ».</p>
<p>N = 6 C3 : autres¹⁴ <i>Et (2, 5, 8, 17, 20, 24)</i></p>	<p>l'Et 20 : « les S et les R se reproduisent entre eux en engendrant une génération non pathogène (hétérozygote) ».</p>
<p>N = 2 C4 : la transformation est un transfert d'ADN <i>ET (19, 21)</i></p>	<p>l'Et 21 : « en détruisant la souche S, l'information génétique qui est supportée par le siège de ceci qui est l'ADN, est laissée dans le milieu là où baigne la souche R, qui par acquisition de gène de S qui s'est dupliqué et fusionné avec celui de R, a acquis le caractère virulent de S ».</p>

6- 2- Analyse des explications fournies par les étudiants

L'analyse des conceptions des étudiants concernant la transformation bactérienne nous a permis de caractériser les catégories suivantes.

C1 : La transformation est un transfert de la capsule ou d'une substance

a- *La transformation est un transfert de la capsule (4/24)*: L'étudiant numéro1 dit : « la capsule de la souche S qui est virulente n'a pas dégénéré, malgré la mort de la souche S. Elle s'est transférée et s'est fixée sur la souche rugueuse R d'où cette dernière a acquis les caractères de la souche S et devient mortelle ». Cette conception de « transfert de la capsule » partagée par ces étudiants, peut représenter un obstacle potentiel pouvant s'opposer à la problématisation des variations naturelles voire artificielles pouvant affecter l'ADN. Il est à

¹³. numérotés de l'Et 1 à l'Et 24.

¹⁴. Elle renferme des explications d'ordre immunologiques ou génétiques.

signaler que même Griffith a analysé les résultats de la transformation de manière totalement erronée. Il pensait que les cellules S libéraient du matériel capsulaire en quantité suffisamment importante pour que les cellules R puissent se recouvrir d'une véritable capsule et devenir virulentes.

b- La transformation est un transfert d'une substance ou autres (6/24)

L'étudiant numéro 6, par exemple, explique le phénomène de la transformation ainsi : « les R non virulentes vont capter les cellules des S mortes et faire revivre les S dans les corps des R » ou bien il y a « contamination des R par les débris des S qui sont virulentes et les R deviennent porteuses de l'agent pathogène » Et 10. Le fait que la souris est morte suite à une septicémie, mobilise chez ces étudiants un discours particulier (virulent, contamine, pathogène). En outre, pour ces étudiants, le facteur transformant est une substance, une cellule voire des débris qui contaminent les cellules R.

Il est à mentionner que les précurseurs du concept gène, sont « les gemmules de Darwin¹⁵, les déterminants de Weismann et les pangènes de de Vries. Et pour expliquer la remarquable fidélité avec laquelle de tels traits sont reproduits génération après génération, Weismann supposait qu'un jeu complet de tous ces éléments était renfermé dans une substance dotée d'une certaine composition chimique et surtout moléculaire. Il appelait cette substance le plasma germinal (Keller, 2003, p. 20). Cette explication qui date du début du 20^{ème} siècle semble présente chez l'Et 12. Celui-ci explique la transformation ainsi : « les S laissent une substance pathogène qui contamine les R et leur permet de devenir virulentes en transformant leurs rôles ».

C2 : La transformation est une mutation (6/24) : D'après l'étudiant 16, « les R se transforment en S à partir des mutations différentes soit par substitution, inversion ou délétion ». Même si la mutation entre dans ce cadre des variations génotypiques, il faudrait préciser la différence entre ces deux phénomènes.

C3 : Catégorie autres (6/24) : On se retrouve ici avec un ensemble de conceptions qui apparaissent selon des stimuli précis. Ce stimulus peut même être, pour certains étudiants, la notion de « souris »¹⁶. C'est ainsi que pour l'Et 8 « en injectant les R dans les souris, les R s'immunisent et par la suite les souris meurent suite aux pneumocoques ».

Penser, pour Bachelard, c'est « différencier et intégrer ses concepts »¹⁷. Tous ces étudiants ont suivi des enseignements à propos de la structure de l'ADN en tant que support de l'information génétique, et sur son lien avec la détermination des caractères héréditaires. Ils ont vu aussi que cette molécule est fonctionnellement active dans la détermination des caractères héréditaires. Mais, la plupart d'entre eux (22/24) ne sont pas capables de « différencier » ce savoir, c'est-à-dire de le faire valoir dans l'explication de ce phénomène biologique de transformation.

Ceci nous incite à mettre en perspective des activités cognitives pouvant permettre aux étudiants de « penser » et de raisonner. Autrement dit de pouvoir mobiliser et articuler des connaissances biologiques entre-elles. Sinon, on se demande, quel est l'intérêt de l'enseignement de la structure de l'ADN si l'étudiant numéro 7 explique la transformation bactérienne ainsi : « les R se transforment en S par acquisition d'une capsule » ?

C4 : La transformation est un transfert d'ADN : nous constatons que seulement 2/24 ont pu mobiliser le transfert horizontal de matériel génétique entre bactéries en disant :

¹⁵. ses unités de pangène

¹⁶. Dans le thème de l'immunité et pour démontrer les caractéristiques de l'immunité acquise, les concepteurs du manuel scolaire ont recours aux schémas de souris mortes et vivantes.

¹⁷. Cité par Fabre, M. (1995, p. 19).

« lorsque la souche S est morte, elle a laissé son ADN, alors, la souche R l'a incorporé alors cette souche est devenue virulente » (Et 19).

Pour commenter ces résultats, nous reprenons une proposition de Canguilhem (1985, p. 47) « connaître c'est moins butter contre un réel que valider un possible en le rendant nécessaire ». En effet, l'enseignement de l'ADN peut démarrer par un problème : la transmission de résistance aux antibiotiques par exemple. Face à ce problème de santé publique et d'environnement, l'apprenant peut mobiliser plusieurs connaissances relatives au support de l'information génétique.

Pour Orange (2005a), les savoirs ne seront scientifiques qu'à condition qu'ils construisent certaines nécessités essentielles par mise en tension du registre empirique et du registre du modèle. Les connaissances, mobilisées par l'apprenant et pouvant être mises en tension, peuvent appartenir au :

Registre empirique (RE)¹⁸ : un transfert de résistance dans l'environnement biologique, aérien, tellurique et aquatique;

- Registre de modèle (RM) : l'ADN est le support de l'information génétique. Il assure la transmission des caractères héréditaires d'une génération à l'autre. Il se réplique à l'identique, etc.

La problématisation de l'ADN peut être représentée par des espaces de contraintes dans lesquels les apprenants articulent leurs conceptions mobilisées. La mise en tension entre RE et RM conduit, d'après Orange (2005a), à dégager des raisons (des nécessités). Elle conduira dans ce travail à mobiliser, par ces étudiants, le transfert horizontal de gènes entre bactéries voire la nature de l'ADN (entité changeante).

7- Conclusion

L'analyse des réponses des étudiants à notre questionnaire nous a permis de constater que leurs connaissances ne sont pas, la plupart du temps, fonctionnelles dans l'explication du phénomène de la transformation bactérienne. En effet, ils expliquent le même problème selon des problématisations différentes : mutation ; échange de capsule ; dans l'organisme de la souris, les R s'immunisent et deviennent par conséquent virulentes ; les R contaminées par une substance pathogène deviennent S. Nous avons constaté également que la plupart d'entre eux n'ont pas pu poser le problème de la transformation en mobilisant les savoirs nécessaires (le rôle de l'ADN). Pour que cette problématisation soit possible, il devient nécessaire de créer des situations d'apprentissage pouvant engager les apprenants dans l'articulation de leurs connaissances relatives à l'ADN avec celles de la transformation bactérienne. Cela les aiderait à faire des connections ou des liaisons entre le modèle d'ADN (RM) et le problème de la transformation (RE). Ce qui pourrait les aider à franchir des obstacles faisant de la séquence d'ADN « une substance, une cellule, des débris, des organites ». Ce genre de conceptions de l'information génétique peut constituer un obstacle transversal potentiel s'opposant à toutes les variations (naturelles ou artificielles) pouvant affecter le support de l'information génétique.

¹⁸. L'activité scientifique se caractérise par la co-construction et la mise en tension d'un registre empirique, monde des données à expliquer ou à prendre en compte dans l'explication et d'un registre des modèles, monde des constructions explicatives ayant valeur de solution (Martinand, 1992).

Bibliographie

- Astolfi, J-P & Peterfalvi, B. (1993). Obstacles et constructions de situations didactiques en sciences expérimentales. *Aster 16*, 103-142. Paris: Ed. INRP.
- Bahar, M., Johnstone, A. H., Hansell, M. H. (1999). Revisiting learning difficulties in biology. *Journal of Biological Education*, 33(2), 84-86.
- Fabre, M. (1999). Situation-problème et savoir scolaire. Paris : Ed. PUF.
- Fabre, M. (2003). Qu'est-ce que problématiser ? L'apport de John Dewey. *Communication au Symposium « problématisation et situations »*. Réseau Education et Francophone.
- Fabre, M. (1995). *Bachelard éducateur*. France : Ed. PUF.
- Marbach-AD, G. (2001). Attempting to break the code in student comprehension of genetic concepts. *Journal of Biological Education*, 35, 183-189.
- Martinand, J.-L. (1992). Présentation. In enseignement et apprentissage de la modélisation en sciences. 7-22.
- Keller, E-F. (2003). *Le siècle du gène*. France : Ed. Gallimard.
- Kuhn, T. (trad 1972). *La structure des révolutions scientifiques*. Paris : Ed. Flammarion.
- Orange, C. (2000). Idées et raisons. *Mémoire de recherche HDR*. Université de Nantes.
- Orange, C. (2005a). Problème et conceptualisation en sciences et dans les apprentissages scientifiques. IUFM des pays de la Loire. CREN, Université de Nantes.
- Orange, C. (2005b). Problème et problématisation dans l'enseignement des sciences. *ASTER 40*. Problème et problématisation. Paris : Ed. INRP.
- Popper, K. (1991). *La connaissance objective*. Paris : Ed. Flammarion.
- Rumelhard, G. (2005). Problématisation et concept de paradigme approche épistémologique, psychologique, sociologique. *ASTER 40*. Problème et problématisation. Paris : Ed. INRP.
- Singleton, P. (2005). Bactériologie pour la médecine, la biologie et la biotechnologie. Paris : Ed. Dunod.
- Tourtrel, Y. (2001). *Les OGM. La transgénèse chez les plantes*. Paris : Ed. DUNOD, 116.