



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Microbiologie

قسم : الميكروبيولوجيا

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie moléculaire des microorganismes

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Effet de l'obésité sur la composition du microbiote intestinal

Le : 15/06/2025

Présenté par : BENLOUAR Ahmed Zakaria

Jury d'évaluation :

Présidente : OULMI Lamia (MCB, Université Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrante : ALATOU Radia (Professeur, Université Constantine 1 Frères Mentouri).

Examinatrice : DERABLI Bessma (MCB, Université Constantine 1 Frères Mentouri).

Année universitaire
2024 - 2025

Remerciement

Louange à Allah, le Tout-Puissant, qui m'a accordé la force, la patience et la volonté nécessaires pour mener à bien ce travail. Sans sa guidance et Sa miséricorde, rien de tout cela n'aurait été possible.

*Je tiens à exprimer ma plus profonde reconnaissance à Madame **ALATOU RADIA**, ma professeure encadrante, pour sa disponibilité, son soutien constant, ses conseils éclairés et sa confiance tout au long de ce mémoire. Son encadrement rigoureux et bienveillant a grandement contribué à la qualité de ce travail.*

Je remercie sincèrement les membres du jury :

*Madame **OULMI LAMIA** et Madame **DERABLI BESSMA**, pour avoir accepté d'évaluer ce mémoire et pour l'intérêt qu'ils y ont porté. Leurs remarques et suggestions seront précieuses pour la suite de mon parcours scientifique.*

Je souhaite également remercier tous les enseignants du master de biologie moléculaire des microorganismes pour la qualité de leur enseignement et leur engagement tout au long de ma formation.

Enfin, mes remerciements vont à ma famille, mes camarades, et toutes les personnes qui m'ont soutenu de près ou de loin, moralement ou matériellement, durant ce travail et tout au long de mes études.



Dédicace



Je dédie ce travail, fruit de plusieurs années d'efforts, d'apprentissage et de persévérance, aux personnes qui ont joué un rôle essentiel dans mon parcours universitaire et personnel.

À mes chers parents,

Vous êtes la source de ma force et de ma motivation. Grâce à vos sacrifices, votre amour inconditionnel, vos prières silencieuses, votre patience et votre soutien constant, j'ai pu franchir les étapes les plus difficiles. Ce mémoire est avant tout le vôtre, car sans vous, je n'en serais pas là aujourd'hui. Que Dieu vous protège et vous accorde santé et longévité.

À mon père, mon héros,

Ton silence courageux, tes mains travailleuses et ton cœur infatigable ont tracé le chemin que je suis aujourd'hui. Dans chaque obstacle surmonté, chaque doute effacé, c'est ton exemple de persévérance qui m'a guidé. Tu m'as montré que la vraie force ne réside pas dans les mots, mais dans les actes et dans l'abnégation.



Ce mémoire n'est pas seulement le fruit de mes efforts, Mais aussi le reflet de tes sacrifices, de ta foi en mes rêves, Et de cette humilité héroïque qui transforme l'ordinaire en extraordinaire.

À ma chère mère,

Ton courage face à l'épreuve du cancer est une leçon de vie qui dépasse toutes les pages de ce mémoire. Dans chaque mot écrit, dans chaque idée développée, c'est ta force silencieuse qui m'a porté. Tu m'as appris que même dans les tempêtes, on peut trouver la lumière de la persévérance.

Ce travail est bien plus qu'un aboutement académique :

c'est un hommage à ton combat, à ton amour inconditionnel, et à cette résilience qui dessine, jour après jour, le sens du mot « espoir ». Merci d'être mon héroïne. Pour toujours, avec toi.



À mes enseignants,

Pour leur dévouement, leur rigueur et leur passion pour la transmission du savoir. Vous m'avez transmis bien plus que des connaissances ; vous m'avez appris à penser, à douter, à chercher, et à persévérer. Merci pour votre encadrement tout au long de ces années.

*À Madame **ARABET Dallel**,*

Je tiens à vous remercier chaleureusement pour votre aide précieuse, votre écoute et votre bienveillance. Vous avez été d'un grand soutien dans des moments clés de ce travail. Votre générosité et votre disponibilité resteront gravées dans ma mémoire.

*À mon cousin **KARA Mohamed Hichem**,*

Je vous exprime toute ma gratitude pour votre appui, vos conseils éclairés et votre encouragement sincère. Votre confiance en moi a été une véritable source de motivation. Merci pour tout ce que vous avez apporté durant tout mon parcours.

*À mon oncle décédé **BENLOUAR Boujamaa**,*

Bien que tu aies quitté ce monde, ton souvenir reste gravé dans mon cœur comme une lumière guide. Tu m'as appris, par ton courage, ta générosité et ta sagesse, que la persévérance est le chemin de l'honneur. Puissent ces mots traverser le silence et t'atteindre là où tu reposes en paix. Que dieu t'accueille dans son éternelle paradis.

Je t'aurais tant aimé à mes côtés aujourd'hui, mais je sais que ton esprit veille sur moi.

*À mon oncle **DIF Ali**,*

Tu nous as soutenue dans les moments les plus difficile, merci ardemment

*À mes cousin **REDA** et **AYMEN**,*

Qui m'ont aidé énormément dans ce travail, je serais toujours reconnaissant envers vous.

*À ma voisine **BELOUCIF Amira**,*

*Pour ton aide généreuse, tes conseils avisés
et ta présence bienveillante tout au long de ce travail.*



À toutes les personnes qui m'ont aidé,

Que ce soit par un mot d'encouragement, un conseil, un coup de main, ou simplement par leur présence. Vous avez contribué, chacun à votre manière, à alléger ce chemin souvent difficile. Merci du fond du cœur.





TABLE DE MATIERES

Liste des abréviations	I
Liste des figures	III
Liste des tableaux	III
Introduction	1

Chapitre 1 : l'obésité

1. Notion épidémiologique.....	2
2. Les causes.....	3
3. Les conséquences.....	4
4. Tissu adipeux.....	5
4.1. Structure du tissu adipeux.....	5
4.2. Importance de la localisation du tissu adipeux.....	7

Chapitre 2 : Microbiote Intestinal

1. Composition et structure.....	9
2. Acquisition du microbiote intestinal.....	9
3. Évolution du microbiote intestinal au cours de la vie	11
3.1. La théorie des 1000 jours.....	11
3.2. L'enfance.....	11
3.3. Vie adulte.....	14
3.4. Vieillesse.....	15
4. Facteurs influençant la composition du microbiote intestinal.....	15
5. Méthodes d'analyse du microbiote intestinal.....	16
5.1. Approche moléculaire.....	16

6. Rôles et fonctions du microbiote intestinal.....	18
6.1. Fonction métabolique.....	18
6.2. Fonction barrière.....	21
6.3. Maturation du système immunitaire.....	22

Chapitre 3 : Lien entre microbiote intestinal et l'obésité

1. Modèles murins pour l'étude du lien maladie-obésité.....	24
2. Altération du microbiote intestinal.....	26

Chapitre 4 : Modulation du Microbiote intestinal dans la prise en charge de l'obésité

1. Intervention nutritionnelle.....	31
2. Activité physique.....	32
3. Pro-Pré et Postbiotique.....	32
3.1. Probiotique.....	32
3.2. Prébiotique.....	32
3.3. Synbiotique.....	36
3.4. Postbiotique.....	37
Conclusion	38

Référence bibliographique

Résumé

LISTE DES ABRÉVIATIONS

OMS :	Organisation Mondial de Santé.
IMC :	Indice de Masse Corporel.
NASH :	Non-alcoholic SteatoHepatitis
DT2 :	Diabète Type 2.
TA :	Tissu Adipeux.
TAV :	Tissu adipeux viscéral.
MI :	Microbiote Intestinal.
AGCC :	Acide gras à chaine courte.
ADN :	Acide désoxyribonucléique.
ARN :	Acide Ribonucléique.
HMP :	Human Microbiome Project.
NGS :	New Generation sequencing.
AMP :	Antimicrobial-peptide.
LPS :	Lipopolysaccharide.
Th17 :	T helper 17.
Treg :	T régulateur.
IgA :	Immunoglobuline A.
SFB :	Segmented Filamentous Bacteria.
IL 17 :	Interleukine 17.
TMF :	Transfère de la Matière Fécale.
Ob :	Obèse.
LGC :	Low-gen Count.
HGC :	High-gen count
CRP :	C-reactive protein
TMAO :	triméthylamine-N-oxyde

BCFA :	Branched-Chain Amino Acids
BCAA :	Acide Aminé a chaine ramifiée
HbA1c :	Hémoglobine glyquée
ONUAA :	Organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture
FOS:	Fructo-oligosaccharide
GOS:	Galacto-oligosaccharide
GLP-1 :	Glucagon-like peptide-1
GIP :	Polypeptide inhibiteur gastrique
PYY :	Peptide YY
ISAPP :	International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics
Kcal :	kilocalorie

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Prévalence du surpoids chez l'adulte de plus de 18 ans dans le monde en 2020.	3
Figure 2	Caractéristiques clés des obésités monogéniques et polygéniques.	4
Figure 3	Localisation des principaux dépôts adipeux chez l'Homme.	8
Figure 4	Répartition de la charge bactérienne dans le tractus digestifs	9
Figure 5	Évolution des 5 principaux groupes bactériens du microbiote intestinal des nouveau-nés prématurés pendant les 8 premières semaines de vie.	12
Figure 6	Évolution des principales familles du microbiote intestinale dans la petite enfance.	12
Figure 7	Évolution des principaux phyla du MI de la naissance à l'âge adulte.	13
Figure 8	Méthodes d'analyse de la composition et des fonctions du microbiote intestinal.	17
Figure 9	Ensemble des fonctions assurées par le MI.	18
Figure 10	Schématisation des principales fonctions du microbiote intestinal	20
Figure 11	Schématisation de l'altération de la barrière intestinal.	22
Figure 12	Résumé des principales modifications de composition et de fonction du MI dans l'obésité.	27
Figure 13	Nombre de gènes détectés dans le MI de patients atteint ou non d'obésité.	28
Figure 14	Impact d'un MI dysbiotique sur les fonctions de celui-ci et la production de métabolites et effets pour le métabolisme de l'hôte.	30
Figure 15	Résumé des mécanismes par lesquels le pro- et prébiotiques induisent des effets métaboliques bénéfiques dans la prise en charge de l'obésité et des altérations métaboliques.	35
Figure 16	Différences de modes d'action des synbiotiques complémentaires et synergiques.	36

LISTE DES TBALEAUX

Tableau 1	Conséquences médicales, psychosociales et économiques de l'obésité	6
------------------	--	----------

Introduction

Si le mot pandémie fait référence à une pathologie contagieuse répandue dans le monde tels que la récente pandémie du COVID-19, il en est ici question d'une bien différente mais également plus ancienne, Il s'agit de la pandémie d'obésité. Il a été observé durant ces dernières décennies une progression effrayante de l'obésité qui se manifeste par une accumulation abusée de graisse corporelle causant des perturbations pour la santé [1]. L'obésité ne cerne pas seulement les pays industrialisés mais aussi bien l'ensemble des continents. L'organisation mondiale de santé définit en 1997, l'obésité comme maladie chronique, ayant des atteintes multi-organes et nécessitant une prise en charge thérapeutique [2]. Cette prise en charge a pour but de diminuer et limiter l'accumulation de la graisse qui diffère selon la localisation et la répartition pouvant potentiellement causer des dommages pour la santé [2].

Le microbiote intestinal est tellement essentiel pour la santé de l'hôte, afin de comprendre son lien avec l'obésité des travaux de recherches ont été fait lors de la stabilité ou la perturbation de ce dernier. Ces perturbations, étroitement associées à des désordres métaboliques comme l'obésité, se manifestent sous des profils variés. Chaque profil reflète une altération distincte de l'homéostasie du microbiote, suggérant des mécanismes pathogènes spécifiques pouvant influencer le développement ou l'aggravation de l'obésité [85].

Notre recherche bibliographique est fondée sur des travaux antérieurs dans le contexte de l'effet de l'obésité sur la composition du microbiote intestinale, elle est scindée en quatre parties ; dans un premier temps nous avons mis en évidence l'obésité avec ses aspect multiple, dans un second temps nous nous sommes penchés sur l'évolution du microbiote intestinal au fil du temps, les facteurs qui l'influence et son rôle pour l'hôte, le troisième chapitre traite le lien entre l'obésité et le microbiote intestinal, et en dernier nous avons développé la modulation du microbiote intestinale dans la prise en charge de l'obésité.

CHAPITRE 1 : L'obésité

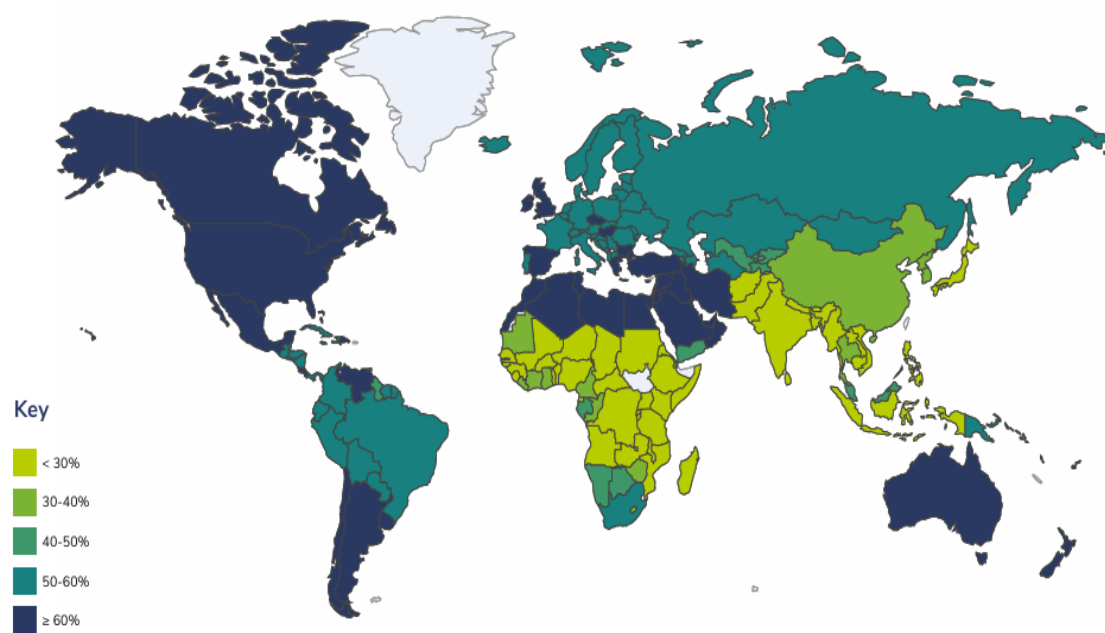
L'organisme stocke principalement l'excès de graisse dans les tissus adipeux sous-cutanée et viscéraux. Ces derniers étant particulièrement impliqués dans l'apparition de troubles métaboliques [3]. Toutes fois, lorsque les capacités de stockage de ces réservoirs naturels sont saturées, les lipides s'accumulent progressivement dans des organes comme le foie et, le muscle cardiaque. Ce phénomène entraîne alors des altérations fonctionnelles favorisant l'émergence de pathologie telles que la stéatose hépatique non alcoolique ou des complications cardiovasculaires [4]. Par ailleurs, l'obésité constitue un facteur de risque indépendant de mortalité prématuré, avec une corrélation directe entre son niveau de gravité et l'augmentation de ce risque [5].

La corpulence d'un individu est mesurée par indice de masse corporelle (IMC) du poids en (kg) par la taille au carré en mètre² (m²). L'IMC est utilisé par l'OMS pour définir le surpoids, l'obésité, et ses différents degrés de sévérités. En effet, un IMC supérieur à 25 kg/m² définit le surpoids, lorsqu'il dépasse 30 kg/m² il s'agit de l'obésité de classe I puis après l'obésité de classe II à partir de 35 kg/m² et en dernier, la classe III dépassant 40 kg/m² [6].

L'IMC est l'un des outils essentiels dans le diagnostic des patients atteints d'obésité, il donne des renseignements sur le stade d'obésité et non pas sur la répartition de la masse grasse. D'autres approches ont été développées telles que l'impédancemétrie ou l'absorptiométrie biphotonique à rayon X (DEXA) qui déterminent les proportions maigres et grasses ainsi que leur localisation [7].

1. Notion épidémiologiques

À l'échelle mondiale, les adultes atteints de surpoids représentent 39 % [8]. Les pays industrialisés sont les plus touchés ayant la moitié de leur population en surpoids voir plus. Néanmoins, l'obésité se propage également dans le reste du monde (figure 1). Depuis 1975, le nombre de personnes atteintes d'obésité a triplé, avec une prévalence mondiale atteignant 13 % en 2016, ce qui équivaut à 650 millions d'adultes concernés. Les enfants et adolescents ne sont pas épargnés : 124 millions de jeunes âgés de 5 à 19 ans étaient touchés la même année [8]. Les prévisions pour les prochaines décennies soulignent l'urgence et la gravité de cette progression. Les experts anticipent plus d'un milliard d'adultes [9] et 250 millions d'enfants souffrant d'obésité d'ici-2030 [10].



Source: WHO Global Health Observatory: <https://apps.who.int/gho/data/view.main.CTRY2430A> (12 December 2020)

Figure 1 : Prévalence du surpoids chez l'adulte de plus de 18 ans dans le monde en 2020 (Source : World Obesity – Global Obesity Observatory).

2. Les Causes

L'obésité est une pathologie très délicate liée couramment à un déséquilibre chronique de la balance énergétique. Il a été pensé que les causes du déséquilibre pouvaient être réduites en un apport calorique très élevé couplé à la sédentarité. Ces facteurs sont la cause principale d'un poids exagéré. Cependant, des études récentes ont conduit à la découverte d'autres facteurs qui contribuent dans l'évolution de l'obésité [11]. Parmi eux, il y a des paramètres biologiques tels que la génétique. En effet, la génétique ne doit pas être négligée car des travaux de recherche ont estimé l'hérédité de l'obésité dans 40 à 70% des cas [12]. La composante génétique contribue significativement à la complexité de l'étude de l'obésité. Des recherches à grande échelle sur les variations génétiques liées aux caractéristiques physiques ont identifié des centaines de gènes impliqués dans cette pathologie [13].

Certains agissant tous seuls, d'autres de manière composée (figure 2). Dans l'obésité monogénique, une mutation unique entraîne souvent une obésité grave et apparaît dès le plus jeune âge. À l'inverse, les obésités polygéniques résultent de l'accumulation de mutations sur plusieurs gènes, dont les effets individuels sont modérés, mais dont la combinaison et les interactions avec des facteurs environnementaux favorisent l'apparition de la maladie [14].



Figure 2 : Caractéristiques clés des obésités monogéniques (à gauche) et polygéniques (à droite) [14].

Le facteur environnemental tel qu'une atmosphère obésogène peut causer la prise du poids. Le changement d'habitude alimentaire ainsi que la culture alimentaire et la consommation intense d'aliments transformés riches en calories rentre également dans l'évolution d'obésité en particulier chez les enfants [15]. Un autre facteur préoccupant réside dans l'augmentation des comportements sédentaires, particulièrement marqués chez les adolescents. Les jeunes de 13 à 18 ans consacrent en moyenne plus de 6 heures et demie par jour à des activités sur écran selon les données disponibles [16]. À l'échelle mondiale, près d'un tiers des adultes (28 %) n'atteignent pas les recommandations d'activité physique hebdomadaire, fixées à 150 minutes d'exercice modérés ou 75 minutes d'effort intense [19]. Les déterminants environnementaux impliqués dans ce phénomène présentent une grande diversité et ne sont pas tous parfaitement cernés. Outre les expositions polluantes, ces influences incluent des dimensions socio-économiques (précarité, conditions de travail) et des facteurs psychosociaux comme l'anxiété chronique ou les horaires professionnels décalés[19].

3. Conséquence

L'obésité est un enjeu important en raison des conséquences induites sur la santé physique et mentale (tableau1). En ce qui concerne la santé physique l'obésité est connue par son implication dans diverses complications notamment les maladies cardiovasculaires [18]. En effet, la persistance d'obésité augmente le risque de développer une hypertension artérielle, de l'arthrosclérose ou une insuffisance cardiaque [19], ainsi que des atteintes pulmonaires.

Environ 80 % des patients souffrent de syndrome d'apnée de sommeil dont l'obésité est le facteur principal [20]. D'autre part, la fréquence de certains cancers est augmentée chez les sujet obèses contrairement au sujet non obèse, c'est le cas du cancer du côlon, du sein ou des voies biliaires à titre d'exemple [21]. L'obésité est incluse ainsi dans l'apparition de pathologie hépatique comme la stéatose hépatique non alcoolique (NASH) [22]. Il est à noter que l'obésité est associée à la progression d'une insulino-résistance pouvant aboutir au diabète de type 2 (DT2). Le DT2 se caractérise par un dérèglement du métabolisme glucidique, résultant d'une défaillance de l'organisme à exploiter efficacement l'insuline ; hormone clé de la régulation glycémique et/ou d'une production insuffisante de cette dernière. Cette inefficacité peut engendrer une perturbation de la fonction pancréatique, altérant durablement la synthèse d'insuline et nécessitant, dans les formes avancées, une supplémentation externe via des injections. À l'échelle mondiale, l'épidémie de DT2 connaît une croissance alarmante : les estimations actuelles évaluent à plus de 537 millions le nombre d'adultes touchés, un chiffre sous-évalué en raison d'un taux élevé de cas non détectés [23]. L'obésité peut engendrer également des troubles de santé mentale, cela apparaît sous différentes formes : une altération de l'estime de soi, une exclusion sociale aussi de la discrimination allant jusqu'à l'installation d'une dépression chronique (Tableau1) [24]. Les répercussions financières liées à ces facteurs incluent notamment des obstacles à l'insertion professionnelle, un accès limité aux systèmes éducatifs ou des dépenses accrues pour couvrir les soins médicaux et l'accompagnement nécessaire [25]. Ces impacts, touchant les sphères psychologique, sociale et économique, s'inscrivent dans une relation bidirectionnelle avec l'obésité : tantôt déclencheurs, tantôt conséquences, ils constituent également un terreau fertile au stress chronique, exigeant une prise en compte globale[25].

Tableau 1 : Conséquences médicales (bleu), psychosociales (jaune) et économiques (vert) de l'obésité (adapté de [21]).

Catégorie	Conséquences de l'obésité
Cardiovasculaires	Insuffisance coronaire, hypertension artérielle, accidents vasculaires cérébraux, thromboses veineuses profondes, embolies pulmonaires, insuffisances cardiaques, dysfonction végétative, insuffisance respiratoire.
Respiratoires	Syndrome d'apnée du sommeil ; hypoventilation alvéolaire ; hypertension artérielle pulmonaire.
Ostéoarticulaires	Gonarthrose, lombalgies troubles de la statique.
Digestives	Lithiase biliaire, stéatose hépatique, reflux gastro-œsophagien.
Cancers	Homme : prostate, colorectal, voies biliaires. Femme : endomètre, voies biliaires, col utérin, ovaires, sein, colorectal.
Métaboliques	Insulinorésistance, diabète de type 2, dyslipidémie, hyperuricémie, goutte, altérations de l'hémostase : fibrinolyse, PAII.
Endocriniennes	Infertilité, dysovulation.
Rénales	Protéinurie, glomérulosclérose.
Autres	Hypersudation, lympho-œdème, œdèmes, hypertension intracrânienne, complications obstétricales, risque opératoire.
Psychosociales	Altération de la qualité de vie, discrimination, préjudice ; altérations de l'image et de l'estime de soi, conséquences des régimes restrictifs.
Economiques	Accès à l'emploi, à l'éducation ; coûts de la vie quotidienne, coûts médicaux.

4. Le tissu adipeux

Les complications déjà apparues suite à l'obésité sont précédées par une large gamme de modifications physiologiques dont le tissu adipeux est touché.

4.1. Structure du tissu adipeux

On parle de tissu adipeux (TA) quand les cellules permettent le stockage des lipides, les cellules responsables du stockage sont appelées adipocytes. Ces cellules vont en effet s'occuper du stockage des nutriments ingérés sous formes de triglycérides. Il existe une panoplie d'adipocytes [24] : on cite les adipocytes blancs et les adipocytes bruns et beiges.

4.2. Importance de la localisation du tissu adipeux

Chez l'homme il y'a des endroits principaux où le TA se localise soit au niveau sous cutané ou au niveau viscérale (Figure 3). Ces différents dépôts de TA n'ont pas la même influence sur la santé métabolique. Dans le cas où le TA se localise dans la partie basse du corps, il manifeste des effets protecteurs en revanche le tissu adipeux viscéral (TAV) est largement reconnu pour son implication dans les perturbations métaboliques et l'émergence de pathologies associées à l'obésité, comme l'ont démontré plusieurs recherches [27]. Dès les années 1950, le Dr J.Vague, endocrinologue français, a établi une distinction entre deux types de répartition graisseuse : l'obésité *gynoïde*, où l'accumulation lipidique prédomine au niveau sous-cutané (hanches, cuisses), et l'obésité dite *androïde* ou *centrale*, identifiable par une surcharge prononcée du TAV au niveau abdominal. Cette classification historique met en lumière le lien entre la localisation du tissu adipeux et les risques pour la santé[27].

Le TAV ne représente qu'une très peu proportion de la totalité de graisse à savoir entre 6 et 20 % avec une grande importance métabolique. En effet, l'extension de ce tissu a démontré son incrustation a l'augmentation de la résistance à l'insuline et au développement de complications cardio-métaboliques [28]. De plus, ce tissu est impliqué dans l'inflammation avec particulièrement une infiltration de cellule immunitaires et une sécrétion de facteurs pro-inflammatoires que dans le TA sous-cutané [29]. D'autre part, le TAV implique une activité métabolique assez élevée lui facilitant de retenir les acides gras et en parallèle une activité lipolytique augmentée permettant de les libérer plus rapidement [26] [27]. Cette dernière caractéristique confère au TAV une facilité et un court temps lors d'une perte de poids par rapport au TA sous-cutané dont la libération des réserves est plus lente [30] [26]. De plus des études indiquent que l'accroissement du TAV résulterait majoritairement d'un processus d'hypertrophie cellulaire [32].

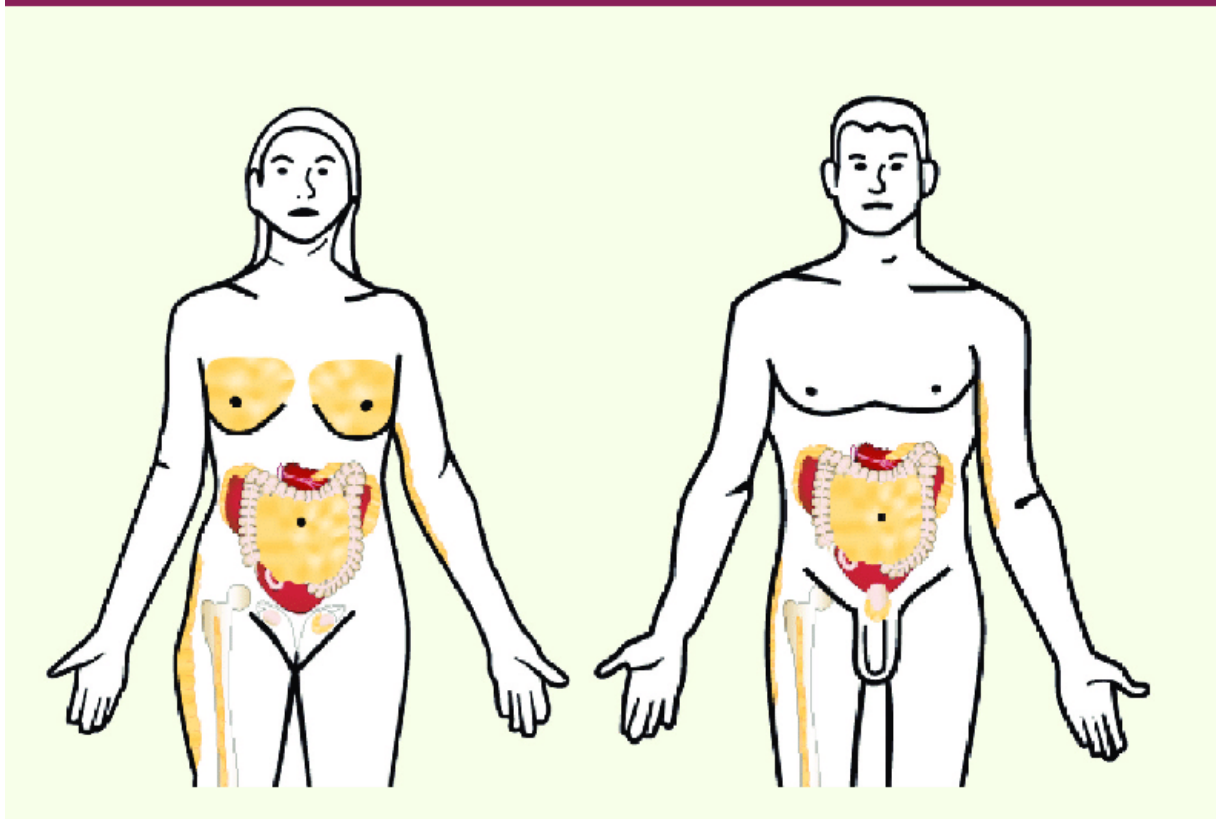


Figure 3 : Localisation des principaux dépôts adipeux chez l'Homme [26].

Lorsque l'équilibre énergétique reste durablement positif, l'afflux d'acides gras provenant de l'alimentation, combiné à ceux libérés par les réserves adipeuses mentionnées précédemment, entraîne une accumulation accrue de lipides dans divers organes, phénomène appelé dépôts ectopiques. Ces dépôts peuvent se former dans des organes tels que le foie, les muscles ou le cœur. Ils sont associés à l'apparition de pathologies comme le diabète de type 2 (DT2), des maladies hépatiques telles que la stéatohépatite non alcoolique (NASH), ainsi que des affections cardiovasculaires [4], [18], [33].

CHAPITRE 2 : Microbiote Intestinal

1. Composition et structure

La notion de « microbiote » désigne la totalité des microorganismes (bactéries, virus, archées, champignons, levures) qui colonise un écosystème spécifique [34]. Chez l'homme il existe plusieurs types de microbiotes selon la localisation, notamment on distingue le microbiote cutané, vaginal, pulmonaire, digestif et le fameux microbiote intestinal (MI) [34] qui est le sujet principal de cette étude au vu de son importance pour l'hôte. Il est estimé qu'on trouve dans le MI 100 fois plus de gènes que dans l'ensemble du génomes humains [34].

Au niveau du tractus digestif, les conditions physico-chimiques varient que ce soit en termes de pH ou d'oxygénation ce qui explique la diversité microbienne (figure4). De ce fait les microorganismes présents dans la partie proximale (duodénum et jéjunum) ne sont pas les même que dans la partie distale (colon) de l'intestin, ainsi que le nombre de microorganismes qui varient et augmentent progressivement de la partie haute a la partie basse de 10^{12} – 10^{14} cellules par gramme de contenu luminal [35]. Les bactéries représentent 60 % du microbiote intestinal [35], principalement représentées par des espèces du groupe des *Bacteroidetes* et *Firmicutes* mais aussi des *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* et *Cyanobacteria*.

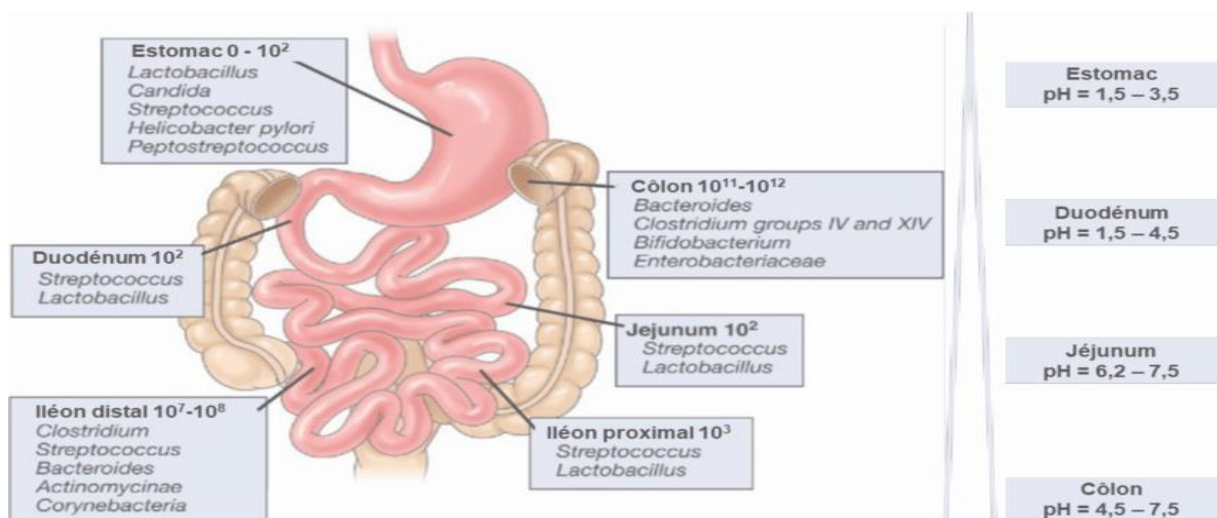


Figure4 : répartitions de la charge bactérienne dans le tractus digestif [37].

2. Acquisition du microbiote intestinal

Le fœtus dans le ventre de sa mère est complètement stérile car il est dans un milieu exempt de microorganismes, cet environnement est appelé le sac amniotique. C'est au moment de la naissance que le nouveau-né est confronté à des multitudes de microorganismes qui existent préalablement dans le milieu extérieur. [38]. La nature des bactéries colonisant le

nouveau-né est étroitement liée au mode d'accouchement : par voie naturelle dite « basse ou vaginale » ou par césarienne [39].

Pendant l'accouchement par voie basse le bébé rencontre des bactéries de la flore vaginale et digestive de sa maman qui vont peupler son tractus digestif, ceci favorise l'implantation du futur microbiote intestinale habituel. En revanche lors d'un accouchement via une césarienne le bébé n'est pas en contact avec la flore interne de sa mère mais par contre avec la flore cutanée ainsi que les bactéries résistantes du bloc opératoire ce qui complique la colonisation et l'installation du microbiote intestinale habituel [40].

Des travaux de recherches sur la composition du microbiote intestinale chez les bébés césariens ont mené à déduire qu'après trois jours de vie, le MI de ce dernier est moins riche qualitativement et quantitativement que celui des bébés naturels. Au bout de deux ans après la naissance, les nuances entre les deux MI chez les deux bébés sont un peu effacées mais il y'a toujours des différences mineures, pourtant le MI est établi pendant les premières années de vie et forme le noyau central du microbiote que l'individu portera toute sa vie [41].

Les bactéries constitutives du MI forment un biofilm car ils cohabitent dans un espace structuré. Un biofilm se forme sur une plateforme ou matrice extracellulaire constituée de polysaccharide. Il joue un rôle dans la protection de bactéries contre l'immunité de l'hôte ainsi que les agressions extracellulaires tels que les antibiotiques [42]. Les composantes du biofilm communiquent via un dialogue moléculaire et ils exercent des réactions physicochimiques au sein de l'hôte. Certains de ces composantes vivent en mutualisme, en symbiose ou en antagonisme dans le cas de bactéries intrus [42].

Les bactéries du MI sont impliquées dans la production de certaines molécules d'intérêt comme l'homosérine, les lactones, les oligopeptides, les autoinducteurs 2 et les acides gras qui rentrent tous dans la modulation de l'environnement microbiotique en veillant sur la formation de biofilm [42].

Il a été observé au sein du MI des échanges génétique permettant l'évolution et l'adaptation des souches dans l'environnement. Cela rentre dans le cadre de ce qui est diffusion d'éléments génétique. Cet échange se fait entre les bactéries du MI et les bactéries qui proviennent de l'alimentation [43].

3. Évolution du microbiote intestinal au cours de la vie

3.1. La théorie des 1000 jours

Cette théorie correspond au 270 jours de grossesse et aux deux premières années de vie de l'enfant. Durant la grossesse, le microbiote intestinal de la maman joue un rôle crucial dans le bon déroulement de la grossesse et notamment dans l'implantation d'un microbiote sain chez le futur bébé. Ainsi, une dysbiose du microbiote intestinal peut causer un diabète gestationnel ce qui peut engendrer l'obésité chez le futur bébé ainsi que certaines allergies [44]. Le microbiote intestinal n'est pas le seul concerné dans le bon déroulement de la grossesse, tous les microbiotes du corps y joueraient un rôle important et leur altération pourraient représenter un risque pour la maman et le bébé. Ainsi, la dysbiose du microbiote vaginal à titre d'exemple, pourrait provoquer des avortements ou des naissances prématurées [44].

Le microbiote mammaire est exposé à des modifications depuis le troisième trimestre de grossesse afin qu'il soit mature à l'accouchement, il se perpétue durant tout l'allaitement puis il disparaît en même temps que le sevrage afin de laisser une place au microbiote mammaire habituel. Après l'accouchement, d'autres facteurs influencent le microbiote primitif, cela est expliqué par la mise en place chaotique du microbiote intestinal chez l'enfant [44].

3.2. L'enfance

Pendant les premières heures de vie du bébé, le MI est très riche en bactéries aérobies/anaérobies facultatifs tels que les entérobactéries (*Escherichia coli*), les entérocoques et les staphylocoques. Ces bactéries sont des chaperons, leurs but essentiels est de priver le milieu d'oxygène et le rendre propice aux bactéries anaérobies strictes comme les *Bifidobacterium* [45]. Ces bactéries ne cessent pas d'acidifier le milieu encore et encore en formant de l'acide lactique et de l'acide acétiques qui vont favoriser leurs développements et stopper celui des autres bactéries [45]. La figure (5) montre l'évolution du MI au cours de huit semaines de vie chez les prématurés [45].

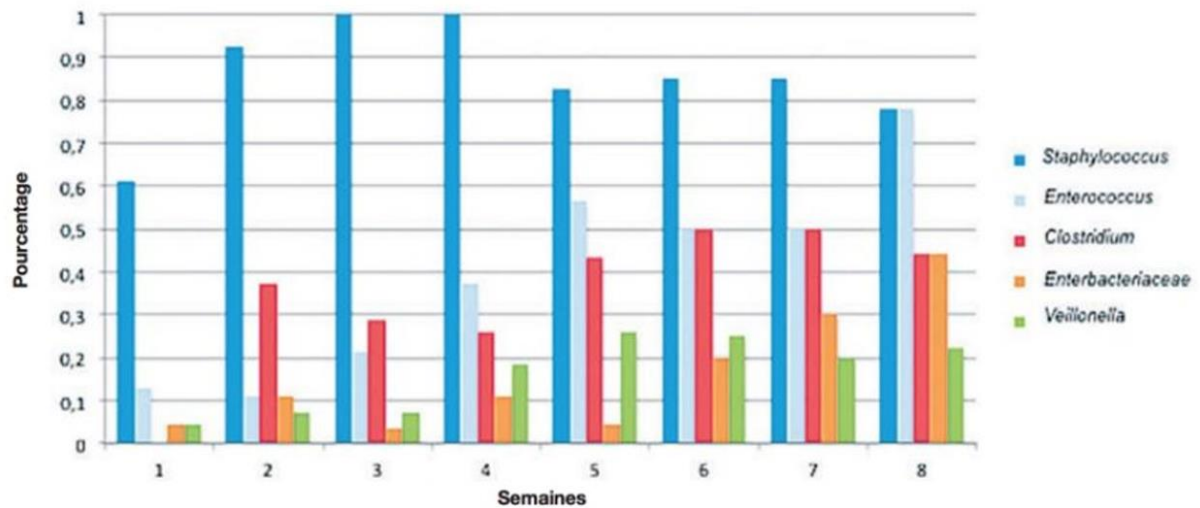


Figure 5 : Évolution des Cinq principaux groupes bactériens du microbiote intestinal des nouveau-nés prématurés pendant les huit premières semaines de vie [45].

Dans la figure (6) on voit clairement l'évolution des principales familles du MI lors de la petite enfance [44].

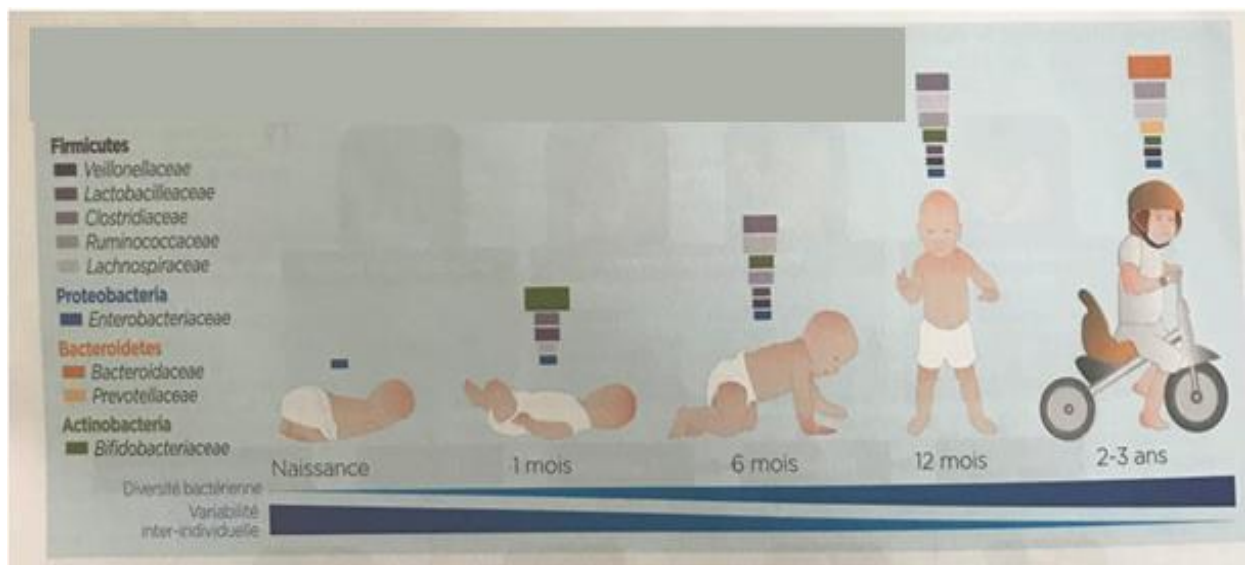


Figure 6 : Évolution des principales familles du microbiote intestinale dans la petite enfance [44].

Les deux figures précédentes montrent que la mise en place du microbiote intestinal est tellement différente chez un sujet prématuré et un enfant né à terme [46].

Une étude a été réalisée sur un enfant né par voie basse durant les deux premières années de sa vie a pu apercevoir quatre phases de la colonisation intestinal [44], comme montre la figure suivante :

- La première phase est distinguée par l'invasion de la flore vaginal et fécal de la maman, cette phase est tellement riche en *Firmicutes* et *Proteobacteria* qui sont majoritaires.
- La deuxième phase est caractérisée par l'administration du lait artificiel et la manifestation des *bifidobactéries*. Leur présence est dû aux oligosaccharides qui se trouvent dans le lait. Les bifidobactéries persistent en majorité durant 1 mois.
- La troisième phase appelé phase transitoire. Elle est marquée par une diversité alimentaire qui conduit à la transition vers un microbiote adulte composé principalement de *Bacteroidetes*.
- La quatrième phase est singularisée par une hétérogénéité importante d'alimentation ce qui diversifie les espèces de *Bacteroides*.

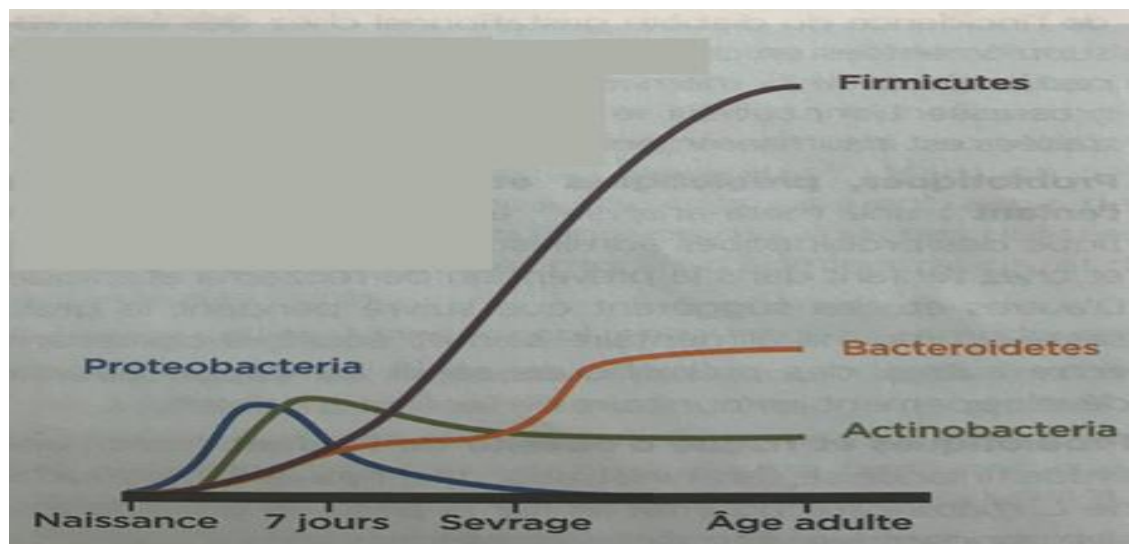


Figure7 : Évolution des principaux phyla du MI de la naissance à l'âge adulte [44].

Le choix de l'alimentation du bébé joue un rôle fondamental dans la composition du futur microbiote intestinal. Aujourd'hui, il y'a des travaux de recherche qui ont éclairci le paradoxe entre le lait maternel et le lait infantile, ces recherches ont mené à conclure que l'allaitement reste l'idéal et le plus recommandé pour le bébé. Au départ, le lait maternel est plein de bactéries, la quasi totalité de ces bactéries proviennent du microbiote intestinal de la mère et passent par un passage entero-mammaire à travers les cellules dendritiques et les macrophages, le reste des bactéries provient du microbiote mammaire qui se localise dans les

aérols de la mère [40]. Le bébé reçoit donc un consortium de bactéries (10^5 à 10^7) par jour à chaque allaitement, ces bactéries peuplent le tube digestif et contribuent à établir le propre future microbiote intestinal [40].

Les bactéries implantées sont administrées à travers le lait maternel qui comprend des oligosaccharides (20 g/l dans le colostrum et 10 g/l dans le lait). L'appareil digestif de l'enfant n'est pas apte à digérer les oligosaccharides, ils constituent une source principale de nourriture pour les bactéries, on parle de prébiotiques.

Le lait maternel contient un apport élevé de prébiotiques qui exercent un effet bifidogéniques. C'est pour cette raison que le microbiote intestinal de l'enfant allaité est plein de bifidobactéries. De plus, la large gamme d'oligosaccharides dans le lait maternels contient certains qui sont des inhibiteurs d'adhésions de la barrière épithélial intestinal de certains pathogènes tels que *Campylobacter jejuni* ou *Escherichia coli* [47].

Un autre composant du lait maternel qui influence amplement l'implantation du futur microbiote intestinal du bébé est la présence de lysozyle et de lactoferrine qui exercent un effet bactéricide et stimulent par la suite, certaines bactéries et inhibe d'autre [47].

Chez l'enfant allaité au lait infantile, le microbiote intestinal est moins hétérogène, accompagné par la colonisation des *Actinobacteria* du genre *Lactobacillus* et une baisse de *Firmicutes* et de *Proteobacteria* [47].

Au cours de la formation du microbiote intestinal chez le bébé, sa composition et sa structure est facilement modifiable et influençable en passant de l'allaitement maternel exclusif à l'introduction du lait maternisé ou a une combinaison entre les deux [47]. La consommation de nourriture semi-solide et solide modifie la composition du microbiote intestinal. Il a été notamment observé une hausse d'entérobactéries (*Escherichia coli*) et des bactéries du genre *Bacteroides* [45].

3.3. Vie adulte

Le microbiote intestinal est considéré comme l'empreinte de chaque individu, il se forme principalement au début de la vie et il reste stable pendant les Cinq premières années. Cependant, il est exposé a des modifications ponctuelles selon le mode de vie adopté (l'antibiothérapie, la qualité et le type d'alimentation ainsi que la rencontre de certains pathogènes) [48].

Le microbiote est doué d'un phénomène appelé résilience, ce phénomène lui permet de se restaurer et de revenir à son état d'origine dans un à trois mois après les perturbations ponctuelles qu'il a subi donc il reste généralement identique tout au long de la vie de l'individu. Cependant, si les perturbateurs sont fréquents, ils peuvent causer des dommages et un appauvrissement en notion qualitative et quantitative de la diversité bactérienne. Des dommages à long terme pourraient ainsi être observés, ces dommages peuvent être à l'origine de signe clinique : on parle à ce moment-là de dysbiose. Toutefois, il existe généralement un réel équilibre dynamique au niveau des composantes du microbiote intestinal chez l'adulte, ceci est expliqué par la stabilité de la population dominante chez les adultes sains [49].

3.4. Vieillesse

Les changements du microbiote intestinal chez les sujets âgés sont dus à plusieurs facteurs. Parmi les facteurs essentiels qui influencent : l'état physiologique lié à l'âge, le changement de mode de vie ainsi que l'apport nutritionnel. Des suppositions ont été établies dans le sens où le mode de vie et les habitudes alimentaires jouent un rôle fondamental [50].

L'étude du microbiote intestinal chez les sujets âgés est tellement complexe. Dans un premier temps, la difficulté de convenir d'un âge à partir duquel la personne est considérée comme âgée. Dans un deuxième temps, cette catégorie de la population est la plus hétérogène car la majorité ont des antécédents chronique ajustée par la prise de médicaments qui, eux aussi, ont un impact réel sur la composition de la microflore intestinale. De ce fait, les résultats d'étude sont assez contradictoires. En effet, pour les phyla dominants (firmicutes et Bacteroides), parfois ils augmentent et diminuent avec l'âge. Néanmoins les études montrent une hausse des bactéries anaérobies facultatifs tels que les entérocoques, les entérobactéries et les streptocoques [49].

4. Facteurs influençant la composition du microbiote intestinal

Dans l'étude du microbiote intestinal plusieurs facteurs ont été définis comme ayant une influence sur le MI plus précisément sur la structure et la composition de cet écosystème.

Le MI progresse et évolue au fil du temps, jusqu'à atteindre une stabilité à l'âge adulte. Cela est dû aux facteurs qui l'influencent ; d'abord le mode d'accouchement (voie basse ou césarienne), la nature du lait infantile (maternel ou artificiel) [51], ainsi que d'autres paramètres qui peuvent intervenir tels que la génétique, la géographie, l'activité physique, l'alimentation, la prise de médicament (antibiotique), les pathologies associées et le vieillissement [52]-[53].

Parmi les facteurs cités auparavant, l'alimentation a un effet considérable sur le MI. Il a été démontré que l'alimentation riche en fibres et en glucides est corrélée à une augmentation de la présence des genres *Prevotella* et *Bacteroides*. [52]. L'hétérogénéité des espèces paraît diminuer par prise de régime riche en fibre et glucide [55] en revanche, le changement de régime alimentaire peut entraîner des modifications de composition du MI dès 24 heures [52]-[56].

Les changements que le MI subit conduisent à des modifications d'apport énergétique (restriction calorique). En effet, les bactéries constitutives du MI ne sont pas toutes aptes à métaboliser et se servir de tous les nutriments qui proviennent de l'alimentation. Certains glucides (sucre) complexe ne sont pas dégradés au niveau de la partie proximale de l'intestin mais surtout à sa partie distale et au niveau du côlon, ceci améliore l'abondance de certaines bactéries spécifiques telles que les bifidobactéries. Les fibres quant à elles, rentrent dans la modulation du MI par la stimulation de la production de molécules ayant de nombreux effets sur la santé de l'hôte comme par exemple : Les acides gras à chaîne courte (AGCC) [58]. D'autre part, les protéines jouent un rôle crucial dans la fermentation bactérienne en étant la source principale de cette dernière [57].

Les facteurs entamés préalablement nous ont mené à déduire que la composition du MI est unique et propre à chaque individu. L'étude du MI sur le plan régime alimentaire comme étant un facteur influant la composition et la structure du MI [52], a permis de définir des groupes de compositions types appelés entérotypes. Cela a rendu la classification selon l'appartenance à l'individu possible. En 2011, les entérotypes sont classés en trois : *Bacteroides*, *Prevotella* et *Ruminococcaceae* respectivement en fonction de leurs abondances [59]

5. Méthode d'analyse du microbiote intestinal

La globalité d'information que le MI offre, ainsi que son implication dans différentes maladies humaines, nécessitent de déterminer sa composition et sa structure chez l'individu. Il existe plusieurs approches pour identifier les bactéries du MI [85].

5.1. Approche moléculaire

Cette technique ne nécessite pas la culture préalable. Elle repose principalement sur l'analyse du matériel génétique présent dans un échantillon après son extraction, en passant par la conservation dans le cas où il y a des analyses à effectuer ultérieurement [62]. Au début du progrès technologique l'identification reposait sur la reconnaissance d'ARNr 16S présent chez toutes les bactéries, cela se réalise par une amplification précise de certaines séquences hautement conservées au sein de l'ARNr 16S (Figure 8), [62] Ces techniques ont initié l'étude

approfondie du MI comme dans le *Human Microbiome Project* (HMP) aux États-Unis. L'objectif du HMP est d'identifier les communautés microbiennes découvertes dans les différentes parties du corps et de chercher les corrélations entre les changements dans le microbiome et la santé humaine [62].

L'analyse du 16S est toujours utilisée dans l'étude du MI, cependant cette technique a connu certaines limites, elle est fiable en affiliation taxonomique jusqu'au genre mais pas à l'espèce ni de différencier entre les souches. Entre temps, il y'a d'autres alternatives qui sont actuellement développées telles que la métagénomique ou le séquençage de nouvelle génération (NGS) qui confère l'analyse du génome complet des bactéries (Figure 9), ensuite les génomes obtenus sont comparés à d'autres qui existent déjà dans des bases de données dans le but d'annoter les gènes et de déterminer la composition bactérienne dans l'échantillon. Ces techniques sont beaucoup plus précises en notion d'identification mais ça exige une très bonne maîtrise [62].

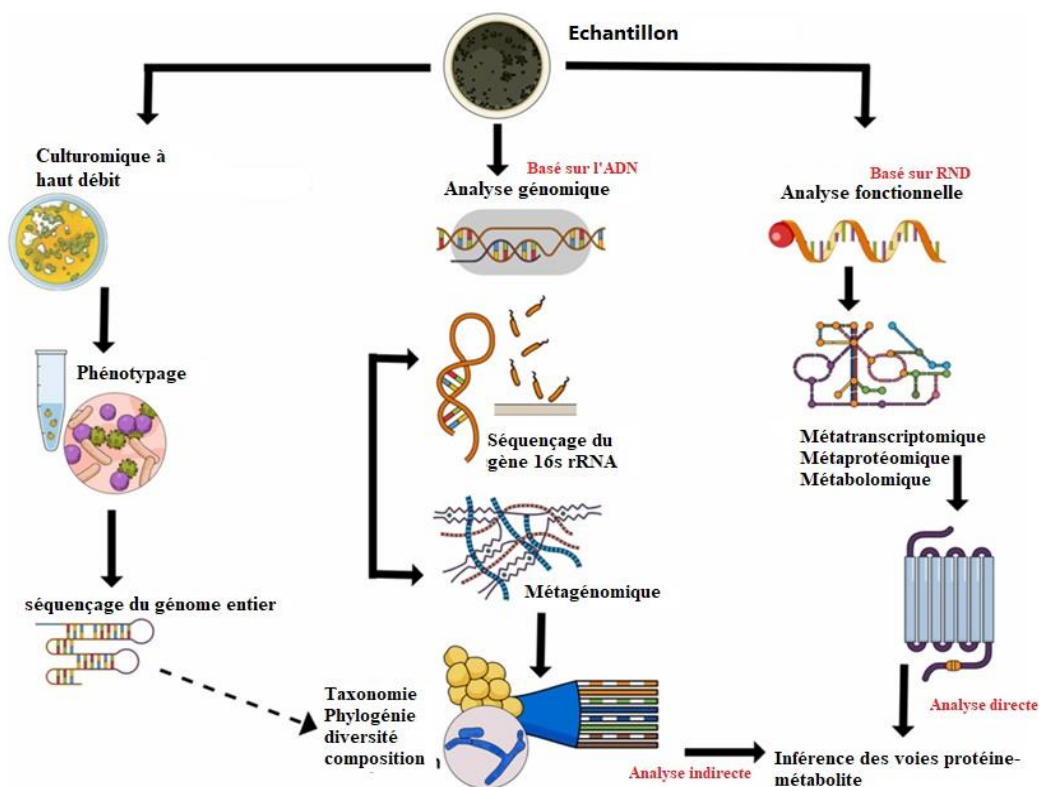


Figure 8 : Méthodes d'analyse de la composition et des fonctions du microbiote intestinal (issu de [63]).

Un même échantillon peut donc être analysé par culture bactérienne et séquençage du génome entier des bactéries isolées et cultivées (à gauche), par analyse génomique : 16 S ou métagénomique (au milieu) ou alors par analyse fonctionnelle grâce à la métatranscriptomique, métaprotéomique, ou encore métabolomique (à droite). Ces différentes méthodes permettent

d'obtenir de façon directe ou indirecte, des informations concernant la composition (taxonomie, diversité) et la prédiction des fonctions (protéines, métabolites) du MI[62].

Le développement des techniques dites omiques (métabolomique, transcriptomique, protéomique) a contribué d'une grande part à réaliser des analyses fonctionnelles grâce à des méthodes telles que la transcriptomique, protéomique et métabolomique ce qui renseigne sur la présence ou l'abondance de certaines espèces[62].

6. Rôle et fonction du microbiote intestinal

Suite à l'association d'études chez des souris n'ayant pas un MI "*Germ-free*" et l'intervention de techniques dites omiques entamée auparavant, il a été déduit que le MI est considéré comme organe à part entière aux vues de fonctions essentielles qu'il confère à l'hôte surtout en notion de santé (Figure 9). Les fonctions de MI influencent au niveau local mais également au niveau tissulaire et systémique chez l'hôte, les microorganismes du MI produisent à partir de l'alimentation, des métabolites qui vont être par la suite absorbés par l'hôte, excrétés ou utilisés par d'autres bactéries sous le phénomène appelé "*Cross-feeding*"[64].

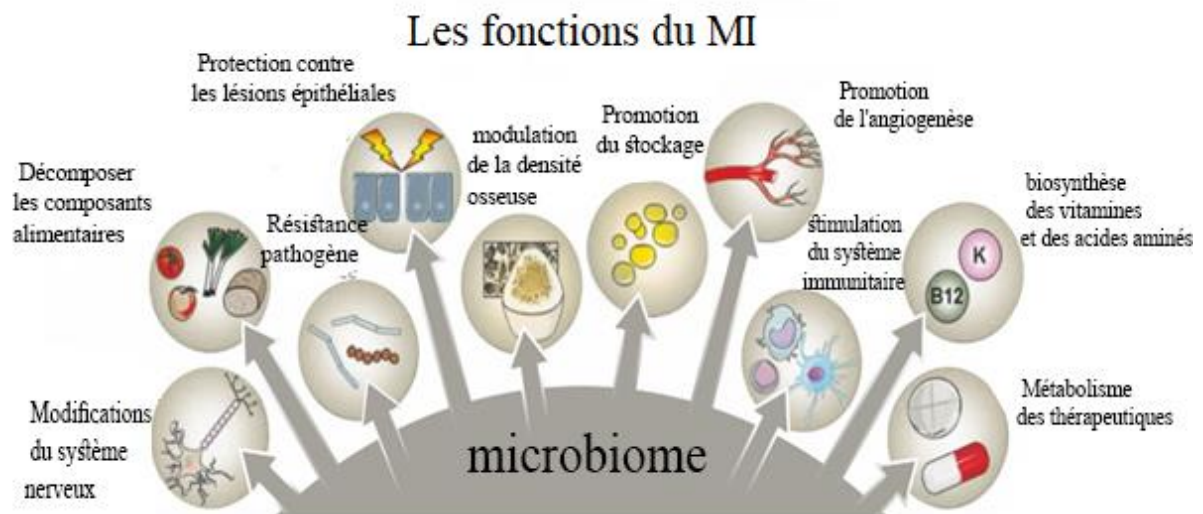


Figure 9 : Ensemble des fonctions assurées par le MI (issu de [64]).

6.1. Fonctions métaboliques

Les bactéries du MI participent principalement dans la digestion et l'extraction énergétiques depuis les aliments ingérés (Figure 11). Lors de ce phénomène, beaucoup de mécanismes interviennent comme la production d'enzymes qui rentrent dans l'absorption de nutriments (protéines surtout) allant jusqu'à la dégradation de polyphénols [65]. Les fibres non digérées au niveau de la partie proximale de l'intestin, arrivent telles qu'elles sont à la partie

distale (côlon) ce qui va permettre aux bactéries du genre *Bacteroides*, *Roseburia*, *Bifidobacterium* et *Faecalibacterium* de les utiliser en tant que substrat pour produire des AGCC via une fermentation produisant à la fin des acétate, propionates et butyrates. Ces molécules sont ensuite réabsorbées par l'hôte ce qui apporte une énergie estimée de 10 % [66].

Le butyrate en particulier contribuent dans le maintien de la barrière intestinale grâce à ces propriétés agissant sur les cellules épithéliales de l'intestin [67]. Les travaux de recherches portant sur l'apport en AGCC dans le cadre d'une alimentation favorisant l'obésité, ont mis en lumière des impacts positifs de ces AGCC, tels que la réduction de la masse corporelle et une optimisation de la régulation glycémique tout en stimulant la consommation énergétique de l'organisme [74]. Néanmoins, les AGCC peuvent également entraîner la lipogenèse et conduire à l'aggravation de désordre métabolique [68].

La provenance des acides biliaires secondaires est plus ou moins due à la dégradation des nutriments par le MI. D'abord, la synthèse des acides biliaires primaires par les cellules hépatiques est conjuguée soit à la taurine ou à la glycine via le cholestérol. Ces molécules sont excrétées dans le duodénum et sont ensuite réabsorbés dans l'iléon en très grande quantité (environ de 95 %) pour qu'un recyclage ait lieu dans le foie [69]. Le peu restant estimé de 5 % est transformé et déconjugué au niveau du MI en acide biliaire secondaire. Les acides biliaires jouent un rôle crucial dans l'absorption de certains éléments nécessaires tels que les lipides et les vitamines.

Il existe une relation relativement restreinte entre le MI et les médicaments administrés de manière bidirectionnelle (Figure 10).

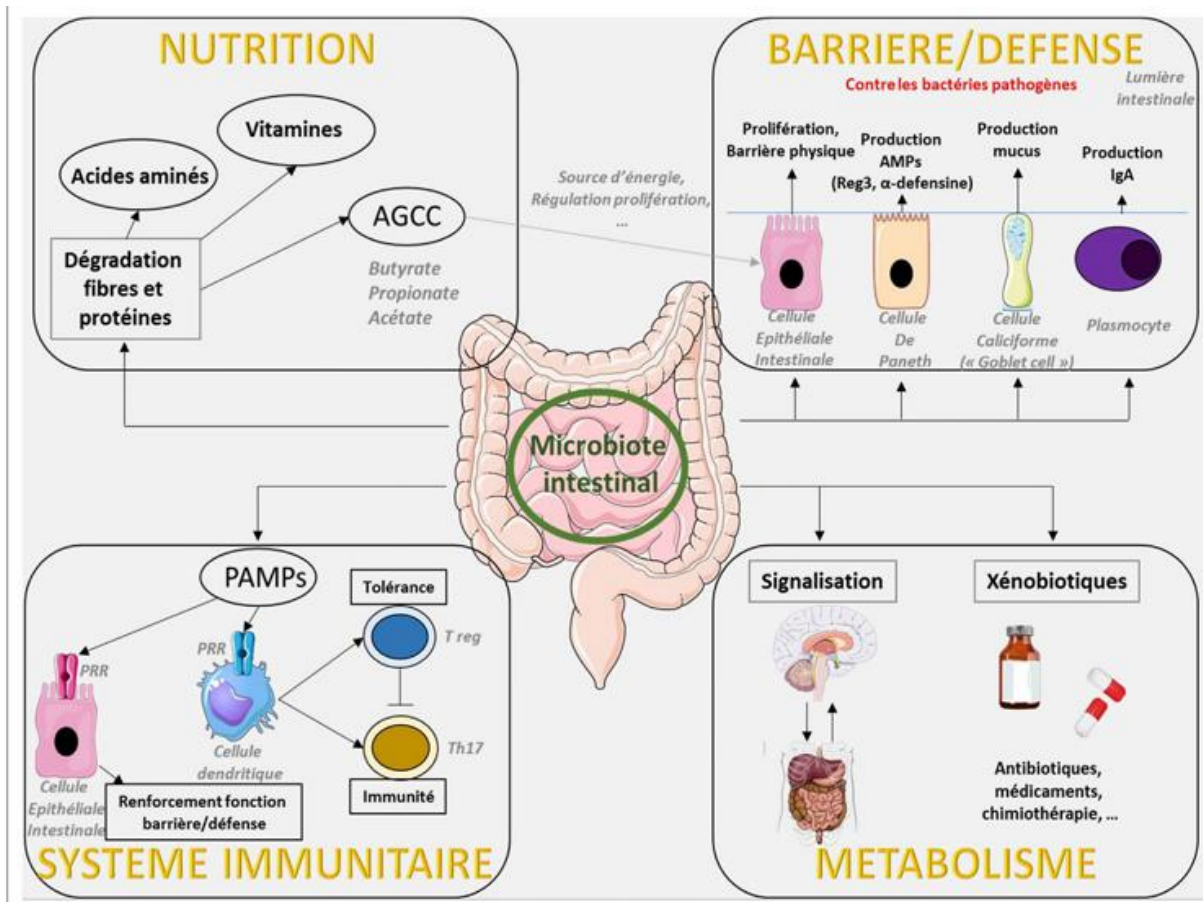


Figure10 : Schématisation des principales fonctions du microbiote intestinal. AGCC : Acides Gras à Chaines Courtes ; AMPs : Anti-Microbial Peptides ; IgA : immunoglobuline A ; PAMPs : Pathogens Associated Molecular Patterns (motifs moléculaires communs aux pathogènes); PRR: Pattern Recognition Receptor (récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires); T reg :lymphocytes T régulateurs ; Th17 : lymphocytes T Th17[69].

Les bactéries commensales sont aptes à réguler la réponse de l'individu vis à vis des médicaments en modifiant la structure de ce dernier et d'autres paramètres tels que la biodisponibilité, son activité ou encore sa toxicité [70]. En opposé, certains médicaments agissent sur la composition du MI en favorisant la croissance de certaines populations par rapport à d'autres. Cela peut se faire via le changement des conditions physico-chimiques de l'environnement [71]. A titre d'exemple : le Metformine, un médicament utilisé pour traiter le DT2, est l'une des molécules qui modulent la composition du MI. Une étude a montré une réduction de *Bacteroides fragilis* chez des sujets traités par Metformine après trois jours de traitement [72]. Dans le traitement d'hypercholestérolémie, les statines montrent une influence sur la composition du MI. Une étude faite montre que chez les sujets obèses traité par Statine l'entérotipe *Bacteroides* est favorisé [73].

Certaines vitamines plus précisément du groupe K et B sont synthétisées par le MI (Figure 11). Dans les années 60 une étude à l'échelle animale et humaine ont conclu qu'une

part de vitamines sont alors synthétisées par les bactéries du MI [74]. Des rats dépourvus de MI et des patients sous antibiothérapie sont réunis sous un régime pauvre en Vitamine K, ceci a provoqué une carence en Vitamine K traduite par une baisse des taux de prothrombine et une augmentation des taux de coagulation [75]-[76]. En parallèle, les individus dont le MI n'était pas modifié préservent leur homéostasie vitaminique. De récentes analyses métagénomiques ont identifié des gènes associés à la synthèse et au transport des vitamines, en particulier celles du groupe B. Ces découvertes soulignent la capacité des différents phyla du microbiote intestinal à produire et à exploiter ces micronutriments, révélant ainsi leur rôle métabolique complexe au sein de cet écosystème [77].

6.2. Fonction barrière

Le MI contribue à la protection de l'organisme hôte en exerçant un effet barrière contre la colonisation des microorganismes pathogènes. Plusieurs mécanismes de défense interviennent comme la production de peptide antimicrobiens (PAM) comme la cathélicidine ou la défensine. L'importance de ces molécules est au niveau de la partie haute de l'intestin ou le mucus (couche fine protectrice des parois intestinales) [65]. Le MI peut rentrer dans le maintien et le développement du mucus intestinal [65]. L'altération de la barrière protectrice se manifeste par des conséquences systématiques. Un régime obésogène peut altérer le MI ce qui engendre une augmentation de la perméabilité intestinale, le passage via la barrière est donc facilité (Figure 11). Cette observation peut s'expliquer par deux phénomènes concomitants : une réduction de l'expression des protéines jonctionnelles impliquées dans le maintien de l'intégrité tissulaire, et une élévation des taux sanguins de lipopolysaccharides (LPS). Ces molécules, issues des membranes bactériennes, agissent comme des marqueurs inflammatoires d'origines microbienne favorisant ainsi l'état inflammatoire chronique caractéristiques des dysfonctionnements métaboliques [78]-[79].

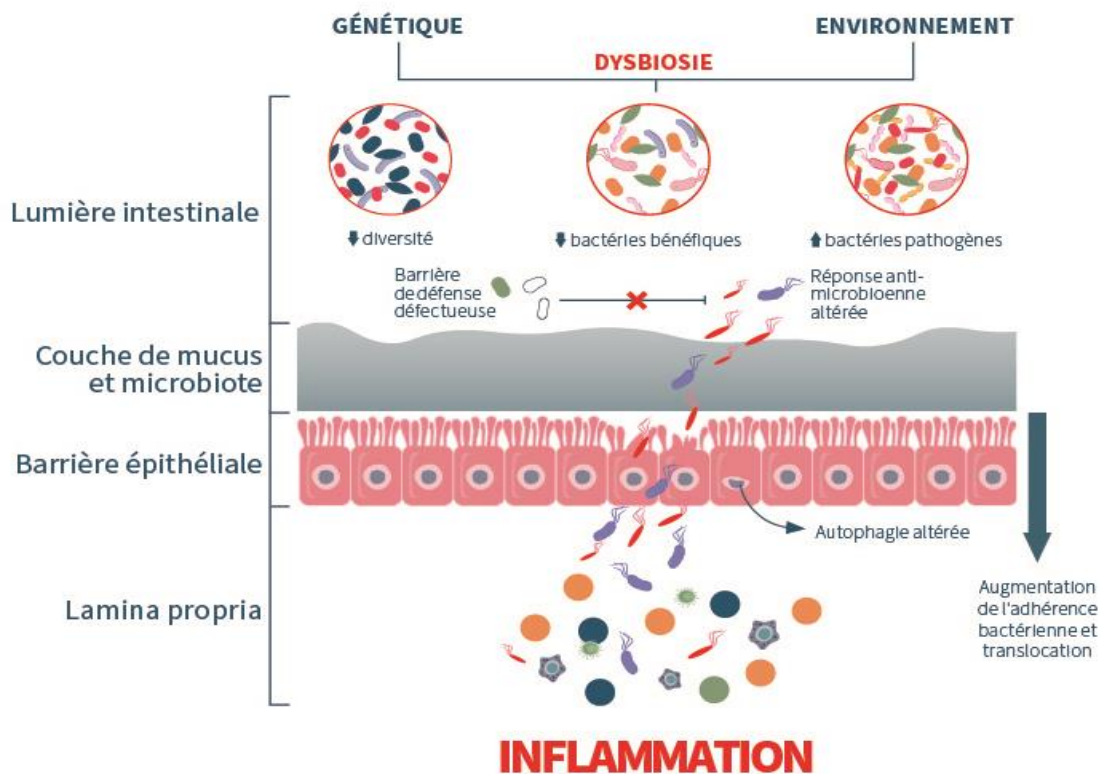


Figure 11 : Schématisation de l'altération de la barrière intestinal issue de [87].

6.3. Maturation du système immunitaire

Le MI est incrusté dans l'immunité et la maturation du système immunitaire. Des travaux de recherches faites sur des souris sous antibiothérapie et des souris axéniques (*Germ free*), ont mis en lumière des altérations de population de cellule immunitaire présente, de l'immunité intestinal et modification de structure intestinal.

Parmi ces altérations : une diminution du nombre de ganglions mésentériques, plaque de peyer, une atrophie des cryptes intestinal ainsi qu'une réduction de la quantité de cellule Th17 et Treg des acteurs clé de l'immunité intestinal [81]-[82].

Par opposition, l'invasion du système digestif par des bactéries commensales permet de restaurer les éléments clés du système immunitaire particulièrement les cellules immunitaires comme les lymphocytes intraépithéliaux alpha et beta nécessaire pour la fonction barrière de l'intestin [83]. Les bactéries commensales influencent également certains anticorps comme l'immunoglobuline A (IgA) qui jouent un rôle crucial dans la fonction immunitaires des muqueuses [83].

Le bon équilibre des populations cellulaires est maintenu grâce aux bactéries commensales qui permettent la différenciation de certaines cellules immunitaires à travers les métabolites secondaires tels que les AGCC qui induisent la différenciation des Treg (cellule contribuant dans le contrôle de l'inflammation) [84]. Parmi les effets notables, il est établi que les bactéries filamenteuses segmentées (SFB) stimulent la différenciation des lymphocytes Th17, une sous-catégorie de cellules T CD4⁺ sécrétant des cytokines comme l'IL-17A et l'IL-22. Ces molécules jouent un rôle clé dans le recrutement des acteurs immunitaires, l'activation de peptides antimicrobiens [86], ainsi que la préservation de l'intégrité de la barrière intestinale. En l'absence de pathogènes, ces processus synergiques favorisent une réponse immunitaire tolérante, essentielle à l'homéostasie du milieu intestinal.

Chapitre 3 : Lien entre microbiote intestinal et l'obésité

1. Modèles murins pour l'étude du lien maladie-microbiote intestinal

Les études précliniques représentent actuellement un pilier fondamental pour décrypter les processus pathologiques et l'efficacité thérapeutique des interventions médicales. Dans le domaine du microbiote intestinal (MI), l'élaboration de modèles murins spécifiques s'est avérée cruciale pour explorer son influence systémique et ses mécanismes de modulation. Si les premières découvertes sur les interactions MI-maladies se fondaient principalement sur des corrélations épidémiologiques, la recherche actuelle vise à franchir un cap méthodologique en établissant des relations de cause à effet pour valider ces connexions biologiques [85].

Tout d'abord pour bien connaître le rôle du microbiote intestinal, il faut retourner vers des types dépourvus de microbiote intestinal afin de comparer les paramètres physiologiques d'intérêt. Pour cette raison, il est désormais possible d'utiliser des souris ne possédant pas un microbiote intestinal appelé souris axénique (germe-free). Ces animaux sont exemptés de microorganismes au niveau de leur tractus digestif cela est depuis la naissance. Ensuite, les souris sont maintenues dans un environnement stérile exemple : isolateur. Ce genre d'expérimentation a donc permis d'en apprendre plus sur le rôle du microbiote intestinal passant par l'étude du phénotype des animaux. Cependant, cette stratégie présente beaucoup d'inconvénients. Premièrement, sur le plan pratique il y'a un manque d'équipements au niveau des laboratoires et donc ils ne sont pas aptes à héberger des germes-free. Deuxièmement, d'un point de vue physiologiques ces animaux manifeste des différences par rapport a des souris conventionnelles, le système immunitaire intestinal des souris axéniques est immature. L'extrapolation de résultat obtenues à l'homme dans ces conditions considéré hostile est plus compliqué. Il existe d'autre méthodes afin d'obtenir des souris axéniques sans avoir besoin d'élevage. Cette approche consiste à traiter des souris conventionnelles par des antibiotiques à large spectre tels que la néomycine ou l'ampicilline éradiquant un grand nombre de bactéries présentes dans le tractus digestifs [87]. Cette approche est beaucoup plus facile à maîtriser et mettre en œuvre, au même temps elle présente des inconvénients malgré la combinaison d'antibiotiques l'effet de la radication est susceptible de ne pas être total et le microbiote résiduel peut être observé. Par ailleurs, l'administration d'antibiotique doit être impérativement régulière par gavage, pour assurer une déplétion maximale cela peut induire par la suite un stress chez les animaux. Enfin, il est possible qu'il soit difficile à distinguer les conséquences de la déplétion du microbiote intestinal de l'effet potentiel d'un ou de plusieurs antibiotiques sur le phénotype observé [85].

Ces approches offrent toutefois la capacité d'analyser les répercussions d'une carence en microbiote intestinal parallèlement, il s'agit également d'identifier l'influence précise d'un microbiote intestinal spécifique sur l'évolution de la maladie examinée, pour cette raison que le transfert de matière fécale (TMF) reste la meilleure option et la stratégie de référence. Également la capacité d'implanter des selles de patients ou de souris appelé donneurs a d'autre appelé receveuse. Les animaux utilisés peuvent être des germes-free ou des souris conventionnelle traiter par antibiotiques avec les points positifs et négatifs cité préalablement [85].

Ces études de transplantation visent à établir le lien de causalité entre le microbiote intestinal et un phénotype cible. Concrètement si une caractéristique physiologique (comme la masse corporelle ou la régulation glycémique) est reproduite chez des souris receveuse, cela suggère une implication directe du microbiote intestinal dans l'expression du phénotype observé. Cependant, la conception de ces protocoles exige une attention particulière à des facteurs comme l'âge des sujets le choix du modèle animal, ou les paramètres environnementaux sont essentiels pour garantir l'efficacité du transfert, une recherche récente a ainsi évalué diverse protocoles chez des rongeurs conventionnelles ou axéniques, comparant notamment l'impact de prétraitement (antibiotiques, agent purgatif) et du stade développemental (adulte vs post-sevrage) sur la réussite de la transplantation microbienne [88].

Dans le cadre de l'étude de l'obésité des modèles expérimentaux ont été développés. Parmi ceux-ci, un protocole fréquemment employé dans les études précliniques se distingue par sa facilité d'application et son efficacité à reproduire les caractéristiques de l'obésité. Ce modèle repose sur l'administration d'un régime hyperlipidique, dont la teneur et la nature des lipides peuvent être modulées, entraînant une augmentation significative de la masse adipeuse et, fréquemment, l'apparition de comorbidités métaboliques. La conception de ce type d'étude exige une attention particulière à plusieurs variables, notamment la formulation du régime alimentaire, le choix du modèle animal (souche murine), ainsi que la temporalité de l'exposition, en adéquation avec les hypothèses scientifiques investiguées.

2. Altération du microbiote intestinal dans l'obésité

La première révélation d'une relation entre le microbiote intestinal et obésité revient au centre des années 2000 et ça vient de l'observation de la prise de poids élevé chez des souris germe-free qui ont été colonisé par un MI de souris conventionnelle. Cette augmentation de poids a été remarqué lorsque les animaux ont été nourris par un régime standard sachant que la prise alimentaire a été diminué [89]. Ces résultats ont classé le MI comme un paramètres essentiels du métabolisme énergétique et ils ont conduit à l'hypothèse d'une capacité d'extraction énergétique différente selon le MI et spécifiquement chez les individus atteints d'obésité en comparaison aux sujet non obèse (mince) [89]. Ensuite, ce lien a été renforcé avec l'explication d'un rôle causal du MI dans l'obésité. En effet, la transplantation du MI provenant de souris obèse génétique (ob/ob) vers des souris axéniques s'accompagne d'une transmission partielle des caractéristiques phénotypiques propres aux donneuses. Il a surtout déclenché une augmentation de masse grasse supérieure par rapport au transfert de MI de souris mince [90].

Ces résultats murins ont ensuite conduit à des études profondes sur la modification du MI en état obèse et surtout sur la perturbation de la balance de cet écosystème grâce aux techniques de séquençage développés, quand le MI est perturbé on parle de dysbiose [90].

Cette modification de la composition peut également engendrer une altération des fonctions assurées par le MI en cas de dysbiose certainement tout le réseau de "communication" et de partage de ressources internes aux bactéries commensales mais également avec l'hôte qui est perturbé [91]. La dysbiose ne se décline pas en une forme unique, mais en une multitude de profils. Chacun correspondant à une altération spécifique de l'équilibre du MI [91].

Ainsi des travaux de recherches chez l'homme ont mis en lumière les distinctions de composition à différents niveaux taxonomiques entre des sujets atteints d'obésité et des sujets mince. Des études chez des jumeaux l'un d'eux est obèse et l'autre non, ont prouvé la présence de certaines bactéries productrices d'AGCC associée à l'obésité tels que *Eubacterium ventriosum* et *Roseburia intestinalis* [92]. La richesse en autres espèces a été diminuée dans l'obésité (figure 12) parmi les bactéries il y'a *Bacteroides thetaiotaomicron* [93], l'introduction de cette souche à des souris confère une résistance contre l'obésité provoqué par un régime hyperlipidique. Par ailleurs, l'administration de MI de jumeaux obèse ou non obèse chez des souris germe-free a mené à déduire que le MI est impliqué dans la régulation de la masse grasse [94]. En effet, la dissimilarité d'adiposité entre les donneurs atteints ou non d'obésité a été diffusé chez les souris qui ont été sous un régime standard faible en lipides et en fibres.

Les animaux qui ont reçus le MI des jumeaux atteints d'obésité (Ob) ont montré une hausse significative de la masse grasse en comparant avec les animaux colonisés par un MI des animaux mince (Ln).

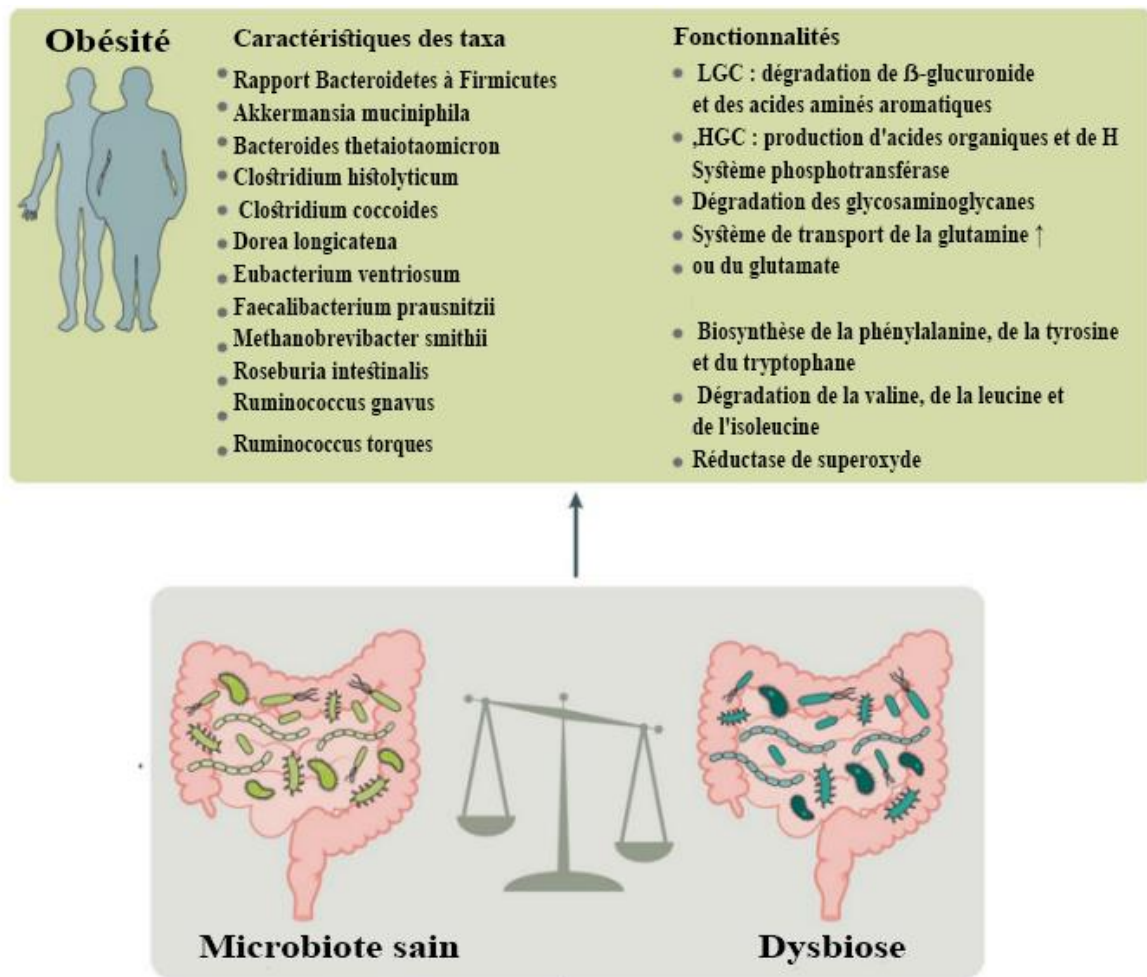


Figure 12 : Résumé des principales modifications de composition et de fonction du MI dans l'obésité [95]
LGC : low-gene count, HGC : high-gene count.

Les études métagénomiques menés sur la cohorte étendue de patients ont approfondi la compréhension des altérations du microbiote intestinal associés à l'obésité. Plusieurs publications scientifiques ont ainsi souligné une réduction marquée de *Bacteroidetes* et une prolifération de *Firmicutes* [96]. Cependant, les résultats peinent à converger vers un consensus, en raison de l'hétérogénéité des protocoles expérimentaux et des outils analytique employé. Ces conclusions ont d'ailleurs été récemment contestés par de nouvelles données mettant en évidence des tendances inversé au sein de cohortes distinctes [97], [98].

Par ailleurs, les personnes atteintes d'obésité ont marqué un manque de richesse en notion de microbiote [99], [100], [101]. Cet appauvrissement de la diversité microbienne

caractérisé par une diminution des gènes bactériens identifiés chez les sujets présentant une corrélation inverse avec des marqueurs métaboliques chimiques tels que la résistance à l'insuline, l'accumulation de tissu adipeux ou les anomalies lipidiques. D'un autre côté, cette étude prouve aussi une différence de richesse au sein d'une population obésogène (figure 13).

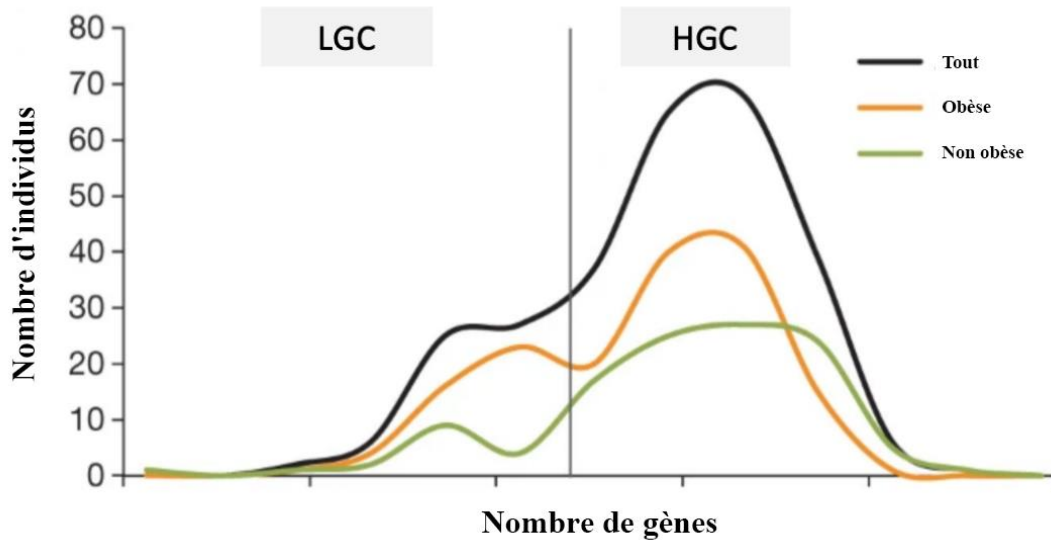


Figure 13 : Nombre de gènes détectés dans le MI de patients atteint ou non d'obésité [100], la barre verticale détermine la séparation entre les individus LGC et HGC.

En effet, la richesse génique du MI de ces individus est distribuée en bimodale du comptage des gènes bactériens qui permet de différencier entre deux types de population

(High-gen count) HGC pour ceux qui ont une richesse très élevée et (low-gen count) LGC [100]. Les patients qualifiés de LGC, leur statut métabolique et inflammatoire est plus altéré que les HGC avec notamment une masse grasse plus importante et des marqueurs de résistances à l'insuline, un taux de triglycérides ou d'autre paramètres inflammatoires plus élevé tels que la CRP [99].

De plus, l'obésité altère d'autre paramètres que la composition taxonomique, elle touche ainsi les fonctions essentielles du MI tels que la fonction barrière et la perméabilité intestinal contribuant à l'inflammation (bas-grade) local et systémique [78], [79].

En effet, lorsque la perméabilité est élevée les bactéries et les composants bactériens passe facilement à la circulation induisant une réponse inflammatoire de l'organisme et notamment la sécrétion de cytokines pro-inflammatoire [102].

Sur le plan métabolique, un MI en état de dysbiose il apparaît associé à un temps de transit plus long ce qui stimule la fermentation de protéines, dont les métabolites qui proviennent de la fermentation de protéines. Il y'a le triméthylamine (TMA) précurseur de l'oxyde triméthylamine (TMAO) ainsi que des indoles ou encore le P-cresol (figure 14), le rôle de ces molécules est parfois néfaste pour la santé de l'hôte. Le TMAO est impliqué dans l'élévation de l'hyperlipidémie, stress oxydant, la circulation de cytokines pro-inflammatoire également une hausse du risque cardiovasculaire [69] ainsi qu'une hyperactivité plaquettaire, d'autre métabolite proviennent de la fermentation des protéines tels que les acides gras à chaîne ramifiés (BCFA) et les acides aminés ramifiés (BCAA) qui ont un lien avec un profil métabolique délétère. En effet, il a été découvert que les acides gras branchés spécifiquement les acides isobutyrique et isovalérique étaient associés à l'obésité et la résistance à l'insuline [103], [104]. Cependant en activant la voie mTorc 1/S6k et en augmentant la production hépatique de glucose. La modification de la composition du MI engendre des impacts sur la synthèse des acides biliaires secondaires car ces derniers sont produits par des bactéries commensales. L'accumulation d'acides biliaires primaires peut présenter même si la capacité de déconjugaison n'est plus présente au sein d'un MI dysbiotique. La défaillance entre les acides biliaire primaire et secondaire peut jouer sur l'inflammation retrouvée dans les troubles métaboliques, si les acides biliaires primaires exercent un effet pro-inflammatoire, les acides biliaires secondaires ont une action anti-inflammatoire [105]. Ces modifications s'accompagnent par des conséquences comme le changement de propriétés physico-chimiques du milieu avec cependant une augmentation de pH et baisse de sécrétion de mucus, ces changements se manifestent chez l'hôte par l'altération de santé métabolique avec notamment une augmentation d'insuline stimulée par glucose. Des recherches récentes sur la composition et les modifications du mucus intestinal ont révélé un amincissement significatif de la barrière muqueuse séparant l'épithélium des microorganismes chez les patients atteints de pathologies métaboliques, comme le diabète de type 2 (DT2). Cette réduction d'épaisseur montre des corrélations négatives avec plusieurs marqueurs cliniques, tels que l'indice de masse corporelle (IMC), la glycémie à jeun et l'hémoglobine glyquée (HbA1c). Cette modification structurale favoriserait la pénétration anormale de bactéries commensales dans une zone habituellement stérile, compromettant ainsi la fonction protectrice du mucus [106].

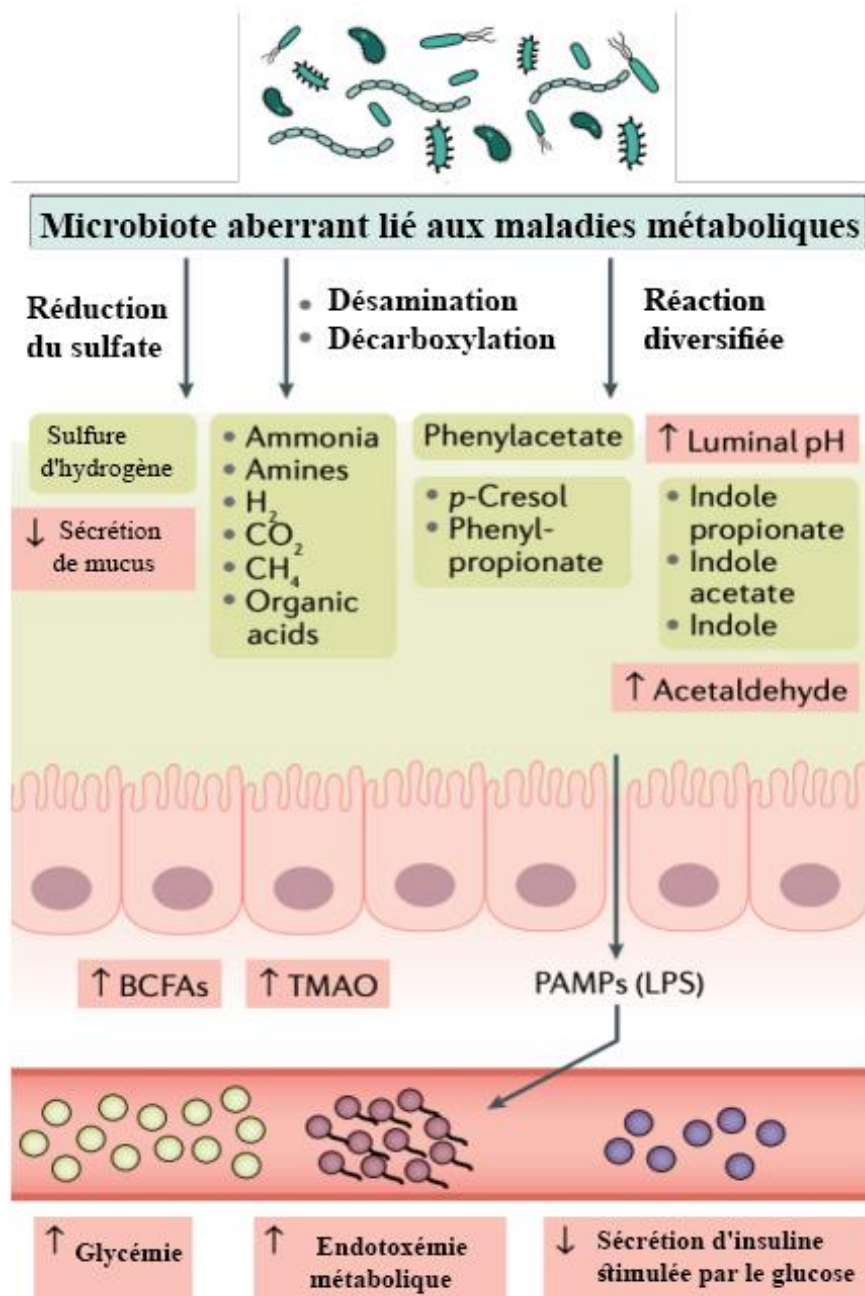


Figure14 : Impact d'un MI dysbiotique sur les fonctions de celui-ci et la production de métabolites et effets pour le métabolisme de l'hôte [161]. BCFA: Branched-Chain Fatty Acids, TMAO: Trimethylamine-N-oxide, PAMPs: Pathogen-Associated Molecular Patterns, LPS: Lipopolysaccharide

Il semble donc que l'écosystème bactérien du tractus digestif se trouve altéré dans l'obésité ainsi que dans les désordres métaboliques qui l'accompagnent. Ces observations ouvrent donc la question de la possibilité de moduler le MI notamment dans l'optique de rétablir certains paramètres altérés et des effets de cette modulation sur la santé métabolique de l'hôte.

CHAPITRE 4 : Modulation du Microbiote intestinal dans la prise en charge de l'obésité

Divers protocoles ont été développés à ce jour afin d'ajuster la composition du MI dans le sens de le corriger en état dysbiotique chez les sujets obèses comme décrit dans la partie précédente [85].

1. Intervention nutritionnelle

Comme abordé préalablement, l'alimentation et le régime ont les deux une influence estimable sur la composition du MI. De plus, on a également constaté que la prise de certaines catégories d'aliments était associée à certains profils du MI appelé entérotype. Il apparaît donc naturel d'estimer, en premier temps des interventions afin d'agir sur cet écosystème. Beaucoup d'études publiées à ce jour ont essayé d'évaluer les effets métaboliques de telles intervention. C'est notamment le cas d'une étude issue de laboratoire, celle de la cohorte microbes [85]. Cette étude avait pour but de suivre les effets d'une intervention nutritionnelle ciblant à restaurer la richesse du MI. Les participants (49 sujets), souffrant de surpoids ou d'obésité étaient sous un régime pourvue de protéines combinées à une restriction calorique assez drastique pendant 6 semaine (1500kcal chez l'homme et 1200kcal chez la femme), puis après une période de stabilisation de 6 semaine pendant lesquelles l'apport énergétique était élevé de 20 % par rapport à leur métabolisme basal. La distinction entre individu LGC et HGC décrit préalablement était bien retrouvé dans cette population et les effets métabolique de l'intervention lamifié selon cette différence d'hétérogénéité du MI. Cette stratification a mis en lumière un état métabolique basal plus altérer chez les personnes LGC. Comme figurait avant, l'amélioration des paramètres métabolique comme les indices d'insulino-sensibilité/résistance (indice diss,homa-IR (homeostasis model assesement of insuline résistance)) et également les taux circulants de triglycérides était pas trop marqué chez les sujets initialement LGC en comparaison aux patients HGC. Néanmoins, l'amélioration de la richesse du MI était clairement plus présente dans la catégorie LGC sans toutefois atteindre la catégorie HGC quant à lui ne présentant pas d'élévation de richesse [85]. Ces résultats obtenus, illustrent un problème souvent rencontré dans ce genre d'études. Tout dépend de la variabilité des phénotypes et des réponses inter-individus, il est tellement difficile d'installer des recommandations générales sur l'alimentation pour tous les patients car deux sujets ayant un MI différent initialement ne vont pas réagir de la même façon et ils ne tireront pas le même profit de la même intervention. De plus, tandis que les changements qui touche le MI puissent manifester très rapidement après une modification du régime alimentaire [56], une fois l'intervention est terminée la composition du MI revient à son état d'équilibre rapidement. Il est donc obligatoire de définir la durée idéale

des interventions nutritionnelles permettant de déclencher des changements à longs termes de la composition du MI [85].

Les impacts des régimes alimentaires sur le MI ont fait l'objet de recherches approfondies, notamment concernant les approches méditerranéenne et cétogène [107].

2. Activité physique

Une autre forme de mode de vie modulable en situation d'obésité est l'activité physique. De plus, les effets sur le métabolisme et le poids. Des études ont ainsi démontré l'impact de l'activité physique sur la composition du MI. En effet, la confrontation du MI d'athlètes et un individu inactif a conclu des distinctions notables, principalement au niveau de la composition du MI accompagné d'une augmentation de l'alpha-diversité [108], [109] mais également au niveau de la fonction du microbiote. Une étude récente a révélé une élévation des voies de biosynthèse du métabolisme des glucides et les acides aminés ainsi qu'une augmentation de quelques métabolites fécaux tels que le butyrate, le propionate et l'acétate dont ils jouent un rôle crucial dans la santé de l'hôte [109]. Dans le cadre de l'obésité, une revue récente de la littérature résume les effets observés dans 6 essais clinique notant l'effet d'une activité physique sur le MI [110], [111], les autres études n'ont rien signalé comme différence provoqué par l'activité physique sur la diversité. Plusieurs modifications de richesse bactérienne ont été constaté. Également, l'activité physique dans la catégorie des sujets caractérisé de surpoids ou d'obésité a pu provoquer : une baisse du phylum *Firmicutes* [110], et *Proteobacteria* [112]. Ainsi qu'une hausse de la famille *Bifidobacteria* [113] et du genre *Akkermansia* [113].

3.Pro-Pré et Postbiotique

3.1. Probiotique

Le mot “probiotique” est manifesté pour la première fois pendant les années 1970 mais la définition initiale est développée depuis. Au début des années 2000, la définition des probiotiques selon L'OMS et l'organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (ONUAA ou FAO) “ les probiotiques sont des microorganismes vivants qui lorsqu'ils sont administrés en quantité adéquate sont bon pour la santé de l'hôte” [85].

Pléthores d'étude scientifique ont donc examiné le rôle des probiotique et leur toxicité pour la santé de l'hôte. Les souches fréquemment utilisé sont *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* qui se révèlent également être les plus concluants en notion d'effet. Il est nécessaire de préciser que les effets des probiotiques sont “ souche spécifique” [115].

En effet, l'impact des souches de mêmes espèces n'ont pas forcément le même effet sur l'hôte même s'ils sont proches phylogénétiquement, il est donc très important de tester chaque souche individuellement dans un but thérapeutique et il est impossible de déduire les effets de nouvelle souche candidate en partant des effets d'une souche proche. Dans le cadre de l'obésité, beaucoup de méta-analyse d'essais clinique enquêtant l'effet de probiotique ont rapportés des effets significatifs sur la restriction du poids corporel, de l'IMC et de la masse grasse [115],[116]. D'autre part, l'observation de l'appauvrissement de certaines bactéries en situation de dysbiose a focalisé l'intérêt de la communauté scientifique sur l'étude de ces espèces comme potentiels probiotique dit de "nouvelle génération" contrairement aux probiotiques classique utilisé depuis longtemps, cependant dans les compléments alimentaires et parmi lesquels on trouve notamment les souches de *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*, abordé au-dessus. Maintenant, environ de dizaine de ces souches probiotiques de nouvelle génération sort à l'étude dans les pathologies métaboliques. C'est le cas pour *faecalibacterium prausnitzii* caractérisé par des propriété anti-inflamatoire et de la synthèse de butyrate et autres AGCC [117]. Une autre bactérie a attiré l'intention de plusieurs études dans le domaine de pathologie métabolique : *Akkermansia muciniphilia* qui est tolérable par l'hôte et sans risque de toxicité, elles induisent des bénéfices métaboliques. De plus, il a été observé une faible réduction du poids et de la masse grasse ainsi qu'une amélioration de marqueurs de sensibilité à l'insuline des taux circulants d'insulines et des marqueurs d'inflammation et du cholestérol [118].

Des impacts sont modérés et il est nécessaire de les valider dans des études à large spectre. Les mécanismes impliqués dans ces améliorations sont beaucoup. Les probiotiques sont aptes en effet de baisser le PH intestinal via la synthèse d'AGCC contribuer à la production de vitamine B et K, la capacité à déployer une action antimicrobienne ciblant les agents pathogènes, moduler la réponse immunitaire via l'activation des macrophages et la régulation de la synthèse de cytokine, ainsi qu'optimiser l'intégrité de la muqueuse intestinale par la stimulation de la sécrétion mucoïde [119].

3.2. Prébiotique

Dès la première définition proposée en 1995 [120], le terme prébiotique a été le sujet axial de plusieurs débat et désaccord au sein de la communauté scientifique. Dernièrement, la définition a changé, une nouvelle a été proposé, les prébiotiques seraient " des composés non digestibles qui, par leur métabolisation par les microorganismes intestinaux, modulent la composition et/ou l'activité du microbiote intestinal, en confèrent ainsi un bénéfice physiologique à l'hôte" [121]. Beaucoup de définition mettent l'accent sur le fait que la

stimulation de la croissance bactérienne doit être sélective. Les prébiotiques fréquemment étudié induisent sélectivement la croissance des *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*. Dans la définition donnée précédemment, ils insistent spécifiquement sur l'aspect fonctionnel du MI que sur la singularité de certaines espèces [121].

De multiples aliments naturel sont considéré comme prébiotique tels que certains légumes ou céréales. Les fruits et les légumes incluent des polyphénols, antioxydant qui font partie de ces prébiotiques. Des études en modèle murin ainsi que chez l'homme ont montré les bénéfices métaboliques des polyphénols à propos la sensibilité à l'insuline, la prise de poids et l'inflammation intestinal [122],[123]. Ces effets sont cependant liés à des modifications de composition du MI avec une élévation de l'hétérogénéité ou encore la richesse d'*Akkermansia muciniphila* a titre d'exemple [124],[125]. Dans la littérature, la quasi-totalité des études précliniques et cliniques s'accroissent aux prébiotiques ont tendance aux fructo-oligosaccharides (FOS) et galacto-oligosaccharides (GOS) ou l'insuline. Les FOS sont des sucres, dont la composition une molécule de glucose et plusieurs molécules de fructose qui sont retrouvé naturellement dans les fruits et les végétaux. Ils ont été étudiés à grand échelle dans le cadre du MI et les pathologies métaboliques pour leurs effet bénéfiques sur la santé de l'hôte spécifiquement [126].

Également, des études murines ont prouvé l'induction des bactéries du genres *Bifidobacterium spp* et *Lactobacillus spp* par la formation de ces fibres alimentaires non digestible. L'introduction de prébiotique chez des souris alimentées par un régime gras, permettait notamment de restitue la richesse d'*Akkermansia muciniphila*. Espèce bactérienne cité auparavant largement étudié dans les pathologies métaboliques [127]. L'élévation des bifidobactéries chez des souris devenues obèse par un régime hyperlipidique et par ailleurs lié à une normalisation de l'inflammation, et une progression de la tolérance au glucose et de la synthèse d'insuline déclenché par le glucose [128]. Par ailleurs, des impacts sur la satiété ont ainsi était constaté avec l'induction de la synthèse d'hormone tels que GLP-1, le glucose-dépendent insulino tropic peptide (GIP) ou le peptide YY (PYY) incrusté dans le contrôle de la prise alimentaire [129]-[130]. Des recherches scientifiques ont mis en évidence la capacité des prébiotiques à stimuler la prolifération des cellules endocrines de type L, impliqué dans la libération de peptides intestinaux spécifiques [131]. Par ailleurs, il a été démontré que ces composés favorisent via leur action ciblée sur le MI. La synthèse d'acides gras à chaîne courte (AGCC). Ces métabolites bactériens contribuent notamment à la régulation de la sensation de satiété parmi d'autre fonctions physiologiques (figure 15) [132].

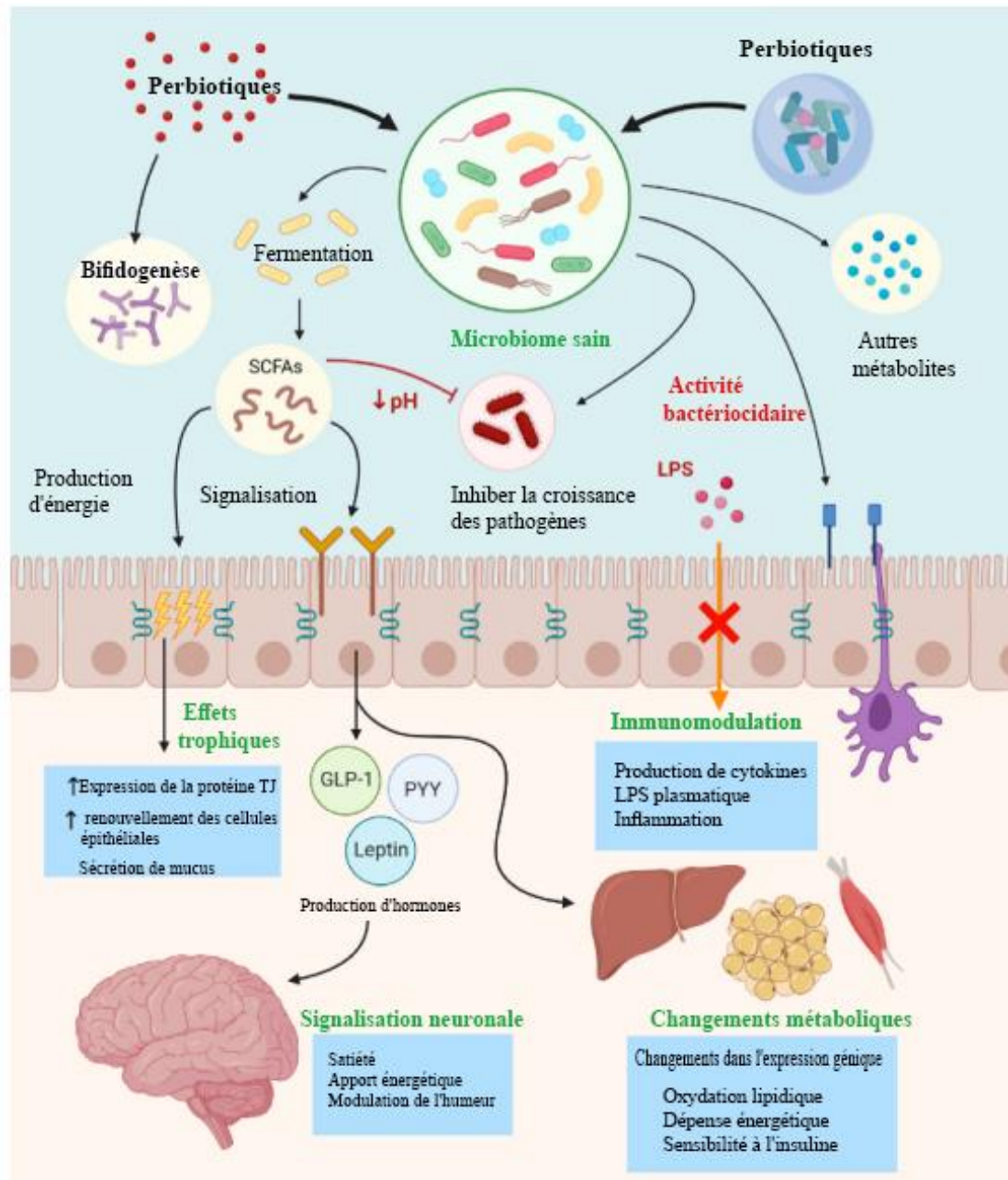


Figure 15 : Résumé des mécanismes par lesquels le pro- et prébiotiques induisent des effets métaboliques bénéfiques dans la prise en charge de l'obésité et des altérations métaboliques [132]. GLP-1: Glucagon-Like Peptide-1, LPS: Lipopolysaccharides, PYY: Peptide YY, SCFAs: Short-Chain Fatty Acids (=AGCC), TJ: Tight Junction.

3.3. Synbiotique

Le mot synbiotique veut dire simplement une association de pro et de prébiotique [133]. En mai 2019, la société scientifique internationale des probiotiques et prébiotiques (ISAPP) a changé le concept de synbiotique, il est devenu donc “ le mélange comprenant des microorganismes vivants, ainsi que des substrats sélectivement utilisés par les microorganismes de l'hôte et conférant un bénéfice pour la santé de l'hôte” [133]. En plus, deux types de synbiotique ont été définis ainsi : les synbiotiques complémentaires et les synbiotiques synergiques (figure16).

La nuance entre les deux se trouve dans la cible du prébiotique d'une association donnée. En effet, un synbiotique est qualifié de synergique lorsque le prébiotique est spécifiquement utilisé comme nutriments par la souche probiotique associée. A l'inverse, le terme complémentaire s'applique si le prébiotique agit principalement sur le microbiote indigène ou “autochtone” du MI de l'individu [133].

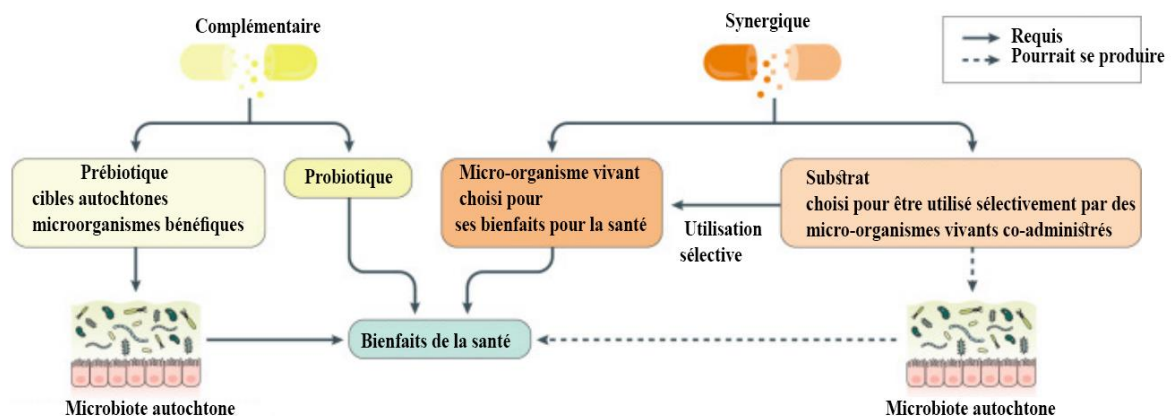


Figure16 : Différences de modes d'action des synbiotiques complémentaires (à gauche) et synergiques (à droite) [133].

Le recours à des synbiotiques dans le cadre de l'obésité fait l'objet de plusieurs études. Parmi les études murines, il a cependant été rapporté que l'introduction d'un prébiotique, le D-allulose et de deux souches : *Lactobacillus sakei* et *Leuconostoc kimchi* était impliquée à une baisse de poids corporel et de la masse de tissus adipeux viscéral lorsqu'il est sous un régime hyperlipidique [134]. Par ailleurs, l'incorporation de synbiotique très tôt dans la vie semble que ça déclenche des modifications de compositions du MI qui protège les animaux contre le

développement de l'obésité en cas de soumettre sous un régime obésogène pendant leur évolution [135].

A l'échelle humaine, il est dur de retenir une conclusion nette tant les essais cliniques ont des résultats non constants et des effets modestes. Une synthèse récente regroupant 23 études cliniques randomisé révèle que certaines associations de principe actifs pourraient engendrer une réduction pondérales limites (-0,8kg) et un léger amincissement abdominal (-2,07cm). Cependant, ces travaux n'ont pas démontré d'impact notable sur l'indice de masse corporelle (IMC) ou la masse grasse [136]. Ces résultats soulignent la nécessité de recherches approfondies pour identifier les protocoles optimaux (types de synergie, posologie adaptés) et de définir des profils de patients les plus réceptifs à ces approches thérapeutiques.

3.4. Postbiotiques

Les postbiotiques comprennent à la fois des métabolites synthétisés par les bactéries du MI et des segments bactériens notamment issue de la lyse bactérienne, qui, introduit en quantité approprié, offrant un bénéfice pour l'hôte, également parmi les postbiotiques il a été retrouvé des cellules bactériennes morte ou inactivé, des composants bactériens tels que de l'ADN ou l'ARN, des protéines mais aussi des métabolites comme les AGCC et des vitamines. Ces différents éléments vont par la suite déclencher des bénéfices pour l'hôte à travers des mécanismes propre à chacune et très variables [85].

Conclusion

Conclusion

Il a été vu précédemment que l'obésité cause un problème à l'échelle globale, elle est considérée de pandémie et que les sujets adultes touchés représentent 39 % [8]. Il est donc temps d'agir contre cette pathologie.

Dans le cadre de la lutte contre cette anomalie, il est impérativement recommandé de tendre vers des activités physiques tels que le sport car la sédentarité joue le rôle principal d'un facteur favorisant la prise de poids, donc les sujets adultes doivent pratiquer pendant environ 30 min par jour et 1 heure pour les enfants atteints d'obésité. Cela conduit à la réduction progressive de l'excès de graisse y compris la disparition de certaines pathologies secondaires engendrées à travers l'obésité tels que : les risques cardiovasculaires, le diabète, les troubles digestifs ...etc

L'activité sportive toute seule n'est pas suffisante pour une réduction de poids.

Elle doit être obligatoirement combinée à un régime alimentaire diversifié, sain et surtout faible en notion d'énergie (moins calorique) favorisant la perte de poids en consommant l'excès de la graisse corporelle durant les activités sportives, pour cela il est conseillé de consommer des aliments biologiques, naturels et de prendre quotidiennement des fruits et des légumes.

L'alimentation riche en lipides et gras est à éviter afin de perdre le poids voir interdite selon le stade de l'obésité .

Liste des Références

- [1] World Health Organization, “Obésité.” <https://www.who.int/fr/health-topics/health-systems-governance> (consulté le : 13/01/2025)
- [2] World Health Organization and Organization W. H., “Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation,” World Health Organization, 2000.consulté le :13/01/2025. [Online]. Disponible : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>
- [3] Kissebah .A. H. and Krakower G. R., “Regional adiposity and morbidity.,” *Physiol. Rev.*, vol. 74, no. 4, pp. 761–811, Oct. 1994, doi: 10.1152/physrev.1994.74.4.761.
- [4] Lettner .A. and Roden .M., “Ectopic fat and insulin resistance,” *Curr. Diab. Rep.*, vol. 8, no. 3, pp. 185–191, Jun. 2008, doi: 10.1007/s11892-008-0032-z.
- [5] Bhaskaran .K., dos-Santos-Silva. I., Leon D. ADouglas., I. J., and Smeeth. L., “Association of BMI with overall and cause-specific mortality: a population-based cohort study of 3·6 million adults in the UK,” *Lancet Diabetes Endocrinol.*, vol. 6, no. 12, pp. 944–953, Dec. 2018, doi: 10.1016/S2213-8587(18)30288-2.
- [6] World Health Organization, “Body mass index - BMI.” <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/ahealthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> (Consulté le : 14/01/2025).
- [7] World Health Organization., *Waist circumference and Waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation.* Geneva: WHO, 2008. Consulté le: 14/01/2025.
[Online]. Disponible : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/253568>
- [8] World Health Organization, “Obesity and overweight.” <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (Consulté le:15/01/2025).
- [9] Kelly. T, Yang .W, Chen .C.-S, Reynolds. K, and J. He, “Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030,” *Int. J. Obes.*, vol. 32, no. 9, Art. no. 9, Sep. 2008, doi: 10.1038/ijo.2008.102.
- [10] World Obesity Federation, “Atlas of Childhood Obesity,” p. 212.
- [12] Blüher .M, “Obesity: global epidemiology and pathogenesis,” *Nat. Rev. Endocrinol.*, vol. 15, no. 5, pp. 288–298, May 2019, doi: 10.1038/s41574-019-0176-8.

- [13] Maes .H. H, Neale .M. C, and Eaves. L. J, “Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity,” *Behav. Genet.*, vol. 27, no. 4, pp. 325–351, Jul. 1997, doi: 10.1023/a:1025635913927.
- [14] Elks .C *et al.*, “Variability in the Heritability of Body Mass Index: A Systematic Review and Meta-Regression,” *Front. Endocrinol.*, vol. 3, 2012,(consulté le : 17/01/2025).
- [Online]. Disponible: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2012.00029>
- [15] Loos .R. J. F and Yeo .G. S. H, “The genetics of obesity: from discovery to biology,” *Nat. Rev. Genet.*, vol. 23, no. 2, Art. no. 2, Feb. 2022, doi: 10.1038/s41576-021-00414-z.
- [16] Kuźbicka .K and Rachoń. D, “Bad eating habits as the main cause of obesity among children,” *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.*, vol. 19, no. 3, pp. 106–110, 2013.
- [17] Common Sense Media, “The Common Sense Census: Media Use by Tweens and Teens,” p. 104, 2019.
- [18] Guthold .R, Stevens .G. A, Riley. L. M, and Bull. F. C, “Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1·9 million participants,” *Lancet Glob. Health*, vol. 6, no. 10, pp. e1077–e1086, Oct. 2018, doi: 10.1016/S2214-109X(18)30357-7.
- [19] Britton. K. A and Fox .C. S, “Ectopic Fat Depots and Cardiovascular Disease,” *Circulation*, vol. 124, no. 24, pp. e837–e841, Dec. 2011, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.077602.
- [20] Powell-Wiley .T. M *et al.*, “Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association,” *Circulation*, vol. 143, no. 21, pp. e984–e1010, May 2021, doi: 10.1161/CIR.0000000000000973.
- [21] Almendros. I, Martinez-Garcia. M. A, Farré .R, and Gozal. D, “Obesity, sleep apnea, and cancer,” *Int. J. Obes.*, vol. 44, no. 8, Art. no. 8, Aug. 2020, doi: 10.1038/s41366-020-0549- z.
- [22] Basdevant. A, “L’obésité : origines et conséquences d’une épidémie,” *C. R. Biol.*, vol. 329, no. 8, pp. 562–569, Aug. 2006, doi: 10.1016/j.crv.2006.03.018.

- [23] Kim. D et *al.*, “Body Fat Distribution and Risk of Incident and Regressed Nonalcoholic Fatty Liver Disease,” *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 14, no. 1, pp. 132-138.e4, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.cgh.2015.07.024.
- [24] International Diabetes Federation, *IDF Atlas - 10th edition*. 2021.
- [25] WADDEN .T. A and STUNKARD. A. J., “Social and Psychological Consequences of Obesity,” *Ann. Intern. Med.*, Dec. 1985, Consulté le : 03/02/2025.
- Disponible: <https://www.acpjournals.org/doi/abs/10.7326/0003-4819-103-6-1062>
- [26] Finkelstein .E. A, Ruhm .C. J., and Kosa .K. M., “Economic Causes and Consequences of Obesity,” *Annu. Rev. Public Health*, vol. 26, no. 1, pp. 239–257, 2005, doi: 10.1146/annurev.publhealth.26.021304.144628.
- [27] Sakers A., Siqueira M. K. D., Seale P., and Villanueva .C. J, “Adipose-tissue plasticity in health and disease,” *Cell*, vol. 185, no. 3, pp. 419–446, Feb. 2022, doi: 10.1016/j.cell.2021.12.016.
- [28] Chait .A and den Hartigh .L. J, “Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease,” *Front. Cardiovasc. Med.*, vol. 7, p. 22, Feb. 2020, doi: 10.3389/fcvm.2020.00022.
- [29] Item .F and Konrad .D, “Visceral fat and metabolic inflammation: the portal theory revisited: Visceral fat and metabolic inflammation,” *Obes. Rev.*, vol. 13, pp. 30–39, Dec. 2012, doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.01035.x.
- [30] Tang .H.-N et *al.*, “Plasticity of adipose tissue in response to fasting and refeeding in male mice,” *Nutr. Metab.*, vol. 14, no. 1, p. 3, Jan. 2017, doi: 10.1186/s12986-016-0159-x.
- [31] Merlotti .C, Ceriani .V, Morabito .A, and Pontiroli A. E., “Subcutaneous fat loss is greater than visceral fat loss with diet and exercise, weight-loss promoting drugs and bariatric surgery: a critical review and meta-analysis,” *Int. J. Obes.* 2005, vol. 41, no. 5, pp. 672–682, May 2017, doi: 10.1038/ijo.2017.31.
- [32] Drolet. Ret *al.*, “Hypertrophy and hyperplasia of abdominal adipose tissues in women,” *Int. J. Obes.* 2005, vol. 32, no. 2, pp. 283–291, Feb. 2008, doi: 10.1038/sj.ijo.0803708.

- [33] Krssak .M and Roden. M, “The role of lipid accumulation in liver and muscle for insulin resistance and type 2 diabetes mellitus in humans,” *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, vol. 5, no. 2, pp. 127–134, May 2004, doi: 10.1023/B:REMD.0000021434.98627.dc.
- [34] Bäckhed .F, Ley. R. E, Sonnenburg. J. L, Peterson .D. A, and Gordon. J. I, “HostBacterial Mutualism in the Human Intestine,” *Science*, vol. 307, no. 5717, pp. 1915–1920, Mar. 2005, doi: 10.1126/science.1104816.
- [35] Guarner .F and Malagelada J.-R., “Gut flora in health and disease,” *The Lancet*, vol. 361, no. 9356, pp. 512–519, Feb. 2003, doi: 10.1016/S0140-6736(03)12489-0.
- [36] Hirt .H, “Healthy soils for healthy plants for healthy humans,” *EMBO Rep.*, 2020, doi: 10.15252/embr.202051069.
- [37] Cimadamore. A *et al.*, “Microbiome and Cancers, With Focus on Genitourinary Tumors,” *Front. Oncol.*, vol. 9, 2019, Consulté: 04/02/2025. [Online] Disponible <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2019.00178>.
- [38] Goulet. O. La flore intestinale : un monde vivant a préservé. 2009.*Journal de pédiatrie et de puériculture*.22,102-106.
- [39] Déclaration de l’OMS sur les taux de césarienne.2014.
- [40] Campeotto. F , waligora-dupriet . A.J,*et al.* Mise en place de la flore intestinal du nouveau-né. 2007.*Gastroenterol Clin Biol*. 31,533-542.
- [41]Brehin.C, Microbiote, colonisation intestinale, enfant. 2017. *Médecine thérapeutique/pédiatrique*.20,3.
- [42] Macfarlane G.T., Macfarlane .S. Human colonic microbiota : ecology, physiology and metabolic potential of intestinal bacteria. 2016. *Scandinavin journal of gastroenterologie*,1997.
- [43] Filleron . A, Jumas-Bilak. E. Implantation du microbiote intestinal chez l’enfant : ontogénèse d’une niche écologie. 2015. *Revue francophone des laboratoires*. 469.
- [44] la revue des microbiotes. 2015. N°3.
- [45] Kolopp-Sarda. M.N. Système immunitaire muqueux et microbiote intestinal : histoire d’une symbiose. 2016. *Revue francophone des laboratoires*. 484.

- [46] koeing *et al* 2011 Mar 15;108 Suppl 1(Suppl 1):4578-85. doi: 10.1073/pnas.1000081107. Epub 2010 Jul 28.
- [47].Hhazebrouck. S. Allergies alimentaires : l'influence de l'allaitement et du microbiote intestinal. 2017. Revue française d'allergologie.
- [48] D . Gary , Chen .W.J, Hoffman .C, Bittinger.K, *et al*. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. 2011. Sciences.334,105-8.
- [49].Doré. J et Corthier .G. Le microbiote intestinal humain. 2010. Gastroenterologie clinique et biologique.34,7-16.
- [50] Carillo .M ,2018 <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01845508> consulté le : 11/03/2025
- [51] Long .S. S and Swenson .R. M, “Development of anaerobic fecal flora in healthy newborn infants,” J. Pediatr., vol. 91, no. 2, pp. 298–301, Aug. 1977, doi: 10.1016/S0022-3476(77)80836-6.
- [52] Wu. G. D *et al.*, “Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes,” Science, vol. 334, no. 6052, pp. 105–108, Oct. 2011, doi: 10.1126/science.1208344.
- [53] Claesson. M. J *et al.*, “Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly,” Nature, vol. 488, no. 7410, pp. 178–184, Aug. 2012, doi: 10.1038/nature11319.
- [54] Quigley. E. M. M, “Gut microbiome as a clinical tool in gastrointestinal disease management: are we there yet?,” Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol., vol. 14, no. 5, pp. 315–320, May 2017, doi: 10.1038/nrgastro.2017.29.
- [55] De Filippo. C *et al.*, “Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa,” Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., vol. 107, no. 33, pp. 14691–14696, Aug. 2010, doi: 10.1073/pnas.1005963107.
- [56] David. L. A *et al.*, “Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome,” Nature, vol. 505, no. 7484, pp. 559–563, Jan. 2014, doi: 10.1038/nature12820.
- [57]. Jardon K. M, Canfora .E. E, G. H. Goossens, and E. E. Blaak, “Dietary macronutrients and the gut microbiome: a precision nutrition approach to improve cardiometabolic health,” Gut, p. gutjnl-2020-323715, Feb. 2022, doi: 10.1136/gutjnl-2020-323715.

- [58] Makki. K, Deehan .E. C, Walter .J, and Bäckhed. F, “The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease | Elsevier Enhanced Reader,” *Cell Host & Microbe*, 2018, doi: 10.1016/j.chom.2018.05.012.
- [59] Arumugam .M *et al.*, “Enterotypes of the human gut microbiome,” *Nature*, vol. 473, no. 7346, pp. 174–180, May 2011, doi: 10.1038/nature09944.
- [60] Gram H. C. J. and Friedlaender. C, Ueber die isolirte Färbung der Schizomyceten: in Schnitt-und Trockenpräparaten. Berlin: Theodor Fischer’s medicinischer Buchhandlung, 1884.
- [61] Doré. J and Corthier .G, “The human intestinal microbiota,” *Gastroentérologie Clin. Biol.*, vol. 34, pp. S7–S15, Sep. 2010, doi: 10.1016/S0399-8320(10)70015-4.
- [62] Morgan X. C. and Huttenhower C., “Chapter 12: Human Microbiome Analysis,” *PLoS Comput. Biol.*, vol. 8, no. 12, p. e1002808, Dec. 2012, doi: 10.1371/journal.pcbi.1002808.
- [63] Philips C. A. *et al.*, “Modulating the Intestinal Microbiota: Therapeutic Opportunities in Liver Disease,” *J. Clin. Transl. Hepatol.*, vol. 8, no. 1, pp. 87–99, Mar. 2020, doi: 10.14218/JCTH.2019.00035.
- [64] BioSpec, “Overview of gastrointestinal (GI) imbalances,” *BioSpec*.
- Disponible : <https://biospecnutritionals.com/health-topics/gut-health-and-gastrointestinal-gi-imbalances/> (Consulté le :17/03/2025).
- [65] Jandhyala S. M., Talukdar. R, Subramanyam. C, H. Vuyyuru, Sasikala. M, and Nageshwar Reddy. D, “Role of the normal gut microbiota,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 21, no. 29, pp. 8787–8803, Aug. 2015, doi: 10.3748/wjg.v21.i29.8787.
- [66] McNeil N. I., “The contribution of the large intestine to energy supplies in man,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 39, no. 2, pp. 338–342, Feb. 1984, doi: 10.1093/ajcn/39.2.338.
- [67] Parada Venegas . D *et al.*, “Short Chain Fatty Acids (SCFAs)-Mediated Gut Epithelial and Immune Regulation and Its Relevance for Inflammatory Bowel Diseases,” *Front. Immunol.*, vol. 10, 2019, Consulté: 23/03/2025. Disponible: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2019.00277>.

- [68] Singh .V *et al.*, “Microbiota-Dependent Hepatic Lipogenesis Mediated by Stearoyl CoA Desaturase 1 (SCD1) Promotes Metabolic Syndrome in TLR5-Deficient Mice,” *Cell Metab.*, vol. 22, no. 6, pp. 983–996, Dec. 2015, doi: 10.1016/j.cmet.2015.09.028.
- [69] Agus. A, Clément. K, and Sokol .H, “Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders,” *Gut*, vol. 70, no. 6, pp. 1174–1182, Jun. 2021, doi: 10.1136/gutjnl-2020-323071.
- [70] Koppel .N, V. Maini Rekda, and E. P. Balskus, “Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota,” *Science*, vol. 356, no. 6344, p. eaag2770, Jun. 2017, doi: 10.1126/science.aag2770.
- [71] Weersma R. K., Zhernakova .A, and J. Fu, “Interaction between drugs and the gut microbiome,” *Gut*, vol. 69, no. 8, pp. 1510–1519, Aug. 2020, doi: 10.1136/gutjnl-2019-320204.
- [72] Sun .L *et al.*, “Gut microbiota and intestinal FXR mediate the clinical benefits of metformin,” *Nat. Med.*, p. 1, Nov. 2018, doi: 10.1038/s41591-018-0222-4.
- [73] Vieira-Silva . S *et al.*, “Statin therapy is associated with lower prevalence of gut microbiota dysbiosis,” *Nature*, vol. 581, no. 7808, pp. 310–315, May 2020, doi: 10.1038/s41586-020-2269-x.
- [74] Hill. M. J, “Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis:,” *Eur. J. Cancer Prev.*, vol. 6, pp. S43–S45, Mar. 1997, doi: 10.1097/00008469-199703001-00009.
- [75] Gustafsson. B. E, Daft .F. S, McDaniel. E. G, Smith. J. C, and Fitzgerald .R. J, “Effects of Vitamin K-Active Compounds and Intestinal Microorganisms in Vitamin K-Deficient Germfree Rats,” *J. Nutr.*, vol. 78, no. 4, pp. 461–468, Dec. 1962, doi: 10.1093/jn/78.4.461.
- [76] Frick P. G., Riedler .G, and H. Brögli, “Dose response and minimal daily requirement for vitamin K in man,” *J. Appl. Physiol.*, vol. 23, no. 3, pp. 387–389, Sep. 1967, doi: 10.1152/jappl.1967.23.3.387.
- [77] Magnúsdóttir. S, Ravcheev. D, V. de Crécy-Lagard, and I. Thiele, “Systematic genome assessment of B-vitamin biosynthesis suggests co-operation among gut microbes,” *Front. Genet.*, vol. 6, p. 148, 2015, doi: 10.3389/fgene.2015.00148.

- [78] Cani .P. D *et al.*, “Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice,” *Diabetes*, vol. 57, no. 6, pp. 1470–1481, Jun. 2008, doi: 10.2337/db07-1403.
- [79] Cani. P. D *et al.*, “Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability,” *Gut*, vol. 58, no. 8, pp. 1091–1103, Aug. 2009, doi: 10.1136/gut.2008.165886.
- [80] Ohland .C. L and Jobin. C, “Microbial Activities and Intestinal Homeostasis: A Delicate Balance Between Health and Disease,” *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 1, no. 1, pp. 28–40, Jan. 2015, doi: 10.1016/j.jcmgh.2014.11.004.
- [81] Tlaskalová-Hogenová. H *et al.*, “Development of Immunological Capacity Under Germfree and Conventional Conditions,” *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 409, no. 1, pp. 96–113, 1983, doi: 10.1111/j.1749-6632.1983.tb26862.x.
- [82] Bauer. H, Horowitz R. E., Levenson. S. M, and Popper.H, “The Response of the Lymphatic Tissue to the Microbial Flora. Studies on Germfree Mice,” *Am. J. Pathol.*, vol. 42, no. 4, pp. 471–483, Apr. 1963.
- [83] Hapfelmeier . S *et al.*, “Reversible Microbial Colonization of Germ-Free Mice Reveals the Dynamics of IgA Immune Responses,” *Science*, vol. 328, no. 5986, pp. 1705–1709, Jun. 2010, doi: 10.1126/science.1188454.
- [84] Smith .P. M *et al.*, “The Microbial Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic Treg Cell Homeostasis,” *Science*, vol. 341, no. 6145, pp. 569–573, Aug. 2013, doi: 10.1126/science.1241165.
- [85] LISE Volland,2022. Consulté le 25/03/2025. Disponible : <https://www.researchgate.net/>
- [86] Sano .T *et al.*, “An IL-23R/IL-22 Circuit Regulates Epithelial Serum Amyloid A to Promote Local Effector Th17 Responses,” *Cell*, vol. 163, no. 2, pp. 381–393, Oct. 2015, doi: 10.1016/j.cell.2015.08.061.
- [87] Reikvam .D. H *et al.*, “Depletion of Murine Intestinal Microbiota: Effects on Gut Mucosa and Epithelial Gene Expression,” *PLoS ONE*, vol. 6, no. 3, p. e17996, Mar. 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0017996.

- [88] Le Roy .T et *al.*, “Comparative Evaluation of Microbiota Engraftment Following Fecal Microbiota Transfer in Mice Models: Age, Kinetic and Microbial Status Matter,” *Front. Microbiol.*, vol. 9, p. 3289, Jan. 2019, doi: 10.3389/fmicb.2018.03289.
- [89] Bäckhed. F et *al.*, “The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 101, no. 44, pp. 15718–15723, Nov. 2004, doi: 10.1073/pnas.0407076101.
- [90] Turnbaugh .P. J, Ley R. E., Mahowald .M. A, Magrini .V , Mardis .E. R, and Gordon J. I., “An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest,” *Nature*, vol. 444, no. 7122, pp. 1027–1031, Dec. 2006, doi: 10.1038/nature05414.
- [91] Daisley .B. A et *al.*, “Emerging connections between gut microbiome bioenergetics and chronic metabolic diseases,” *Cell Rep.*, vol. 37, no. 10, p. 110087, Dec. 2021, doi: 10.1016/j.celrep.2021.110087.
- [92] Tims. S et *al.*, “Microbiota conservation and BMI signatures in adult monozygotic twins,” *ISME J.*, vol. 7, no. 4, pp. 707–717, Apr. 2013, doi: 10.1038/ismej.2012.146.
- [93] R. Liu et al., “Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention,” *Nat. Med.*, vol. 23, no. 7, pp. 859–868, Jul. 2017, doi: 10.1038/nm.4358.
- [94] Ridaura .V. K et *al.*, “Cultured gut microbiota from twins discordant for obesity modulate adiposity and metabolic phenotypes in mice,” *Science*, vol. 341, no. 6150, Sep. 2013, doi: 10.1126/science.1241214.
- [95] Fan . Y and Pedersen .O, “Gut microbiota in human metabolic health and disease,” *Nat. Rev. Microbiol.*, Sep. 2020, doi: 10.1038/s41579-020-0433-9.
- [96] Ley .R. E, Turnbaugh P. J., Klein. S, and Gordon. J. I, “Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity,” *Nature*, vol. 444, no. 7122, pp. 1022–1023, Dec. 2006, doi: 10.1038/4441022a.
- [97] Jumpertz . R et al., “Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans¹²³,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 94, no. 1, pp. 58–65, Jul. 2011, doi: 10.3945/ajcn.110.010132.
- [98] Duncan .S. H et *al.*, “Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss,” *Int. J. Obes.*, vol. 32, no. 11, pp. 1720–1724, Nov. 2008, doi: 10.1038/ijo.2008.155.

- [99] Aron-Wisnewsky. J *et al.*, “Major microbiota dysbiosis in severe obesity: fate after bariatric surgery,” *Gut*, vol. 68, no. 1, pp. 70–82, 2019, doi: 10.1136/gutjnl-2018-316103.
- [100] Le Chatelier .E *et al.*, “Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers,” *Nature*, vol. 500, no. 7464, pp. 541–546, Aug. 2013, doi: 10.1038/nature12506.
- [101] Cotillard .A *et al.*, “Dietary intervention impact on gut microbial gene richness,” *Nature*, vol. 500, no. 7464, pp. 585–588, Aug. 2013, doi: 10.1038/nature12480.
- [102] Winer .D. A, Luck .H, Tsai. S, and Winer .S, “The Intestinal Immune System in Obesity and Insulin Resistance,” *Cell Metab.*, vol. 23, no. 3, pp. 413–426, Mar. 2016, doi: 10.1016/j.cmet.2016.01.003.
- [103] Tiihonen.K, Ouwehand A. C., and N. Rautonen, “Effect of overweight on gastrointestinal microbiology and immunology: correlation with blood biomarkers,” *Br. J. Nutr.*, vol. 103, no. 7, pp. 1070–1078, Apr. 2010, doi: 10.1017/S0007114509992807.
- [104] Choi .B. S.-Y *et al.*, “Feeding diversified protein sources exacerbates hepatic insulin resistance via increased gut microbial branched-chain fatty acids and mTORC1 signaling in obese mice,” *Nat. Commun.*, vol. 12, p. 3377, Jun. 2021, doi: 10.1038/s41467-021-23782-w.
- [105] Duboc .H *et al.*, “Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases,” *Gut*, vol. 62, no. 4, pp. 531–539, Apr. 2013, doi: 10.1136/gutjnl-2012-302578.
- [106] Chassaing .B, Raja, Lewis. S. M.J. D, Srinivasan .S, and Gewirtz .A. T, “Colonic Microbiota Encroachment Correlates With Dysglycemia in Humans,” *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 4, no. 2, pp. 205–221, Sep. 2017, doi: 10.1016/j.jcmgh.2017.04.001.
- [107] Rinninella. E *et al.*, “Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition,” *Nutrients*, vol. 11, no. 10, Art. no. 10, Oct. 2019, doi: 10.3390/nu11102393.
- [108] Clarke . S. F *et al.*, “Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity,” *Gut*, vol. 63, no. 12, pp. 1913–1920, Dec. 2014, doi: 10.1136/gutjnl-2013-306541.
- [109] Barton .W *et al.*, “The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level,” *Gut*, vol. 67, no. 4, pp. 625–633, Apr. 2018, doi: 10.1136/gutjnl-2016-313627.

- [110] Huang .J et *al.*, “Six-Week Exercise Training With Dietary Restriction Improves Central Hemodynamics Associated With Altered Gut Microbiota in Adolescents With Obesity,” *Front. Endocrinol.*, vol. 11, 2020, Consulté: 22/03/2025. [Online] Disponible: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2020.569085>
- [111] Kern. T et *al.*, “Structured exercise alters the gut microbiota in humans with overweight and obesity—A randomized controlled trial,” *Int. J. Obes.*, vol. 44, no. 1, Art. no. 1, Jan. 2020, doi: 10.1038/s41366-019-0440-y.
- [112] Quiroga . R et *al.*, “Exercise training modulates the gut microbiota profile and impairs inflammatory signaling pathways in obese children,” *Exp. Mol. Med.*, vol. 52, no. 7, Art. no. 7, Jul. 2020, doi: 10.1038/s12276-020-0459-0.
- [113] Munukka. E et *al.*, “Six-Week Endurance Exercise Alters Gut Metagenome That Is not Reflected in Systemic Metabolism in Over-weight Women,” *Front. Microbiol.*, vol. 9, 2018, Consulté: 28/02/2025. [Online]: Disponible <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2018.02323>
- [114] Silva J. S. C., Seguro C. S., and Naves. M. M. V., “Gut microbiota and physical exercise in obesity and diabetes - A systematic review | Elsevier Enhanced Reader,” *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2022, doi: 10.1016/j.numecd.2022.01.023.
- [115] Zhang .Q, Y. Wu, and X. Fei, “Effect of probiotics on body weight and body-mass index: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials,” *Int. J. Food Sci. Nutr.*, vol. 67, no. 5, pp. 571–580, Jul. 2016, doi: 10.1080/09637486.2016.1181156.
- [116] Koutnikova .H et *al.*, “Impact of bacterial probiotics on obesity, diabetes and nonalcoholic fatty liver disease related variables: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials,” *BMJ Open*, vol. 9, no. 3, p. e017995, Mar. 2019, doi: 10.1136/bmjopen-2017-017995.
- [117] Miquel .S et *al.*, “Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health,” *Curr. Opin. Microbiol.*, vol. 16, no. 3, pp. 255–261, Jun. 2013, doi: 10.1016/j.mib.2013.06.003.
- [118] Depommier .C et *al.*, “Supplementation with Akkermansia muciniphila in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study,” *Nat. Med.*, vol. 25, no. 7, pp. 1096–1103, Jul. 2019, doi: 10.1038/s41591-019-0495-2.
- [119] Vallianou .N, Stratigou. T, Christodoulatos .G. S., C. Tsigalou, and Dalamaga. M, “Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, Postbiotics, and Obesity: Current Evidence, Controversies,

and Perspectives,” *Curr. Obes. Rep.*, vol. 9, no. 3, pp. 179–192, Sep. 2020, doi: 10.1007/s13679-020-00379-w.

[120] Gibson. G. R. and Roberfroid M.B., “Dietary Modulation of the Human Colonic Microbiota: Introducing the Concept of Prebiotics | *The Journal of Nutrition* | Oxford Academic,” *J. Nutr.*, vol. 125, no. 6, pp. 1401–1412, Jun. 1995.

[121] Bindels .L. B, Delzenne .N. M, Cani. P. D, and Walter.J, “Towards a more comprehensive concept for prebiotics,” *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 12, no. 5, pp. 303–310, May 2015, doi: 10.1038/nrgastro.2015.47.

[122] Anhê F. F. et *al.*, “A polyphenol-rich cranberry extract reverses insulin resistance and hepatic steatosis independently of body weight loss,” *Mol. Metab.*, vol. 6, no. 12, pp. 1563–1573, Dec. 2017, doi: 10.1016/j.molmet.2017.10.003.

[123] Roopchand. D. E et *al.*, “Dietary Polyphenols Promote Growth of the Gut Bacterium *Akkermansia muciniphila* and Attenuate High-Fat Diet–Induced Metabolic Syndrome,” *Diabetes*, vol. 64, no. 8, pp. 2847–2858, Apr. 2015, doi: 10.2337/db14-1916.

[124] Anhê F. F., Choi B. S. Y., Dyck J. R. B., Schertzer J. D., and. Marette. A, “Host–Microbe Interplay in the Cardiometabolic Benefits of Dietary Polyphenols,” *Trends Endocrinol. Metab.*, vol. 30, no. 6, pp. 384–395, Jun. 2019, doi: 10.1016/j.tem.2019.04.002.

[125] Morissette. A et *al.*, “Blueberry proanthocyanidins and anthocyanins improve metabolic health through a gut microbiota-dependent mechanism in diet-induced obese mice,” *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.*, vol. 318, no. 6, pp. E965–E980, Jun. 2020, doi: 10.1152/ajpendo.00560.2019.

[126] Le Bourgot. C, Apper .E, Blat S., and Respondek F., “Fructo-oligosaccharides and glucose homeostasis: a systematic review and meta-analysis in animal models,” *Nutr. Metab.*, vol. 15, no. 1, Dec. 2018, doi: 10.1186/s12986-018-0245-3.

[127] Everard . A et *al.*, “Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 110, no. 22, pp. 9066–9071, May 2013, doi: 10.1073/pnas.1219451110.

[128] Cani .P. D et *al.*, “Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve highfat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia,” *Diabetologia*, vol. 50, no. 11, pp. 2374–2383, Oct. 2007, doi: 10.1007/s00125-007-0791-0.

- [129] Cani. P. D, A. Neyrinck. M., Maton .N, and Delzenne . N. M, “Oligofructose Promotes Satiety in Rats Fed a High-Fat Diet: Involvement of Glucagon-Like Peptide-1 - Cani – 2005- Obesity Research - Wiley Online Library,” *Obes. Res.*, vol. 13, Jun. 2005, Consulté : 02/04/2025. Disponible: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1038/oby.2005.117>
- [130] Delzenne .N. M, Cani .P. D, Daubioul .C. A, and Neyrinck .A. M, “Impact of inulin and oligofructose on gastrointestinal peptides | British Journal of Nutrition | Cambridge Core,” *Br. J. Nutr.*, 2007, Consulté: 02/04/2025. [Online]. Disponible: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/impact-of-inulinand-oligofructose-on-gastrointestinal-peptides/E981D3693F83505585EC817134D670C2>
- [131] Cani .P. D, Hoste .S, Guiot .Y, and Delzenne .N. M, “Dietary non-digestible carbohydrates promote L-cell differentiation in the proximal colon of rats,” *Br. J. Nutr.*, vol. 98, no. 1, pp. 32–37, Jul. 2007, doi: 10.1017/S0007114507691648.
- [132] Tolhurst .G et al., “Short-Chain Fatty Acids Stimulate Glucagon-Like Peptide-1 Secretion via the G-Protein–Coupled Receptor FFAR2,” *Diabetes*, vol. 61, no. 2, pp. 364–371, Jan. 2012, doi: 10.2337/db11-1019.
- [133] Swanson .K. S et al., “The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics,” *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 17, no. 11, pp. 687–701, 2020, doi: 10.1038/s41575-020-0344-2.
- [134] Choi .B-R, Kwon. E.-Y, Kim .H.-J, and Choi . M.-S, “Role of Synbiotics Containing d-Allulose in the Alteration of Body Fat and Hepatic Lipids in Diet-Induced Obese Mice,” *Nutrients*, vol. 10, no. 11, Art. no. 11, Nov. 2018, doi: 10.3390/nu10111797.
- [135] Mischke .M et al., “Specific synbiotics in early life protect against diet-induced obesity in adult mice,” *Diabetes Obes. Metab.*, vol. 20, no. 6, pp. 1408–1418, 2018, doi: 10.1111/dom.13240.
- [136] Hadi .A, Alizadeh .K, Hajianfar. H, Mohammadi. H, and Miraghajani. M, “Efficacy of synbiotic supplementation in obesity treatment: A systematic review and meta-analysis of clinical trials,” *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, vol. 60, no. 4, pp. 584–596, Feb. 2020, doi: 10.1080/10408398.2018.1545218.

De nos jours plusieurs mauvaises habitudes sont apparues telles que la mauvaise alimentation, la sédentarité et autres habitudes tellement nocives pour la santé humaine. Ces mauvaises habitudes ont provoqué à leur tour la manifestation de beaucoup de pathologies, parmi ces pathologies nous mettons l'accent sur l'obésité qui est l'axe de notre recherche. Actuellement l'obésité est considérée comme une pathologie métabolique due à plusieurs facteurs ; le facteur qui joue un rôle crucial est le mode alimentaire faisant référence au microbiote intestinal car entre les deux il y'a une relation proportionnelle. Donc nous nous sommes intéressés sur les effets de l'obésité sur la composition du microbiote intestinal. Les individus obèses présentent une altération de la composition du microbiote (dysbiose), caractérisée par une réduction de la diversité microbienne et un déséquilibre entre les bactéries *Firmicutes* (plus abondantes) et *Bacteroidetes* (moins abondantes). Ce déséquilibre favorise une absorption accrue des calories et une inflammation chronique ; ainsi que la réduction des bactéries productrices d'AGCC, l'altération de la perméabilité intestinale et son implication avec le système nerveux.

Mot clés : obésité, dysbiose, microbiote intestinal, inflammation

Nowadays, many harmful habits have emerged, such as poor diet, sedentary lifestyles, and other practices that are detrimental to human health. These bad habits have, in turn, led to the development of numerous pathologies. Among these, we focus on obesity, which is the central theme of our research. Today, obesity is recognized as a metabolic disorder caused by multiple factors, with dietary habits playing a crucial role, particularly through their connection to the gut microbiota, as there is a proportional relationship between the two.

Therefore, we have investigated the effects of obesity on the composition of the gut microbiota. Obese individuals exhibit an altered microbiota composition (dysbiosis), characterized by reduced microbial diversity and an imbalance between *Firmicutes* (more abundant) and *Bacteroidetes* (less abundant) bacteria. This imbalance promotes increased calorie absorption, chronic inflammation, reduced levels of short-chain fatty acid (SCFA)-producing bacteria, impaired intestinal permeability, and interactions with the nervous system.

Keywords : Obesity, dysbiosis, gut microbiota, inflammation.

في الوقت الحاضر، ظهرت العديد من العادات السيئة، مثل سوء التغذية وأنماط الحياة الخاملة وغيرها من العادات الضارة جدًا بصحة الإنسان. وقد أدت هذه العادات السيئة بدورها إلى ظهور العديد من الأمراض، بما في ذلك السمنة التي هي محور بحثنا. تعتبر السمنة حاليًا من الأمراض الاستقلابية التي ترجع إلى عدة عوامل، والعامل الذي يلعب دورًا حاسمًا هو العادات الغذائية، مع الإشارة إلى الجراثيم المعوية، لأن هناك علاقة تناسبية بين الاثنين. لذلك كنا مهتمين بتأثيرات السمنة على تكوين الجراثيم المعوية. يُظهر الأشخاص الذين يعانون من السمنة المفرطة تغيرًا في تركيبة الجراثيم (دسباقتريوز)، يتميز بانخفاض التنوع الميكروبي واختلال التوازن بين البكتيريا الخيطية (الأكثر وفرة) والبكتيريا البكتيرية (الأقل وفرة). يؤدي هذا الخلل إلى زيادة امتصاص السعرات الحرارية والالتهابات المزمنة، بالإضافة إلى انخفاض في البكتيريا المنتجة للأحماض الأمينية السكرية وتغير نفاذية الأمعاء وتداخلها مع الجهاز العصبي.

الكلمات المفتاحية: السمنة، دسباقتريوزيس، الجراثيم المعوية، الالتهاب

Année universitaire : 2024-2025	Présenté par : BENLOUAR Ahmed Zakaria
<p align="center">Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master</p> <p>Filière : Science biologique</p> <p>Spécialité : Biologie moléculaire des microorganismes</p>	
<p align="center">Effet de l'obésité sur la composition du microbiote intestinal</p>	
<p>De nos jours plusieurs mauvaises habitudes sont apparues tels que la mauvaise alimentation, la sédentarité et autres habitudes tellement nocifs pour la santé humaine. Ces mauvaises habitudes ont provoqué à leur tour la manifestation de beaucoup de pathologies, parmi ces pathologies nous mettons l'accent sur l'obésité qui est l'axe de notre recherche. Actuellement l'obésité est considérée comme une pathologie métabolique due à plusieurs facteurs ; le facteur qui joue un rôle crucial est le mode alimentaire faisant référence au microbiote intestinal car entre les deux il y'a une relation proportionnelle. Donc nous nous sommes intéressés sur les effets de l'obésité sur la composition du microbiote intestinal. Les individus obèses présentent une altération de la composition du microbiote (dysbiose), caractérisée par une réduction de la diversité microbienne et un déséquilibre entre les bactéries <i>Firmicutes</i> (plus abondantes) et <i>Bacteroidetes</i> (moins abondantes). Ce déséquilibre favorise une absorption accrue des calories et une inflammation chronique ; ainsi que la réduction des bactéries productrices d'AGCC, l'altération de la perméabilité intestinale et son implication avec le système nerveux.</p>	
<p>Mots-clefs : obésité, dysbiose, microbiote intestinal, inflammation</p>	
<p>Président du jury : OULMI Lamia (MCB – UFM Constantine).</p> <p>Encadrante : ALATOU Radia (Pr – UFM Constantine).</p> <p>Examinatrice : DERABLI Bessma (MCB– UFM Constantine).</p>	