

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA - Bejaia

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie physico-chimique
Spécialité Biochimie Appliquée



Réf :.....

Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme

MASTER

Thème

**Implication du microbiote intestinal
au cours du développement de
l'obésité**

Présenté par :

BENMAMAR Yasmine & KEDDAR Djazia

Soutenu le : 22 Septembre 2021

Devant le jury composé de :

Mme KASMI S.	MAA	Présidente
Mme BOUREBABA Y.	MCB	Encadreur
Mme BENLOUKIL M.	MAA	Examinatrice

Année universitaire : 2020/ 2021



Remerciements

*Nous remercions, tout d'abord, **Dieu** de nous avoir accordé la santé et le courage pour mener à bien ce modeste travail.*

*Nous tenons également à exprimer nos sincères remerciements à : **Mme KASMI Souad** pour nous avoir fait l'honneur de présider ce jury et à **Mme BENLOUKIL Malika** pour avoir accepté d'évaluer ce travail.*

*Nous adressons nos vifs remerciements et notre profonde gratitude à notre encadreur **Mme BOUREBABA Yasmina** pour ses remarques et ses précieux conseils, pour la confiance qu'elle nous a toujours témoignée, pour la gentillesse et la patience dont elle a fait preuve à notre égard.*

*Tout comme nous exprimons les mêmes sentiments de gratitude à tous les **enseignants** qui nous ont comptés parmi leurs étudiants tout au long de notre parcours universitaire.*

*Nous tenons également à remercier toute **personne** ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*



Dédicaces

A mes chers parents

En témoignage de mon affection, Et de ma reconnaissance pour tous les sacrifices que vous avez consentis.

Vous n'avez cessé de me soutenir et de m'encourager tout au long de ces années.

Vos prières ont été pour moi d'un grand soutien moral.

Je vous rends hommage à travers ce travail et vous remercie pour vos grands efforts accomplis à mon égard.

Sans votre présence dans ma vie, sans votre soutien inestimable, sans votre dévouement incomparable, je n'aurais réalisé mes ambitions.

Puisse Dieu le tout puissant vous protéger et vous accorder une longue vie pleine de santé et de bonheur.

A mes chères sœurs

Vous qui êtes à mes côtés, pour partager mes joies et m'épauler en cas de doute.

Vous êtes mes anges gardiens et mes fidèles compagnons.

Je vous remercie énormément pour votre affection, votre aide et votre soutien qui ont marqué tous les stades de ma vie.

Je vous dédie ce travail en témoignage de tous les bons moments qu'on a vécus ensemble, de l'amour et du soutien que vous m'avez toujours apporté. J'espère que vous trouverez dans ce travail l'expression de ma profonde affection pour vous.

Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

A mon très cher Abderrahmane

Celui qui a partagé tous mes moments d'émotions lors de la réalisation de ce travail, tu m'as chaleureusement supporté et encouragé. Mille merci du plus profond de mon cœur pour ton soutien perpétuel et pour la merveilleuse personne que tu es.

A mes chères amies

Bennai Dyhia, Bensadi Nesrine, Boucheffa Imene, Bezriche Manar, Himi Lydia, Brahmi Sonia et Keddar Djazia

Je n'oublierai jamais les moments agréables qu'on a vécus ensemble.

Je suis très chanceuse de vous avoir rencontré, vous aviez su me reconforter et me soutenir, vous êtes des sœurs pour moi sur qui je peux continuellement compter.

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer l'amour que je vous porte.

Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amitié qui nous unie et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble.

Je vous souhaite une vie pleine de succès et de bonheur, en espérant de tout cœur que notre amitié durera pour toujours.

A ma promotrice

Madame BOUREBABA YASMINA, un remerciement particulier et sincère pour tous vos efforts fournis, ce travail ne serait pas parfait sans votre aide et conseils que vous nous aviez donné.

Que ce travail soit un témoignage de ma gratitude et mon profond respect.

Yasmine BENMAMAR



Dédicaces

*Je veux tout d'abord rendre grâce à **ALLAH** le tout puissant, omnipotent, omniscient, sans qui rien n'est possible !*

Il a toujours guidé mes pas et sa présence constante à mes côtés me permet aujourd'hui d'achever ce travail.

J'ai le plaisir de dédier ce modeste travail :

*A mes très chers **parents**, pour votre amour, attention, soutien moral et matériel.*

Merci de m'avoir supportée pendant ces années d'études.

Merci de m'avoir donné les moyens de réussir.

*A mes chers **frères** votre soutien a été pour moi une source de courage et de confiance.*

*A mes chères **amies** pour vos encouragements et pour notre sincère et profonde amitié.*

Merci pour tous les moments que nous avons passés ensemble, ils resteront gravés dans mon cœur et ma mémoire.

Djazia KEDDAR



Remerciements

Dédicaces

Tables des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 01

Chapitre I. Obésité

I.1. Définition de l'obésité..... 04

I.2. Formes de l'obésité 04

 I.2.1. Obésité androïde (abdomino-mésentérique)..... 04

 I.2.2. Obésité gynoïde (fessio-crurale)..... 05

I.3. Classification de l'obésité 05

I.4. Epidémiologie 06

I.5. Etiologie 08

 I.5.1. Facteurs génétiques..... 08

 I.5.2. Facteurs alimentaires 09

 I.5.3. Facteurs sociodémographiques 09

 I.5.4. Facteurs environnementaux 10

 I.5.5. Microbiote intestinal..... 10

I.6. Conséquence de l'obésité..... 10

 I.6.1. Hypertension artérielle 11

 I.6.2. Diabète de type II 11

 I.6.3. Maladies respiratoires..... 11

 I.6.4. Obésité et COVID-19 12

I.7. Diagnostic et prise en charge de l'obésité..... 13

Chapitre II. Microbiote intestinal

II.1. Définitions 14

 II.1.1. Microbiote intestinal 14

 II.1.2. Microbiome 14

II.2. Mise en place du microbiote intestinal 15

 II.2.1. A la naissance 15

 II.2.2. A la lactation 16

II.2.3. A la stabilisation du microbiote	16
II.2.4. Après 70 ans	17
II.3. Facteurs influençant le microbiote intestinal	17
II.3.1. Alimentation	17
II.3.2. Environnement	17
II.3.3. Exposition aux antibiotiques	18
II.4. Répartition et composition du microbiote intestinal au niveau du tube digestif	19
II.5. Fonctions/rôles du microbiote intestinal	21
II.5.1. Effet barrière et système immunitaire	21
II.5.2. Fonctions métaboliques	24
II.5.2.1. Métabolisme glucidique	24
II.5.2.2. Métabolisme protéique	25
II.5.2.3. Métabolisme des lipides	26
II.5.2.4. Métabolisme des gaz	27
II.5.2.5. Synthèse de vitamines	27

Chapitre III. Influence du microbiote sur l'obésité

III.1. Microbiote intestinal dans ces différents états	29
III.2. Implication du microbiote dans l'obésité	30
III.2.1. Modification de la balance énergétique	31
III.2.2. Inflammation de bas grade	32
III.3. Thérapeutiques et gestion de l'obésité	33
III.3.1. Traitements conventionnels	33
III.3.1.1. Alimentation	33
III.3.1.2. Activité sportive	34
III.3.1.3. Traitement chirurgicale	34
III.3.1.4. Médication anti-obésité	35
III.3.1.5. Traitements naturels	36
III.3.2. Régulation du microbiote intestinal	37
III.3.2.1. Transplantation du microbiote intestinal	37
III.3.2.2. Probiotiques	39
III.3.2.3. Prébiotiques	41
III.3.2.4. Symbiotiques	42
III.3.2.5. Utilisation de molécules d'origine bactériennes	43
III.4. Gestion de l'obésité en Algérie	44
Conclusion	45
Références bibliographiques	47

Résumé

Liste des abréviations

ACC	Acetyl-Coenzyme A carboxylase
ACE2	Angiotensin-converting enzyme 2
AGCC	Acides gras à chaîne courte
ARN	Acide RiboNucléique
ARNm	Acide RiboNucléique messenger
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
B/F	Bactéroidete/Firmicute
BDNF	Brain-Derived Neurotropic Factor
CD4+	Cluster de Différenciation 4
Cd	Cadmium
CDC	Centre for Disease Control
CdCl₂	Cadmium Chloride
CLA	Conjugated Linoleic Acid
CNR1	Cannabinoid Receptor 1
COVID-19	Corona Virus Décembre 2019
EEC	Enteroendocrine cells
ER	Extended release
FAO/OMS	Organisation mondiale de la santé et de la Food and Agriculture Organization
FAS	Apoptosis Stimulating Fragment
FDA	Federal Drug Administration
FIAF	Fasting induced adipose factor
FIF	Fermented infant formulas
GLP-1	Glucagon-like peptide-1

GLP-2	Glucagon-like peptide-2
HbA1c	Hemoglobin A1c
HDL	High density lipoprotein
HTA	Hyper tensions artérielle
IgA	Immunoglobulin A
IL	Interleukine
IMC	Indice de Masse Corporelle
IOTF	International Obesity Task Force
LEP	Leptin
LEPR	Leptin receptor
LPL	Lipoprotéine lipase
LPS	Lipopolysaccharides
MC4R	Melanocortin 4 receptor
miR-155	micro-ARN 155
MNT	Maladies non transmissibles
MSPRH	Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière
Muc	Mucins
NTKR2	Neurotrophic tyrosine kinase receptor type 2
OMS	Organisation Mondial de la Santé
PASS	Parcours d'Accès Spécifique Santé
Pb	Plomb
PbCl₂	Lead chloride
PCSK1	Proprotein convertase subtilisin / kexin type 1
PH	Potentiel Hydrogène

pIgR	polymeric immunoglobulin receptor
POMC	Proopiomelanocortin
PSA	Polysaccharide A
PVEs	Petites Vésicules Extracellulaires
PYY	Peptide YY
SIgA	Immunoglobulin A sécrétoires
SIM1	Single-minded 1
TAV	Tissue adipeux viscéral
TGA	Therapeutic Goods Administration
Th	T helper
Th17	Lymphocytes T effecteurs de type 17
TLR	Toll-like receptor
TMF	Transplantation de Microbiote fécal
TNF-α	Tumor necrosis factor-alpha
Treg	Lymphocytes T régulateurs
UFC	Unité Formant Colonie
USI	Unité de Soins Intensif
XENDOS	XEnical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects
ZPS	Polysaccharides zwitterioniques

Liste des figures

Figure n°	Titre	Page
01	Différentes formes d'obésité. [a] Silhouette androïde. [b] Silhouette gynoïde	05
02	Prévalence de l'obésité dans le monde entre 1976-2016.....	06
03	Facteurs impliqués dans le développement de l'obésité.....	08
04	Schématisation du tractus gastro-intestinaux avec localisation de la flore commensale.....	19
05	Représentation phylogénétique des espèces bactériennes appartenant à différents sous-ensembles de groupes bactériens (phyla)	20
06	Formation de barrière immunitaire intestinale.....	23
07	Rôle de la flore intestinale dans le développement des maladies métaboliques associées à l'obésité.	31
08	Différentes prises en charge de l'obésité.....	35
09	Procédure de transplantation fécale.....	39

Liste des tableaux

Tableau n°	Titre	Page
I	Classification de l'obésité en fonction de l'IMC.....	05
II	Classification des espèces du microbiote intestinal.....	21

Introduction



Aujourd'hui, l'obésité nous concerne tous.

Les troubles métaboliques représentent un défi croissant dans le monde entier en raison de leur prévalence croissante (**Agus et al., 2021**). Ils englobent un ensemble de troubles pathologiques interdépendants tels que l'obésité, la stéato-hépatite non alcoolique (NASH), la dyslipidémie, l'intolérance au glucose, la résistance à l'insuline, l'hypertension et le diabète qui, lorsqu'ils se produisent ensemble, augmentent fortement l'incidence des maladies cardiovasculaires et la mortalité (**Diehl and Day, 2017; Dabke et al., 2019**).

L'obésité, l'un des facteurs les plus importants de ces troubles, est définie comme une accumulation anormale ou excessive de graisse et une élévation de l'activité lipoprotéine lipase (LPL) au niveau du tissu adipeux, ainsi qu'à une hausse des niveaux de leptine, d'insuline, de triglycérides (Tg) et de glucose circulants (**Leibowitz et al., 2004**) ainsi qu'une oxydation des glucides dans le muscle (**Nagase et al., 1996; Leibowitz et al., 2004**) pouvant nuire à la santé (**Ogden et al., 2007**). Ceux-ci résultent d'une combinaison de facteurs environnementaux, comportementaux, psychosociaux et génétiques (**Clément, 2001**). Cette pathologie est souvent associée à une surconsommation d'aliments riches en énergie et en gras (**Golay and Bobbioni, 1997; Hill et al., 2000**), conduisant irrémédiablement à une prise de poids et aux dépôts graisseux, avec une augmentation de la graisse corporelle proportionnelle à la teneur en matières grasses du régime alimentaire (**Wang et al., 1998**).

La prévalence de l'obésité n'a cessé d'évoluer de par le monde au cours de ces dernières décennies, de telle sorte qu'elle est considérée comme étant une pandémie (**Cerdó et al., 2019**). Elle concerne la quasi-totalité de la planète, dont de nombreux pays émergents comme l'Algérie (**Aissaoui, 2020**). Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), en 2016 plus de 39% des personnes âgées de plus de 18 ans ont été classées comme étant en surpoids, dont 13% étaient obèses, et en 2019, 38 millions d'enfants de moins de 5 ans étaient en surpoids ou obèses (**OMS, 2020**).

Le microbiote intestinal interagit avec de nombreuses fonctions de notre organisme avec lequel il vit en symbiose (**Marchesi and Shanahan, 2007**). Cet écosystème complexe est dynamique et son équilibre ou homéostasie est synonyme de santé. À l'inverse, certaines pathologies semblent être associées à un déséquilibre de ce microbiote intestinal qu'on appelle "dysbiose" (**Barbut et al., 2015**).

Plus récemment, il a été clairement mis en évidence via des études chez l'homme et l'animal que le microbiote intestinal avait une influence sur le développement de l'obésité, en régulant les fonctions métaboliques de l'hôte (**Cerdó *et al.*, 2017; Kasselmann *et al.*, 2018**). De plus, des modèles expérimentaux ont montré que plusieurs souches bactériennes sont capables d'inhiber ou d'atténuer les réponses immunitaires associées à l'inflammation chronique (**Cox *et al.*, 2015**).

Le rôle du microbiote dans la physiologie de son hôte est majeur. En effet, il régule de nombreuses fonctions (**Le Roy *et al.*, 2020**). Les plus anciennement connues sont la régulation des fonctions immunitaires, sa contribution à la digestion des fibres et son effet barrière contre les pathogènes (**Cani, 2019**). Il a aussi été démontré qu'il produisait de nombreuses molécules ayant un impact sur le métabolisme de l'hôte telles que les acides gras à chaîne courte, plusieurs vitamines ainsi que les acides biliaires secondaires pour n'en citer que quelques-uns (**Cani, 2019**). Le nombre d'études montrant l'implication du microbiote intestinal dans la physiopathologie des maladies chroniques comme l'obésité ou le diabète est en constante augmentation (**Karlsson *et al.*, 2013; Fu *et al.*, 2015; Jie *et al.*, 2017**). En effet, des altérations majeures de la composition du microbiote intestinal et de ses fonctions ont été observées en cas d'obésité et d'autres maladies métaboliques (**Le Roy *et al.*, 2020**).

Chez la souris comme chez l'Homme, l'obésité se caractérise par une diminution de la diversité du microbiote, c'est-à-dire, une diminution du nombre d'espèces présentes par individu ainsi que du nombre de gènes du microbiote (**Turnbaugh *et al.*, 2008; Yatsunenko *et al.*, 2012**). Cette diminution est non seulement associée à un indice de masse corporelle plus élevé mais aussi à l'insulino-résistance et à l'inflammation systémique de bas grade (**Cotillard *et al.*, 2013; MetaHIT consortium *et al.*, 2013**). Une diversité basse concerne 23 à 40% des individus en surpoids ou en obésité modérée (**Cotillard *et al.*, 2013; MetaHIT consortium *et al.*, 2013**) et jusqu'à 75% des individus souffrant d'obésité sévère (**Aron-Wisniewsky *et al.*, 2019**). Cette faible diversité est accompagnée d'une augmentation de l'abondance de bactéries connues pour leur activité pro-inflammatoire et une diminution de celles connues pour leur activité anti-inflammatoire (**Le Roy *et al.*, 2020**).

Déchiffrer les mécanismes des interactions microbiote intestinal-hôte représente un défi majeur de santé publique dans le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques préventives ou curatives de prise en charge de l'obésité.

C'est dans ce contexte que notre présent travail se propose de synthétiser l'ensemble des études relatives à la compréhension de l'implication du microbiote intestinal au cours du développement de l'obésité. Pour ce faire, le document a été structuré en trois chapitres, le premier traite de l'obésité en tant que maladie chronique, de son épidémiologie, ainsi que des facteurs influençant cet état et ces conséquences. Le deuxième chapitre présente le microbiote intestinal comme étant un organe à part-entière, les facteurs l'influencent et ses fonctions au niveau de son hôte et enfin le troisième et dernier chapitre a été consacré à exposer le lien avéré entre microbiote intestinal et obésité, en montrant l'importance de l'implication du microbiote intestinal dans le développement de l'obésité ainsi que les différentes stratégies thérapeutiques pouvant être utilisées afin de prendre en charge cette pathologie via le rééquilibrage de cette flore intestinale, le tout suivie d'une conclusion et de quelques perspectives.

Chapitre I. Obésité



Actuellement, l'obésité est devenue un problème de santé publique du fait de sa prévalence en perpétuelle augmentation. Cela est sans doute due aux différentes interactions complexes entre facteurs environnementaux, génétique, physiologique, comportementaux, et sociétaux (**Basdevant, 2006; Faucher and Poitou, 2016**). Dans ce chapitre, il y sera traité et défini ce qu'est l'obésité, ces formes, l'épidémiologie et son étiologie, les facteurs pouvant influencer cet état, de la conséquence de cette obésité et établir de ce fait un état des lieux.

I.1. Définition de l'obésité

L'obésité est définie comme étant un surplus de poids, dû à un excès de masse grasse ayant des conséquences néfastes sur la santé (**Faucher and Poitou, 2016**). Elle est reconnue, depuis 1997 par l'organisation mondiale de la santé (OMS), comme étant une maladie chronique en raison de ses répercussions sanitaires, économiques et de son incidence mondiale (**Ogden et al., 2007**).

Biologiquement, l'obésité est caractérisé par une augmentation du stock de tissu adipeux, secondaire à un déséquilibre de la balance énergétique (**Bocquier et al., 2006**). Lors d'un régime hyperlipidique et en accumulant les lipides, les adipocytes s'hypertrophient (augmentent de volume) et se différencient en adipocyte mature capable d'accumuler les triglycérides, ce que l'on appelle "l'adipogénèse" (**Basdevant, 2006; Faucher and Poitou, 2016**). Toutefois, au-delà d'une certaine taille, la cellule adipeuse ne grossit plus, l'augmentation des capacités de stockage nécessite une augmentation du nombre de cellules, c'est "l'hyperplasie" (**Basdevant, 2006; Faucher and Poitou, 2016**). Une altération de l'adipogénèse, sous l'influence de certains nutriments, polluants, hormones, etc., contribue à l'expansion de la masse grasse ainsi que la prolifération du tissu adipeux (**Basdevant, 2006; Faucher and Poitou, 2016**).

I.2. Formes de l'obésité

L'obésité peut être divisée en deux types en fonction de la localisation de la graisse au niveau de l'organisme. Ces formes sont :

I.2.1. Obésité androïde (abdomino-mésentérique)

L'obésité androïde connus aussi sous le nom d'obésité abdomino-mésentérique, donne une silhouette en forme de pomme, traduisant un excès de masse grasse au niveau des régions centrales du corps à savoir l'abdomen, comme illustré en figure 1.a (**Croibier, 2005**). Ce type

d'obésité s'accompagne de maladies dégénératives, métaboliques et cardiovasculaires (Cowin *et al.*, 2000; Yusuf *et al.*, 2005).

I.2.2. Obésité gynoïde (fessio-crurale)

L'obésité gynoïde affecte plus particulièrement les femmes en donnant une silhouette en forme de poire (Figure 1.b), caractérisée par une augmentation du tissu adipeux au niveau des fesses et des cuisses (Croibier, 2005). Les personnes touchées par ce type d'obésité seront exposées aux problèmes articulaires ou à des insuffisances veineuses (Bray *et al.*, 1989).



Figure 01 : Différentes formes d'obésité. [a] Silhouette androïde, [b] Silhouette gynoïde (Croibier, 2005).

I.3. Classification de l'obésité

Selon la classification de l'OMS, on parle de surpoids lorsque l'indice de masse corporelle (IMC) est supérieur à 25 et d'obésité lorsqu'il dépasse 30 (OMS, 2003; Ndiaye, 2007; Ogden *et al.*, 2007; Faucher and Poitou, 2016) comme montré dans le tableau I qui suit :

Tableau I : Classification de l'obésité en fonction de l'IMC.

Classes d'obésité	IMC
Insuffisance pondérale	< 18,5
Normal	18,5 – 24.99
Surpoids ou pré obésité	25 – 29.99
Obésité classe I (modéré)	30 – 34.99
Obésité classe II (sévère)	35 – 39.99
Obésité classe III (massive)	> 40

IMC : Indice de Masse Corporelle

I.4. Epidémiologie

La prévalence¹ du surpoids et de l'obésité a presque triplé entre 1975 et 2016 à l'échelle mondiale, et concerne 1,9 milliard de personnes de 20 ans et plus en 2016 (OMS, 2020). Sur ce total, plus de 650 millions étaient obèses, soit 13% de la population mondiale (Figure 02) (OMS, 2020). Cette prévalence a considérablement augmenté au cours des 40 dernières années, passant de moins de 1% en 1975 à plus de 6 - 8% en 2016, chez les filles et les garçons, de 3% à 11% chez les hommes et de 6% à 15% chez les femmes au cours de la même période (Jaacks *et al.*, 2019).

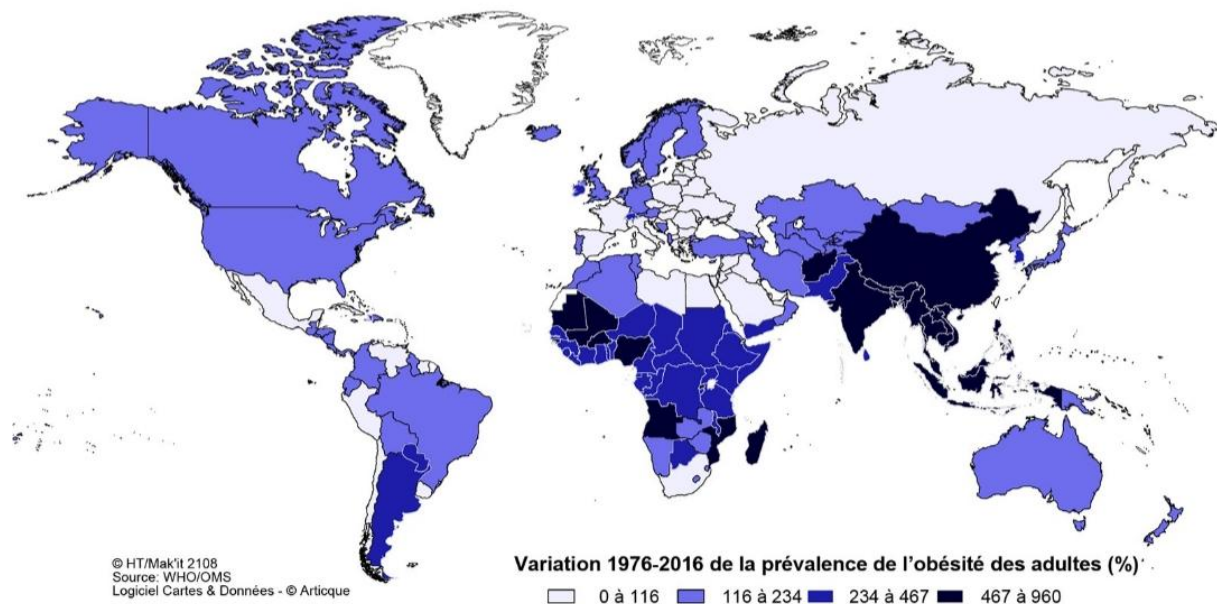


Figure 02 : Prévalence de l'obésité dans le monde entre 1976-2016 (Théry and Caron, 2019).

Les Etats-Unis d'Amérique sont considérés parmi les régions les plus touchées par l'obésité, en effet, il a été observé depuis 1960, une augmentation importante de la fréquence de l'obésité dans la population en générale (Fryar *et al.*, 2012). Entre 1980 et 2004, la prévalence de l'obésité est passée de 15% à 33% chez les adultes ; elle est associée à un risque accru de morbidité et de mortalité, alors que chez l'enfant la prévalence est passée de 6% à 19% (Flegal, 2002; Ogden, 2002; Ogden *et al.*, 2003, 2006). Des études ont montré que les enfants en surpoids deviennent souvent des adultes obèses (Kotani *et al.*, 1997; Ogden *et al.*, 2007).

La transition épidémiologique a entraîné une augmentation importante de la prévalence de l'obésité en Afrique du Nord (Atek *et al.*, 2013). En 2005 par exemple, une enquête a été

¹ C'est une mesure de l'état de santé d'une population, dénombrant le nombre de cas de maladies, à un instant donné ou sur une période donnée.

menée en Algérie au niveau de seize wilayas sélectionnées au hasard. La population cible était constituée de 4746 sujets adultes âgés entre 35 et 70 ans, dont 2742 femmes et 2004 hommes. Chez les femmes, la prévalence du surpoids (IMC = 25) était de 66.5%, l'obésité (IMC = 30) était de 30.1%, l'obésité abdominale était très élevée soit 30.9% et la prévalence de l'obésité extrême (IMC = 40) était d'environ 01.7% (**Atek et al., 2013**). Chez les hommes par contre, la prévalence du surpoids était de 41.3%, l'obésité était plus légère à savoir 09.1%, l'obésité abdominale de 13.4% et une obésité extrême de 0.4%. Cette étude a clairement démontré que les femmes étaient beaucoup plus en surpoids et sujettes à l'obésité que les hommes (**Atek et al., 2013**).

Une autre étude transversale qui a duré dix mois, d'Avril à Janvier 2015, au niveau des établissements de santé publics de proximité des six communes de la ville de Sidi-Bel-Abbès, dont les sujets étaient des personnes âgées de 18 à 93 ans a révélé que 60.70% de la population avait un IMC supérieur à 25 avec 34.80% en surpoids et 25.90% obèses (**Merabet and Reguig, 2016**). Les résultats ont également montré que les femmes et les hommes de cette population étaient en surpoids avec 58% des hommes et 62% de femmes présentant un IMC supérieur à 25. En outre, 27.90% des femmes étaient obèses (IMC>30) versus 22.50% pour les hommes. Les résultats viennent appuyer ceux de l'enquête précédente relative à l'obésité plus élevée chez les femmes (**Merabet and Reguig, 2016**).

Sur la base des différentes valeurs références utilisées comme seuils du groupe de travail international sur l'obésité « *International Obesity Task Force* » (IOTF) et des centres pour le contrôle et la prévention des maladies « *Centre for Disease Control* » (CDC), les taux globaux de surpoids en 2008, étaient respectivement de 07.94, 07.71 et 07.23% chez les enfants de Sidi-bel-Abbes âgés de 8 à 15 ans (**Oulamara et al., 2020**).

En 2003 à Constantine, une étude menée par Oulamara *et al.* sur des enfants âgés de 8 à 13 ans a montré une prévalence du surpoids de 08% dont 5.90% chez les filles et 3.90% chez les garçons (**Oulamara et al., 2004**). En 2006, une autre étude réalisée par le même groupe à Constantine a révélé que la prévalence du surpoids chez les enfants de 6 à 10 ans était de 9.50% (**Oulamara et al., 2020**). À Tébessa chez les enfants, entre 2005 et 2007, la prévalence déclarée était de 8.50% (**Oulamara et al., 2020**). Dans la ville d'Oran, 13% des enfants entre 6 et 11 ans étaient en surpoids (**Oulamara et al., 2020**).

D'après Khaled et Mustapha, le taux de surpoids et de l'obésité chez les enfants algériens est considéré comme élevé. Il s'agit d'un problème majeur de santé publique qui

nécessite une intervention préventive afin d'éviter de futures conséquences sur la santé à l'âge adulte (Khaled and Mustapha, 2011).

I.5. Etiologie

L'obésité n'a pas de cause unique ou organique, bien au contraire, c'est une maladie multifactorielle provenant d'une combinaison de facteurs génétiques, environnementaux, comportementaux et psychosociaux qui finissent par compromettre le bilan énergétique, une phase de gain de poids et de masse grasse en résulte, de façon simplificatrice, d'un bilan d'énergie positif ou les apports sont supérieurs aux dépenses comme l'explique la figure 03 ci-après (Clément, 2001).

Les facteurs les plus instrumentaux du bilan énergétique sont la nutrition (ou l'apport énergétique) et l'activité physique (ou la dépense énergétique) (Bocquier *et al.*, 2006; Chevalier *et al.*, 2015; Faucher and Poitou, 2016).

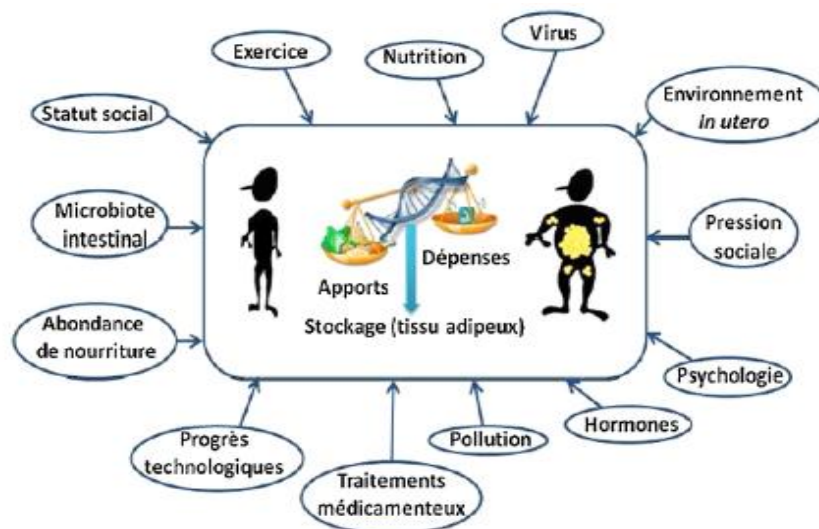


Figure 03 : Facteurs impliqués dans le développement de l'obésité (Faucher and Poitou, 2016).

I.5.1. Facteurs génétiques

Différents arguments plaident pour un rôle important de la génétique dans la physiopathologie de l'obésité et, de manière plus générale, dans le contrôle du poids corporel (Paquot *et al.*, 2012). Certaines formes de l'obésité dites monogéniques², sont rares, sévères et principalement dues à des mutations dans les gènes de l'axe leptine / mélanocortine (Huvenne *et al.*, 2016). En effet, huit gènes (*LEP*, *LEPR*, *MC4R*, *POMC*, *PCSK1*, *BDNF*, *NTKR2*, et *SIMI*) ont été identifiés pour être responsable de la synthèse de protéines clés d'une voie centrale dans la régulation de la prise alimentaire et du poids (Meyre and

² Qui implique un seul gène.

Froguel, 2012; Huvenne et al., 2016), comme par exemple la voie de la satiété déclenchée par la production d'une hormone, la leptine, dans le tissu graisseux (La voie leptine/mélanocortine) (**Meyre and Froguel, 2012; Pigeyre et al., 2016**).

Toutefois, la majorité des personnes obèses sont atteintes de formes plus modérées d'obésité qui, pour la plupart, ne sont pas monogéniques, mais polygéniques³, c'est-à-dire liées à plusieurs gènes mutés (**Paquot et al., 2012; Huvenne et al., 2016; Meyer et al., 2016**). Parmi ces gènes, on peut citer le gène *CNRI* « *Cannabinoid Receptor 1* » ; qui code le récepteur des cannabinoïdes endogènes, des messagers lipidiques ressemblant au cannabis (**Meyre and Froguel, 2012**). Plusieurs variant fréquents du gène (Des copies mutées) prédisposent à l'obésité et au syndrome métabolique associé à l'obésité, le gène *MC4R* « *Melanocortin 4 receptor* » code pour le récepteur 4 des mélanocortines ; des neuropeptides libérés dans l'hypothalamus lors de l'activation, par la leptine, de la voie de la satiété et semble jouer un rôle important dans le contrôle de l'homéostasie pondérale (**Meyre and Froguel, 2012; Pigeyre et al., 2016**).

I.5.2. Facteurs alimentaires

Des modifications de la prise alimentaire, en termes de structure ou de composition alimentaire, peuvent aboutir à une prise de poids. On retrouve des modifications quantitatives, telles que l'augmentation de la densité calorique de l'alimentation (**Faucher and Poitou, 2016**), l'inadéquation des apports caloriques aux besoins énergétique totaux de l'individu sont des causes incontournables de l'obésité ; tout excès calorique induit une prise de poids s'il est prolongé (**Bally, 2015**) ; ainsi que les modifications qualitatives, telles qu'une alimentation faible en glucides complexes (féculents, fibres) et riche en lipides (**Bocquier et al., 2006; Faucher and Poitou, 2016**). De plus, la déstructuration des rythmes alimentaires par le grignotage et l'hyperphagie⁴ augmente le risque d'obésité (**Bocquier et al., 2006**).

I.5.3. Facteurs sociodémographiques

Parmi ces facteurs sociodémographiques on distingue le sexe, l'âge et le statut matrimonial qui sont associés significativement à l'obésité (**Talimula et al., 2019**). Les femmes sont 2.5 fois plus à risque de devenir obèse que les hommes à cause du faible niveau d'activité physique ; ainsi que leurs pratiques alimentaires favorables à la prise de poids (**Faucher and Poitou, 2016**). En outre, la composition corporelle change avec l'âge et cela se

³ Qui implique plusieurs gènes.

⁴ Un trouble des conduites alimentaires qui se définit par une tendance à surconsommer sans nécessité sur le plan métabolique ou énergétique.

traduit par une diminution de la masse maigre et une augmentation de la masse grasse (**Heitmann, 1991**). Quant au statut matrimonial, les mariés sont 2.53 fois plus à risque d'obésité que les célibataires (**Talimula et al., 2019**), car le mariage inciterait les mariés (notamment les femmes) à manger régulièrement de plus grandes portions que lorsqu'ils vivent seuls (**Sobal et al., 1992**).

I.5.4. Facteurs environnementaux

Plusieurs auteurs suggèrent que l'augmentation mondiale de l'obésité est due en grande partie en raison de facteurs environnementaux tels que les changements climatiques, la pollution ainsi que les conséquences des avancées technologiques de la civilisation occidentale, diminution de l'activité physique associée à une suralimentation induisant une réduction de la dépense énergétique ce qui favorise la prise de poids (**Albuquerque et al., 2017; Zhang et al., 2020**). Sans oublier les déterminants moins étudiés comme le stress qui induit des modifications des capacités de stockage du tissu adipeux et de l'inflammation, ou les médicaments comme les corticoïdes ou les glitazones qui favorisent l'adipogénèse (**Faucher and Poitou, 2016**).

I.5.5. Microbiote intestinal

Des données récentes chez l'homme, suggèrent un lien entre microbiote, le développement de la masse grasse et l'altération de l'homéostasie énergétique (**Bibiloni et al., 2009; Faucher and Poitou, 2016**). En effet, la diversité et la qualité de la flore intestinale apparaît réduite chez les sujets obèses ainsi que chez les patients ayant une alimentation peu riche en fibre (**Faucher and Poitou, 2016**). Le microbiote intestinal semble donc être un élément clé du contrôle du stockage des graisses (**Faucher and Poitou, 2016**).

I.6. Conséquence de l'obésité

Reconnue par l'OMS comme une maladie chronique grave, l'obésité est un problème de santé publique en expansion, responsable d'une épidémie mondiale (**Corcos, 2012; Faucher and Poitou, 2016**), qui est à l'origine de plusieurs conséquences somatiques, psychosociales, et économiques. Elle est associée à une panoplie de complications métaboliques telles que la dyslipidémie, l'hypertension artérielle, l'intolérance au glucose et le diabète, les maladies cardiovasculaires, les cancers et la Covid-19 (**De Flines and Scheen, 2020**).

I.6.1. Hypertension artérielle

Les relations potentielles entre l'obésité et l'hypertension artérielle (HTA) sont de mieux en mieux cernées grâce aux progrès de la recherche clinique et de la biologie moléculaire (Geronooz and Krzesinski, 2000). La majorité des hypertendus sont en surpoids (Alpert and Hashimi, 1993). Dans l'étude du groupe suédois relative à l'obésité, l'HTA était présente chez la moitié des sujets et elle est à six fois plus fréquente chez l'obèse que chez le sujet mince (Corcos, 2012) et chaque tranche de 10 kg de poids supplémentaire augmente la tension artérielle systolique d'environ 3 mm Hg, et la tension diastolique de 2 mm Hg (Geronooz and Krzesinski, 2000; Corcos, 2012).

I.6.2. Diabète de type II

L'obésité est à l'origine de plusieurs complications sévères parfois mortelles (Bourdillon *et al.*, 2004). Elle est définie par une adiposité accrue mais s'accompagne d'un syndrome d'insulino-résistance ou d'un syndrome métabolique (Rorive *et al.*, 2005). Plus la quantité de graisses dans le corps est importante, plus la production d'insuline est insuffisante à la compensation de la résistance périphérique à l'insuline (Boirie, 2009).

Une étude a été menée au centre de référence des maladies chroniques depuis son ouverture, sur 3808 cas de diabétique de type II enregistrés, un IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$ était retrouvé chez 72.6% des patients dont la moitié était en situation de surpoids ($25 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$), alors que 11.4% avait une obésité morbide ($\text{IMC} > 35 \text{ kg/m}^2$), la majorité des diabétiques de type II présentent des valeurs de l'IMC supérieures aux normes. C'est pourquoi la hausse de l'IMC est un facteur de risque majeur pour le développement du diabète (Abda *et al.*, 2019).

I.6.3. Maladies respiratoires

L'obésité et l'asthme coexistent fréquemment, constituant tous les deux des préoccupations majeures de santé publique, puisque leur prévalence est en augmentation dans le monde (Boussoffara *et al.*, 2014).

Les liens entre ces deux pathologies sont discutés depuis les années 1980 (Amro *et al.*, 2012). La méta-analyse de 07 études prospectives a mis en évidence une augmentation de 50% de la fréquence de l'asthme chez les sujets en surpoids ou obèses (Didier *et al.*, 2009). En effet, l'obésité entraîne une inflammation systémique, c'est-à-dire une accumulation de graisse qui accentue l'inflammation des bronches (Trokart *et al.*, 2017). Ainsi, elle s'accompagne d'une série de perturbations respiratoires et extra respiratoires (Diminution des volumes pulmonaires, déconditionnement musculaire et augmentation du travail respiratoire à

l'effort) qui peuvent conduire à une fréquence élevée de manifestations respiratoires pseudo-asthmatique chez les sujets en surpoids (**Didier et al., 2009; Trokart et al., 2017**).

En plus de la prévalence importante de l'asthme chez l'obèse, des études ont montré que l'obésité est incontestablement un facteur de sévérité de l'asthme et rend la réponse au traitement pharmacologique moins spectaculaire (**Amro et al., 2012; Boussoffara et al., 2014; Trokart et al., 2017**).

I.6.4. Obésité et COVID-19

Le nouveau coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) qui est apparu pour la première fois dans la ville de Wuhan en Chine est à l'origine d'une pandémie mondiale (**Demeulemeester et al., 2021**), qui a considérablement impacté le système de soins depuis 2020 à ce jour (**De Flines and Scheen, 2020**) ; avec un nombre de morts qui continue de croître jusqu'à présent (**Demeulemeester et al., 2021**).

L'obésité s'accompagne d'une expression accrue de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 « *angiotensin-converting enzyme 2* » (ACE2) (Impliqué dans la synthèse des lipides et l'adipogenèse), qui se lierait fermement à la protéine du virus S (SARS-CoV-2 spike) et ferait du tissu adipeux un portail pour l'invasion virale, rendant les poumons et le cœur vulnérables aux attaques virales (**Yang et al., 2021**). De nombreuses études indiquent que l'obésité est associée à une augmentation de la gravité de la maladie et de la mortalité dans la COVID-19 (**Demeulemeester et al., 2021**). Une des études menée sur cette pandémie, recrutant plus de 90% d'Afro-américains, a confirmé une augmentation de 70% de la mortalité liée à la COVID-19 chez les individus obèses (**Pettit et al., 2020**).

Un grand nombre de patients gravement atteints du COVID-19 arrivant à l'unité de soins intensif (USI) sont en surpoids ou souffrent d'obésité (**De Flines and Scheen, 2020**). Ce dernier contribue fortement à l'affaiblissement immunitaire en plus du COVID-19 ; conduisant à une infection pulmonaire, susceptibles de se transformer en insuffisance respiratoire (**Yang et al., 2021**).

Les adultes obèses présentaient un risque six fois plus élevé de COVID-19 sévère indépendamment de l'âge, du sexe ou des comorbidités⁵, telles que l'hypertension, le diabète et la dyslipidémie (**Popkin et al., 2020**). Les caractéristiques physiques des personnes obèses augmentent probablement la gravité et le risque de COVID-19 (**Popkin et al., 2020**). Alors que le grand âge et l'obésité apparaissent, de plus en plus, comme étant des facteurs de risque

⁵ Cela désigne l'association de deux maladies ou troubles. On parle de comorbidité lorsqu'un ou plusieurs troubles sont associés à une maladie primaire.

majeur en cas d'infection par le SARS-CoV-2 (**Yang et al., 2021**). L'obésité pourrait aussi exposer des sujets plus jeunes à une forme de COVID-19 sévère (**De Flines and Scheen, 2020**). Il existe une hypothèse qui argumente que les patients obèses infectés par le SARS-CoV-2 seraient d'avantage contagieux, que les personnes non obèses (**De Flines and Scheen, 2020**), toutefois, de plus amples études doivent être mené afin de confirmer ou de réfuter cette hypothèse.

Une méta-analyse de 12 études portant sur un total de 34.390 patients a montré que le risque relatif de COVID-19 sévère était multiplié par 2 à 3 chez les patients obèses (≥ 30 kg/m²), en altérant les performances ventilatoires susceptible d'entraîner une hypoxie⁶, par comparaison aux personnes non obèses (**De Flines and Scheen, 2020; Demeulemeester et al., 2021**).

Les personnes obèses risquent de subir une réduction de l'efficacité des vaccins due à des mécanismes similaires à ceux responsables d'un risque d'infection primaire plus élevé (**Popkin et al., 2020**). Quoi qu'il en soit, tout patient obèse exposé à la COVID-19 mérite une attention particulière et une prise en charge spécifique visant à limiter le risque de pronostic péjoratif (**De Flines and Scheen, 2020**).

I.7. Diagnostic et prise en charge de l'obésité

Le diagnostic de l'obésité se base sur un indice facilement utilisable, l'indice de masse corporelle (IMC), appelé aussi indice de Quetelet, qui correspond au poids (en kg) divisé par le carré de la taille (en mètres) (**Ogden et al., 2007**). L'utilisation de l'IMC comporte néanmoins certaines limites, car il ne rend pas toujours compte de la quantité de masse grasse (Exemples du sportif, de la femme enceinte, ou du sujet âgé), ni de sa répartition, ou de la qualité du tissu adipeux (**Ogden et al., 2007**).

Dans plusieurs recherche mené, l'obésité peut être aussi définie en utilisant différentes techniques comme les techniques d'imagerie (tomodensitométrie, ou imagerie par résonance magnétique, etc.) (**Clemens et al., 2021**). Cependant, ces méthodes sont trop couteuses pour être utilisées en pratique courante.

L'obésité est un problème qui se traite sur le moyen et le long terme, les traitements classiques, ainsi que le traitement thérapeutique (chirurgie et approche nano-thérapeutique), et autres, s'avèrent efficaces dans les obésités modérées (**Chevalier et al., 2015; Sibuyi et al., 2019**). Les détails de ces traitements seront abordés dans le chapitre III.

⁶ C'est un manque d'apport en oxygène au niveau des tissus de l'organisme.

Chapitre II. Microbiote intestinal



Le microbiote intestinal est un ensemble important de bactéries (cent mille milliards) réparties le long du tractus intestinal, l'ensemble constitue un écosystème qui fonctionne comme un organe à part entière en étroite symbiose avec notre organisme (**Bourlioux, 2014**). Dans ce chapitre, il y sera traité et défini ce qu'est le microbiote intestinal, sa composition globale qui varie selon les individus, l'âge, et d'autres paramètres, sa physiologie, sa répartition et ces nombreuses fonctions dans notre organisme.

II.1. Définitions

II.1.1. Microbiote intestinal

Dans l'organisme, il existe différents microbiotes, au niveau de la peau, de la bouche, du vagin, etc. Le microbiote intestinal est le plus important d'entre eux (**Cassard and Thomas, 2019**).

Le terme de microbiote intestinal a remplacé celui de flore plus ancien qui désigne les communautés de microorganismes non pathogènes, dits commensaux, qui résident ou transitent dans le tube digestif (**Marteau and Doré, 2017**). Il est composé approximativement de 10^{14} bactéries par unité formant colonie (UFC) (**Debré and Le Gall, 2014; Landman and Quévrain, 2016**), ce qui est 2 à 10 fois plus important que le nombre de cellules auxquelles il faudrait ajouter les virus, les champignons, et les *Archaea* constituant notre corps, pour un poids de 2 kilos (**Patterson et al., 2016**).

Ces bactéries sont réparties le long du tractus intestinal et dont la composition globale est variable selon la localisation, les individus, l'âge, ainsi que les périodes de vie d'un même individu (**Bourlioux, 2014**). Le microbiote intestinal est un écosystème qui fonctionne comme un organe à part entière en étroite symbiose avec notre organisme et forme avec lui un supra-organisme (**Bourlioux, 2014**), à présent reconnu pour son impact sur la santé et le bien-être de l'Homme.

II.1.2. Microbiome

Le terme de microbiome, à ne pas confondre avec microbiote, fait référence aux génomes collectifs des microorganismes dans un environnement particulier, dans notre cas celui du microbiote intestinal (**Clément, 2015; Valdes et al., 2018**). En comparaison au génome humain qui lui compose environ 23 000 gènes, le microbiome code plus de trois millions de gènes produisant des milliers de métabolites, remplaçant, de ce fait, de nombreuses fonctions de l'hôte (**Vyas and Ranganathan, 2012; Bull and Plummer, 2014**),

ce qui influence par conséquent la forme physique, le phénotype et la santé de l'hôte (**Rath and Dorrestein, 2012**).

II.2. Mise en place du microbiote intestinal

A l'instar de l'empreinte digitale, le microbiote intestinal est propre à chaque individu, il est unique sur le plan qualitatif et quantitatif (**Bourlioux, 2014; Landman and Quévrain, 2016**). De plus, lorsque les selles sont examinées au moyen de marqueurs moléculaires très spécifiques d'espèces ou de souches, on constate que chaque personne possède un microbiote qui lui est propre (**Marteau and Doré, 2017**), mais les fonctions qu'il assure sont néanmoins très similaires chez tous les individus (**Bibiloni et al., 2009**).

II.2.1. A la naissance

In utero, le fœtus baigne dans le liquide amniotique qui est lui stérile (**Doré and Corthier, 2010; Del Chierico et al., 2012; Bourlioux, 2014**). La colonisation du tube digestif débute au cours de la naissance par des microorganismes provenant des flores de sa mère et de son environnement proche (**Beaugerie and Sokol, 2014**), car celui-ci constitue un environnement particulièrement permissif et rapidement colonisable.

Ainsi, la composition initiale du microbiote varie selon la voie et les circonstances de l'accouchement. Pour un accouchement par voie basse, les premières bactéries qui viendront coloniser le nouveau-né seront celles de la flore maternelle vaginale, fécale et cutanée telles que *Lactobacillus* et *Prevotella* (**Caricilli and Saad, 2013**). Tandis qu'un accouchement par voie haute "césarienne", donnera place à une première colonisation par des bactéries maternelles cutanées ainsi que des bactéries de l'air, et des vêtements du personnel soignant (**Bally, 2015**). En conséquence, les enfants nés par césarienne présentent un microbiote différent et ont une plus faible proportion de bifidobactéries et de *Bacteroides* spp. et sont plus souvent colonisés par *Clostridium difficile* que les enfants nés par voie basse (**Bally, 2015; Cassard and Thomas, 2019**).

Les premières bactéries colonisant le tractus intestinal sont des aéro-anaérobies facultatives en particulier des entérobactéries, des staphylocoques et des entérocoques. Lorsque ces dernières croissent, elles consomment de l'oxygène et génère un milieu anaérobie favorisant l'apparition des anaérobies stricts comme les bifidobactéries, *Clostridium*, *Bacteroides* ssp. et les streptocoques anaérobies et cela dès le troisième jour de vie (**Goulet, 2009**).

II.2.2. A la lactation

L'allaitement maternel permettra de transmettre au nouveau-né des bactéries du microbiote maternel par le biais du lait maternel. Une grande variabilité interindividuelle est très nettement marquée chez l'enfant et a donc tendance à s'homogénéiser en vieillissant (**Lecerf, 2015**). Cette grande variation se traduit par exemple par une forte proportion de bifidobactéries chez les enfants allaités à priori due à la présence de certains facteurs de croissance dans le lait (**Chouraouif et al., 2013**). Ils possèdent également moins d'*Escherichia coli*, de *Clostridium difficile* et de *Bacteroides fragilis* que les enfants non allaités par le lait maternel. Ces modifications se normalisent après l'incorporation d'une alimentation variée (**Manco et al., 2010**).

Les nourrissons exclusivement nourris au sein abritent un microbiote dominé par les bifidobactéries et les lactobacilles ; le lait maternel est de plus naturellement riche en bactéries commensales telles que les staphylocoques, streptocoques et bifidobactéries (**Frayssinhes, 2017**). Tandis que les nourrissons exclusivement nourris au lait maternisé hébergent un microbiote plus diversifié avec une abondance accrue d'*Escherichia coli*, de *Clostridium* et de *Bacteroides* (**Gómez Gallego and Salminen, 2016**).

En outre, une étude présentée en 2016 par la *Society for Maternal-Fetal Medicine* d'Atlanta a démontré que le microbiote du lait maternel variait suivant l'alimentation maternelle et semble être corrélé au métabolisme de l'alimentation consommée (**Meyer et al., 2016**).

II.2.3. A la stabilisation du microbiote

Le microbiote intestinal ressemble étroitement à la composition diversifiée de type adulte à l'âge de deux à trois ans avec des niveaux élevés de *Bacteroides* et de *Clostridium*, des changements au niveau de la population de *Lactobacillus* ainsi qu'une réduction des souches de *Bifidobacterium* (**Guinane and Cotter, 2013**).

Chaque individu humain atteint une composition homéostatique⁷, restant relativement stable pendant la majeure partie de sa vie tant qu'il demeure en bonne santé (**Guinane and Cotter, 2013; Gómez Gallego and Salminen, 2016; Lloyd-Price et al., 2016**).

⁷ Caractéristique d'un écosystème qui résiste aux changements (perturbations) et conserve un état d'équilibre.

II.2.4. Après 70 ans

En vieillissant, notre microbiote se modifie également, mais dans l'ensemble, avec l'âge, la diversité bactérienne de l'intestin a tendance à s'accroître (**Thursby and Juge, 2017**). Ainsi, passé 70 ans, on observe une augmentation dans la présence des clostridies (*Clostridium perfringens*), des entérobactéries (*E. coli*) et des entérocoques (*Streptococcus*) mais également une diminution des bifidobactéries (*Bifidobacterium*) (**Cani, 2018**).

II.3. Facteurs influençant le microbiote intestinal

L'environnement, l'alimentation et les traitements antibiotiques sont des facteurs qui ont un impact sur le développement de notre microbiote, mais aussi sur sa diversité et sa richesse.

II.3.1. Alimentation

De nos jours l'alimentation de l'Homme a changé de façon brutale au profit d'une alimentation industrielle déséquilibrée (**Wu et al., 2021**). On peut donc se demander quelle est l'impact de ce nouveau régime alimentaire sur le microbiote intestinal. Des études ont démontré que notre alimentation actuelle, riche en lipides et en sucres responsables de la modulation des processus physiologiques, influence le microbiote (**Walker et al., 2011; David et al., 2014; Wu et al., 2021**). En effet, Singh et al. se sont intéressés aux régimes particuliers et leurs effets sur le microbiote, le régime occidental caractérisé par une richesse en graisses, en protéine animale et faible en fibre, a été associé à une diminution des *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*, une augmentation des *Bacteroides* et *Enterobacteriaceae*. Globalement, ce régime est associé à une dysbiose intestinal, à un état inflammatoire permanent de la muqueuse, qui peut conduire à divers maladies métabolique et inflammatoires chroniques (**Singh et al., 2017**). Il est donc aisé de conclure que l'alimentation et le régime alimentaire d'une manière générale impactent la modification du microbiote intestinal, ce qui pourrait expliquer le développement concomitant de diabète de type 2, d'obésité et de maladies intestinales inflammatoires (**Marteau and Doré, 2017**).

II.3.2. Environnement

Notre environnement pollué expose l'être humain, tout au long de sa vie, à divers composés toxiques qui pourraient déclencher et aggraver différentes maladies complexes (**Breton et al., 2013**). Les facteurs les plus courants, mais aussi les plus toxiques sont les polluants de l'air, les divers contaminants présents dans l'eau potable et les aliments (composés organiques, produits chimiques, métaux lourds, etc.) (**Scheen and Giet, 2012**).

Les polluants environnementaux et alimentaires peuvent être à l'origine d'un déséquilibre de l'homéostasie intestinale avec des conséquences non négligeables sur la santé (**Breton et al., 2013**). En prenant un exemple de polluant comme les métaux lourds, parmi ceux-ci figurent le plomb (Pb) et le cadmium (Cd), qui peuvent être à l'origine d'un déséquilibre du microbiote avec toutes les conséquences qui en découlent notamment l'inflammation et les modifications cellulaires intestinales (**Bourlioux, 2014**).

Une expérience menée avec des animaux axéniques⁸ versus des animaux conventionnels⁹, montre que quelque soit le métal, la dissémination dans le corps des métaux lourds est plus importante chez les animaux axéniques que chez les animaux conventionnels car en absence de microbiote, la perméabilité intestinale est plus importante (**Bourlioux, 2014**).

Le microbiote joue donc un certain rôle de détoxification grâce à son action sur la perméabilité cellulaire (**Breton et al., 2013**). De plus, la sensibilité des bactéries est variable. Il a été montré que *Lactobacillus plantarum* était sensible au chlorure de cadmium (CdCl₂), mais résistante au chlorure de plomb (PbCl₂) (**Zhai et al., 2013**). Cependant, apparemment la biodiversité des espèces bactériennes cœcales et fécales paraît respectée (**Bourlioux, 2014**).

II.3.3. Exposition aux antibiotiques

Les médicaments, et plus particulièrement les antibiotiques, peuvent altérer les fonctions bénéfiques du microbiote (**Marteau and Doré, 2017**). En effet, une antibiothérapie destinée à détruire les microorganismes pathogènes, entraîne une redistribution de la population bactérienne (**Xiao et al., 2017**). Les antibiotiques agissent directement ou indirectement sur le microbiote intestinal, augmentant ainsi le risque de développer certaines pathologies associées à des désordres immunitaires comme l'asthme, des maladies allergiques ou l'eczéma et l'émergence de bactéries résistantes (**Aires, 2017**). Cette dysbiose va provoquer des troubles digestifs de type diarrhée, mais sera majoritairement transitoire et réversible à l'arrêt des antibiotiques (**Marteau and Doré, 2017**).

Actuellement, l'utilisation abusive d'antibiotiques ainsi qu'un environnement de vie trop aseptisé conduit irrémédiablement à une réduction de la mise en place de la symbiose entre l'hôte et son microbiote en plus de l'émergence de bactéries pathogènes multi-

⁸ Qui se développe ou est élevé dans un milieu stérile ; qui est totalement dépourvu de germes contaminants.

⁹ Souris élevées en animalerie classique.

résistantes (Cassard and Thomas, 2019). Il est donc important de modérer son utilisation d'antibiotiques « les antibiotiques ce n'est pas automatique ».

II.4. Répartition et composition du microbiote intestinal au niveau du tube digestif

Les conditions écologiques différant considérablement le long du tractus digestif (Potentiel Hydrogène 'pH', potentiel d'oxydoréduction, anaérobiose, disponibilité de substrats alimentaires, vitesse du transit, site d'adhésion, etc.), on comprend aisément que des variations qualitatives et quantitatives de la flore intestinale diffère fortement selon des niches, dont l'équilibre est variable comme le montre la figure 04 (Barbut and Joly, 2010; Marteau and Doré, 2017).

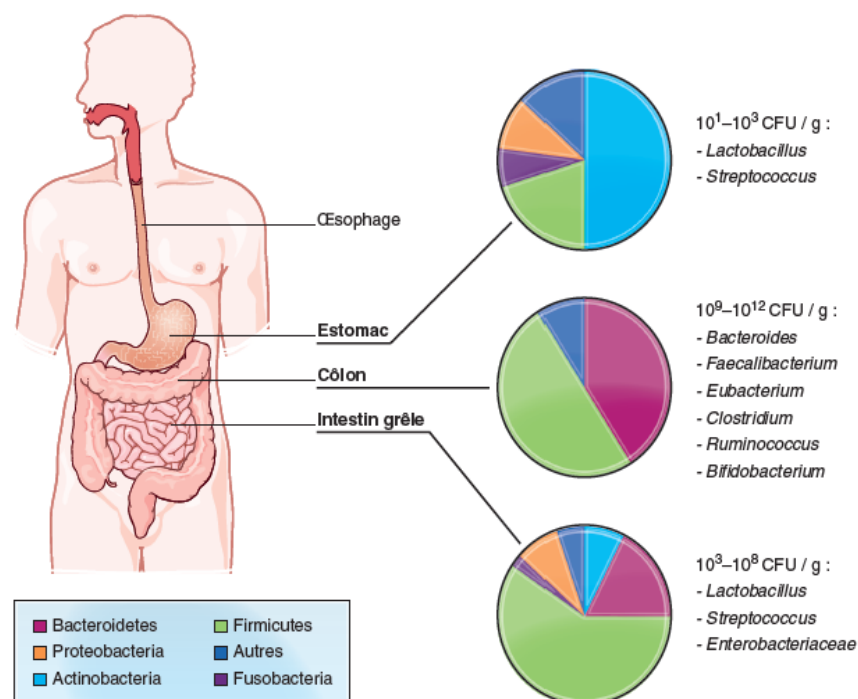


Figure 04 : Schématisation du tractus gastro-intestinales avec localisation de la flore commensale (Beaugerie and Sokol, 2014).

Le microbiote intestinal est composé approximativement de 10^{14} bactéries, qui sont réparties en quatre phyla⁹ bactériens à savoir les firmicutes (Gram-positifs), les bactéroïdètes (Gram-négatifs) ; tous deux regroupent des anaérobies ; les protéobactéries (Gram-négatifs), et les actinobactéries (Gram-positifs), formant respectivement 65%, 25%, 8.50% et 01% du microbiote intestinale comme le montre la figure 05 (Marteau and Doré, 2017).

⁹ Une catégorie taxonomique principale qui se classe au-dessus de la classe et au-dessous du royaume.

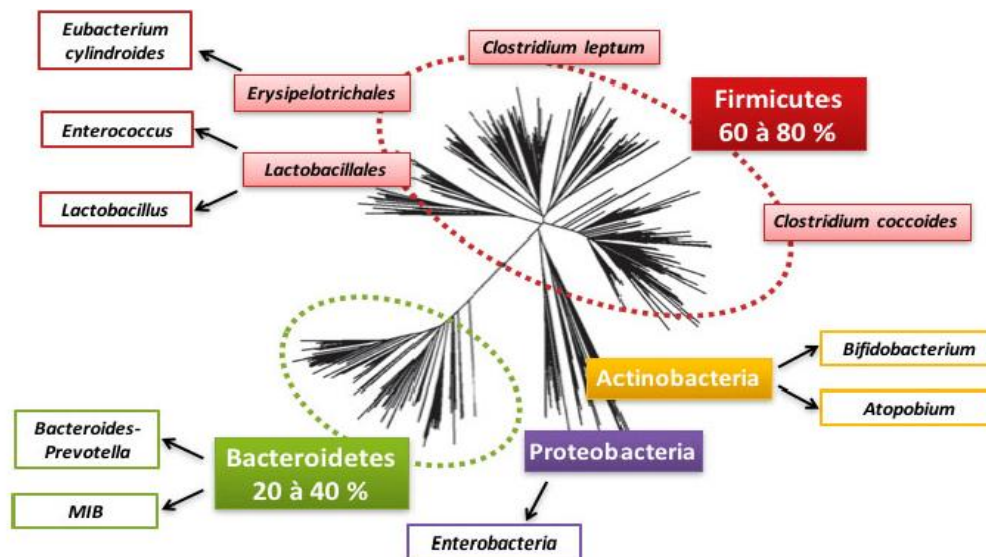


Figure 05 : Représentation phylogénétique des espèces bactériennes appartenant à différents sous-ensembles de groupes bactériens (*Phyla*) (Cassard and Thomas, 2019).

L'écosystème du côlon présente majoritairement la plus grande biodiversité dominé par les membres des phylums Firmicutes (genre *Clostridium*, *Eubacterium* et *Ruminococcus*) et Bactéroïdètes (genre *Bacteroides*) (Cassard and Thomas, 2019). On trouve également les phylums actinobactéries (genre *Bifidobacterium*) et proteobactéries (famille des *Enterobacteriaceae*) (Frayssinhes, 2017; Marteau and Doré, 2017)..

Le nombre de bactéries augmente progressivement depuis l'estomac jusqu'au côlon. L'écosystème du colon étant le plus abondant et celui renfermant la plus grande biodiversité ; chaque individu héberge plus de 100 espèces de bactéries colique (Marteau and Doré, 2017). Quant à l'estomac, il possède relativement peu de bactéries à savoir moins de 10^4 UFC du fait de son acidité (pH 2) (Bourlioux, 2014).

Le duodénum (10^3 à 10^4 UFC) et le jéjunum (10^5 à 10^6 UFC), quant à eux sont principalement composés de streptocoques (Beaugerie and Sokol, 2014). À ce niveau, l'acidité semble moins en cause que le péristaltisme¹⁰ intestinal qui empêche la fixation des bactéries comme le montre la figure 04 (Beaugerie and Sokol, 2014). Au fur et à mesure qu'on s'éloigne de l'estomac, on observe une augmentation de la diversité et de l'abondance bactérienne au niveau du côlon entre 10^{11} et 10^{12} UFC comme cela est illustré en figure 04 (Goulet, 2009; Bourlioux, 2014).

Les phyla regroupent plusieurs familles bactériennes dans lesquelles on retrouve différents genres bactériens (Tableau II), sachant que les deux phyla majoritaires sont les firmicutes et les bactéroïdètes (Frayssinhes, 2017).

¹⁰ Contractions physiologiques du tube digestif qui se font du haut vers le bas et qui permettent la progression des aliments puis, après leur digestion, des matières fécales.

Tableau II : Classification des espèces du microbiote intestinal

Phylum	Classe	Ordre	Famille	Genre	Espèces
Firmicutes	Clostridia	Clostridiales	Clostridiacées	<i>Clostridium</i>	<i>C. difficile</i>
			Ruminococcacées	<i>Ruminococcus</i>	<i>R. obeum</i> <i>L. acidophilus</i> , <i>L. helveticus</i> , <i>L. casei</i>
			Lactobacillacées	<i>Lactobacillus</i>	<i>E. faecalis</i> , <i>E. faecium</i>
	Bacilli	Lactobacillales	Enterococcacées	<i>Enterococcus</i>	<i>S. salivarius</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. pyrogenes</i> , <i>S. pneumoniae</i>
			Streptococcacées	<i>Streptococcus</i>	<i>B. fragilis</i> <i>B. thetaiotaomicron</i>
			Bacteroidetes	Bacteroidia	Bacteroidales
Actinobacteria	Actinobacteria	Bifidobacteriales	Prevotellacées	<i>Prevotella</i>	<i>P. multisaccharivorax</i> <i>B. longum</i> , <i>B. lactis</i> , <i>B. bifidum</i>
			Bifidobacteriacées	<i>Bifidobacterium</i>	<i>E. coli</i>
Proteobacteria	γ -proteobacteria	Enterobacteriales	Enterobacteriacées	<i>Escherichia</i>	<i>P. mirabilis</i>
	ϵ -proteobacteria	Campylobacterales	Helicobacteracées	<i>Helicobacter</i>	<i>H. pylori</i>

II.5. Fonctions/rôles du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal joue un rôle primordial dans l'organisme en veillant et en maintenant un certain équilibre vu qu'il remplit certaines fonctionnalités biologiques essentielles (**Bourlioux, 2014**). En effet, il coopère avec nos propres cellules pour assurer la digestion de nombreux aliments, mais pas que, il assure également une protection face aux infections et la maturation de notre système immunitaire acquis et inné (**Genser et al., 2016**). Le microbiote intestinal peut aussi contribuer à des fonctions extra-intestinales en produisant des molécules qui vont induire une réaction biologique et qui peuvent agir à distance (**Cassard and Thomas, 2019**).

II.5.1. Effet barrière et système immunitaire

La muqueuse intestinale a développé plusieurs systèmes de défense sous le contrôle du microbiote intestinal pour assurer l'homéostasie et protéger l'hôte vis-à-vis des bactéries pathogènes exogènes, ainsi que des bactéries endogènes opportunistes (**Beaugerie and Sokol, 2014; Zheng et al., 2020**). Les mécanismes de l'effet barrière sont à plusieurs niveaux, entre autre la présence d'une compétition entre les bactéries commensales qui sont plus adaptées à

l'écosystème intestinal et les bactéries pathogènes qui peuvent être présentes dans l'alimentation (**Beaugerie and Sokol, 2014; Landman and Quévrain, 2016**).

Les bactéries commensales sécrètent des bactériocines aux propriétés antibactériennes qui inhibent la croissance d'autres bactéries. Il s'ajoute à ceci, la capacité de certaines bactéries comme "*Lactobacillus plantarum*" à produire des mucines 'Muc' composant le mucus et qui permet de limiter l'effet pro-inflammatoire de certains composés et de limiter la captation d'antigènes (**Gailhard and Balard, 2015**).

Ce dernier est un élément important tapissant et protégeant la muqueuse intestinale. En outre, le microbiote intestinal est capable de synthétiser des acides gras qui diminuent le pH local et empêchent ainsi la prolifération de certains pathogènes (**Gérard and Bernalier-Donadille, 2007; Landman and Quévrain, 2016; Zheng et al., 2020**).

Outre ses propriétés barrière, le microbiote intestinal joue un rôle fondamental dans le développement et la maturation du système immunitaire. La découverte de cette fonction essentielle vient de l'observation des différences entre souris axéniques et souris conventionnelles (**Beaugerie and Sokol, 2014; Okumura and Takeda, 2017**).

Les animaux axéniques présentaient en effet de nombreuses anomalies au niveau du système immunitaire intestinal : hypoplasie¹¹ des plaques de Peyer, diminution des lymphocytes intra-épithéliaux, déficit en certaines populations lymphocytaires T, diminution de la sécrétion intestinale d'immunoglobulines sériques tels que l'immunoglobuline A (IgA), et de la production de cytokines tels que le facteur de nécrose tumorale alpha « *Tumor necrosis factor-alpha* » (TNF- α). Les anomalies observées ne se limitaient cependant pas uniquement à l'épithélium intestinal, puisque la rate et les ganglions lymphatiques des animaux axéniques étaient non structurés et présentaient des zones lymphocytaires atrophiées (**Macpherson and Harris, 2004; Yoo et al., 2020**). Toutefois, l'ensemble de ces anomalies disparaissaient, quelques semaines après l'inoculation du microbiote de souris conventionnelles à ces souris axéniques.

Certains des mécanismes mis en jeu ont été établis et il a été par exemple montré que le polysaccharide A de *Bacteroides fragilis* était capable, à lui seul, d'induire la maturation du système immunitaire de souris axéniques (**Mazmanian et al., 2005**). En effet, *B. fragilis*, un constituant ubiquitaire de la microflore gastro-intestinale inférieure, synthétise un polysaccharide zwitterionique, le polysaccharide A (PSA), qui active le développement des

¹¹ Un arrêt de croissance.

cellules T CD4⁺ ; le résultat final est la correction des défauts immunologiques trouvés en l'absence de colonisation bactérienne (Tzianabos *et al.*, 1999; Wu and Wu, 2012). De plus, la maturation systémique imparfaite des cellules T CD4⁺, la différenciation aberrante des lignées T helper 1 (Th1) et T auxiliaire 2 (Th2) (Th1/Th2) ainsi que le développement défectueux des organes lymphoïdes ont tous été corrigés par la production de PSA pendant la colonisation par *B. fragilis* (Mazmanian *et al.*, 2005; Yoo *et al.*, 2020).

L'homéostasie intestinale est notamment sous la dépendance d'un équilibre entre les lymphocytes T effecteurs (Th17 principalement) et les lymphocytes T régulateurs (Treg) (Kishida *et al.*, 2018). Il a récemment été établie que certaines bactéries stimulaient particulièrement les populations Th17 intestinales ; une nouvelle population de cellules lymphocytaires T CD4⁺ effectrices qui est capable de produire des interleukines 17 (Gaboriau-Routhiau *et al.*, 2009; Kishida *et al.*, 2018; Zheng *et al.*, 2020), alors que d'autres stimulent les Treg ; une sous-population de lymphocytes T CD4⁺, capable d'inhiber la prolifération d'autres lymphocytes T effecteurs comme on peut le voir en figure 06 (Atarashi *et al.*, 2011; Adrian *et al.*, 2019) par l'intermédiaire d'acides gras à chaînes courtes qu'elles produisent (Smith *et al.*, 2013; Landman and Quévrain, 2016).

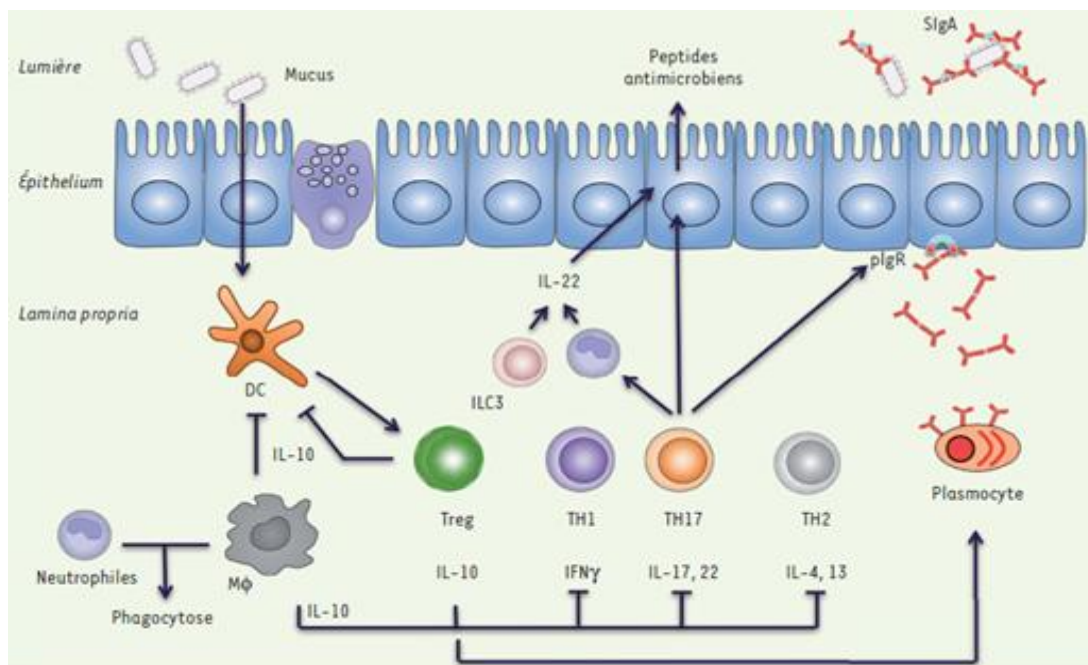


Figure 06 : Formation de barrière immune intestinale (Gaboriau-Routhiau and Cerf-Bensussan, 2016).

L'épithélium intestinal produit de façon constitutive du mucus et des peptides antimicrobiens qui maintiennent les bactéries à distance de la surface épithéliale. Les plasmocytes libèrent des immunoglobulines A (IgA) qui, une fois fixées sur le récepteur des immunoglobulines polymériques (pIgR), sont transportées dans la lumière

intestinale sous forme d'IgA sécrétoires (SIgA) où elles forment des complexes avec les bactéries, favorisant leur accrochage au mucus et leur exclusion. De plus, diverses populations de lymphocytes T CD4⁺, sont induites simultanément, leurs fonctions s'équilibrant pour maintenir une inflammation physiologique, notamment sous contrôle des lymphocytes T régulateurs (Treg) et de l'interleukine-10 (IL-10). L'IL-10 et d'autres facteurs solubles produits notamment par les cellules épithéliales, contribuent à réduire l'activation des cellules dendritiques et à éviter des réponses inflammatoires excessives. En cas de lésion de la barrière épithéliale, les bactéries normalement présentes dans le mucus peuvent venir au contact de la muqueuse et alors amplifier les réponses Th17 et Th1, en provoquant une inflammation pathologique (**Gaboriau-Routhiau and Cerf-Bensussan, 2016**).

II.5.2. Fonctions métaboliques

L'un des rôles les plus importants du microbiote intestinal et le plus connus et admis réside dans la digestion des substrats non digérés par l'hôte donc impliqué dans les processus métaboliques.

II.5.2.1. Métabolisme glucidique

Le métabolisme glucidique est un processus de fermentation qui conduit à la formation d'acides organiques et de gaz à partir des sucres complexes non digérés (**Gérard and Bernalier-Donadille, 2007; Wu et al., 2021**). Selon le régime alimentaire, 10 à 60 g de glucides fermentescibles par jour parviennent au côlon, où ils vont être pris en charge par différents groupes bactériens du microbiote colique à activités complémentaires et qui s'associent pour former une chaîne de dégradation anaérobie des polymères glucidiques en métabolites fermentaires (**Gérard and Bernalier-Donadille, 2007; Bernalier-Donadille, 2010; Beaugerie and Sokol, 2014; Landman and Quévrain, 2016**).

La première étape durant ce processus est la dégradation des différents polymères glucidiques en fragments de petites tailles sous forme d'oses et d'oligosides (**Bernalier-Donadille, 2010**). Elle est assurée par les bactéries du microbiote colique dites "fibrolytiques", appartenant principalement aux genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Roseburia* possédant des hydrolases non produites par nos propres cellules comme les polysaccharidases et les glycosidases (**Gérard and Bernalier-Donadille, 2007; Beaugerie and Sokol, 2014; Landman and Quévrain, 2016; Wu et al., 2021**).

Ces bactéries glycolytiques transforment les glucides ainsi produits en pyruvate via la voie de la glycolyse (**Gérard and Bernalier-Donadille, 2007; Landman and Quévrain, 2016**). Par la suite, ce pyruvate sera à son tour transformé en produits finaux de la fermentation qui sont les acides gras à chaîne courte (AGCC) comme l'acétate, le propionate et le butyrate (**Gérard and Bernalier-Donadille, 2007; Beaugerie and Sokol, 2014**). Ces derniers favorisent les échanges hydroélectrolytiques au niveau du côlon, fournissent de

l'énergie aux colonocytes et à l'ensemble de l'organisme (**Gérard and Bernalier-Donadille, 2007; Bernalier-Donadille, 2010; Landman and Quévrain, 2016**).

II.5.2.2. Métabolisme protéique

De la même façon que pour les sucres, une certaine quantité de protéines, estimée entre 6 et 18 g par jour, parvient jusqu'au colon (**Gérard and Bernalier-Donadille, 2007**). Les protéines arrivant au colon sont soit d'origine exogène (Issues du bol alimentaire), soit d'origine endogène (Enzyme, mucine, etc.) et représentent la principale source azotée des bactéries coliques (**Beaugerie and Sokol, 2014**).

Le métabolisme des protéines fait intervenir plusieurs espèces ayant des activités complémentaires. Les bactéries dites "protéolytiques", appartenant aux genres *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus* sont capables par leur activité protéasique d'hydrolyser les protéines en petits peptides (**Scott et al., 2013; Landman and Quévrain, 2016**). Certaines espèces bactériennes peuvent assimiler ces peptides, ce qui s'accompagne fréquemment d'une libération d'acides aminés qui seront utilisés par d'autres bactéries incapables d'assimiler directement ces mêmes peptides (**Bernalier-Donadille, 2010; Landman and Quévrain, 2016**).

Certaines bactéries utilisent les acides aminés comme source d'énergie principale et ne fermentent pas les glucides alors que d'autres utilisent les acides aminés uniquement comme sources d'azote (**Beaugerie and Sokol, 2014; Landman and Quévrain, 2016**). Parmi les nombreuses réactions chimiques nécessaires à la fermentation des acides aminés, la voie réductrice de désamination est la plus empruntée par les bactéries du microbiote colique. En effet, cette chaîne de réactions aboutit à la formation d'acides gras à chaînes courtes (Acétate, propionate, butyrate), d'ammoniac et de nombreux autres composés comme les phénols, les acides dicarboxyliques et les acides gras ramifiés (Isobutyrate et isovalérate) (**Gérard and Bernalier-Donadille, 2007; Beaugerie and Sokol, 2014; Landman and Quévrain, 2016**).

Les composés phénoliques et indoliques (toxiques), issus de la dégradation des acides aminés aromatiques sont absorbés et détoxifiés dans la muqueuse colique, puis excrétés dans les urines (**Gérard and Bernalier-Donadille, 2007; Landman and Quévrain, 2016**). L'ammoniac est également absorbé dans le côlon, il rejoint le foie par la circulation portale où il est converti en urée qui sera éliminée par voie urinaire. L'ammoniac est aussi une source majeure d'azote pour un grand nombre de bactéries du microbiote colique qui l'utilise pour la

synthèse d'acides aminés grâce à leur activité aminotransférase (**Bernalier-Donadille, 2010; Beaugerie and Sokol, 2014; Landman and Quévrain, 2016**).

II.5.2.3. Métabolisme des lipides

Chez l'homme, la quantité de lipides totaux qui parvient dans le côlon en conditions physiologiques a été évaluée entre 5 et 8 g par jour (**Gérard and Bernalier-Donadille, 2007; Beaugerie and Sokol, 2014**). Les lipides de la lumière colique comprennent les lipides non absorbés dans l'intestin grêle, ceux provenant de la desquamation des colonocytes et les lipides bactériens (**Landman and Quévrain, 2016**).

Les acides gras non absorbés dans l'intestin grêle sont transformés dans le côlon par les bactéries du microbiote via des phénomènes d'hydrolyse, d'oxydation, de réduction et d'hydroxylation (**Scott et al., 2013; Beaugerie and Sokol, 2014**). Le cholestérol colique provient pour la majorité de la bile (70%), pour le reste, de l'alimentation (20%) et de la desquamation des cellules épithéliales intestinales (10%) (**Landman and Quévrain, 2016**). Il est transformé par le microbiote en coprostanol qui n'est pas absorbé et donc est éliminé dans les fèces (**Beaugerie and Sokol, 2014; Landman and Quévrain, 2016**).

Les acides biliaires sont un produit de transformation du cholestérol par le foie, ils sont conjugués à la glycine ou à la taurine, et vont être réabsorbés dans l'iléon terminal puis retournent au foie via le système porte avant d'être à nouveau sécrétés dans la bile (**Landman and Quévrain, 2016; Wu et al., 2021**). 95% des acides biliaires suivent le cycle entérohépatique, et seuls 05% sécrétés dans la bile parviennent au côlon et y sont métabolisés par les bactéries du microbiote en acides biliaires secondaires selon des réactions de déconjugaison, oxydation et épimérisation (**Beaugerie and Sokol, 2014**).

La déconjugaison faite par les espèces des genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, etc. rend les acides biliaires plus hydrophobes et favorise leur absorption passive au niveau de l'intestin (**Landman and Quévrain, 2016; Wu et al., 2021**). Les acides cholique et chénodésoxycholique (acides biliaires primaires) sont majoritaires chez l'homme et sont transformés via une 7 α -déshydroxylation par les espèces du genre *Clostridium* en acides désoxy-cholique et lithocholique (acides biliaires secondaires) qui pourraient avoir des effets carcinogènes sur la muqueuse colique (**Beaugerie and Sokol, 2014; Landman and Quévrain, 2016**).

Les hormones stéroïdes et les xénobiotiques suivent les mêmes voies métaboliques avec conjugaison hépatique, déconjugaison bactérienne colique et circulation entérohépatique (**Gérard and Bernalier-Donadille, 2007; Beaugerie and Sokol, 2014; Landman and Quévrain, 2016**).

II.5.2.4. Métabolisme des gaz

L'hydrogène représente l'un des gaz majoritairement produit lors des processus fermentaires (**Landman and Quévrain, 2016**). En effet, des quantités importantes de H₂ sont produites et ce, en grande quantité de façon quotidienne dans le côlon ; environ 300 ml par gramme de substrat fermenté (**Gérard and Bernalier-Donadille, 2007; Beaugerie and Sokol, 2014**).

Son élimination, essentielle à l'efficacité du processus fermentaire, est possible de plusieurs manières. Une partie est excrétée par l'émission de gaz rectaux ou par voie pulmonaire (**Landman and Quévrain, 2016**). Néanmoins, la plus grande partie de l'hydrogène est transformée *in situ* par des bactéries du microbiote colique dites "hydrogénotrophes". Les trois types de transformation principaux sont : en méthane par les archées méthanogènes (Présents dans le microbiote colique de 30 à 50% des adultes), en acétate par les bactéries acétogènes, et enfin, en sulfures au potentiel délétère pour le colonocyte par les bactéries sulfatoréductrices dont le genre prédominant est *Desulfovibrio* (**Gérard and Bernalier-Donadille, 2007; Landman and Quévrain, 2016**).

II.5.2.5. Synthèse de vitamines

Les vitamines sont des micronutriments nécessaires en faible quantité au métabolisme d'un organisme vivant, et qui ne peuvent être synthétisées en quantité suffisante par l'organisme (**Bally, 2015**). Il est maintenant reconnu que les bactéries intestinales sont une source importante de vitamines pour l'Homme, en particulier la vitamine K, facteur de la coagulation sanguine, ainsi que les vitamines B1 (Thiamine), B8 (Biotine), B9 (Acide folique) et B12 (Cobalamine), jouant un rôle important au sein de nos cellules (**Bally, 2015; Enders et al., 2017**).

Ces vitamines de groupe B sont de puissants médicaments utilisés pour le traitement de plusieurs maladies, la vitamine B1 ou thiamine présente des effets neurologiques en augmentant la production d'acétylcholine à la jonction neuromusculaire ; selon la dose, elle montrera des effets cholinergiques, ganglioplégiques, puis curarisant et analgésiant. La

vitamine B8 (Biotine) est utilisée per os et par voie parentérale en thérapie antiséborrhéique¹² (Dermatite du nourrisson, alopécie) et anti-acnéique, la vitamine B9 ou l'acide folique utilisée pour le traitement des anémies hémolytiques, hémorragiques ou encore les leucémiques et enfin la vitamine B12 est administrée dans les retards de croissance avec hypotrophie¹³, l'éthylisme¹⁴ et pour le traitements des troubles neurologiques (**Baudin, 2019**).

¹² Un remède destiné à freiner le regrainage de la peau et des cheveux, entraîné par une sécrétion excessive des glandes sébacées.

¹³ Retard de croissance du corps ou développement insuffisant d'un organe.

¹⁴ Ensemble des troubles résultant de l'abus de consommation d'alcool

***Chapitre III. Influence
du microbiote sur
l'obésité***



Dans certaines situations pathologiques, la symbiose microbiote-hôte peut être rompue et engendrer alors un déséquilibre associé à des conséquences néfastes pour l'hôte. Elle peut être caractérisée par un excès de microorganismes potentiellement délétères, un manque de microorganismes bénéfiques, une restriction de la biodiversité, une réduction du nombre de gènes microbiens ou encore d'interactions du microbiote (**Marteau, 2012**). Dans ce chapitre-ci, il y sera développé la relation entre notre microbiote et son influence sur l'obésité.

III.1. Microbiote intestinal dans ces différents états

Il est admis que les proportions des grandes familles bactériennes qui composent le microbiote intestinal diffèrent d'un individu à un autre. Des études sur l'homme ont confirmé que cela était accentué chez les personnes souffrant d'obésité en comparaison avec les personnes saines (minces), à commencer par la première étude faite sur le lien entre microbiote intestinal et obésité chez l'homme, réalisée en 2006 par l'équipe de J. Gordon (**Gerard, 2015**).

Les biologistes de l'université de Washington ont comparé le microbiote d'humains obèses et minces. Ils ont observé que les sujets obèses hébergeaient une moindre proportion de bactéroïdètes et plus de firmicutes que les sujets minces (**Ley et al., 2006**). Afin de savoir si la composition du microbiote pouvait changer lorsque les personnes obèses maigrissaient, les chercheurs ont soumis les 12 sujets obèses de l'étude à un régime hypocalorique, appauvri soit en lipides, soit en glucides. La perte de poids a permis de restaurer un profil bactérien similaire à celui des sujets sains, indépendamment du type de régime instauré (**Bäckhed et al., 2007; Gerard, 2015**). En outre, plus la perte de poids était importante, plus la proportion de bactéroïdètes dans leur microbiote augmentait. Ainsi, la proportion de ces bactéries au sein du microbiote semblait liée au degré de surpoids (**Gérard and Bernalier-Donadille, 2007; Gerard, 2015**). Les personnes pauvres en bactéries intestinales ont un risque plus important de développer des complications liées à l'obésité comme le diabète de type 2, problèmes lipidiques, hépatiques, cardiovasculaires, voire certains cancers en comparaison aux personnes riches en bactéries (**Gerard, 2015**).

Une étude menée par le consortium international MetaHIT a porté sur une cohorte¹⁶ de 292 adultes Danois comprenant 123 personnes de poids normal et 169 obèses. Ce projet, coordonné par l'INRA, rassemblait 14 organismes de recherche et industriels européens

¹⁶ C'est un groupe de personnes engagées dans une étude épidémiologique.

(France, Allemagne, Danemark, Espagne, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni) et la Chine. Les chercheurs ont analysé le génome bactérien intestinal de ces individus grâce à une nouvelle technique, la métagénomique quantitative. Il en est ressorti que deux groupes d'individus se distinguaient selon la diversité et le nombre de gènes microbiens de leur microbiote (**Albertini, 2014**). Ainsi, environ un quart des individus présentaient un faible taux en espèces bactériennes, avec un microbiome constitué de moins de 500 000 gènes bactériens, tandis que le reste de la population hébergeait un microbiote plus diversifié comprenant 600 000 gènes en moyenne (**Bibiloni et al., 2009; Gerard, 2015**).

Dans une autre étude menée par Ley et ces collègues en 2005, où une comparaison des microbiotes de souris obèses et minces au niveau du métagénome a montré que les bactéries provenant des souris obèses contenaient des gènes codant pour des enzymes spécialisées dans la dégradation de polysaccharides non digestibles, telles que l' α -glucosidases, α -galactosidases, β -galactosidases, pyruvate formate-lyase (**Ley et al., 2005**). Comparativement aux souris minces, la concentration en acides gras à chaînes courtes dans le contenu cæcal était plus élevée et la teneur en calories des fèces était plus basse chez les souris obèses, ce qui suggère que chez ces animaux l'extraction de l'énergie à partir de l'alimentation était plus élevée (**Bibiloni et al., 2009**).

Des observations similaires ont également été faites, montrant une proportion plus élevée de firmicutes et plus basse de Bactéroïdètes dans les fèces de patients obèses, de plus, pendant que des sujets obèses perdaient du poids sur une période de 12 mois, la proportion de firmicutes s'est rapprochée de celle observée chez des sujets minces (**Ley et al., 2006**).

III.2. Implication du microbiote dans l'obésité

Le microbiote digère à son profit les résidus en transit dans le colon. La conséquence la plus spectaculaire est la production de gaz (flatulences) mais il produit aussi de nombreux métabolites assimilables par la muqueuse digestive et peut dégrader certains résidus alimentaires nocifs pour l'homme comme le montre la figure 07 qui suit (**Delzenne and Cani, 2008**).

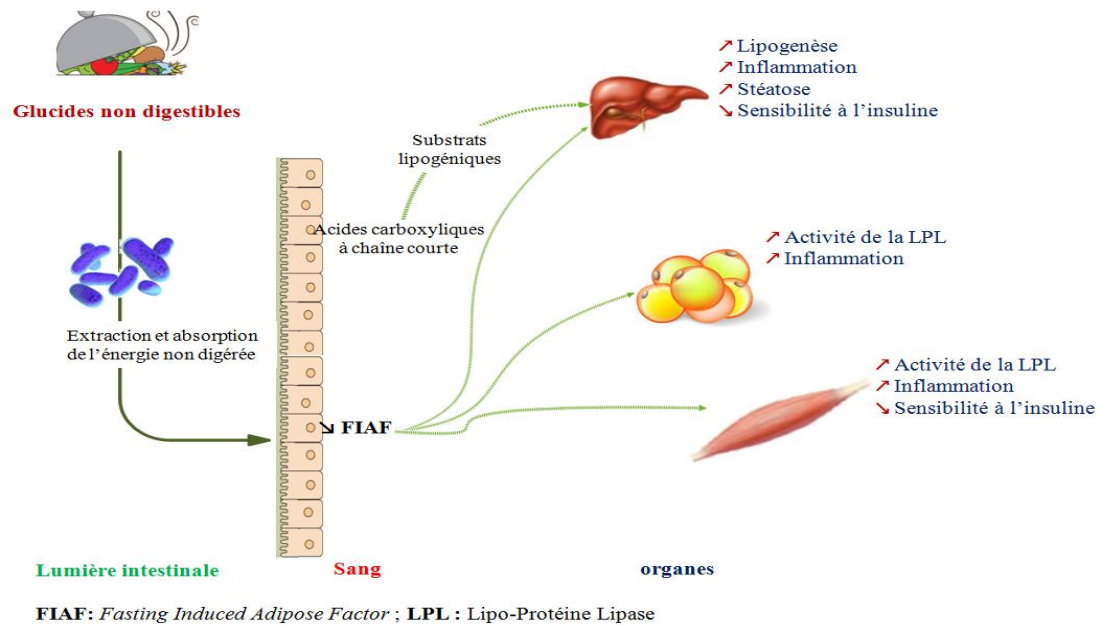


Figure 07 : Rôle de la flore intestinale dans le développement des maladies métaboliques associées à l'obésité (Delzenne and Cani, 2008).

L'énergie contenue dans les glucides non digestibles échappant à la digestion par les enzymes du tractus digestif supérieur peut être rendue disponible pour l'hôte grâce à l'intervention de bactéries intestinales, qui les fermentent en acides carboxyliques à chaînes courtes. Ces derniers peuvent être utilisés comme substrats lipogéniques et gluconéogéniques par le foie. Par ailleurs, la flore intestinale régule l'expression de la protéine du facteur adipeux induit par le jeûne « *fasting induced adipose factor* » (FIAF). La diminution de l'expression de FIAF augmente l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL), permettant aux acides gras d'être captés par les tissus périphériques pour être stockés ou oxydés (Delzenne and Cani, 2008).

III.2.1. Modification de la balance énergétique

D'un point de vue physiologique, les nutriments non digérés arrivant au niveau du côlon sont utilisés par les microorganismes constituant le microbiote qui produisent des métabolites comme les acides gras à chaîne courte (AGCC). Une fois absorbés, ces derniers vont réguler le métabolisme de l'hôte (Lemele, 2015; Wiertsema *et al.*, 2021).

En 2006, Turnbaugh *et al.*, ont montré lors d'une expérience que la colonisation de l'intestin de souris axénique par un microbiote de souris obèse conduisait à une augmentation des métabolites issus de la fermentation microbienne, ce qui entraînait une augmentation du stockage d'acides gras dans le tissu adipeux (Turnbaugh *et al.*, 2006). La prise de poids de ces souris peut être expliquée par l'augmentation de l'absorption du glucose par l'intestin et la disponibilité de l'énergie via la fermentation des AGCC ainsi que par l'augmentation de l'insulinémie (Turnbaugh *et al.*, 2006; Wiertsema *et al.*, 2021).

Chez l'homme adulte obèse, la composition du microbiote intestinal est modifiée (Lemele, 2015). Des différences qualitatives ont été notées avec une augmentation des firmicutes et une diminution des *Bacteroides* (rapport F/B de 100/1) par rapport aux sujets

normo-pondéraux¹⁷ (Lemele, 2015). Au-delà de ces différences, il apparaît surtout que la diversité bactérienne intestinale est réduite chez les sujets souffrant d'obésité (Yatsunenko *et al.*, 2012). D'un point de vue quantitatif, il existe dans le génome microbien des adultes obèses une plus grande proportion de gènes impliqués dans l'extraction de l'énergie à partir de l'alimentation via une augmentation de la fermentation colique et de gènes codant pour des enzymes spécialisées dans la dégradation des polysaccharides non digestibles (Turnbaugh *et al.*, 2006).

III.2.2. Inflammation de bas grade

L'obésité est caractérisée par un état inflammatoire de bas grade en rapport avec la production de cytokines pro-inflammatoires par le tissu adipeux (Burcelin *et al.*, 2016).

Le microbiote intestinal participerait également à cet état inflammatoire via les récepteurs Toll-like « *Toll-like receptor* » (TLR) présents sur les cellules dendritiques ou l'épithélium digestif au contact direct des bactéries intestinales (Lemele, 2015; Yoo *et al.*, 2020). Ces récepteurs reconnaissent notamment les lipopolysaccharides (LPS), produits par la lyse des bactéries de type bacilles à Gram négatif (Lemele, 2015; Wu *et al.*, 2021). Le couple TLR-ligand joue un rôle important dans le développement d'une réaction inflammatoire en favorisant la production de cytokines pro-inflammatoires (Lemele, 2015).

Un travail chez la souris a d'ailleurs montré qu'une augmentation de la consommation de lipides entraînait une amplification des concentrations circulantes de LPS (endotoxémie¹⁸) avec expansion du poids corporel et de l'état inflammatoire (Cani *et al.*, 2007; Lemele, 2015).

Chez l'humain, le rôle du LPS dans l'inflammation de bas grade a été évalué (Genser *et al.*, 2016). En effet, une faible dose de LPS provoque une augmentation du niveau d'insulino-résistance et de la concentration en facteur de nécrose tumorale alpha « *Tumor necrosis factor-alpha* » (TNF- α) dans le tissu adipeux (Anderson *et al.*, 2007). Il a également été observé qu'un repas riche en lipides et en glucides entraîne une augmentation significative de LPS (Burcelin *et al.*, 2016). Ces observations ont été confirmées par d'autres études qui montraient également qu'un repas riche en lipides était corrélé à l'augmentation des niveaux de LPS et une signalisation pro-inflammatoire (Burcelin *et al.*, 2016).

¹⁷ Sujets avec poids normal.

¹⁸ Taux d'endotoxine dans le sang.

L'élévation du taux de LPS plasmatique a également été couplée à une diminution drastique des bifidobactéries dans l'intestin ; ces bactéries sont normalement impliquées dans le renforcement de la barrière intestinale (**Burcelin et al., 2016**). La diminution de ces bactéries entraînerait une perméabilité accrue de la barrière intestinale ce qui permettrait le passage du LPS dans le sang (**Lemele, 2015**).

Nous retrouvons donc dans l'obésité une modification de la composition du microbiote intestinal ainsi qu'une altération des fonctions protectrice et métabolique décrites plus haut. D'un point de vue métabolique, on trouve une augmentation de l'abondance d'AGCC indiquant une forte extraction d'énergie et une augmentation de l'activité de la LPL conduisant à un stockage adipeux. D'un point de vue barrière intestinale, son altération causée par la diminution des bifidobactéries entraîne via le passage du LPS l'état inflammatoire caractéristique de l'obésité (**Lemele, 2015; Burcelin et al., 2016**).

III.3. Thérapeutiques et gestion de l'obésité

L'obésité, en tant que maladie chronique complexe, nécessite une prise en charge globale, multidisciplinaire, centrée sur le patient, associant une approche cognitivo-comportementale¹⁹, des conseils diététiques, une activité physique ainsi que, parfois, une aide médicamenteuse.

III.3.1. Traitements conventionnels

L'une des premières stratégies adoptées dans le traitement de l'obésité passe d'abord et avant tout par une hygiène de vie saine via une alimentation équilibrée et une activité sportive régulière et dans le cas échéant une médication surveillée voir des opérations chirurgicales (anneau gastrique, réduction de l'estomac, etc.).

III.3.1.1. Alimentation

La modification des habitudes de vie visant une perte de poids est donc recommandée pour tous les patients en surpoids ou souffrant d'obésité (**Domingue et al., 2011**). Sur le plan alimentaire, une évaluation nutritionnelle avec le médecin ou un nutritionniste accréditée est suggérée. Au besoin, l'adhésion à court terme à une diète riche en protéines ou faible en gras, de même que la consommation de substituts de repas, peut être inclus à l'approche alimentaire dans la perte de poids, mais on prône d'avantage un rééquilibrage des habitudes alimentaires (**Kamga-Ngandé et al., 2009; Domingue et al., 2011**).

¹⁹ Ont pour objectif de remplacer, de façon concrète, observable et durable, des réactions problématiques par des conduites souhaitées.

Il est également important de changer ces habitudes de vie pour espérer avoir un résultat dans la durée et certains principes de bases doivent être suivis comme le fractionnement des apports alimentaire sur la journée (en plusieurs repas) en favorisant le déjeuner, l'adoption du principe de « l'assiette santé » à savoir 1/2 légumes, 1/4 viandes et substituts, 1/4 féculents, la réduction drastique des jus et liqueurs, aliments panés et transformés, matières grasses, les produits laitiers, l'augmentation des apports en fibres alimentaires et légumes ou encore s'assurer un apport en protéines à chaque repas (**Domingue et al., 2011**).

III.3.1.2. Activité sportive

L'activité physique est un des piliers de la prise en charge de l'obésité (**Durrer-Schutz and Schutz, 2009**). Parmi les nombreux facteurs positifs bien connus liés à l'activité physique régulière, est d'aider à fixer un plan alimentaire, à amincir la silhouette par augmentation de la masse musculaire aux dépens de la masse grasse, et à améliorer les fonctions cardiovasculaires, sans nécessairement s'accompagner d'une perte de poids (Figure 08) (**Durrer-Schutz and Schutz, 2009**).

L'activité physique est aussi connue pour réduire le stress qui rappelons-le est l'un des facteurs du développement de l'obésité ce qui confirme l'adage « un esprit sain dans un corps sain ».

III.3.1.3. Traitement chirurgicale

En plus des régimes alimentaires et des programmes d'exercices physiques, la chirurgie bariatrique présente un traitement efficace pour l'obésité (**Bonino et al., 2020**).

La sleeve gastrectomy et le bypass gastrique Roux –en-Y²⁰ (une anastomose (connexion entre deux organes établie chirurgicalement), sont les deux procédures les plus fréquentes. L'anneau gastrique autrefois très utilisées, consiste à serrer l'estomac à sa partie supérieure par un anneau rempli d'eau stérile relié à un boîtier sous-cutané. L'estomac se trouve ainsi partagé en deux poches, le patient ressent une sensation de satiété lorsque la poche supérieure, d'un volume habituel d'environ 15 ml, est pleine (**Catheline et al., 2006**).

La chirurgie est actuellement le seul outil thérapeutique efficace à long terme pour induire une perte pondérale satisfaisante et définitive, ainsi que pour contrôler ou résoudre les complications de l'obésité, toutefois, cette option est laissée en dernier recours car lourde pour

²⁰ Est une anastomose termino-latérale de l'intestin utilisée pour reconstruire le tractus gastro-intestinal. Typiquement, c'est entre l'estomac et l'intestin grêle qui est distal (ou plus bas dans le tractus gastro-intestinal) de l'extrémité coupée.

le patient et s'accompagne toujours d'un rééquilibrage alimentaire et d'activité physique régulière (Figure 08) (Bonino *et al.*, 2020).




Régime alimentaire	Activité physique	Chirurgie	Approche nano-thérapeutique
<p>Equilibrer son alimentation consiste à apporter une quantité suffisamment calorique en aliments, sans excès, avec une composition satisfaisante.</p> 	<p>L'activité physique régulière, entre 30 et 45 minutes, constitue une modalité importante de la prise en charge de l'obésité en participant à la diminution de la morbidité cardiovasculaire et métabolique.</p> 	<p>La chirurgie est aujourd'hui le traitement qui a montré une efficacité plus importante en termes de réduction pondérale, et l'amélioration indéniable de la qualité de vie.</p> 	<p>L'approche nano-thérapeutique consiste à cibler une molécule clé micro-ARN 155 (miR-155) afin de bloquer et d'inverser l'expansion du tissu adipeux blanc viscéral (TAV). Les petites vésicules extracellulaires (PVEs) sont les meilleurs véhicules biologiques pour le développement du nano-médicament qui adresse un antagonisme dirigé contre le miR-155.</p>

Figure 08 : Différentes prises en charge de l'obésité.

III.3.1.4. Médication anti-obésité

Afin de prévenir le développement du diabète, l'ajout d'une médication anti-obésité est suggéré si les objectifs de perte de poids ne sont pas atteints à la suite de la modification des habitudes de vie, en particulier chez les patients intolérants au glucose (Domingue *et al.*, 2011).

L'orlistat, un inhibiteur de lipases intestinales, entraîne une perte de poids en empêchant l'absorption des graisses alimentaires (Domingue *et al.*, 2011). La perte de poids moyenne en un an, selon une méta-analyse de 22 études, est évaluée, avec l'orlistat, à 2.89 kg de plus qu'avec le placebo²¹ (Li *et al.*, 2005). Par ailleurs, l'étude XENDOS (pour XEnical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects) a démontré que l'orlistat combiné à la modification des habitudes de vie entraîne une réduction additionnelle de l'incidence du diabète de 45% chez les sujets intolérants au glucose et de 37% chez l'ensemble des sujets en surpoids ou en obésité, comparativement à la modification des habitudes de vie seule (Torgerson *et al.*, 2004; Powell and Khera, 2010; Domingue *et al.*, 2011).

²¹ C'est un médicament sans principe actif. Il n'a donc de ce fait aucun effet pharmacologique dans la pathologie qu'il est censé traiter.

La pharmacothérapie de l'obésité a connu un renouveau récent avec l'approbation par l'administration fédérale des médicaments « *Federal Drug Administration* » (FDA) de quatre nouveaux agents pour le traitement de l'obésité chronique depuis 2012 (**Sweeting and Caterson, 2017**). Il s'agit de la phentermine/topiramate à libération prolongée « *extended release* » (ER) (Qsymia), de la lorcaserine (Belviq), du naltrexone HCl/bupropion HCl ER (Contrave) et du liraglutide à dose plus élevée (Saxenda) (**Sweeting et al., 2015**). Parmi ceux-ci, seul le liraglutide à dose plus élevée a été approuvé par l'administration des produits thérapeutiques « *Therapeutic Goods Administration* » (TGA) en Australie ; rejoignant l'orlistat (Xenical) ; pour la gestion de l'obésité chronique et la phentermine (Duromine), pour la gestion de l'obésité à court terme (**Sweeting et al., 2015; Sweeting and Caterson, 2017**). En général, la pharmacothérapie permet d'obtenir une réduction du poids intermédiaire par rapport à l'intervention sur le mode de vie et la chirurgie bariatrique (**Powell and Khera, 2010**). Les pharmacothérapies les plus récentes ciblent fréquemment les voies homéostatiques périphériques et centrales et utilisent une thérapie combinée pour mieux contrer les multiples mécanismes neuroendocriniens contre-régulateurs qui favorisent la reprise de poids (**Sweeting and Caterson, 2017**).

III.3.1.5. Traitements naturels

L'obésité est considérée comme une maladie chronique qui peut induire une série de comorbidités et de complications (**Roth et al., 2004; Alam et al., 2007**). La médecine chinoise possède une longue expérience clinique dans le traitement de l'obésité (**Luo and Ou-Yang, 2010**). Plusieurs produits naturels ont été rapportés comme ayant des effets anti-obésité au cours des deux dernières décennies ; la médecine botanique représente 90% de l'ensemble des médicaments bruts chinois et contient généralement divers molécules actives (**Sui et al., 2012**). Les molécules anti-obésité efficaces identifiés peuvent être divisés en saponines, polysaccharides, alcaloïdes, polyphénols et autres (**Simonyi et al., 2012; Zhu et al., 2017**). Il est conclu que les mécanismes de ces composants pour le traitement de l'obésité comprennent une suppression de l'appétit, augmentation de la satiété, réduction de l'apport énergétique ; réduction de la digestion et de l'absorption des lipides exogènes ; atténuation de la synthèse des lipides endogènes ; promotion de l'oxydation et de la dépense des lipides et amélioration du trouble du métabolisme lipidique (**Lu et al., 2013; Zhang et al., 2014**).

D'autres plantes médicinales ont été rapporté comme étant utilisées en traitement de l'obésité telles que Salba-chia (*Salvia hispanica* L.), une graine ancienne qui favorise la perte

de poids, en réduisant l'obésité viscérale, améliorant l'inflammation corporelle de bas grade et en augmentant la sécrétion d'adiponectine (**Vuksan et al., 2017**). Le thé vert (*Camellia sinensis*) aussi exerce des effets anti-obésité via les composés polyphénoliques qu'il contient (**Katanasaka et al., 2020**). En outre, le lin (*Linum usitatissimum L.*) une plante herbacée qui produit de petites graines plates, également appelées graines de lin réduisent le poids corporel en régulant le microbiote intestinal par la diminution des firmicutes et/ou le rapport des firmicutes/bactéroïdètes, ainsi que la régulation de certaines bactéries spécifiques, telles que le genre *Clostridium* (**Luo et al., 2018**).

III.3.2. Régulation du microbiote intestinal

L'objectif thérapeutique de la modification du microbiote intestinal des patients obèses est d'instaurer un changement de ses fonctions métaboliques et de diminuer l'inflammation de bas grade et cela afin d'assurer soit par la transplantation d'un microbiote ou l'administration par voie orale de microorganismes vivants bénéfiques (probiotiques) ou encore de favoriser la croissance sélective d'un microbiote bénéfique par l'administration de substrats préférentiels tel que les prébiotiques (**Guarner et al., 2012; Lemele, 2015**).

III.3.2.1. Transplantation du microbiote intestinal

Il existe non seulement un type de microbiote capable de rendre obèse, mais aussi un microbiote capable de protéger l'organisme contre le développement de l'obésité et susceptible de remplacer le microbiote obésogène, en substituant le microbiote intestinal existant par un microbiote capable de limiter le développement de l'obésité (**Gerard, 2015; Nicolas, 2016**).

Chez l'homme, la transplantation du microbiote intestinal d'un individu sain vers un individu malade est un concept ancien, la première description scientifique de transfert de flore digestive a été publiée par Eiseman en 1958 chez quatre patients souffrant de colite pseudo-membraneuse²² et traités par des lavements de selle d'un donneur sain (**Lagier and Raoult, 2016**).

L'administration thérapeutique de selles est appelée "transplantation de microbiote fécal" (**Barbut et al., 2015**). Elle désigne la transfusion d'une suspension fécale d'un sujet sain vers le tube digestif d'un autre individu (Figure 09). Son efficacité et sa tolérance ont été

²² C'est une inflammation très sévère du côlon causée par une infection à *Clostridium difficile*.

rapportées dans plus de 40 études de différentes affections digestives mais aussi extra-digestives (**Fumery *et al.*, 2013; Nicolas, 2016**).

Le microbiote influence aussi bien positivement que négativement le métabolisme énergétique de son hôte par de nombreux mécanismes qui ont déjà été abondamment discutés (**Gérard and Vidal, 2019**). La production d'acides gras à chaîne courte (AGCC), la diminution ou l'augmentation de l'inflammation systémique, la modification du profil d'acides biliaires en sont quelques exemples (**de Groot *et al.*, 2017**).

La première étude pilote sur la transplantation du microbiote fécal (TMF) chez les malades comportait 9 patients en surpoids ou obèses et atteints du syndrome métabolique²³. Ces patients ont reçu les selles de donneurs minces et métaboliquement sains par sonde nasoduodénale²⁴ et ont présenté une amélioration de leur sensibilité à l'insuline six semaines plus tard (**Vrieze *et al.*, 2012**). Ces résultats positifs sur la sensibilité à l'insuline ont été reproduits par le même groupe dans une cohorte de 26 patients, accompagnés d'une diminution faible mais significative de l'hémoglobine A1c (HbA1c) 06 semaines après la TMF (**Kootte *et al.*, 2017**). Il est à noter que les patients étaient insulino-résistants mais ne souffraient pas de diabète de type 2, leur HbA1c initiale n'était donc que discrètement élevée (**Le Roy *et al.*, 2020**).

D'autres expériences de transfert du microbiote ont montré que la colonisation de souris obèses par un microbiote digestif de souris maigre entraînait une diminution significative (-30 %) de la masse grasseuse et une modification de l'équilibre de son microbiote (**Vrieze *et al.*, 2012, 2013**).

La dernière étude de TMF a été publiée en Juillet 2019 et décrit la TMF d'un donneur mince à 11 receveurs obèses sans syndrome métabolique par administration de gélules en deux prises séparées de 8 semaines. Smits *et al.* n'ont pas constaté de perte de poids chez les receveurs mais ont rapporté que la composition du microbiote des receveurs était plus proche de celle du donneur après transfert qu'elle ne l'était au début de l'étude (**Smits *et al.*, 2019; Le Roy *et al.*, 2020**).

²³ C'est l'ensemble des signes physiologiques qui accroissent le risque de diabète de type 2, de maladies cardiaques et d'accident vasculaire cérébral (AVC), on parle du syndrome métabolique lorsque trois ou plus des facteurs de risque suivants sont présents : taux élevé de triglycérides sanguins, hypertension, faible taux de « bon » cholestérol (HDL), glycémie élevée.

²⁴ Un long tube mince et flexible qui est inséré dans une narine. Il descend le long de la gorge jusqu'à la première partie de l'intestin grêle.

La modification du microbiote intestinal via la transplantation du microbiote fécal peut indirectement traiter l'obésité en améliorant le dysfonctionnement métabolique, l'extraction d'énergie et le comportement alimentaire. Le principal avantage de la TMF sur les probiotiques est sa capacité à transplanter l'ensemble du microbiote intestinal et métabolites du donneur au receveur, avec une capacité supérieure pour améliorer la dysbiose intestinale par rapport à des cibles microbiennes uniques (Lee *et al.*, 2019).

Les succès rencontrés par la TMF sont un argument pour la proposer comme approche thérapeutique dans les nombreuses autres pathologies potentiellement liées à une altération du microbiote digestif (Barbut *et al.*, 2015).

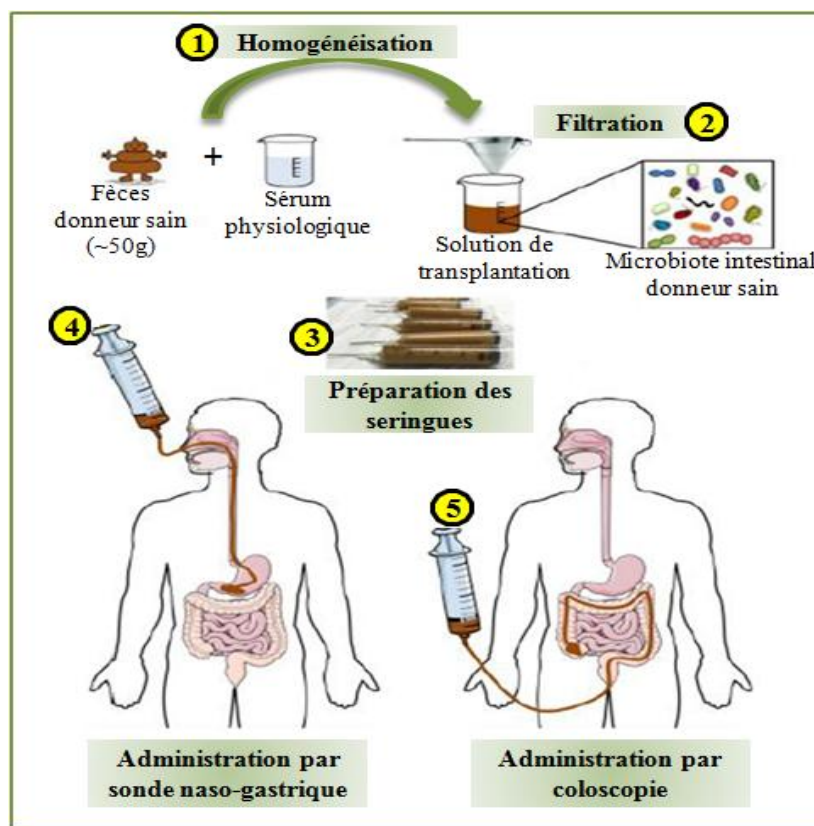


Figure 09 : Procédure de transplantation fécale (Nicolas, 2016).

III.3.2.2. Probiotiques

L'ensemble des experts de l'organisation mondiale de la santé et l'organisation pour l'alimentation et l'agriculture (FAO/OMS) ont décrit les probiotiques comme des microorganismes (Bactéries ou levures) vivants qui, après leur ingestion en quantité suffisante, exercent des effets bénéfiques sur la santé de l'hôte, au-delà des effets nutritionnels traditionnels (Guarner *et al.*, 2012).

Les probiotiques peuvent être intégrés dans différents types de produits, y compris les aliments, les médicaments et les suppléments alimentaires (**Guarner et al., 2012; Vallianou et al., 2020**). Les espèces de *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* sont les plus communément utilisées comme probiotiques, mais la levure *Saccharomyces cerevisiae* et quelques espèces d'*E. coli* et de *Bacillus* sont également utilisées comme probiotiques (**Lemele, 2015; Landman and Quévrain, 2016**).

Les effets bénéfiques apportés par les probiotiques peuvent être soit une normalisation de la perméabilité membranaire, un retour à un état de normobiose²⁵ ou encore une régulation négative de la réponse intestinale pro-inflammatoire (**Landman and Quévrain, 2016**). L'influence des probiotiques au niveau du microbiote intestinal dépend de leur capacité d'adhésion aux colonocytes²⁶ et de leur résistance à un pH acide (**Lemele, 2015**).

Le gain de poids corporel induit par le microbiote pourrait être modulé par l'administration des probiotiques (**Landman and Quévrain, 2016**). Sur le plan théorique, il a été établi que les probiotiques induisent des changements qualitatifs au niveau de la flore intestinale, ce qui limite l'absorption des lipides par l'hôte, conduisant ainsi à une amélioration de la lipidémie (**Guida and Venema, 2015**).

L'étude réalisée par Lee *et al.* chez des souris soumises à un régime obésogène a montré que les souches de *Lactobacillus rhamnosus* PL60 et *L. plantarum* PL62 étaient capables de produire de l'acide linoléique conjugué « *conjugated linoleic acid* » (CLA) qui contribue à la réduction du poids corporel en diminuant la masse graisseuse (**Lee et al., 2007**).

L'alimentation à long terme contenant du CLA a été associée à une induction de l'apoptose dans des cultures pré-adipocytaires ainsi que les tissus adipeux blanc et brun en raison de l'expression de TNF- α (**Moon, 2014**). En effet, il a été démontré directement que l'exposition au TNF- α provoque l'apoptose dans les cultures d'adipocytes humains (**Prins et al., 1997**). En outre, le TNF- α inhibe la synthèse de la lipoprotéine lipase « *Lipoprotein lipase* » (LPL) (**Semb et al., 1987; Bulló et al., 2002; He et al., 2018; Wiertsema et al., 2021**), de l'acétyl-coenzyme A carboxylase « *Acetyl-coenzyme A carboxylase* » (ACC) (**Pekala et al., 1983; Chen et al., 2009**) et de fragment inducteur d'apoptose « *Apoptosis Stimulating Fragment* » (FAS) (**Pekala et al., 1983; Wueest et al., 2010**), qui sont tous impliqués dans la synthèse des graisses (**Tsuboyama-Kasaoka et al., 2000**).

²⁵ Etat normal du microbiote.

²⁶ Cellules de l'épithélium du colon.

Des études menées chez les souris ont montré que l'ingestion de probiotiques avec des effets anti-obésité pourraient aider à la perte de poids. Kondo et ces collègues se sont intéressés aux effets de *Bifidobacterium breve* B3 sur des souris rendues obèses par un régime riche en graisse, ils ont observé que l'administration de *B. breve* B3 a supprimé l'augmentation du poids corporel et de la graisse épидidymaire (**Kondo et al., 2010**).

De même, Takemura *et al.* ont montré que *Lactobacillus plantarum* 14 permettait une diminution de la masse graisseuse chez des souris nourries par un régime gras ainsi que l'administration de l'écramé de lait fermenté par *Lactobacillus gasserii* SBT2055 réduit le stockage des graisses par l'inhibition de l'absorption des graisses alimentaires (**Takemura et al., 2010**).

III.3.2.3. Prébiotiques

La FAO/OMS définit les prébiotiques comme des extraits de fibres alimentaires, de type inuline (Polyfructose), polydextrose (Polyglucose), polygalactose ou encore polysaccharose non digestibles, qui affectent avantageusement l'hôte en stimulant sélectivement la croissance et/ou l'activité d'une ou d'un nombre limité d'espèces bactériennes déjà établies dans le côlon tels que les bifidobactéries et les lactobacilles, et améliorent ainsi la santé de l'hôte (**Guarner et al., 2012; Burcelin et al., 2016**).

Les prébiotiques ne sont pas absorbés par l'hôte mais sont digérés et fermentés par certaines bactéries constitutives du microbiote intestinal tels que les bifidobactéries. Les produits de cette fermentation qui sont, par exemple, les acides gras à chaîne courte (AGCC) (Acétate, propionate, butyrate et leurs dérivés) interagissent avec les cellules intestinales, notamment les cellules épithéliales, immunitaires et nerveuses (**Burcelin et al., 2016; Choque Delgado and Tamashiro, 2018**). Les cellules entéroendocrines « *Enteroendocrine cells* » (EEC) stimulées par les AGCC et situés le long du tractus intestinal libèrent des hormones comme la glucagon-like peptide-1 (GLP-1), la glucagon-like peptide-2 (GLP-2), le Peptide YY (PYY), celles-ci sont ainsi appelés hormones de satiété et sont de puissants médiateurs de l'axe intestin-cerveau, ce qui facilite les échanges importants concernant l'homéostasie énergétique, la digestion et l'appétit (**Posovszky and Wabitsch, 2015**).

Le PYY est sécrété dans l'intestin par les cellules L-endocrines en fonction de la quantité de calories ingérées, il a une action sur la satiété et dans le contrôle de l'appétit par le système nerveux central (**Posovszky and Wabitsch, 2015; Choque Delgado and Tamashiro, 2018**). Les sujets obèses ont des concentrations de PYY plus faibles que les

individus de poids normal, et leurs niveaux augmentent avec la perte de poids (**Choque Delgado and Tamashiro, 2018**). Une autre étude réalisée par Parnell et Reimer en 2009 s'est intéressée aux effets de l'ingestion d'oligofructose sur le métabolisme de sujets en surpoids et obèses. 48 adultes dont l'IMC était >25 ont été inclus dans l'étude (**Parnell and Reimer, 2009**). Après randomisation, une cohorte recevait 21g d'oligofructose tandis que l'autre recevait un placebo pendant 12 semaines. Les résultats ont montré une perte de poids chez les sujets ayant été supplémentés en oligofructose. Cette perte de poids était corrélée à une diminution du glucose sanguin et une augmentation de la sécrétion du peptide YY anorexigène par les cellules intestinales. Ainsi, l'addition d'oligofructose conduirait à une augmentation du peptide YY avec pour conséquence une diminution de la prise alimentaire entraînant perte de poids et augmentation du métabolisme glucidique chez les personnes en surpoids (**Parnell and Reimer, 2009**).

III.3.2.4. Symbiotiques

L'association entre un probiotique et un prébiotique, nutriment qui lui est favorable, s'appelle un symbiotique ou synbiotique, le prébiotique étant sélectionné sur la base de sa capacité à stimuler la croissance, l'activité et la stabilité du probiotique au niveau digestif, le symbiotique est alors plus efficace sur le microbiote intestinal que les probiotiques et prébiotiques utilisés seuls (**Kootte et al., 2012; Ma et al., 2014**).

Les symbiotiques sont définis comme des produits qui « exercent des effets bénéfiques chez l'hôte en améliorant la survie et l'implantation de microorganismes vivants, ingérés sous forme de compléments alimentaires, dans la flore gastro-intestinale, en stimulant spécifiquement dans le tractus intestinal la croissance ou le catabolisme d'une ou d'un nombre limité de bactéries bénéfiques pour la santé, et en améliorant l'équilibre de la microflore gastro-intestinale (**Ma et al., 2014**).

Dans un modèle murin, Rastall et Maitin ont cherché à établir la capacité d'une préparation symbiotique, associant *Bifidobacterium breve* et des galacto-oligosaccharides, à récupérer une colonisation intestinale quasi-normale après une salmonellose²⁷. Les souris ont été traitées par streptomycine, ce qui a rendu indétectable les taux de bifidobactéries, lactobacilles et entérobactéries dans les selles. Les souris ont été nourries avec une préparation à base de *B. breve* et de galacto-oligosaccharides. La recolonisation du tractus

²⁷ Infection causée principalement par la consommation d'aliments contaminés par une bactérie nommée *Salmonelle*.

gastro-intestinal lors de l'utilisation du symbiotique était plus importante que lorsque le probiotique était utilisé seul (**Rastall and Maitin, 2002**).

La combinaison des souches strictement sélectionnées, telles que les *Lactobacillus gasseri* qui ont été documentées pour exercer une réduction de poids avec les fibres de galactomannane et/ou d'inuline, peuvent exercer des effets anti-obésité plus puissants en raison de la synergie en termes de production d'AGCC (**Hoffmann et al., 2014; Wiertsema et al., 2021**). Ces derniers libèrent des hormones de satiété comme la glucagon-like peptide-1 (GLP-1), la glucagon-like peptide-2 (GLP-2), le Peptide YY (PYY), ce qui suggère que les symbiotiques peuvent exercer leurs effets sur le contrôle du poids à travers l'axe intestin-cerveau (**Posovszky and Wabitsch, 2015; Mischke et al., 2018**).

III.3.2.5. Utilisation de molécules d'origine bactériennes

Après les probiotiques, les prébiotiques, et les synbiotiques, on parle de plus en plus de postbiotiques, qui sont des composés inactivés à base de cellules microbiennes/bactériennes ou de composants cellulaires qui offrent également des bienfaits à la santé.

Les postbiotiques, des produits non vivants appelées également métabiotiques, sont des facteurs solubles sécrétés par des bactéries vivantes ou libérés après lyse bactérienne, qui confèrent des avantages physiologiques à l'hôte (**Patel and Denning, 2013; Schönfeld and Wojtczak, 2016**).

Deux types de postbiotiques fréquemment rencontrés sont les paraprobiotiques et les préparations pour nourrissons fermentées « *fermented infant formulas* » (FIF). Les paraprobiotiques, ou "fantôme" probiotiques, sont généralement définis comme "des cellules microbiennes non viables ou inactivées qui, lorsqu'elles sont administrées en quantités suffisantes, confèrent des avantages pour la santé de l'hôte". Les FIF sont des préparations pour nourrissons ou ayant été fermentées avec des bactéries productrices d'acide lactique ou d'autres bactéries et dans la plupart des cas ne contiennent pas de bactéries viables (**Lin et al., 2012**). Les types les plus courants de postbiotiques sont les acides gras à chaîne courte (AGCC), les peptides, les enzymes, les acides teichoïques et les vitamines (**Moreno-Navarrete et al., 2018**). La fermentation de glucides non digestibles permet la production des AGCC qui sont des acides monocarboxyliques, connus pour leur abondance dans le plasma et les intestins. Les AGCC les plus importants sont l'acétate, le propionate et le butyrate (**De Vadder et al., 2014**). Ces deux derniers, stimulent les hormones intestinales de satiété ; la glucagon-like peptide-1 (GLP-1), la glucagon-like peptide-2 (GLP-2), le Peptide YY (PYY)

réduisant ainsi l'apport alimentaire (**Shirouchi *et al.*, 2016**). Des études à grande échelle chez l'homme sont attendues avec impatience afin d'évaluer leurs effets métaboliques bénéfiques (**Vallianou *et al.*, 2020**).

III.3.3. Gestion de l'obésité en Algérie

La transition épidémiologique qu'a connue le pays cette dernière décennie se traduit par un poids de plus en plus lourd des maladies non transmissibles (MNT) en particulier les cancers, le diabète, les maladies cardiovasculaires, les maladies respiratoires chroniques et l'obésité - sur le système national de santé (**PGDPS, 2019**).

Il a été organisé les 12 et 13 Juin 2013 à Alger un séminaire de concertation sur l'élaboration du plan stratégique national multisectoriel de lutte intégrée contre les facteurs de risque des maladies non transmissibles (MNT), avec l'appui de l'Union Européenne à travers le Parcours d'Accès Spécifique de Santé (PASS) et sous la coordination de la Direction Générale de la Prévention et de la Promotion de la Santé du Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière (MSPRH) (**PGDPS, 2019**).

Il en est ressorti de ce séminaire que les interventions de prévention de l'obésité doivent être soutenues par des politiques à tous les niveaux. La création d'environnements ou de contextes qui soutiennent une alimentation saine et la pratique de l'exercice physique sont des éléments essentiels des stratégies de prévention de l'obésité, elle nécessite des changements dans le domaine de la commercialisation, l'étiquetage des produits alimentaires, la politique fiscale, la planification urbaine, le transport, et l'urbanisme (**PGDPS, 2019**).

Sous ce rapport, les professionnels de santé peuvent jouer un rôle déterminant dans la promotion d'une alimentation saine et de la pratique d'exercices physiques (**PGDPS, 2019**).

Mais il faut noter que sur le plan application sur le terrain aucune prise en charge n'est entreprise envers ces personnes, il faudrait beaucoup plus en parler et sensibiliser les gens sur cette maladie ; que la plupart prenne à la légère, sans se soucier des conséquences et les complications quelle peut engendrer sur leur santé à long terme. Aujourd'hui avec le développement de la science et le mode de vie, la mentalité envers cette dysbiose doit changer et s'améliorer afin de réduire les risques liés à cette maladie et passé à l'action.

Conclusion et Perspectives



L'obésité est considérée comme une maladie chronique qui se développe de façon épidémique dans de nombreux pays du monde, notamment en Algérie et ayant des impacts sanitaires et économiques majeurs sur la société dans son ensemble, et ce en raison de multiples facteurs tels que le déséquilibre énergétique, les facteurs génétiques, le mode de vie, la société, etc.

Notre corps vit en parfaite harmonie avec notre microbiote, fait de microorganismes qui existent à l'intérieur mais aussi à l'extérieur de notre organisme. Cet écosystème colonisant l'organisme, constitue une partie intégrante de nous-mêmes et considéré actuellement par certains comme un organe caché assurant plusieurs fonctions physiologiques pour maintenir et réguler l'homéostasie.

Les altérations du microbiote intestinal tel que la diminution de sa diversité induit par l'obésité ou par d'autres facteurs, affectent la perméabilité intestinale qui s'accompagne d'une inflammation chronique de bas grade et d'une modification de la balance énergétique. Pour cela, le microbiote intestinal joue un rôle clé en tant que modulateur de l'homéostasie énergétique et du dépôt de graisse, agissant ainsi comme un lien entre l'hôte et les facteurs environnementaux.

Le contrôle des apports alimentaires, l'activité physique ainsi que la chirurgie bariatrique font partie des traitements conventionnels de l'obésité. Ces dernières années, plusieurs études ont montré des effets thérapeutiques potentiels et efficaces dans un court laps de temps des prébiotiques, probiotiques, postbiotiques et symbiotiques ou encore l'utilisation de transplantation de flore fécale sur le poids corporel, le dépôt de graisse, le rétablissement d'une flore plus diversifiée, etc. ce qui peut conduire à de nouvelles approches dans le traitement et la prévention de l'obésité et des troubles métaboliques associés.

Dans les années à venir, on peut penser que des tests moléculaires permettront de définir rapidement et facilement le microbiote des patients. La révolution de la métagénomique pourra mettre la lumière sur le rôle fondamental du microbiote intestinal au niveau de nombreux processus métaboliques et physiologiques, qui offre de nombreuses perspectives pour l'identification de biomarqueurs liés à cette pathologie, ou prédictifs d'un risque de la développer.

Ainsi, d'autres études sont nécessaires et précisément en « Algérie » ; pour mettre en évidence et élargir le plan de recherche sur la maladie et sa prise en charge. En commençant en premier lieu par essayer de changer les visions des gens et les sensibiliser par rapport à cette dysbiose, car l'obésité est une maladie multifactorielle. Approfondir les approches thérapeutiques via le microbiote intestinal sont aussi nécessaires avant que ces traitements puissent être rationnellement prescrits pour la prévention ou le traitement de l'obésité et pour que chaque personne obèse puisse avoir une prise en charge spécifique.

Références Bibliographiques



- Abda, N., Bouazzaoui, M.A., Dahmani, H. and Bentata, Y. 2019. Le surpoids et l'obésité chez les diabétiques de type II : aspects épidémiologiques et évolutifs. *Néphrologie & Thérapeutique* 15: 383.
- Adrian, J., Bonsignore, P., Hammer, S., Frickey, T. and Hauck, C.R. 2019. Adaptation to Host-Specific Bacterial Pathogens Drives Rapid Evolution of a Human Innate Immune Receptor. *Current Biology* 29: 616-630.e5.
- Agus, A., Clément, K. and Sokol, H. 2021. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. *Gut* 70: 1174–1182.
- Aires, J. 2017. Microbiote intestinal du nouveau-né : impact des antibiotiques. *Archives de Pédiatrie* 24: S1–S4.
- Aissaoui, N. 2020. Prevalence and factors favoring overweight and obesity in Algerian child and adolescent; case of the population of Constantine / Algeria. *Journal of Biomedical Research and Health Economics* 1: 9–19.
- Alam, I., Lewis, K., Stephens, J.W. and Baxter, J.N. 2007. Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: all pro-inflammatory states. *Obesity Reviews* 8: 119–127.
- Albertini, C. 2014. Bibliographie-" Signes intérieurs de richesse extérieure? Capital santé et microbiote intestinal: nous sommes des écosystèmes!". *LCourrier de l'environnement de l'INRA* 64: 142–145.
- Albuquerque, D., Nóbrega, C., Manco, L. and Padez, C. 2017. The contribution of genetics and environment to obesity. *British Medical Bulletin* 123: 159–173.
- Alpert, M.A. and Hashimi, M.W. 1993. Obesity and the heart. *The American Journal of the Medical Sciences* 306: 117–123.
- Amro, L., Ouboulmane, N. and Alaoui-Yazidi, A. 2012. Asthme et obésité. *Obésité* 7: 26–29.
- Anderson, P.D., Mehta, N.N., Wolfe, M.L., Hinkle, C.C., Pruscino, L., Comiskey, L.L., Tabita-Martinez, J., Sellers, K.F., Rickels, M.R., Ahima, R.S. and Reilly, M.P. 2007. Innate Immunity Modulates Adipokines in Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92: 2272–2279.
- Aron-Wisnewsky, J., Prifti, E., Belda, E., Ichou, F., Kayser, B.D., Dao, M.C., Verger, E.O., Hedjazi, L., Bouillot, J.-L., Chevallier, J.-M., Pons, N., Le Chatelier, E., Levenez, F., Ehrlich, S.D., Dore, J., Zucker, J.-D. and Clément, K. 2019. Major microbiota dysbiosis in severe obesity: fate after bariatric surgery. *Gut* 68: 70–82.
- Atarashi, K., Tanoue, T., Shima, T., Imaoka, A., Kuwahara, T., Momose, Y., Cheng, G., Yamasaki, S., Saito, T., Ohba, Y., Taniguchi, T., Takeda, K., Hori, S., Ivanov, I.I., Umesaki, Y., Itoh, K. and Honda, K. 2011. Induction of Colonic Regulatory T Cells by Indigenous Clostridium Species. *Science* 331: 337–341.
- Atek, M., Traissac, P., El Ati, J., Laid, Y., Aounallah-Skhiri, H., Eymard-Duvernay, S., Mézimeche, N., Bougatef, S., Béji, C., Boutekdjiret, L., Martin-Prével, Y., Lebciir, H., Gartner, A., Kolsteren, P., Delpuech, F., Romdhane, H.B. and Maire, B. 2013. Obesity and Association with Area of Residence, Gender and Socio-Economic Factors in Algerian and Tunisian Adults. *PLoS ONE* 8: e75640.

- Bäckhed, F., Manchester, J.K., Semenkovich, C.F. and Gordon, J.I. 2007. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104: 979–984.
- Bally, P. 2015. [Microbiote intestinal et développement de l'obésité: une approche par métagénomique et métabolomique du concept de répondeur et non-répondeur. PhD. Thesis, *Doctoral dissertation*, Paris 11.
- Barbut, F. and Joly, F. 2010. Le microbiote intestinal: équilibre et dysbiose. *Hépto-Gastro & Oncologie Digestive* 17: 511-520.
- Barbut, F., Collignon, A., Butel, M.-J. and Bourlioux, P. 2015. Le transfert de flore digestive : une revue de la littérature. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 73: 13–21.
- Basdevant, A. 2006. L'obésité : origines et conséquences d'une épidémie. *Comptes Rendus Biologies* 329: 562–569.
- Baudin, B. 2019. Les vitamines du groupe B : structures et rôles dans le métabolisme, déficits nutritionnels. *Revue Francophone des Laboratoires* 2019: 36–44.
- Beaugerie, L. and Sokol, H. 2014. *Les fondamentaux de la pathologie digestive: enseignement intégré, appareil digestif*. Elsevier-Masson, Issy-les-Moulineaux.
- Bernalier-Donadille, A. 2010. Activités métaboliques du microbiote intestinal humain. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 34: 17–23.
- Bibiloni, R., Membrez, M. and Chou, C.J. 2009. Microbiote intestinal, obésité; et diabète. *Annales Nestlé (Ed. française)* 67: 39–48.
- Bocquier, A., Boullu-Ciocca, S., Verger, P. and Oliver, C. 2006. Obésité: où en sommes-nous? *La Presse Médicale* 35: 270–276.
- Boirie, Y. 2009. Obésité : physiopathologie et conséquences. 8.
- Bonino, M.A., Bartoletti, S., Niclauss, N., Pataky, Z., Toso, C., Mönig, S.P., Hagen, M. and Jung, M.K. 2020. Quand référer un patient en vue d'un traitement chirurgical de l'obésité. *Revue Médicale Suisse* 16: 181–183.
- Bourdillon, F., Brücker, G. and Tabuteau, D. 2004. *Traité de santé publique*. Flammarion médecine-sciences, Paris.
- Bourlioux, P. 2014. Actualité du microbiote intestinal. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 72: 15–21.
- Bousoffara, L., Boudawara, N., Touil, I., El Fahem, N., Sakka, M. and Knani, J. 2014. Obésité et sévérité de la crise d'asthme. *Revue des Maladies Respiratoires* 31: 616–620.
- Bray, G., LeBlanc, J., Inoue, S., Suzuki, M. 1989. *Diet and Obesity*. S. Karger AG.
- Breton, J., Daniel, C., Dewulf, J., Pothion, S., Froux, N., Sauty, M., Thomas, P., Pot, B. and Foligné, B. 2013. Gut microbiota limits heavy metals burden caused by chronic oral exposure. *Toxicology Letters* 222: 132–138.
- Bull, M.J. and Plummer, N.T. 2014. Part 1: The Human Gut Microbiome in Health and Disease. *Integrative Medicine (Encinitas, Calif.)* 13: 17–22.

- Bulló, M., García-Lorda, P., Peinado-Onsurbe, J., Hernández, M., Del Castillo, D., Argilés, J. and Salas-Salvadó, J. 2002. TNF α expression of subcutaneous adipose tissue in obese and morbid obese females: relationship to adipocyte LPL activity and leptin synthesis. *International Journal of Obesity* 26: 652–658.
- Burcelin, R., Nicolas, S. and Blasco-Baque, V. 2016. Microbiotes et maladies métaboliques: De nouveaux concepts pour de nouvelles stratégies thérapeutiques. *Médecine/Sciences* 32: 952–960.
- Cani, P.D. 2018. Human gut microbiome: hopes, threats and promises. *Gut* 67: 1716–1725.
- Cani, P.D. 2019. Microbiota and metabolites in metabolic diseases. *Nature Reviews Endocrinology* 15: 69–70.
- Cani, P.D., Amar, J., Iglesias, M.A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., Neyrinck, A.M., Fava, F., Tuohy, K.M., Chabo, C., Waget, A., Delmee, E., Cousin, B., Sulpice, T., Chamontin, B., Ferrieres, J., Tanti, J.-F., Gibson, G.R., Casteilla, L., Delzenne, N.M., Alessi, M.C. and Burcelin, R. 2007. Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes* 56: 1761–1772.
- Caricilli, A. and Saad, M. 2013. The Role of Gut Microbiota on Insulin Resistance. *Nutrients* 5: 829–851.
- Cassard, A.-M. and Thomas, M. 2019. Les microbiotes humains : des alliés pour notre santé. *Encyclopédie de l'Environnement*.
- Catheline, J., Roussel, J. and Benichou, J. 2006. Traitement chirurgical de l'obésité. *Réanimation* 15: 433–438.
- Cerdó, T., García-Santos, J., G. Bermúdez, M. and Campoy, C. 2019. The Role of Probiotics and Prebiotics in the Prevention and Treatment of Obesity. *Nutrients* 11: 635.
- Cerdó, T., Ruiz, A. and Campoy, C. 2017. Human Gut Microbiota and Obesity During Development. In: Gordeladze, J.O. (Ed.), *Adiposity - Omics and Molecular Understanding*, InTech, .
- Chen, X., Xun, K., Chen, L. and Wang, Y. 2009. TNF- α , a potent lipid metabolism regulator. *Cell Biochemistry and Function* 27: 407–416.
- Chevalier, N., Sadoul, J.-L. and Pouillot, A.-G. 2015. *Endocrinologie, diabétologie et nutrition*. Ellipses, Paris.
- Choque Delgado, G.T. and Tamashiro, W.M. da S.C. 2018. Role of prebiotics in regulation of microbiota and prevention of obesity. *Food Research International* 113: 183–188.
- Chouraouf, J.P., Darmaung, D., Dupontd, C., Freluth, M.L., Girardeth, J.P., Gouletd, O., Hankardi, R., Rieuj, D. and Simeonik, U. 2013. Allaitement maternel: Les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère. *Archives de Pédiatrie* 20: 29–48.
- Clemens, K.K., Reid, J.N., Shariff, S.Z. and Welk, B. 2021. Validity of Hospital Codes for Obesity in Ontario, Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 45: 243-248.e4.
- Clément, K. 2001. génétique et obésité humaine. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 14: 451–456.
- Clément, K. 2015. Le microbiote intestinal : un nouvel acteur de la nutrition? *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 50: 6S22-6S29.

- Corcos, T. 2012. Les complications cardiovasculaires de l'obésité. *Médecine & Longévité* 4: 99–110.
- Cotillard, A., Kennedy, S.P., Kong, L.C., Prifti, E., Pons, N., Le Chatelier, E., Almeida, M., Quinquis, B., Levenez, F., Galleron, N., Gougis, S., Rizkalla, S., Batto, J.-M., Renault, P., ANR MicroObes consortium, Doré, J., Zucker, J.-D., Clément, K., Ehrlich, S.D., ANR MicroObes consortium members, Blottière, H., Leclerc, M., Juste, C., de Wouters, T., Lepage, P., Fouqueray, C., Basdevant, A., Henegar, C., Godard, C., Fondacci, M., Rohia, A., Hajduch, F., Weissenbach, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Gauchi, J.-P., Gibrat, J.-F., Loux, V., Carré, W., Maguin, E., van de Guchte, M., Jamet, A., Boumezeur, F. and Layec, S. 2013. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature* 500: 585–588.
- Cowin, I., Emmett, P. and The ALSPAC Study Team 2000. Cholesterol and triglyceride concentrations, birthweight and central obesity in pre-school children. *International Journal of Obesity* 24: 330–339.
- Cox, A.J., West, N.P. and Cripps, A.W. 2015. Obesity, inflammation, and the gut microbiota. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 3: 207–215.
- Croibier, A. 2005. *Diagnostic ostéopathique général*. Elsevier, Paris.
- Dabke, K., Hendrick, G. and Devkota, S. 2019. The gut microbiome and metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation* 129: 4050–4057.
- David, L.A., Maurice, C.F., Carmody, R.N., Gootenberg, D.B., Button, J.E., Wolfe, B.E., Ling, A.V., Devlin, A.S., Varma, Y., Fischbach, M.A., Biddinger, S.B., Dutton, R.J. and Turnbaugh, P.J. 2014. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 505: 559–563.
- De Flines, J. and Scheen, A. 2020. COVID-19 sévère, une nouvelle complication à ajouter aux nombreuses comorbidités de l'obésité. *Revue médicale de Liege* 75.
- de Groot, P.F., Frissen, M.N., de Clercq, N.C. and Nieuwdorp, M. 2017. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future. *Gut Microbes* 8: 253–267.
- Debré, P. and Le Gall, J.-Y. 2014. Le microbiote intestinal. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 198: 1667–1684.
- Del Chierico, F., Vernocchi, P., Bonizzi, L., Carsetti, R., Castellazzi, A.M., Dallapiccola, B., de Vos, W., Guerzoni, M.E., Manco, M., Marseglia, G.L., Muraca, M., Roncada, P., Salvatori, G., Signore, F., Urbani, A. and Putignani, L. 2012. Early-life gut microbiota under physiological and pathological conditions: The central role of combined meta-omics-based approaches. *Journal of Proteomics* 75: 4580–4587.
- Demeulemeester, F., de Punder, K., van Heijningen, M. and van Doesburg, F. 2021. Obesity as a Risk Factor for Severe COVID-19 and Complications: A Review. *Cells* 10: 933.
- Didier, A., Postigo, M.-A. and Mailhol, C. 2009. Asthme et obésité. *Revue Française d'Allergologie* 49: S13–S15.
- Diehl, A.M. and Day, C. 2017. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. *New England Journal of Medicine* 377: 2063–2072.
- Doré, J. and Corthier, G. 2010. Le microbiote intestinal humain. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 34: 7–16.

- Enders, G., Enders, J. and Liber, I. 2017. *Le charme discret de l'intestin: tout sur un organe mal aimé*, 2e éd. augmentée. Actes Sud, Arles.
- Faucher, P. and Poitou, C. 2016. Physiopathologie de l'obésité. *Revue du Rhumatisme Monographies* 83: 6–12.
- Flegal, K.M. 2002. Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999–2000. *JAMA* 288: 1723.
- Frayssinhes, L. 2017. Implication du microbiote intestinal dans la santé et enjeux thérapeutiques.
- Fryar, C.D., Carroll, M.D. and Ogden, C.L. 2012. *Prevalence of Overweight, Obesity, and Extreme Obesity among Adults: United States, Trends 1960–1962 through 2009–2010*. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics.
- Fu, J., Bonder, M.J., Cenit, M.C., Tigheelaar, E.F., Maatman, A., Dekens, J.A.M., Brandsma, E., Marczyńska, J., Imhann, F., Weersma, R.K., Franke, L., Poon, T.W., Xavier, R.J., Gevers, D., Hofker, M.H., Wijmenga, C. and Zhernakova, A. 2015. The Gut Microbiome Contributes to a Substantial Proportion of the Variation in Blood Lipids. *Circulation Research* 117: 817–824.
- Fumery, M., Corcos, O., Kapel, N., Stefanescu, C., Thomas, M. and Joly, F. 2013. Intérêt et technique de la transplantation fécale. *Journal des Anti-infectieux* 15: 187–192.
- Gaboriau-Routhiau, V., Rakotobe, S., Lécuyer, E., Mulder, I., Lan, A., Bridonneau, C., Rochet, V., Pisi, A., De Paepe, M., Brandi, G., Eberl, G., Snel, J., Kelly, D. and Cerf-Bensussan, N. 2009. The Key Role of Segmented Filamentous Bacteria in the Coordinated Maturation of Gut Helper T Cell Responses. *Immunity* 31: 677–689.
- Gailhard, A. and Balard, P. 2015. *La Nutrition Cellulaire Active*, Laboratoire Nutergia.
- Genser, L., Poitou, C., Brot-Laroche, É., Rousset, M., Vaillant, J.-C., Clément, K., Thenet, S. and Leturque, A. 2016. L'altération de la perméabilité intestinale : chaînon manquant entre dysbiose et inflammation au cours de l'obésité ? *Médecine/Sciences* 32: 461–469.
- Gérard, C. and Vidal, H. 2019. Impact of Gut Microbiota on Host Glycemic Control. *Frontiers in Endocrinology* 10: 29.
- Gerard, P. 2015. Obésité. La flore intestinale mise en cause. *Pour La Science* 447: 34–40.
- Gérard, P. and Bernalier-Donadille, A. 2007. Les fonctions majeures du microbiote intestinal. *Cahiers de Nutrition et de Diététique* 42: 28–36.
- Geronooz, I. and Krzesinski, J.M. 2000. Obésité et hypertension artérielle: de la physiopathologie au traitement. *Revue Médicale de Liege* 55: 921–928.
- Golay, A. and Bobbioni, E. 1997. The role of dietary fat in obesity. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity* 21 Suppl 3: S2-11.
- Gómez Gallego, C. and Salminen, S. 2016. Novel Probiotics and Prebiotics: How Can They Help in Human Gut Microbiota Dysbiosis? *Applied Food Biotechnology* 3.
- Goulet, O. 2009. La flore intestinale : un monde vivant à préserver. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 22: 102–106.

- Guarner, F., Khan, A.G., Garisch, J., Eliakim, R., Gangl, A., Thomson, A., Krabshuis, J., Lemair, T., Kaufmann, P., de Paula, J.A., Fedorak, R., Shanahan, F., Sanders, M.E., Szajewska, H., Ramakrishna, B.S., Karakan, T. and Kim, N. 2012. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics October 2011. *Journal of Clinical Gastroenterology* 46: 468–481.
- Guida, S. and Venema, K. 2015. Gut microbiota and obesity: Involvement of the adipose tissue. *Journal of Functional Foods* 14: 407–423.
- Guinane, C.M. and Cotter, P.D. 2013. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therapeutic Advances in Gastroenterology* 6: 295–308.
- He, P.-P., Jiang, T., OuYang, X.-P., Liang, Y.-Q., Zou, J.-Q., Wang, Y., Shen, Q.-Q., Liao, L. and Zheng, X.-L. 2018. Lipoprotein lipase: Biosynthesis, regulatory factors, and its role in atherosclerosis and other diseases. *Clinica Chimica Acta* 480: 126–137.
- Heitmann, B.L. 1991. Body fat in the adult Danish population aged 35-65 years: an epidemiological study. *International Journal of Obesity* 15: 535–545.
- Hill, J.O., Melanson, E.L. and Wyatt, H.T. 2000. Dietary Fat Intake and Regulation of Energy Balance: Implications for Obesity. *The Journal of Nutrition* 130: 284S-288S.
- Hoffmann, D.E., Fraser, C.M., Palumbo, F., Ravel, J., Rowthorn, V. and Schwartz, J. 2014. Probiotics: achieving a better regulatory fit. *Food and Drug Law Journal* 69: 237–272, ii.
- Huvenne, H., Dubern, B., Clément, K. and Poitou, C. 2016. Rare Genetic Forms of Obesity: Clinical Approach and Current Treatments in 2016. *Obesity Facts* 9: 158–173.
- Jaacks, L.M., Vandevijvere, S., Pan, A., McGowan, C.J., Wallace, C., Imamura, F., Mozaffarian, D., Swinburn, B. and Ezzati, M. 2019. The obesity transition: stages of the global epidemic. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 7: 231–240.
- Jie, Z., Xia, H., Zhong, S.-L., Feng, Q., Li, S., Liang, S., Zhong, H., Liu, Z., Gao, Y., Zhao, H., Zhang, D., Su, Z., Fang, Z., Lan, Z., Li, J., Xiao, L., Li, J., Li, R., Li, X., Li, F., Ren, H., Huang, Y., Peng, Y., Li, G., Wen, B., Dong, B., Chen, J.-Y., Geng, Q.-S., Zhang, Z.-W., Yang, H., Wang, J., Wang, J., Zhang, X., Madsen, L., Brix, S., Ning, G., Xu, X., Liu, X., Hou, Y., Jia, H., He, K. and Kristiansen, K. 2017. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature Communications* 8: 845.
- Kamga-Ngandé, C.N., Carpentier, A.C., Nadeau-Marcotte, F., Ardilouze, J.-L., Baillargeon, J.-P., Bellabarba, D., Houde, G. and Langlois, M.-F. 2009. Effectiveness of a Multidisciplinary Program for Management of Obesity: The Unité d’Enseignement, de Traitement et de Recherche sur l’Obésité (UETRO) Database Study. *Metabolic Syndrome and Related Disorders* 7: 297–304.
- Karlsson, F.H., Tremaroli, V., Nookaew, I., Bergström, G., Behre, C.J., Fagerberg, B., Nielsen, J. and Bäckhed, F. 2013. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control. *Nature* 498: 99–103.
- Kasselman, L.J., Vernice, N.A., DeLeon, J. and Reiss, A.B. 2018. The gut microbiome and elevated cardiovascular risk in obesity and autoimmunity. *Atherosclerosis* 271: 203–213.
- Katanasaka, Y., Miyazaki, Y., Sunagawa, Y., Funamoto, M., Shimizu, K., Shimizu, S., Sari, N., Shimizu, Y., Wada, H., Hasegawa, K. and Morimoto, T. 2020. Kosen-cha, a Polymerized

- Catechin-Rich Green Tea, as a Potential Functional Beverage for the Reduction of Body Weight and Cardiovascular Risk Factors: A Pilot Study in Obese Patients. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 43: 675–681.
- Khaled, M.B. and Mustapha, D. 2011. Prevalence of overweight and obesity in 8 to 1515 year-old children in Sid-bel-Abbes, Algeria. *Middle East Journal of Family Medicine* 10.
- Kishida, S., Kato-Mori, Y. and Hagiwara, K. 2018. Influence of changes in the intestinal microflora on the immune function in mice. *Journal of Veterinary Medical Science* 80: 440–446.
- Kondo, S., Xiao, J., Satoh, T., Odamaki, T., Takahashi, S., Sugahara, H., Yaeshima, T., Iwatsuki, K., Kamei, A. and Abe, K. 2010. Antiobesity Effects of *Bifidobacterium breve* Strain B-3 Supplementation in a Mouse Model with High-Fat Diet-Induced Obesity. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 74: 1656–1661.
- Kootte, R.S., Levin, E., Salojärvi, J., Smits, L.P., Hartstra, A.V., Udayappan, S.D., Hermes, G., Bouter, K.E., Koopen, A.M., Holst, J.J., Knop, F.K., Blaak, E.E., Zhao, J., Smidt, H., Harms, A.C., Hankemeijer, T., Bergman, J.J.G.H.M., Romijn, H.A., Schaap, F.G., Olde Damink, S.W.M., Ackermans, M.T., Dallinga-Thie, G.M., Zoetendal, E., de Vos, W.M., Serlie, M.J., Stoes, E.S.G., Groen, A.K. and Nieuwdorp, M. 2017. Improvement of Insulin Sensitivity after Lean Donor Feces in Metabolic Syndrome Is Driven by Baseline Intestinal Microbiota Composition. *Cell Metabolism* 26: 611-619.e6.
- Kootte, R.S., Vrieze, A., Holleman, F., Dallinga-Thie, G.M., Zoetendal, E.G., de Vos, W.M., Groen, A.K., Hoekstra, J.B.L., Stoes, E.S. and Nieuwdorp, M. 2012. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 14: 112–120.
- Kotani, K., Nishida, M., Yamashita, S., Funahashi, T., Fujioka, S., Tokunaga, K., Ishikawa, K., Tarui, S. and Matsuzawa, Y. 1997. Two decades of annual medical examinations in Japanese obese children: Do obese children grow into obese adults? *International Journal of Obesity* 21: 912–921.
- Lagier, J.-C. and Raoult, D. 2016. Greffe de microbiote fécal et infections: Mise au point, perspectives. *Médecine/Sciences* 32: 991–997.
- Landman, C. and Quévrain, E. 2016. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *La Revue de Médecine Interne* 37: 418–423.
- Le Roy, T., Aron-Wisnewsky, J. and Clément, K. 2020. Le transfert de microbiote fécal : quel potentiel thérapeutique dans le traitement des maladies métaboliques? *Nutrition Clinique et Métabolisme* 34: 108–115.
- Lecerf, J.-M. 2015. Césarienne, allaitement, antibiotiques, microbiote et poids. *Correspondances en Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition* 5.
- Lee, K., Paek, K., Lee, H.Y., Park, J.H. and Lee, Y. 2007. Antiobesity effect of *trans*-10, *cis*-12-conjugated linoleic acid-producing *Lactobacillus plantarum* PL62 on diet-induced obese mice. *Journal of Applied Microbiology* 103: 1140–1146.
- Lee, P., Yacyshyn, B.R. and Yacyshyn, M.B. 2019. Gut microbiota and obesity: An opportunity to alter obesity through faecal microbiota transplant (FMT). *Diabetes, Obesity and Metabolism* 21: 479–490.

- Leibowitz, S.F., Dourmashkin, J.T., Chang, G.-Q., Hill, J.O., Gayles, E.C., Fried, S.K. and Wang, J. 2004. Acute high-fat diet paradigms link galanin to triglycerides and their transport and metabolism in muscle. *Brain Research* 1008: 168–178.
- Lemele, J. 2015. La modification du microbiote intestinal a-t-elle un avenir dans la prise en charge de l'obésité? *Revue Générale Microbiote* 190: 25–28.
- Ley, R.E., Backhed, F., Turnbaugh, P., Lozupone, C.A., Knight, R.D. and Gordon, J.I. 2005. Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 102: 11070–11075.
- Ley, R.E., Turnbaugh, P.J., Klein, S. and Gordon, J.I. 2006. Human gut microbes associated with obesity. *Nature* 444: 1022–1023.
- Li, Z., Maglione, M., Tu, W., Mojica, W., Arterburn, D., Shugarman, L.R., Hilton, L., Suttorp, M., Solomon, V., Shekelle, P.G. and Morton, S.C. 2005. Meta-Analysis: Pharmacologic Treatment of Obesity. *Annals of Internal Medicine* 142: 532.
- Lin, H.V., Frassetto, A., Kowalik Jr, E.J., Nawrocki, A.R., Lu, M.M., Kosinski, J.R., Hubert, J.A., Szeto, D., Yao, X., Forrest, G. and Marsh, D.J. 2012. Butyrate and Propionate Protect against Diet-Induced Obesity and Regulate Gut Hormones via Free Fatty Acid Receptor 3-Independent Mechanisms. *PLoS ONE* 7: e35240.
- Lloyd-Price, J., Abu-Ali, G. and Huttenhower, C. 2016. The healthy human microbiome. *Genome Medicine* 8: 51.
- Lu, M., PengYuan, Z. and JieLi, Y. 2013. Probiotics and traditional Chinese medicines for the improvement of obesity: research progress. *Zhongguo Weishengtaxixue Zazhi/Chinese Journal of Microecology* 233–237.
- Luo, J., Li, Y., Mai, Y., Gao, L., Ou, S., Wang, Y., Liu, L. and Peng, X. 2018. Flaxseed gum reduces body weight by regulating gut microbiota. *Journal of Functional Foods* 47: 136–142.
- Luo, Q. and OU-YANG, L.B. 2010. Anti-obesity effect of glycyrrhizin on obese rats and its mechanism[J]. *Central South Pharmacy*, 8: 204–208.
- Ma, L., Lengi, A.J., McGilliard, M.L., Bauman, D.E. and Corl, B.A. 2014. Short communication: Effect of trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid on activation of lipogenic transcription factors in bovine mammary epithelial cells. *Journal of Dairy Science* 97: 5001–5006.
- Macpherson, A.J. and Harris, N.L. 2004. Interactions between commensal intestinal bacteria and the immune system. *Nature Reviews Immunology* 4: 478–485.
- Manco, M., Putignani, L. and Bottazzo, G.F. 2010. Gut Microbiota, Lipopolysaccharides, and Innate Immunity in the Pathogenesis of Obesity and Cardiovascular Risk. *Endocrine Reviews* 31: 817–844.
- Marchesi, J. and Shanahan, F. 2007. The normal intestinal microbiota: *Current Opinion in Infectious Diseases* 20: 508–513.
- Marteau, P. 2012. Le microbiote intestinal en 20 questions. *John Libbey Eurotext*.
- Marteau, P. and Doré, J. 2017. Le microbiote intestinal. .

- Mazmanian, S.K., Liu, C.H., Tzianabos, A.O. and Kasper, D.L. 2005. An Immunomodulatory Molecule of Symbiotic Bacteria Directs Maturation of the Host Immune System. *Cell* 122: 107–118.
- Merabet, D.H. and Reguig, K.B. 2016. Prevalence of general and abdominal obesity on total population of Western Algeria (Province of Sidi Bel Abbes). *Public Health Res* 6: 149–156.
- MetaHIT consortium, Le Chatelier, E., Nielsen, T., Qin, J., Prifti, E., Hildebrand, F., Falony, G., Almeida, M., Arumugam, M., Batto, J.-M., Kennedy, S., Leonard, P., Li, J., Burgdorf, K., Grarup, N., Jørgensen, T., Brandslund, I., Nielsen, H.B., Juncker, A.S., Bertalan, M., Levenez, F., Pons, N., Rasmussen, S., Sunagawa, S., Tap, J., Tims, S., Zoetendal, E.G., Brunak, S., Clément, K., Doré, J., Kleerebezem, M., Kristiansen, K., Renault, P., Sicheritz-Ponten, T., de Vos, W.M., Zucker, J.-D., Raes, J., Hansen, T., Bork, P., Wang, J., Ehrlich, S.D. and Pedersen, O. 2013. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* 500: 541–546.
- Meyer, K.M., Mohammad, M., Ma, J., Chu, D., Haymond, M. and Aagaard, K. 2016. 66: Maternal diet alters the breast milk microbiome and microbial gene content. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 214: S47–S48.
- Meyer, K.M., Mohammad, M., Ma, J., Chu, D., Haymond, M. and Aagaard, K. 2016. 66: Maternal diet alters the breast milk microbiome and microbial gene content. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 214: S47–S48.
- Meyre, D. and Froguel, P. 2012. L'obésité dans les gènes. *Pour La Science* 421: 64–67.
- Mischke, M., Arora, T., Tims, S., Engels, E., Sommer, N., van Limpt, K., Baars, A., Oozeer, R., Oosting, A., Bäckhed, F. and Knol, J. 2018. Specific synbiotics in early life protect against diet-induced obesity in adult mice. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 20: 1408–1418.
- Moon, H.-S. 2014. Biological effects of conjugated linoleic acid on obesity-related cancers. *Chemico-Biological Interactions* 224: 189–195.
- Moreno-Navarrete, J.M., Serino, M., Blasco-Baque, V., Azalbert, V., Barton, R.H., Cardellini, M., Latorre, J., Ortega, F., Sabater-Masdeu, M., Burcelin, R., Dumas, M.-E., Ricart, W., Federici, M. and Fernández-Real, J.M. 2018. Gut Microbiota Interacts with Markers of Adipose Tissue Browning, Insulin Action and Plasma Acetate in Morbid Obesity. *Molecular Nutrition & Food Research* 62: 1700721.
- Nagase, H., Bray, G.A. and York, D.A. 1996. Effect of galanin and enterostatin on sympathetic nerve activity to interscapular brown adipose tissue. *Brain Research* 709: 44–50.
- Ndiaye, M.F. 2007. Obésité en Afrique : définitions et épidémiologie. *Journal Africain d'Hépatogastroentérologie* 1: 71–75.
- Nicolas, S. 2016. [Modulation de l'homéostasie glucidique par transfert de microbiote intestinal chez la souris conventionnelle. PhD. Thesis, Université Toulouse III-Paul Sabatier, France.
- Ogden, C.L. 2002. Prevalence and Trends in Overweight Among US Children and Adolescents, 1999-2000. *JAMA* 288: 1728.
- Ogden, C.L., Carroll, M.D. and Flegal, K.M. 2003. Epidemiologic trends in overweight and obesity. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 32: 741–760.
- Ogden, C.L., Carroll, M.D., Curtin, L.R., McDowell, M.A., Tabak, C.J. and Flegal, K.M. 2006. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *Jama* 295: 1549–1555.

- Ogden, C.L., Yanovski, S.Z., Carroll, M.D. and Flegal, K.M. 2007. The Epidemiology of Obesity. *Gastroenterology* 132: 2087–2102.
- Okumura, R. and Takeda, K. 2017. Roles of intestinal epithelial cells in the maintenance of gut homeostasis. *Experimental & Molecular Medicine* 49: e338–e338.
- OMS 2003. Obésité: prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale ; rapport d'une consultation de l'OMS ; [Consultation OMS sur l'Obésité, Genève, 3 - 5 juin 1997], Genève: Organisation Mondiale de la Santé. Genève, .
- OMS 2020. *Obésité et Surpoids*. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Oulamara, H., Allam, O., Tebbani, F. and Agli, A.-N. 2020. Prevalence of overweight and underweight in schoolchildren in Constantine, Algeria: comparison of four reference cut-off points for body mass index. *Eastern Mediterranean Health Journal* 26: 349–355.
- Oulamara, H., Frelut, M.L. and Agli, A. 2004. Prevalence of overweight and obesity in children at Constantine (Algeria) : Preliminary Data. 2.
- Paquot, N., DE FLINES, J. and RORIVE, M. 2012. L'obésité: un modèle d'interactions complexes entre génétique et environnement. *Revue Médicale de Liège* 67: 332–336.
- Parnell, J.A. and Reimer, R.A. 2009. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *The American Journal of Clinical Nutrition* 89: 1751–1759.
- Patel, R.M. and Denning, P.W. 2013. Therapeutic Use of Prebiotics, Probiotics, and Postbiotics to Prevent Necrotizing Enterocolitis. *Clinics in Perinatology* 40: 11–25.
- Patterson, E., Ryan, P.M., Cryan, J.F., Dinan, T.G., Ross, R.P., Fitzgerald, G.F. and Stanton, C. 2016. Gut microbiota, obesity and diabetes. *Postgraduate Medical Journal* 92: 286–300.
- Pekala, P.H., Kawakami, M., Angus, C.W., Lane, M.D. and Cerami, A. 1983. Selective inhibition of synthesis of enzymes for de novo fatty acid biosynthesis by an endotoxin-induced mediator from exudate cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 80: 2743–2747.
- Pettit, N.N., MacKenzie, E.L., Ridgway, J.P., Pursell, K., Ash, D., Patel, B. and Pho, M.T. 2020. Obesity is Associated with Increased Risk for Mortality Among Hospitalized Patients with COVID-19. *Obesity* 28: 1806–1810.
- PGDPS, P.L.D.G.D.E.D.L.P.D.L.S. 2019. Plan stratégique national multisectoriel de lutte intégrée contre les facteurs de risque des maladies non transmissibles. *Ministère de la sante, de la population et de la reforme hospitalière*, Algérie, 45 pp.
- Pigeyre, M., Yazdi, F.T., Kaur, Y. and Meyre, D. 2016. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. *Clinical Science* 130: 943–986.
- Popkin, B.M., Du, S., Green, W.D., Beck, M.A., Algaith, T., Herbst, C.H., Alsukait, R.F., Alluhidan, M., Alazemi, N. and Shekar, M. 2020. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obesity Reviews* 21.
- Posovszky, C. and Wabitsch, M. 2015. Regulation of Appetite, Satiating, and Body Weight by Enteroendocrine Cells. Part 2: Therapeutic Potential of Enteroendocrine Cells in the Treatment of Obesity. *Hormone Research in Paediatrics* 83: 11–18.

- Powell, T.M. and Khera, A. 2010. Therapeutic Approaches to Obesity. *Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine* 12: 381–395.
- Prins, J.B., Niesler, C.U., Winterford, C.M., Bright, N.A., Siddle, K., O’Rahill, S. and Cameron, D.P. 1997. Tumor necrosis factor- α induces apoptosis of human adipose cells. *Diabetes* 46: 1939–1944.
- Rastall, R.A. and Maitin, V. 2002. Prebiotics and synbiotics: towards the next generation. *Current Opinion in Biotechnology* 13: 490–496.
- Rath, C.M. and Dorrestein, P.C. 2012. The bacterial chemical repertoire mediates metabolic exchange within gut microbiomes. *Current Opinion in Microbiology* 15: 147–154.
- Rorive, M., Letiexhe, M.R., Scheen, A.J. and Ziegler, O. 2005. Obésité et diabète de type 2. *Rev Med Liege* 9.
- Roth, J., Qiang, X., Marbán, S.L., Redelt, H. and Lowell, B.C. 2004. The Obesity Pandemic: Where Have We Been and Where Are We Going? *Obesity Research* 12: 88S-101S.
- SCHEEN, A. and Giet, D. 2012. Role de l’environnement dans les maladies complexes: pollution atmosphérique et contaminants alimentaires. *Revue Médicale de Liège* 67: 226–33.
- Schönfeld, P. and Wojtczak, L. 2016. Short- and medium-chain fatty acids in energy metabolism: the cellular perspective. *Journal of Lipid Research* 57: 943–954.
- Scott, K.P., Gratz, S.W., Sheridan, P.O., Flint, H.J. and Duncan, S.H. 2013. The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacological Research* 69: 52–60.
- Semb, H., Peterson, J., Tavernier, J. and Olivecrona, T. 1987. Multiple effects of tumor necrosis factor on lipoprotein lipase in vivo. *Journal of Biological Chemistry* 262: 8390–8394.
- Shirouchi, B., Nagao, K., Umegatani, M., Shiraishi, A., Morita, Y., Kai, S., Yanagita, T., Ogawa, A., Kadooka, Y. and Sato, M. 2016. Probiotic *Lactobacillus gasseri* SBT2055 improves glucose tolerance and reduces body weight gain in rats by stimulating energy expenditure. *British Journal of Nutrition* 116: 451–458.
- Sibuyi, N.R.S., Moabelo, K.L., Meyer, M., Onani, M.O., Dube, A. and Madiehe, A.M. 2019. Nanotechnology advances towards development of targeted-treatment for obesity. *Journal of Nanobiotechnology* 17: 122.
- Simonyi G., Pados G., Medvegy M. and Bedros J.R. 2012. The pharmacological treatment of obesity: Past, present and future. *Orvosi Hetilap* 153: 363–373.
- Singh, R.K., Chang, H.-W., Yan, D., Lee, K.M., Ucmak, D., Wong, K., Abrouk, M., Farahnik, B., Nakamura, M., Zhu, T.H., Bhutani, T. and Liao, W. 2017. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of Translational Medicine* 15: 73.
- Smith, P.M., Howitt, M.R., Panikov, N., Michaud, M., Gallini, C.A., Bohlooly-Y, M., Glickman, J.N. and Garrett, W.S. 2013. The Microbial Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic Treg Cell Homeostasis. *Science* 341: 569–573.
- Smits, L.P., Kootte, R.S., Levin, E., Prodan, A., Fuentes, S., Zoetendal, E.G., Wang, Z., Levison, B.S., Cleophas, M.C.P., Kemper, E.M., Dallinga-Thie, G.M., Groen, A.K., Joosten, L.A.B., Netea, M.G., Strees, E.S.G., de Vos, W.M., Hazen, S.L. and Nieuwdorp, M. 2018. Effect of Vegan Fecal Microbiota Transplantation on Carnitine- and Choline-Derived

- Trimethylamine-N-Oxide Production and Vascular Inflammation in Patients With Metabolic Syndrome. *Journal of the American Heart Association* 7.
- Sobal, J., Rauschenbach, B.S. and Frongillo, E.A. 1992. Marital status, fatness and obesity. *Social Science & Medicine* 35: 915–923.
- Sui, Y., Zhao, H.L., Wong, V.C.W., Brown, N., Li, X.L., Kwan, A.K.L., Hui, H.L.W., Ziea, E.T.C. and Chan, J.C.N. 2012. A systematic review on use of Chinese medicine and acupuncture for treatment of obesity: Therapeutic effect of TCM on obesity. *Obesity Reviews* 13: 409–430.
- Sweeting, A.N. and Caterson, I.D. 2017. Approaches to obesity management: Obesity management. *Internal Medicine Journal* 47: 734–739.
- Sweeting, A.N., Hocking, S.L. and Markovic, T.P. 2015. Pharmacotherapy for the treatment of obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology* 418: 173–183.
- Takemura, N., Okubo, T. and Sonoyama, K. 2010. *Lactobacillus plantarum* strain No. 14 reduces adipocyte size in mice fed high-fat diet. *Experimental Biology and Medicine* 235: 849–856.
- Talimula, K.D., Mizéhoun-Adissoda, C., Padonou, G.R.S., Aguemon, B., Barikissou, G.D. and Ouendo, E.M. 2019. Facteurs associés à l'obésité au sein d'un groupe d'usagers du marché Dantokpa (Bénin). *Santé Publique* 31: 591.
- Théry, H. and Caron, P. 2019. Circulation, consommation mondiale des viandes et obésité : coïncidences ou co-incidences ? *Confins*.
- Thursby, E. and Juge, N. 2017. Introduction to the human gut microbiota. *The Biochemical Journal* 474: 1823–1836.
- Torgerson, J.S., Hauptman, J., Boldrin, M.N. and Sjöström, L. 2004. XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. A randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Clinical Diabetology* 95–104.
- Trokart, R., Demarche, S., SCHLEICH, F., Paquot, N. and Louis, R. 2017. Asthme et obésité. *Revue Médicale de Liege* 72: 241–245.
- Tsuboyama-Kasaoka, N., Takahashi, M., Tanemura, K., Kim, H.J., Tange, T., Okuyama, H., Kasai, M., Ikemoto, S. and Ezaki, O. 2000. Conjugated linoleic acid supplementation reduces adipose tissue by apoptosis and develops lipodystrophy in mice. *Diabetes* 49: 1534–1542.
- Turnbaugh, P.J., Ley, R.E., Mahowald, M.A., Magrini, V., Mardis, E.R. and Gordon, J.I. 2006. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 444: 1027–1031.
- Tzianabos, A.O., Russell, P.R., Onderdonk, A.B., Gibson, F.C., Cywes, C., Chan, M., Finberg, R.W. and Kasper, D.L. 1999. IL-2 mediates protection against abscess formation in an experimental model of sepsis. *J. Immunol* 893-897.
- Valdes, A.M., Walter, J., Segal, E. and Spector, T.D. 2018. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ* k2179.

- Vallianou, N., Stratigou, T., Christodoulatos, G.S., Tsigalou, C. and Dalamaga, M. 2020. Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, Postbiotics, and Obesity: Current Evidence, Controversies, and Perspectives. *Current Obesity Reports* 9: 179–192.
- Vrieze, A., de Groot, P.F., Kootte, R.S., Knaapen, M., van Nood, E. and Nieuwdorp, M. 2013. Fecal transplant: A safe and sustainable clinical therapy for restoring intestinal microbial balance in human disease? *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 27: 127–137.
- Vrieze, A., Van Nood, E., Holleman, F., Salojärvi, J., Kootte, R.S., Bartelsman, J.F.W.M., Dallinga-Thie, G.M., Ackermans, M.T., Serlie, M.J., Oozeer, R., Derrien, M., Druesne, A., Van Hylckama Vlieg, J.E.T., Bloks, V.W., Groen, A.K., Heilig, H.G.H.J., Zoetendal, E.G., Stroses, E.S., de Vos, W.M., Hoekstra, J.B.L. and Nieuwdorp, M. 2012. Transfer of Intestinal Microbiota From Lean Donors Increases Insulin Sensitivity in Individuals With Metabolic Syndrome. *Gastroenterology* 143: 913-916.e7.
- Vuksan, V., Jenkins, A.L., Brissette, C., Choleva, L., Jovanovski, E., Gibbs, A.L., Bazinet, R.P., Au-Yeung, F., Zurbau, A., Ho, H.V.T., Duvnjak, L., Sievenpiper, J.L., Josse, R.G. and Hanna, A. 2017. Salba-chia (*Salvia hispanica* L.) in the treatment of overweight and obese patients with type 2 diabetes: A double-blind randomized controlled trial. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 27: 138–146.
- Vyas, U. and Ranganathan, N. 2012. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics: Gut and Beyond. *Gastroenterology Research and Practice* 2012: 1–16.
- Walker, A.W., Ince, J., Duncan, S.H., Webster, L.M., Holtrop, G., Ze, X., Brown, D., Stares, M.D., Scott, P., Bergerat, A., Louis, P., McIntosh, F., Johnstone, A.M., Lobley, G.E., Parkhill, J. and Flint, H.J. 2011. Dominant and diet-responsive groups of bacteria within the human colonic microbiota. *The ISME Journal* 5: 220–230.
- Wang, J., Alexander, J.T., Zheng, P., Yu, H.J., Dourmashkin, J. and Leibowitz, S.F. 1998. Behavioral and endocrine traits of obesity-prone and obesity-resistant rats on macronutrient diets. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 274: E1057–E1066.
- Wiertsema, S.P., van Bergenhenegouwen, J., Garssen, J. and Knippels, L.M.J. 2021. The Interplay between the Gut Microbiome and the Immune System in the Context of Infectious Diseases throughout Life and the Role of Nutrition in Optimizing Treatment Strategies. *Nutrients* 13: 886.
- Wu, H.-J. and Wu, E. 2012. The role of gut microbiota in immune homeostasis and autoimmunity. *Gut Microbes* 3: 4–14.
- Wu, J., Wang, K., Wang, X., Pang, Y. and Jiang, C. 2021. The role of the gut microbiome and its metabolites in metabolic diseases. *Protein & Cell* 12: 360–373.
- Wueest, S., Rapold, R.A., Schumann, D.M., Rytka, J.M., Schildknecht, A., Nov, O., Chervonsky, A.V., Rudich, A., Schoenle, E.J., Donath, M.Y. and Konrad, D. 2010. Deletion of Fas in adipocytes relieves adipose tissue inflammation and hepatic manifestations of obesity in mice. *Journal of Clinical Investigation* 120: 191–202.
- Xiao, L., Ding, G., Ding, Y., Deng, C., Ze, X., Chen, L., Zhang, Y., Song, L., Yan, H., Liu, F. and Ben, X. 2017. Effect of probiotics on digestibility and immunity in infants: A study protocol for a randomized controlled trial. *Medicine* 96: e5953.
- Yang, J., Hu, J. and Zhu, C. 2021. Obesity aggravates COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Medical Virology* 93: 257–261.

- Yatsunenکو, T., Rey, F.E., Manary, M.J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M.G., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Baldassano, R.N., Anokhin, A.P., Heath, A.C., Warner, B., Reeder, J., Kuczynski, J., Caporaso, J.G., Lozupone, C.A., Lauber, C., Clemente, J.C., Knights, D., Knight, R. and Gordon, J.I. 2012. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 486: 222–227.
- Yoo, J., Groer, M., Dutra, S., Sarkar, A. and McSkimming, D. 2020. Gut Microbiota and Immune System Interactions. *Microorganisms* 8: 1587.
- Yusuf, S., Hawken, S., Ôunpuu, S., Bautista, L., Franzosi, M.G., Commerford, P., Lang, C.C., Rumboldt, Z., Onen, C.L., Lisheng, L., Tanomsup, S., Wangai, P., Razak, F., Sharma, A.M. and Anand, S.S. 2005. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27 000 participants from 52 countries: a case-control study. *The Lancet* 366: 1640–1649.
- Zhai, Q., Wang, G., Zhao, J., Liu, X., Tian, F., Zhang, H. and Chen, W. 2013. Protective Effects of *Lactobacillus plantarum* CCFM8610 against Acute Cadmium Toxicity in Mice. *Applied and Environmental Microbiology* 79: 1508–1515.
- Zhang, W.-L., Zhu, L. and Jiang, J.-G. 2014. Active ingredients from natural botanicals in the treatment of obesity: Chinese medicine in the treatment of obesity. *Obesity Reviews* 15: 957–967.
- Zhang, X., Zhang, M., Zhao, Z., Huang, Z., Deng, Q., Li, Y., Pan, A., Li, C., Chen, Z., Zhou, M., Yu, C., Stein, A., Jia, P. and Wang, L. 2020. Obesogenic environmental factors of adult obesity in China: a nationally representative cross-sectional study. *Environmental Research Letters* 15: 044009.
- Zheng, D., Liwinski, T. and Elinav, E. 2020. Interaction between microbiota and immunity in health and disease. *Cell Research* 30: 492–506.
- Zhu, J., Shen, L., Lin, X., Hong, Y. and Feng, Y. 2017. Clinical Research on Traditional Chinese Medicine compounds and their preparations for Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 96: 854–864.

Résumé

L'incidence croissante de l'obésité et de ses complications est un enjeu mondial de santé publique. Elle résulte d'une interaction de facteurs environnementaux, comportementaux, psychosociaux et génétiques. Depuis quelques années, il est souvent évoquée l'implication de facteurs comme le microbiote intestinal ; qui possède une composition riche et diversifiée en microorganisme bénéfique pour l'hôte ; jouant un rôle dans le contrôle de la balance énergétique et de l'inflammation de bas grade. Une dysbiose au niveau du microbiote peut engendrer une importante augmentation de la population bactérienne nocive ainsi qu'une diminution en termes de richesse en bactérie bénéfiques. La mise en évidence de la relation entre cette perturbation de la diversité microbienne dans la physiopathologie de l'obésité se révèle clairement. Pour la prise en charge de l'obésité, en plus des traitements conventionnels connus, différentes stratégies thérapeutiques ont été évoqué tels que les probiotiques, prébiotiques, symbiotiques, postbiotiques et la transplantation fécale, semblent avoir des effets bénéfiques sur la perte de poids via leur implication dans la modulation du microbiote intestinal.

Mots clés : Microbiote intestinal, obésité, dysbiose, physiopathologie, stratégies thérapeutiques.

Abstract

The increasing incidence of obesity and its complications is a global public health issue. It results from an interaction of environmental, behavioral, psychosocial and genetic factors. In recent years, it has been mentioned involvement of factors such as the gut microbiota, which has a rich and diverse composition of microorganisms beneficial to the host, plays a role in the control of energy balance and low-grade inflammation. A dysbiosis at the level of the microbiota can generate an important increase of the harmful bacterial population as well as a diminution in terms of richness in beneficial bacteria. The evidence of the relation between these disturbances of the microbial diversity in obesity physiopathology is clearly revealed. For the management of obesity, in addition to conventional treatments known, different therapeutic strategies have been evoked such as probiotics, prebiotics, symbiotics, postbiotics, and fecal transplantation seem to have beneficial effects on weight loss via their involvement in the modulation of the gut microbiota.

Keyword: Intestinal microbiota, obesity, dysbiosis, physiopathology, therapeutic strategies.

ملخص

بعد تزايد معدلات الإصابة بالسمنة ومضاعفاتها من قضايا الصحة العامة العالمية. إنه ناتج عن تفاعل العوامل البيئية والسلوكية والنفسية الاجتماعية والوراثية، في السنوات الأخيرة ، لعبت مشاركة عوامل مثل الجراثيم المعوية ، التي تحتوي على تركيبة غنية ومتنوعة من الكائنات الحية الدقيقة المفيدة للمضيف ، دورًا في التحكم من توازن الطاقة والتهاب الدرجة المنخفضة . يمكن أن يتسبب دسباقتريوسيس في الكائنات الحية الدقيقة في زيادة كبيرة في عدد البكتيريا الضارة وكذلك انخفاض من حيث الثراء في البكتيريا المفيد. إثبات العلاقة بين هذا الاضطراب في التنوع الميكروبي في الفيزيولوجيا المرضية للسمنة يكشف لإدارة السمنة ، بالإضافة إلى العلاجات التقليدية المعروفة ، تم ذكر استراتيجيات علاجية مختلفة مثل البروبيوتيك ، بوستيبوتيك ، البريبايوتكس ، التكافؤ ، وزرع البراز يبدو أن لها آثار مفيدة على فقدان الوزن من خلال مشاركتها في تعديل الجراثيم المعوية.

الكلمات المفتاحية: دسباقتريوسيس، السمنة، الجراثيم المعوية، الفيزيولوجيا المرضية، الاستراتيجيات العلاجية.