



# La validation d’hypothèses au cycle 4 sur le thème de l’équilibre alimentaire et du microbiome

## Cycle 4

Édition 2 - 2019 - Thomas Waag

### Intentions

La ressource suivante 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.

Corrélations

Niveaux de preuve

Débats

## 1. Introduction

L’objectif principal de cette ressource 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 suivant (figure 1) propose différents niveaux de validation d’hypothèse. Les élèves pourront 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.

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
Par des expériences <i>in vitro</i> chez l’humain mettant en évidence un mécanisme biologique complet					

FIGURE 1

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

## 2. De la problématisation à la formulation d’hypothèses : les comparaisons et les études épidémiologiques

### Document 1 : problématisation

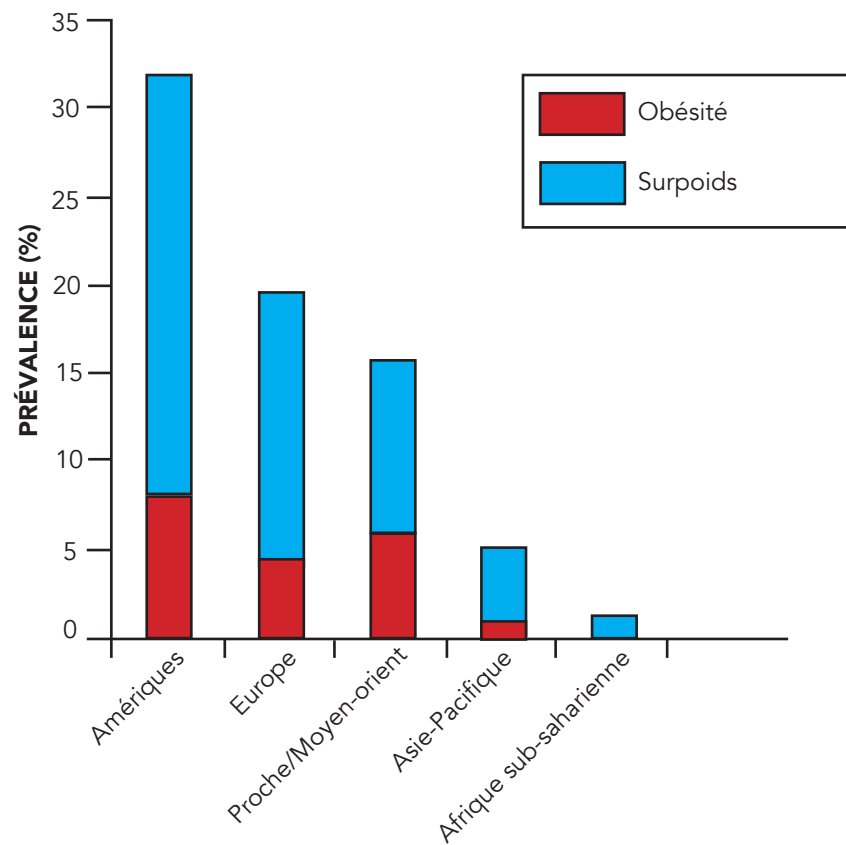
Le document 1 permet de réaliser le constat suivant :

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.

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

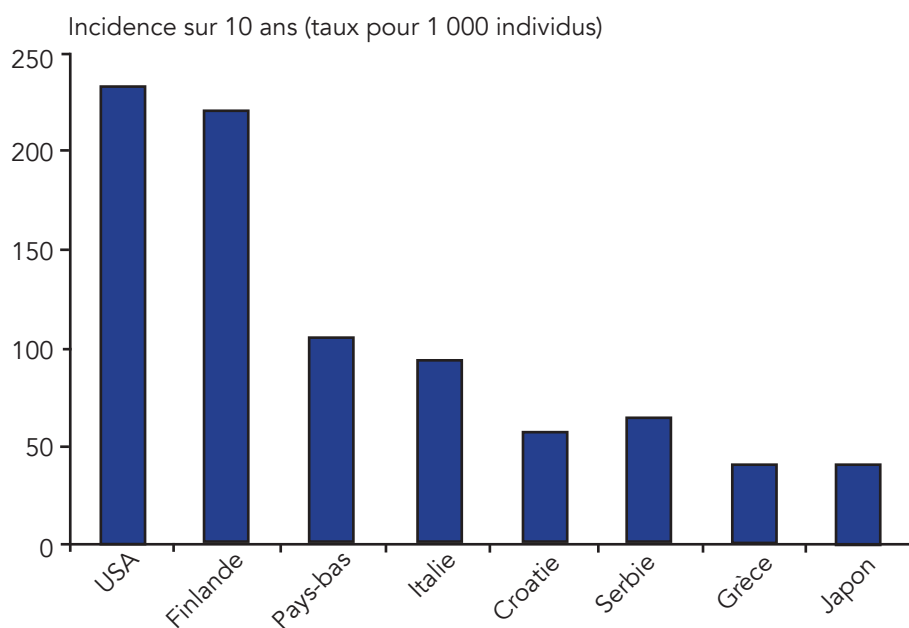
DOC 1A



Obesity in children and young people: a crisis in public health  
 Lobstein T, Baur L, Uauy R, IASO International Obesity TaskForce  
 Obes Rev 5(S1):S4-S104 (2004)

Incidence des maladies cardiaques dans différents pays

DOC 1B



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

*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 :

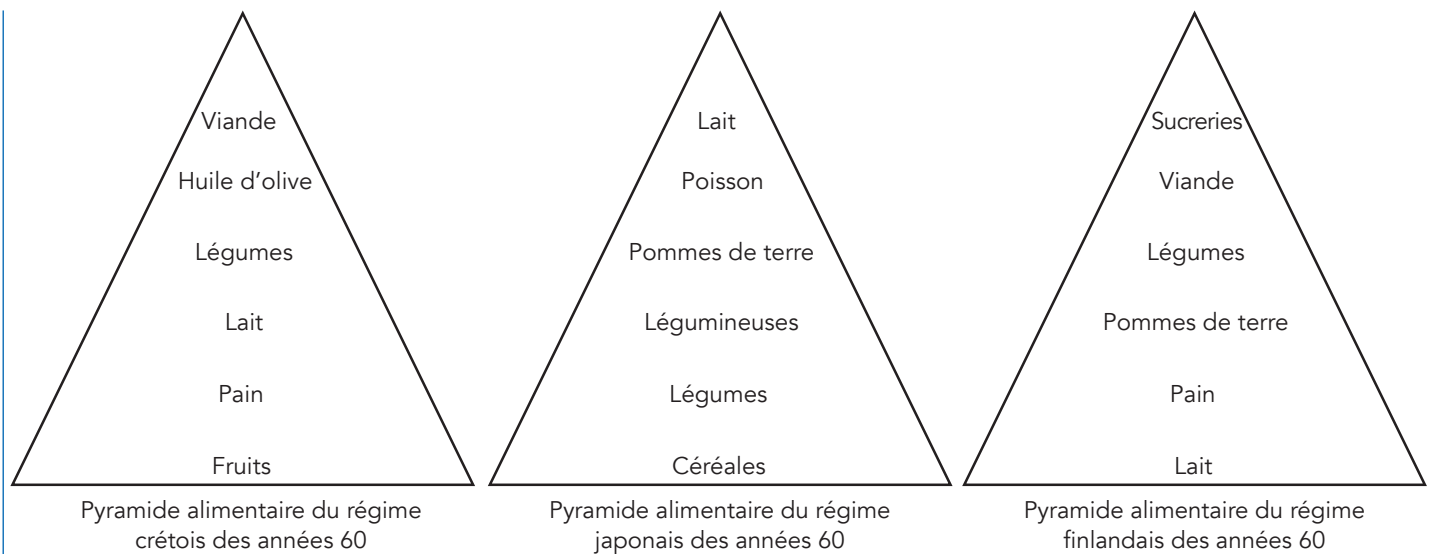
On peut proposer que les habitudes alimentaires sont une cause aux différences de prévalence de certaines maladies. D'autres comparaisons seraient utiles pour permettre de se faire une idée plus précise des différences en fonction des zones géographiques (politiques de prévention, accès aux médicaments, 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 doc.3 (cf. figure 2). 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 :

On peut proposer 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.



**FIGURE 2**

**Une présentation possible des résultats de l'étude du doc. 3 par les élèves**



France (Europe)



Japon (Asie)

\* Les familles et les aliments photographiés ont été choisis en fonction de moyennes statistiques pour ces paramètres dans les différents pays représentés.



USA (Amériques)



Tchad (Afrique sub-saharienne))

\* Les familles et les aliments photographiés ont été choisis en fonction de moyennes statistiques pour ces paramètres dans les différents pays représentés.



Istanbul (Moyen-Orient)

\* 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

## Les caractéristiques de deux régimes alimentaires considérés comme des modèles

DOC 3

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

	Sucrieries	Pâtisseries	Beurre	Margarine	Huile d'olive	Huile de Colza
<b>Crète</b>	20	0	0	0	95	0
<b>Japon*</b>	3	0	0	0	0	3
<b>Finlande*</b>	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

## Documents 4 et 5 : renforcer les hypothèses par des études épidémiologiques

Le document 4 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.

Le document 5 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.

Le type de régime alimentaire semble avoir un effet sur la prévalence de certaines maladies (ex. : 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 (ex. : la consommation d'une grande quantité de fruits et légumes et une réduction des apports de viande rouge).

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

Des exemples d'exploitation par des élèves de cinquième sont proposés dans la figure 3. Les documents utilisés et les consignes sont également présentés dans la figure.

### 3. 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).

Le document 6A 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.

Le document 6B est proposé ici pour permettre de proposer la ressource également à des élèves de troisième et d'aborder les variations de caractères liées à l'environnement et les mutations.

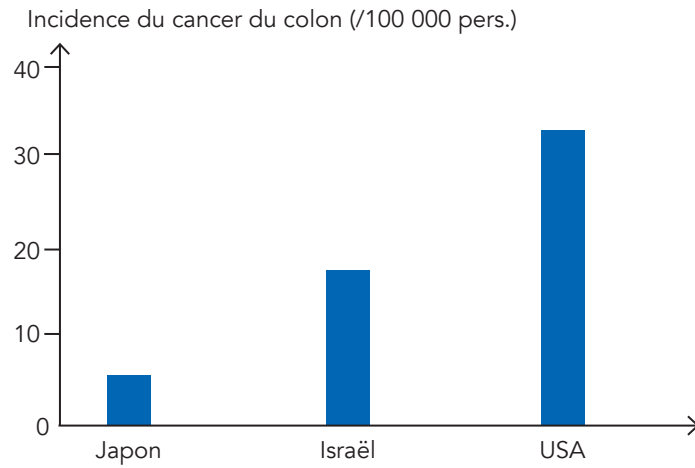
Le document 7 permet de :

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 anticarcinogène des fruits et légumes ne reste quant à elle qu'au stade d'hypothèse renforcée.

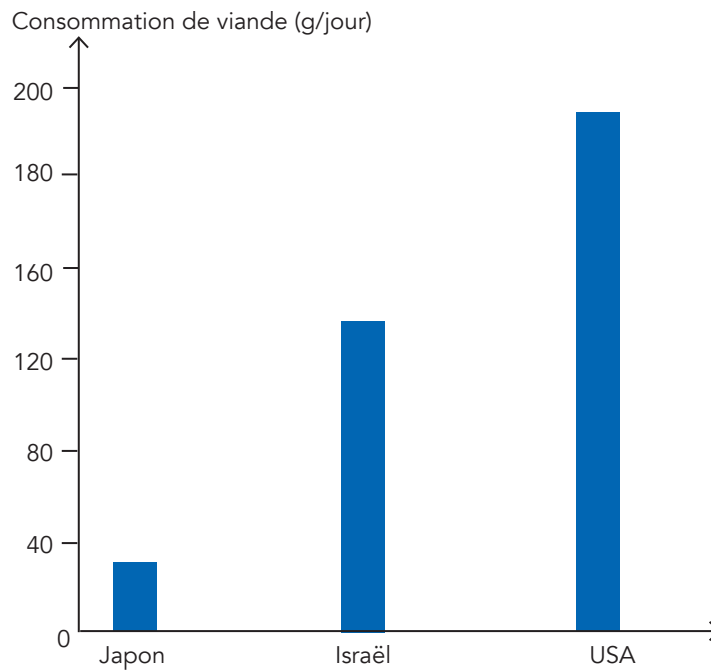


1. Proposez un lien entre alimentation et santé en exploitant les données des différents documents.
2. Discutez du niveau de preuve des informations exploitées.



#### DOCUMENT 1

L'importance du cancer du colon dans 3 pays



#### DOCUMENT 2

La consommation de viande par habitant dans 3 pays

### FIGURE 3A

Un exemple de document mis en forme pour des élèves de cinquième

### Document 1:

On voit l'importance du cancer du colon dans 3 pays sur 100 000 personnes.

### Document 2:

On voit la consommation de viande en g/jour dans les 3 mêmes pays que le document 1.

### Document 3:

Il y a 19 études épidémiologiques, permettant de montrer que le risque d'avoir un cancer <sup>colorectal</sup> est plus élevé si on mange beaucoup de viande. Ils ont comparé des individus mangeant plus de 100 g de viandes et des individus mangeant moins de 100 g de viandes. Le type maximum d'âge est 72 ans et 29 ans de durée.

**FIGURE 3B**

Un exemple de copie d'élève de cinquième

1) en regardant le document 1 et 2, on peut remarquer que sur le 1 il y a le nombre d'incident du cancer colon dans plusieurs pays et sur le schéma 2, il y a représenté la consommation de viande dans les mêmes pays et dans le classement les U.S.A sont tous le temps 1<sup>er</sup> l'israël tous le temps 2<sup>ème</sup> et le japon 3<sup>ème</sup>.

On peut en déduire que le fait de consommer beaucoup de viande augmente le risque d'avoir le cancer du colon mais c'est une hypothèse car ces schéma ne sont pas renforcé car il n'y a que 3 pays représentés et que ça ne suffit pas pour que l'hypothèse soit renforcée voire validée.

Dans le document 3 on voit que sur un certain nombre de sujet et que sur un certaine durée.

Sur le schéma on voit que le risque de chance d'avoir le cancer colorectal en mangeant de la viande rouge est élevé. Il y a des niveau de preuve élevée qui sont celles sur lesquelles la durée de suivis est longue (12 ans, 29 ans) et avec de nombreuses sujet (1707) et de niveau de preuves moins élevée avec moins de durée de suivis (2 ans) et moins de sujet (170). Mais tous sont dans le niveau élevé et donc la conclusion est que grâce au schéma 1, 2 et 3 on peut savoir que en mangeant de la viande on a des chance d'avoir le cancer mais en mangeant de la viande rouge on augmente encore plus la chance d'avoir le cancer.

legende
le niveau → niveau de preuve

1. Il peut y avoir un lien entre la consommation de viande rouge et le cancer du colon. Car les USA sont les plus gros consommateurs de viande rouge et sont aussi ceux qui ont le plus de cancer du colon (et inversement pour le japon). Dans plusieurs autres études épidémiologique le risque de cancer du colon à été évalué pour une consommation plus élevée que 100g de viande rouge par jour est comparée au risque des individus ayant une consommation plus faible que 100g/jour. Après études on se rend compte que les gens qui mangent plus de 100g/jour ont plus de chance de développer un cancer du colon.

2. Nous nous appuyons sur de nombreuses études épidémiologique ayant évalué le risque de développer un cancer du colon en mangeant de la viande rouge. Mais aussi sur l'importance du cancer du colon dans 3 pays et la consommation de viande par habitants dans ces 3 mêmes pays.

FIGURE 3C

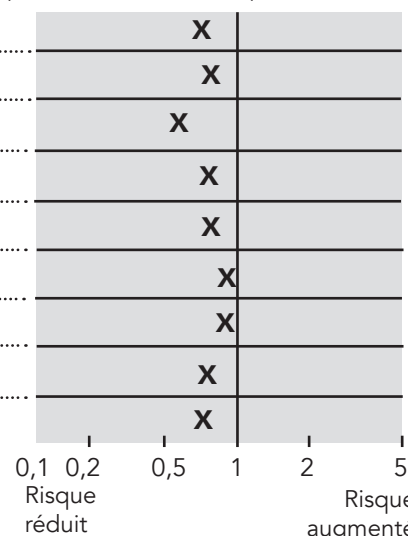
D'autres exemples de copies d'élèves de cinquième

Le régime méditerranéen, un modèle

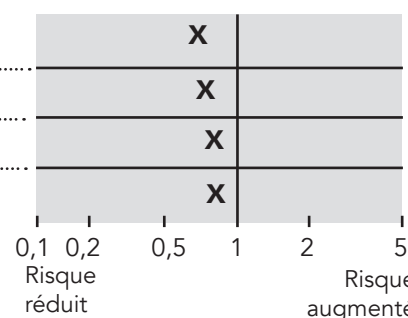
DOC 4

Étude sur la mortalité globale	Nombre de sujets	Durée
Grèce, 1995	182	4-5 ans
Australie, 1999	330	4-6 ans
Espagne, 2000	161	9,5 ans
Grèce, 2003	22 043	3,7 ans
Plusieurs pays européens, 2004	10 948	10 ans
Plusieurs pays européens, 2005	67 228	7,4 ans
Suède, 2006	42 237	12 ans
USA, 2007	214 284	16 ans
USA, 2007	166 012	16 ans

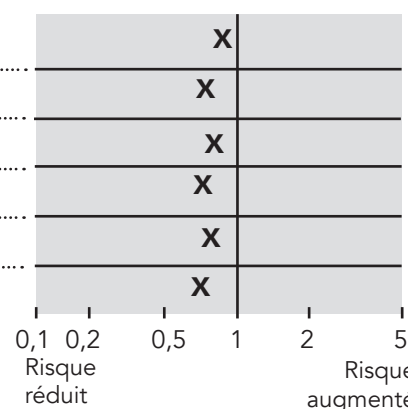
Risque relatif de mourir pour des personnes qui ont un régime de type méditerranéen



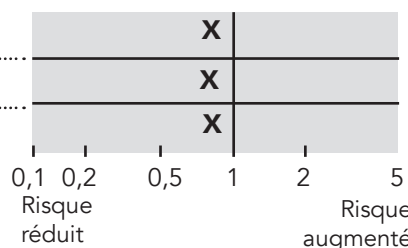
Étude sur la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires	Nombre de sujets	Durée
Grèce, 1995	182	4-5 ans
Plusieurs pays européens, 2004	2 152	10 ans
USA, 2007	214 284	16 ans
USA, 2007	166 012	16 ans



Étude sur la mortalité liée aux cancers	Nombre de sujets	Durée
Plusieurs pays européens, 2004	10 948	10 ans
Suède, 2006	42 237	12 ans
USA, 2006	71 058	18 ans
USA, 2007	214 284	16 ans
USA, 2007	166 012	16 ans
Grèce, 2008	25 623	7,9 ans



Étude sur la mortalité liée aux maladies de Parkinson et Alzheimer	Nombre de sujets	Durée
USA, 2006	2 258	4 ans
USA, 2007	49 692	16 ans
USA, 2007	81 676	16 ans



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).

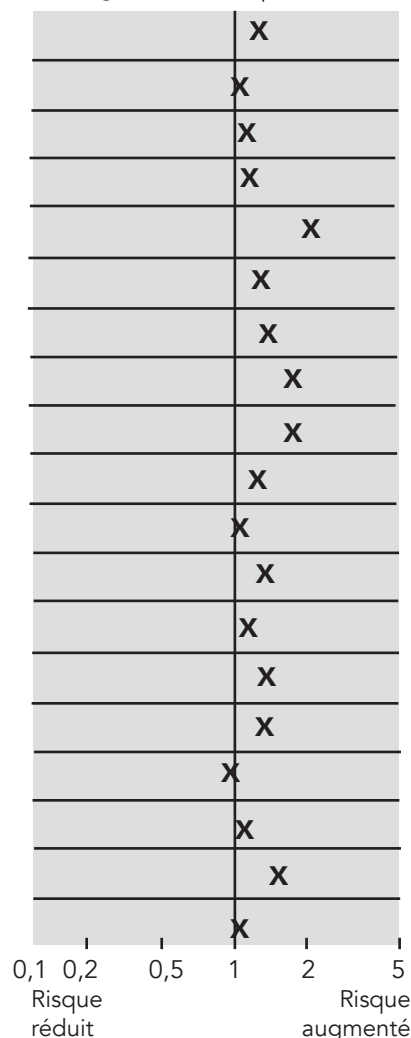
À noter que de nombreux autres facteurs pouvant biaiser les résultats ont été pris en compte dans les études présentées ici.

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

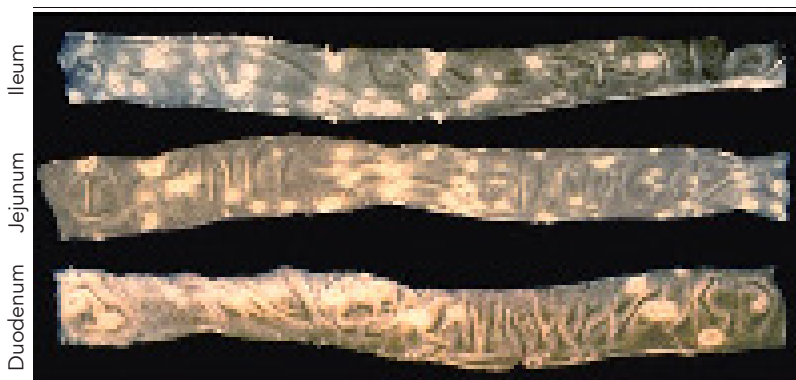
Étude	Nombre de sujets	Durée
1992	170	2 ans
2006	581	6 ans
2011	519	3 ans
2012	17 072	3 ans
1993	645	3 ans
1998	2 209	3 ans
2001	431	2 ans
2002	119	3 ans
2003	3 121	3 ans
2004	864	3 ans
2005	374	2 ans
2005	692	4 ans
2006	1 243	3 ans
2008	391	-
2009	807	2 ans
2010	613	-
2010	2 099	12 ans
2011	8 148	7 ans
2011	17 072	29 ans

Risque relatif de développer un cancer colorectal en mangeant beaucoup de viande rouge



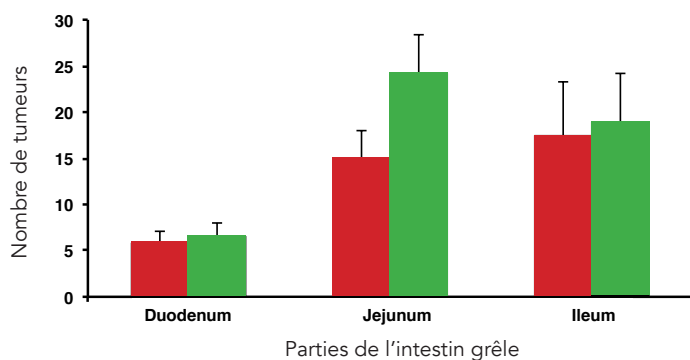
Red and processed meat intake and risk of colorectal adenomas: a meta-analysis of observational studies  
 Xiaodong Xu, Enda Yu, Xianhua Gao, Ning Song, Lianjie Liu, Xubiao Wei, Wei Zhang and Chuangang Fu  
 Int. J. Cancer: 132, 437-448 (2013) VC 2012 UICC

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).



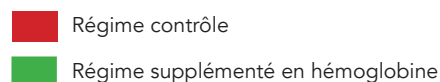
**Modalités de l'étude n° 1**

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**

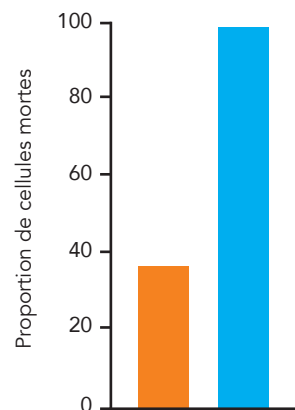
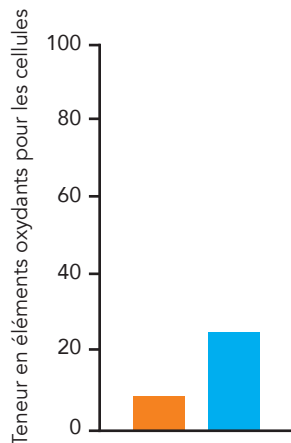
On peut constater une augmentation du nombre de tumeurs pour les souris ayant un régime supplémenté en hémoglobine.



**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

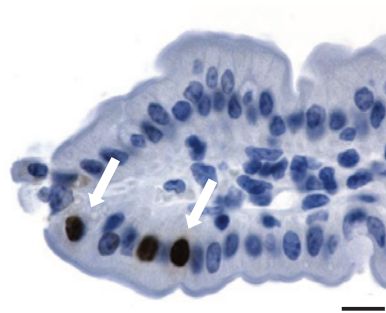
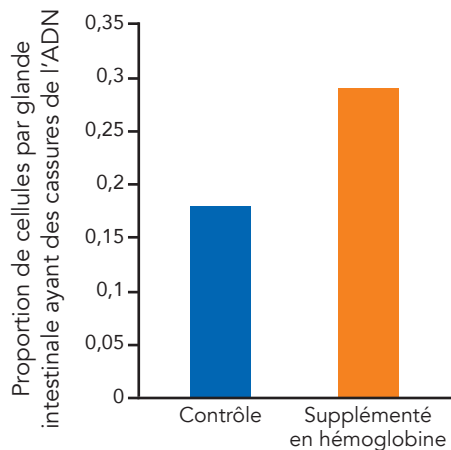
RAD001 suppresses polyp formation with significant effects on survival in the ApcΔ716 mouse  
 Teruaki Fujishita et al.  
 PNAS 2008;105:13544-13549

**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**

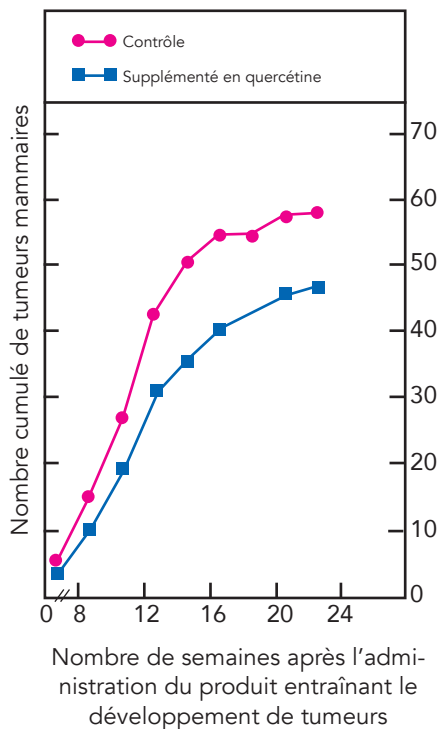
Le nombre de cassures de l'ADN est augmenté chez les souris ayant un régime supplémenté en hémoglobine.



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



**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).

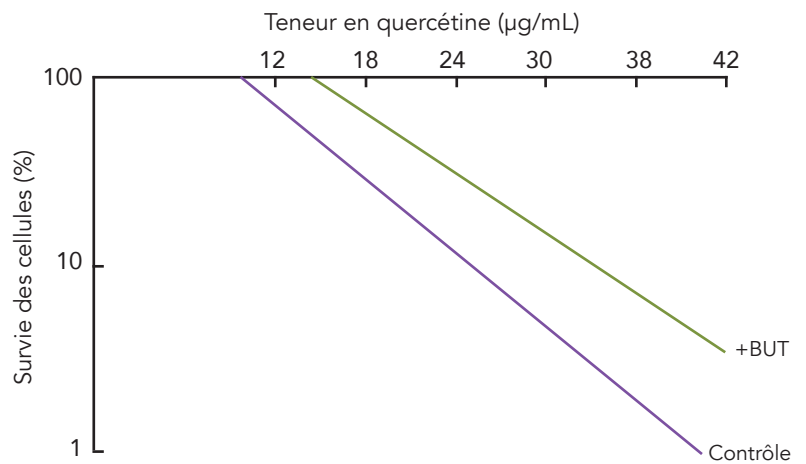
On a testé plusieurs substances présentes dans les fruits et légumes dont la quercétine sur 4 groupes de 25 rats chez qui on a préalablement administré un produit entraînant le développement de tumeurs au niveau des glandes mammaires.

**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



#### 4. 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 doc. 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.

#### 5. 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-faires 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 (cf. figure 4).

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.

A 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).

Le document 8 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).

Le document 9A 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.

Le document 9B 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 dans la figure 5.

## 6. Conclusion

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 (ex. : fruits et légumes) pourraient participer à la réduction de ce risque.

Par ailleurs la consommation excessive de certains autres aliments (ex. : 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. figure 4). 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.

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.

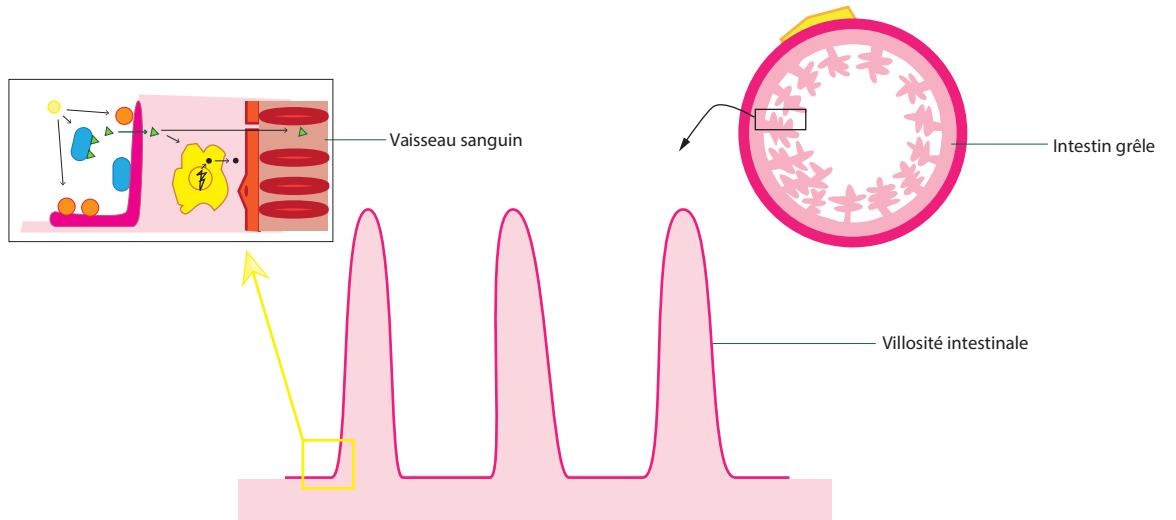
	Hypothèse justifiée		Hypothèse renforcée				Hypothèse validée
	Par des comparaisons	Par une étude épidémiologique	Par des études épidémiologiques (nombre de sujets élevé, au moins une centaine)	Par des études épidémiologiques prenant en compte d'autres facteurs pouvant avoir une influence sur les résultats (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	Par des expériences <i>in vitro</i> chez l'humain mettant en évidence un mécanisme biologique complet
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

**FIGURE 4**

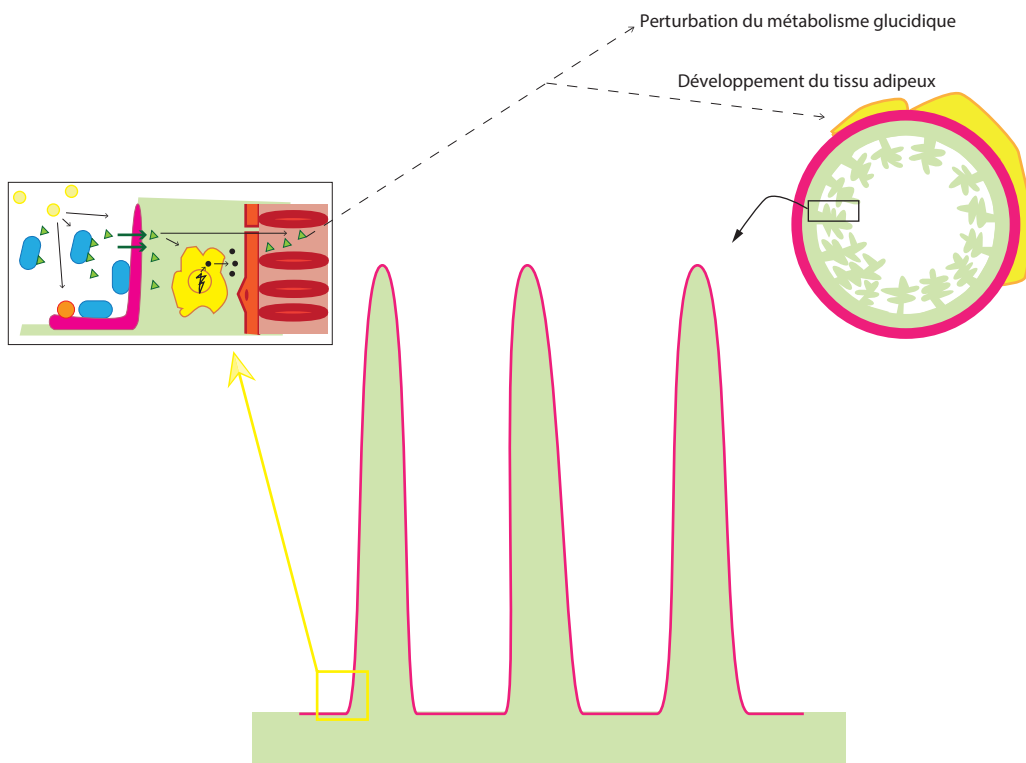
**Schéma proposé au début de la ressource où sont placés les documents en fonction du niveau de preuve atteint**

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

# RÉGIME NORMAL



# RÉGIME RICHE EN GRAISSES

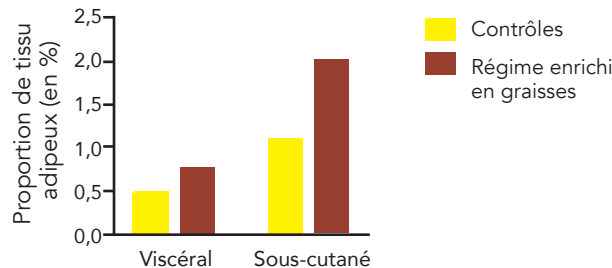


● Graisses	▲ Toxines	
● Bactéries 1	● Phagocytes	— Lien possible
● Bactéries 2	● Protéines inflammatoires	- - - Lien possible mais de nombreuses étapes intermédiaires manquent
■ Muqueuse normale		— Passage à travers la muqueuse
■ Muqueuse enflammée		

**FIGURE 5**  
Schéma présentant le mécanisme biologique qui peut être déduit des études des documents 8 et 9

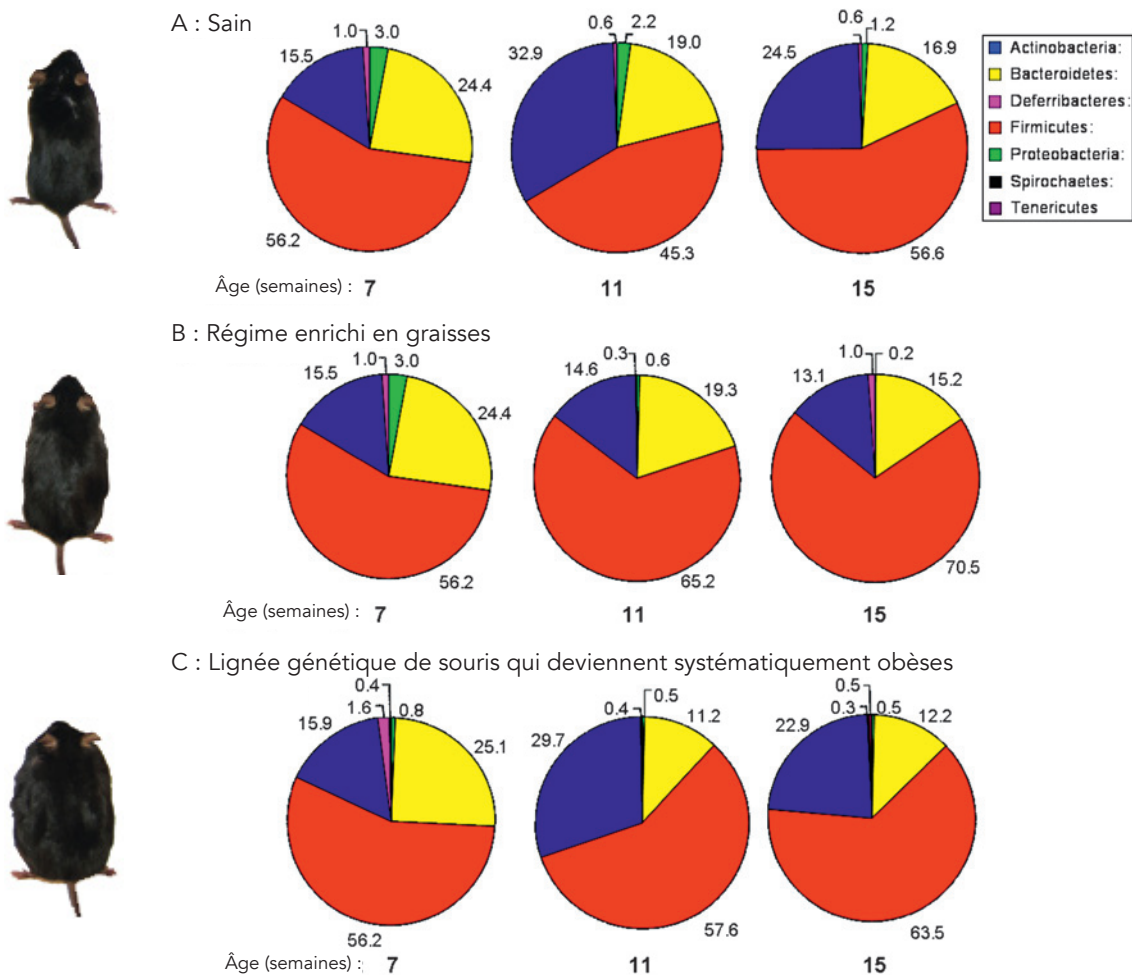
Étude n° 1

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.



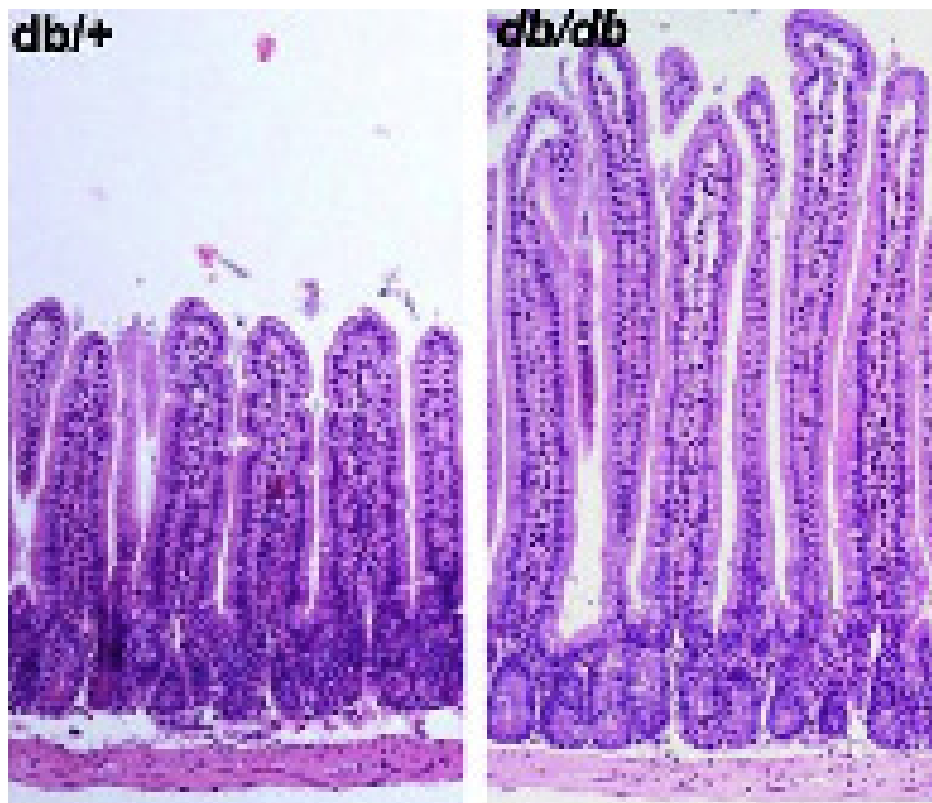
Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance

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 Casteilla, 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

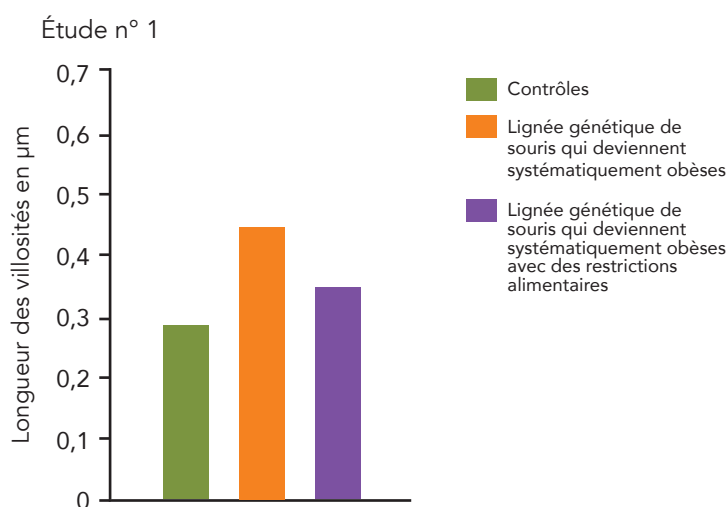
Murphy EF, Cotter PD, Healy S, Marques TM, O'Sullivan O, Fouhy F, Clarke SF, O'Toole PW, Quigley EM, Stanton C, Ross PR, O'Doherty RM, Shanahan F. Gut. 2010 Dec; 59(12): 1635-42

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.



Contrôle

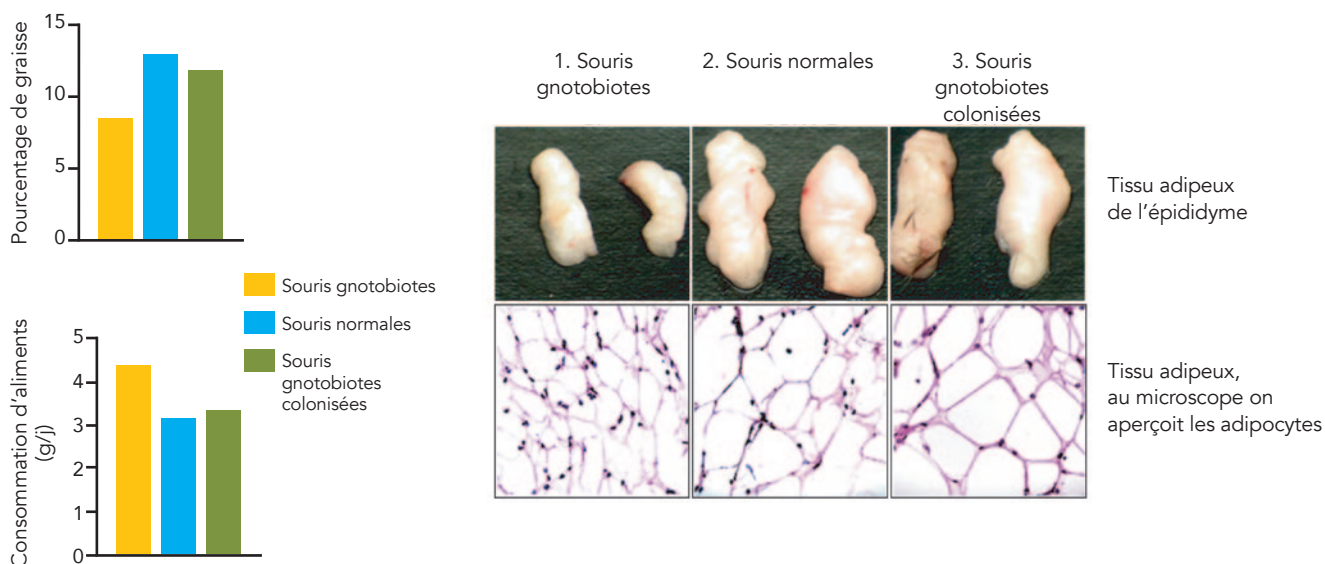
Lignée génétique de souris qui deviennent systématiquement obèses



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

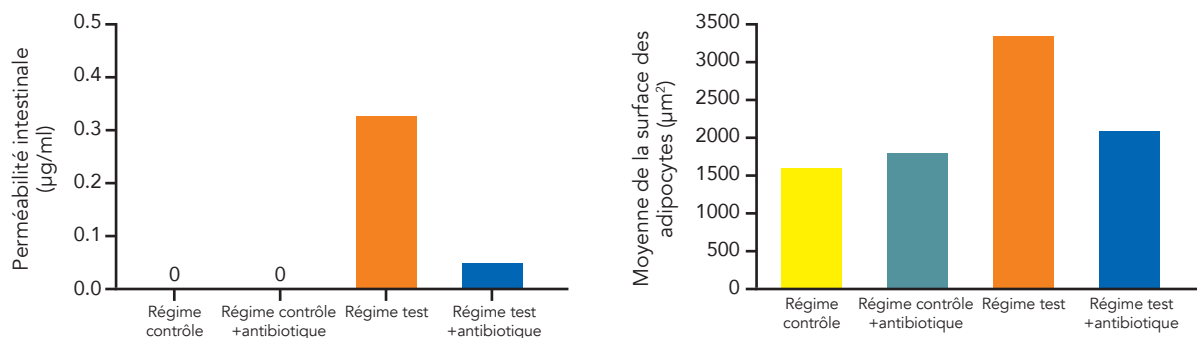
**Étude n° 1**

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

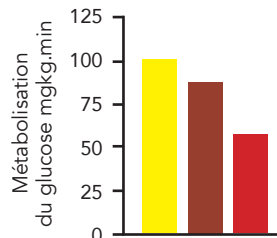
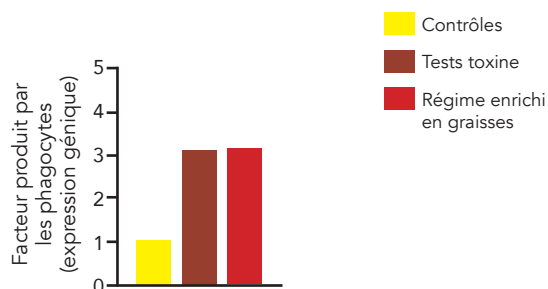
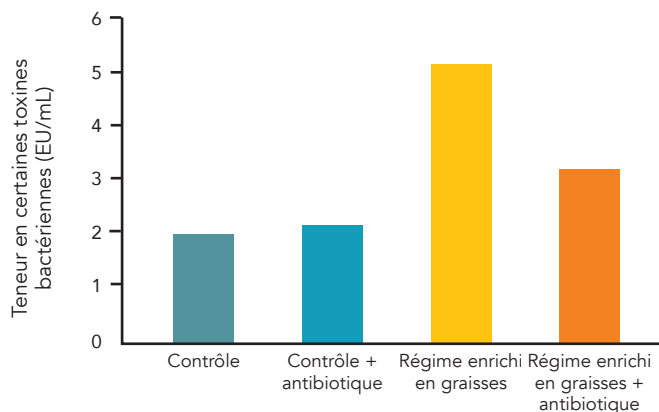
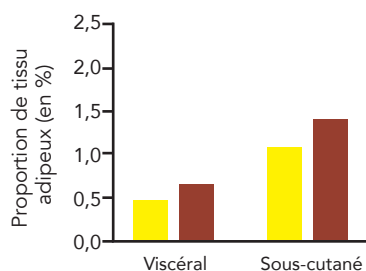
Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes in Mice Patrice D. Cani, Rodrigo Bibiloni, Claude Knauf, Aurélie Waget, Audrey M. Neyrinck, Nathalie M. Delzenne, and Rémy Burcelin Diabetes, vol.56, June 2008

Un lien possible entre régime alimentaire, microbiote intestinal et obésité

DOC 9A

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

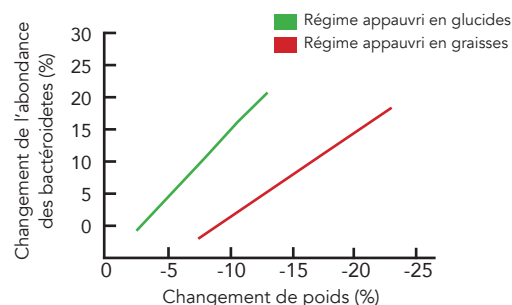
Changes in Gut Microbiota Control Metabolic Endotoxemia-Induced Inflammation in High-Fat Diet-Induced Obesity and Diabetes in Mice

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



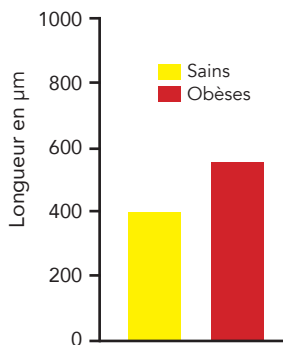
**Étude n° 1**

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.



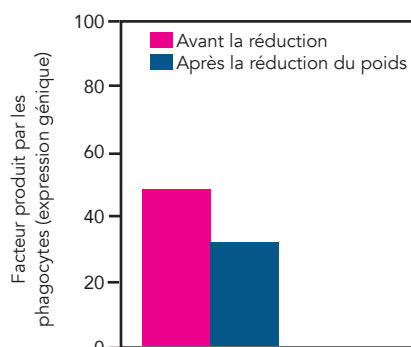
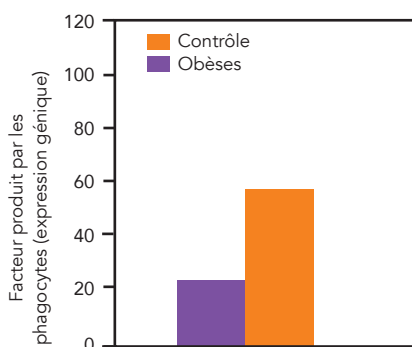
**Étude n° 3**

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 JL.  
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