

Durée conseillée : 1,5 h

Situation de l'activité dans les programmes :

2nd	<ul style="list-style-type: none">• Les interactions entre hôte et microbiote jouent un rôle essentiel pour le maintien de la santé et du bien-être de l'hôte. La composition en microorganismes et la diversité du microbiote sont des indicateurs de santé.• Le microbiote évolue en fonction de différents facteurs comme les traitements antibiotiques.• Le microbiote intestinal a un rôle indispensable dans l'immunité. Certaines bactéries ont des propriétés anti-inflammatoires.• Certains microorganismes normalement bénins du microbiote peuvent devenir pathogènes pour l'organisme notamment en cas d'affaiblissement du système immunitaire.• Notions fondamentales : symbiose ; hôte et microbiote ; unicité et diversité du microbiote ; compétition entre microbes.
-----	---

Bulletin officiel spécial du 22/01/2019

Prérequis : Le microbiote humain représente l'ensemble des microorganismes qui vit sur et dans le corps humain. Habitudes alimentaires et évolution du microbiote ; microbiote maternel et construction de la symbiose hôte-microbiote ;

Le microbiote se met en place dès la naissance et évolue en fonction de différents facteurs comme l'alimentation (présence de fibres). Le microbiote intestinal a un rôle indispensable dans la digestion. 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.

Les interactions entre hôte et microbiote jouent un rôle essentiel pour le maintien de la santé et du bien-être de l'hôte. La composition en microorganismes et la diversité du microbiote sont des indicateurs de santé.

Modalités d'organisation du travail des élèves : travail par binôme.

Description de l'activité avec le rôle de l'élève :

Réalisation d'une modélisation numérique permettant de comparer le nombre de bactéries résistantes en fonction de la présence d'autres bactéries et de l'utilisation des antibiotiques. Comprendre le rôle du microbiote dans le maintien de la santé.

Type de production attendue par l'élève : tableau et texte argumenté.

Compétences :

- Interpréter des résultats et en tirer des conclusions.
- Communiquer sur ses démarches, ses résultats et ses choix, en argumentant.
- Utiliser des outils numériques.
- Comprendre qu'un effet peut avoir plusieurs causes.
- Comprendre les responsabilités individuelle et collective en matière de santé.

Articles et sites de référence :

- Ces bactéries qui nous gouvernent, Pour la science, janvier 2015
- Le paradoxe du microbiote, Pour la science, dossier N°95 / avril-juin 2017
- Effet de barrière du microbiote : symbiose et antibiose, Philippe Sansonetti, Collège de France, 06 décembre 2017
- Targeted Restoration of the Intestinal Microbiota with a Simple, Defined Bacteriotherapy Resolves Relapsing *Clostridium difficile* Disease in Mice, Lawley TD, 2012
- Expérimental Shigella infections v. stuies in germ-free, S. FORMAL, 1961
- The gut microbiome shapes intestinal immune responses during health and disease, June L. Round and Sarkis K. Mazmanian, 2014

Activité : des antibiotiques déclenchent une maladie

Compétences

Réaliser une modélisation
Raisonner

Certains patients hospitalisés et recevant un traitement d'antibiotiques développent des lésions dans l'épithélium de leur intestin. Cette maladie, appelée la colite des antibiotiques, n'apparaît que chez les patients ayant reçu un traitement antibiotique. Les colites peuvent être mortelles et s'avèrent difficiles à soigner puisque les antibiotiques semblent déclencher la maladie.

On cherche à comprendre l'origine des colites afin de déterminer comment soigner les patients.



A l'aide des documents et de vos observations, **expliquer** l'apparition de colites suite à la prise d'antibiotiques.

Votre réponse comportera un tableau comparant les populations de bactéries en fonction de l'utilisation des antibiotiques.

Document 1 : analyse bactérienne des patients atteints de colites

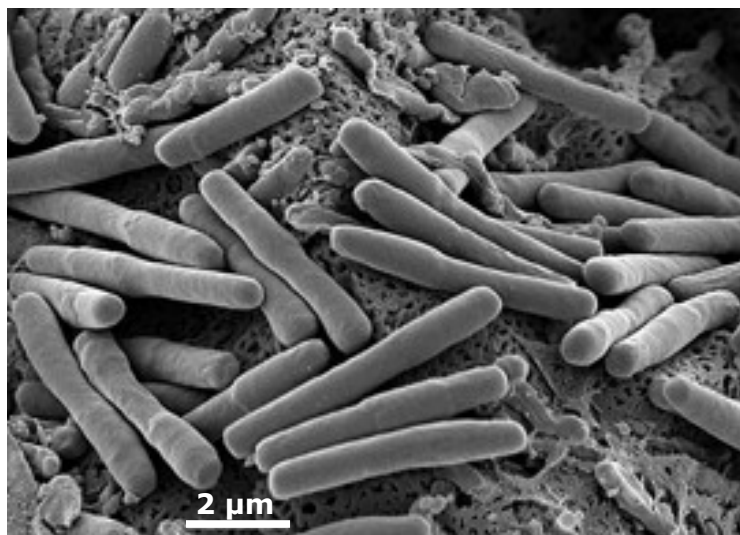
Le microbiote intestinal contient 100 000 milliards de bactéries appartenant à des milliers d'espèces.

Parmi ces bactéries, les prélèvements intestinaux des patients révèlent la présence de millions de bactéries *Clostridium difficile* au niveau des lésions intestinales.

Ces bactéries ne sont pas sensibles aux antibiotiques utilisés.

	individus sains	patients atteints de colites
nombre de <i>Clostridium difficile</i>	100 / g	100 000 000 / g

Observation de *Clostridium difficile* au microscope électronique :



Document 2 : la relation symbiotique entre l'hôte et son microbiote

Les intestins sont des milieux de vie très particuliers pour les bactéries qui doivent se nourrir de ce que leurs hôtes avalent, disposent de peu voire pas d'oxygène, et doivent supporter un milieu basique de pH 7,2 à 8,5.

Les bactéries des microbiotes sont adaptées à ces conditions et profitent des ressources que leurs hôtes leur apportent pour se développer et se multiplier. De nombreuses espèces sont très difficiles à cultiver tant l'environnement intestinal leur est indispensable.

L'hôte tire également des bénéfices de cette symbiose en récupérant par exemple des vitamines B et K et des acides gras produits par les bactéries et qui lui sont indispensables pour vivre.

Document 3 : la compétition pour l'accès aux ressources

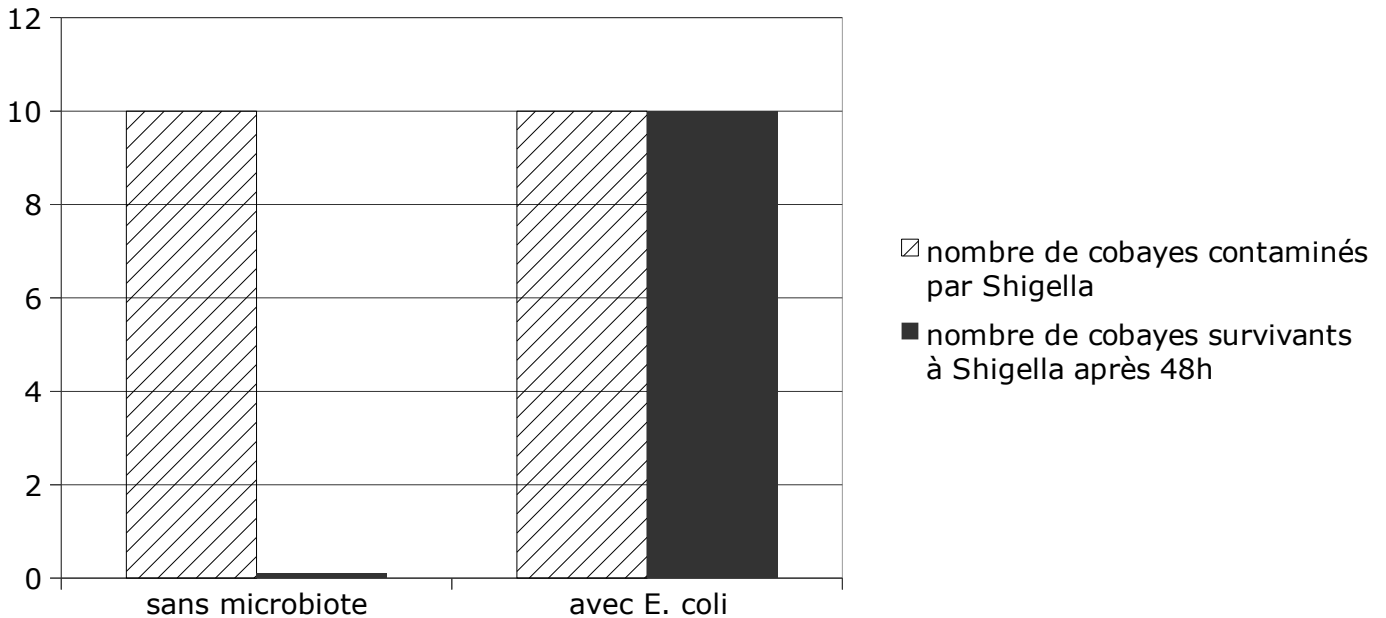
Des espèces de bactéries ayant des liens de parenté proches ont souvent des besoins similaires pour vivre et se développer (par exemple un même taux d'oxygénation). Certaines ressources, comme les vitamines B12 et le fer, sont rares dans les intestins et les bactéries qui y vivent sont en compétition pour pouvoir les utiliser.

Document 4 : une expérience sur le microbiote des cobayes

En 1961, Samuel Flomal testa la résistance de cobayes à une espèce de bactéries mortelles, *Shigella flexneri*, en fonction du microbiote intestinal.

Il priva dès la naissance des cobayes de microbiote intestinal (animaux axéniques). Puis, sur les 20 animaux, il contamina 10 cobayes avec des bactéries *Escherichia coli*. Une semaine plus tard, il injecta des bactéries *Shigella flexneri* à tous les animaux.

Graphique montrant le nombre de cobayes survivants en fonction de son microbiote :



Document 5 : effet des antibiotiques sur les bactéries intestinales

Chaque espèce de bactéries, qu'elle appartienne à notre microbiote ou qu'elle soit pathogène, est tuée par au moins une catégorie d'antibiotiques. Quelques bactéries sont résistantes aux antibiotiques suite à une mutation mais elles sont généralement minoritaires.

Les antibiotiques sont spécifiques : ils tuent certaines espèces de bactéries mais pas toutes.

Pour comprendre l'effet des antibiotiques sur des bactéries intestinales, vous allez réaliser une modélisation avec le logiciel Microbiote.

Ce logiciel représente un microbiote très simple constitué de deux types de bactéries :

- une population de 450 *Escherichia coli* sensibles à son antibiotique et de 50 résistantes,
- une population de 27 *Shigella flexneri* sensibles à son antibiotique et de 3 résistantes.

Le logiciel permet d'ajouter un antibiotique qui tue les bactéries *Escherichia coli*.

Vous devez comparer les proportions de chaque type de bactéries avec et sans d'antibiotiques.



Si vous ajoutez peu d'antibiotiques (par exemple 30 ou 50), vous devez attendre au moins 1500 tours pour avoir de bons résultats.

Document 6 : influence du microbiote sur le système immunitaire

La présence de nombreuses bactéries très variées stimulent le système immunitaire et permet le recrutement de nombreux leucocytes. Ces globules blancs présents dans les muqueuses intestinales peuvent ainsi réagir très rapidement si des bactéries franchissent la barrière des muqueuses et pénètrent dans les tissus de l'intestin.

Néanmoins, de nombreuses molécules de bactéries traversent régulièrement les muqueuses. Si les leucocytes réagissaient à chaque contact, ils seraient actifs en permanence et formeraient une inflammation chronique, détruisant des cellules de l'intestin.

Des bactéries intestinales comme *Bacteroides fragilis* produisent des molécules, les PSA, capables d'activer des leucocytes régulateurs. Ces leucocytes réduisent l'activité des autres cellules de l'immunité afin de stopper l'inflammation tant qu'il n'y a pas une entrée massive de bactéries à travers la paroi intestinale.

Les bactéries et le système immunitaire sont donc dans un état d'équilibre et se régulent mutuellement.

FICHE TECHNIQUE DE EDU'BIORÉSISTANCE

Edu'Biorésistance permet de représenter une culture de bactéries en présence de différents antibiotiques. Pour cela, ouvrez le logiciel Edu'modèles. Cliquez sur "Charger un modèle" et choisissez "Edu'Biorésistance".

The screenshot shows the Edu'BIORÉSISTANCE software interface. It features a central grid with a grid of small black dots representing bacteria. The interface is divided into several panels:

- Top Left:** A panel with a 'Charger un modèle' button and a dropdown menu showing 'Edu'BIORÉSISTANCE'. Below it is a 'Modèle' section with a 'Charger un modèle' button and a 'Définir le modèle' button.
- Top Right:** A panel with a 'Lancer le modèle' button and a 'Recommencer un modèle' button. Below it is a 'Paramètres' section with a 'Paramètres' button and a 'Vitesse de modélisation' slider.
- Bottom Left:** A panel with a 'Lancer le modèle' button and a 'Recommencer un modèle' button. Below it is a 'Paramètres' section with a 'Paramètres' button and a 'Vitesse de modélisation' slider.
- Bottom Right:** A panel with a 'Lancer le modèle' button and a 'Recommencer un modèle' button. Below it is a 'Paramètres' section with a 'Paramètres' button and a 'Vitesse de modélisation' slider.

Annotations with arrows point to various elements:

- An arrow points to the 'Charger un modèle' button with the text: "observer le nombre de bactéries dans le temps".
- An arrow points to the 'Charger un modèle' button with the text: "charger Edu'Biorésistance".
- An arrow points to the 'Lancer le modèle' button with the text: "lancer le modèle".
- An arrow points to the 'Recommencer un modèle' button with the text: "recommencer un modèle".
- An arrow points to the 'Vitesse de modélisation' slider with the text: "accélérer ou ralentir la modélisation".
- An arrow points to the 'Lancer le modèle' button with the text: "enlever un antibiotique".
- An arrow points to the grid with the text: "formes et couleurs représentant les bactéries et les antibiotiques".

Lancer une modélisation :

Faites fonctionner le modèle en cliquant sur . Vous pouvez arrêter le modèle en cliquant sur . Vous pouvez recommencer une nouvelle modélisation en cliquant sur .

Utiliser le modèle avec un seul antibiotique :

Pour enlever un antibiotique, cliquez sur l'antibiotique puis sur "Dépeupler cet agent".

Faire varier la quantité d'antibiotique :

Pour changer la quantité d'antibiotiques, cliquez sur l'antibiotique choisi. La fenêtre « Modification d'un agent » s'ouvre. Modifiez ensuite le nombre d'agents présents au début de la modélisation.

The screenshot shows the 'Modification d'un agent' dialog box. It has a title bar 'Modification d'un agent' and a close button. The main area contains a dropdown menu for 'Mode de placement' set to 'Automatique (défaut)'. Below it is a text input field for 'Nombre d'agents de ce type au démarrage' with the value '30'. At the bottom, there are two buttons: 'Appliquer' and 'Annuler la modification'.

Annotations with arrows point to the dialog box:

- An arrow points to the 'Nombre d'agents de ce type au démarrage' field with the text: "nombre d'agents présents au début de la modélisation".

Correction :

On observe (document 1) que le patient a des millions de bactéries Clostridium difficile. Un individu sain a des clostridiiums mais en petite quantité (100 bactéries par gramme).

On observe (document 1) que les patients ont des lésions dans les muqueuses de leur intestin. On en déduit que les symptômes des patients sont liés à une trop grande quantité de Clostridium difficile dans les intestins qui provoquent alors des lésions intestinales.

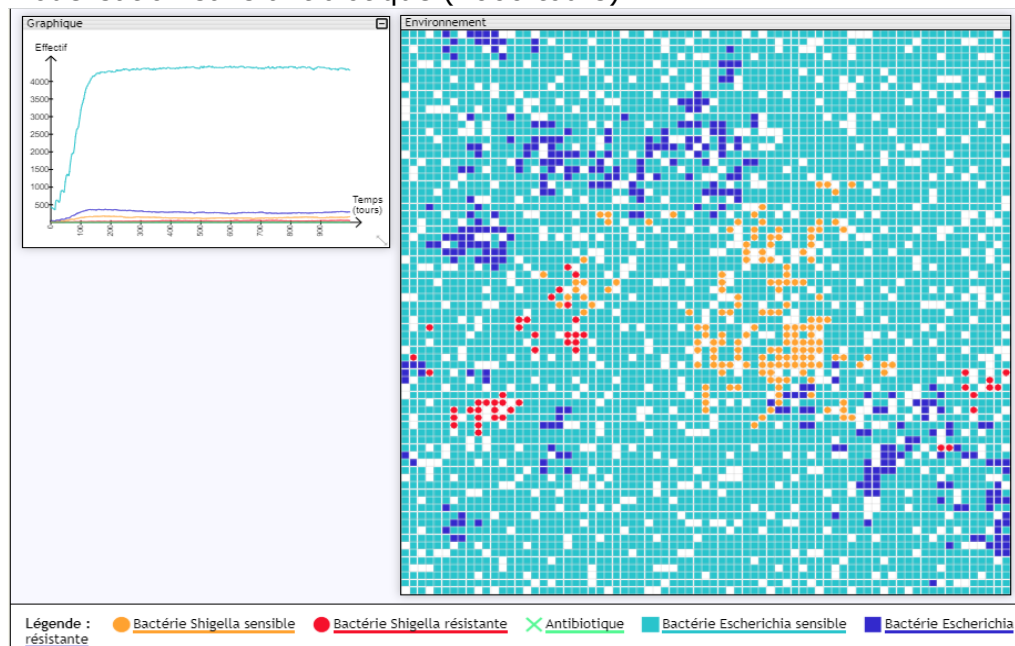
On observe (document 2) que les intestins constituent des milieux de vie très particuliers pour les bactéries.

On observe (document 3) que certaines ressources sont rares dans les intestins et mettent en compétition une partie des micro-organismes.

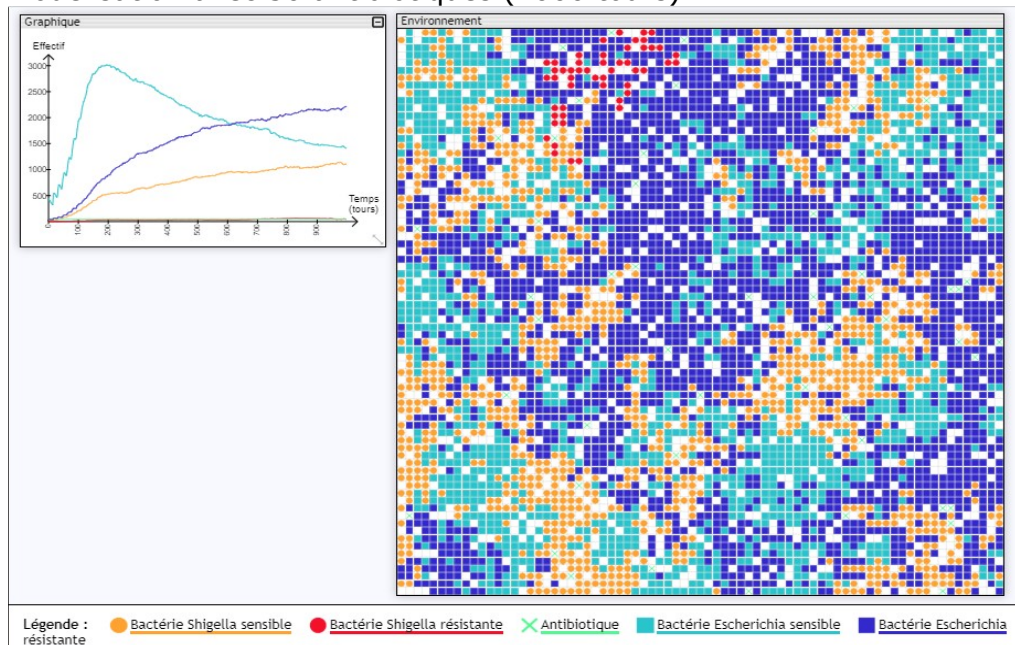
On en déduit que pour se développer dans les intestins, les bactéries doivent être plus compétitives que les autres pour utiliser les ressources particulières et se développer.

On observe (document 4) que, en présence d'Escherichia coli, les cobayes contaminés par des shigellas survivent. Les cobayes axeniques contaminés par shigellas meurent.

Modélisation sans antibiotique (1000 tours) :



Modélisation avec 50 antibiotiques (1000 tours) :



Modélisation avec 300 antibiotiques (1000 tours) :

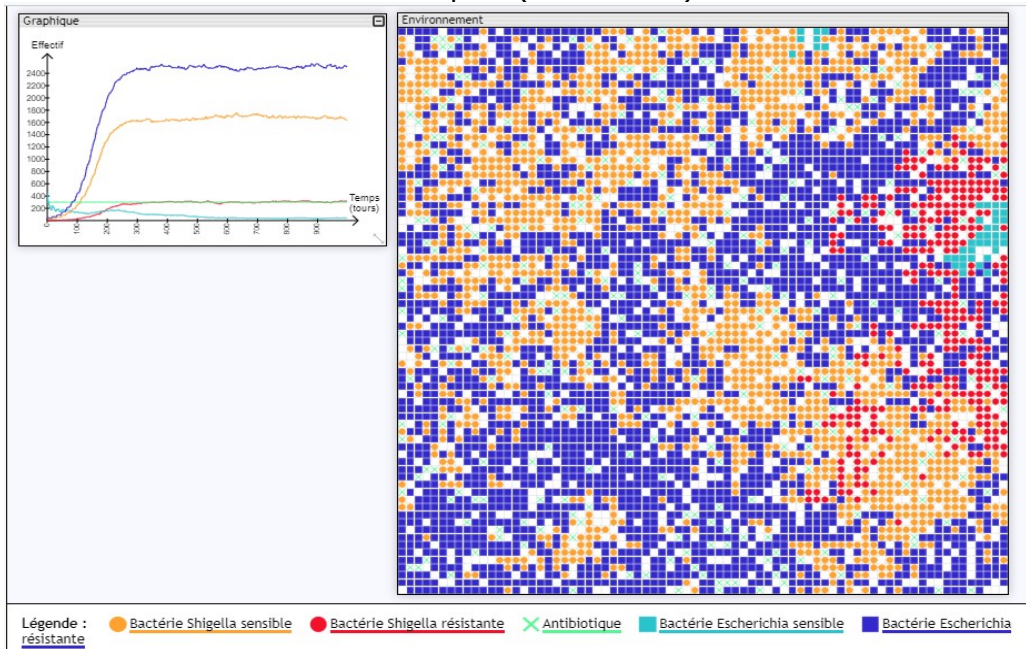


Tableau comparant les quantités de bactéries en fonction de l'ajout d'antibiotiques :

Quantité d'antibiotiques	0	50	300
Nombre d'escherichias	4000	3700	2500
Nombre de shigellas	100	1000	1700

On observe (document 5) que sans antibiotique, les bactéries shigellas augmentent très peu (de 30 à environ 100). On observe que dès l'utilisation d'antibiotiques, même avec de petites quantités, le nombre de shigellas augmente fortement (entre 1000 et 1700). On en déduit que la présence de bactéries dans l'intestin limite le développement des bactéries pathogènes et préserve l'hôte.

On observe (document 6) que les bactéries activent et régulent le système immunitaire au niveau de l'intestin.

On sait que les antibiotiques détruisent une partie des bactéries.

On en déduit que la prise d'antibiotiques peut perturber le fonctionnement du système immunitaire.

Les colites apparaissent suite à un traitement aux antibiotiques car les antibiotiques ont tué des bactéries concurrentes des Clostridium difficile et qui sont plus efficaces que les bactéries pathogènes pour récupérer les ressources présentes dans l'intestin.

Les clostridiens ont alors pu se multiplier et devenir suffisamment nombreuses pour provoquer des lésions intestinales.

De plus, la perte de bactéries du microbiote a pu perturber le fonctionnement du système immunitaire, rendant les défenses des patients moins efficaces.

Le traitement actuel le plus efficace consiste à réaliser une transplantation fécale pour reconstituer le microbiote du patient.