

## EFFET PROTECTEUR DU MICROBIOTE INTESTINAL CONTRE L'OBÉSITÉ

### Thème

Thème 3 - Corps humain et santé.

### Note d'intention

Séquence permettant de discuter du lien entre la composition du microbiote intestinal, la santé et le bien-être de l'hôte à travers l'étude des conditions de l'installation de l'obésité chez l'être humain et l'animal.

### Mots-clés

Microbiote – microorganismes – bactéries - obésité - souris axéniques – régimes alimentaires

### Références au programme

- Microorganismes et santé
- Microbiote humain et santé

### Connaissances

Les interactions entre hôte et microbiote jouent un rôle essentiel pour le maintien de la santé et du bien-être de l'hôte. Le microbiote intestinal a un rôle indispensable dans la digestion. La composition en microorganismes et la diversité du microbiote sont des indicateurs de santé. Le microbiote se met en place dès la naissance et évolue en fonction de différents facteurs comme l'alimentation. Les travaux sur le microbiote établissent des corrélations entre des compositions du microbiote et des pathologies. La modulation du microbiote ouvre des pistes de traitement dans certains cas de maladies.

### Compétences

Pratiquer une démarche scientifique.  
Concevoir une stratégie de résolution d'un problème scientifique.  
Dédire les conséquences vérifiables d'une expérience.  
Communiquer sur ses démarches, ses résultats et ses choix, en argumentant.  
Interpréter des résultats présentés sous forme de graphiques et en tirer des conclusions.  
Communiquer dans un langage scientifiquement approprié.

## Objectif et scénario

En cycle 4 au collège, dans l’item « Expliquer le devenir des aliments dans le tube digestif », les élèves ont relié « le monde microbien hébergé par notre organisme et son fonctionnement ». Ils savent que notre tube digestif héberge un microbiote et que ce microbiote joue un rôle important dans la digestion de certains de nos aliments (polysaccharides végétaux, lactose, etc.).

L’activité suivante consiste à montrer que le microbiote intestinal, en jouant un rôle dans la digestion de nos aliments, participe au bon déroulement de notre croissance à travers notre prise de poids. Dans une première partie, le professeur présente à la classe les résultats d’études montrant chez la souris et chez l’être humain que la composition du microbiote intestinal est différente chez des individus obèses et minces. Il leur demande alors d’indiquer oralement quelle question scientifique posent ces résultats expérimentaux. L’objectif est d’amener les élèves à s’interroger sur le rôle possible du microbiote intestinal dans le déclenchement de l’obésité. Une fois que la question à résoudre est clairement établie collectivement, les élèves sont invités à rédiger une stratégie de résolution de cette question à partir d’une liste de matériel et de documents ressources fournis. Cette deuxième partie permet de travailler en particulier les notions de comparaison de données, et de résultats attendus. À l’issue de cette deuxième partie, on transmet aux élèves une fiche présentant des résultats expérimentaux extraits d’un article scientifique de la revue *Science*. Les élèves doivent alors exploiter par écrit ces résultats, fournis sous forme d’un graphique et de textes d’accompagnement, pour apporter une réponse argumentée à la question posée.

## Déroulement de l’activité

### Première partie - Formuler une question scientifique - 5 à 10 minutes

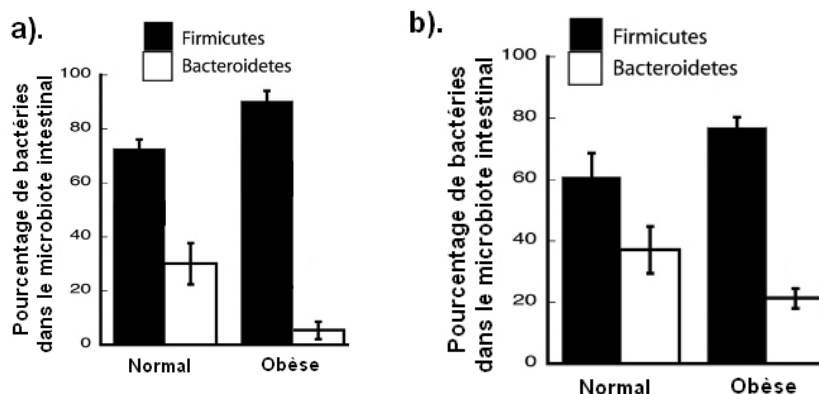
Le chapitre consacré au microbiote intervient chronologiquement après celui consacré aux microorganismes pathogènes. Son objectif général est de montrer que l’organisme humain peut aussi entretenir des relations bénéfiques avec certains microorganismes de son environnement. Dans cette perspective, il est rappelé aux élèves qu’ils ont déjà montré au collège que les microorganismes de notre tube digestif exerçaient un rôle majeur dans la digestion de certains de nos aliments, et qu’ils participaient donc au bon déroulement de notre croissance et de notre prise de poids. Ce rappel permet d’introduire les résultats de deux études, l’une chez la souris et l’autre chez l’être humain, comparant la composition du microbiote intestinal chez des individus minces et obèses. Après avoir constaté que la composition de ce microbiote est différente chez ces deux groupes d’individus, les élèves sont invités à formuler un questionnement scientifique sur l’influence possible de la composition du microbiote sur le déclenchement de l’obésité.

### Contexte et problème scientifique à résoudre

En cycle 4 au collège, vous avez montré que les microorganismes hébergés par notre tube digestif, aussi appelé microbiote intestinal, nous permettent de digérer des aliments que nos enzymes digestives sont incapables de digérer, en particulier les fibres (aussi appelées polysaccharides végétaux) que l’on trouve en abondance dans les fruits et légumes. Des études récentes permettent de comparer la composition du microbiote intestinal chez des individus souffrant d’obésité et chez des individus minces.

Comparaison de la proportion de deux familles de bactéries dans le microbiote d'individus obèses et minces chez l'être humain (a) et chez la Souris (b) :

Les Firmicutes et les Bacteroidetes sont des bactéries communes du microbiote intestinal.



a. d'après *Human gut microbes associated with obesity*, Ley et al., nature 2006

b. d'après *Obesity alters gut microbial ecology*, Ley et al., PNAS 2005

### Consigne

Après avoir résumé les principaux résultats présentés par les diagrammes ci-dessus, indiquez quelle question scientifique ils soulèvent.

## Deuxième partie - Élaborer une stratégie pour résoudre un questionnement scientifique - 20 à 30 minutes

La fiche « Élaborer une stratégie de résolution d'une question scientifique » est délivrée aux élèves. Elle précise le contenu de cette stratégie et apporte, sous la forme de documents, des éléments de connaissances et une liste de matériel biologique dont les élèves peuvent s'inspirer pour produire leur stratégie expérimentale.

Le travail demandé prend la forme de la rédaction d'un texte court récapitulant 3 points attendus dans une stratégie de résolution de problème. On peut imaginer, en fonction du temps dont on dispose, que certaines des stratégies produites soient présentées à l'oral par leurs concepteurs de manière à être discutées par l'ensemble du groupe, cette présentation constituant une occasion d'entraîner les élèves à exposer oralement une stratégie au cours d'un ECE, ou à prendre la parole au cours de l'épreuve de grand oral du baccalauréat.

### Élaborer une stratégie de résolution d'une question scientifique

On cherche à vérifier si la composition du microbiote intestinal peut être une des causes de l'obésité. À l'aide des informations et du matériel proposés dans la rubrique « ressources exploitables », rédiger une proposition de démarche qui permettrait de résoudre cette question scientifique.

Votre stratégie devra être articulée en 3 points :

- Ce que l'on doit faire** : (Question à résoudre) – Quelles données scientifiques doit-on comparer pour répondre à cette question ?
- Comment le faire** : (méthode de résolution de la question) – Quelles manipulations doit-on effectuer pour obtenir ces données ?
- Quels types de résultats on s'attend à obtenir** : (Principe d'interprétation des résultats) – Si cette hypothèse est exacte quels types de données doit-on obtenir à l'issue de ces manipulations.

### Ressources exploitables

#### Matériel biologique

- Prélèvements de microbiote d'humain mince,
- Prélèvements de microbiote d'humain obèse,
- Lots de souris axéniques (dépourvues de microbiote depuis la naissance)

#### Document 1

On dispose en laboratoire de souris dépourvues de microbiote intestinal depuis la naissance : on les qualifie de souris « axéniques ». En effet, chez les mammifères, le fœtus dans le ventre de sa mère est dans un milieu stérile qui ne contient aucune bactérie. À partir de la rupture de la poche des eaux et de l'accouchement, le nouveau-né est colonisé par des micro-organismes qu'il rencontre au cours de son trajet à travers les voies génitales féminines, sur la peau de sa mère et via les contacts tactiles et buccaux qu'il entretient avec son entourage. Pour obtenir des souris sans aucun microbiote, il suffit de les faire naître par césarienne en milieu totalement stérile, puis de les élever en conditions stériles. De telles souris sont plus petites que les souris normales à l'âge adulte et ont une masse grasse inférieure de 40% à celle des souris normales.



**À gauche, une souris élevée avec son microbiote intestinal ; à droite, une souris axénique adulte dépourvue de microbiote intestinal.**

Les deux souris ont le même âge. © Vincent Moncorgé.

D'après <https://presse.inserm.fr/le-microbiote-intestinal-un-nouvel-allie-pour-une-croissance-optimale/22597/>

#### Document 2

On peut inoculer en laboratoire un microbiote à des souris soit par gavage, soit par étalement du microbiote sur le pelage : en se léchant la souris absorbe spontanément le microbiote étalé.

Retrouvez éduscol sur



Après un temps d'élaboration des stratégies expérimentales par les élèves, la confrontation des différentes propositions envisagées est l'occasion d'insister sur la nécessité :

- **de pouvoir comparer plusieurs résultats expérimentaux pour tirer une conclusion** : par exemple, l'effet sur la prise de poids de l'implantation d'un microbiote d'obèse chez des souris axéniques doit être comparé à la prise de poids de souris axéniques non-inoculées (observation témoin) de même âge ;
- **de ne faire varier qu'un seul paramètre expérimental à chaque fois** : les différents lots de souris utilisées doivent être élevés dans les mêmes conditions, avec le même régime alimentaire. Le seul paramètre qui distingue ces lots de souris est l'inoculation par un microbiote. Dans l'exemple précédent, on pourrait aussi faire réfléchir les élèves sur l'idée que si on constate que les souris inoculées deviennent obèses, c'est peut-être à cause du stress de l'inoculation et pas à cause de la composition du microbiote inoculé, car il y a bien deux paramètres expérimentaux qui varient dans cet exemple : l'inoculation en tant que geste manipulatoire, et la composition du microbiote inoculé. On pourrait alors leur demander de proposer des expériences complémentaires pour lever cette incertitude : par exemple, procéder à une inoculation « placebo » c'est à dire avec un produit neutre (microbiote stérilisé par exemple) pour voir si l'obésité réapparaît.

### Troisième partie - Mise en œuvre d'un protocole et obtention de résultats - 20 à 30 minutes

Après une analyse critique collective des différentes stratégies proposées, les résultats publiés par une équipe de chercheurs ayant travaillé sur ce sujet sont fournis aux élèves. L'activité consiste alors à argumenter, sur la base de l'analyse de ces résultats, la validation ou non de l'hypothèse testée.

Une auto-évaluation peut être envisagée à partir de la grille ci-dessous, ce qui permet au professeur de présenter les critères d'évaluations de ce type d'exercice (en lien avec l'ECE).

#### Méthode expérimentale

On prélève le microbiote de deux jumelles adultes humaines, l'une mince l'autre obèse. On implante chacun de ces microbiotes chez des souris axéniques. On place dans une première cage uniquement des souris ayant reçu le microbiote de la jumelle obèse (Lot A-Ob). On place dans une deuxième cage uniquement des souris ayant reçu le microbiote de la jumelle mince (Lot B-Mn).

On place dans une troisième cage un mélange de souris ayant reçu le microbiote de la jumelle mince (Lot C-Mn) et des souris ayant reçu celui de la jumelle obèse (Lot C-Ob). Les souris étant coprophages, elles peuvent ingérer les selles, et donc le microbiote, d'autres souris vivant dans la même cage qu'elles.

Toutes les souris sont nourries avec le même régime alimentaire pauvre en graisses mais riche en fibres.

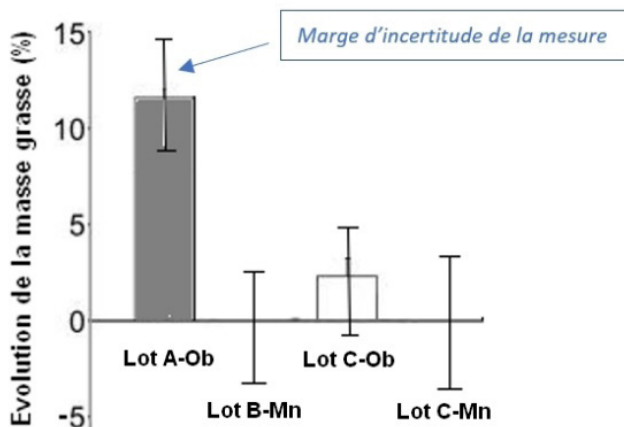
On mesure la masse grasse moyenne de chaque lot de souris au bout de 10 jours d'élevage.

*Gut Microbiota from Twins Discordant for Obesity Modulate Metabolism in Mice*, V. K. Ridaura et al., Science, vol. 341, DOI : 10.1126, 1241241, 06/10/2013.

Retrouvez éducol sur



Résultats



Évolution moyenne de la masse grasse chez les différents lots de souris étudiées :

le prélèvement et l'étude du microbiote de souris Ob<sup>3</sup> montre qu'il s'est transformé au cours des 10 jours d'élevage avec une augmentation notable du nombre de bactéries Bacteroidetes, ce qui le rapproche de la composition du microbiote des souris Mn<sup>2</sup>.

Les résultats présentés ci-dessus sont différents si on nourrit les souris avec un régime alimentaire riche en graisse et pauvre en fibres : l'évolution de la masse grasse<sup>1</sup> des souris Ob<sup>3</sup> est alors comparable à celle d'Ob<sup>1</sup>.

Fiche de correction / évaluation

Proposer une stratégie pour résoudre une question scientifique		
<p>Aide mineure : le candidat est sur la bonne voie mais l'évaluateur lui demande une argumentation sur la stratégie ou utilise quelques questions ouvertes pour souligner une imprécision dans la stratégie.</p> <p>Aide majeure : l'évaluateur réoriente la stratégie proposée et/ou ajoute explicitement un élément qui manque (exemple : un témoin) pour qu'elle conduise à des résultats exploitables.</p> <p>Éléments de correction :</p> <p>Ce que l'on doit faire : (Problème à résoudre) – Pour vérifier si la composition du microbiote intestinal pourrait être une des causes de l'obésité, il faut comparer la prise de poids de deux lots de souris axéniques l'un ayant reçu le microbiote de l'humain mince, l'autre celui de l'humain obèse.</p> <p>Comment le faire : (méthode de résolution du problème) – On administre à un premier lot de souris axéniques le microbiote de la jumelle humaine mince et à un deuxième lot le microbiote de la jumelle humaine obèse. On les soumet au même régime alimentaire pendant le même laps de temps. On mesure l'évolution de leur poids après administration du microbiote.</p> <p>Quels types de résultats on s'attend à obtenir : (Principe d'interprétation des résultats) - Si la composition du microbiote influe sur la prise de poids chez la souris, alors les souris axéniques ayant reçu le microbiote de la jumelle obèse auront pris plus de poids que les souris ayant reçu le microbiote de la jumelle mince.</p>	Seul ou avec une aide mineure, l'élève obtient une stratégie opérationnelle.	4
	Avec plus d'une aide mineure, il obtient une stratégie opérationnelle.	3
	Avec une aide majeure, il obtient une stratégie opérationnelle.	1
	Malgré toutes les aides apportées il est incapable de mettre au point une stratégie opérationnelle.	0

1. masse grasse : ensemble de la graisse corporelle.

**Exploiter Les résultats obtenus pour répondre au problème**

Premier niveau de réponse : exploitation de l'ensemble des résultats (= je vois) ; les souris ayant reçu le microbiote de la jumelle obèse ont augmenté leur masse grasse d'environ 12% alors que les souris ayant reçu le microbiote de la jumelle mince n'ont pas augmenté leur masse grasse ; intégration des notions (issues des ressources et de la mise en situation) (= je sais) : le microbiote provenant de la jumelle obèse est différent de celui de la jumelle mince : il est moins riche en bactérie Bacteroidetes et plus riche en firmicutes ; construction d'une réponse au problème posé explicative et cohérente intégrant les résultats (= je conclus) : la composition du microbiote a une influence sur la prise de poids et l'installation d'une obésité chez la souris.	Trois critères	3
	Deux des trois critères	2
	Un seul des trois critères	1
	Rien à valoriser	0
Second niveau de réponse : exploitation de l'ensemble des résultats ; les souris Ob <sup>3</sup> ayant reçu le microbiote de la jumelle obèse et élevées dans la même cage que des souris ayant reçu le microbiote de la jumelle mince ont beaucoup moins augmenté leur masse grasse (3% environ) que les souris ayant reçu le microbiote de la jumelle obèse Ob <sup>1</sup> isolés des souris Mn <sup>2</sup> , et leur microbiote a évolué pour s'enrichir en bactérie Bacteroidetes ; intégration des notions (issues des ressources et de la mise en situation) : le microbiote provenant de la jumelle mince est plus riche en bactérie Bactéroidetes et que le microbiote de la jumelle obèse ; construction d'une réponse au problème posé explicative et cohérente intégrant les résultats : l'augmentation de la quantité de bactéries Bactéroidetes que les souris Ob <sup>3</sup> ont probablement absorbées en ingérant les selles des souris Mn <sup>3</sup> les a empêchées de devenir obèse : certaines bactéries ont un rôle protecteur contre l'obésité.	Trois critères	3
	Deux des trois critères	2
	Un seul des trois critères	1
	Rien à valoriser	0

**Sources bibliographiques et sitographiques****En français**

- Un article de Pour la Science, du 11 septembre 2013, de Marie-Neige Cordonnier, disponible en ligne : <https://www.pourlascience.fr/sd/microbiologie/des-bacteries-pour-combattre-lobesitenbsp-11735.php>.
- Un autre article de Pour la Science, n°447, Janvier 2015 : L'obésité, la flore intestinale mise en cause, Philippe Gérard, page 34 à 40.

**En anglais**

- R.E. Ley et al, [Human gut microbes associated with obesity](#), nature, vol.444, pages1022–1023,21.09.2006
- R.E. Ley et al, [Obesity alters gut microbial ecology](#), PNAS, 102 (31) 11070-11075, 02.08.2005
- V. K. Ridaura et al., [Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice](#), Science, vol. 341, 1241214, doi : 10.1126/science.1241214, 6 septembre 2013.

Retrouvez éduscol sur

