

SCIENTES DE LA VIE ET DE LA TERRE

Mettre en œuvre son enseignement dans la classe

Thème 3 : le corps humain et la santé

L'équilibre alimentaire et le microbiote Validation d'hypothèse

Cette ressource présente une série de documents permettant aux élèves de cycle 4 de formuler et valider des hypothèses sur les types de régimes, d'aliments et de constituants alimentaires permettant de réduire les risques de survenue de certaines maladies.

L'objectif principal est de permettre aux élèves d'acquérir des outils qui leur permettront de différencier les corrélations, les causalités possibles et des faits et d'éviter d'accepter toutes les hypothèses qu'ils peuvent entendre ou lire à travers les médias.

Le schéma ci-dessous propose différents niveaux de validation d'hypothèse. Les élèves pourront ainsi identifier pour chaque notion dans les documents proposés à quel niveau on se situe. Les documents ont été choisis afin d'atteindre le niveau maximum existant actuellement dans la littérature.

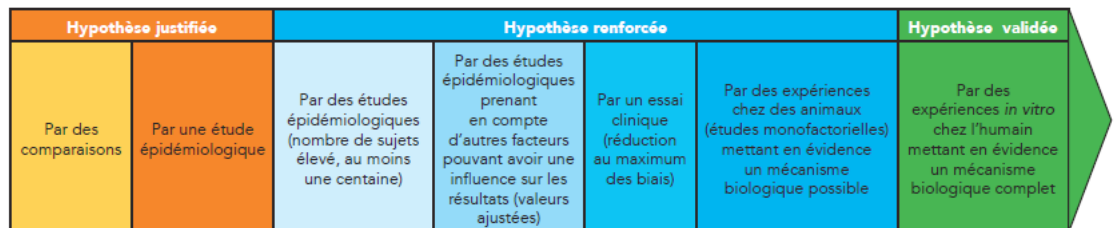


Schéma conceptuel présentant différents niveaux de preuve d'études visant à établir des liens chez l'être humain

De la problématisation à la formulation d'hypothèses : les comparaisons et les études épidémiologiques

Document 1 : problématisation

Le document 1 permet de **réaliser le constat** suivant :

De nos jours, certaines maladies semblent associées à certaines zones géographiques. L'obésité et les maladies cardiovasculaires sont plus prévalentes dans les pays occidentaux.

Un questionnement possible est de savoir pourquoi.

Documents 2 et 3 : des comparaisons afin de formuler des hypothèses justifiées.

Le document 2 peut être amené suite à un échange avec les élèves au sujet de ces maladies et permet de **réaliser le constat suivant** :

Les habitudes alimentaires diffèrent en fonction des zones géographiques. Les différences sont en terme de quantité et de qualité.

Hypothèse 1

Il est possible d'indiquer que les habitudes alimentaires sont une cause aux différences de prévalence de certaines maladies. D'autres comparaisons seraient utiles pour permettre de se faire une idée plus précise des différences en fonction des zones géographiques (politiques de prévention, accès aux médicaments, sédentarité, tabagisme, ...).

Le document 3 permet de préciser les aspects quantitatifs et qualitatifs de deux régimes alimentaires caractéristiques de deux pays où la mortalité associée aux maladies cardiaques est faible et un régime où cette dernière est élevée. Les élèves peuvent ainsi construire des pyramides alimentaires en notant dans l'ordre d'abondance de la base vers le sommet du triangle les noms des aliments du document 3. Elles permettront d'effectuer des comparaisons et d'aboutir aux constats et hypothèses suivants :

En Finlande, la consommation de lait, pommes de terre, matières grasses d'origine animale et de sucre étaient élevées dans les années 60. En Grèce, la consommation de fruits et d'huile d'olive étaient élevées alors que la consommation de viande et de sucre étaient faibles. Au Japon, la consommation de légumes, de poisson et de céréales étaient élevées alors que celle de viande et de sucre étaient très faibles.

Hypothèses 2

Il est possible d'indiquer que la consommation de fruits, de légumes, de poisson, de céréales et d'huile d'olive pourraient avoir des effets bénéfiques sur la santé. La consommation excessive de matières grasses d'origine animale et de sucre pourraient avoir des effets négatifs sur la santé cardiaque.



Pyramide alimentaire du régime crétois des années 60

Pyramide alimentaire du régime japonais des années 60

Pyramide alimentaire du régime finlandais des années 60

Document 4 : renforcer une hypothèse à partir d'études épidémiologiques.

Il permet de **renforcer l'hypothèse (par des études épidémiologiques avec des valeurs ajustées)** selon laquelle un régime alimentaire peut influencer la prévalence de certaines maladies (maladies cardiovasculaires, cancers, Alzheimer, Parkinson).

Les documents suivants sont proposés pour permettre de déterminer si certains éléments du régime méditerranéen sont responsables de la diminution de la prévalence de certaines maladies. Les documents 5 et 6 peuvent être répartis dans la classe et un travail par groupes d'élèves est envisageable.

Documents 5

Il permet de **renforcer l'hypothèse (par des études épidémiologiques avec des valeurs ajustées)** selon laquelle la consommation de viande rouge en grande quantité augmenterait le risque de développer un cancer colorectal.

Bilan intermédiaire

Le type de régime alimentaire semble avoir un effet sur la prévalence de certaines maladies (exemple : le régime méditerranéen semble réduire la prévalence des maladies cardiovasculaires, des cancers et des maladies de Parkinson et Alzheimer).

La consommation privilégiée de certains aliments pourrait expliquer ces résultats (exemple : la consommation d'une grande quantité de fruits et légumes et une réduction des apports de viande rouge).

Cependant le niveau de preuve atteint des études ne dépasse pas celui obtenu par des études épidémiologiques avec des valeurs ajustées.

Le renforcement des hypothèses : les expériences in vivo et in vitro

Suite à ces différentes activités, les élèves pourront être amenés à se questionner sur :

- la possibilité d'atteindre un niveau de preuve plus élevé pour établir que l'alimentation a un rôle dans la prévention de certaines maladies ;
- l'importance de certaines caractéristiques du régime méditerranéen qui n'ont pu encore être testées (la faible quantité de sucre et de viande, les apports élevés de fruits et légumes).

Document 6A

Il permet de **renforcer l'hypothèse (par des expériences sur des animaux)** selon laquelle la consommation en excès de viande rouge pourrait augmenter le risque de développer un cancer. L'hémoglobine contenue dans cette viande pourrait favoriser le développement de tumeurs du fait d'une augmentation de la teneur en certains éléments oxydants dans les cellules. Ces éléments seraient à l'origine d'un stress pour ces cellules puisqu'ils augmentent leur mortalité. Ces effets sur la survie des cellules pourraient être liés à l'apparition de cassures de l'ADN.

Document 6B

Ce document permet de proposer cette séquence également à des élèves de troisième et ainsi aborder les variations de caractères liées à l'environnement et les mutations.

Document 7

Il permet de **valider l'hypothèse (par des expériences chez les humains)** selon laquelle certaines substances présentes dans les fruits et légumes seraient toxiques spécifiquement envers des cellules tumorales.

Il faut rester cependant vigilant à ne pas élargir de trop le domaine d'application de l'hypothèse validée ici. Bien qu'un mécanisme possible d'action des fruits et légumes sur la santé soit proposé, ce dernier n'est pas établi de façon complète (toutes les étapes depuis l'absorption intestinale jusqu'au contact avec les cellules cibles ainsi que les modalités d'action au niveau moléculaire de ces substances sur les cellules humaines ne sont pas élucidés). Ainsi l'hypothèse d'un effet anticancérigène des fruits et légumes ne reste quant à elle qu'au stade d'hypothèse renforcée.

Bilan intermédiaire

Les effets sur la santé de certains régimes alimentaires pourraient être liés à l'apport de substances antitumorales ou à la réduction de substances responsables d'un stress cellulaire.

À l'issue de ces études, le premier constat établi dans le document 1A au sujet d'une prévalence différentielle de l'obésité en fonction des pays n'a pas été explicité. Autrement dit aucun lien entre les types de régimes alimentaires et l'obésité n'a pu être établi par confrontation avec des données épidémiologiques, cliniques ou expérimentales. Ce sera donc l'objectif de la partie suivante.

La validation des hypothèses : des corrélations aux mécanismes biologiques

Avant de poursuivre l'étude des documents de la troisième partie, il pourrait être envisagé de mener avec les élèves une étude au microscope de l'intestin grêle dans le but d'expliquer l'absorption des nutriments et de caractériser les grands mécanismes de la digestion afin de découvrir que les bactéries intestinales interviennent dans la digestion des fibres.

Cette dernière partie peut être abordée en partie en cinquième mais le dernier document nécessite des acquis de troisième au sujet du système immunitaire (notamment les notions d'inflammation).

Cette dernière partie pourrait être l'occasion pour les élèves de développer différents savoir-faire en lien avec l'exploitation de données expérimentales (lecture de graphiques, comparaisons d'expériences contrôles et tests...).

Une démarche possible pourrait être de proposer des documents différents à des groupes d'élèves. Ces derniers pourraient analyser les résultats, proposer des conclusions et placer sur le schéma conceptuel proposé au début de la ressource chaque étude en fonction du niveau de preuve atteint.

Par ailleurs ces documents offriront certainement des opportunités aux enseignants d'expliquer aux élèves la rigueur et la complexité nécessaire à la validation d'hypothèses. De nombreux raccourcis scientifiques pourront sans doute être mis en évidence lors de la mise en commun des conclusions proposées par les élèves pour chaque document.

À noter que la suite du travail nécessitera de définir l'obésité comme une maladie caractérisée par un tissu adipeux excessivement développé et souvent associée à une inflammation chronique généralisée et des troubles métaboliques (notamment glucidiques).

Document 8

Il permet de **renforcer l'hypothèse selon laquelle un régime riche en graisses** (cause envisageable de l'obésité par les élèves) pourrait être responsable de l'obésité :

- selon des expériences chez les souris, un régime riche en graisses entraînerait un développement important du tissu adipeux (caractéristique des individus obèses) ;
- ainsi qu'une modification de la flore intestinale (de façon similaire à ce qui est observé chez les souris obèses) ;
- la modification de la flore intestinale pourrait être responsable du développement du tissu adipeux ;
- ainsi que d'une modification de la perméabilité intestinale (qui pourrait être l'expression des modifications structurales de l'intestin observées chez les souris obèses).

Document 9A

Il permet de **formuler des hypothèses** au sujet d'un mécanisme par lequel les bactéries intestinales pourraient agir sur le métabolisme et sur les caractéristiques de l'intestin :

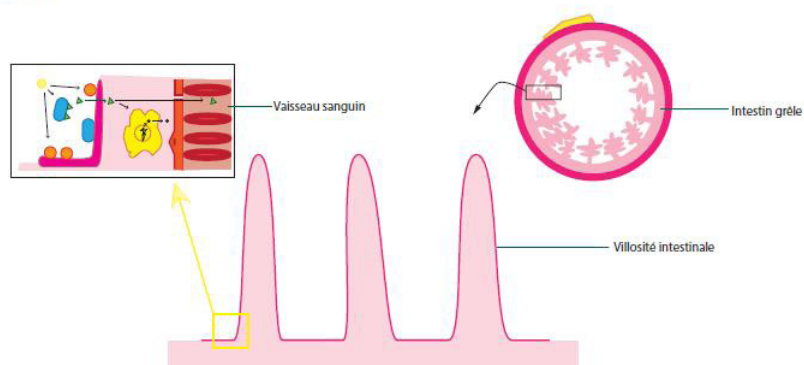
- une absorption de toxines bactériennes est associée à un régime riche en graisse ou une modification du microbiote intestinal ;
- ces toxines entraînent une production de substances inflammatoires par les phagocytes (potentiellement responsables de l'inflammation de l'intestin et donc de modifications structurales de ce dernier) ;
- et une dérégulation du métabolisme du glucose.

Document 9B

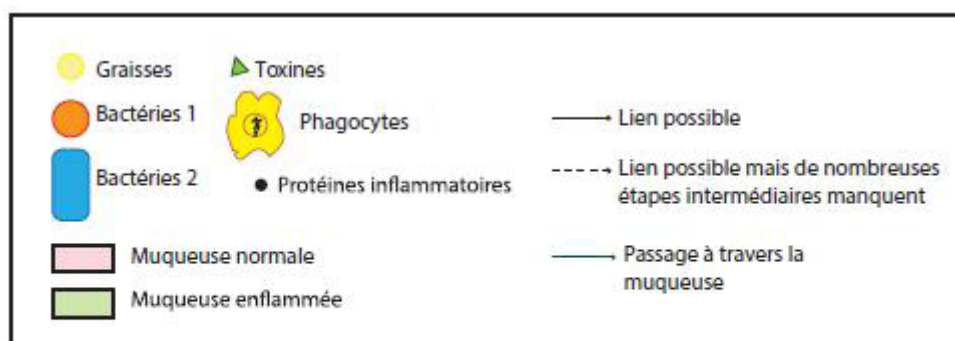
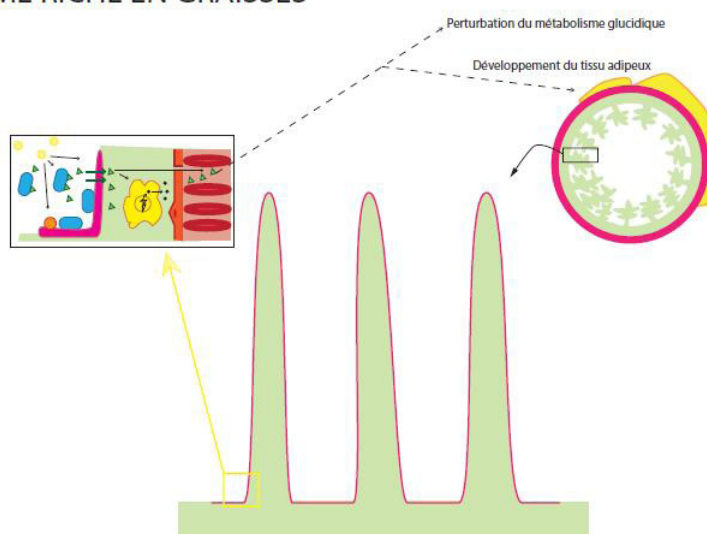
Il permettra de constater que même si on ne dépasse pas le seuil d'hypothèse renforcée grâce aux études chez l'humain, les conclusions sont les mêmes que celles du modèle animal. Les mécanismes de perturbation du métabolisme proposés chez la souris sont donc à prendre en considération et à explorer dans d'autres études chez l'humain.

Afin que les élèves puissent comprendre la finalité de l'étude des derniers documents de la ressource, il pourrait être proposé de réaliser ou compléter un schéma similaire à celui proposé ci-dessous.

RÉGIME NORMAL



RÉGIME RICHE EN GRAISSES



Retrouvez Éduscol sur



Schéma de synthèse

Bilan

Les régimes alimentaires peuvent avoir des effets positifs et négatifs sur la santé. Certains régimes semblent réduire les risques de certaines maladies. Des explications sont actuellement proposées qui suggéreraient que certains aliments (exemple : fruits et légumes) pourraient participer à la réduction de ce risque.

Par ailleurs la consommation excessive de certains autres aliments (exemple : viande rouge et aliments gras) semble augmenter le risque de certaines maladies. En réduisant cette dernière, on pourrait diminuer l'apport de substances responsables d'un stress cellulaire ou limiter des processus inflammatoires favorisant la prise de poids.

Différents niveaux de preuve sont atteints à travers ces études (cf. schéma ci-dessous). Il est important de remarquer qu'aucune validation d'hypothèse n'est obtenue. Il convient donc d'être méfiant vis-à-vis de certains raccourcis possibles.

Par ailleurs, il faut être conscient que le schéma de validation proposé n'est pas un instrument de mesure muni d'une aiguille mais plutôt une jauge. L'objectif n'est pas d'obtenir des mécanismes biologiques *in vitro* déconnectés du contexte à l'échelle de l'organisme. Ainsi on ne peut parvenir à une validation sans avoir préalablement mené des études épidémiologiques, des essais cliniques et des expériences sur des modèles animaux. Les mécanismes biologiques mis en évidence *in vitro* ne peuvent être considérés que s'ils constituent un modèle compatible avec les autres données.

Explicitation du schéma conceptuel introductif

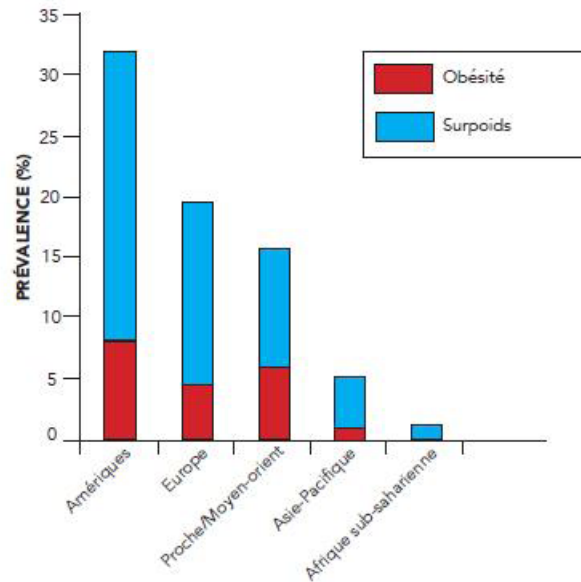
Schéma conceptuel proposé au début de la ressource où sont placés les documents en fonction du niveau de preuve atteint (lorsque des + sont indiqués, cela signifie que des études ont été trouvées lors de la revue de littérature, cependant elles n'ont pas été intégrées dans la ressource).

	Hypothèse justifiée		Hypothèse renforcée				Hypothèse validée
	Par des comparaisons	Par une étude épidémiologique	Par des études épidémiologiques (nombre de sujets élevé, au moins une centaine)	Par des études épidémiologiques prenant en compte d'autres facteurs pouvant avoir une influence sur les résultats (valeurs ajustées)	Par un essai clinique (réduction au maximum des biais)	Par des expériences chez des animaux (études monofactorielles) mettant en évidence un mécanisme biologique possible	
Effets des régimes alimentaires sur la santé de tous	Doc.1, 2 et 3	+	+	Doc. 4			
Effets de la viande rouge sur la santé de tous	+	+	+	Doc. 6		Doc. 7A et 7B	+ mais mécanisme incomplet
Effets des fruits et légumes sur la santé de tous	+	+	+	+		Doc. 8-1	Doc. 8-2 mais mécanisme incomplet
Effets d'un régime riche en graisses sur la santé de tous	Doc. 10B-1 Doc. 10B-2	+	Doc. 10B-3	+	Doc. 10B-4	Doc. 9 Doc. 10A	+ mais mécanisme incomplet

Retrouvez Éduscol sur

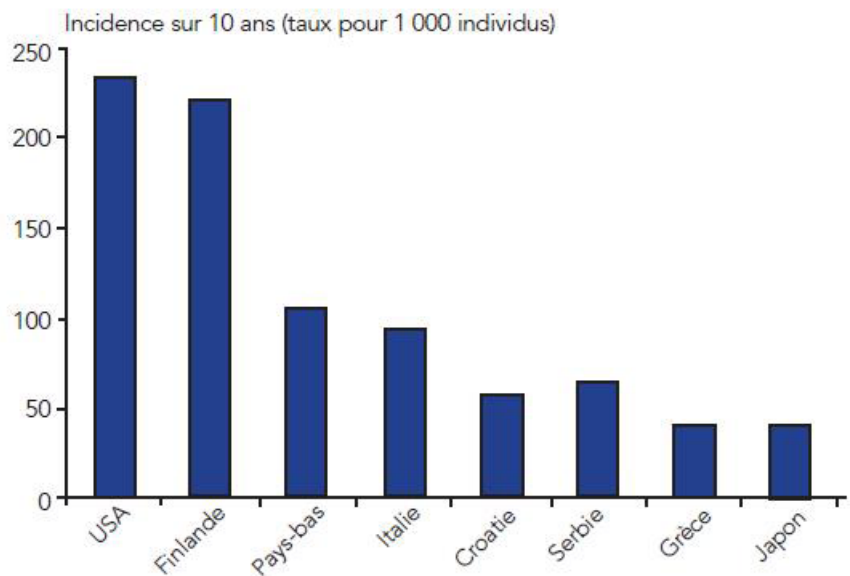


Document 1A – La prévalence de l'obésité et du surpoids dans le monde pour des enfants âgés de 5 à 17 ans



Obesity in children and young people: a crisis in public health
Lobstein T, Baur L, Ussay R, IASO International Obesity TaskForce
Obes Rev 5(51):54-5104 (2004)

Document 1B – Incidence des maladies cardiaques dans différents pays



Prevention of coronary heart disease, diet, lifestyle and risk factors in the seven countries study
Daan Kromhout, Alessandro Menotti, and Henry Blackburn, 2002)

Retrouvez Éduscol sur



Document 2 – Les habitudes alimentaires dans le monde : photographies présentant les denrées alimentaires pour une semaine de plusieurs familles « typiques¹ »



France (Europe)



Japon (Asie)

1. Les familles et les aliments photographiés ont été choisis en fonction de moyennes statistiques pour ces paramètres dans les différents pays représentés. Hungry Planet: What the World Eats : Peter Menzel, Faith D'Aluisio



USA (Amérique)



Istanbul (Moyen-Orient)

Retrouvez Éduscol sur



Document 3 – Les caractéristiques de deux régimes alimentaires considérés comme des modèles

	Pain	Céréales	Pommes de terre	Légumineuses	Légumes	Fruits	Viande	Poisson	Oeufs	Fromage	Lait
Crète	380	30	190	30	191	464	35	18	25	13	235
Japon*	5	497	95	103	174	26	8	93	19	0	28
Finlande*	380	71	273	1	108	40	105	58	11	19	1192

	Sucrieries	Pâtisseries	Beurre	Margarine	Huile d'olive	Huile de Colza
Crète	20	0	0	0	95	0
Japon*	3	0	0	0	0	3
Finlande*	96	13	89	8	0	0

Toutes les valeurs données sont en grammes par jour et par individu.

L'étude a été réalisée entre 1959 et 1964 sur 16 groupes d'individus de 7 pays (au total : 12 763 hommes âgés entre 40 et 59 ans ont été suivis).

L'exemple du régime crétois et japonais a été choisi du fait de la faible mortalité associée aux maladies cardiaques.

L'exemple du régime finlandais des années 60 a été choisi du fait de la forte mortalité associée aux maladies cardiaques à cette époque.

* Pour le Japon l'étude dans la ville de Tanushimaru est présentée ici et pour la Finlande il s'agit de la partie Est.

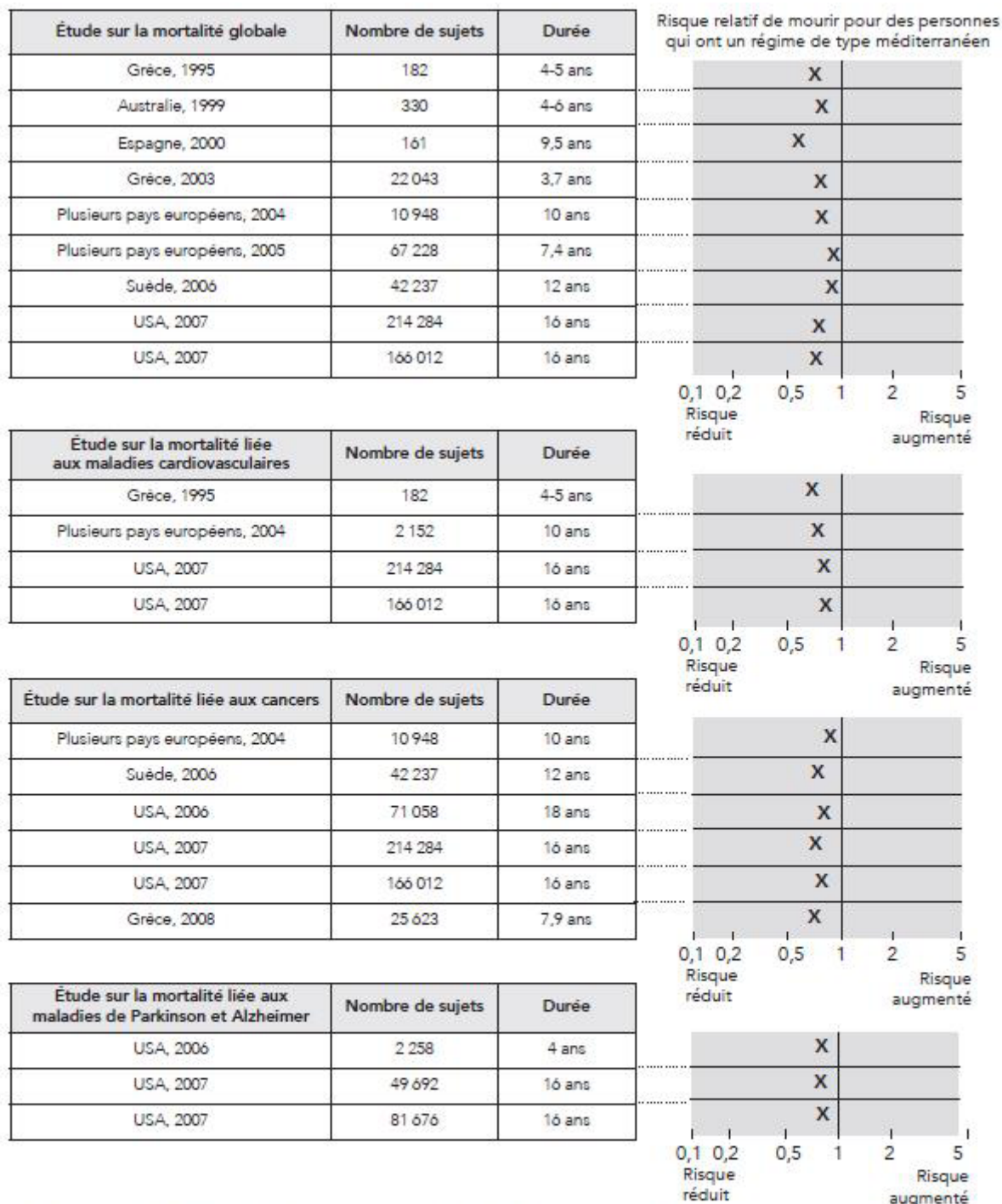
Food consumption patterns in the 1960s in seven countries

Kromhout, D.; Keys, A.; Aravanis, C.; Buzina, R.; Fidanza, F.; Giampaoli, S.; Jansen, A.; Menotti, A.; Nedeljkovic, S.; Pekkarinen, M.; et al
Am. J. Clin. Nutr. 1989, 49, 889-894

Retrouvez Éduscol sur



Document 4 – Le régime méditerranéen, un modèle



Dans plusieurs études épidémiologiques, le risque de développer des maladies a été évalué pour un régime de type méditerranéen et pour un régime très différent du type méditerranéen. Le risque relatif ainsi calculé permet de savoir si le risque de développer une maladie est plus élevé ou non en adoptant un régime de type méditerranéen (voir le tableau de résultats).

À noter que de nombreux autres facteurs pouvant biaiser les résultats ont été pris en compte dans les études présentées ici.

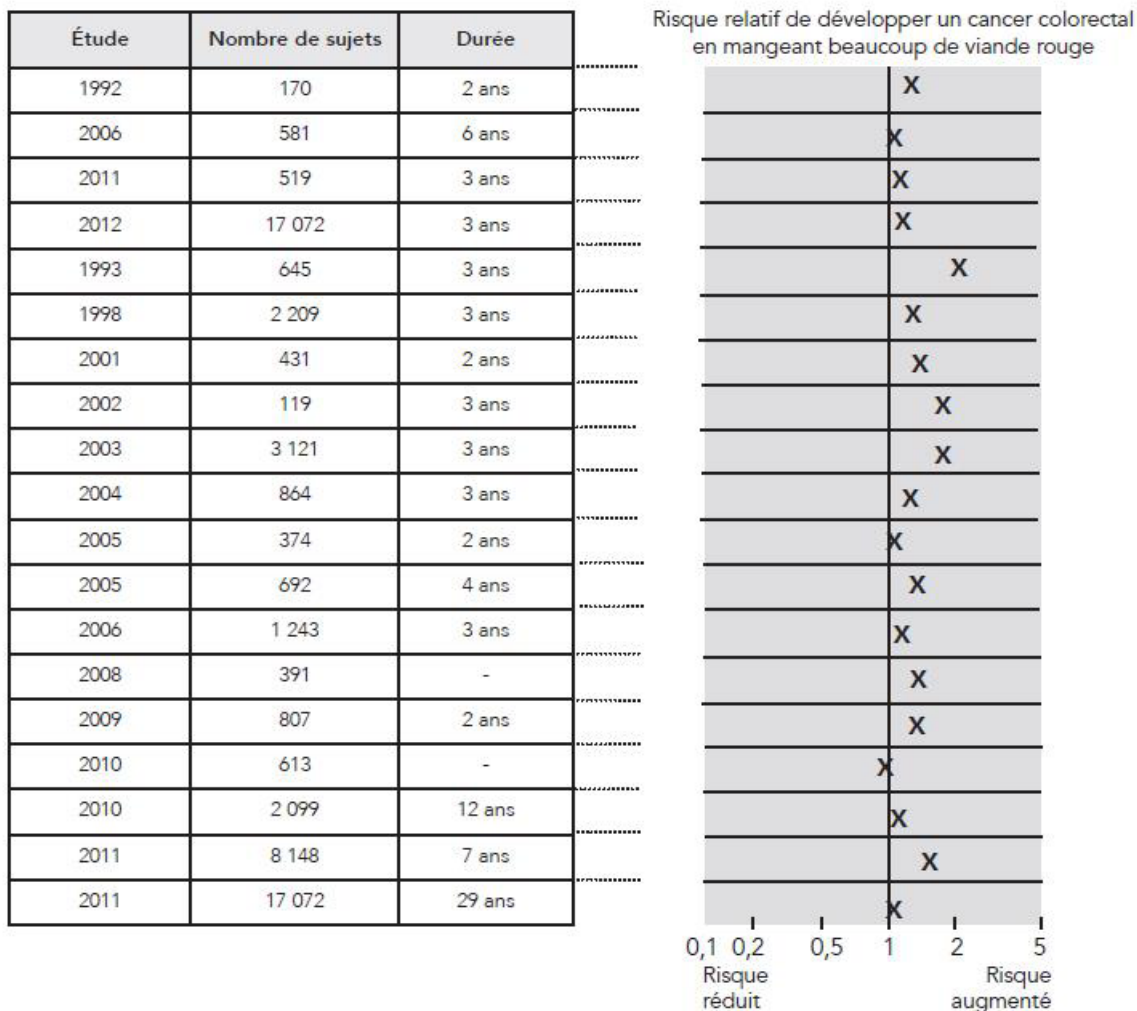
Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis

Francesco Sofi, Francesca Cesari, Rosanna Abbate, full professor of internal medicine, Gian Franco Gensini
BMJ 2008;337:a1344

Retrouvez Éduscol sur



Document 5 – Les effets de la viande rouge sur le développement d'un cancer



Red and processed meat intake and risk of colorectal adenomas: a meta-analysis of observational studies
Xiaodong Xu, Enda Yu, Xianhua Gao, Ning Song, Lianjie Liu, Xubiao Wei, Wei Zhang and Chuangang Fu
Int. J. Cancer: 132, 437–448 (2013) VC 2012 UICC

Dans plusieurs études épidémiologiques, le risque de développer un cancer colorectal a été évalué pour une consommation plus élevée de 100 g de viande rouge par jour et comparé au risque chez des individus ayant eu une consommation plus faible de 100 g. Le risque relatif ainsi calculé permet de savoir si le risque de développer un cancer est plus élevé ou non en consommant de la viande rouge en grande quantité (voir le tableau de résultats).

Retrouvez Éduscol sur



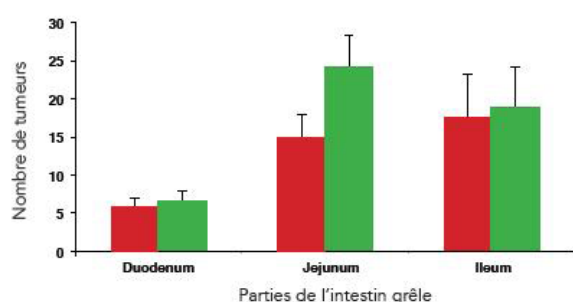
Document 6A – Un mécanisme possible pour expliquer les effets de la viande rouge



Modalités de l'étude n° 1

On a testé les effets de régimes enrichis ou appauvris en hémoglobine contenue dans la viande rouge sur 35 souris d'une lignée développant de façon spontanée et en quantité importante des tumeurs.

Ces souris ont été choisies afin de pouvoir observer des tumeurs facilement alors que le phénomène est très rare autrement.



Résultats de l'étude n° 1

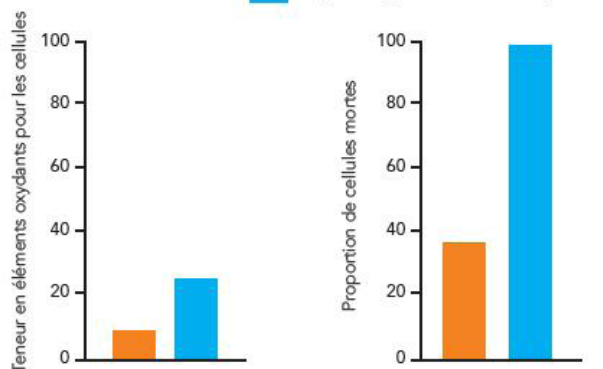
On peut constater une augmentation du nombre de tumeurs pour les souris ayant un régime supplémenté en hémoglobine.

■ Régime contrôlé
■ Régime supplémenté en hémoglobine

Modalités de l'étude n° 2

La teneur en certains éléments responsables de stress oxydant pour les cellules a été évaluée dans l'eau des fécès des souris contrôles et ayant un régime supplémenté en hémoglobine.

On a ensuite placé des cellules de ces lignées de souris dans l'eau des fécès et on a évalué le nombre de cellules mortes.



Résultats de l'étude n° 2

On peut constater une augmentation de la teneur en éléments oxydants pour les cellules pour un régime supplémenté. Il y a une augmentation de la proportion de cellules mortes en présence de ces éléments oxydants provenant des souris ayant un régime supplémenté.

A Central Role for Heme Iron in Colon Carcinogenesis Associated with Red Meat Intake

Nadia M. Bastide, Fatima Chenni, Marc Audebert, Raphaëlle L. Santarelli, Sylviane Tache, Nathalie Naud, Maryse Baradat, Isabelle Jouanin, Reggie Surya, Ditte A. Hobbs, Gunter G. Kuhnle, Isabelle Raymond-Letron, Françoise Gueraud, Denis E. Corpet, and Fabrice H.F. Pierre
Cancer Res; 75(5) March 1, 2015

RAD001 suppresses polyp formation with significant effects on survival in the Apc Δ 716 mouse

Teruaki Fujishita et al.
PNAS 2008;105:13544-13549

Retrouvez Éduscol sur



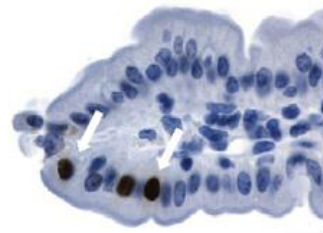
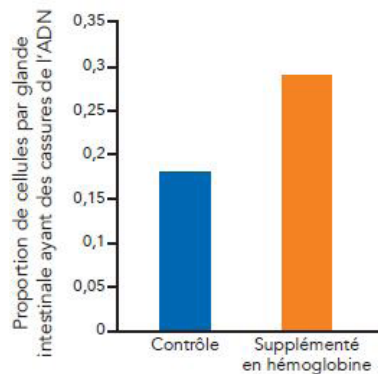
Document 6B – Un mécanisme possible pour expliquer les effets de la viande rouge

Modalités de l'étude

On a évalué le nombre de cellules intestinales ayant des cassures de l'ADN chez les souris contrôles et ayant un régime supplémenté en hémoglobine.

Résultats de l'étude

Le nombre de cassures de l'ADN est augmenté chez les souris ayant un régime supplémenté en hémoglobine.



Coupe d'intestin d'une souris de la lignée supplémentée
Flèches = cellules présentant des cassures de l'ADN

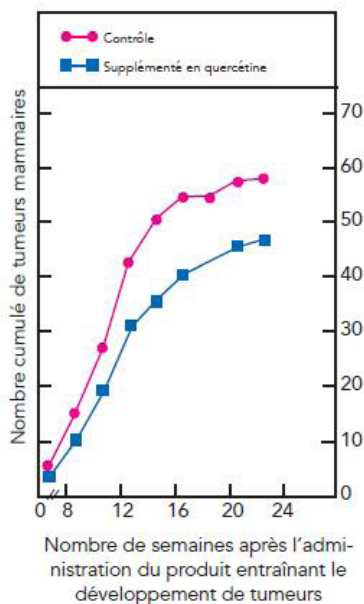
A Central Role for Heme Iron in Colon Carcinogenesis Associated with Red Meat Intake

Nadia M. Bastide, Fatima Chenni, Marc Audebert, Raphaëlle L. Santarelli, Sylviane Tache, Nathalie Naud, Maryse Baradat, Isabelle Jouanin, Reggie Surya, Ditte A. Hobbs, Gunter G. Kuhnle, Isabelle Raymond-Letron, Françoise Gueraud, Denis E. Corpet, and Fabrice H.F. Pierre
Cancer Res; 75(5) March 1, 2015

Retrouvez Éduscol sur



Document 7 – Les effets des fruits et légumes sur le développement d'un cancer



Modalités de l'étude n° 1

La quercétine est une substance présente dans de nombreuses plantes comestibles (agrumes, le brocoli, le poivron, les baies, les oignons, l'ail, le thé et les pommes).

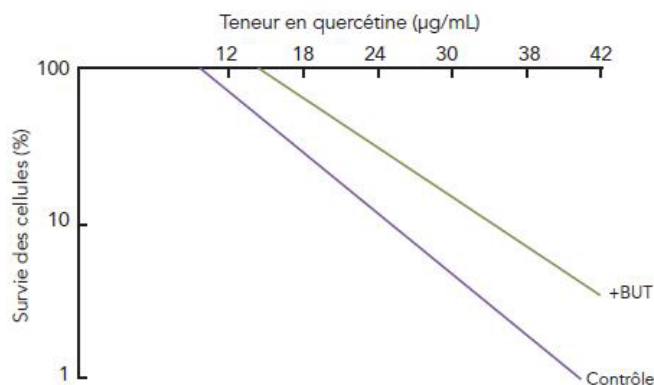
On a testé plusieurs substances présentes dans les fruits et légumes dont la quercétine sur 4 groupes de 25 rats chez qui on a préalablement administré un produit entraînant le développement de tumeurs au niveau des glandes mammaires.

Résultats de l'étude n° 1

Le nombre de tumeurs des glandes mammaires est réduit chez les rats qui avaient un régime supplémenté en certaines substances comme la quercétine.

Modalités de l'étude n° 2

On a testé l'effet de quantités croissantes de quercétine sur la survie de 6 cultures de cellules humaines transformées en cellules tumorales. Les 3 cultures contrôles comprenaient un milieu de culture standard, les 3 autres comportaient un produit permettant de détransformer les cellules tumorales (BUT).



Résultats de l'étude n° 2

Les cellules tumorales survivent moins bien dans des milieux riches en quercétine. Les cellules détransformées survivent mieux dans ces conditions.

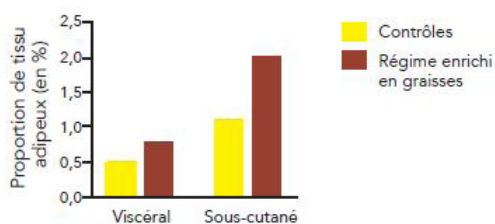
Combination of blocking agents and suppressing agents in cancer prevention
Clement Ip and Howard E. Ganther
Carcinogenesis vol 12 n°2 pp 365-367, 1991

Selective toxicity of compounds naturally present in food toward the transformed phenotype of human colorectal cell line HT29
Stephen R. R. Musk, Pauline Stephenson, Tracy K. Smith, Peter Stening, Daren Fyfe & Ian T. Johnson
Nutrition and Cancer, 24:3, 289-298

Document 8A – Des modifications associées au régime alimentaire et à l'obésité

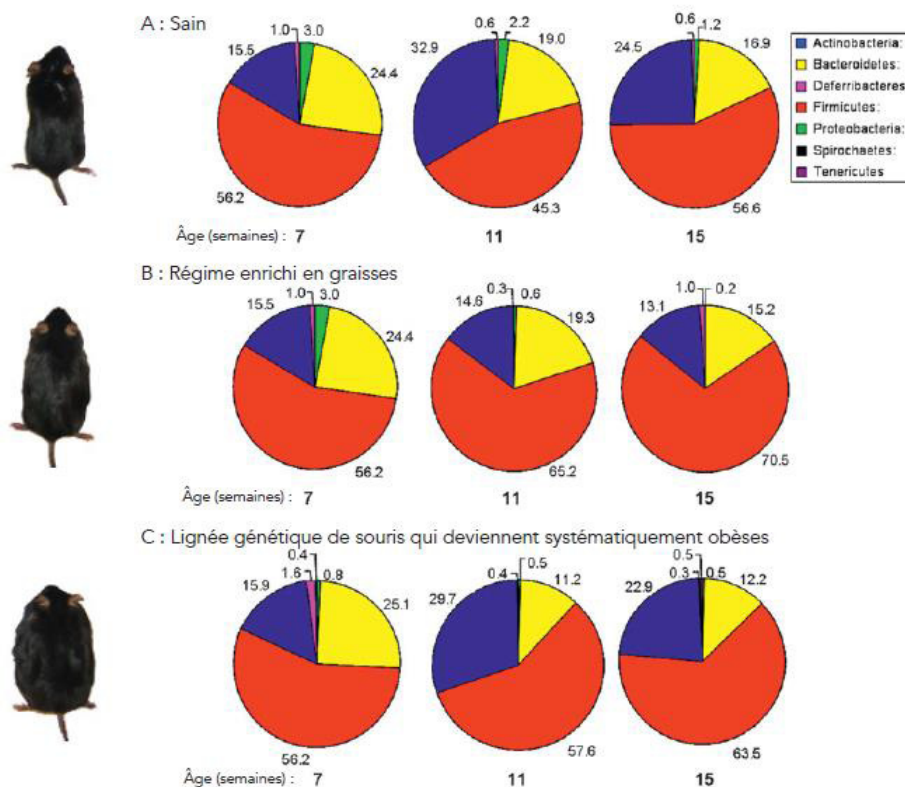
Étude n° 1

26 souris contrôles ont eu un régime normal et 34 souris élevées à part ont eu un régime enrichi en graisses pendant 4 semaines. Après dissection, on a pu évaluer la quantité de tissu adipeux sous la peau et au niveau des viscères. On a également évalué par analyse des fécès pour 18 autres souris contrôles et 11 souris ayant un régime enrichi en graisses l'énergie consommée chaque jour.



Étude n° 2

La composition en bactéries des fécès a été étudiée pendant 15 semaines pour : 8 souris contrôles, 8 souris ayant eu un régime enrichi en graisses et 8 souris d'une lignée génétique de souris qui deviennent systématiquement obèses. Ces 3 groupes ont été suivis dans des cages séparées.



Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance

Patrice D. Cani, Jacques Amar, Miguel Angel Iglesias, Marjorie Poggi, Claude Knauf, Delphine Bastelica, Audrey M. Neyrinck, Francesca Fava, Kieran M. Tuohy, Chantal Chabo, Aurélie Waget, Evelyne Delmée, Béatrice Cousin, Thierry Sulpice, Bernard Chamontin, Jean Ferrières, Jean-François Tanti, Glenn R. Gibson, Louis Castella, Nathalie M. Delzenne, Marie Christine Alessi, and Rémy Burcelin. *Diabetes*, vol.56, July 2007

Composition and energy harvesting capacity of the gut microbiota: relationship to diet, obesity and time in mouse models

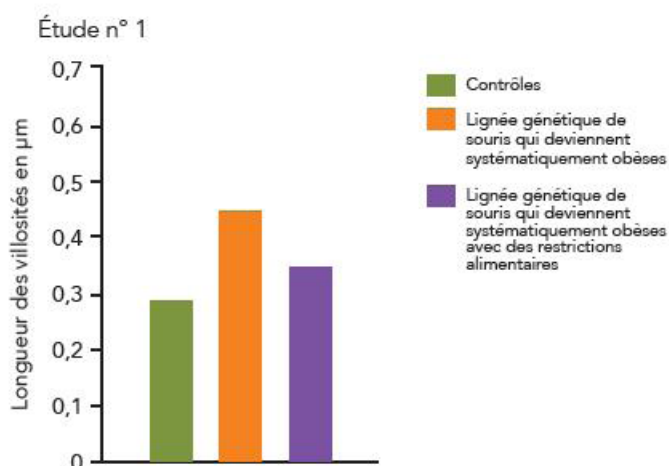
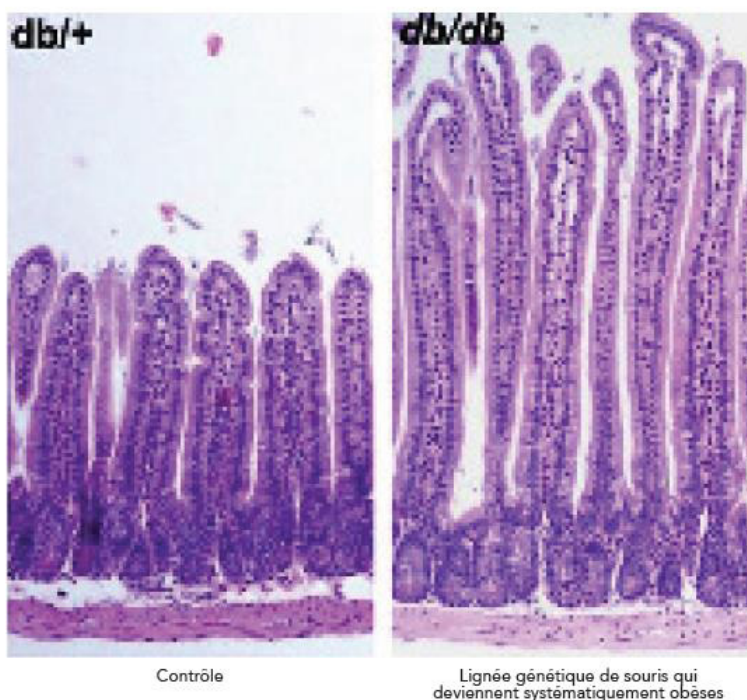
Murphy EF, Cotter PD, Healy S, Marques TM, O'Sullivan O, Fouhy F, Clarke SF, O'Toole PW, Quigley EM, Stanton C, Ross PR, O'Doherty RM, Shanahan F. *Gut*. 2010 Dec; 59(12): 1635-42

Retrouvez Éduscol sur



Document 8B – Des modifications associées au régime alimentaire et à l'obésité (suite)

8 souris contrôles et 8 souris d'une lignée génétique de souris qui deviennent systématiquement obèses ont été élevées séparément avec un régime identique normal (4 % de lipides et 50 % de glucides). Un autre groupe de 5 souris de la lignée devenant obèses a été élevé avec un régime alimentaire restreint (60 % de la quantité d'aliments donnée aux souris contrôles). Elles ont ensuite été sacrifiées afin d'observer des coupes de leur intestin grêle au microscope. Deux photographies de ces coupes sont présentées ici. Un graphique présentant la longueur des villosités mesurée chez ces 16 souris est également proposé.



Overnutrition Stimulates Intestinal Epithelium Proliferation Through B-Catenin Signaling in Obese Mice
 Jiaming Mao, Xiaomin Hu, Yao Xiao, Chao Yang, Yi Ding, Ning Hou, Jue Wang, Heping Cheng, and Xiuqin Zhang
 Diabetes 2013 Nov; 62(11): 3736-3746

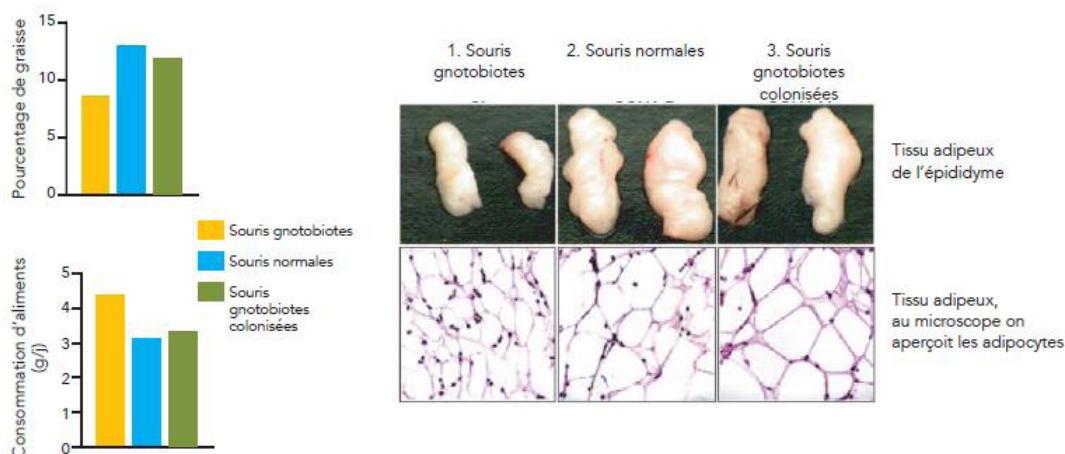
Retrouvez Éduscol sur



Document 8C – Les effets d’une modification du microbiote intestinal

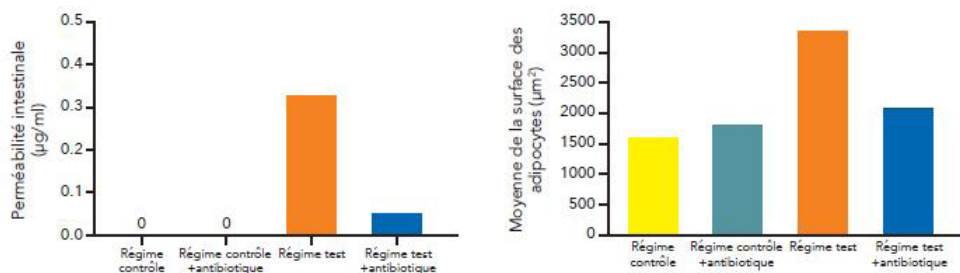
Étude n° 1

3 groupes de 21 à 25 souris ont été élevées séparément avec un régime alimentaire identique. Un groupe était constitué de souris sans aucune bactérie intestinale (souris gnotobiotiques). Un autre groupe était constitué de souris normales. Un dernier groupe était constitué de souris du premier groupe ayant reçu les bactéries du deuxième groupe. On a mesuré le pourcentage massique de graisse pour ces 2 groupes lorsqu’elles ont atteint un âge de 8 à 10 semaines. On a également calculé la moyenne de la masse d’aliments consommée par jours. On a également observé leur tissu adipeux d’une certaine zone au niveau des viscères.



Étude n° 2

Des groupes de 13 à 17 souris ont été élevés avec un régime contrôle ou un régime test enrichi en graisses. Des groupes de souris ont été élevés dans les mêmes conditions avec en plus un traitement antibiotiques permettant de supprimer un nombre élevé de bactéries de l’intestin. On a mesuré la perméabilité de leur intestin ainsi que la surface des adipocytes.



The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage.
Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI.
Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 15718-1572

Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes in Mice
Patrice D. Cani, Rodrigo Bibiloni, Claude Knauf, Aurélie Waget, Audrey M. Neyrinck, Nathalie M. Delzenne, and Rémy Burcelin
Diabetes, vol.56, June 2008

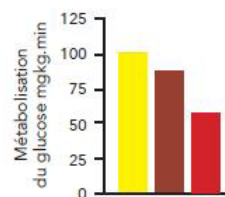
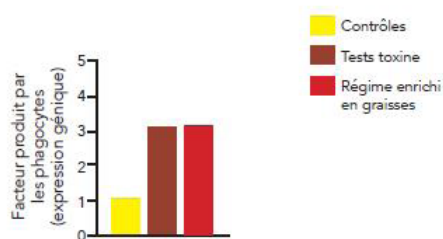
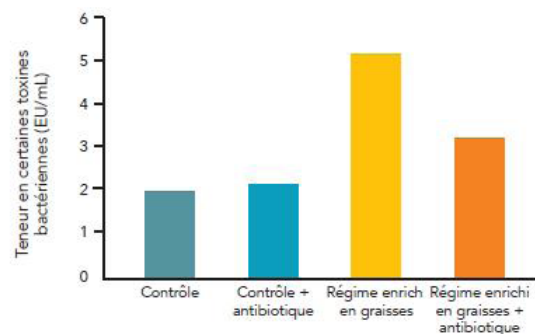
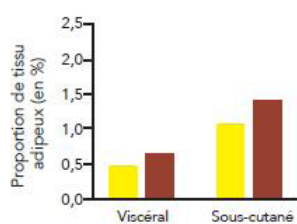
Retrouvez Éduscol sur



Document 9A – Un lien possible entre régime alimentaire, microbiote intestinal et obésité

Des souris contrôles (entre 8 et 26 en fonction des expériences) ont été élevées avec un régime normal. Des souris tests (entre 6 et 18 en fonction des expériences) ont été élevées soit avec un régime enrichi en graisses soit avec un régime normal mais en injectant des toxines bactériennes ou des antibiotiques permettant de supprimer un nombre élevé de bactéries de l'intestin.

Plusieurs mesures ont été effectuées : la proportion de tissu adipeux, la teneur en toxines bactériennes dans le sang, la production d'un facteur inflammatoire produit par les phagocytes et la métabolisation du glucose par l'organisme.



Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance

Patrice D. Cani, Jacques Amar, Miguel Angel Iglesias, Marjorie Poggi, Claude Knauf, Delphine Bastelica, Audrey M. Neyrinck, Francesca Fava, Kieran M. Tuohy, Chantal Chabo, Aurélie Waget, Evelyne Delmée, Béatrice Cousin, Thierry Sulpice, Bernard Chamontin, Jean Ferrières, Jean-François Tanti, Glenn R. Gibson, Louis Casteilla, Nathalie M. Delzenne, Marie Christine Alessi, and Rémy Burcelin. *Diabetes*, vol.56, July 2007

Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes in Mice

Patrice D. Cani, Rodrigo Bibiloni, Claude Knauf, Aurélie Waget, Audrey M. Neyrinck, Nathalie M. Delzenne, and Rémy Burcelin. *Diabetes*, vol.56, June 2008

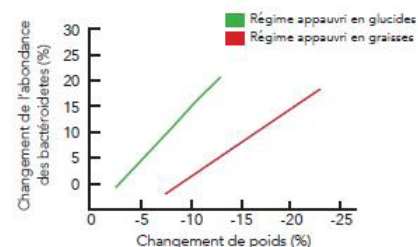
Retrouvez Éduscol sur



Document 9B – Les hypothèses proposées chez les modèles animaux s'appliquent-elles à l'humain ?

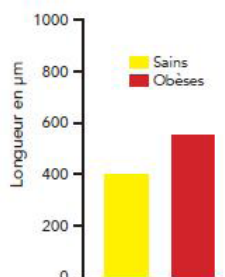
Étude n° 1

12 individus obèses ont été astreints pendant 1 an à suivre un régime appauvri en graisses ou appauvri en glucides. On a ensuite évalué les changements d'un groupe de bactéries de leur intestin.



Étude n° 2

On a collecté chez 33 individus sains et 185 obèses des échantillons d'intestin grêle (jéjunum). On a mesuré la longueur des villosités et présenté les résultats sous forme de graphique pour environ une trentaine de sujets sains et obèses.



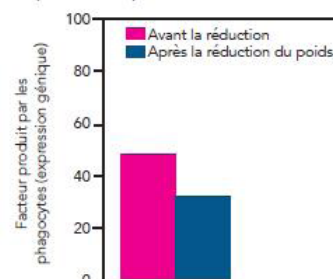
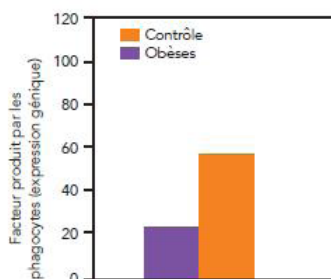
Étude n° 3

201 individus ont subi des analyses sanguines de la teneur en toxines bactériennes. Les résultats ont été ensuite classés en 3 groupes (individus ayant une teneur faible/modérée/élevée en toxines bactériennes). On a extrapolé les caractéristiques du régime alimentaire de ces 3 groupes grâce des notes prises par les participants sur leur repas pendant 3 jours et grâce à une interview par un diététicien.

	Individus dont la teneur en toxine est faible (<9 U/mL)	Individus dont la teneur en toxine est modérée (9-39 U/mL)	Individus dont la teneur en toxine est élevée (>39 U/mL)
Apport calorique (kcal/j)	2 307,1	2 517,9	2 616,9
Apport en glucides (g/j)	233,4	251,1	262,8
Apport en protéines (g/j)	95,6	101,1	102
Apport en graisses (g/j)	91,7	102,7	110,7

Étude n° 4

On a réalisé des biopsies de tissu adipeux chez 18 individus sains et 19 obèses. On a mesuré l'expression d'un gène responsable de la production d'un facteur produit par les phagocytes et intervenant dans l'inflammation. On a également effectué cette mesure chez 9 individus obèses ayant suivi un protocole pour perdre du poids.



Microbial ecology : human gut microbes associated with obesity.
Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI.
Nature 2006; 444:1022–1023.

Jejunal T Cell Inflammation in Human Obesity Correlates with Decreased Enterocyte Insulin Signaling
Milena Monteiro-Sepulveda, Sothea Touch, Carla Mendes-Sà, Sébastien André, Armelle Leturque, Karine Clément, Edith Brot-Laroche
Cell Metabolism 22, 113–124, July 7, 2015

Increased Adipose Tissue Expression of Tumor Necrosis Factor- α in Human Obesity and Insulin Resistance
Gokhan S. Hotamisligil, Peter Arner, Jose F. Caro, Richard L. Atkinson, and Bruce M. Spiegelman
J Clin Invest. 1995 May; 95(5): 2409–2415.

Amar J, Burcelin R, Ruidavets JB, Cani PD, Fauvel J, Alessi MC, Chamontin B, Ferrières J. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men. Am J Clin Nutr 2008; 87: 1219-1223