

S3/ Corps humain et santé

Microorganismes et santé

Chapitre : Microbiote intestinal humain et santé (MAJ 15/1/19)

Chapitre : Microbiote humain et
santé

Notions à construire :

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 évolue en fonction de différents facteurs comme l'alimentation (présence de fibres). 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.

Notions fondamentales : symbiose : hôte et microbiote ; unicité et diversité du microbiote ; habitudes alimentaires et évolution du microbiote ; compétition entre microbes

Démarche:

Comparer la croissance et la multiplication des adipocytes de souris axéniques auxquelles on transfère différents types de microbiotes, dans différentes situations.

En déduire que la prise de poids et l'obésité dépendent aussi du microbiote.

En déduire que l'alimentation modifie le microbiote.

Prérequis: Existence d'un microbiote et en particulier d'un microbiote intestinal

Activités possibles et typologie:

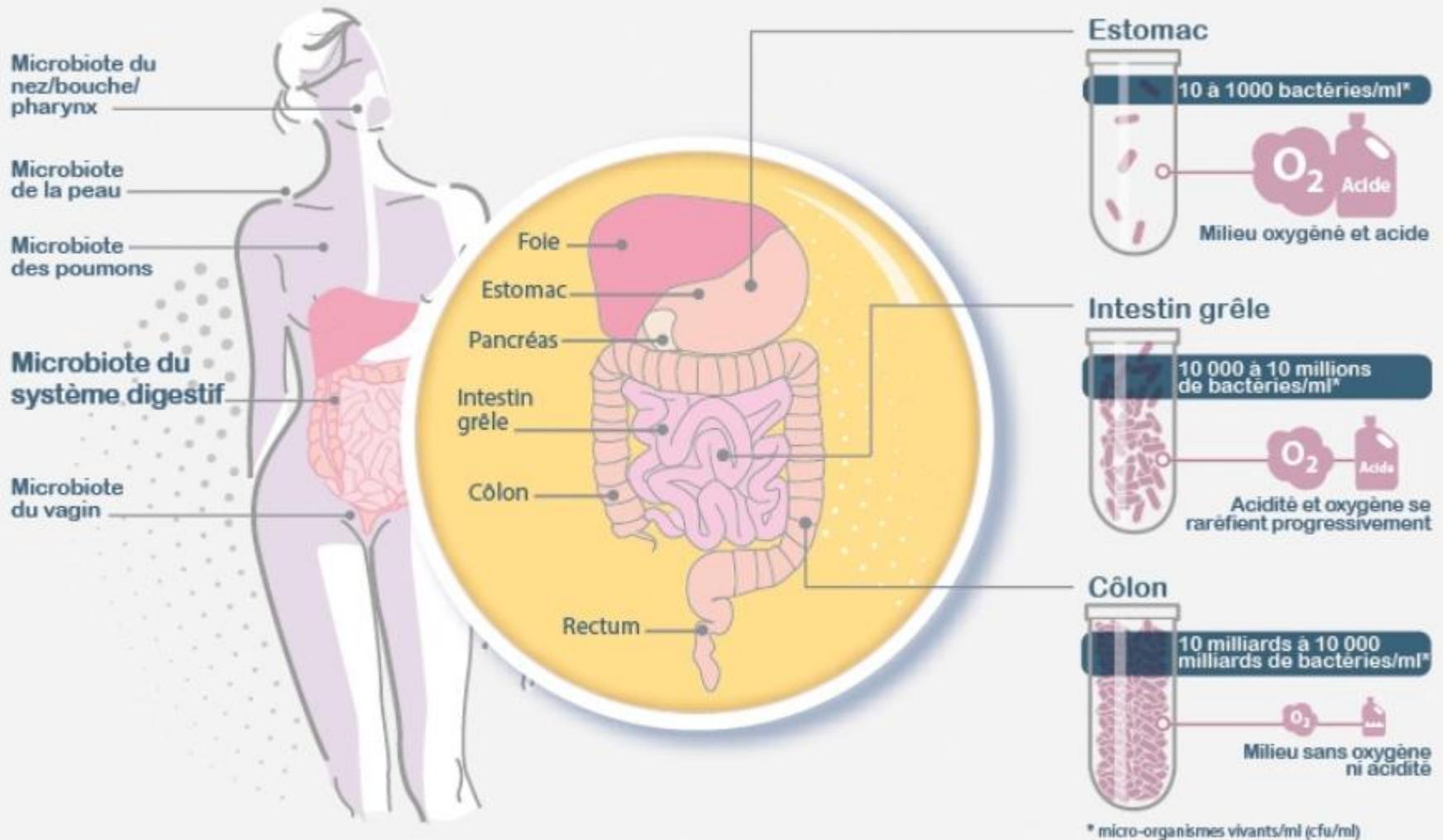
- Exploiter un logiciel de simulation ...
- Exploitation de documentations scientifiques



Le microbiote intestinal est le plus important microbiote du corps.

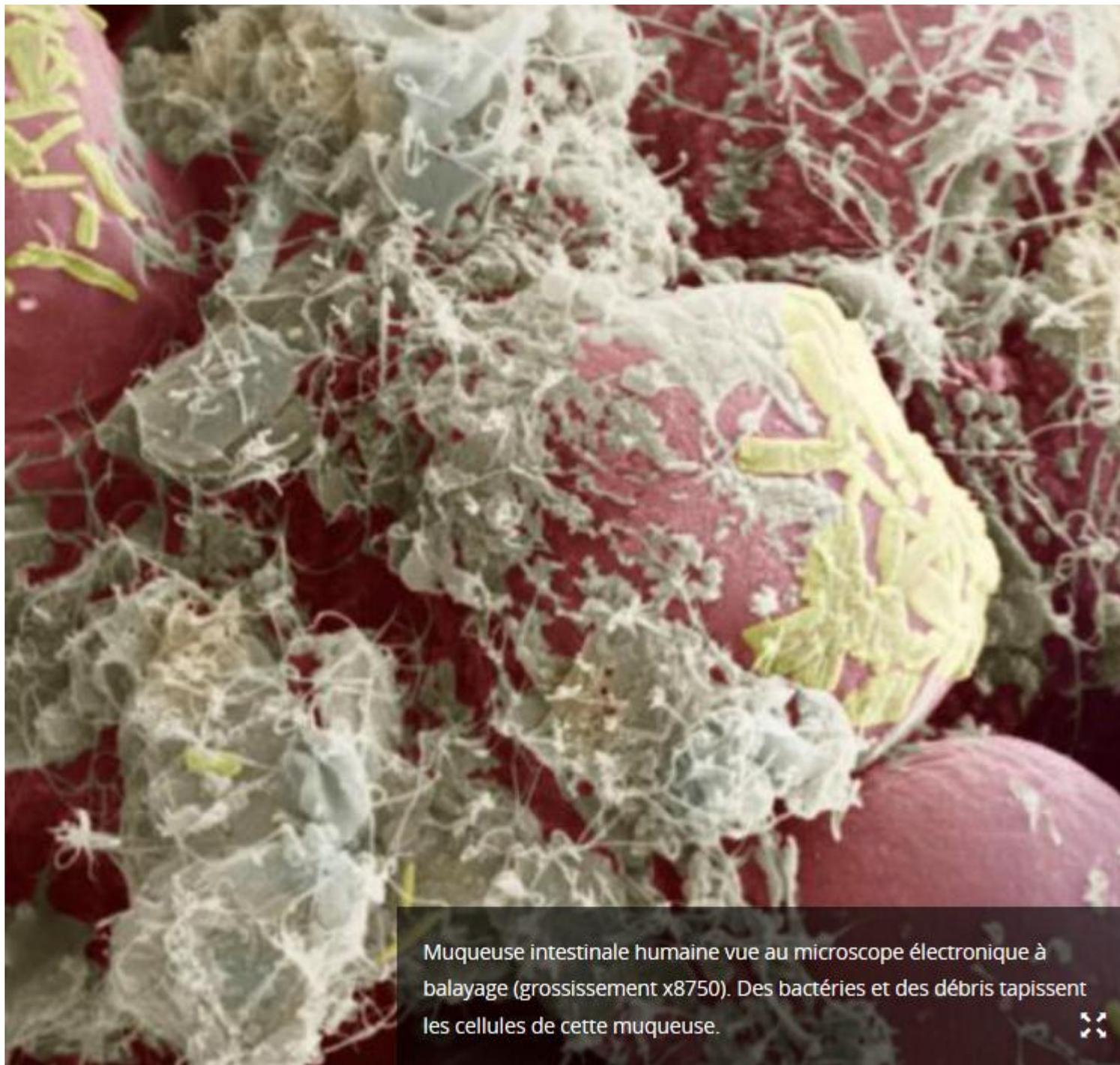
Il colonise les parois de l'estomac et des intestins...

...et se concentre surtout dans le côlon.



PixScience pour l'Inserm

Microbiote intestinal © PixScience pour l'Inserm



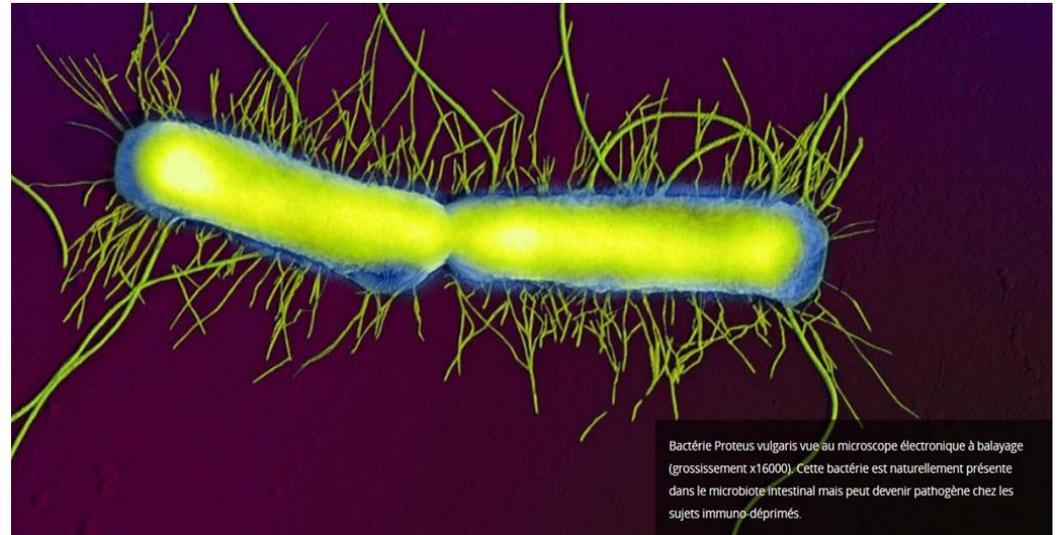
Muqueuse intestinale humaine vue au microscope électronique à balayage (grossissement x8750). Des bactéries et des débris tapissent les cellules de cette muqueuse.



QUELQUES BACTERIES DU MICROBIOTE INTESTITINAL

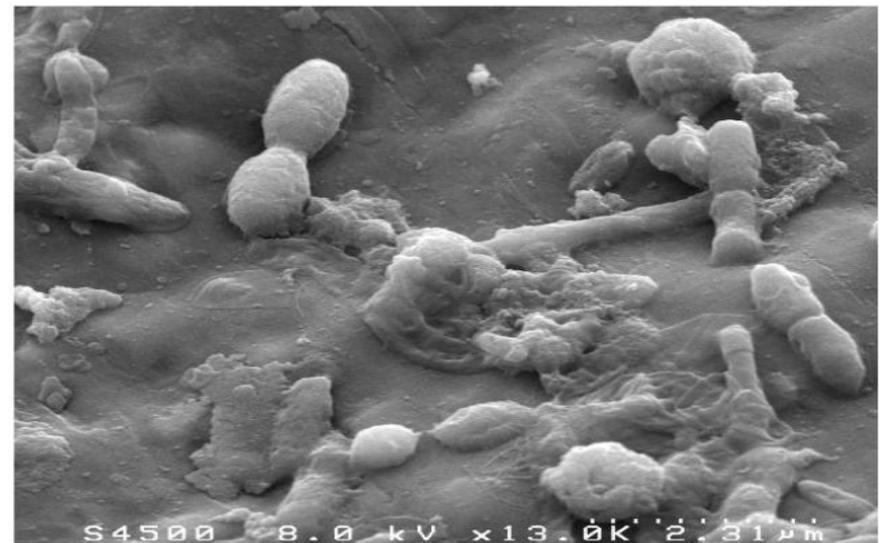


Micrographie électronique à basse température d'un groupe de bactéries E. coli (X10 000) © Photo d'Eric Erbe, colorisation numérique par Christopher Pooley, tous deux de l'USDA, ARS, EMU. Cette image a été publiée par l'Agricultural Research Service, l'agence de recherche du Département de l'Agriculture des Etats-Unis (ID K11077-1).



Bactérie *Proteus vulgaris* vue au microscope électronique à balayage (grossissement x16000). Cette bactérie est naturellement présente dans le microbiote intestinal mais peut devenir pathogène chez les sujets immuno-déprimés.

Microscopie électronique à balayage sur matières fécales humaines



D'après chatel_2012

DES SOEURS JUMELLES MAIS...



©Shutterstock/ollyy

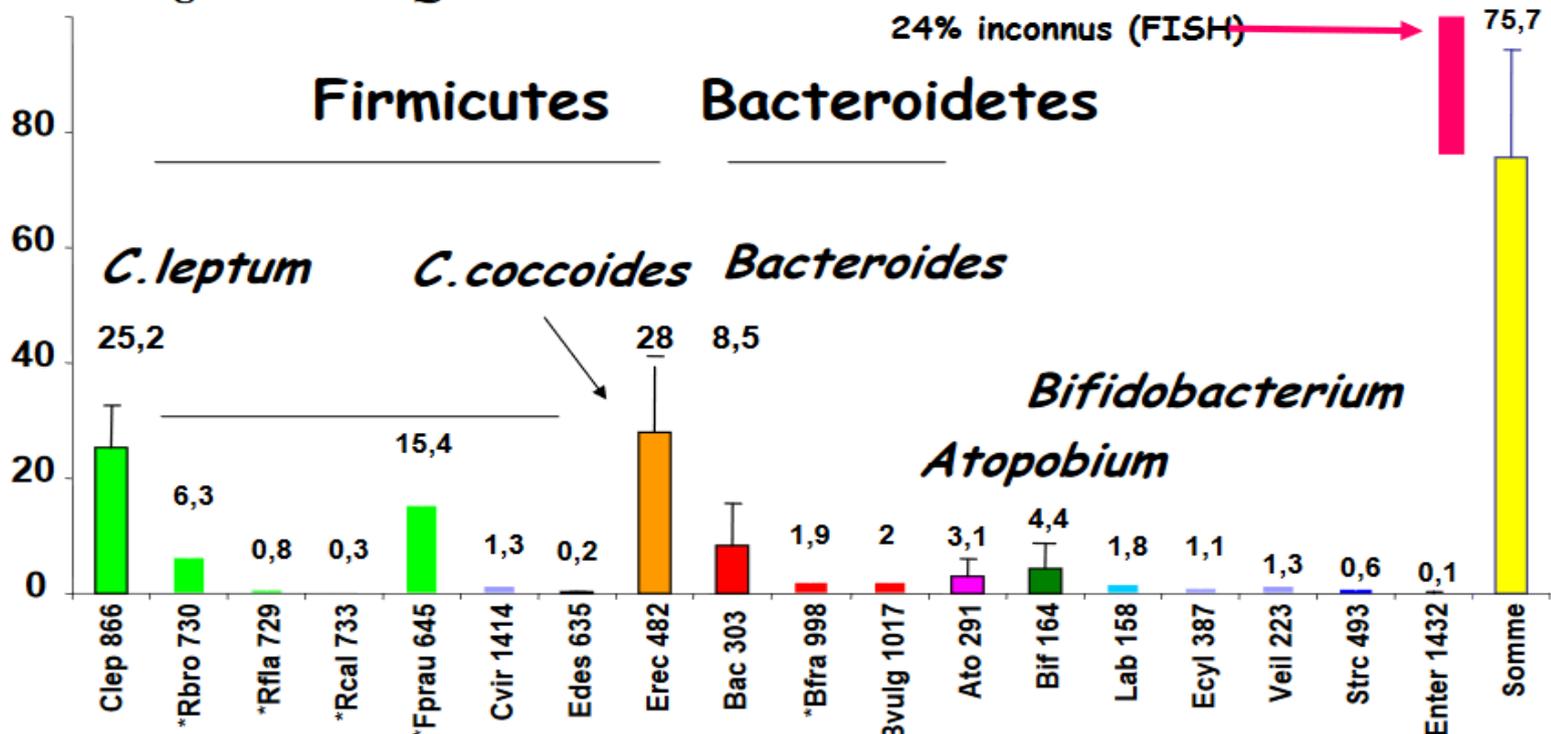
COMMENT EXPLIQUER QUE CHEZ CES
VRAIES JUMELLES L'UNE EST OBÈSE ET
L'AUTRE NON ALORS QUE LEUR RÉGIME
ALIMENTAIRE EST SIMILAIRE ?

Données scientifiques d'après chatel_2012



Microbiote fécal d'adultes Européens (n=91 de France, Danemark, Allemagne, Pays bas et Royaume uni)

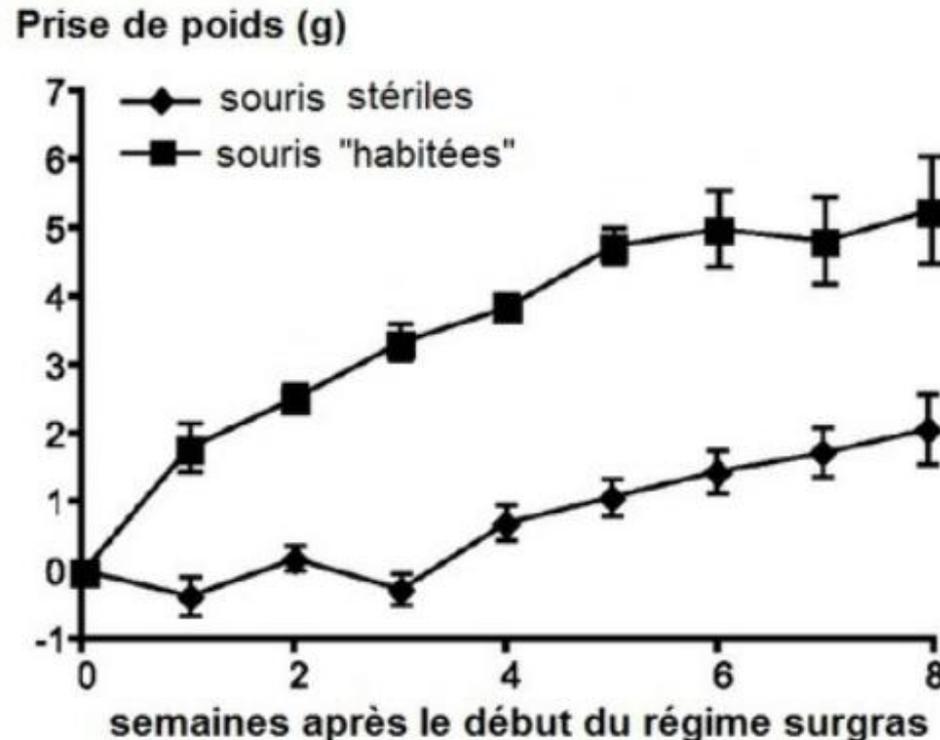
Microbe Diagnostics EU QLKI-2000-0108 C



12 sondes d'hybridation reconnaissent 76% des bactéries détectables
 5 groupes phylogénétiques sont dominants et hautement prévalents
 Chez l'adulte, pas de différence significative entre les pays d'Europe
 étudiés.

Données expérimentales: d'après chatel_2012

La présence
d'un
microbiote
augmente la
prise de
poids



Prise de poids occasionnée par un régime riche en graisses chez des souris stériles (= sans microbiote) et des souris "habitées" (= avec microbiote)

Source : modifié d'après **The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage** (Fredrik Bäckhed, Hao Ding, Ting Wang, Lora V. Hooper, Gou Young Koh, Andras Nagy, Clay F. Semenkovich, and Jeffrey I. Gordon), PNAS novembre 2004

Données scientifiques d'après :<https://www.museum.toulouse.fr/-/le-microbiote-intestinal-un-organe-a-part-entiere>

PAR QUELS PHÉNOMÈNES LE MICROBIOTE EST-IL CAPABLE DE CONTRÔLER LA PRISE DE POIDS ?

(...)Pour répondre à cette question, quelques précisions sur le microbiote sont nécessaires. La grande majorité des bactéries intestinales sont anaérobies strictes, c'est-à-dire qu'elles ne peuvent pas vivre en présence d'oxygène. Dans ces conditions, la fermentation est la principale voie métabolique utilisée par des bactéries à des fins énergétiques. Concrètement, le microbiote intestinal se nourrit de tout ce qui se trouve dans son environnement comme des résidus alimentaires partiellement absorbés, du mucus produit par nos cellules intestinales, des cellules intestinales et même d'autres bactéries mortes. Néanmoins, quantitativement ce sont les fibres alimentaires qui constituent sa principale source énergétique. Ces fibres (principalement contenues dans les céréales, les fruits et les légumes) ne peuvent pas être dégradées par les enzymes digestives de l'hôte et parviennent intactes au contact du microbiote dans le côlon. En d'autres termes, les bactéries se nourrissent essentiellement de ce que l'on mange et il est donc légitime de penser que toute modification de notre régime alimentaire va également modifier notre microbiote intestinal. La fermentation de ces fibres alimentaires par les bactéries aboutit à la production d'acides gras à chaînes courtes qui représentent 5 à 8% de notre apport énergétique quotidien. Cela signifie que les bactéries produisent une quantité d'énergie non négligeable que l'on peut utiliser pour vivre.(...)

Hypothèse : le microbiote des soeurs jumelles est différent et conduit à une prise de poids différente chez l'obèse.

Activité 1 : A partir de l'exploitation des différentes ressources, montrer que la composition du microbiote influence la prise de poids

Ressources à exploiter :

- Logiciel Netbiodyn et sa fiche technique.

Le logiciel netbiodyn.Applet.jar* L'étude du microbiote s'appuie sur l'exploitation d'expériences dont la mise en œuvre est difficilement réalisable au lycée. En recourant à la modélisation, les éléments du microbiote, les cellules de l'organisme, molécules impliqués dans ces expériences peuvent être représentés sous la forme d'entités (agents). En mettant en équation les interactions entre ces entités, il devient possible de simuler les expériences non réalisables en classe. On dispose alors de modèles fonctionnels sur lesquels l'utilisateur peut agir. On peut ainsi mettre en évidence quelques propriétés et interactions entre le microbiote et l'organisme.

- Modèle 1 : souris axéniques, alimentation équilibrée, transfert de microbiote d'une soeur obèse et d'une soeur mince. MODELE PROPOSE PAR L'IFE ENS LYON (ife.ens-lyon.fr)
- Documentation scientifique : le microbiote comparé d'une personne mince et obèse, le tissu adipeux, l'obésité dans le

Expérience de référence	nom du modèle à exploiter permettant de simuler l'expérience de référence	présentation des entités utilisées dans le modèle
Mesure de la multiplication des adipocytes chez une souris axénique à qui l'on transfère un microbiote d'une personne mince ou d'une personne obèse.	retouche_transfert_microbiote.nbd	firmicutes : famille de bactéries bactéroïdètes : autre famille de bactéries x : élément énergétique tiré de l'alimentation qui permet la multiplication des adipocytes adipocytes : cellules constituant le tissu adipeux (=graisse) A l'ouverture du modèle, une souris et son intestin stérile apparaissent.

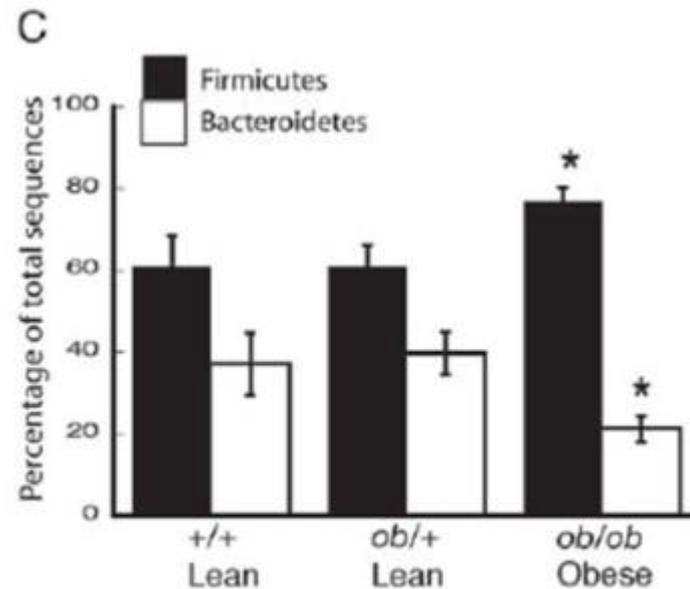
A l'ouverture du modèle, une souris et son intestin stérile apparaissent.

Aide à l'analyse de l'expérience :

Mesure à réaliser :

**Document à
simplifier pour
les élèves**

Données sur la composition du microbiote de souris minces ou obèses



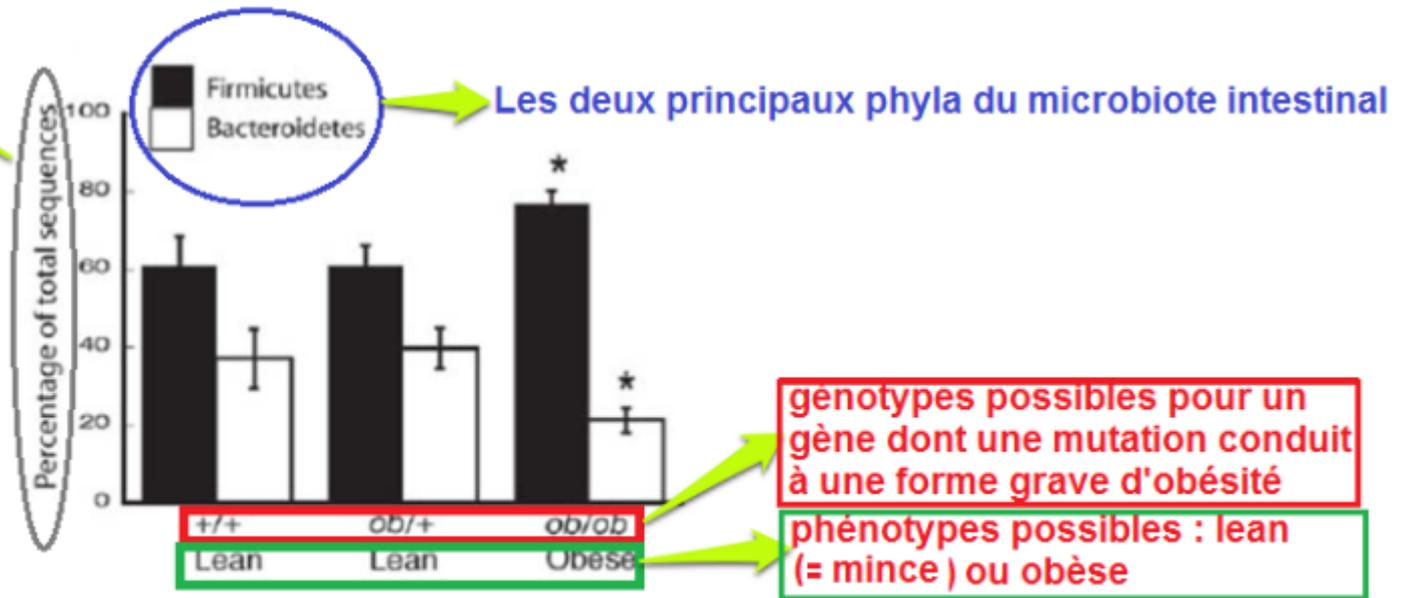
Analyse de 5088 séquences de gènes de 16S rRNA du microbiote de souris mince, mince ob et ob/ob

Source : article de Jean-Marc Chatel (INRA) "[Le microbiote intestinal humain et son impact sur la santé](#)", page 43.

**Chez la souris mince le rapport firmicutes/ bactéroïdetes est de 6/4
Chez la souris obèse il est de 8/2**

UNE AIDE À LA COMPREHENSION DE CE DOCUMENT 3, À DESTINATION DES ELEVES

Mesure de la fréquence des séquences spécifiques de tel ou tel phylum, traduisant la présence plus ou moins abondante des Firmicutes ou des Bactéroïdètes dans le microbiote étudié



Analyse de 5088 séquences de **gènes de 16S rRNA du microbiote** de souris mince, mince ob et ob/ob

gènes possédés par TOUTES les bactéries, mais dont une partie de la séquence varie d'un phylum à un autre

Documentation scientifique : les adipocytes

<https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-adipocyte-86/>

Un adipocyte est une cellule de stockage de la graisse.

Structure des adipocytes

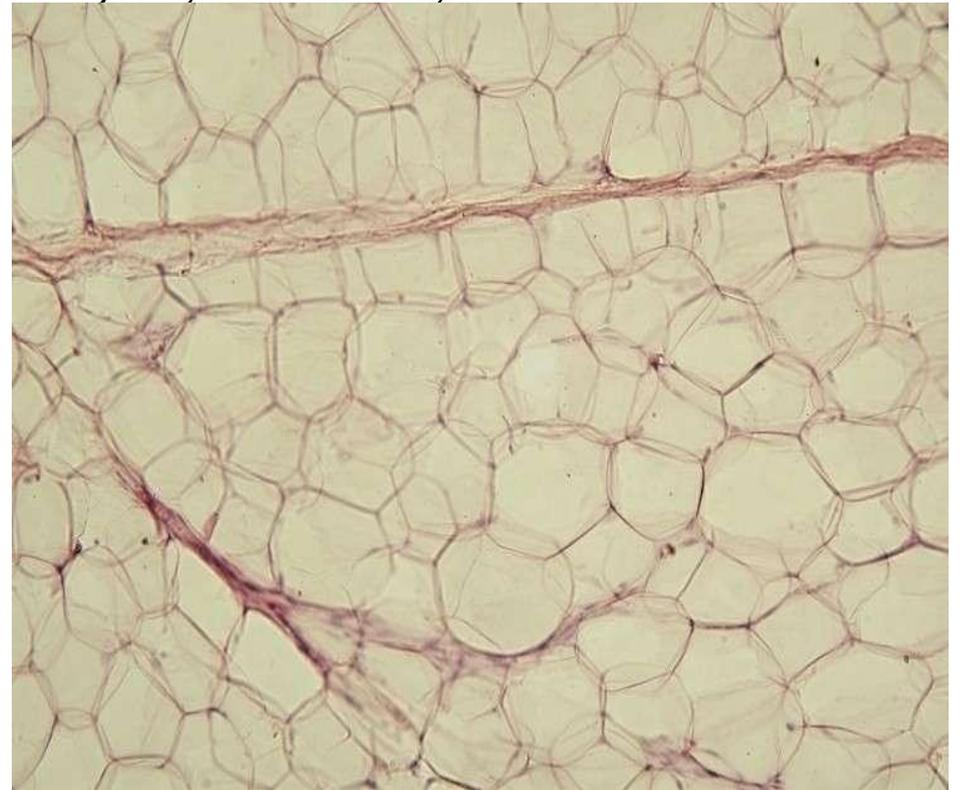
Ces cellules possèdent une morphologie ronde, jusqu'à 150 micromètres de diamètre.

Rôle des adipocytes

Ils ont pour rôle d'accumuler l'énergie sous forme de graisses de type triglycérides. Ils peuvent synthétiser les triglycérides à partir d'acides gras et de glycérol, mais aussi les excréter quand l'organisme doit piocher dans ses réserves. Le nombre d'adipocytes augmente jusqu'à l'adolescence où il devient constant. En cas de prise de poids, les adipocytes vont d'abord prendre du volume avant de se multiplier si la prise de poids est conséquente. En revanche, le nombre d'adipocytes ne diminue pas en cas de perte de poids, ce qui facilite la reprise de poids.

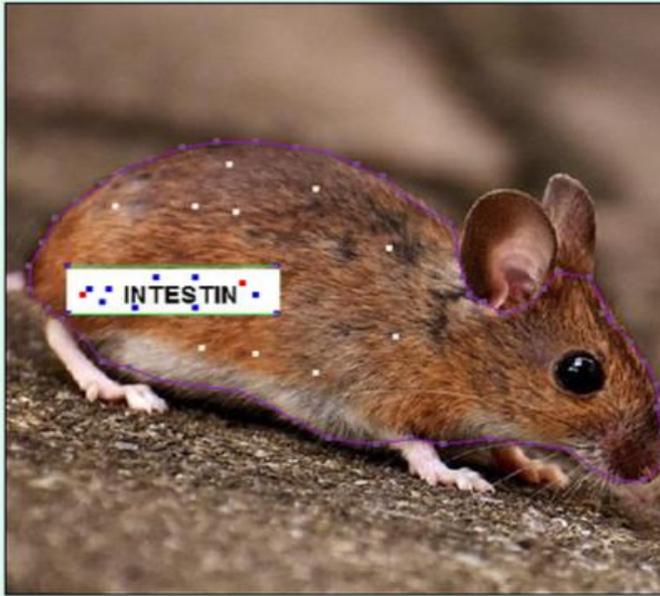
Le tissu adipeux est constitué d'adipocytes.

© Reytan, Wikimedia, GFDL 1.2



On aura donc deux sortes de situations initiales, avec pour seul paramètre variable le ratio entre les Firmicutes et les Bacteroidetes dans la composition du microbiote transféré :

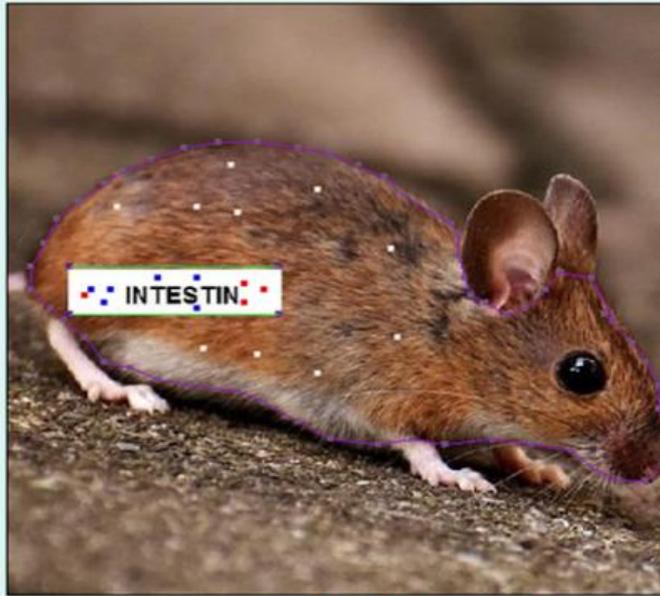
Situation à $t=0$ dans le cas du **transfert d'un microbiote de souris obèse** à une souris sans microbiote :



situation initiale avec peu d'adipocytes (10)
proportion de bactéries mimant le microbiote d'une souris obèse



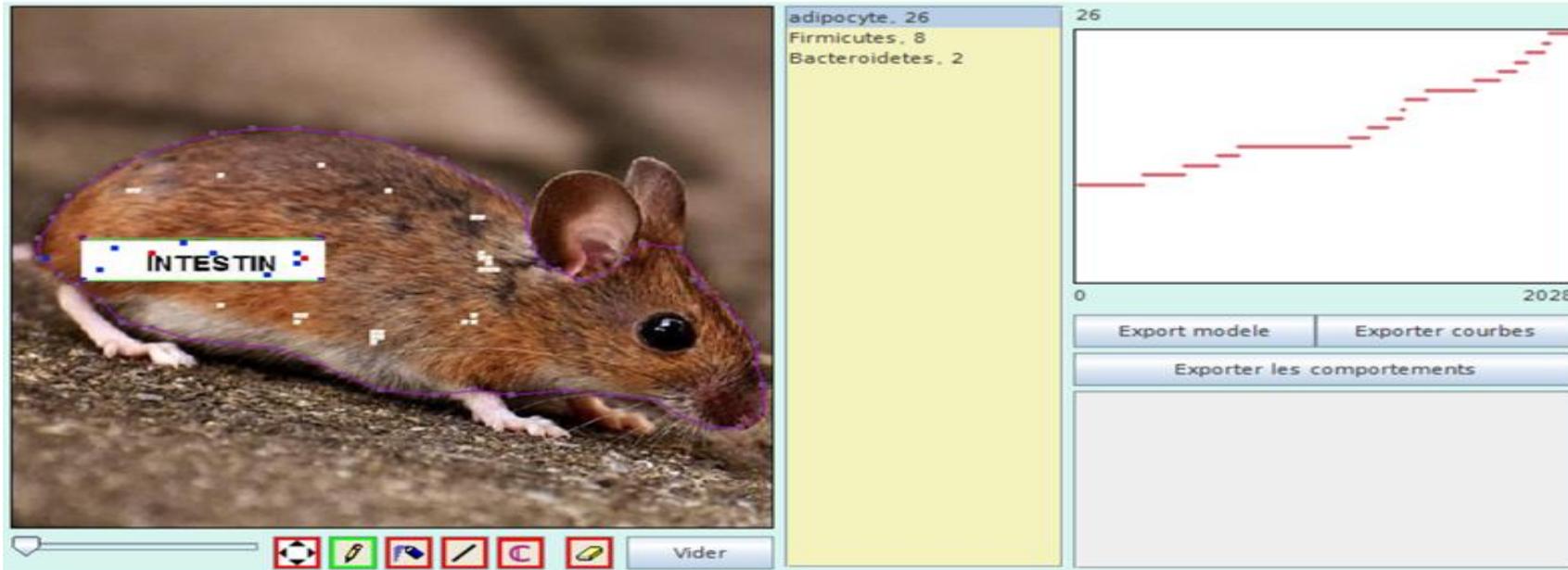
Situation à $t=0$ dans le cas du **transfert d'un microbiote de souris mince** à une souris sans microbiote :



situation initiale avec peu d'adipocytes (10)
proportion de bactéries mimant le microbiote d'une souris mince

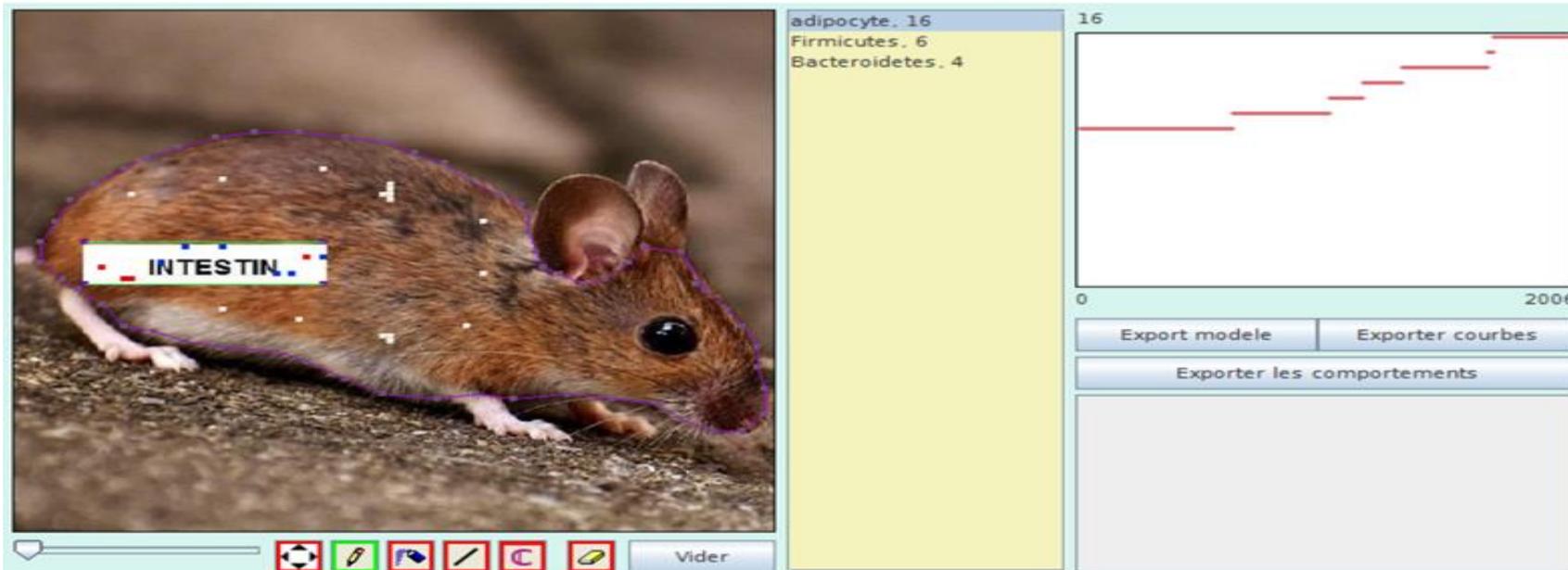


Un exemple de résultat au bout de t=2000 tics dans le cas où le donneur de microbiote est une souris obèse :



Selon notre modèle retouché, chez une souris dont l'intestin est colonisé par un microbiote provenant d'une souris obèse, le nombre d'adipocytes est passé de 10 à 26.

Un exemple de résultat au bout de t=2000 tics dans le cas où le donneur de microbiote est une souris mince :



Selon notre modèle retouché, chez une souris dont l'intestin est colonisé par un microbiote provenant d'une souris mince, le nombre d'adipocytes est passé de 10 à 16.

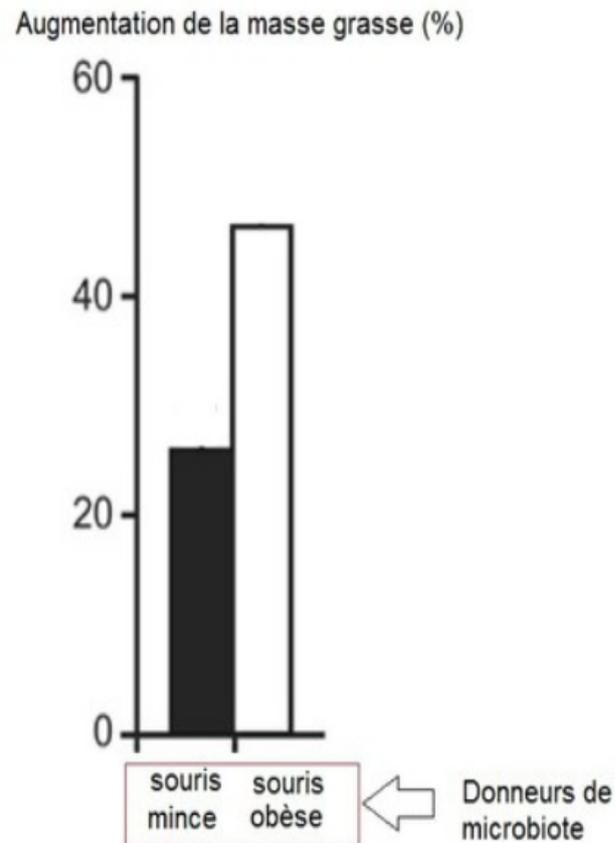
Conclusion activité 1

La présence d'un microbiote augmente la prise de poids.

Les deux types de souris axéniques transférées grossissent, mais les souris axéniques ayant reçu le microbiote d'une souris obèse grossissent plus que celles ayant reçu le microbiote d'une souris mince.

Rappel notion programme : La composition en microorganismes et la diversité du microbiote influence la prise de poids, il intervient dans certaines pathologies (obésité par exemple) et est donc indicateur de santé.

Pour aller plus loin: Calcul de l'engraissement de la souris obèse par rapport à la souris mince: les résultats obtenus lors des simulations correspondent-ils aux résultats expérimentaux ci-dessous?



Taux d'augmentation de la masse grasse de souris initialement sans microbiote après 2 semaines de colonisation par un microbiote provenant de souris minces ou obèses

Premier niveau de réponse:

Oui car la masse et le nombre d'adipocytes des souris avec microbiote d'obèse augmentent plus que celle des souris avec microbiote de mince.

Mais...

Deuxième niveau de réponse:

Si on calcule le rapport d'augmentation de masse expérimental: $47/26=1,8$ comparé au rapport de l'augmentation du nombre d'adipocytes du modèle: $16/6=2,7$, les valeurs sont différentes!

Possibilité de faire critiquer le modèle par les élèves, voire de l'améliorer: il est imparfait...

Possibilité de faire évoluer le modèle: jouer sur la probabilité de rencontre entre x et les adipocytes.

(Les résultats obtenus avec le modèle varieront d'un élève à l'autre selon où ils auront placé les entités par rapport aux adipocytes.)

Activité 2 : A partir de l'exploitation du modèle et de la documentation scientifique, proposer des pistes thérapeutiques pour venir en aide aux obèses.

- Logiciel Netbiodyn
- Des modèles à exploiter : souris habitées, alimentation grasse ou alimentation équilibrée, transfert de microbiote d'obèse ou de mince.
- Documentation scientifique : PLS 2012 des bactéries pour combattre l'obésité ?
- Extrait de PLS Septembre 2012

(...)les biologistes ont fait cohabiter de nouvelles souris portant chacune le microbiote d'une des jumelles. En groupe, les souris ont l'habitude de manger les matières fécales de leurs congénères et, par conséquent, d'ingérer leur microbiote. La cohabitation débutait dès la stabilisation de leur flore intestinale, cinq jours après l'inoculation des microbiotes humains. (...)

Expériences de référence

nom du modèle à exploiter permettant de simuler l'expérience de référence

présentation des entités utilisées dans le modèle

Mesure de la multiplication des adipocytes chez une souris habitée par microbiote d'obèse à qui on transfère un microbiote de mince. Les souris ont un régime équilibré ou un régime gras.

souris_habitée_obèse_transfert_microbiote_mince.nbd

Firmicutes_obèse : Firmicutes d'obèse
Bactéroïdes_obèse : Bacteroidetes d'obèse
Firm_mince_trans : Firmicutes de mince transféré
Bact_mince_trans : Bactéroïdetes de mince transféré

Modèle construit à partir du modèle de l'IFE :

"retouche_transfert_microbiote.nbd"

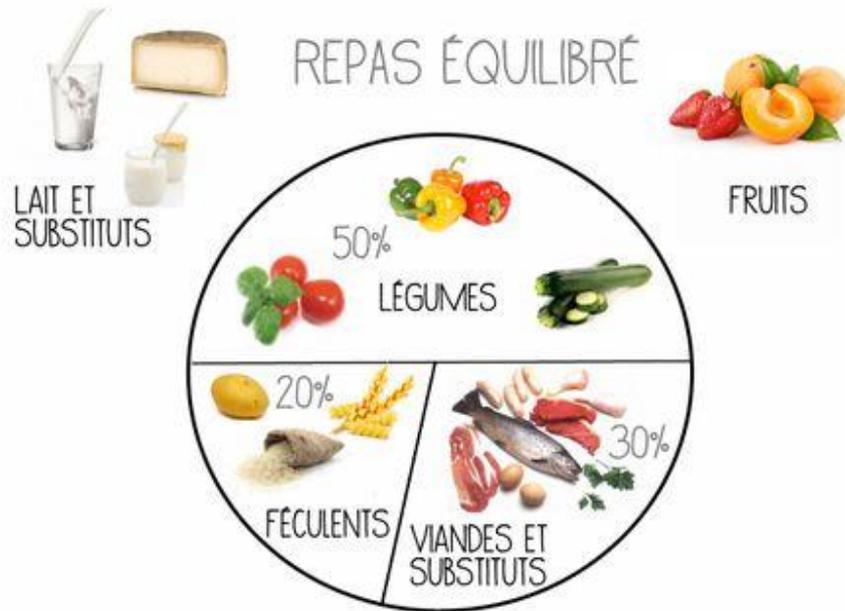
Aide à l'analyse de l'expérience :

Mesure à réaliser :

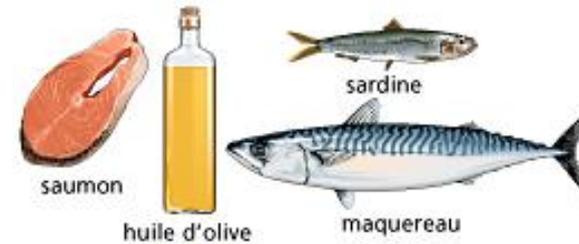
variable : alimentation

témoin : obèse qui a un régime gras

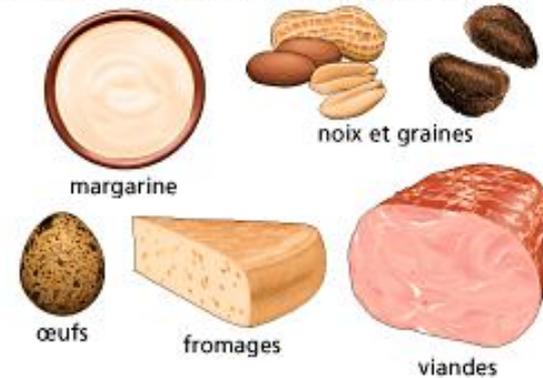
Alimentation équilibrée ou riche en graisse



Sources recommandées de lipides

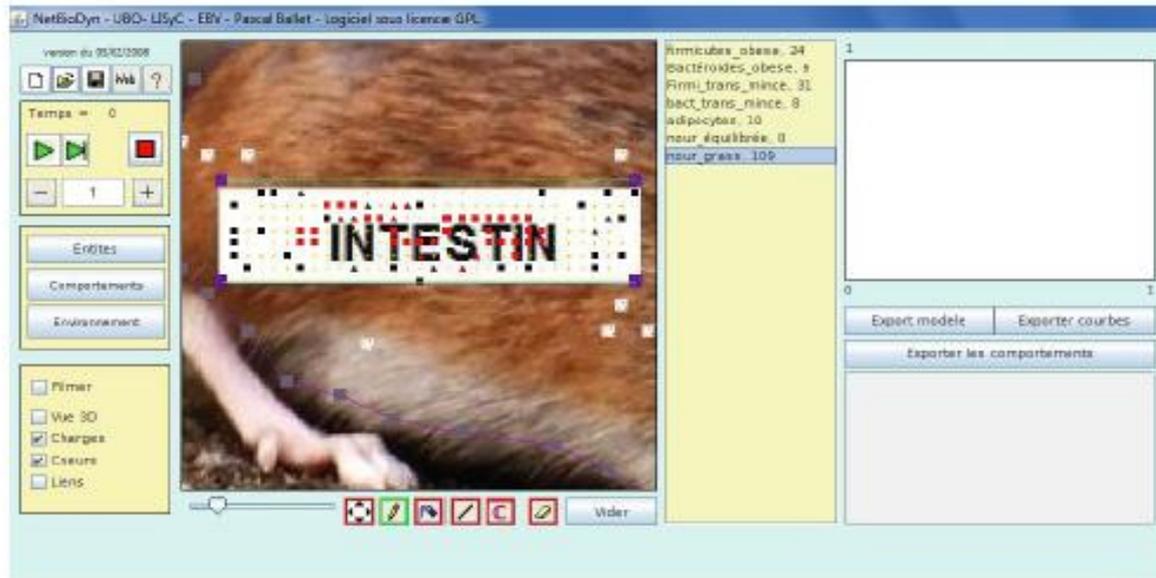


Sources de lipides à consommer avec modération



Transfert de microbiote mince chez souris à microbiote obèse avec régime gras

A l'ouverture du modèle / il faut supprimer le microbiote mince à l'ouverture

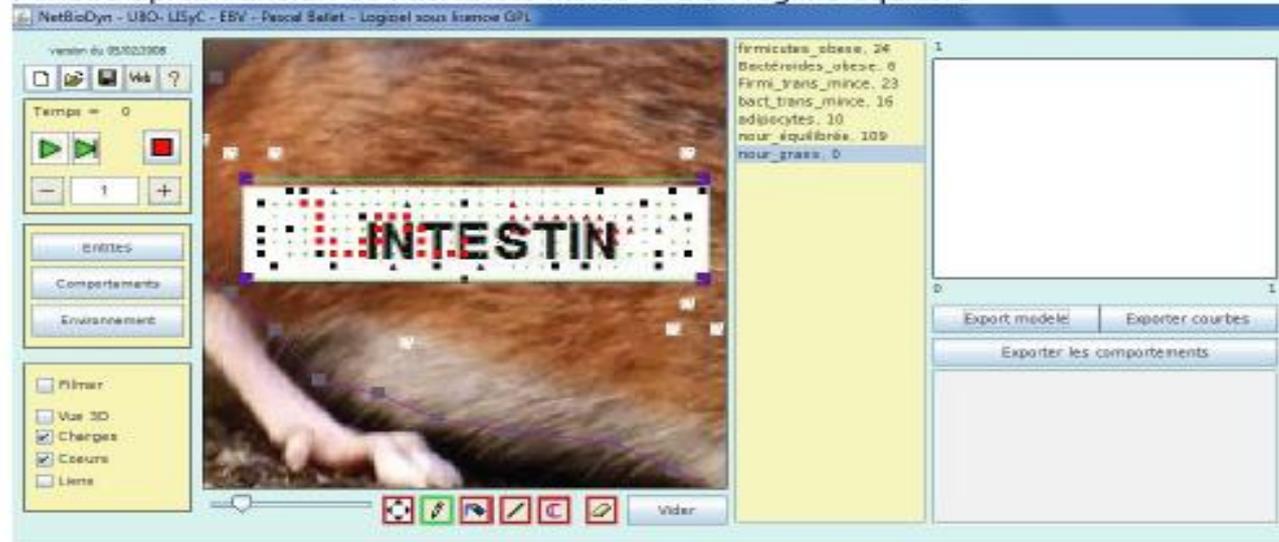


Après 2029 tics, les adipocytes se sont multipliés, la population de microbiote mince disparaît

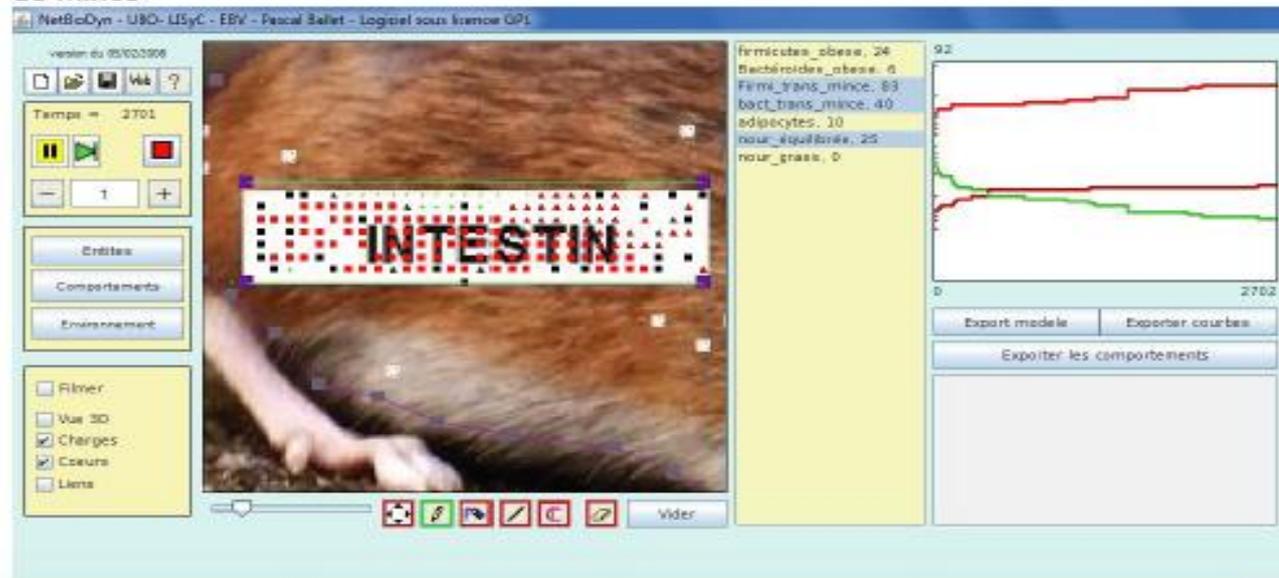


Suite Modèle pour simuler expérimentation 2 : Transfert de microbiote de mince chez souris à microbiote obèse, régime équilibré

Fenêtre après transfert de microbiote mince et d'un régime équilibré



Fenêtre après 2700 tics : pas de multiplication des adipocytes, colonisation du microbiote de mince



CONCLUSION DE L'ETUDE DU MODELE

Le modèle montre que le microbiote d'une souris mince colonise l'intestin d'une souris à microbiote obèse à condition de recevoir un régime équilibré.

RÉPONSE À L'ACTIVITÉ 2

On peut envisager de transférer le microbiote d'un individu mince à une personne obèse en lui faisant suivre un régime équilibré pour l'aider à perdre du poids.

RAPPEL NOTION : la modulation du microbiote ouvre des pistes de traitement dans certains cas de maladies. Compétition entre microbes.

AUTRE ACTIVITE POSSIBLE:

Activité 3 : on veut montrer qu'un microbiote de mince chez un mince protège de l'obésité et "l'emporte" sur un microbiote d'obèse.

- Logiciel Netbiodyn
- Un modèle à exploiter : souris minces habitées, transfert de microbiote d'obèse, alimentation grasse ou alimentation équilibrée

Expériences de référence	nom du modèle à exploiter permettant de simuler l'expérience de référence	présentation des entités utilisées dans le modèle
Mesure de la multiplication des adipocytes chez une souris habitée par microbiote de mince à qui on transfère un microbiote d'obèse. Les souris ont un régime équilibré ou un régime gras.	<u>souris-habitee-mince_transfert_microbiote_obese.nbd</u>	<u>Firmicutes_obese_trans</u> : <u>Bacteroides_obese_trans</u> : <u>Firm_mince</u> : 6 <u>Bacteroidetes_mince</u> : 4

Aide à l'analyse de l'expérience :
Mesure à réaliser : ?
variable : ? alimentation
témoin : ?

Modèle construit à partir du modèle de l'IFE :

"retouche_transfert_microbiote.nbd"

Conclusion activité 3

Quel que soit le régime alimentaire, la souris ne grossit pas et le microbiote d'obèse ne colonise pas le mince.

RAPPEL NOTION : *(NOTIONS FONDAMENTALES : COMPÉTITION ENTRE MICROBES)*

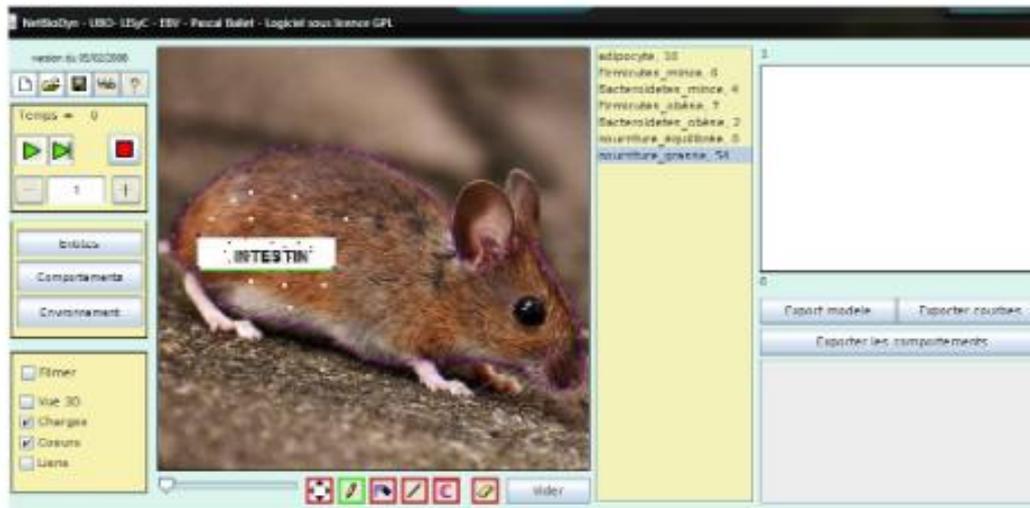
Etat de la fenêtre à l'ouverture du modèle avec une nourriture équilibrée



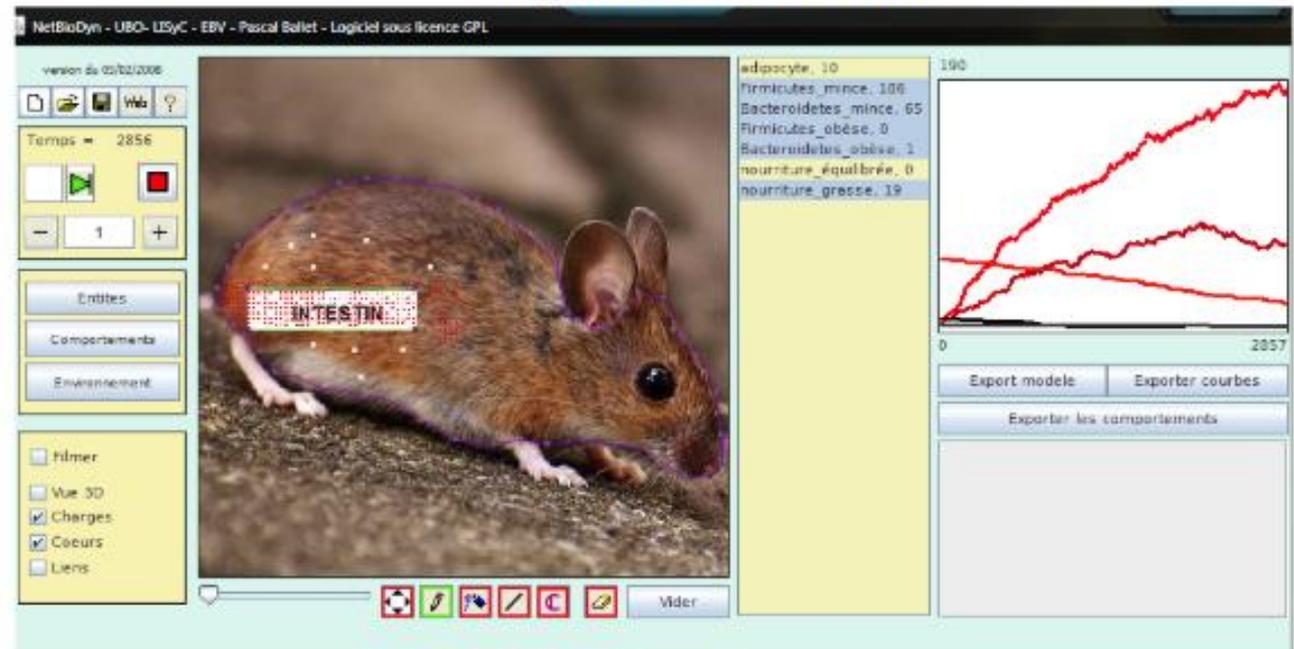
Après 4636 tics, la flore d'obèse a disparu, la flore de mince a colonisé.



mince recevant flore obèse et nourriture grasse



Après 2856 tics, la flore d'obèse a disparu,
pas de croissance des adipocytes,
disparition de la flore d'obèse



Document et ressources

Logiciel Biodyn - Fonctionnalités utiles pour faire tourner un modèle

INTERFACE de Biodyn

NetBioDyn - UBO- LISyC - EBV - Pascal Ballet - Logiciel sous licence GPL

version du 05/02/2008

Temps = 0

Entités

Comportements

Environnement

Panel

LT, 0
T4infecté, 0
T4noninfecté, 0

Fenêtre d'affichage des résultats de la simulation, sous la forme de tracés de type nombre d'exemplaire de l'entité $x = f(\text{temps})$.
Touche "Ctrl" en cliquant dans le panel pour faire afficher simultanément les variations de plusieurs entités

Export modèle | Exporter courbes

Exporter les comportements

Environnement = espace dans lequel vont interagir les entités

Outils pour disposer les acteurs de la simulation

Outils pour lancer la simulation

"Panel" = liste et effectifs des différents entités participant à la simulation
(seules les entités "déclarées" apparaissent dans le panel)

"Environnement" = espace dans lequel vont interagir les entités

Ouvrir un modèle		Le modèle à ouvrir est un fichier de type « .nbd »
Disposer les acteurs de la simulation (=placer les entités souhaitées dans l'environnement)		Disposer les acteurs de manière unitaire avec le crayon
		Disposer les acteurs par groupe avec le spray
		Gommer une entité précise
	Vider	Vider l'environnement
Lancer la simulation		Appuyer sur le bouton « play » Faire si nécessaire une pause pendant la simulation L'arrêt ramène à la situation initiale + et - accélère ou ralentit la simulation

Autres activités possibles :

- Calculer la quantité de bactéries présentes dans le colon d'un individu par rapport à son nombre de cellules (Nombre de cellules du corps humain: 10^{13})
- calculer la taille des bactéries du microbiote/ comparer aux cellules eucaryotes (échelles de grandeurs...)
- Mettre en relation la structure des entérocytes et leur rôle dans l'absorption intestinale, adipocytes (cellules spécialisées)

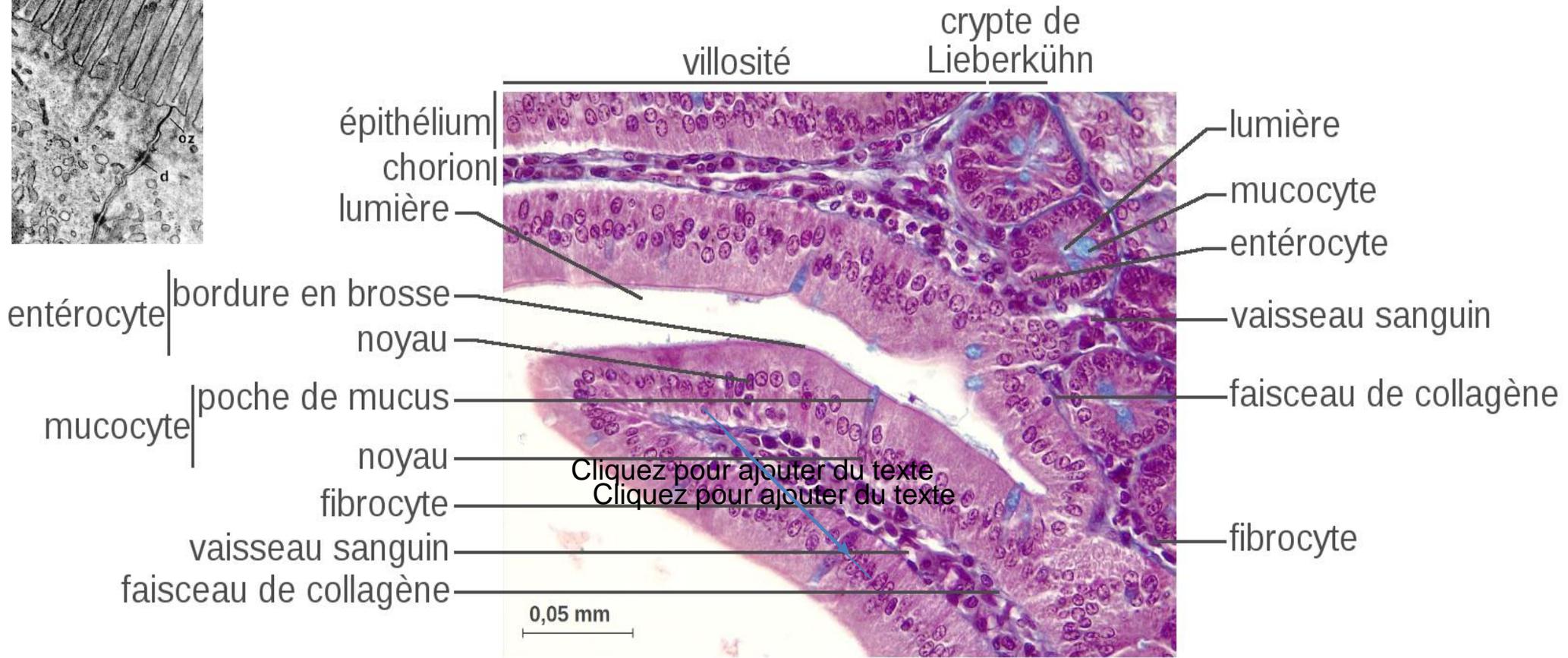
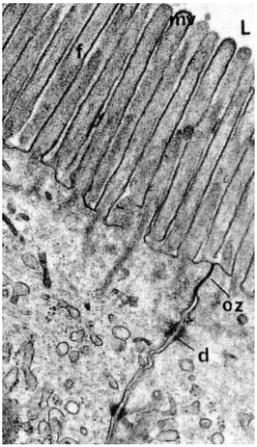
RESSOURCE

<https://codexvirtualis.fr/codex/semaine-28-2017>

Intestin grêle rat duodenum



X



Document et ressources complémentaires

Vidéo: <https://youtu.be/chQtQnLRXVg>

Vidéo: <https://www.reseau-canope.fr/corpus/video/le-microbiote-intestinal-225.html>

Sitographie

<https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>

<https://www.pourlascience.fr/sd/microbiologie/des-bacteries-pour-combattre-lobesitenbsp-11735.php>

<http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/virus-et-immunité/le-microbiote/pdf/chatel-2012.pdf>

<https://lejournald.cnrs.fr/articles/microbiote-des-bacteries-qui-nous-veulent-du-bien>

<https://www.museum.toulouse.fr/-/le-microbiote-intestinal-un-organe-a-part-entiere>



Autre piste : le microbiote de la peau

Possibilité de créer un modèle plus simple montrant l'influence d'un savon antiseptique type bétadine ou d'un traitement antibiotique sur le microbiote naturel de la peau et le développement d'une bactérie opportuniste (ex du staphylocopque doré) provoquant un impétigo (fréquent chez l'enfant), dermatite.

Ressources :

<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/staphylocoque>

<https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-512/Le-microbiote-cutane-le-poids-lourd-sort-de-l-ombre>

