



RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE



MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR  
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITÉ DE TLEMCEM

FACULTÉ DES SCIENCES DE LA NATURE  
ET DE LA VIE SCIENCES DE LA TERRE ET DE L'UNIVERS

DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

LABORATOIRE DE MICROBIOLOGIE APPLIQUÉE A L'AGROALIMENTAIRE, AU  
BIOMÉDICAL ET A L'ENVIRONNEMENT « LAMAABE »

## THÈSE

Présentée par :

**Mme ZERAOULIA Manel**

En vue de l'obtention du Diplôme de Doctorat

Filière : Sciences biologiques

Option : Microbiologie appliquée

## Thème

**Étude de la diversité bactérienne du microbiote oral chez les femmes  
adultes obèses algériennes**

Soutenue publiquement, le 02/06/2026, devant le jury composé de :

|                              |                   |                               |                              |
|------------------------------|-------------------|-------------------------------|------------------------------|
| <b>M. Bendahou M.</b>        | <b>Professeur</b> | <b>Président</b>              | <b>Université de Tlemcen</b> |
| <b>M. Sebahia M.</b>         | <b>Professeur</b> | <b>Examineur</b>              | <b>Université de Chlef</b>   |
| <b>M. Mesli A.</b>           | <b>MCA/HU</b>     | <b>Examineur</b>              | <b>Université de Tlemcen</b> |
| <b>Mme KLOUCHE-KHELIL N.</b> | <b>Professeur</b> | <b>Directrice de thèse</b>    | <b>Université de Tlemcen</b> |
| <b>Mme OULED-HADDAR H.</b>   | <b>Professeur</b> | <b>Co-Directrice de thèse</b> | <b>Université de Jijel</b>   |

**Année universitaire : 2025-2026**

### **À mon père,**

Pilier de ma vie, merci pour ta présence constante, ton soutien indéfectible et ta confiance inestimable.

### **À ma mère,**

La lumière de ma vie, mon refuge et ma force. Ton amour inconditionnel, ta patience infinie et tes prières ont illuminé mon chemin et m'ont donné le courage d'accomplir ce travail. Tu as toujours cru en moi et m'as encouragée à aller de l'avant, même dans les moments les plus difficiles.

### **À mon époux,**

Mon soutien le plus précieux, merci pour ta patience, ta compréhension, ton écoute et tes encouragements constants. Ton amour et ta présence à mes côtés ont été une force essentielle tout au long de ce parcours.

### **À mes deux chers fils,**

Ma plus belle source de bonheur et de motivation. Vos sourires, votre amour et votre innocence m'ont donné la force de persévérer et de ne jamais abandonner. Ce travail est aussi le vôtre.

## Remerciements

---

Avant tout, je rends grâce à **Allah, le Tout-Puissant**, qui m'a accordé la force, la patience et le courage nécessaires pour mener à terme ce travail.

J'adresse mes plus vifs remerciements à **Madame KLOUCHE KHELIL Nihel, Professeur à l'Université de Tlemcen**, pour m'avoir fait l'honneur d'assurer la direction de cette thèse et de m'avoir accueillie au sein de l'équipe de recherche « **Extrêmophiles** » du laboratoire Microbiologie Appliquée à l'Agroalimentaire, au Biomédical et l'Environnement « LAMAABE ». Je la remercie pour la rigueur de son encadrement, sa disponibilité, ses conseils précieux et son soutien indéfectible tout au long de ce travail. Je lui exprime ma profonde gratitude et mes sentiments de respect les plus distingués.

J'exprime ma profonde et sincère reconnaissance à **Madame OULED-HADDAR Houria, Professeure à l'Université de Jijel**, co-directrice de cette thèse, pour sa disponibilité exceptionnelle, son écoute attentive et son soutien constant tout au long de ce travail. Je la remercie vivement pour son accompagnement scientifique rigoureux, ses conseils précieux, ses encouragements permanents et l'aide inestimable qu'elle m'a apportée à chaque étape de la réalisation de cette thèse. Sa bienveillance, son engagement et son sens du partage ont été d'un apport déterminant à l'aboutissement de ce travail. Qu'elle trouve ici l'expression de ma profonde gratitude, de mon respect et de ma reconnaissance les plus sincères.

Il m'est particulièrement agréable d'exprimer ma profonde reconnaissance à **Monsieur BENDAHOU Mourad, Professeur à l'Université de Tlemcen**, pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Je tiens également à exprimer ma profonde gratitude aux **membres du jury**, et tout particulièrement à **Monsieur Sebahia Mohammed, Professeur à l'Université de Chlef**, et **Monsieur Mesli Amine, Maître de conférence au Centre Hospitalo-Universitaire de Tlemcen**, pour l'honneur qu'ils m'ont fait

## Remerciements

---

en acceptant d'examiner et de discuter ce travail, et pour les conseils et les observations constructives qu'ils voudront bien apporter.

Mes remerciements vont aussi à l'ensemble des membres du laboratoire « LAMAABE », pour leur aide technique, leur disponibilité et l'environnement scientifique favorable qu'ils ont su créer.

J'adresse également mes sincères remerciements à l'ensemble des femmes volontaires pour leur précieuse participation à cette étude.

Je tiens à rendre un hommage particulier à Monsieur BENKALFAT M., Professeur en chirurgie générale, pour nous avoir chaleureusement accueillies et intégrées au sein de son laboratoire (Laboratoire de Chirurgie Expérimentale, Université de Tlemcen) et pour avoir généreusement mis à notre disposition l'ensemble des équipements nécessaires à la réalisation de ce travail.

J'adresse mes sincères remerciements à mon cher frère et à mes chères sœurs, pour leur affection, leur présence et leurs encouragements constants. Mes remerciements vont également à ma belle-famille, pour son soutien, sa bienveillance et sa compréhension tout au long de ce parcours.

Je remercie chaleureusement mes amies pour leur soutien moral, leur écoute et leur amitié, et je tiens tout particulièrement à adresser une mention spéciale à mon amie de toujours, Nour El Houda dont le soutien a été inestimable tout au long de ce parcours.

## Résumé

---

L'augmentation mondiale de la prévalence de l'obésité a suscité un intérêt croissant pour le rôle du microbiote oral dans cette pathologie. Bien que des différences de composition du microbiote oral entre les individus obèses et les normopondéraux aient été rapportées dans diverses populations, aucune donnée n'était disponible concernant la population algérienne. Cette thèse visait ainsi à caractériser et comparer le microbiote oral de femmes adultes algériennes obèses et de poids normal. Un objectif secondaire consistait à évaluer l'impact du mode de vie, du statut socio-économique et de la santé bucco-dentaire sur l'obésité.

Les participantes ont rempli une fiche clinique et ont été examinées cliniquement. Des échantillons de salives ont été recueillis à partir de 30 femmes obèses ayant un IMC  $\geq 30$  et 30 femmes normo-pondérées ayant un IMC compris entre 18 et 24. Le séquençage à haut débit de la région V3-V4 du gène 16S de l'ARNr en utilisant le système Illumina Novaseq 6000 a été effectué. Les données de la fiche clinique ont été évaluées par les tests statistiques Chi-deux ( $\chi^2$ ) et t de Student.

Au total, 15 embranchements, 21 classes, 39 ordres, 65 familles, 147 genres et 188 espèces ont été identifiés. Les genres prédominants étaient *Streptococcus*, Prevotellaceae non identifiés, *Rothia*, *Pseudomonas*, *Porphyromonas*, *Granulicatella*, *Haemophilus*, *Atopobium* et *Gemella*. Les espèces prédominantes étaient, *Prevotella melaninogenica*, *Pseudomonas azotoformans*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Prevotella histicola*, *Rothia mucilaginosa*, *Prevotella salivae*, *Chryseobacterium balustinum*, *Actinomyces graevenitzii*, *Prevotella pallens* et *Solobacterium moorei*. La diversité alpha a révélé une tendance à une richesse plus élevée et une diversité réduite dans le groupe obèse. Une forte abondance de *Streptococcus mutans* et *Streptococcus sobrinus* a été observée chez les femmes obèses. *Lactobacillus amylovorus*, *Lactobacillus reuteri* et *Lactobacillus salivarius*, *Capnocytophaga sputigena*, *Capnocytophaga gingivalis*, *Leptotrichia goodfellowii* et *Streptococcus massiliensis* ont affiché des fréquences plus élevées chez les femmes normo-pondérées. Des proportions similaires de *Haemophilus parainfluenzae* et *Rothia mucilaginosa* ont été observées dans le groupe obèse et témoin. Notre population d'étude a révélé des différences statistiquement significatives ( $P < 0,05$ ) entre l'obésité et plusieurs facteurs, notamment le statut socio-économique faible, le faible niveau d'activité physique, la fréquence élevée des repas, le grignotage fréquent, la perception de l'halitose ainsi que la faible fréquence de brossage des dents. Les indices bucco-dentaires ont présenté également des scores significativement plus élevés au sein du groupe obèse.

Il s'agit de la première étude rapportant la diversité du microbiote salivaire chez des femmes algériennes adultes, l'analyse comparative du microbiote salivaire entre le groupe obèse et normo-pondéré suggère des variations marquées dans la diversité et la structure bactérienne. Le mode de vie, le statut socio-économique et de la santé bucco-dentaire impactent significativement sur l'obésité.

**Mots clés :** Microbiote salivaire, Obésité, Séquençage 16S, Diversité bactérienne, Santé bucco-dentaire, Femmes adultes algériennes.

## Abstract

---

The global rise in obesity prevalence has generated increasing interest in the potential role of the oral microbiota in this condition. Although differences in oral microbiota composition between obese and normal-weight individuals have been reported in various populations, no data were available for the Algerian population. Therefore, this thesis aimed to characterize and compare the oral microbiota of obese and normal-weight Algerian adult women. A secondary objective was to evaluate the impact of lifestyle, socioeconomic status, and oral health on obesity.

Participants completed a clinical form and were clinically examined. Saliva samples were gathered from 30 obese women with a BMI  $\geq 30$  and 30 normal-weight women with a BMI between 18 and 24. High-throughput sequencing of the V3–V4 region of the 16S rRNA gene was performed using the Illumina NovaSeq 6000 system. Data from the clinical form were analyzed using Chi-square ( $\chi^2$ ) and Student's t-tests.

A total of 15 phyla, 21 classes, 39 orders, 65 families, 147 genera, and 188 species were identified. The predominant genera were *Streptococcus*, unidentified *Prevotellaceae*, *Rothia*, *Pseudomonas*, *Porphyromonas*, *Granulicatella*, *Haemophilus*, *Atopobium*, and *Gemella*. The predominant species were *Prevotella melaninogenica*, *Pseudomonas azotoformans*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Prevotella histicola*, *Rothia mucilaginosa*, *Prevotella salivae*, *Chryseobacterium balustinum*, *Actinomyces graevenitzii*, *Prevotella pallens*, and *Solobacterium moorei*. Alpha diversity analysis revealed a trend toward higher richness but reduced diversity in the obese group. A high abundance of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* was observed in obese women. *Lactobacillus amylovorus*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus salivarius*, *Capnocytophaga sputigena*, *Capnocytophaga gingivalis*, *Leptotrichia goodfellowii*, and *Streptococcus massiliensis* showed higher frequencies in normal-weight women. Similar proportions of *Haemophilus parainfluenzae* and *Rothia mucilaginosa* were found in both obese and control groups. Our study population revealed statistically significant differences ( $P < 0.05$ ) between obesity and several factors, including low socioeconomic status, low physical activity, high meal frequency, frequent snacking, perception of halitosis, and low tooth brushing frequency. Oral health indices also showed significantly higher scores in the obese group.

This is the first study reporting the diversity of the salivary microbiome among adult Algerian women. Comparative analysis of the salivary microbiota between obese and normal-weight groups suggests marked variations in bacterial diversity and structure. Lifestyle, socioeconomic status, and oral health significantly impact obesity.

**Keywords:** Salivary microbiota, Obesity, 16S Sequencing, Bacterial diversity, Oral health, Adult Algerian women.

أدى الارتفاع العالمي المستمر في معدل انتشار السمنة إلى زيادة الاهتمام بالدور المحتمل للميكروبيوم الفموي في هذه الحالة المرضية. وعلى الرغم من أن الدراسات الميتاجينومية التي أجريت في مختلف المجموعات السكانية قد أظهرت وجود اختلافات في تركيب الميكروبيوم الفموي بين الأفراد المصابين بالسمنة والأفراد ذوي الوزن الطبيعي، إلا أنه لم تكن هناك أي بيانات متاحة بشأن السكان الجزائريين. وعليه، هدفت هذه الأطروحة إلى توصيف ومقارنة تركيب الميكروبيوم الفموي لدى النساء الجزائريات البالغات المصابات بالسمنة ولدى النساء ذوات الوزن الطبيعي. كما تمثل هدف ثانوي للدراسة في تقييم تأثير نمط الحياة، والوضع الاجتماعي والاقتصادي، وصحة الفم والأسنان على السمنة.

قامت المشاركات بملء استمارة سريرية وتم فحصهن سريريًا. تم جمع عينات من اللعاب من 30 امرأة بدينة ذات مؤشر كتلة جسم  $\leq 30$  و 30 امرأة ذات وزن طبيعي بمؤشر كتلة جسم يتراوح بين 18 و 24. تم إجراء تسلسل عالي الإنتاجية لمنطقة V3-V4 من جين ARNr 16S باستخدام نظام Illumina NovaSeq 6000. تم تحليل بيانات الاستمارة السريرية باستخدام اختبار كاي تربيع ( $\chi^2$ ) واختبار "t".

تم تحديد مجموع 15 شعبة، 21 طائفة، 39 رتبة، 65 عائلة، 147 جنسًا، و 188 نوعًا. كانت الأجناس السائدة هي *Streptococcus*، *Prevotellaceae* غير المحددة، *Rothia*، *Pseudomonas*، *Porphyromonas*، *Granulicatella*، *Haemophilus*، *Gemella* و *Atopobium*. أما الأنواع السائدة فكانت *Prevotella*، *Haemophilus parainfluenzae*، *Pseudomonas azotoformans*، *melaninogenica*، *Chryseobacterium balustinum*، *Prevotella salivae*، *Rothia mucilaginosa*، *histicola*، *Actinomyces graevenitzii*، *Prevotella pallens* و *Solobacterium moorei*. أظهرت تحليلات التنوع ألفا إلى زيادة الثراء البكتيري ولكن بانخفاض في التنوع لدى مجموعة البدينات. لوحظت وفرة عالية من *Streptococcus mutans* و *Streptococcus sobrinus* لدى النساء البدينات. أما *Lactobacillus amylovorus*، *Lactobacillus*، *Capnocytophaga gingivalis*، *Capnocytophaga sputigena*، *Lactobacillus salivarius*، *reuteri* و *Leptotrichia goodfellowii* فقد أظهرت نسبًا أعلى لدى النساء ذوات الوزن الطبيعي. تمت ملاحظة نسب متشابهة من *Haemophilus parainfluenzae* و *Rothia mucilaginosa* في كل من المجموعتين البدينة والضابطة. كشفت نتائج الدراسة عن فروق ذات دلالة إحصائية ( $P < 0.05$ ) بين السمنة وعدة عوامل، من بينها انخفاض المستوى الاجتماعي الاقتصادي، انخفاض النشاط البدني، كثرة عدد الوجبات، تناول الوجبات الخفيفة المتكرر، الإحساس برائحة الفم الكريهة، وانخفاض معدل تنظيف الأسنان. كما أظهرت مؤشرات صحة الفم والأسنان قيمًا أعلى بشكل ملحوظ لدى المجموعة البدينة.

تُعد هذه الدراسة الأولى من نوعها التي تُبلغ عن تنوع الميكروبيوم اللعابي لدى النساء الجزائريات البالغات. وتشير التحليلات المقارنة للميكروبيوم اللعابي بين المجموعتين البدينة وذات الوزن الطبيعي إلى وجود اختلافات واضحة في التنوع والتركيب البكتيري. كما أن نمط الحياة والوضع الاجتماعي والاقتصادي وصحة الفم والأسنان تؤثر بشكل ملحوظ على السمنة.

**كلمات مفتاحية:** الميكروبيوم اللعابي، السمنة، تسلسل جين 16S، التنوع البكتيري، صحة الفم والأسنان، النساء الجزائريات البالغات.

## Table des matières

---

|                                                                                     |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| <b>Dédicaces</b> .....                                                              | i    |
| <b>Remerciements</b> .....                                                          | iii  |
| <b>Résumé</b> .....                                                                 | iv   |
| <b>Abstract</b> .....                                                               | v    |
| <b>ملخص</b> .....                                                                   | vi   |
| <b>Table des matières</b> .....                                                     | vii  |
| <b>Liste des tableaux</b> .....                                                     | x    |
| <b>Liste des figures</b> .....                                                      | xi   |
| <b>Liste des abréviations</b> .....                                                 | xiii |
| <b>Introduction générale</b> .....                                                  | 1    |
| <b>Chapitre I - Synthèse bibliographique</b> .....                                  | 3    |
| 1. Obésité : d'une épidémie mondiale à une maladie chronique multifactorielle ..... | 3    |
| 1.1. Définition de l'obésité .....                                                  | 3    |
| 1.2. Phénotypes de l'obésité et comorbidités .....                                  | 3    |
| 1.3. Diagnostic de l'obésité .....                                                  | 3    |
| 1.4. Aspects épidémiologiques de l'obésité .....                                    | 5    |
| 1.5. Obésité : Une maladie du tissu adipeux .....                                   | 7    |
| 1.6. Prise en charge de l'obésité .....                                             | 15   |
| 1.7. Microbiote intestinal et obésité .....                                         | 18   |
| 2. Microbiote oral .....                                                            | 21   |
| 2.1. Définition du microbiote et microbiome .....                                   | 21   |
| 2.2. Description du microbiote oral .....                                           | 21   |
| 2.3. Divers habitats écologiques du microbiote oral .....                           | 22   |
| 2.4. Facteurs influençant le microbiote oral .....                                  | 22   |
| 2.5. Acquisition du microbiote oral .....                                           | 22   |

## Table des matières

---

|                                                                                  |           |
|----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.6. Composition du microbiote oral .....                                        | 23        |
| 2.7. Exploration du microbiote oral .....                                        | 26        |
| 2.8. Salive et microbiote salivaire.....                                         | 29        |
| 2.9. Communication bidirectionnelle : microbiote oral-microbiote intestinal..... | 30        |
| 2.10. Homéostasie du microbiote oral : Eubiose .....                             | 31        |
| 2.11. Déséquilibre du microbiote oral : Dysbiose.....                            | 31        |
| 3. Microbiote oral et obésité : un domaine de recherche émergent.....            | 35        |
| 3.1. Pathologies orales et obésité .....                                         | 36        |
| 3.2. Microbiote oral et signatures associées à l'obésité .....                   | 37        |
| 3.3. Mécanismes potentiels liant le microbiote oral et l'obésité.....            | 42        |
| <b>Chapitre II - Matériel et Méthodes.....</b>                                   | <b>44</b> |
| 1. Contexte scientifique .....                                                   | 44        |
| 2. Objectif de l'étude .....                                                     | 44        |
| 2.1. Objectifs spécifiques .....                                                 | 44        |
| 3. Hypothèses de recherche .....                                                 | 44        |
| 4. Méthodologie de recherche.....                                                | 45        |
| 4.1. Conception de l'étude .....                                                 | 45        |
| 4.2. Période et lieu d'étude .....                                               | 45        |
| 4.3. Considération éthique .....                                                 | 45        |
| 4.4. Population de l'étude .....                                                 | 45        |
| 4.5. Critères d'inclusion et d'exclusion .....                                   | 46        |
| 4.6. Collecte des informations - variables et mesure des données.....            | 46        |
| 4.7. Workflow expérimental - collecte et analyse des échantillons.....           | 48        |
| <b>Chapitre III - Résultats et interprétations .....</b>                         | <b>61</b> |
| 1. Analyse des données issues de la fiche clinique .....                         | 61        |
| 1.1. Description de la population de l'étude .....                               | 61        |

## Table des matières

---

|                                                                                            |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 1.2. Répartition de la population en fonction du statut socio-économique.....              | 61  |
| 1.3. Répartition de la population en fonction de l'activité physique .....                 | 63  |
| 1.4. Répartition de la population en fonction de la fréquence des repas .....              | 64  |
| 1.5. Répartition de la population en fonction du grignotage.....                           | 65  |
| 1.6. Répartition de la population en fonction de la perception de l'halitose .....         | 64  |
| 1.7. Répartition de la population en fonction de la fréquence du brossage des dents .....  | 67  |
| 1.8. Répartition de la population en fonction de l'indice CAOD .....                       | 69  |
| 1.9. Répartition de la population en fonction de l'indice de plaque et l'indice gingival . | 70  |
| 2. Analyse des résultats du séquençage du gène 16S .....                                   | 73  |
| 2.1. Données du séquençage, prétraitement et assignation taxonomique .....                 | 73  |
| 2.2. Analyse de la diversité alpha .....                                                   | 76  |
| 2.3. Analyse de la diversité bêta .....                                                    | 81  |
| 2.4. Analyse de la composition du microbiote oral .....                                    | 84  |
| 3. Discussion Générale .....                                                               | 106 |
| <b>Conclusion générale</b> .....                                                           | 116 |
| <b>Références bibliographiques</b> .....                                                   | 119 |
| <b>Annexes</b> .....                                                                       | 138 |

## Liste des tableaux

---

|                                                                                              |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tableau I.1. Principales adipokines associées à l'obésité.....                               | 11  |
| Tableau I.2. Exemples de médicaments approuvés de l'obésité.....                             | 16  |
| Tableau I.3. Plateformes de séquençage de nouvelle génération.....                           | 28  |
| Tableau I.4. Microbiote oral et maladies extra-oraes .....                                   | 34  |
| Tableau I.5. Tableau récapitulatif des études sur le microbiote oral et l'obésité.....       | 38  |
| Tableau II.1. Caractéristiques techniques de séquençage Illumina NovaSeq 6000.....           | 53  |
| Tableau II.2. Indices de la diversité alpha .....                                            | 58  |
| Tableau III.1. Paramètres anthropométriques de la population. ....                           | 61  |
| Tableau III.2. Statistiques de prétraitement et contrôle de qualité des données brutes ..... | 73  |
| Tableau III.3. Indices de la diversité alpha .....                                           | 77  |
| Tableau III.4. Fréquence (%) de quelques espèces moins fréquentes .....                      | 101 |

## Liste des figures

---

|                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure I.1. Eléments constitutants de tissu adipeux .....                                   | 9  |
| Figure I.2. Expansion hypertrophique et hyperplasique du tissu adipeux .....                | 12 |
| Figure I.3. Tissu adipeux et maladies cardio-métaboliques : mécanismes d'association ..     | 15 |
| Figure I.4. Principaux types de chirurgie bariatrique .....                                 | 18 |
| Figure I.5. Évolution du microbiote tout au long de la vie .....                            | 23 |
| Figure I.6. Composition bactérienne de la cavité buccale .....                              | 25 |
| Figure I.7. Diversité alpha et bêta .....                                                   | 29 |
| Figure I.8. Voies physiopathologiques impliquées dans la translocation bactérienne .....    | 34 |
| Figure I.9. Rôle potentiel du microbiote oral dans l'obésité .....                          | 43 |
| Figure II.1. Flux de travail : de la préparation des échantillons aux données finales ..... | 48 |
| Figure II.2. Organisation des pools d'échantillons salivaires .....                         | 49 |
| Figure II.3. Organisation des régions hypervariables du gène de l'ARNr 16S .....            | 51 |
| Figure II.4. Flux de travail Qubit .....                                                    | 52 |
| Figure II.5. Système NovaSeq 6000 .....                                                     | 53 |
| Figure II.6. Approche du séquençage par synthèse (SBS) .....                                | 55 |
| Figure II.7. Etapes du flux de traitement bio-informatique des données .....                | 56 |
| Figure III.1. Répartition de la population en fonction du statut socio-économique .....     | 62 |
| Figure III.2. Répartition de la population en fonction de l'activité physique .....         | 63 |
| Figure III.3. Répartition de la population en fonction de la fréquence des repas .....      | 64 |
| Figure III.4. Répartition de la population en fonction du grignotage .....                  | 66 |
| Figure III.5. Répartition de la population en fonction de la perception de l'halitose ..... | 67 |
| Figure III.6. Répartition de la population en fonction de la fréquence du brossage .....    | 68 |
| Figure III.7. Répartition de la population en fonction de l'indice CAOD .....               | 69 |
| Figure III.8. Répartition de la population en fonction de l'indice de plaque .....          | 71 |

## Liste des figures

---

|                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure III.9. Répartition de la population en fonction de l'indice gingival ..... | 71 |
| Figure III.10. Résumé du nombre de séquences (tags) et des OTUs .....             | 74 |
| Figure III.11. Résumé d'assignation taxonomique par niveaux hiérarchiques.....    | 75 |
| Figure III.12. Courbes de raréfaction des différents groupes .....                | 76 |
| Figure III.13. Box plot des indices de la richesse spécifique.....                | 78 |
| Figure III.14. Box plot des indices de la diversité .....                         | 79 |
| Figure III.15. Box plot de l'indice Good's coverage .....                         | 79 |
| Figure III.16. Box plot de l'indice Phylogenetic Diversity whole tree.....        | 80 |
| Figure III.17. Heatmap de la diversité bêta.....                                  | 81 |
| Figure III.18. Dendrogrammes du regroupement UPGMA.....                           | 82 |
| Figure III.19. Diagramme en fleur et diagramme de Venn basés sur OTUs .....       | 84 |
| Figure III.20. Distribution des dix embranchements les plus abondants .....       | 85 |
| Figure III.21. Distribution des dix classes les plus abondantes .....             | 87 |
| Figure III.22. Distribution des dix ordres les plus abondants .....               | 89 |
| Figure III.23. Distribution des dix familles les plus abondantes .....            | 90 |
| Figure III.24. Distribution des dix genres les plus abondants.....                | 92 |
| Figure III.25. Distribution des dix espèces les plus abondantes .....             | 95 |

## Liste des abréviations

---

ADN : Acide désoxyribonucléique

ACE : Abundance-based Coverage Estimator

AGL : Acides Gras Libres

ARNr : Acide ribonucléique ribosomique

CAOD : Dent Cariée, Absente, Obturée

CRP : Protein C- Reactive

CTAB/SDS : Cetyltrimethylammonium bromide/ Sodium dodecyl sulfate

dNTP : Désoxyribonucléotides triphosphate

EDTA : Ethylène Diamine Tétra Acétique

FIAF : Fasting Induced Adipose Factor

G3P : Glycérol-3-Phosphate

GLP-1: Glucagon Like Peptide 1

HIF-1 : Hypoxia-Inducible Factor 1

IG : Indice Gingival

IL-1 $\beta$  : Interleukine 1 bêta

IL-6 : Interleukine 6

IL-6 : Interleukine 6

IMC : Indice de Masse Corporelle

IP : Indice de Plaque

LPL : Lipoprotein Lipase

LPS : Lipopolysaccharide

MA : Maladie d'Alzheimer

MCP-1 : Monocyte Chemoattractant Protein 1

MCV : Maladies Cardiovasculaires

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

MyD88 : Myeloid Differentiation Protein 88

NCBI : National Center for Biotechnology Informatio

NF- $\kappa$ B : Nuclear Factor-kappa B

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

## Liste des abréviations

---

OTU : Operational Taxonomic Unit

PAI-1 : Plasminogen Activator Inhibitor-1

PAMP: Pathogen-Associated Molecular Patterns

pb : paire de base

PCR : Polymerase Chain Reaction

PR : Polyarthrite Rumathoïde

PRR : Pattern Recognition Receptors

RTH : Rapport Taille/Hanche

SBS : Sequencing By Synthesis

SPSS : Statistical Package for the Social Sciences

SRA : Sequence Read Archive

TAE : Tris Acetate EDTA

TG : Triglycérides

TLR: Toll Like Receptor

TNF- $\alpha$  : Tumor Necrosis Factor alpha

TT : Tour de Taille

UPGMA : Unweighted Pair Group Method with Arithmetic mean

---

# Introduction générale

---

L'obésité constitue aujourd'hui un des principaux défis de santé publique à l'échelle mondiale, auquel l'Algérie ne fait pas exception. Selon les estimations, l'obésité pourrait concerner près de 46 % des femmes en Algérie en 2030, témoignant de la prévalence élevée de ce phénomène chez la population féminine (**World Obesity Federation, 2022**). Généralement définie par un indice de masse corporelle supérieur ou égal à 30 kg/m<sup>2</sup>, l'obésité est reconnue comme une pathologie complexe et multifactorielle. Si des facteurs génétiques prédisposant sont impliqués, son développement résulte également de l'interaction de déterminants environnementaux, comportementaux, psychologiques et socioéconomiques. Toutefois, ces facteurs seuls ne suffisent pas à expliquer l'hétérogénéité interindividuelle observée face à la prise de poids (**Pati et al., 2023 a**). Ainsi, de plus en plus d'arguments suggèrent que l'obésité pourrait également être associée à des altérations du microbiote, traduisant une dysbiose de l'écosystème microbien de l'organisme (**Ley, 2010**).

Depuis des millions d'années, les micro-organismes résidents du corps humain ont co-évolué avec leur hôte, établissant des relations symbiotiques essentielles au maintien de l'homéostasie. La cavité buccale représente l'un des écosystèmes les plus complexes et les plus diversifiés (**Kilian et al., 2016**). Le microbiote salivaire est généralement considéré comme relativement stable et résilient, jouant un rôle clé dans la protection de la cavité orale, la modulation des réponses immunitaires locales et le maintien de l'équilibre écologique oral (**Viljakainen et al., 2020**).

Par ailleurs, les habitudes alimentaires, le mode de vie et le statut socioéconomique sont reconnus comme des déterminants majeurs des maladies bucco-dentaires, telles que les caries et les maladies parodontales. Ces pathologies sont fréquemment associées à l'obésité et s'accompagnent de modifications du profil bactérien oral, suggérant l'existence d'interactions étroites entre le profil métabolique et l'écosystème oral (**Marquezin et al., 2020**).

Alors que de nombreuses études se sont intéressées au rôle du microbiote intestinal dans l'obésité, le microbiote oral reste encore largement sous-exploré dans ce contexte. Les données disponibles sont limitées, hétérogènes et parfois contradictoires. Néanmoins, **Goodson et al. (2009)** ont été parmi les premiers à révéler une association entre le microbiote buccal et l'obésité, suggérant de nouvelles pistes physiopathologiques. À ce jour, aucune étude menée en Algérie n'a encore exploré le microbiote oral chez les personnes obèses en recourant aux technologies de séquençage de nouvelle génération, en particulier le

## Introduction générale

---

séquençage 16S. Dans ce contexte, la présente étude pilote a pour objectif de caractériser la composition et la diversité du microbiote salivaire chez des femmes adultes algériennes obèses et normo-pondérées, et d'explorer les relations entre l'obésité et le mode de vie, le statut socioéconomique et l'état de santé bucco-dentaire. Cette approche vise décrire la composition du microbiote oral et à identifier de possibles signatures microbiennes associées à l'obésité, au sein de la population féminine algérienne.

Afin d'atteindre ces objectifs, la démarche expérimentale adoptée repose sur deux axes complémentaires. Le premier consiste en l'étude de la biodiversité bactérienne du microbiote salivaire de femmes adultes obèses et normo-pondérées résidentes dans les wilayas de Tlemcen et Jijel, par l'identification moléculaire des différents taxons jusqu'au niveau taxonomique de l'espèce, à partir du séquençage de la région V3–V4 du gène de l'ARN ribosomal 16S à l'aide de la plateforme Illumina NovaSeq 6000. Le second axe porte sur l'analyse de l'impact des paramètres cliniques, socio-économiques et le mode de vie sur la prévalence de l'obésité, en utilisant des tests statistiques adaptés.

Cette thèse se structure en trois chapitres principaux. Le premier chapitre propose une revue de la littérature portant sur l'obésité et le microbiote oral, en soulignant les connaissances actuelles ainsi que les hypothèses émergentes concernant leur rôle potentiel dans le développement de l'obésité. Le deuxième chapitre détaille les méthodes mises en œuvre pour la conduite de l'analyse microbiologique et statistique. Le troisième chapitre expose les résultats obtenus, suivis d'une discussion approfondie confrontant ces données aux connaissances existantes. Enfin, une conclusion générale récapitule l'ensemble des travaux, met en lumière leurs principales contributions et ouvre sur des perspectives de recherche futures.

---

# **Chapitre I - Synthèse bibliographique**

---

### **1. Obésité : d'une épidémie mondiale à une maladie chronique multifactorielle**

#### **1.1. Définition de l'obésité**

L'obésité se caractérise souvent par une présence anormale ou excessive de graisse dans le tissu adipeux. Bien que l'obésité ait été reconnue comme une maladie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) à la fin des années 1940, ce n'est qu'au cours de la dernière partie du siècle que le terme est devenu significatif, après que son lien avec des maladies graves a été établi (Pati et al., 2023 a). L'OMS définit l'obésité comme une « accumulation de graisse inhabituelle ou excessive susceptible de nuire à la santé », soulignant également que « le principal facteur de l'obésité et du surpoids réside dans un déséquilibre énergétique entre les calories absorbées et les calories utilisées. » (Safaei et al., 2021).

#### **1.2. Phénotypes de l'obésité et comorbidités**

Les personnes obèses se distinguent par des variations dans l'accumulation excessive de graisse et sa distribution anatomique. Cette répartition de la graisse influence de manière significative le risque des complications associées à l'obésité. Une accumulation abdominale, caractéristique de l'obésité androïde, constitue un facteur de risque métabolique majeur.

A l'inverse, l'obésité gynoïde, où la graisse se répartit davantage sur les hanches et les cuisses, est souvent associée à un risque métabolique plus faible (Ma et al., 2023 a). L'obésité est une maladie chronique qui se caractérise par un état inflammatoire associé à des taux significatifs de mortalité et de comorbidités. On compte plus de 50 affections liées à l'obésité, notamment le dysfonctionnement métabolique (comme le diabète de type 2, l'hypertension, le syndrome des ovaires polykystiques et les maladies cardiovasculaires), les troubles psychologiques (la dépression et l'anxiété), la démence ainsi que la maladie rénale chronique (Westbury et al., 2023).

#### **1.3. Diagnostic de l'obésité**

##### **1.3.1. Indice de Masse Corporelle (IMC)**

L'Indice de Masse Corporelle (IMC) est une mesure indirecte de l'obésité générale. L'IMC calculé par la formule :  $IMC = \text{Poids (kg)} / \text{Taille}^2 (\text{m}^2)$  est un indicateur simple largement utilisé pour classer les adultes en trois catégories distinctes : « insuffisance pondérale », « surpoids » ou « obèse ». Une masse corporelle normale est définie par un IMC entre 18.5 et 24. Un IMC entre 25 et 29.9 désigne le surpoids, tandis qu'un IMC supérieur ou égale à 30 est

qualifié d'obésité (**Pati et al., 2023 a**). D'après l'OMS, On classe également l'obésité en trois catégories : la classe I (avec un IMC de 30 à 35), la classe II (avec un IMC de 35 à 40) et la classe III (avec un IMC supérieur à 40). Cette catégorisation permet d'identifier des individus ayant un risque accru pour les comorbidités et la mortalité liées à l'obésité (**Busebee et al., 2023**).

### 1.3.2. Limitations de la mesure IMC

Bien qu'il soit généralement associé à des résultats significatifs en tant que mesure indirecte de l'obésité, l'IMC basé uniquement sur le poids et la hauteur, ne prend pas en compte plusieurs facteurs significatifs, comme la masse musculaire, la distribution de la masse grasse et les variations entre les différentes races (**Williams et al., 2015**). On sait que le poids corporel augmente au fil du temps, tandis que la masse musculaire diminue. Cependant, le poids et la hauteur ne reflètent pas nécessairement ces changements. Par exemple, certaines personnes âgées ayant une accumulation excessive de graisse et possédant une faible masse musculaire, présentent des IMC normaux ou même bas, ce qui indique une sous-estimation du surpoids (**Rothman, 2008 ; Williams et al., 2015**). Une autre contrainte réside dans le fait que le rapport entre l'IMC et le poids corporel varie entre les hommes et les femmes. En d'autres termes, un homme et une femme peuvent présenter la même hauteur et poids, ce qui signifie qu'ils ont les mêmes scores de l'IMC. Cependant, il est fort probable que la femme possède plus d'excès de graisse corporelle (**Rothman, 2008**).

### 1.3.3. Autres méthodes de diagnostic de l'obésité

En plus de l'IMC, il existe d'autres mesures anthropométriques complémentaires évaluant l'obésité chez l'adulte comme l'indicateur Tour de Taille (TT) et le Rapport Taille/Hanches (RTH). La mesure de TT et le RTH sont des indicateurs évaluant l'accumulation de graisse abdominale (obésité centrale), ils sont beaucoup mieux appréciés pour évaluer les risques accrus des maladies cardiovasculaires et de mortalité. L'obésité abdominale définie par un TT supérieur à 108 cm pour les hommes et 98 cm pour les femmes, ou un RTH supérieurs à 0.90 pour les hommes et 0.85 pour les femmes est actuellement reconnue comme un indicateur d'une surabondance de graisse abdominale associée à un risque significativement plus important de complications métaboliques (**Ofei, 2005 ; Pati et al., 2023 a**). D'autres alternatives pratiques sont utilisées pour évaluer la composition corporelle et en particulier la distribution de la masse grasse. L'absorptiométrie biphotonique à rayons X (**Neovius et al., 2005**), La tomodensitométrie, l'impédance bioélectrique et l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) sont aussi utilisées (**Williams et al., 2015 ; Pati et al., 2023 a**). En dépit de leur haute

précision, ces méthodes couteuses et souvent complexes sont utilisées uniquement dans le cadre de la recherche approfondie. En revanche, les mesures anthropométriques, rapides et simples, comme L'IMC, le TT et le RTH, ont souvent servi de prédicteurs pour la détermination de l'obésité (Neovius et al., 2005 ; Williams et al., 2015).

### 1.4. Aspects épidémiologiques de l'obésité

#### 1.4.1. Données mondiales

Au fil des 50 dernières années, l'incidence de l'obésité a considérablement augmenté et les données actuelles signalent l'obésité comme le trouble nutritionnel le plus répandu à l'échelle mondiale. En 2022, l'OMS a estimé qu'à l'échelle mondiale, environ 159 millions d'enfant et d'adolescents et 879 millions d'adultes étaient obèses, soit plus d'un milliard de personnes à travers le monde (Yu et al., 2025). Avec 33 % de la population adulte touchée, les États-Unis affichent la prévalence d'obésité la plus importante à l'échelle mondiale (Maamri et al., 2022). Dans la région africaine, on estime qu'un homme sur 13 et une femme sur 5 auront un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> en 2030. Cela représente environ 27 millions d'hommes et 74 millions de femmes dans le continent susceptible de souffrir de complications liées à l'obésité en 2030 (World Obesity Federation, 2022). Environ 30 % de la population arabe est atteinte d'obésité, mais on observe d'importantes disparités selon les pays et le sexe. En moyenne, les femmes présentent un taux d'obésité plus élevé (35,75 %) que les hommes (23,5 %) (Boutayeb, 2020).

#### 1.4.2. Focus national

Depuis le début des années 80, l'Algérie est entrée dans la phase de transition épidémiologique marquée par une forte incidence de surpoids. En 2007, dans une population de 7 450 adultes âgés de 18 à 69 ans, 48.3% et 63.3% des hommes et femmes respectivement étaient en surpoids (Maamri et al., 2022). Une situation préoccupante en matière d'obésité a été révélée en 2010, 21.24% des individus âgés de 35-70 ans souffraient d'obésité, avec une prédominance féminine (Maamri et al., 2022). Une autre étude menée sur 2210 individus (1583 femmes et 627 hommes) âgés entre 18 et 64 ans dans la wilaya d'Alger a révélé une incidence de l'obésité de 24.9% (12.7% pour les hommes et 66.4% pour les femmes) (Nadira et al., 2016). Plus récemment, une autre étude a examiné la prévalence du surpoids et de l'obésité chez des enfants âgés de 6 à 10 ans à la wilaya de Constantine. Les résultats ont montré une prévalence du surpoids variait de 22,8 % à 28,3 %, avec une prévalence significativement plus élevée de surpoids chez les garçons que chez les filles (Oulamara et al., 2020).

Selon le World Obesity Atlas, l'Algérie pourrait connaître d'ici 2030 une prévalence particulièrement élevée de l'obésité, 46 % des femmes seraient concernées, plaçant le pays au

deuxième rang en Afrique, juste après l'Afrique du Sud. Chez les hommes, la prévalence atteindrait environ 30 %, positionnant l'Algérie au premier rang parmi les pays africains (**World Obesity Federation, 2022**). La prévalence est plus courante chez les femmes par rapport aux hommes. Ceci est d'une part, attribuée au faible pourcentage d'activité des femmes par rapport aux hommes, et d'autre part, à des facteurs biologiques. Plusieurs processus physiologiques favorisent l'accumulation de graisse chez les femmes, les hommes ont tendance à exploiter plus efficacement les surplus d'énergie pour la production de protéines, tandis que les femmes utilisent souvent ces surplus dans le processus d'accumulation de graisse, générant par conséquent un bilan énergétique positif (**Maamri et al., 2022**).

La conclusion tirée des études citées confirme le problème d'obésité au sein de la population algérienne et en particulier les femmes, cette prévalence intense incite les chercheurs et les corps médicaux à se concentrer sur les causes et les facteurs de risques liés à la croissance de cette maladie.

### **1.4.3. Déterminants de l'obésité**

L'obésité se développe sous l'effet conjugué de divers facteurs, qui interviennent à plusieurs stades de sa progression.

#### **(a) Déséquilibre de la balance énergétique**

La prise alimentaire est contrôlée par des mécanismes complexes assurant un apport nutritionnel adapté aux besoins de l'organisme. En revanche, des variations quantitatives (des repas à forte densité énergétique), ainsi que des modifications quantitatives (la faible consommation des glucides complexes et l'augmentation de l'apport lipidique), favorisent l'accumulation pondérale. D'autre part, un bilan énergétique positif peut également résulter d'une réduction de la dépense énergétique globale. La sédentarité caractérisée par une faible activité physique et une dépense énergétique proche du métabolisme de repos, constitue un déterminant majeur du surpoids. Une association marquée a été observée notamment entre le temps passé devant les écrans et la prévalence de l'obésité (**Basdevant, 2006 ; Faucher et Poitou, 2015**).

#### **(b) Facteurs génétiques**

Le déséquilibre de la balance énergétique constitue un facteur central dans l'obésité, mais il ne permet pas à lui seul, d'expliquer l'augmentation de la fréquence et la variabilité individuelle observée dans la prise de poids. En effet, à modes de vie comparables, certains individus prennent davantage de poids que d'autres, traduisant la prédisposition génétique (**Williams et**

**al., 2015).** Plus de 250 gènes ont été identifiés comme participants à la susceptibilité à l'obésité et ses complications, bien que leur contribution individuelle demeure limitée. L'influence de l'hérédité se traduit par le fait qu'environ 70% des personnes obèses ont au moins un parent obèse, et que le risque est multiplié par cinq lorsqu'un parent présente une obésité sévère. **(Faucher et Poitou, 2015).**

### **(c) Autres déterminants**

Le manque de sommeil est reconnu comme un facteur important dans le développement de l'obésité en augmentant l'appétit, en diminuant la dépense énergétique et en perturbant les hormones régulant la faim (la leptine et la ghréline) **(Faucher et Poitou, 2015).** Les études épidémiologiques révèlent qu'une durée insuffisante de sommeil est associée à un gain de poids. Les individus qui dorment moins présentent souvent des habitudes alimentaires irrégulières; au lieu de manger les trois repas par jour traditionnels, ils tendent à prendre moins de repas principaux et plus de collations, plus fréquentes, plus petites et à forte densité énergétique, en particulier le soir **(Dashti et al., 2015).** Les facteurs psychologiques interviennent également dans le développement de l'obésité. L'anxiété, le stress ou la dépression peuvent entraîner des comportements alimentaires compulsifs, modifier la quantité et la régularité des repas, ou même perturber le bilan énergétique, favorisant ainsi la prise de poids **(Basdevant, 2006).** Enfin, les facteurs socioculturels et économiques jouent également un rôle important dans la progression vers l'obésité. Les changements liés à la transition économique et sociale, les habitudes alimentaires, l'environnement familial et professionnel, ainsi que les inégalités sociales semblent avoir un effet sur le poids corporel et l'obésité **(Williams et al., 2015).**

### **1.5. Obésité : Une maladie du tissu adipeux**

Le tissu adipeux, un tissu conjonctif spécialisé, comprend deux types dont les fonctions sont distinctes et complémentaires. Le tissu adipeux brun, principalement retrouvé chez les enfants, est spécialisé dans la thermogénèse adaptative, et le tissu adipeux blanc, le plus abondant chez l'Homme. Le tissu adipeux blanc joue le rôle d'un régulateur clés de l'homéostasie énergétique systémique, et constitue également un organe endocrine à part entière, caractérisé par une activité sécrétoire importante **(Ahima et al., 2006).** Nous nous intéressons exclusivement aux caractéristiques majeures du tissu adipeux blanc, ce dernier étant au cœur des altérations observées dans l'obésité.

### 1.5.1. Distribution du tissu adipeux blanc

Sur le plan anatomique, le tissu adipeux blanc se présente sous deux principales formes de dépôts, viscérale et sous-cutanée, définies en fonction de leur localisation. Chez l'Homme, le tissu adipeux viscéral représente 10 à 20 % de la masse grasse totale localisée dans l'abdomen principalement au niveau omental, tandis qu'environ 80% de la masse grasse totale est localisée dans le tissu adipeux sous-cutané situé juste sous la peau, principalement autour de la taille, dans la région sous-scapulaire ainsi que dans les zones fessière et fémorale (cuisses) (**Palmer et Clegg, 2015 ; Choe et al., 2016**). En général, la fonction et la distribution du tissu adipeux varient selon le dimorphisme sexuel. Globalement, les femmes présentent une adiposité plus élevée que les hommes. De plus, la répartition du tissu adipeux se distinguent significativement ; les hommes ont tendance à accumuler davantage de graisse viscérale, conduisant à la morphologie androïde classique, tandis que les femmes, en particulier avant la ménopause, accumulent préférentiellement la graisse dans le tissu sous-cutané, conduisant à une morphologie gynoïde (**Palmer et Clegg, 2015**). Les investigations suggèrent que l'accumulation des graisses viscérales augmentent la susceptibilité aux complications métaboliques, alors que le tissu adipeux sous-cutané spécifiquement le gluto-fémoral semble conférer un risque métabolique réduit et pourrait jouer un rôle protecteur contre les effets délétères liés à l'obésité (**White et Tchoukalova, 2014**). Ces observations peuvent s'expliquer en partie par les propriétés différentielles de ces deux tissus. Le tissu adipeux sous-cutané présente une capacité de stockage et d'expansion plus élevée que le tissu adipeux viscéral. En situation de bilan énergétique positif chronique, le tissu adipeux viscéral se caractérise par une fibrose et une inflammation, qui sont des signes typiques du syndrome métabolique (**Palmer et Clegg, 2015**).

### 1.5.2. Composition du tissu adipeux

L'adipocyte constitue la principale composante cellulaire du tissu adipeux et joue un rôle crucial dans le stockage énergétique et l'activité endocrine. Elle renferme une vacuole lipidique riche en triglycérides, occupant la quasi-totalité du cytoplasme. Les autres types cellulaires présents comprennent les cellules précurseurs (pré-adipocytes), les fibroblastes, les cellules vasculaires, et les cellules immunitaires, cet ensemble forme la fraction stroma-vasculaire du tissu adipeux. Parmi les autres composants actifs figurent les cellules immunitaires (les macrophages et lymphocytes T) qui jouent un rôle majeur dans la régulation immunitaire du tissu adipeux. La matrice extracellulaire dérivée des fibroblastes fournit un support mécanique au tissu adipeux (Figure I.1) (**Ouchi et al., 2011 ; Bastard et Fève, 2012**).

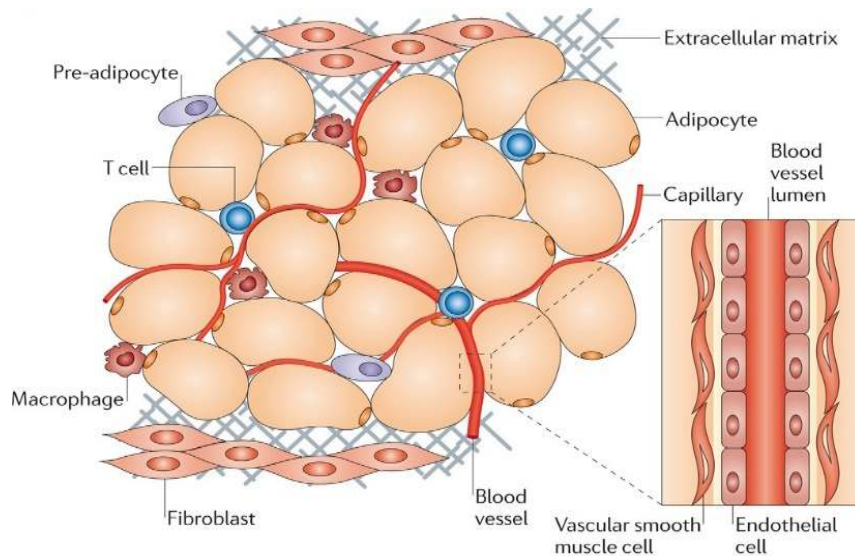


Figure I.1. Eléments constitutifs de tissu adipeux (Ouchi et al., 2011)

### 1.5.3. Fonction du tissu adipeux

#### (a) Homéostasie énergétique

- **Lipogenèse adipocytaire : Synthèse et stockage des triglycérides**

En période postprandiale, et après l'augmentation des niveaux circulants de l'insuline, la lipogenèse est activée au niveau des adipocytes favorisant la transformation et le stockage des acides gras sous forme de triglycérides (TG). La synthèse des TG dans l'adipocyte repose sur deux voies métaboliques principales, l'estérification des acides gras et la lipogenèse *de novo*. Les TG présents dans la circulation présentent la principale source des lipides des adipocytes. L'hydrolyse des TG génère des acides gras libres (AGL) qui pénètrent dans l'adipocyte via des transporteurs spécifiques. Ces AGL vont être activés en Acyl-CoA. La deuxième voie de synthèse des TG est la lipogenèse *de novo*, ce terme désigne la néosynthèse des acides gras à partir de précurseurs non lipidiques, particulièrement le glucose. En situation d'apport glucidique important, l'insuline stimule l'entrée du glucose dans l'adipocyte. L'hydrolyse du glucose intracellulaire fournit le glycérol 3 phosphate (G3P), squelette carboné indispensable à la synthèse des TG, et l'Acyl-CoA. L'estérification successive de G3P sur les acides gras activés (Acyl-CoA) permet la synthèse des TG. Cette voie débute par la formation de l'acide lysophosphatidique suivie de celle de l'acide phosphatidique, lequel est ensuite déphosphorylé en diacylglycérol. L'ajout d'un troisième Acyl-CoA conduit à la formation du TG final, qui sera stocké au sein de la gouttelette lipidique de l'adipocyte (Bastard et Fève, 2012 ; Alligier et al., 2013).

- **Lipolyse adipocytaire : libération des substrats énergétiques**

A l'état de jeûne, la lipolyse constitue le processus par lequel l'adipocyte assure la mobilisation des réserves lipidiques afin de fournir des substrats énergétiques aux organes périphériques. Elle consiste en l'hydrolyse séquentielle des TG stockés dans la gouttelette lipidique des adipocytes, aboutissant successivement à la formation des diacylglicérols, de monoacylglicérols, puis à la libération finale des AGL et de glycérol. Les acides gras ainsi produits sont relargués dans la circulation sanguine où ils constituent une source majeure d'énergie pour les autres tissus de l'organisme. Ce processus, reposé sur l'action de différentes enzymes, est finement régulé par des signaux hormonaux (**Bastard et Bruno, 2012 ; Alligier et al., 2013**).

**(b) Fonction sécrétoire et endocrine**

Le tissu adipeux blanc est doté d'une activité sécrétoire majeure, reconnue progressivement ces dernières décennies. La première sécrétion attribuée aux adipocytes était la lipoprotéine lipase (LPL), suivie de l'adipsine. La reconnaissance du rôle endocrinien significatif du tissu adipeux a été clairement établie à la suite de la découverte de la leptine. A ce jour, plus d'une cinquantaine de molécules biologiquement actives, appelées adipokines, sont associées au tissu adipeux (Tableau I.1) (**Alligier et al., 2013**). Ces médiateurs biologiques exercent leurs effets soit localement, par des mécanismes autocrines et paracrines, soit à distance par voie systémique. Leur production est assurée à la fois par les adipocytes et les cellules de la fraction stroma-vasculaire, en particulier les macrophages, qui constituent une source majeure des sécrétions surtout dans le contexte de la physiopathologie de l'obésité. Ces médiateurs assurent plusieurs fonctions physiologiques notamment le métabolisme lipidique, la prise alimentaire, la balance énergétique, la sensibilité à l'insuline et les réponses immunitaires. L'activité endocrine du tissu adipeux explique le lien physiopathologique entre l'excès de la masse grasse et les affections qui lui sont associés, car l'obésité et/ou le syndrome métabolique s'accompagnent d'une altération du profil de sécrétions de ces médiateurs biologiques (**Alligier et al., 2013 ; Badimon et al., 2015**).

## Chapitre I - Synthèse bibliographique

Tableau I.1. Principales adipokines associées à l'obésité (**Badimon et al., 2015**)

| Adipokines                     | Fonctions physiologiques majeures                                                                | Cellules sécrétrices      | Expression en situation d'obésité |
|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| <b>Leptine</b>                 | Régulation de la prise alimentaire, de la balance énergétique, de l'immunité et de l'angiogenèse | Adipocytes                | Augmentée                         |
| <b>Adiponectine</b>            | Améliore la sensibilité à l'insuline, effets anti-inflammatoires et anti-athérogènes             | Adipocytes                | Diminuée                          |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | Médiateur pro-inflammatoire, induit la résistance à l'insuline                                   | Adipocytes, macrophages   | Augmenté                          |
| <b>IL-6</b>                    | Inflammation chronique, résistance à l'insuline, athérosclérose                                  | Adipocytes, FSV           | Augmentée                         |
| <b>IL-1<math>\beta</math></b>  | Réponse inflammatoire et altération de la signalisation insulinaire                              | Macrophages               | Augmentée                         |
| <b>MCP-1</b>                   | Recrutement des macrophages, inflammation et résistance à l'insuline                             | Adipocytes, macrophages   | Augmentée                         |
| <b>PAI-1</b>                   | Dysfonction vasculaire, risque thrombotique                                                      | Adipocytes, FSV           | Augmenté                          |
| <b>Omentine</b>                | Améliore la sensibilité à l'insuline                                                             | FSV, macrophages          | Diminuée                          |
| <b>Résistine</b>               | Pro-inflammatoire, favorise la résistance à l'insuline                                           | Adipocytes, macrophages   | Augmentée                         |
| <b>Visfatine</b>               | Régulation de la glycémie et résistance à l'insuline                                             | Adipocytes, préadipocytes | Augmentée                         |
| <b>LPL</b>                     | Métabolisme lipidique                                                                            | Adipocytes                | Augmentée                         |
| <b>Angiotensinogène</b>        | Régulation de la pression artérielle, inflammation vasculaire                                    | Adipocytes, FSV           | Augmenté                          |
| <b>CRP</b>                     | Marqueur inflammatoire et risque cardiovasculaire                                                | FSV                       | Augmentée                         |

*TNF- $\alpha$  : Tumor Necrosis Factor alpha ; IL : Interleukine ; MCP-1 : Monocyte Chemoattractant Protein 1 ; PAI-1 : Plasminogen activator inhibitor-1 ; LPL : lipoprotéine lipase ; CRP : Protein C- reactive.*

### 1.5.4. Expansion pathologique du tissu adipeux

Le tissu adipeux se caractérise par une plasticité marquée lui permettant de s'adapter aux fluctuations de la balance énergétique. L'expansion de la masse grasse résulte d'une hypertrophie adipocytaire correspondant à l'augmentation de volume associé à l'accumulation des TG ou, d'une hyperplasie adipocytaire, caractérisée par l'augmentation du nombre des cellules adipeuses (Figure I.2). Bien que ces deux mécanismes puissent se produire simultanément, le processus hypertrophique précède habituellement l'hyperplasie dans la dynamique d'expansion du tissu adipeux (**De Fano et al., 2024**). D'après l'hypothèse dite de la « taille critique », les adipocytes atteignent leur volume maximal, et l'expansion du tissu adipeux ne peut plus s'effectuer par simple hypertrophie. L'excès d'énergie entraîne alors le recrutement et la différenciation de nouveaux pré-adipocytes en adipocytes matures, processus désigné sous le terme « adipogenèse », conduisant à une hyperplasie (**Basdevant, 2006**).

Chez l'adulte, le taux de renouvellement des adipocytes reste faible (environ 10% par an) et, une fois différenciées, ces cellules ne régressent pas vers l'état précurseur, rendant l'hyperplasie limitée et irréversible (Spalding et al., 2008). À mesure que l'obésité progresse et devient chronique, les cellules adipocytaires s'hypertrophient et subissent un remodelage profond jusqu'à atteindre leur limite d'expansion, ce qui entraîne leur dysfonctionnement et déclenche une cascade de mécanismes responsables de l'état inflammatoire chronique de bas grade caractéristique de l'obésité (Faucher et Poitou, 2015).

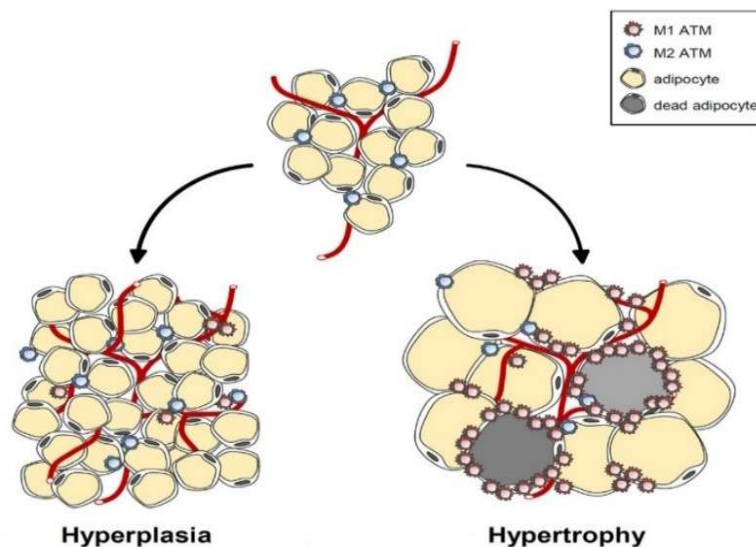


Figure I.2. Expansion hypertrophique et hyperplasique du tissu adipeux (Choe et al., 2016)

### 1.5.5. Mécanismes de complications de l'obésité

Chez l'individu obèse, les adipocytes hypertrophiques entraînent un remodelage structural et fonctionnel du tissu adipeux. Multiples mécanismes moléculaires et cellulaires sont impliqués dans l'installation et la chronicisation de l'inflammation systémique de bas grade.

#### (a) Perturbation du profil sécrétoire des adipocytes

Une augmentation de l'expression et la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires, notamment le facteur de nécrose tumorale  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), les interleukines IL-6 et IL-8, ainsi que la protéine MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1) est observée chez les adipocytes hypertrophiques. Cette production accrue des cytokines pro-inflammatoires induit l'activation des voies de signalisation du facteur NF- $\kappa$ B (Nuclear Factor  $\kappa$ B) conduisant au développement de l'insulinorésistance. Les cytokines pro-inflammatoires favorisent également l'inflammation du tissu adipeux en recrutant diverses cellules immunitaires, notamment les macrophages et les lymphocytes T (Weisberg et al., 2003 ; Choe et al., 2016 ; Longo et al., 2019).

### **(b) Hypoxie du tissu adipeux**

Lors de l'évolution de l'obésité et l'expansion du tissu adipeux, l'hypoxie apparaît en raison d'une consommation accrue d'oxygène et une vascularisation relativement réduite. L'exposition du tissu adipeux à des conditions hypoxiques *in vitro* induit également des changements génétiques, avec une surexpression des gènes liés à l'inflammation. Les niveaux du facteur de transcription hypoxique HIF-1 $\alpha$  (Hypoxia-Inducible Factor) sont accrus dans le tissu adipeux obèse, et les zones d'hypoxie coïncident souvent avec l'infiltration des macrophages (Choe et al., 2016 ; Reilly et Saltiel, 2017 ; Longo et al., 2019).

### **(c) Mort adipocytaire**

Dans le tissu adipeux obèse, les adipocytes hypertrophiques présentent des anomalies de type nécrotique, et leur mort cellulaire est significativement augmentée. Les adipocytes en détresse émettent des signaux stimulant le recrutement des macrophages pro-inflammatoires qui s'organisent en structures dites « en couronne » (crown-like structures) autour des adipocytes nécrotiques afin de les phagocyter (Choe et al., 2016 ; Reilly et Saltiel, 2017).

### **(d) Surcharge lipidique et lipotoxicité**

La lipolyse est augmentée dans les adipocytes hypertrophiques favorisant la libération des AGL dans la circulation. Ces AGL, sont captés par d'autres tissus tels que le foie et les muscles, où ils peuvent entraîner une accumulation ectopique des lipides et favoriser le développement d'une lipotoxicité (Choe et al., 2016 ; Peng et al., 2024). Les AGL favorisent également l'inflammation en se liant aux TLR (Toll-like Receptors), tels que TLR4 et TLR2, ce qui active la voie de signalisation du facteur NF- $\kappa$ B et la sécrétion de la protéine MCP-1 par les adipocytes, entraînant l'infiltration des macrophages pro-inflammatoires. L'expression de TLR2 et TLR4 est accrue dans le tissu adipeux des individus obèses, indiquant que ces récepteurs participent à la signalisation inflammatoire associée à l'obésité (Reilly et Saltiel, 2017).

### **(e) Activation immunitaire et inflammation chronique**

L'augmentation de la taille des adipocytes s'accompagne d'un recrutement intense des macrophages et d'une augmentation du taux de mort adipocytaire. Les adipocytes hypertrophiques présentent une sécrétion altérée des gènes impliqués dans la réponse immunitaire, favorisant l'infiltration macrophagique. Les macrophages M1 (pro-inflammatoires) constituent les leucocytes les plus abondants du tissu adipeux, contribuant de

manière majeure à l'inflammation induite par l'obésité. Au cours de l'obésité, ils représentent jusqu'à 40 % de l'ensemble des cellules du tissu adipeux. Les macrophages M1 sécrètent de nombreuses cytokines inflammatoires telles que l'IL-1 $\beta$ , MCP-1, TNF- $\alpha$  et l'IL-6, et libèrent également des chimiokines (signaux d'orientation) recrutant de nouveaux monocytes depuis la circulation. Outre les macrophages, plusieurs autres cellules immunitaires (cellules dendritiques, mastocytes, neutrophiles, lymphocytes B et T) résident dans le tissu adipeux au cours de l'obésité et participent activement au développement de l'inflammation (**Longo et al., 2019**).

### 1.5.6. Conséquences métaboliques liées à l'inflammation chronique

Le tissu adipeux joue un rôle critique dans l'homéostasie énergétique grâce à sa capacité à adapter son métabolisme aux besoins nutritionnels de l'organisme, par l'activation de la lipolyse ou de la lipogenèse. Toutefois, cette remarquable plasticité métabolique est profondément altérée dans le contexte de l'obésité. Chez les individus obèses, les dépôts du tissu adipeux présentent une accumulation anormale de la matrice extracellulaire particulièrement des collagènes fibrillaires. Ces derniers s'organisent autour des adipocytes ou forment des structures denses et épaisses au sein du parenchyme adipocytaire, conduisant au développement de la fibrose adipocytaire. Cette rigidification constitue une contrainte mécanique qui limite l'expansion du tissu adipeux et l'hypertrophie des adipocytes. Au fur et à mesure que l'obésité progresse et se chronicise, le tissu adipeux subit un remodelage profond évoluant vers des altérations structurelles et fonctionnelles pathologiques. Dans ce contexte, la fibrose du tissu adipeux apparaît comme un marqueur majeur du remodelage pathologique induit par la progression de l'obésité (**Marcelin et Clément, 2018**). Ce remodelage s'accompagne d'une stimulation du système immunitaire local, marquée par une accumulation des macrophages au sein du tissu adipeux et par une augmentation de la sécrétion des médiateurs pro-inflammatoires. L'inflammation chronique de bas grade altère progressivement la cascade de signalisation induite par l'insuline dans différents tissus, notamment le tissu adipeux, le foie et les muscles, conduisant ainsi à la résistance à l'insuline dans l'organisme (**Choe et al., 2016**). La diminution de la sensibilité à l'insuline favorise l'activation de la lipolyse au niveau des adipocytes, ce qui entraîne une libération excessive et persistante des AGL dans la circulation. Lorsque les capacités de stockage du tissu adipeux sont dépassées, les lipides excédentaires sont détournés vers des tissus qui ne sont pas destinés physiologiquement à leur accumulation. Ce phénomène de l'accumulation ectopique est à l'origine d'une lipotoxicité qui participe au développement de la stéatose hépatique,

l'aggravation de la résistance à l'insuline musculaire et l'altération progressive de la fonction des cellules  $\beta$  pancréatiques (Faucher et Poitou, 2015, Marcelin et Clément, 2018). Ainsi, l'association entre la fibrose du tissu adipeux, l'inflammation chronique de bas grade, la résistance à l'insuline et la lipotoxicité forme un enchaînement physiopathologique à l'origine des principales complications associées à l'obésité notamment, le diabète de type 2, la stéatopathie hépatique métabolique et les maladies cardiovasculaires (Figure I.3).

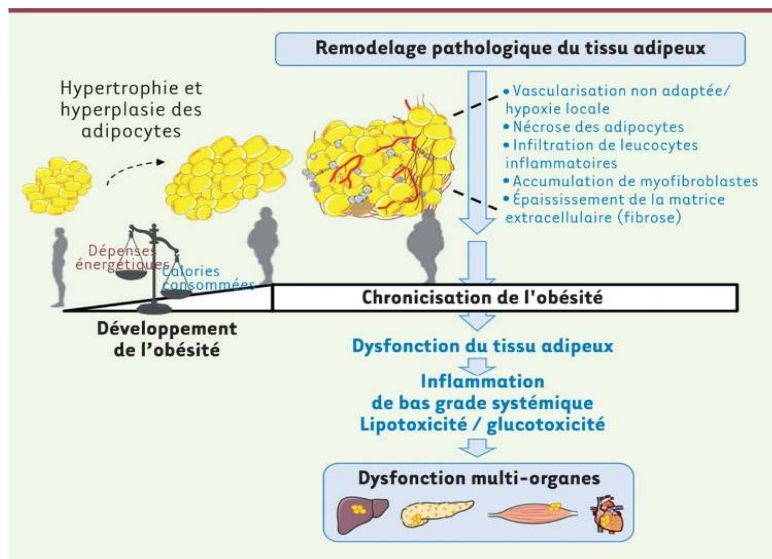


Figure I.3. Tissu adipeux et maladies cardio-métaboliques : mécanismes d'association (Marcelin et Clément, 2018)

### 1.6. Prise en charge de l'obésité

Le traitement de l'obésité vise à réduire le poids corporel et à stabiliser cette perte à long terme. Selon la sévérité de l'obésité, plusieurs stratégies peuvent être envisagées. Actuellement, trois principales approches thérapeutiques sont proposées : la gestion du mode de vie, le traitement médicamenteux et la chirurgie bariatrique.

#### 1.6.1. Gestion du mode de vie

La pratique régulière de l'activité physique joue un rôle important dans la perte de poids. Il est recommandé aux adultes de pratiquer 30 à 60 minutes d'exercice modéré à intense presque quotidiennement (Ofei, 2005 ; Tebaibia, 2023). Même en l'absence d'une perte pondérale importante, l'exercice favorise la stabilité du poids, le maintien de la masse musculaire et l'amélioration de la fonction cardio-respiratoire (Pati et al., 2023 a). La réduction de l'apport calorique quotidien par des régimes personnalisés conçus selon les préférences alimentaires propres à chaque individu sont envisagés, en particulier des régimes hypo- ou normo-

glucidiques avec des proportions adaptées de protéines et de lipides (**Tebaibia, 2023**). Au-delà de l'activité physique et les régimes adaptés, une approche comportementale joue un rôle central en favorisant l'adoption durable de comportements de modes de vie sains par le suivi de l'alimentation et des apports, l'élaboration de programmes d'exercices, l'adaptation de l'environnement et la fixation d'objectifs réalistes (**Pati et al., 2023 a**).

### 1.6.2. Traitement médicamenteux

Lorsque la gestion du mode de vie ne permet pas une perte de poids de 5 à 10 % en 3 à 6 mois, un traitement médicamenteux (Tableau I.2) peut être envisagé chez les patients présentant un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> ou ≥ 27 kg/m<sup>2</sup> avec comorbidités (**Mathus-Vliegen et al., 2007**).

Tableau I.2. Exemples de médicaments approuvés de l'obésité (**Pati et al., 2023 b**)

| Médicament                             | Classe                                                | Mécanismes d'action                                                             | Posologie                                       | Effets indésirables                                              |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>Orlistat (Xenical®)</b>             | Inhibiteur sélectif des lipases                       | Reduction de l'absorption des graisses.                                         | 60-120mg, 3 fois par jour                       | Douleurs abdominales, Toxicité hépatique.                        |
| <b>Phentermine-topiramate (Qsymia)</b> | Médicament agissant sur le système nerveux central    | Reduction de l'appétit et renforcement de la satiété.                           | Une fois/ jour (le matin)                       | Secheresse buccale, Perte du gout, Constipation.                 |
| <b>Naltrexone-bupropion (Contrave)</b> | Médicament agissant sur le système nerveux central    | Reduction de l'appétit et augmentation de la satiété et la dépense énergétique. | Progression de 8-90 mg à 16-180 mg, 2 fois/jour | Nausées, Constipation, Maux de tête.                             |
| <b>Liraglutide (Saxenda/Victoza)</b>   | Agoniste du récepteur GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) | Augmentation de la satiété Stimulation de la Dépense énergétique.               | Injection sous-cutanée 0.6-1.8 mg/jour          | Nausées, Hypoglycémie, Douleurs abdominale, Insuffisance rénale. |

### 1.6.3. Chirurgie bariatrique

Les approches reposant sur l'alimentation, l'exercice physique et la pharmacothérapie se sont souvent révélées insuffisantes dans la prise en charge de l'obésité sévère. Actuellement, la chirurgie bariatrique demeure la seule stratégie capable d'assurer de manière fiable une perte de poids significative et durable. Elle est généralement recommandée pour les patients dont l'IMC dépasse 40kg/ m<sup>2</sup>, ou pour ceux présentant un IMC supérieur à 35 kg/m<sup>2</sup> associé à des comorbidités (**Hng et Ang, 2012, Pati et al., 2023 a**).

#### (a) Anneau gastrique

L'anneau gastrique est une intervention restrictive qui consiste à installer un anneau ajustable autour de la partie supérieure de l'estomac (Figure I.4-A). Cet anneau est resserré à l'aide d'un

boítier sous-cutané permettant de limiter la quantité des aliments ingérés. Bien que ce type d'intervention présente un risque faible de complications à court terme, il est associé à plusieurs effets indésirables à long terme (le glissement ou l'érosion de l'anneau, ainsi qu'une reprise du poids) (**Hng et Ang, 2012 ; Peri et Eisenberg, 2024**).

### **(b) Sleeve gastrectomie**

La sleeve gastrectomie est une intervention restrictive consistant à réséquer environ 80% de l'estomac conduisant à une réduction considérable du volume gastrique et une limitation de l'apport alimentaire (Figure I.4-B). Par ailleurs, la résection d'une partie de l'estomac entraîne également une diminution de la production de la ghréline, contribuant à la réduction de l'appétit. Les complications à court terme comprennent les hémorragies gastro-intestinales ou intra-abdominales et les infections de la plaie, tandis que les complications à long terme incluent le reflux gastro-œsophagien, la lithiase biliaire ainsi que des carences nutritionnelles et vitaminiques (**Peri et Eisenberg, 2024**).

### **(c) Bypass de Roux-en-Y**

La technique du bypass gastrique de Roux -en-Y est une intervention mixte consistant à créer une petite poche gastrique, d'un volume approximatif de 20 à 30 ml, puis une dérivation digestive est effectuée en reliant la poche gastrique au jéjunum. La partie digestive exclue, comprenant l'estomac distal et le duodénum, est reconnectée au jéjunum formant une configuration anatomique en Y (Figure I.4-C). Cette reconstruction modifie le transit alimentaire et l'absorption des nutriments (**Hng et Ang, 2012 ; Wolfe et al., 2016**). Les complications précoces comprennent l'occlusion intestinale, les saignements digestifs et les infections. A long terme, les patients peuvent présenter une lithiase biliaire, des ulcères et des carences en nutriments et en vitamines (**Peri et Eisenberg, 2024**).

Il existe également d'autres techniques telles que la dérivation biliopancréatique (avec ou sans switch duodéal) (Figure I.4-D), en particulier pour les obésités sévères (**Peri et Eisenberg, 2024**). Outre les interventions thérapeutiques et chirurgicales, la prévention constitue l'élément essentiel de la prise en charge de l'obésité. Selon l'OMS, il est recommandé d'intégrer des mesures préventives et des suivis dans les systèmes de santé au sein des communautés, en considérant l'obésité comme maladie chronique, dans le but de soutenir les personnes touchées et réduire l'émergence des nouveaux cas (**OMS, 2023**).

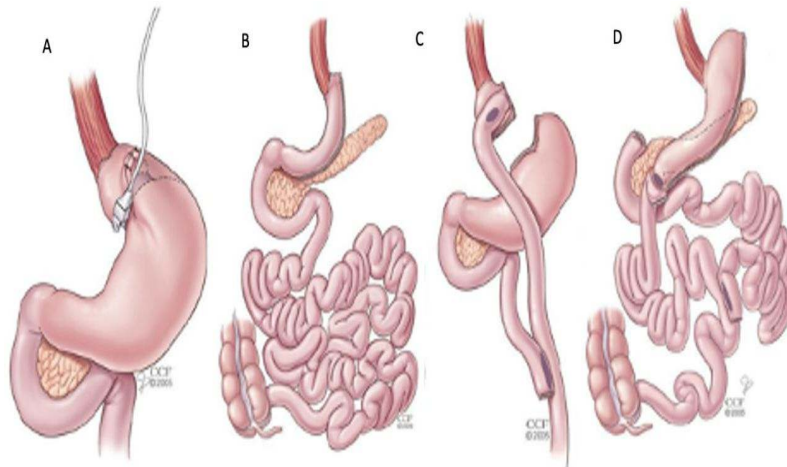


Figure I.4. Principaux types de chirurgie bariatrique (Peri et Eisenberg, 2024)

Après avoir décrit le problème de l'obésité, ses origines, ses conséquences et sa prise en charge, il paraît que son étude ne peut se limiter aux aspects cliniques et comportementaux seuls. Le microbiote intestinal joue un rôle essentiel dans la physiologie métabolique. Ainsi, comprendre son déséquilibre et ses interactions avec l'hôte ouvre de nouvelles pistes pour mieux analyser la physiopathologie de l'obésité et développer les stratégies thérapeutiques innovantes visant le microbiote.

### 1.7. Microbiote intestinal et obésité : Contribution majeure au-delà des facteurs classiques

Le microbiote intestinal se réfère à l'ensemble des communautés microbiennes complexes et dynamiques, qui colonisent le tractus digestif. Ces microbes jouent un rôle central dans le maintien de la santé humaine en contribuant à diverse fonctions physiologiques, telles que la digestion, l'absorption des nutriments, le métabolisme, la modulation immunitaire, la résistance aux agents pathogènes et la synthèse des vitamines (Jandhyala et al., 2015). Du fait de son contenu génétique, estimé à près de 100 fois la taille du génome humain, le microbiote intestinal est souvent qualifié comme un organe métabolique complémentaire. En revanche, l'altération de sa composition, a été associée à plusieurs troubles métaboliques, notamment l'obésité (Lee et al., 2020). Chez les individus en bonne santé, le microbiote intestinal est majoritairement composé des embranchements Firmicutes et Bacteroidetes (Ballini et al., 2020). Toutefois, la composition et la diversité du microbiote intestinal varient considérablement d'un individu ou d'une population à l'autre en fonction de différents facteurs (la génétique de l'hôte, l'âge, le sexe, les habitudes alimentaires, le mode de vie...etc.) (Gupta et al., 2017). L'association potentielle entre l'obésité et le microbiote intestinal suscite un

intérêt scientifique croissant, plusieurs études ont rapporté des différences significatives dans la composition du microbiote des individus obèses, en particulier. L'obésité est généralement associée à une diminution de la diversité microbienne et à une augmentation de l'abondance relative des Firmicutes, connus pour leur capacité accrue à extraire l'énergie de l'alimentation (Turnbaugh et Gordon, 2009).

### 1.7.1. Mécanismes potentiels liant le microbiote intestinal et l'obésité

La relation entre la dysbiose du microbiote intestinale et l'obésité pourrait être liée à de nombreux facteurs, divers mécanismes ont été proposés au fil des années.

#### (a) Altération de la perméabilité intestinale

Le microbiote intestinal peut favoriser une endotoxémie métabolique en augmentant la perméabilité intestinale, entraînant des taux élevés des lipopolysaccharides (LPS) circulants. Ces derniers activent les macrophages du tissu adipeux via le récepteur TLR4. L'interaction LPS-TLR4 induit une surexpression des gènes impliqués dans les réponses immunitaires par l'activation de la voie de signalisation du facteur (NF- $\kappa$ B), favorisant une diminution de sécrétion des adipokines anti-inflammatoires (l'adiponectine), ainsi qu'une augmentation de la sécrétion des médiateurs pro-inflammatoires telles que la leptine le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$  et l'IL-6. Cette inflammation chronique de bas grade, qualifiée d'inflammation métabolique, perturbe la signalisation de l'insuline, favorise la résistance à l'insuline et contribue au développement des comorbidités associées à l'obésité (Le Sage et al., 2017 ; Peng et al., 2024 ; Borrego-Ruiz et Borrego, 2025 ; Iqbal et al., 2025).

#### (b) Fermentation microbienne des glucides non digestibles

Les bactéries intestinales fermentent les glucides non digestibles en sous-produits métaboliques, principalement les acides gras à chaîne courte (AGCC) notamment, l'acétate, le butyrate et le propionate. Il a été prouvé que les AGCC diminuent l'expression de la protéine FIAF (Fasting Induce Adipose Factor) au niveau des entérocytes intestinaux. Cette protéine joue un rôle central dans le métabolisme lipidique en inhibant l'activité de la LPL.

Par conséquent, une expression diminuée de la protéine FIAF entraîne une augmentation de l'activité de la LPL favorisant ainsi la capture des acides gras et le stockage excessif de graisse dans les adipocytes (Borrego-Ruiz et Borrego, 2025 ; Iqbal et al., 2025). Par ailleurs, une production excessive d'AGCC, en particulier de l'acétate, peut être utilisée par le foie pour la synthèse des acides gras, contribuant à l'accumulation accrue de graisse et à l'augmentation du rendement énergétique (Ballini et al., 2020 ; Borrego-Ruiz et Borrego, 2025).

### 1.7.2. Stratégies microbiennes contre l'obésité

Le microbiote intestinal ouvre la voie à des stratégies thérapeutiques innovantes en lien avec l'homéostasie énergétique, le métabolisme et l'obésité. Diverses interventions microbiennes pour corriger la dysbiose intestinale associée à l'obésité ont été proposées. Parmi ces approches les probiotiques, les prébiotiques et les symbiotiques représentent les principales modalités thérapeutiques, en outre, la transplantation de microbiote fécal a démontré récemment une efficacité prometteuse (**Borrego-Ruiz et Borrego, 2025**).

- **Probiotiques** : sont des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, confèrent un bénéfice pour la santé de l'hôte (**Elghannam et al., 2024**). La thérapie probiotique contribue à l'amélioration de la santé intestinale en renforçant l'intégrité de la barrière intestinale et en réduisant l'endotoxémie ainsi que l'inflammation systémique. Ces effets sont attribués à l'augmentation de la production d'AGCC et d'autres métabolites bénéfiques, qui favorisent la réparation, la régénération et le maintien de la barrière intestinale. Parmi les micro-organismes probiotiques connus figurent *Lactobacillus sp.*, *Bacillus coagulans* et *Bifidobacterium* (**Benahmed et al., 2021**).
- **Prébiotiques** : sont des fibres solubles non digestibles et non hydrolysables qui favorisent la croissance du microbiote intestinal. Ces fibres solubles servent de source de carbone pour les bactéries coliques et stimulent le développement des embranchements bactériens bénéfiques. Parmi les prébiotiques les plus courants figurent l'inuline, les fructooligosaccharides et les galactooligosaccharides (**Benahmed et al., 2021**).
- **Symbiotiques** : Les symbiotiques consistent en la combinaison de prébiotiques et de probiotiques exerçant des effets synergiques et favorisant la survie et la viabilité des probiotiques dans le tractus gastro-intestinal (**Borrego-Ruiz et Borrego, 2025**).
- **Transplantation de microbiote fécal** : Chez l'Homme, la transplantation du microbiote fécal repose sur le transfert du microbiote intestinal d'un donneur en bonne santé vers un receveur (obèse) par différentes voies d'administration, telles que les capsules fécales orales, la coloscopie, les sondes nasogastriques, les sondes naso-jéjunales, les lavements, la sigmoïdoscopie ou les sondes rectales. Une transplantation est considérée comme réussie lorsqu'elle aboutit à l'implantation stable et durable d'un microbiote semblable à celui du donneur chez le receveur, pour une période minimale de trois mois après l'intervention (**Borrego-Ruiz et Borrego, 2025**). La transplantation de microbiote fécal

est reconnue comme une approche plus efficace que l'administration des probiotiques car elle permet de restaurer rapidement et de manière quasi complète l'ensemble du microbiote intestinal, contrairement à la thérapie probiotique limitée à une ou quelques espèces bactériennes (**Benahmed et al., 2021**).

## 2. Microbiote oral

### 2.1. Définition du microbiote et microbiome

Communément utilisés comme synonymes, les termes « microbiote » et « microbiome » identifient en réalité des concepts distincts mais étroitement associés. D'une part, le « microbiote » désigne l'ensemble des micro-organismes bénéfiques et/ou nuisibles vivant chez un hôte, et relatif donc à leur composition et à leur classification taxonomique. D'autre part, le « microbiome » fait référence à l'ensemble du matériel génétique du microbiote, appelé « métagénome » ; il s'agit d'une notion fonctionnelle englobant la physiologie et le métabolisme du microbiote. Un microbiote est constitué de différentes espèces procaryotes (bactéries et archées), d'eucaryotes (champignons et protozoaires) et de particules virales. Parmi ces composants, la fraction bactérienne nommée « bactériote » ou « bactériome » est de loin la plus explorée, bien qu'elle soit souvent, de manière simplifiée, utilisée de façon interchangeable avec le terme « microbiote » (**Barboza-Solís et Acuña-Amador, 2020 ; Morrison et al., 2023**). Le microbiote humain se compose d'un noyau microbien (core microbiome), commun à l'ensemble des individus ainsi qu'une fraction variable (microbiote variable), spécifique à chaque individu en fonction de divers facteurs (**Deo et Deshmukh, 2019**).

### 2.2. Description du microbiote oral

L'expression célèbre du microbiologiste néerlandais Baas-Becking : « Tout est partout, mais l'environnement sélectionne » s'appliquent à tout écosystème, y compris à la cavité buccale. L'environnement local ; par exemple la disponibilité en oxygène et en nutriments influence la composition du microbiote. Cela se reflète dans la présence de communautés microbiennes distinctes selon les différents sites oraux (**Kaan et al., 2021**). Le microbiote buccal est le plus étudié et représente le deuxième microbiote le plus diversifié de l'organisme humain avec un total de 392 taxons disposant d'au moins un génome de référence, et un total d'environ 1 500 génomes recensés dans l'ensemble de la cavité buccale. Plus de 700 espèces bactériennes et archéennes ont été identifiées. Ces espèces appartiennent à 185 genres et 12 embranchements, dont environ 54 % sont officiellement nommés. Il existe une relation symbiotique entre les

micro-organismes de notre cavité buccale ; les bactéries commensales préservent la muqueuse en empêchant les agents pathogènes de s'y fixer, lesquels ne deviennent dangereux qu'en franchissant cette protection naturelle (Deo et Deshmukh, 2019 ; Krishnamurthy et al., 2024).

### **2.3. Divers habitats écologiques du microbiote oral**

La cavité buccale forme un écosystème complexe hébergeant une grande diversité de niches distinctes. Elle se distingue des autres habitats microbiens humains par la présence simultanée de deux types de surfaces propices à la colonisation microbienne : les surfaces solides (dents et prothèses dentaires) et les muqueuses. Cette spécificité intrinsèque offre d'immenses possibilités de diversité microbienne (Zaura et al., 2009). Les principaux habitats sont l'épithélium buccal, la langue, les surfaces dentaires supra-gingivales et la salive. Les caractéristiques propres à chaque habitat définissent la composition quantitative et qualitative de la flore microbienne (Deo et Deshmukh, 2019).

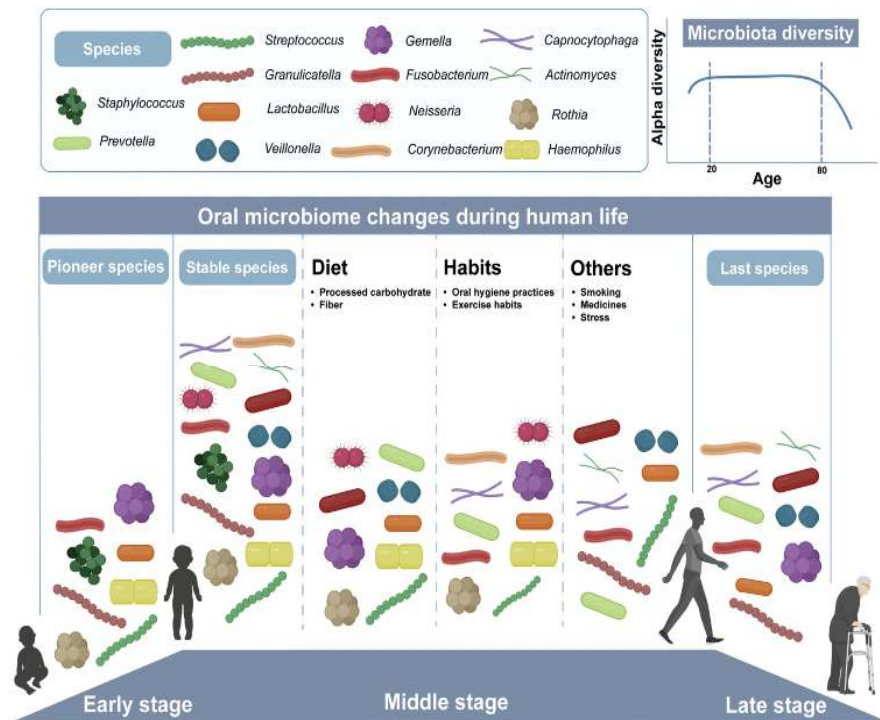
### **2.4. Facteurs influençant le microbiote oral**

La diversité du microbiote oral n'est pas exclusivement spécifique au site, mais dévoile également une variabilité individuelle notable. En raison de leur localisation exposée, les bactéries de la cavité buccale sont soumises à de nombreux facteurs comportementaux et environnementaux qui modifient la composition de chaque individu. Ces facteurs incluent l'hygiène personnelle, le régime alimentaire, le tabagisme, la consommation d'alcool, la géographie, la cohabitation et le statut socio-économique. Au-delà de ces éléments, la génétique de l'hôte, l'obésité, l'âge, la grossesse et la variabilité des mécanismes de défense de l'hôte sont également associés à des variations dans la composition du microbiote oral (Schamarek et al., 2023 ; Rajasekaran et al., 2024).

### **2.5. Acquisition du microbiote oral**

En général, la cavité buccale du nouveau-né est considérée comme stérile, la colonisation débute à la naissance ou peu de temps après. On dénomme 'espèces pionnières' les premiers colonisateurs qui apparaissent suite à la naissance. L'éruption des dents lactéales et permanentes génère un déséquilibre écologique en créant de nouveaux habitats, et représente un processus essentiel pour la constitution du microbiote buccal. La dent constitue une nouvelle zone de colonisation pour la plaque supra et sous-gingivale, provoquant ainsi une expansion de la diversité microbienne. Durant l'adolescence, les changements hormonaux observés dans

le fluide gingival peuvent aussi influencer la flore orale. Finalement, avec le processus de vieillissement et l'éventuelle perte totale des dents, la flore orale retourne à un état similaire à celui d'un enfant avant l'apparition de ses dents (Figure I.5) (Deo et Deshmukh, 2019 ; Thomas, 2021).



## 2.6. Composition du microbiote oral

### 2.6.1. Bactéries

Les bactéries présentes dans les différentes parties de la cavité buccale révèlent des compositions et des caractéristiques distinctes (Figure I.6). La plaque supra-gingivale est constituée principalement de bactéries aérobies, tandis que la microflore de la plaque sous-gingivale est dominée par des bactéries anaérobies facultatives et anaérobies strictes (Ren et al., 2024). Cet écosystème dynamique comprend principalement un large nombre d'embranchements bactériens, notamment Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria, Chlamydia, Euryarchaeota, Spirochaetes et Tenericutes (Rajasekaran et al., 2024). Dans une cavité buccale saine, les genres bactériens dominants regroupent principalement des espèces à Gram positif et à Gram négatif.

### (a) Bactéries à Gram Positif

- **Cocci**

Les genres *Abiotrophia*, *Peptostreptococcus*, *Streptococcus* jouent des rôles essentiels (Deo et Deshmukh, 2019). Notamment, certaines espèces bactériennes, dont *Streptococcus sanguinis* et *Streptococcus salivarius*, sont connues par la production des composés antimicrobiens, contribuant de manière significative au maintien de la santé bucco-dentaire et protégeant les structures dentaires des effets néfastes de l'érosion de l'émail (Rajasekaran et al., 2024).

- **Bacilles**

Les genres *Actinomyces*, *Bifidobacterium*, *Corynebacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Propionibacterium*, *Pseudoramibacter* et *Rothia*, contribuent au consortium microbien (Deo et Deshmukh, 2019). Selon des recherches récentes, l'espèce *Actinomyces naeslundii* a été identifiée comme étant capable d'utiliser l'urée comme source d'azote, renforçant ainsi sa résistance à l'acidification dans la cavité buccale. Par conséquent, cette espèce joue un rôle dominant parmi les organismes de la plaque dentaire, exerçant une influence marquée sur les processus écologiques de la communauté de la plaque. Par ailleurs, *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus* et *Weissella* sont tous reconnus comme des probiotiques bénéfiques pour le traitement des maladies parodontales, l'amélioration de la santé bucco-dentaire et les soins buccaux dans leur ensemble (Rajasekaran et al., 2024).

### (b) Bactéries à Gram Négatif

- **Cocci**

Les genres *Moraxella*, *Neisseria* et *Veillonella* sont les membres prédominants dans une cavité buccale saine (Deo et Deshmukh, 2019).

- **Bacilles**

Les bacilles à Gram négatif des genres suivants sont fréquemment observés : *Campylobacter*, *Capnocytophaga*, *Desulfobacter*, *Desulfovibrio*, *Eikenella*, *Fusobacterium*, *Hemophilus*, *Leptotrichia*, *Prevotella*, *Seimonas*, *Simonsiella* et *Treponema* (Deo et Deshmukh, 2019).

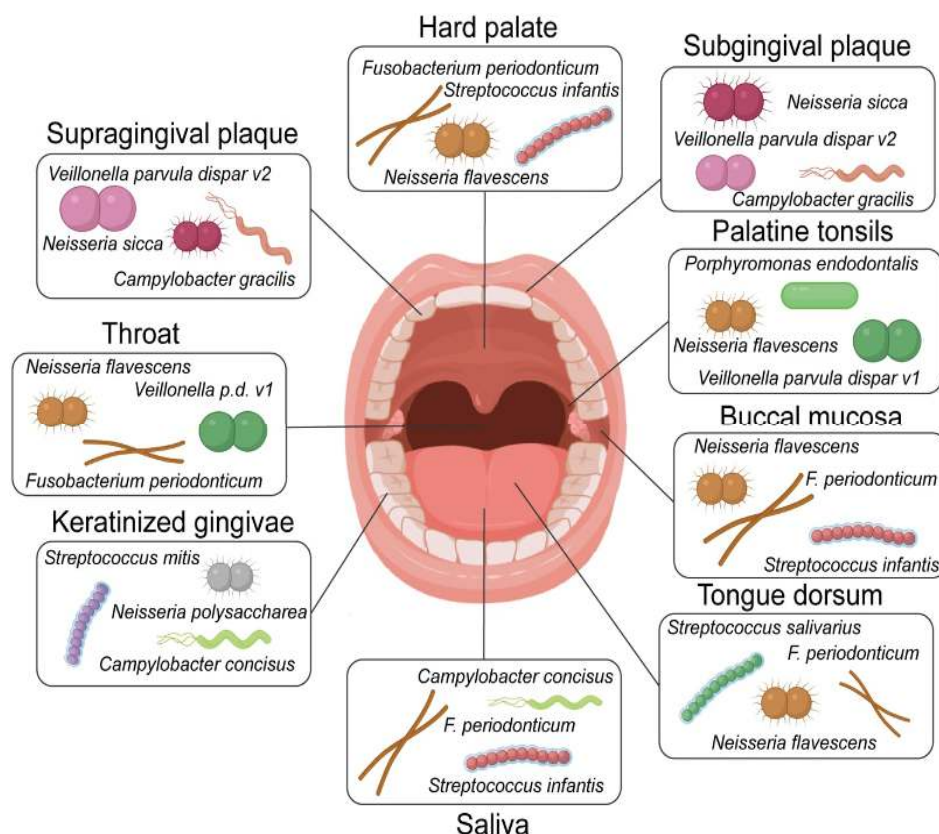


Figure I.6. Composition bactérienne de la cavité buccale (Ren et al., 2024)

### 2.6.2. Protozoaires

Deux espèces de protozoaires font partie du microbiote oral normal : une amibe, *Entamoeba gingivalis*, et le protozoaire le plus structuré *Trichomonas tenax* (Sharma et al., 2018 ; Deo et Deshmukh, 2019). Le nombre de ces organismes augmente chez les sujets ayant une mauvaise hygiène buccale ou une affection gingivale, et ils ont été autrefois considérés comme des pathogènes potentiels. Ils sont actuellement considérés comme des saprophytes inoffensifs, et le lien apparent avec les maladies est d'ordre nutritionnel ; une mauvaise hygiène buccale entraîne une augmentation des débris alimentaires et des bactéries, qui constituent des sources de nourriture pour ces protozoaires (Wade, 2013).

### 2.6.3. Champignons

On considère que les champignons constituent moins de 0,1 % de la population microbienne totale dans la cavité buccale (Rajasekaran et al., 2024). La cavité buccale est fréquemment associée aux espèces de *Candida*, ce qui en fait le champignon le plus répandu (Deo et Deshmukh, 2019). Les espèces de *Candida* sont portées de manière asymptomatique par environ la moitié des individus, avec une prévalence qui augmente avec l'âge, et elles sont également responsables d'une large gamme d'infections aiguës et chroniques (Wade, 2013).

En outre, d'autres champignons notables identifiés dans cet environnement comprennent des espèces appartenant aux groupes *Cladosporium*, *Aureobasidium*, *Saccharomycetales*, *Aspergillus*, *Fusarium* et *Cryptococcus* (Sharma et al., 2018).

### 2.6.4. Archées

Les archées constituent une composante mineure du microbiote oral. Toutes les espèces archéennes dans la cavité buccale appartiennent à l'embranchement Methanobacteriota (anciennement Euryarchaeota). Ces archées peuvent être détectées chez des individus en bonne santé, mais leur prévalence augmente chez les sujets atteints de parodontite (Rajasekaran et al., 2024). Les espèces identifiées comprennent *Methanobrevibacter oralis*, *Methanobacterium curvum* et *Methanosarcina mazei* (Wade, 2013).

### 2.6.5. Virus

Les virus ont été détectés sous des formes actives et latentes, responsables d'un large éventail de maladies affectant la cavité buccale et les organes qui lui sont associés. Plusieurs phages ont été identifiés dans des échantillons de salive et de plaque dentaire, notamment le bactériophage de *Corynebacterium*, le bactériophage de *Lactococcus* et le bactériophage de *Pseudomonas*, appartenant respectivement aux familles Siphoviridae, Myoviridae et Podoviridae (Sharma et al., 2018). Un autre virus fréquemment rencontré est le virus *Herpes simplex*, responsable de manifestations cliniques variées selon l'âge (Wade, 2013).

## 2.7. Exploration du microbiote oral

Bien que les micro-organismes de la bouche aient été parmi les premières bactéries observées par les scientifiques, il s'est avéré difficile de définir la composition et la diversité du microbiote oral. Plusieurs caractéristiques propres à ces micro-organismes sont à l'origine de cette complexité, notamment l'attachement solide aux surfaces orales, la croissance lente et la prédominance des anaérobies strictes. Toutefois, les techniques d'étude du microbiote ont considérablement évolué au fil du temps (Demmit, 2017).

### 2.7.1. Méthodes de caractérisation du microbiote oral

#### (a) Microscopie

Les méthodes de microscopie, allant de la simple observation optique à l'imagerie par fluorescence, ont facilité la caractérisation de la morphologie, la viabilité et l'organisation des bactéries orales, contribuant ainsi à une meilleure connaissance du microbiote buccal (Demmit, 2017).

### **(b) Techniques de culture**

Certaines bactéries du microbiote oral peuvent être cultivées sur des milieux gélosés sélectifs ou non sélectifs, incubées à différentes températures et dans diverses conditions atmosphériques (**Demmit, 2017**). La limitation majeure de cette méthode réside dans le fait qu'elle ne permet pas une vision de l'ensemble des micro-organismes, étant donné qu'un nombre important de bactérie demeure non cultivable. Il est estimé que seul 10% des micro-organismes peuvent être isolés avec la culture bactérienne (**Thomas, 2021**).

### **(c) Méthodes basées sur la Réaction en Chaîne par Polymérase (PCR)**

La PCR (Polymerase Chain Reaction) permet d'amplifier rapidement *in vitro* des fragments spécifiques d'ADN en utilisant l'ADN polymérase et des amorces spécifiques. Le processus de base comprend : la conception et la synthèse des amorces, la réaction d'amplification PCR, et l'analyse et l'interprétation des résultats. Avec le développement des technologies, différentes variantes de la PCR ont été mises au point telles que la PCR quantitative en temps réel (qPCR) et la PCR multiplex (**Liu et al., 2025**). En outre, d'autres techniques basées sur le gel comme l'électrophorèse sur gel à gradient de dénaturation (DGGE) et l'électrophorèse sur gel à gradient de température (TGGE) exploitent les produits issus de la PCR pour mettre en évidence les variations des séquences de l'ADN entre les espèces bactériennes (**Krishnan et al., 2017**).

### **(d) Puce à ADN**

L'une des premières techniques permettant l'évaluation rapide des associations bactériennes spécifiques liées aux maladies buccales est : l'hybridation croisée ADN-ADN sur membrane solide. Dans la méthode originale, 30 sondes génomiques complètes étaient hybridées à 45 échantillons d'ADN fixés sur une membrane, permettant jusqu'à 1350 hybridations simultanées (**Krishnan et al., 2017**).

### **(e) Nouvelles technologies de séquençage**

L'évolution des technologies de séquençage au fil des quatre dernières décennies peut être classée en trois générations. Le séquençage Sanger, qui a posé les bases du séquençage de l'ADN, représente la première génération. La seconde génération a mis en place le séquençage à grande échelle, grâce à des technologies comme Illumina et Ion Torrent, permettant le séquençage à haut débit. La troisième génération comprend PacBio et Nanopore qui offrent des lectures plus longues (**Satam et al., 2023**). Les nouvelles technologies de séquençage ont

permis de réaliser des projets de séquençage à grande échelle en quelques jours, voire quelques heures (**Krishnan et al., 2017**). Dans le tableau I.3 adapté de **Satam et al., 2023**, les différentes plateformes de séquençage sont comparées.

Tableau I.3. Plateformes de séquençage de nouvelle génération (**Satam et al., 2023**)

| Plateforme                              | Utilisation                   | Technologie de séquençage          | Type d'amplification     | Longueur de lecture (pb) |
|-----------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 454 Pyrosequencing                      | Séquençage à lectures courtes | Séquençage par synthèse            | PCR en émulsion          | 400–1000                 |
| Ion Torrent                             | Séquençage à lectures courtes | Séquençage par synthèse            | PCR en émulsion          | 200–400                  |
| Illumina                                | Séquençage à lectures courtes | Séquençage par synthèse            | PCR en pont (Bridge PCR) | 36–300                   |
| SOLiD                                   | Séquençage à lectures courtes | Séquençage par ligature            | PCR en émulsion          | 75                       |
| PacBio SMRT (Single-Molecule Real-Time) | Séquençage à lectures longues | Séquençage par synthèse            | Sans PCR                 | moyenne 10 000–25 000    |
| Nanopore DNA Sequencing                 | Séquençage à lectures longues | Détection par impédance électrique | Sans PCR                 | moyenne 10 000–30 000    |

Grâce aux progrès amenés par les nouvelles technologies de séquençage, il est désormais envisageable d'examiner la diversité bactérienne de tout échantillon. Deux stratégies sont principalement adoptées (**Diene et al., 2014**) :

- La métagénomique par amplification de gènes conservés : la séquence complète ou partielle du gène de l'ARNr 16S.
- La métagénomique globale ou « shotgun », repose sur l'extraction de l'ADN total suivi de son séquençage.

### 2.7.2. Analyse de la diversité du microbiote oral

Dans les études sur le microbiote, il est possible d'analyser les différences entre les échantillons à l'aide de deux mesures de diversité : la diversité alpha et la diversité bêta.

#### (a) Diversité alpha

Elle mesure de la diversité présente dans un échantillon donné. Cette mesure dépend généralement de deux facteurs, la richesse qui se réfère au nombre de taxons, et l'abondance, exprimée en termes d'uniformité de la distribution des taxons (**Kers et Saccenti, 2022**).

### (b) Diversité bêta

Elle mesure les différences taxonomiques entre plusieurs échantillons en tenant compte des abondances des taxons ou uniquement de leur présence ou absence (**Kers and Saccenti, 2022**). Pour simplifier la notion de diversité, on peut dire : un échantillon présente une diversité alpha élevée s'il contient un nombre élevé d'espèces avec des abondances relativement égales. Lorsque on compare deux échantillons, la diversité bêta est élevée s'ils partagent peu d'espèces, et faible si la plupart de leurs espèces sont communes (Figure I.7) (**Finotello et al., 2018**).

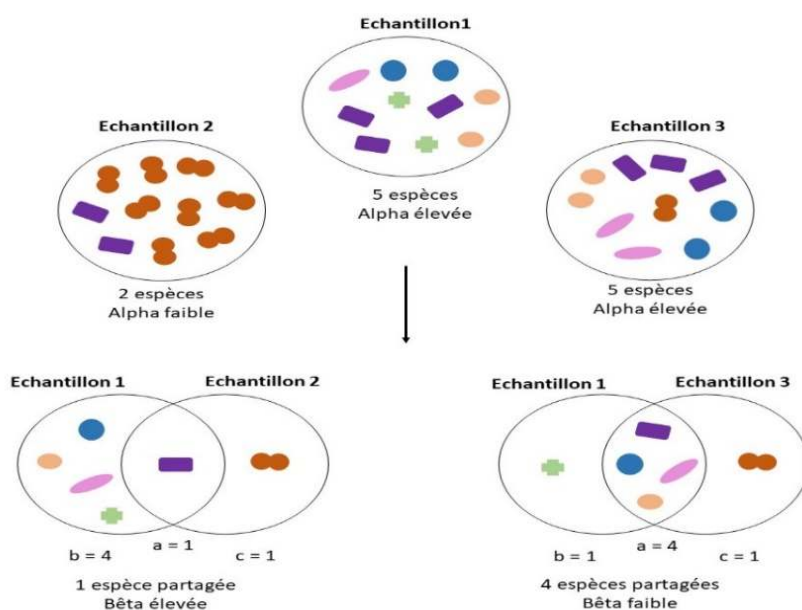


Figure I.7. Diversité alpha et bêta (**Finotello et al., 2018**)

### 2.8. Salive et microbiote salivaire

La salive totale, également appelée fluide oral, constitue un mélange complexe composé des sécrétions des glandes salivaires majeures (parotides, submandibulaires et sublinguales) et mineures, auquel s'ajoutent des débris alimentaires, des bactéries orales non adhérentes, des cellules épithéliales buccales desquamées, du fluide gingival ainsi que divers composants d'origine sanguine (protéines plasmatiques, érythrocytes et leucocytes) (**Demmit, 2017**). Elle est constituée à environ 99 % d'eau et à 1 % de substances organiques (protéines intrinsèques et extrinsèques, urée, facteurs de croissance, etc.) et inorganiques (ions sodium, potassium, calcium, bicarbonate...etc.) (**Minty, 2021**). La salive joue un rôle primordial dans le maintien de la santé orale grâce à ses multiples fonctions. Elle assure la protection et la lubrification des muqueuses. En outre, son pouvoir tampon permet de maintenir un pH neutre, une condition

vitale favorisant un microbiote équilibré. La salive participe également à la gustation et aux premières étapes de digestion par l'action de diverses enzymes. Enfin, grâce à ses composants antimicrobiens, elle exerce un rôle clés dans la défense de la cavité orale contre les différents agents pathogènes **(Marsh et al., 2016 ; Pedersen et Belstrom, 2019)**.

La salive est stérile au moment où elle est sécrétée dans la cavité buccale. Cependant, lorsqu'elle est prélevée, on y retrouve un microbiote diversifié. Ainsi, il a été démontré que le microbiote salivaire constitue un ensemble de bactéries détachées des surfaces orales, dont les principaux sites d'origine sont la gorge, la langue et les amygdales. Les études comparant la composition de ces niches ont indiqué des compositions similaires du noyau microbien, par ailleurs, des variations dans la présence, l'absence et l'abondance de certaines espèces spécifiques selon les niches ont été observées. Par conséquent, les prélèvements salivaires qui reflètent fidèlement la composition des différentes niches constituent un choix pertinent dans les études du microbiote oral **(Sharma et al., 2018; Belstrom, 2020)**.

### **2.9. Communication bidirectionnelle : microbiote oral-microbiote intestinal**

Les microbiotes, oral et intestinal jouent un rôle crucial dans la santé humaine, chacun hébergeant une communauté microbienne distincte. Ces communautés sont habituellement séparées par des barrières, telles que la barrière oral-intestinale, la distance physique et des obstacles chimiques (l'acide gastrique et la bile). Toutefois, des investigations récentes ont mis en évidence la possibilité d'une translocation microbienne entre ces deux écosystèmes, soulignant la nature interconnectée de la communication entre le microbiote oral et intestinal **(Krishnamurthy et al., 2024)**. Deux principales hypothèses ont été proposées pour expliquer la transmission des bactéries orales vers l'intestin : la voie hématogène et la voie entérale. La voie hématogène suggère que les bactéries orales pénètrent dans la circulation sanguine (axe oral-sanguin), y circulent et colonisent la muqueuse intestinale. En revanche, la voie entérale propose que les bactéries provenant de la bouche passent par l'estomac pour atteindre les intestins (axe oral-intestinal) **(Elghannam et al., 2024)**. Bien que le corps humain dispose des mécanismes de défense contre l'invasion microbienne, il peut arriver que ces barrières soient compromises, permettant ainsi le phénomène de la translocation. Les nouveau-nés et les personnes âgées par exemple, peuvent présenter des barrières moins efficaces, favorisant un transfert microbien accru. En outre, L'utilisation d'antibiotiques et certaines conditions, comme l'achlorhydrie (absence d'acide chlorhydrique dans les sécrétions gastriques), peuvent affaiblir ces barrières. La présence de bactéries commensales orales dans l'intestin est un événement rare et anormal, résultant d'un processus appelé colonisation ectopique, où ces

bactéries se retrouvent dans un site où elles ne se trouvent normalement pas. Cette présence de commensaux oraux dans l'intestin est considérée comme une caractéristique de diverses maladies (Elghannam et al., 2024 ; Rajasekaran et al., 2024 ; Ren et al., 2024).

### 2.10. Homéostasie du microbiote oral : Eubiose

Le microbiote commensal joue un rôle primordial dans le maintien de la santé bucco-dentaire et systémique. La simple présence du microbiote oral dans la cavité buccale empêche la colonisation par les micro-organismes pathogènes, un phénomène nommé « résistance à la colonisation ». Comme tous les habitats de la bouche sont colonisés par des commensaux, peu de sites d'adhésion sont disponibles pour les pathogènes (Maier, 2023). L'importance de cet effet se manifeste lorsque le microbiote commensal est déséquilibré, par exemple par des antimicrobiens. Cela peut induire des infections par des pathogènes opportunistes tels que les espèces de *Candida* et *Staphylococcus aureus*. Certaines bactéries liées à la santé orale ont montré qu'elles étaient antagonistes envers les pathogènes oraux. Par exemple, la souche *Streptococcus salivarius* K12 produit une bactériocine qui inhibe le développement des bactéries à Gram négatif associées à la parodontite et à la mauvaise haleine (Wade, 2013). Le microbiote oral contribue également à la digestion des protéines, à la déglycosylation des glucides présents dans les aliments et à la réduction des sulfates (Benahmed et al., 2021).

### 2.11. Déséquilibre du microbiote oral : Dysbiose

La dysbiose du microbiote oral correspond à une altération de la composition et du fonctionnement de la microflore orale. Ce déséquilibre peut être provoqué par divers facteurs notamment une hygiène bucco-dentaire insuffisante, des habitudes alimentaires inadaptées, certaines affections ou la prise de médicaments (Rajasekaran et al., 2024). La caractéristique principale de cette dysbiose réside dans la prolifération excessive de bactéries pathogènes associée à une diminution des micro-organismes bénéfiques. Par conséquent, elle entraîne des répercussions importantes, favorisant l'apparition de pathologies bucco-dentaires et de complications systémiques (Wade, 2013).

#### 2.11.1. Microiote oral et pathologies orales

##### (a) Carie dentaire

Les caries dentaires constituent la maladie infectieuse la plus répandue au sein de l'environnement buccal, caractérisée par une détérioration progressive des tissus durs dentaires (Krishnamurthy et al., 2024). La maladie carieuse apparaît lorsque le microbiote évolue vers

un biofilm cariogène, comprenant des populations bactériennes acidogènes et aciduriques capables de métaboliser des glucides fermentables (glucose, fructose, maltose et saccharose) pour produire des acides, notamment l'acide lactique. Ces produits du métabolisme bactérien s'accumulent dans le biofilm, diminuant le pH et induisant la déminéralisation et la cavitation (Dubois et al., 2024). *Streptococcus mutans* et *Lactobacillus* sp. sont particulièrement incriminés dans le développement de la maladie carieuse, bien que l'apparition de la maladie ne puisse être attribuée à la seule présence de ces espèces (Wade, 2013). Des recherches plus récentes ont identifiées *Prevotella* spp., *Lactobacillus* spp., *Dialister* spp. et *Filifactor* spp. comme contributeurs potentiels à la pathogenèse des caries (Krishnamurthy et al., 2024).

### (b) Maladies parodontales

- **Gingivite**

La gingivite est définie comme une inflammation de la gencive, le plus souvent provoquée par l'accumulation de plaque microbienne à la surface des dents, suite à un brossage inefficace. Les bactéries présentes dans la plaque accumulée à la surface des dents peuvent pénétrer dans les tissus gingivaux, en particulier au niveau du sillon gingival, rendant la zone marginale vulnérable à l'infection microbienne. Une gencive gonflée et enflammée, et un saignement spontané ou lors du sondage sont les signes cliniques de la gingivite (Rajasekane et al., 2024). Les espèces bactériennes couramment associées à la gingivite comprennent *Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Streptococcus* spp., *Fusobacterium* spp., *Actinomyces* spp...etc. (Krishnamurthy et al., 2024).

- **Parodontite**

La parodontite concerne un large éventail d'âges et évolue à partir d'une gingivite jusqu'à affecter les tissus parodontaux profonds. Les bactéries de la plaque dentaire sont considérées comme les principaux responsables du déclenchement de la maladie. Cette plaque présentée à la fois au-dessus et en dessous du sillon gingival, favorise la formation de biofilms microbiens qui se développent à la surface des dents (Rajasekarane et al., 2024). Les bactéries du complexe rouge : *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* et *Tannerella forsythia* sont considérées comme des pathogènes clés, provoquant un déséquilibre dans les interactions hôte-bactéries et entraînant une perte osseuse (Wade, 2013). Par ailleurs, des recherches récentes mettent en évidence les répercussions systémiques des maladies parodontales. La parodontite ne constitue pas seulement un risque pour la santé bucco-dentaire locale, mais agit

également comme un facteur de risque potentiel pour certaines affections systémiques (Krishnamurthy et al., 2024).

### 2.11.2. Microbiote oral et maladies extra orales

L'hypothèse d'un lien entre les infections microbiennes buccales et les différentes affections systémiques remonte aux débuts de la biologie des infections, il y a plus de 130 ans. À cette époque, le Dr W. D. Miller, considéré comme le père de la microbiologie buccale, avait suggéré que la bouche, en tant que foyer et incubateur de nombreux germes pathogènes, joue un rôle majeur dans le développement de plusieurs maladies dans l'organisme, et que de nombreuses affections dont l'origine reste obscure pourraient, si l'on en retraçait la source, provenir de la cavité orale (Miller, 1891). Une relation entre le développement et/ou l'aggravation de certaines pathologies systémiques et la dysbiose orale a été suggérée par diverses études récentes. Ces affections semblent partager le même mécanisme physiopathologique basé sur la persistance d'un état inflammatoire systémique (Thomas, 2021). Certaines recherches suggèrent également que les micro-organismes impliqués dans la dysbiose orale pourraient circuler dans l'organisme ou libérer certains de leurs constituants dans le sang, entraînant ainsi des complications loin de leur site initial de croissance (Ren et al, 2024). Les facteurs de virulence ou les méta-facteurs bactériens, (comme, le lipopolysaccharide (LPS) et la flagelline), désignent toutes composantes bactériennes ayant une activité de virulence ou d'activation du système immunitaire, dans des conditions physiologiques ou pathologiques. L'exemple typique est le LPS, une endotoxine, et un facteur de virulence majeur des bactéries à Gram négatif, capable de migrer vers les différents organes et y déclencher des réactions inflammatoires (Thomas et al., 2021 ; Iqbal et al., 2025).

Les bactéries orales ou leurs facteurs de virulence activent les défenses immunitaires innées par l'intermédiaire des Pathogen-Associated Molecular Patterns (PAMP), reconnus par les récepteurs de reconnaissance de motifs (PRR) exprimés par les cellules immunitaires innées. Les PAMP sont représentés par différentes molécules de surface, telle que le LPS. Les PRR incluent un groupe de récepteurs nommés Toll-Like Receptors (TLR). L'interaction entre les TLR et les LPS provoque l'activation de MyD88 (Myeloid Differentiation protein 88), puis celle du facteur de transcription (NF- $\kappa$ B) induisant une réponse inflammatoire généralisée caractérisée par la libération des médiateurs pro-inflammatoires. Cette inflammation chronique de bas grade, qualifiée d'inflammation métabolique est à l'origine de l'initiation ou l'aggravation de diverses maladies systémiques (Figure I.8) (Zelkha et al., 2010, Thomas et al., 2021 ; Iqbal et al., 2025).

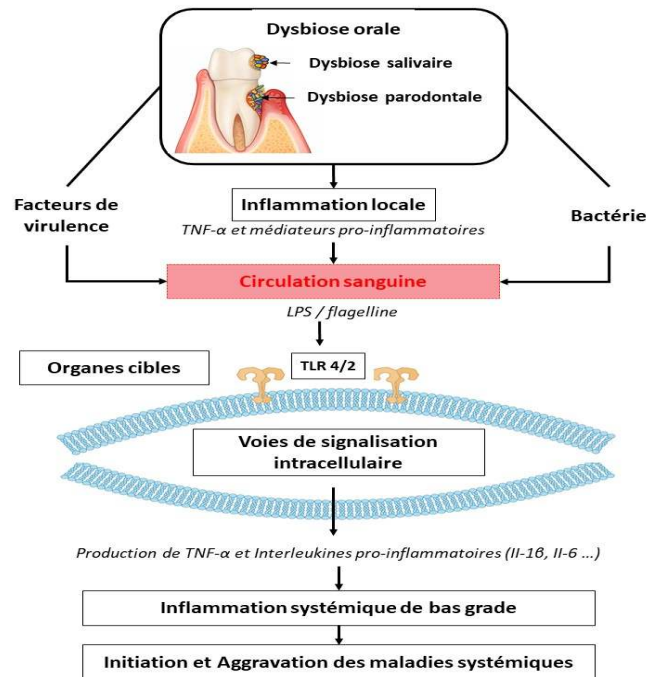


Figure I.8. Voies physiopathologiques impliquées dans la translocation bactérienne (Thomas et al., 2021)

Au cours des dernières années, avec le développement des recherches sur le microbiote, la relation entre le microbiote oral et diverses maladies chroniques non transmissibles majeures a été progressivement confirmée, notamment les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, les maladies cardiovasculaires, la polyarthrite rhumatoïde, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson et le cancer. Un aperçu global des associations entre le microbiote oral et diverses pathologies est présenté dans le tableau I.4.

Tableau I.4. Microbiote oral et maladies extra-oraes

| Pathologie                                              | Pathogène                       | Mécanismes d'action                                                                                                                  | Références                |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) | <i>Porphyromonas gingivalis</i> | -Invasion de la muqueuse intestinale, Inflammation, Activation des lymphocytes T CD4+ producteurs d'interleukine-9.                  | Rajasekarane et al., 2024 |
|                                                         | <i>Fusobacterium nucleatum</i>  | -Invasion de la muqueuse intestinale, Inhibition de la réponse immunitaire, Progression des MICI.                                    | Ren et al., 2024          |
| Maladies cardiovasculaires (MCV)                        | <i>Porphyromonas gingivalis</i> | Déclenchement de l'inflammation locale suite à la maladie parodontale, stimulation de la réponse inflammatoire.                      | Lee et al., 2021          |
|                                                         | <i>Treponema denticola</i>      | Déclenchement de l'inflammation locale, stimulation immunitaire, l'activation immunitaire, Agrégation plaquettaire associée aux MCV. | Rajasekarane et al., 2024 |

## Chapitre I - Synthèse bibliographique

|                                         |                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                  |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Polyarthrite<br/>Rumathoïde (PR)</b> | <i>Porphyromonas<br/>gingivalis</i> et<br><i>Aggregatibacter<br/>actinomycetemc-<br/>omitans</i> | Les facteurs de virulence bactériens<br>citrulinent les protéines de l'hôte,<br>déclenchement d'une réponse auto-<br>immune.                                                                                                                         | Lee et al., 2021 ;<br>Ren et al., 2024           |
| <b>Maladie<br/>d'Alzheimer (MA)</b>     | <i>Porphyromonas<br/>gingivalis</i>                                                              | Invasion du cerveau par bactériémie<br>entraînant des lésions du système nerveux<br>central, Activation des réponses<br>inflammatoires, Surproduction de la<br>protéine A $\beta$ et formation des plaques d'A $\beta$ ,<br>marqueur clé dans la MA. | Krishnamurty et<br>al., 2024                     |
| <b>Cancer</b>                           | <i>Porphyromonas<br/>gingivalis</i> et<br><i>Fusobacterium<br/>nucleatum</i>                     | Infiltration dans les cellules, déclenchement<br>des tumeurs et sécrétion des substances<br>pro-cancéreuses comme les LPS.                                                                                                                           | Lee et al., 2021<br>Rajasekarane et<br>al., 2024 |
| <b>Maladie de<br/>Parkinson</b>         | <i>Porphyromonas<br/>gingivalis</i>                                                              | Dissémination systémique de la bactérie et<br>de son facteur de virulence (RgpA)<br>induisant une inflammation systémique et<br>favorisant l'hypercoagulabilité, aggravation<br>de la neurodégénérescence.                                           | Krishnamurty et<br>al., 2024                     |

### 3. Microbiote oral et obésité : un domaine de recherche émergent

Le microbiote intestinal est reconnu comme un acteur majeur dans la régulation du métabolisme et la physiopathologie de l'obésité. Cependant, le microbiote oral, qui constitue le deuxième plus grand écosystème microbien du corps humain après l'intestin, mérite également une attention particulière. En effet, les bactéries de la cavité buccale représentent 26 % de l'ensemble des bactéries résidant dans l'organisme, tandis que 29 % se trouvent dans le tractus gastro-intestinal (Schamarek et al., 2023). Bien que moins étudié, le microbiote oral semble jouer un rôle primordial dans l'homéostasie de l'organisme, y compris la régulation métabolique et le développement de l'obésité (Febres et al., 2025).

L'hypothèse d'un lien entre le microbiote oral et l'obésité a été proposée pour la première fois par l'étude pionnière Goodson et al., 2009. Cette réflexion partait du principe que le microbiote intestinal, reconnu pour son rôle majeur dans l'obésité, peut être influencé par les bactéries orales capable de transloquer vers l'intestin, suggérant ainsi que le microbiote oral pourrait également contribuer au développement de l'obésité. Par ailleurs, il a été prouvé que les deux pathologies buccales les plus répandues (carie dentaire et maladie parodontale) causées par les bactéries de la cavité buccale présentent une association positive avec l'obésité. Ces observations ont amené à suggérer qu'un lien de causalité pourrait exister entre le microbiote buccal et la physiopathologie de l'obésité (Goodson et al., 2009).

### 3.1. Pathologies orales et obésité

- **Carie dentaire**

Des travaux récents mettent en évidence un lien potentiel entre l'obésité et la carie dentaire, une relation qui pourrait s'expliquer par l'existence de facteurs de risque commun, notamment une alimentation hypercalorique riche en sucre. Un apport élevé en glucides fermentescibles stimule l'activité métabolique du microbiote oral, entraînant une augmentation de la production d'acides. Cette acidification du milieu buccal altère l'équilibre physiologique et favorise le développement des lésions carieuses (**Spatafora et al., 2024 ; Yu et al., 2025**). Par ailleurs, des altérations du microbiote buccal pourraient être impliquées dans ce lien. Des proportions plus élevées de Firmicutes et Bacteroidetes ont été observées dans la bouche et l'intestin des enfants obèses présentant des caries, suggérant que le microbiote oral peut influencer le microbiote intestinal et la régulation métabolique systémique, contribuant ainsi à la prise de poids (**Yu et al., 2025**). En revanche, les recherches sur le lien entre l'obésité et les caries dentaires révèlent des résultats contrastés, allant d'associations positives ou négatives à l'absence de corrélation, en raison de la complexité multifactorielle de ces affections (**Kabbarah et al., 2025**).

- **Parodontite**

Les données épidémiologiques indiquent que la prévalence de la parodontite est significativement plus élevée chez les personnes obèses, ces deux pathologies entretiennent une relation bidirectionnelle dont le point commun majeur est l'installation d'une inflammation systémique chronique (**Araújo et al., 2025**). En situation d'obésité, le tissu adipeux devient dysfonctionnel et adopte un profil pro-inflammatoire, persistant de bas grade qui s'accompagne d'une libération accrue de médiateurs inflammatoires. Ces derniers perturbent l'équilibre immunitaire et renforcent les réponses inflammatoires dans l'ensemble de l'organisme (**Goodson et al., 2009**). Dans la parodontite chronique, l'inflammation est initialement déclenchée par les bactéries pathogènes du biofilm dentaire. Toutefois, la présence d'un terrain inflammatoire systémique lié à l'obésité peut amplifier les réactions inflammatoires locales au niveau du parodonte. L'IL-6 favorise notamment l'activation des ostéoclastes, contribuant ainsi à la résorption de l'os alvéolaire, tandis que le TNF- $\alpha$  stimule la production de métalloprotéinases, enzymes impliquées dans la dégradation des tissus gingivaux. L'ensemble de ces mécanismes participe à l'aggravation des lésions parodontales chez les sujets obèses (**Chen et al., 2025**). Par ailleurs, les bactéries impliquées dans les maladies parodontales notamment, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* et

*Fusobacterium nucleatum*, ainsi que leurs facteurs de virulence, en particulier les (LPS), peuvent quitter les sites parodontaux endommagés et atteindre la circulation sanguine. Une fois dans la circulation, ces agents pathogènes se disséminent vers les différents tissus et organes. Cette translocation microbienne s'accompagne de la libération de médiateurs inflammatoires (L'IL-1 $\beta$ , l'IL-6 et le TNF- $\alpha$ , et la CRP). L'ensemble de ces mécanismes contribue à l'entretien d'un état inflammatoire systémique, susceptible d'influencer l'évolution de différentes pathologies chroniques (Foroughi et al., 2025).

### 3.2. Microbiote oral et signatures associées à l'obésité

Des données émergentes mettent de plus en plus en évidence le lien étroit entre le microbiote oral et l'obésité, suggérant que les bactéries buccales pourraient jouer un rôle dans le développement et la progression de l'obésité. Des modifications distinctes de la composition du microbiote oral ont été observées chez les individus obèses comparativement aux individus non obèses (Rajasekaran et al., 2024). Chez les individus obèses, on observe fréquemment :

- **Altération de la diversité du microbiote** : Ce qui pourrait se traduire par une diminution de la diversité dans certaines situations, indiquant une communauté microbienne moins résistante et moins adaptable (Schamarek et al., 2023 ; Febres et al., 2025).
- **Déséquilibre des embranchements dominants** : Le microbiote oral des individus obèses se distingue par une augmentation des Firmicutes et un rapport Firmicutes/Bacteroidetes élevé, conformément à ce qui est constaté dans le microbiote intestinal (Schamarek et al. ; 2023 ; Rajasekaran et al., 2024).
- **Surreprésentation des pathogènes spécifiques** : Des recherches menées en médecine dentaire ont révélé des proportions plus élevées des pathogènes parodontaux tels que *Porphyromonas gingivalis*, *Filifactor alocis* et certaines espèces de *Prevotella* chez les sujets obèses (Schamarek et al., 2023 ; Febres et al., 2025).

Le tableau I.5 fournit un résumé synthétique des principales recherches menées jusqu'à présent, en mettant en évidence les populations étudiées, les techniques employées et les résultats clés.

## Chapitre I - Synthèse bibliographique

Tableau I.5. Tableau récapitulatif des études sur le microbiote oral et l'obésité

| Référence                   | Population étudiée (Pays)              | Type d'échantillon    | Taille d'échantillon                                                            | Méthode (Plateforme)                                             | Résultats principaux                                                                                                        | Conclusions                                                                       |
|-----------------------------|----------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Goodson et al., 2009</b> | Femmes adultes (Etats-Unis d'Amérique) | Salive                | 313 obèses<br>232 non obèses                                                    | Hybridation ADN-DN en damier                                     | Présence de <i>Selenomonas noxia</i> chez la population obèse.                                                              | Première étude démontrant une corrélation entre composition salivaire et obésité. |
| <b>Zeigler et al., 2012</b> | Adolescents (Suède)                    | Plaque sous-gingivale | 29 obèses<br>58 non obèses                                                      | Hybridation ADN-AND en damier                                    | Augmentation ×6 de <i>Neisseria mucosa</i> et <i>Campylobacter rectus</i> .                                                 | Modifications bactériennes spécifiques liées à l'obésité.                         |
| <b>Wu et al., 2018 a</b>    | Adultes (Chine)                        | Salive                | 33 obèses<br>29 non obèses                                                      | Séquençage de la région V3–V4 du gène ARNr 16S (Illumina MiSeq). | Diversité et richesse bactérienne plus faibles chez les obèses.                                                             | Dysbiose salivaire caractéristique de l'obésité.                                  |
| <b>Mameli et al., 2019</b>  | Enfants (Italie)                       | Salive                | 34 obèses<br>33 non obèses                                                      | Séquençage de la région V3–V4 du gène ARNr 16S (Illumina MiSeq). | Différences dans les indices de la diversité alpha entre les obèses et les non obèses.                                      | Variation dans la composition bactérienne liée à l'obésité.                       |
| <b>Raju et al., 2019</b>    | Enfants (Finlande)                     | Salive                | 125 insuffisance pondérale<br>660 à poids normal<br>96 en surpoids<br>19 obèses | Séquençage de la région V3–V4 du gène ARNr 16S (Illumina HiSeq). | Abondance réduite de <i>Veillonella</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Selenomonas</i> , et <i>Streptococcus</i> chez les obèses. | Le sexe et la corpulence influencent le profil microbien oral dès l'enfance.      |
| <b>Yang et al., 2019</b>    | Adultes (États-Unis d'Amérique)        | Salive                | 647 obèses<br>969 non obèses                                                    | Séquençage de la région V3–V4 du gène ARNr 16S (Illumina HiSeq). | Déséquilibre dans la dominance des embranchements entre le groupe obèses et non obèse                                       | Plusieurs taxons oraux sont significativement associés avec l'obésité.            |

## Chapitre I - Synthèse bibliographique

|                                        |                                         |                       |                                                                           |                                                                  |                                                                                                                                                                                           |                                                                                                  |
|----------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sohail et al., 2019</b>             | Hommes adultes (Qatar)                  | Salive                | 37 obèses<br>36 non obèses                                                | Séquençage de la région V3–V4 du gène ARNr 16S (Illumina MiSeq). | Augmentation du rapport Firmicutes/Bacteroidetes et diminution de l'embranchement Fusobacteria dans le groupe obèse.                                                                      | Un rapport Firmicutes/Bacteroidetes élevé est un marqueur lié à l'obésité.                       |
| <b>De Andrade et al., 2020</b>         | Adultes (Brésil)                        | Salive                | 30 obèses<br>30 non obèses                                                | Séquençage de la région V6 du gène ARNr 16S (Ion Torrent)        | Abondance de <i>Prevotella</i> , <i>Veillonella</i> et <i>Haemophilus</i> influencée par l'IMC.                                                                                           | L'IMC module la structure du microbiote salivaire.                                               |
| <b>Al-qaderi et al., 2021 (Koweït)</b> | Adolescents (Koweït)                    | Salive                | 8 obèses<br>8 en surpoids<br>5 à poids normal<br>2 insuffisance pondérale | Séquençage de la région V3–V4 du gène ARNr 16S (Illumina MiSeq). | variations dans le noyau microbien en fonctions des catégories de l'IMC.                                                                                                                  | Le microbiote salivaire varie avec l'IMC, soutenant un lien bouche–obésité.                      |
| <b>Stefura et al., 2021</b>            | Femmes adultes (Pologne)                | Écouvillons buccaux   | 52 obèses<br>44 non obèses                                                | Séquençage de la région V3–V4 du gène ARNr 16S (Illumina MiSeq). | <i>Veillonella</i> , <i>Oribacterium</i> et <i>Soona</i> caractérisent le groupe obèse.<br><i>Streptobacillus</i> , <i>Parvimonas</i> et <i>Rothia</i> caractérisent le groupe non obèse. | Le microbiote oral diffère significativement entre le groupe obèse et le groupe normo-pondéré.   |
| <b>Bombin et al., 2022</b>             | Adultes (États-Unis d'Amérique)         | Salive                | 16 obèses<br>19 en surpoids<br>49 à poids normal                          | Séquençage de la région V3–V4 du gène ARNr 16S (Illumina MiSeq). | Proportion élevée de <i>Fretibacterium</i> , et <i>Tannerella</i> dans le groupe obèse.                                                                                                   | L'obésité est associée à des changements distincts dans la communauté bactérienne salivaire.     |
| <b>Khocht et al., 2023</b>             | Adultes >60 ans (États-Unis d'Amérique) | Plaque sous-gingivale | 19 obèses<br>20 non obèses                                                | Séquençage de la région V3–V4 du gène ARNr 16S (Illumina MiSeq). | Identification de <i>Dialister invisus</i> , <i>Prevotella intermedia</i> , <i>Prevotella denticola</i> , dans le groupe obèse.                                                           | L'obésité est associée à l'enrichissement du microbiote sous -gingival en pathogènes parodontaux |

## Chapitre I - Synthèse bibliographique

|                                 |                               |                       |                                                                               |                                                                        |                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                |
|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ma et al., 2023 b</b>        | Enfants (Chine)               | Salive                | 30 obèses<br>30 non obèses                                                    | Séquençage de l'ARNr 16S (PacBio)                                      | Augmentation du rapport Firmicutes/Bacteroidetes, et proportions élevées de <i>Filifactor</i> et <i>Butyrivibrio</i> dans le groupe obese.                                                                     | La dysbiose orale durant l'enfance présente un effet significatif sur le développement de l'obésité.                           |
| <b>Rahman et al., 2023</b>      | Adultes (Émirats arabes unis) | Plaque sous-gingivale | 25 obèses<br>25 en surpoids<br>25 non obèses                                  | Séquençage de l'ARNr 16S (Nanopore)                                    | Enrichissement en <i>Aggregatibacter actinomycetemc-omitans</i> chez les obèses, <i>Tannerella forsythia</i> Et <i>Treponema denticola</i> chez les sujets en surpoids.                                        | La dysbiose du microbiote sous-gingival chez les sujets obèses est associée à une prévalence accrue des maladies parodontales. |
| <b>Aslan Gönül et al., 2025</b> | Adolescents (Turquie)         | Salive                | 10 obèses<br>10 en surpoids<br>10 à poids normal<br>10 insuffisance pondérale | Séquençage de la région V3–V4 du gène ARNr 16S (Illumina MiSeq).       | Enrichissement en <i>Leptotrichia sp.</i> , chez les sujets ayant une insuffisance pondérale, <i>Prevotella denticola</i> dans le groupe obese et <i>Selenomonas sputigena</i> chez les sujets normo-pondérés. | La diversité et la composition du microbiote salivaire varient en fonction de l'IMC.                                           |
| <b>Beibei et al., 2025</b>      | Adultes (Chine)               | Salive                | 13 obèses<br>9 non obèses                                                     | Séquençage de la région V3–V4 du gène ARNr 16S (Illumina NovaSeq 6000) | Enrichissement en <i>Haemophilus</i> , <i>Aggregatibacter</i> , et <i>Actinobacillus</i> , et diminution du genre <i>Actinomyces</i> dans le groupe obèse.                                                     | L'obésité pourrait être étroitement liée à la dysbiose orale.                                                                  |
| <b>Hu et al., 2025</b>          | Adultes (Chine)               | Salive                | 99 obèses<br>50 non obèses                                                    | Séquençage de la région V3–V4 du gène ARNr 16S (Illumina NovaSeq 6000) | <i>Granulicatella sp.</i> , <i>Lancefieldella sp.</i> , <i>Peptostreptococcus stomatis</i> , et <i>Rothia sp.</i> Présentent une association positive avec l'obésité.                                          | La composition du microbiote salivaire pourrait refléter la présence de biomarqueurs associés à l'obésité.                     |

## Chapitre I - Synthèse bibliographique

---

|                           |                               |                |                                                                              |                                                                       |                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                      |
|---------------------------|-------------------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Malik et al., 2025</b> | Adolescents (Koweït)          | Salive         | 14 obèses<br>14 en surpoids<br>27 à poids normal<br>7 insuffisance pondérale | Séquençage de la région V3–V4 du gène ARNr 16S (Illumina MiSeq)       | Trois biomarqueurs potentiels associés à l'obésité: <i>Prevotella melaninogenica</i> , <i>Veillonella dispar</i> et <i>Veillonella parvula</i> .                                           | Variations taxonomique du microbiote oral en fonction de l'IMC.                                                      |
| <b>Shibl et al., 2025</b> | Adultes (Émirats arabes unis) | Rinçage buccal | 97 obèses<br>95 non obèses                                                   | Séquençage shotgun Illumina NovaSeq6000                               | Enrichissement en <i>Streptococcus parasanguinis</i> , <i>Actinomyces oris</i> , et <i>Oribacterium sinus</i> dans le groupe obese.                                                        | Différences significatives de la composition et la diversité du microbiote oral entre les groupes obèses et témoins. |
| <b>Tang et al., 2025</b>  | Adultes (Chine)               | Salive         | 49 obèses<br>50 non obèses                                                   | Séquençage de la région V3–V4 du gène ARNr 16S (Illumina NovaSeq6000) | <i>Prevotella melaninogenica</i> , <i>Prevotella nanceiensis</i> et <i>Prevotella pallens</i> , sont associés à des altérations de la composition du microbiote oral dans le groups obese. | Le microbiote oral pourrait servir de biomarqueur pour le diagnostic de l'obésité.                                   |

### 3.3. Mécanismes potentiels liant le microbiote oral et l'obésité

Les mécanismes par lesquels le microbiote oral est associé à l'obésité sont multiples et représentent un domaine de recherche actif (Figure I.9).

- **Impact sur la perception des goûts et les choix alimentaires**

Une signature microbienne orale liée à l'obésité pourrait être un facteur contribuant à la réduction de la sensibilité au goût souvent constatée chez les individus obèses, induisant ainsi une augmentation de la consommation alimentaire et de l'apport calorique pour compenser cette réduction de la sensibilité perceptive (Febres et al., 2025). Par ailleurs, les adipokines, hormones d'origine adipocytaire, modulent directement la perception du goût grâce à leurs récepteurs exprimés sur les cellules gustatives linguales, et la diminution de la densité des bourgeons du goût chez les individus obèses semble être une conséquence de l'inflammation chronique de bas grade caractéristique de l'obésité (Schamarek et al., 2023).

- **Modulation de l'inflammation systémique**

Les agents infectieux buccaux, notamment ceux associés à la maladie parodontale, peuvent favoriser une inflammation systémique de bas grade qui constitue une caractéristique majeure de l'obésité. Ce processus implique la dissémination des bactéries orales et leur facteur de virulence (LPS) dans la circulation « axe oral- sanguin » et vers les différents tissus. Ainsi, un microbiote oral à profil inflammatoire pourrait aggraver ou participer, à la dérégulation métabolique observée dans l'obésité (Schamarek et al., 2023 ; Foroughi et al., 2025).

- **Impact sur le microbiote intestinal**

Une dysbiose orale favorise la translocation de certaines bactéries orales vers l'intestin conduisant à une dysbiose intestinale. Cet « axe oral-intestinal » implique que les altérations initiées dans la bouche peuvent avoir des effets sur le métabolisme énergétique, l'absorption des nutriments et le processus inflammatoire via la modulation du microbiote intestinal (Goodson et al., 2009).

- **Effets métaboliques directs**

Des bactéries orales spécifiques pourraient directement favoriser une amélioration de l'efficacité métabolique, conduisant à une extraction plus performante de l'énergie à partir des nutriments (Goodson et al., 2009).

D'autres hypothèses suggèrent également que certaines bactéries buccales pourraient stimuler l'appétit, bien que les preuves directes chez l'être humain demeurent encore restreintes (Febres et al., 2025).

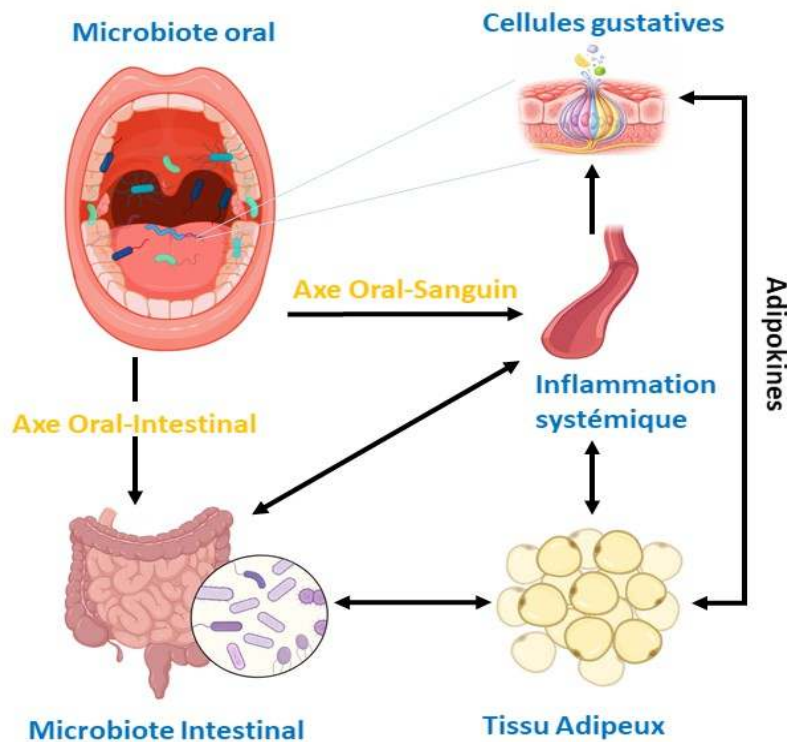


Figure I.9. Rôle potentiel du microbiote oral dans l'obésité (Schamarek et al., 2023)

Enfin, les individus obèses présentent un microbiote oral altéré, pouvant constituer un indicateur précoce du développement de l'obésité. Les recherches disponibles actuellement sur le lien entre le microbiote oral et l'obésité restent relativement peu nombreuses et révèlent des différences notables en terme de méthodologie, notamment en ce qui concerne la conception des études (transversale, longitudinale), les approches de séquençage (séquençage ciblé, séquençage shotgun), les critères d'inclusion des participants et la taille de la population analysée. Ces variations ont contribué à une certaine hétérogénéité des résultats et, dans certains cas, à des conclusions divergentes entre les travaux. Par conséquent, le lien entre l'obésité et la dysbiose du microbiote oral doit faire l'objet d'analyses plus approfondies afin d'identifier les éventuelles signatures bactériennes et les mécanismes associés à cette pathologie. Notre travail de thèse s'inscrit donc dans le cadre de la toute première étude en Algérie portant sur le microbiote oral et l'obésité.

---

## **Chapitre II - Matériel et Méthodes**

---

### 1. Contexte scientifique

L'obésité constitue un problème majeur de santé publique en Algérie, affectant une proportion élevée de la population adulte, avec une prévalence particulièrement marquée chez les femmes. Cette affection multifactorielle résulte de l'interaction des déterminants biologiques, comportementaux et socio-économiques. Bien que le rôle du microbiote intestinal dans la physiopathologie de l'obésité soit largement établi, les données relatives au microbiote oral demeurent limitées, en particulier en Algérie. L'absence de données nationales sur le microbiote oral chez les sujets obèses justifie la mise en place de cette étude pilote.

### 2. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude est d'analyser le statut du microbiote oral des sujets obèses et normo-pondérés en évaluant l'impact du mode de vie, du statut socio-économique et la santé bucco-dentaire sur l'obésité. Pour cela, nous avons effectué une étude pilote sur 60 patientes divisées en deux groupes : des femmes adultes normo-pondérées avec un IMC compris entre 18 et 24 ( $n = 30$ ) et des femmes adultes obèses avec un  $IMC \geq 30$  ( $n = 30$ ).

#### 2.1. Objectifs spécifiques

Les objectifs spécifiques de notre étude sont :

- Déterminer la composition et la diversité bactérienne de la salive chez les femmes adultes normo-pondérées et obèse (les niveaux taxonomiques : phylum, classe, famille, ordre, genre, espèce).
- Explorer les variations du microbiote salivaire (la diversité alpha, la diversité bêta, et la composition bactérienne) chez les femmes adultes normo-pondérées et obèses.
- Examiner si une association existe entre l'obésité et les paramètres socio-économiques, le mode de vie et les indicateurs de la santé buccodentaire.

### 3. Hypothèses de recherche

Cette étude devait tester les hypothèses suivantes :

- a) Il n'y a pas de différence dans la composition bactérienne de la salive entre les sujets obèses et les sujets normo-pondérés.
- b) Il n'y a pas de relation entre l'obésité et, le mode de vie et les paramètres socio-économiques.
- c) Il n'y a pas de relation entre l'obésité et les paramètres cliniques.

### 4. Méthodologie de recherche

#### 4.1. Conception de l'étude

Il s'agit d'une étude transversale descriptive et exploratoire portant sur l'analyse de la diversité du microbiote salivaire d'une population de femmes adultes algériennes. Cette étude utilise la structure cas-témoins, car la population cible est composée de deux groupes prédéfinis en fonction du statut pondéral. Il s'agit d'une analyse non interventionnelle, visant à comparer la composition bactérienne salivaire et l'état buccodentaire des deux groupes à un moment précis sans aucun suivi.

#### 4.2. Période et lieu de l'étude

Entre septembre 2018 et septembre 2021, les critères d'inclusion rigoureux ont été appliqués lors du recrutement des patients. Les participantes des deux wilayas (Tlemcen et Jijel) ont été choisies au hasard en fonction de leur accessibilité (cliniques dentaires, universités, résidences universitaires).

Les prélèvements de salive de la wilaya de Tlemcen ont été analysés au niveau du Laboratoire de Microbiologie Appliquée à l'Agro-alimentaire, au Biomédical et à l'Environnement (LAMAABE) et le Laboratoire de Chirurgie Expérimentale (Université de Tlemcen), tandis que l'analyse des échantillons de la wilaya de Jijel a été effectuée au Laboratoire de Toxicologie Moléculaire (LTM, Université de Jijel).

Pour tous les échantillons de salive, l'étude moléculaire notamment, l'extraction de l'ADN, les préparations de bibliothèques et le séquençage, a été réalisée au sein de la société Novogene en Chine (*Novogene Bioinformatics Technology Co., Ltd, Beijing, China*).

#### 4.3. Considération éthique

Cette étude a été approuvée par le Comité d'Éthique du Centre Hospitalo-Universitaire Dr. Tidjani Damerdji de Tlemcen (numéro de dossier : ED. Autism.05.22, Référence : EC. Flore\_Salivaire.05.22) daté du 12 avril 2022.

Toutes les procédures ont été menées conformément à la Déclaration d'Helsinki.

Toutes les participantes ont exprimé leur accord pour un examen bucco-dentaire et un prélèvement de salive en signant un consentement éclairé (**Annexe A**).

#### 4.4. Population de l'étude

Une population de 60 femmes algériennes adultes résidentes dans les wilayas de Tlemcen (n=30) et Jijel (n=30) a été impliquée dans notre étude.

## Chapitre II - Matériel et méthodes

---

La population étudiée était organisée en fonction de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) comme suit :

- Groupe des sujets obèses (cas) (n=30) : femmes adultes ayant un  $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ .
- Groupe des sujets normo-pondérés (témoins) (n=30) : femmes adultes ayant un IMC compris entre 18 et  $24 \text{ Kg/m}^2$ .

### 4.5. Critères d'inclusion et d'exclusion

Des femmes adultes âgées entre 18 et 45 ans, capables de comprendre les objectifs de l'étude et de signer le formulaire de consentement, ont été incluses dans cette étude.

Afin d'explorer les distinctions entre les sujets normo-pondérés et les sujets obèses, nous avons exclu les personnes souffrant d'insuffisance pondérale avec un IMC inférieur à  $18 \text{ Kg/m}^2$  et celles présentant un surpoids avec un IMC compris entre 25 et  $30 \text{ Kg/m}^2$ . Nous avons également exclu les femmes qui présentaient des pathologies chroniques pouvant influencer la santé bucco-dentaire ou la composition du microbiote (maladies parodontales, diabète, maladies cardiovasculaires, dyslipidémie, asthme, problème de thyroïde, hypertension artérielle, ovaires polykystiques), ou qui avaient pris des antibiotiques pendant les trois mois précédant l'étude. Les femmes enceintes ou allaitantes et les femmes avec moins de 20 dents étaient également exclues.

### 4.6. Collecte des informations - variables et mesure des données

Le principal objectif de cette étude était d'analyser la composition taxonomique du microbiote salivaire dans les deux groupes de femmes : obèses et normo-pondérées.

Le prélèvement a été réalisé lors de la consultation d'inclusion par le biais d'une fiche clinique sur l'état de la santé bucco-dentaire et l'indice de masse corporelle, délivrée à chaque participante (**Annexe B**). En terminant le questionnaire, chaque participante est tenue d'approuver son acceptation de participer par sa signature personnelle.

#### 4.6.1. Caractéristiques médicales et sociodémographiques

La fiche clinique rassemble les données personnelles et socio-démographiques : Âge, commune, mesures anthropométriques (taille, poids, IMC) et le statut socio-économique représenté par le statut matrimonial (mariée, célibataire, divorcée), le niveau d'étude, la profession, ainsi que par une évaluation subjective de la situation économique et sociale des patientes. Les facteurs de risque notamment : la sédentarité, le grignotage et l'historique médical ont été également évalués.

### 4.6.2. Caractéristiques de la santé orale

Pour chaque patiente, des examens oraux ont été réalisés par deux dentistes qualifiées sur un fauteuil dentaire doté d'un scialytique correctement éclairé, en utilisant des sondes exploratrices, des miroirs et des précelles afin de déterminer les indices bucco-dentaires recherchés notamment : l'indice CAOD (Dent Cariée, Absente, Obturée), l'indice de plaque (IP) et l'indice gingival (IG).

#### ▪ L'indice CAOD (Dent Cariée-Absente-Obturée)

La présence de caries était évaluée par l'indice CAOD, les dents ont été examinées de la 17 à la 27 et de la 37 à la 47. La présence de dents cariées, obturées ou absentes a été colligée afin d'obtenir l'indice CAOD. Les dents cariées, absentes ou obturées sont notées 1, les dents non cariées, non obturées, ou présentes sont notées 0. Les dents de sagesse ont été exclues de l'examen.

#### ▪ Indice de plaque IP (Silness et Løe, 1964)

La plaque a été notée comme suit :

| Note | Désignation                                                                                                                           |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0    | Absence de plaque.                                                                                                                    |
| 1    | La plaque peut être vue uniquement après l'application d'une solution révélatrice ou en utilisant la sonde sur la surface de la dent. |
| 2    | Accumulation modérée dans la poche gingivale, ou sur la dent et la marge gingivale, visible à l'œil nu.                               |
| 3    | Abondance de plaque dans la poche gingivale et/ou sur la dent et la marge gingivale.                                                  |

#### ▪ Indice gingival (Løe et Silness, 1963)

L'inflammation gingivale a été évaluée comme suit :

| Note | Désignation                                                                                     |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0    | Absence d'inflammation (Gencive saine).                                                         |
| 1    | Légère inflammation - légère modification de la couleur.                                        |
| 2    | Inflammation modérée (rougeur, œdème et saignement au sondage).                                 |
| 3    | Inflammation sévère (rougeur marquée et œdème, tendance aux saignements spontanés, ulcération). |

### 4.7. Workflow expérimental - collecte et analyse des échantillons

Dans le cadre de cette recherche, le flux de travail, depuis la préparation des échantillons jusqu'à l'obtention des données finales, est soumis à un ensemble de phases successives, chacune peut potentiellement affecter la qualité et la quantité des données obtenues.

Un contrôle de qualité rigoureux est effectué à chaque étape de la procédure dans le but de garantir la précision et la reproductibilité des résultats de séquençage.

Le flux de travail appliqué est présenté dans la figure II.1.

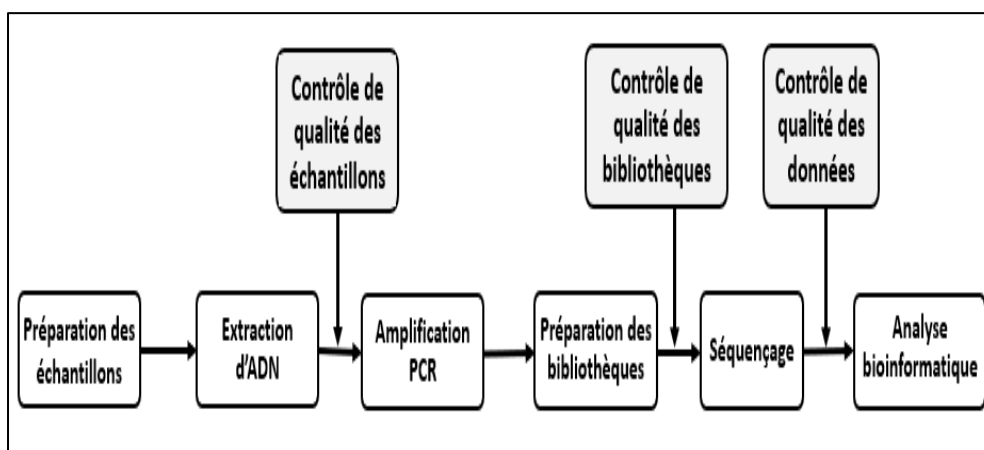


Figure II.1. Flux de travail : de la préparation des échantillons aux données finales

#### 4.7.1. Préparation des échantillons

Des échantillons de salive totale non stimulée ont été collectés pour cette étude.

Afin de minimiser les variations potentielles, la collecte de la salive a été effectuée à la même heure de la journée (9h–11h) pour tous les sujets.

Les participants ont été instruits de s'abstenir de se brosser les dents, et de ne pas manger ni boire au moins deux heures avant la collecte des échantillons.

Les échantillons ont été collectés par expectoration dans un tube en plastique stérile, chaque sujet a fourni au moins 5 ml de salive non stimulée (Belstrøm et al., 2016). La salive a été acheminée au laboratoire d'une manière rapide et efficace afin d'éviter toute altération (Aghazadeh et al., 2016).

Au laboratoire, les échantillons ont été homogénéisés pendant 2 minutes à l'aide d'un vortex, aliquotés et stockés à -80°C (Belstrøm et al., 2016).

Avant de procéder à l'analyse moléculaire, un échantillonnage composite (pooling) qui consiste à regrouper plusieurs échantillons biologiques dans un seul échantillon composite appelé pool a été effectué.

Cette approche est une méthode utilisée dans les recherches métagénomiques pour analyser la composition de communautés microbiennes complexes. Cette méthode est appréciée pour différentes raisons, en particulier parce qu'elle fournit un aperçu global de la biodiversité à l'échelle communautaire avec une réduction des coûts (moins d'analyses individuelles avec économie sur les réactifs, le temps et la main-d'œuvre) (Ray et al., 2019 ; Teufel et Sobetzko, 2022).

Dans notre étude, le pooling a été effectué par l'identification de quatre pools (A1, A2, B1 et B2), chacun regroupant 15 échantillons de salive (Figure II.2) :

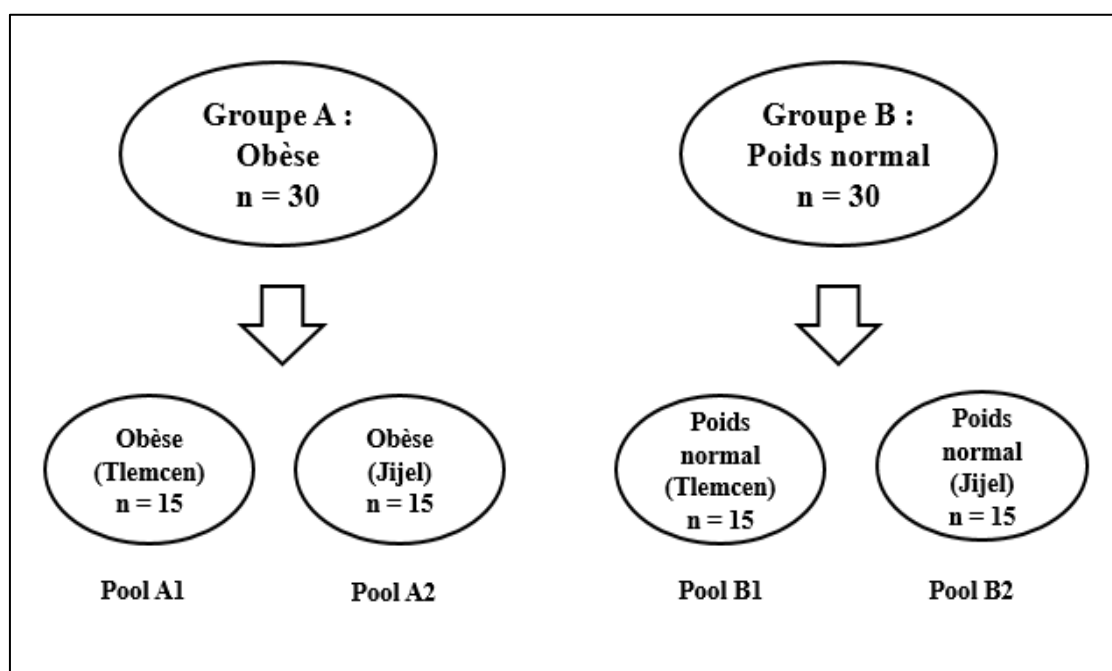


Figure II.2. Organisation des pools d'échantillons salivaires

### 4.7.2. Extraction des ADNs génomiques

Pour l'analyse taxonomique du microbiote oral, L'ADN génomique total a été extrait de la salive congelée en utilisant la technique combinée du Bromure de cétyle-triméthylammonium/sulfate de dodécyle de sodium (CTAB/SDS) (Chen et al., 2008 ; William et al., 2012). En bref, les échantillons de salive ont été décongelés puis mélangés avec le tampon TE (10 mM Tris ; 1 mM EDTA, pH 8,0), le lysozyme, 10 % de SDS et la protéinase K.

Le mélange a été digéré pendant 3 heures à 55°C puis centrifugé à 10000 rpm pendant 10 minutes. Le surnageant a été transféré dans un nouveau tube et une solution de NaCl et de CTAB à 10 % a été ajoutée, suivie d'une lyse complète dans un bain-marie à 65 °C. Après centrifugation à 12 000 rpm pendant 10 minutes, le surnageant a été extrait deux fois avec le

mélange chloroforme : isoamyl alcool (24 :1) et une fois avec le mélange phénol : chloroforme : isoamyl alcool (25 :24 :1).

Après centrifugation, le surnageant a été mélangé avec l'isopropanol et précipité à  $-20^{\circ}\text{C}$ . Les échantillons ont été recentrifugés, le surnageant a été éliminé, et les précipités ont été lavés deux fois avec l'éthanol à 70 %.

Après séchage à température ambiante pendant 2 à 3 minutes, l'ADN a été dissous dans de l'eau désionisée, traité avec de l'ARNase A, et incubé pendant 15 minutes à  $37^{\circ}\text{C}$ .

### 4.7.3. Contrôle de qualité de l'ADN

La concentration et la pureté de l'ADN ont été évaluées par électrophorèse sur gel d'agarose à 1 %. L'ADN a été dilué à  $1\text{ ng}/\mu\text{L}$  en utilisant de l'eau stérile.

### 4.7.4. Amplification du fragment de gène ARNr 16S par réaction en chaîne par polymérase (PCR)

L'ADN génomique de tous les échantillons a été utilisé comme matrice d'amplification. La région V3-V4 du gène de l'ARNr 16S a été séquencée (Figure II.3) en utilisant les amorces : forward primer (sens) 341F-CCTAYGGRBGCASCAG et reverse primer (antisens) 806R-GGGACTACNNGGTTATTAAT, contenant la séquence code-barre et la séquence de l'adaptateur Illumina Nextera (Almeida et al., 2020).

Les réactions de PCR ont été réalisées avec le Phusion® High-Fidelity PCR Master Mix (New England Biolabs, Etats-Unis).

Toutes les réactions PCR ont été effectuées dans un volume total de  $30\ \mu\text{L}$  avec  $15\ \mu\text{L}$  de Phusion High-Fidelity PCR Master Mix,  $0,2\ \mu\text{M}$  de chaque amorce (sens et antisens) et environ  $10\ \text{ng}$  d'ADN matrice (Yang et al., 2021).

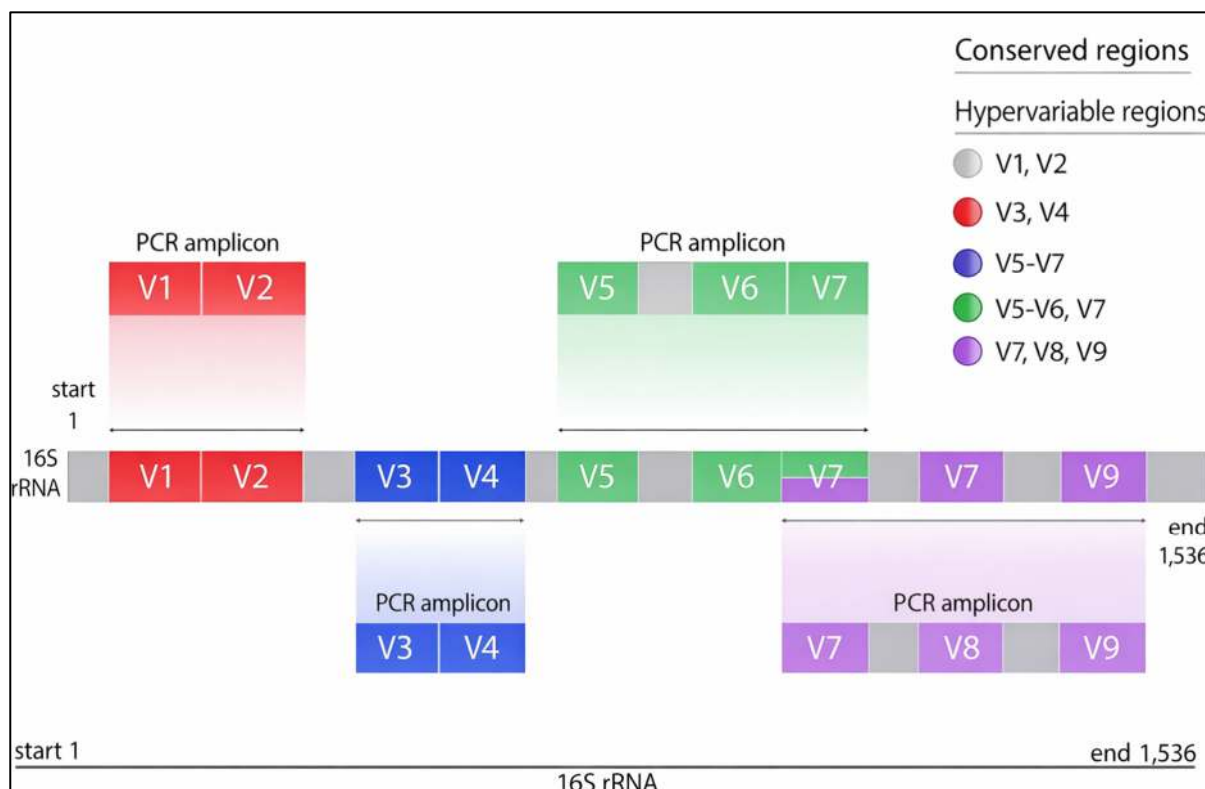


Figure II.3. Organisation des régions hypervariables du gène de l'ARNr 16S (López-Aladid et al., 2023)

### 4.7.5. Conditions thermiques et durée de la PCR

Le protocole de cyclage thermique comprenait une dénaturation initiale à 98 °C pendant 1 minute, suivie de 30 cycles de dénaturation à 98 °C pendant 10 secondes, une hybridation à 50 °C pendant 30 secondes et une élongation à 72 °C pendant 30 secondes. Une extension finale a été réalisée à 72 °C pendant 5 minutes (Yang et al., 2021).

### 4.7.6. Électrophorèse sur gel

Les produits de PCR ont été visualisés par électrophorèse sur gel d'agarose à 2 %, préparé dans du tampon TAE (Tris-Acetate-EDTA) contenant du SYBR Green.

Les amplicons d'une taille de 400 à 450 paires de bases (pb) ont été purifiés à l'aide du Qiagen Gel Extraction Kit (Qiagen, Allemagne) (Yang et al., 2021).

### 4.7.7. Préparation de la bibliothèque

Les bibliothèques de séquençage ont été générées à l'aide du NEBNext® Ultra™ DNA Library Prep Kit (New England Biolabs, Etats-Unis) pour Illumina, en suivant les recommandations du fabricant, avec incorporation des codes index permettant l'identification des échantillons. Avant de procéder au séquençage, la qualité de la bibliothèque a été évaluée

à l'aide du fluorimètre Qubit® 2.0 (Thermo Fisher Scientific, Etats-Unis) (Figure II.4.) et la PCR quantitative (qPCR) afin d'assurer la concentration optimale nécessaire pour le séquençage.

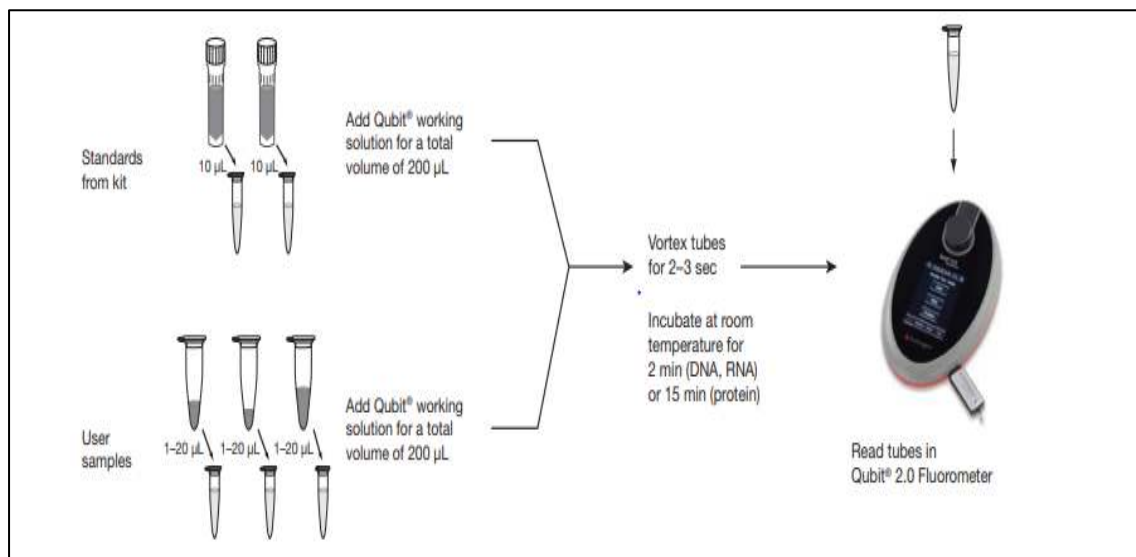


Figure II.4. Flux de travail Qubit : Le fluorimètre Qubit 2.0 est un appareil de paillasse utilisé pour la quantification de l'ADN. La mesure de la fluorescence dans les échantillons reflète la concentration en ADN (Thermo Fisher Scientific, 2012)

### 4.7.8. Séquençage

Dans notre étude, le système Illumina NovaSeq 6000 PE 250 (Illumina, Etats-Unis) (Figure II.5) a été utilisé pour le séquençage des bibliothèques (librairies) construites afin de générer des lectures en paires (paired-ends) de 250 paires de bases (pb). Le Tableau II.1 représente les différentes caractéristiques de ce système.

Le principe suivi par la plateforme Illumina repose sur la méthode de séquençage par synthèse (SBS : Sequencing By Synthesis) et la terminaison réversible. Ce concept est basé sur l'incorporation de désoxyribonucléotides triphosphates (dNTP) fluorescents, qui agissent comme des terminateurs réversibles. Toutes les bases terminatrices sont ajoutées simultanément, ce qui diminue la compétition lors de leur intégration.

Conformément au protocole Illumina NovaSeq 6000, le processus de séquençage Illumina se compose principalement de quatre étapes : Préparation des échantillons, génération des clusters, séquençage et analyse des données (Emiyu et Lelisa, 2022).

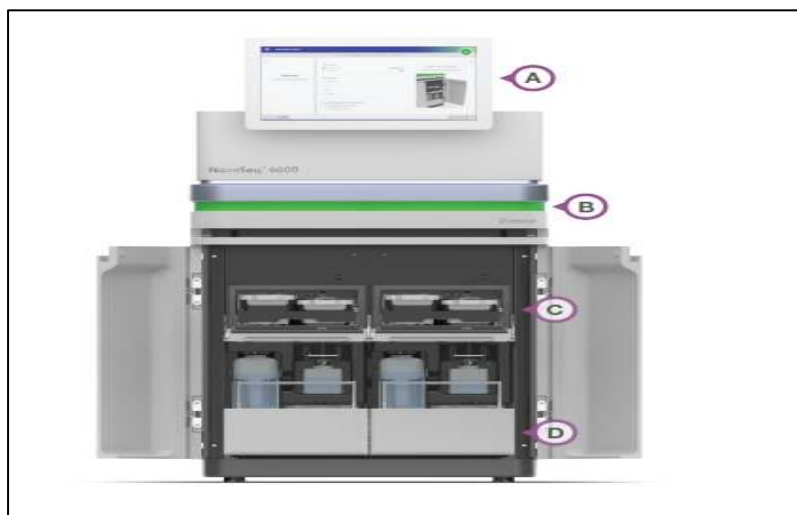


Figure II.5. Système NovaSeq 6000 : (A) interface intuitive sur écran tactile, (B) affichage à LED pour indiquer l'état des Flow Cell, (C) cartouches à chargement instantané dotées de réactifs prêts à utiliser et (D) conteneurs faciles à retirer

Tableau II.1. Caractéristiques techniques du système de séquençage Illumina NovaSeq **6000** (Hu et al., 2021)

|                                             |                                                                                                                         |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Entreprise</b>                           | Illumina                                                                                                                |
| <b>Système</b>                              | NovaSeq 6000                                                                                                            |
| <b>Principe du séquençage</b>               | Séquençage par synthèse (SBS)                                                                                           |
| <b>Detection</b>                            | Fluorescence                                                                                                            |
| <b>Applications</b>                         | Séquence ciblée, Séquençage du génome entier, Séquençage de l'exome entier, transcriptome et séquençage de l'épigénome. |
| <b>Longueur maximale de lecture (Bases)</b> | 2X250 pb                                                                                                                |
| <b>Flow cell (Cellule de flux)</b>          | 2                                                                                                                       |
| <b>Sortie (par cellule de flux)</b>         | 3000Gb                                                                                                                  |
| <b>Temps d'exécution du séquençage</b>      | 13-44 heures                                                                                                            |
| <b>Précision/qualité</b>                    | Q30>75%                                                                                                                 |
| <b>Score</b>                                | (2X250 pb)                                                                                                              |
| <b>Avantages</b>                            | Haute précision avec une bonne couverture.                                                                              |
| <b>Inconvénients</b>                        | Temps d'exécution long avec des difficultés de phasage.                                                                 |

### ▪ Étapes du séquençage Illumina

#### - Préparation des échantillons :

La préparation des échantillons consiste à construire une bibliothèque d'acides nucléiques et à amplifier cette bibliothèque. La bibliothèque de séquençage est préparée par la ligation d'adaptateurs (oligonucléotides synthétiques de séquence connue) aux extrémités 5' et 3' des fragments d'ADN. Les fragments liés aux adaptateurs sont ensuite amplifiés par PCR, puis purifiés sur gel, permettant ainsi la construction de la bibliothèque de séquençage (**Grada et Weinbrecht, 2013**).

#### - Génération des clusters :

La flow cell (la cellule de flux) est un canal destiné à capter les fragments d'ADN mobiles tout en jouant le rôle de réacteur principal pour le séquençage. La flow cell contient des oligo-adaptateurs qui sont complémentaires à ceux qui se trouvent sur les fragments de la bibliothèque. Les bibliothèques regroupées (poolées) sont chargées sur la flow cell. Lorsque le brin direct (forward strand) s'hybride avec l'adaptateur de la flow cell, le brin inverse (reverse strand) est ensuite synthétisé. Par la suite, le brin direct est éliminé par un lavage, tandis que le brin inverse se replie afin de s'hybrider avec un adaptateur voisin. Il se produit alors une amplification en pont (bridge amplification), catalysée par une ADN polymérase. Après plusieurs cycles successifs d'amplification et de dénaturation, chaque fragment d'ADN finit par former un cluster contenant de nombreuses copies d'un même brin d'ADN qui seront ultérieurement séquencées. Le but de ce processus est d'amplifier l'intensité du signal émis par chaque base, afin de répondre aux exigences de sensibilité du séquençage (**Mardis, 2008 ; Emiyu et Lelisa, 2022**).

#### - Séquençage :

La méthode de séquençage repose sur le séquençage par synthèse (SBS) (figure II.6), dans lequel un ADN polymérase, des amorces de connexion et les quatre dNTPs marqués par fluorescence sont ajoutés au système réactionnel. Les nucléotides incorporés sont appelés terminateurs réversibles, car ils sont bloqués pour toute réaction ultérieure au niveau de l'extrémité 3'-OH, ce qui garantit que seule une base est ajoutée à la fois au cours du processus de séquençage. L'instrument capture le signal fluorescent émis par la base incorporée et enregistre la lecture. Après le clivage du groupe bloqueur et de la molécule fluorescente, un nouveau cycle commence (**Kulski, 2016 ; Emiyu et Lelisa, 2022**).

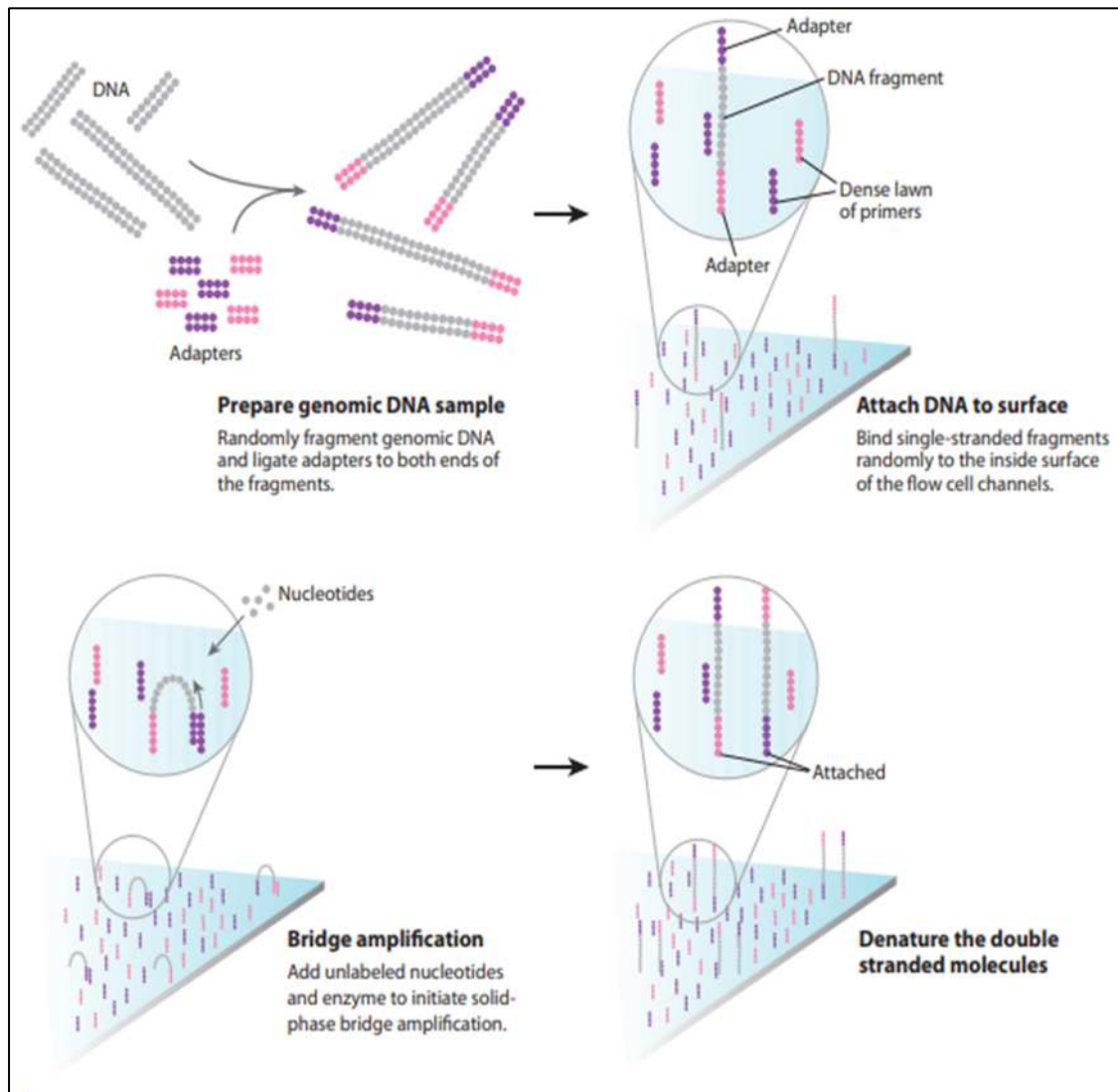


Figure II.6. Approche du séquençage par synthèse (SBS) (Mardis, 2008)

### 4.7.9. Pipeline bio-informatique -Traitement des données de séquençage

La figure II.7 illustre les étapes du flux de traitement bio-informatique des données. Les lectures de séquence appariées (Paired-end Reads) ont été attribuées aux échantillons en fonction de leurs codes index uniques et tronqués en coupant les séquences de codes index et les amorces. Les lectures appariées ont été fusionnées à l'aide de logiciel FLASH (Fast Length Adjustment of Short Reads) (V 1.2.7) (Magoč et al., 2011) ; un outil d'analyse très rapide et précis, conçu pour fusionner les lectures appariées lorsque au moins certaines des lectures se chevauchent avec la lecture générée depuis l'extrémité opposée du même fragment d'ADN, et les séquences d'épissage générées sont appelées les lectures brutes (Raw tags).

## Chapitre II - Matériel et méthodes

Le filtrage des lectures brutes a été effectué sous des conditions spécifiques afin d'obtenir des lectures propres de haute qualité (Clean tags) (Bokulich et al., 2013), conformément au processus de contrôle de qualité de QIIME (Quantitative Insights into Microbial Ecology) (V1.7.0) (Caporaso et al., 2010). Les lectures obtenues ont été comparées avec la base de données de référence Gold en utilisant l'algorithme UCHIME (UClust Chimera Explorer) (Edgar et al., 2011) pour détecter les séquences chimériques. Ces dernières sont ensuite éliminées et les lectures effectives (effectifs tags) finales sont obtenues (Haas et al., 2011).

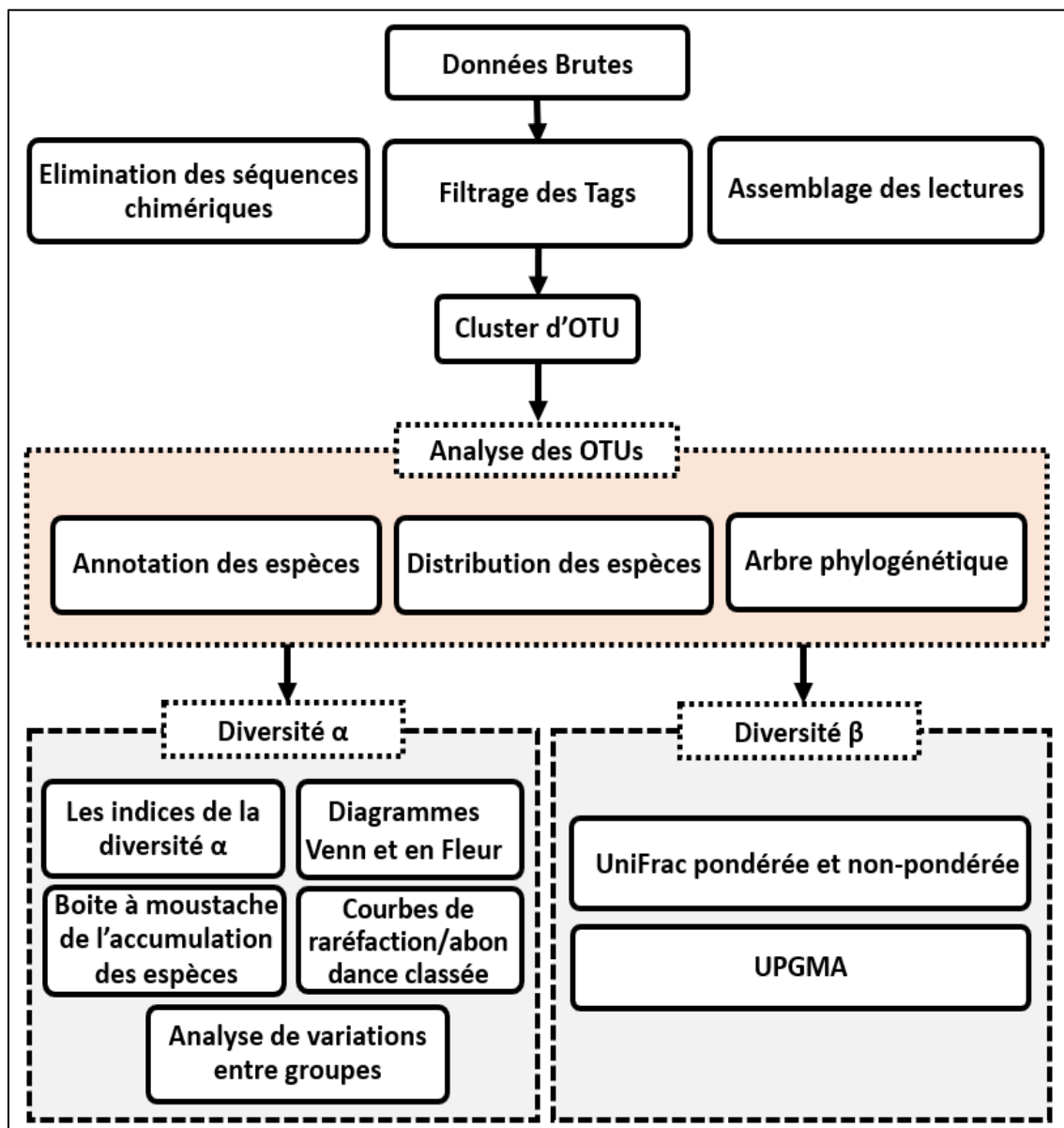


Figure II.7. Etapes du flux de traitement bio-informatique des données

### ▪ Regroupement en Unités Taxonomiques Opérationnelles et annotation des espèces

Les lectures effectives présentant une similarité  $\geq 97\%$  ont été regroupées en Unités Taxonomiques Opérationnelles (OTUs) en utilisant le logiciel Uparse (V 7.0.1001) (Edgar, 2013). La séquence représentative de chaque OTU (la séquence la plus longue du cluster) a été sélectionnée pour une annotation ultérieure.

Pour chaque séquence représentative, le logiciel Mothur a été utilisé contre la base de données SSU rRNA de SILVA (Wang et al., 2007) pour l'annotation des espèces à chaque niveau taxonomique (phylum, classe, ordre, famille, genre, espèce) (Quast et al., 2013).

Les relations phylogénétiques de toutes les séquences représentatives des OTUs ont été générées par un alignement multiple de séquences en utilisant le logiciel MUSCLE (Multiple Sequence Comparison by Log-Expectation) (V 3.8.31) (Edgar, 2004).

Les informations sur l'abondance des OTUs ont été normalisées en utilisant un nombre de séquences standard correspondant à l'échantillon ayant le moins de séquences.

Les analyses ultérieures de la diversité alpha et de la diversité bêta ont été réalisées sur la base des données normalisées.

L'analyse de Venn pour identifier les OTUs uniques et communs entre les groupes a été effectuée sur le logiciel R.

### ▪ Courbe de raréfaction

La courbe de raréfaction illustre la relation entre l'effort de l'échantillonnage exprimé par le nombre de séquences analysées, et le nombre des taxons détectés (OTUs). Cette approche permet de comparer la richesse observée entre différents échantillons même en présence de disparités dans leur taille et leur profondeur de séquençage. Par ailleurs, la courbe de raréfaction constitue un outil pertinent pour apprécier l'adéquation de l'effort d'échantillonnage à représenter la diversité réelle au sein de la communauté étudiée. Une courbe tendant vers un plateau suggère que l'augmentation du nombre des séquences analysées n'apporterait qu'un nombre réduit de nouveaux taxons, traduisant une couverture satisfaisante de la diversité. À l'inverse, une courbe présentant une pente marquée ou quasi linéaire indique que de nombreux taxons demeurent non détectés, et qu'un effort de séquençage accru pourrait révéler de nouvelles OTUs (Hughes et al., 2001).

## Chapitre II - Matériel et méthodes

Dans le cadre des études sur le microbiote, la courbe de raréfaction est largement utilisée pour évaluer la richesse et la profondeur du séquençage tout en assurant des comparaisons de la diversité microbienne entre différents échantillons, même lorsque la richesse réelle de la communauté est inconnue.

### ▪ Analyse de la diversité alpha

La diversité alpha a été mesurée en utilisant 7 indices, notamment Observed-species, Shannon, Simpson, Chao1, ACE Good's coverage et Phylogenetic Diversity whole tree (Tableau.II.2). Tous ces indices ont été calculés avec QIIME (V1.7.0) et représentés avec le logiciel R (V 2.15.3).

Tableau II.2. Indices de la diversité alpha

| Indice                                              | Description                                                                                                | Références                                     |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Observed species</b>                             | Mesure la richesse bactérienne réellement détectée dans un échantillon.                                    | - Kim et al., 2017<br>- Kers et Saccenti, 2022 |
| <b>Chao1</b>                                        | Estime la richesse spécifique basée sur l'abondance (Se concentre uniquement sur les espèces très rares).  | - Kers et Saccenti, 2022<br>- Kim et al., 2017 |
| <b>ACE<br/>(Abundance-based Coverage Estimator)</b> | Estime la richesse spécifique basée sur l'abondance et la couverture (estimation robuste de la richesse).  | - Kim et al., 2017                             |
| <b>Shannon index</b>                                | Estime la richesse spécifique (richness) et l'équitabilité (evenness) (accent sur la richesse spécifique). | - Kers et Saccenti, 2022<br>- Kim et al., 2017 |
| <b>Simpson's index</b>                              | Estime la richesse spécifique (richness) et l'équitabilité (evenness) (accent sur l'équitabilité).         | - Kers et Saccenti, 2022<br>- Kim et al., 2017 |
| <b>Good's coverage</b>                              | Evalue la qualité de l'échantillonnage et indique le pourcentage d'individus effectivement échantillonnés. | - Lemos et al., 2011                           |
| <b>Phylogenetic Diversity whole tree</b>            | Mesure la richesse pondérée par la phylogénie.                                                             | - Kers et Saccenti, 2022                       |

### ▪ Analyse de la diversité bêta

L'étude de la diversité bêta a été réalisée pour analyser la complexité bactérienne entre les groupes. La diversité bêta a été estimée à l'aide des distances UniFrac (Fraction unique) pondérée et non pondérée, calculées avec le logiciel QIIME (V1.7.0).

La distance UniFrac non pondérée est une mesure qualitative qui mesure uniquement la présence ou l'absence des taxons, tandis que la distance UniFrac pondérée est une mesure quantitative qui prend en compte l'abondance relative des taxons.

L'approche UniFrac (pondérée et non pondérée) a été utilisée pour mesurer le coefficient de dissimilarité entre les échantillons pour toutes combinaisons par paires afin de créer une matrice de distance (**Lozupone et Knight, 2005 ; Lozupone et al., 2007**).

L'analyse de cluster a été effectuée à l'aide du logiciel QIIME (Version 1.7.0) par la méthode de regroupement par paires non pondérées avec les moyennes arithmétiques (UPGMA : Unweighted Pair Group Method with Arithmetic mean) comme type de méthode de regroupement hiérarchique pour interpréter la matrice de distance. La méthode UPGMA utilise un algorithme de regroupement séquentiel dans lequel les relations sont identifiées dans l'ordre de leur similarité et la reconstruction de l'arbre se fait pas à pas, au fur et à mesure que les clades sont définis. Un clade est une paire d'individus (séquences / OTUs) très similaires regroupés ensemble. Il y a identification du premier couple d'individus (1er clade) les plus proches qui sera considéré comme un seul individu pour la suite du regroupement (**Blin, 2008**).

#### 4.7.10. Analyse statistique

L'analyse statistique des variations de la diversité alpha a été effectuée par le logiciel R (V 2.15.3) en utilisant le test – T.

L'évaluation statistique des paramètres démographiques et cliniques de la fiche clinique a été réalisée sur le logiciel statistique SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) (V.20.0) (SPSS Inc., Chicago, IL, Etats-Unis) en utilisant le test t de Student (pour les variables indépendantes quantitatives) et le test du chi carré ( $\chi^2$ ) (pour les variables indépendantes qualitatives).

L'hypothèse nulle d'indépendance  $H_0$  : énonce l'absence de relation entre l'obésité et les paramètres décrits dans la fiche clinique.

L'hypothèse  $H_1$  : énonce la présence de relation entre l'obésité et les paramètres de la fiche clinique.

## Chapitre II - Matériel et méthodes

---

L'hypothèse  $H_0$  est rejetée si  $P$  est inférieur à 0.05 ( $P < 0.05$ ). Le traitement des données a été réalisé en aveugle afin de garantir la confidentialité des participantes.

Les données des séquences brutes issues de notre étude sont accessibles depuis la base de données Sequence Read Archive (SRA) du Centre National pour les Informations Biotechnologiques (the National Center for Biotechnology Information -NCBI) sous l'identifiant Bioproject PRJNA1235315 (Echantillons à partir de SAMN47326488 jusqu'au SAMN47326491).

---

## **Chapitre III - Résultats et interprétations**

---

### 1. Analyse des données issues de la fiche clinique

#### 1.1. Description de la population de l'étude

Dans la présente recherche, nous avons recruté 60 femmes adultes habitant les deux wilayas de l'Algérie; Tlemcen et Jijel, regroupées en fonction de leurs IMC. Le tableau III.1 résume les caractéristiques anthropométriques des participantes.

Tableau III.1. Paramètres anthropométriques de la population

| Variable                | Groupe obèse<br>(n=30) | Groupe témoin<br>(n=30) | P-value |
|-------------------------|------------------------|-------------------------|---------|
| Age (ans)               | 36 ± 5,35              | 28 ± 6,75               | <0,001* |
| Taille (m)              | 1,64 ± 0,064           | 1,64 ± 0,060            | 0,636*  |
| Poids (Kg)              | 91,27 ± 13,396         | 55,57 ± 5,782           | <0,001* |
| IMC(Kg/m <sup>2</sup> ) | 33,90 ± 3,544          | 20,62 ± 1,529           | <0,001* |

\*Test t de Student, P-value <0,05 considérée comme significative

Soixante femmes volontaires âgées entre 18 et 45 ans ont été impliquées dans ce travail, le groupe obèse présentait une moyenne d'âge de 36 ans, tandis que l'âge moyen de la population à poids normal était 28 ans.

Quant à l'IMC, le groupe obèse indiquait une moyenne de 33.90 Kg/m<sup>2</sup>, alors que l'IMC moyen du groupe témoin était 20.62 Kg/m<sup>2</sup>.

Comme illustré dans le tableau III.1, nous avons observé des différences significatives (P<0.05) dans les paramètres : âge (36 ± 5,35 ans contre 28 ± 6,75 ans), poids (91,27 ± 13,396 Kg contre 55,57 ± 5,782 Kg) et IMC (33,90 ± 3,544 Kg/m<sup>2</sup> contre 20,62 ± 1,529 Kg/m<sup>2</sup>) entre le groupe obèse et le groupe témoin respectivement. En revanche, aucune différence significative de taille n'a été remarquée (P>0.05).

#### 1.2. Répartition de la population en fonction du statut socio-économique

Le statut socio-économique indiquait une différence significative entre les deux groupes de femmes étudiés (P < 0.05).

Dans le groupe normo-pondéré, 46,66% femmes appartenait à une catégorie socio-économique élevée, 43,33% à la catégorie socio-économique moyenne et 10% à la catégorie socio-économique pauvre, alors que, dans le groupe obèse, 3,33% femmes appartenait à une catégorie socio-économique élevée, 66,66% à la catégorie socio-économique moyenne et 30% à la catégorie socio-économique pauvre, les résultats sont illustrés dans la figure III.1.

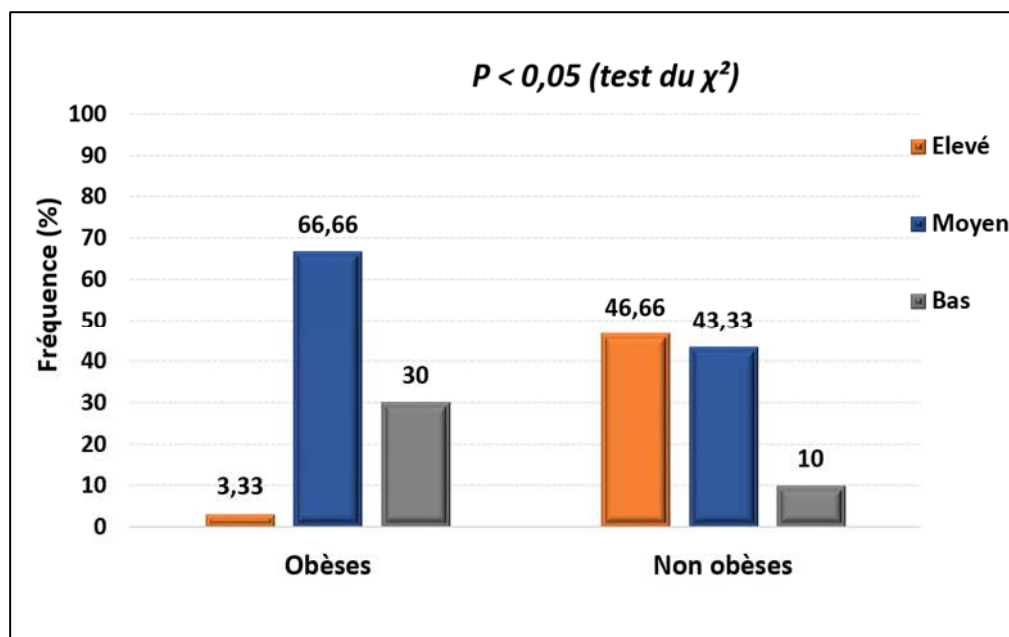


Figure III.1. Répartition de la population en fonction du statut socio-économique

Les résultats ont montré une relation significative entre l'obésité et le statut socio-économique défini par la situation matrimoniale, le niveau scolaire et la profession ainsi par une évaluation subjective de la situation économique et sociale.

La population étudiée a révélé un taux d'obésité élevé chez les personnes ayant un niveau socioéconomique moyen ou faible par rapport aux personnes appartenant à la classe sociale élevée. Cela concorde avec les résultats de l'analyse basée sur les données issues de l'enquête nationale du suivi des facteurs de risque liés aux maladies chroniques menée en Algérie entre 2016 et 2017, conformément au protocole STEPwise de l'OMS (**Moussouni et al., 2023**). Dans le même contexte, l'étude portant sur 264 enfants âgés de 5 à 11 ans habitant les deux wilaya Sidi Bel-Abbas et Ain Defla (Algérie) a indiqué une augmentation de la prévalence de l'obésité chez les enfants ayant un faible statut socio-économique (dont la maman présentait un niveau d'éducation faible ou divorcée) (**Didaoui et Khaled, 2018**). Une famille à un faible revenu opte souvent pour les aliments transformés riches en sucres et en graisses avec une consommation restreinte des fruits et légumes, de même, le faible niveau d'instruction joue un

rôle crucial dans les connaissances sur les bases de l'alimentation équilibrée et l'ignorance des répercussions sérieuses de l'obésité.

### 1.3. Répartition de la population en fonction de l'activité physique

Comme illustré dans la figure III.2, l'activité physique indiquait une différence significative entre les deux groupes de femmes étudiés ( $P < 0.05$ ).

Dans le groupe normo-pondéré, 20% de femmes exerçaient une activité physique régulière et 80% exerçaient une activité physique modérée. Tandis que, dans le groupe obèse, 16,66% de femmes exerçaient une activité physique modérée et 83,33% exerçaient une activité physique faible. La pratique rare du sport n'a pas été notée dans le groupe à poids normal, par ailleurs, aucune femme du groupe des obèses n'a indiqué se pratiquer le sport régulièrement.

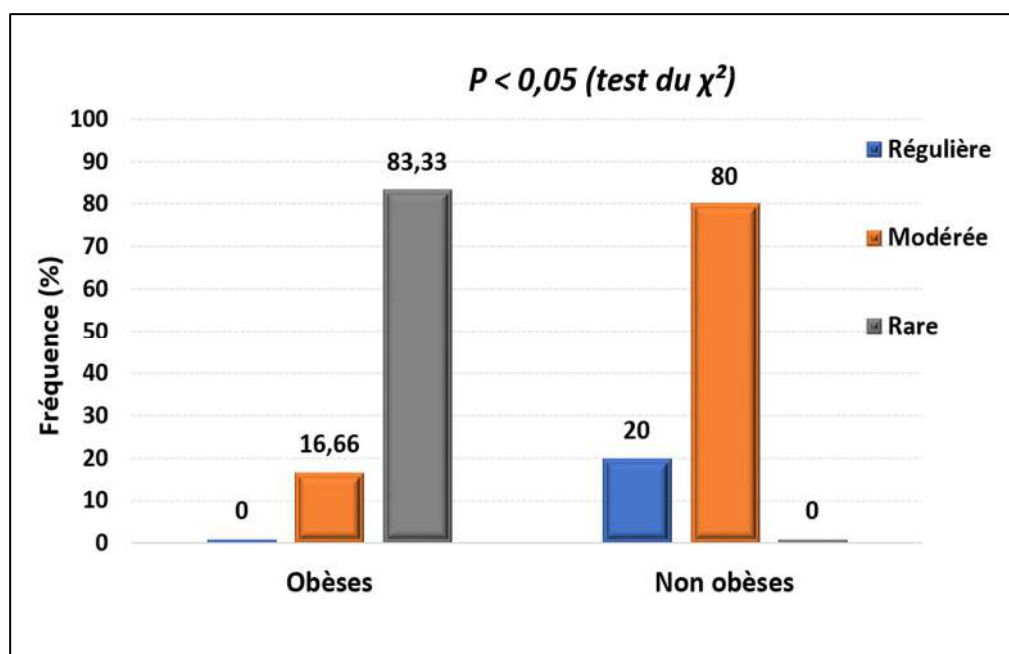


Figure III.2. Répartition de la population en fonction de l'activité physique

Nos résultats ont montré une relation significative entre l'obésité et le niveau de l'exercice physique. On constate un taux d'obésité élevé au sein du groupe sédentaire ou exerçant un niveau d'activité physique faible. Ces observations sont en accord avec les résultats de plusieurs études à travers le monde. Une diminution progressive de l'effort physique a été marquée chez les populations arabes, l'Irak et les pays du Gulf par exemple indiquaient les niveaux d'inactivité les plus élevés, particulièrement chez les femmes (**Boutayeb, 2020**).

En ce qui concerne l'Algérie, les données révèlent un taux faible de l'exercice physique chez 36.6% d'une population composée de 6989 adultes (**Peltzer et al., 2024**). Le mode de vie inactif, associé à une alimentation non équilibrée est associé à un déséquilibre dans la balance

énergétique qui se manifeste par la prise de poids, cette prévalence intense surtout chez les femmes peut être justifiée par plusieurs raisons. Dans plusieurs cultures, y compris en Algérie, la culture sportive est restreinte favorisant plutôt une image corporelle plus large généralement associée à la beauté ou à la richesse, parallèlement l'accès des femmes aux salles de sport est un peu limité. En outre, Il est fréquemment demandé aux femmes de privilégier les tâches domestiques au détriment des loisirs laissant peu de temps pour l'exercice sportif, en outre, ces tâches sont de plus en plus automatisées par les différents appareils électroménagers aboutissant ainsi à un mode de vie sédentaire.

### 1.4. Répartition de la population en fonction de la fréquence des repas

Comme le montre la figure III.3, dans le groupe normo-pondéré, 30% des sujets mangeaient 2 repas par jour, 53,33% mangeaient 3 repas par jour et 16,66 % mangeaient 4 repas par jour, en revanche, dans le groupe obèse, 3,33% sujets mangeaient 2 repas par jour, 53,33% mangeaient 3 repas par jour et 43,33% mangeaient 4 repas par jour. La fréquence des repas est significativement plus élevée dans la population obèse ( $P < 0.05$ ).

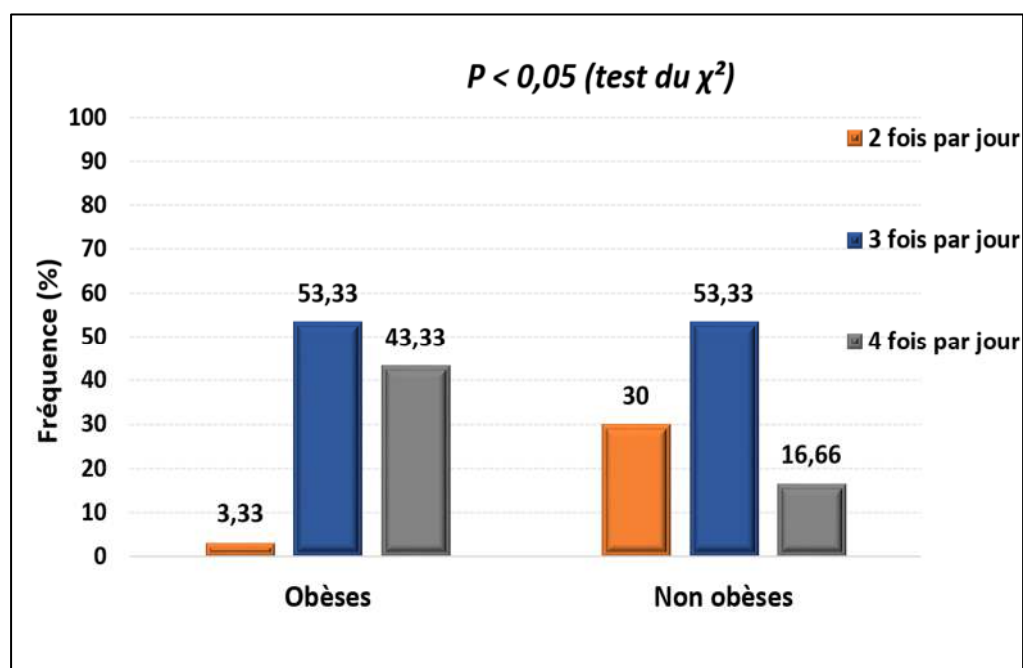


Figure III.3. Répartition de la population en fonction de la fréquence des repas

Les résultats ont indiqué une relation significative entre l'obésité et la fréquence élevée des repas. Les sujets obèses ont tendance à consommer plus que les trois repas traditionnels induisant un apport alimentaire important, et par conséquent une prise de poids. On constate que dans les dernières décennies, les individus ont évolué de la consommation traditionnelle de trois repas par jour vers un régime alimentaire fractionné (les trois repas principaux,

accompagnés de collations structurées et planifiées). Au cours de cette période, la prévalence de l'obésité et du surpoids a également augmenté, ce qui soulève l'hypothèse que la consommation alimentaire fréquente est associée au gain de poids (**Smith et al., 2012**).

En dépit du nombre important des études épidémiologiques et cliniques, la nature de la relation entre l'IMC est la fréquence des repas demeure incertaine. En accord avec nos observations, des études ont rapporté une association positive entre l'IMC et le nombre des repas (**Howarth et al., 2007; Van der Heijden et al., 2007**). Toutefois, certaines recherches plus récentes ont suggéré que la fréquence élevée de petits repas améliore la qualité du régime et exerce un effet anti-obésité (**Aljuraiban et al., 2015 ; Zhu et Hollis, 2016**), alors que d'autres recherches n'ont observé aucun lien statistiquement significatif (**Duval et al., 2008 ; Millis et al., 2011**). Ces divergences peuvent être liées à d'autres facteurs notamment la qualité et la quantité des repas (types des aliments et composition en calories) ainsi l'état physique des individus (une personne active physiquement opte pour une fréquence élevée des repas afin de maintenir l'équilibre énergétique).

#### 1.5. Répartition de la population en fonction du grignotage

Pour la présente étude, l'analyse statistique des fréquences a indiqué que le grignotage est significativement plus élevé chez les sujets obèses (76,66%) par rapport aux sujets ayant un poids normal (13,33%) ( $P < 0.05$ ), les résultats sont montrés dans la figure III.4. Le grignotage défini par la consommation fréquente de petites quantités d'aliments souvent inappropriés (riches en graisse et en sucres) en dehors des repas principaux peut contribuer à une augmentation de l'apport calorique journalier et à un déséquilibre énergétique induisant à la prise de poids et à l'obésité (**Aljefree et al., 2022**).

Notre population indiquait une association significative entre le grignotage et le poids corporel. Ce résultat concorde avec les données de l'étude conduite en Algérie (Constantine) portant sur 130 adultes âgés de 18 à 86 ans, qui considéraient le grignotage comme une habitude alimentaire affectant un individu sur deux, particulièrement fréquents chez le sujet obèse (**Debbache et al., 2024**). Dans le même sens, une autre étude récente impliquant 662 étudiants âgés entre 18 et 29 ans en Arabie Saoudite a rapporté l'impact significatif du grignotage sur l'obésité (**Aljefree et al., 2022**). Les personnes souffrant d'obésité font souvent appel à la nourriture pour gérer le stress, l'anxiété ou d'autres émotions négatives.

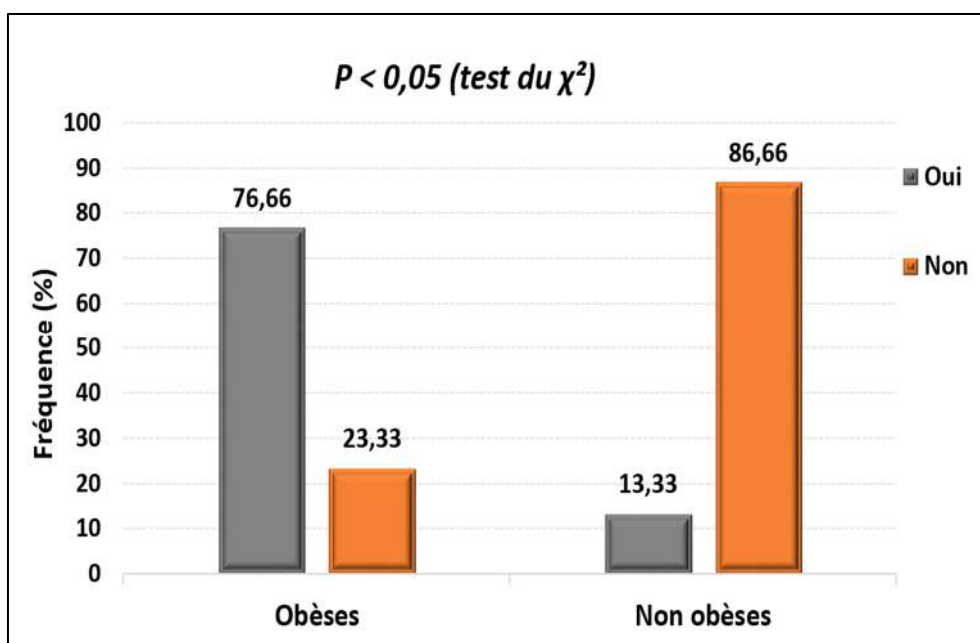


Figure III.4. Répartition de la population en fonction du grignotage

Il est important de noter que les femmes subissent fréquemment des niveaux élevés de stress en rapport avec leurs responsabilités (tâches domestiques, enfants, travail...etc.). Cela pourrait engendrer des comportements alimentaires émotionnels tels que le grignotage renforcé par un mode de vie sédentaire.

### 1.6. Répartition de la population en fonction de la perception de l'halitose

La perception subjective de la mauvaise haleine indiquait une association positive avec l'obésité au sein de notre population ( $P < 0.05$ ) comme l'indique la figure III.5.

56.66% des sujets obèses indiquaient souffrir d'halitose, tandis qu'uniquement 13.33% de la population à poids normal signalaient la perception de la mauvaise haleine.

L'halitose, ou la mauvaise haleine, est une affection bucco-dentaire répandue chez les individus de tout âge à travers le monde, qui désigne la présence d'une odeur désagréable provenant de la cavité buccale (Dey et al., 2024). Ce problème de santé affecte négativement les interactions sociales et la confiance en soi et peut entraîner une dépression, une faible estime de soi ou d'autres troubles affectifs (Erhamza et al., 2021 ; Dey et al., 2024). Les facteurs étiologiques de l'halitose incluent des facteurs extrinsèques (l'alcool, le tabac...etc.) ainsi que des facteurs intrinsèques qui peuvent être intra-buccales (des infections, des lésions ou une mauvaise hygiène bucco-dentaire) ou extra-buccales (les affections systémiques). Les causes intra-buccales sont responsables de 90 % des cas d'halitose (Erhamza et al., 2021).

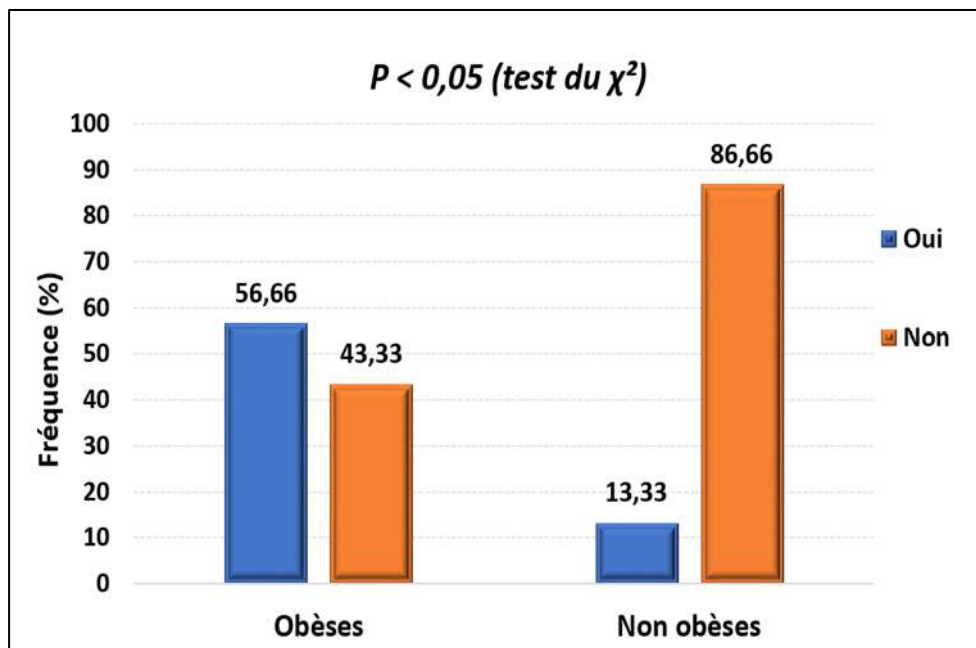


Figure III.5. Répartition de la population en fonction de la perception de l'halitose

Bien que plusieurs études aient été menées sur la relation entre le surpoids et la santé bucco-dentaire, le manque de recherches sur le lien entre le surpoids et l'halitose nous a poussé à explorer cette question. Notre étude a révélé qu'approximativement 56 % des participants obèses déclaraient souffrir d'halitose. Ce résultat est cohérent avec les données de l'enquête coréenne sur les comportements à risque chez 68 043 adolescents âgés de 12 à 18 ans mettant en évidence une forte prévalence de la mauvaise haleine chez les personnes obèses (Sim, 2018). Chez les personnes en surpoids, la diminution du flux salivaire, du pH et de la capacité tampon peut représenter un risque majeur de problèmes de santé bucco-dentaire en raison de déséquilibres homéostatiques, cette diminution du flux salivaire et de la capacité tampon pourrait induire une sécheresse buccale et une mauvaise haleine. Ce phénomène a été expliqué par le fait que les cytokines pro-inflammatoires, produites par les adipocytes et les macrophages accumulés dans le tissu adipeux, peuvent avoir un effet négatif sur le fonctionnement des glandes salivaires (Marquezin et al., 2020).

#### 1.7. Répartition de la population en fonction de la fréquence du brossage des dents

D'après la figure III.6, les femmes obèses démontraient une fréquence de brossage des dents significativement plus faible ( $P < 0,05$ ).

La moitié (50%) des personnes ayant un poids normal déclarait se brosser les dents une fois par jour, 43,33% le font plus d'une fois par jour, cependant 6,66% indiquaient se brosser les dents moins d'une fois par jour.

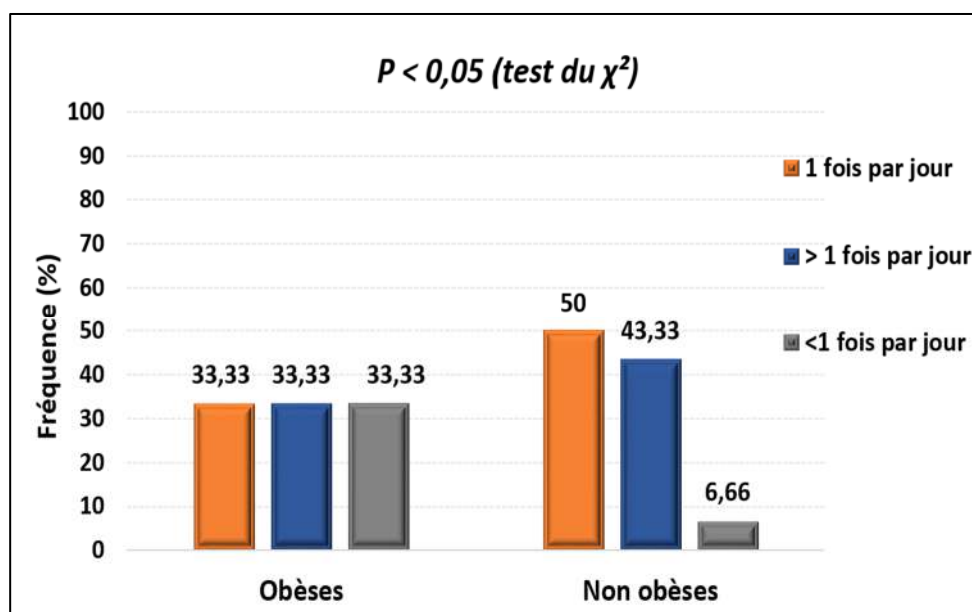


Figure III.6. Répartition de la population en fonction de la fréquence du brossage des dents

En revanche, les femmes obèses se répartissaient équitablement entre les trois fréquences de brossage : 33,33 % se brossaient les dents une fois par jour, 33,33 % plus d'une fois par jour, et 33,33 % moins d'une fois par jour.

Dans notre étude, en général le brossage fréquent des dents était significativement associé à un indice de masse corporelle faible. La moitié de la population à poids normal indiquait se brosser les dents une fois par jour, et presque toute l'autre moitié indiquait se brosser les dents plus d'une fois par jour, ce qui reflète la motivation de la population normo-pondérée aux bonnes habitudes bucco-dentaires. Néanmoins, la population obèse indiquait une faible motivation au brossage régulier des dents, soulignant ainsi une mauvaise santé bucco-dentaire. Ces observations sont en accord avec d'autres recherches antérieures. Deux différentes études menées en Corée ont suggéré une association significativement négative entre le brossage fréquent des dents et l'IMC (**Park et al., 2016 ; Chang et al., 2021**). De plus, une étude transversale sur 4537 participants en Japon a révélé que la fréquence faible du brossage des dents est liée à l'obésité (**Furuta et al., 2020**). On remarque que les sujets souffrant d'obésité ont tendance à augmenter les quantités et les fréquences de leurs repas, conduisant ainsi aux accumulations constantes des plaques dentaires, ce qui nécessite des habitudes d'hygiène dentaires plus adéquates et assez fréquentes, cependant, la grande majorité des études rapporte la faible motivation des obèses aux règles de l'hygiène bucco-dentaire, en particulier le brossage régulier des dents.

Outre les multiples affections somatiques qui affectent la qualité de vie des individus obèses, l'aspect psychologique ne doit pas être négligé, en effet, les individus obèses sont souvent confrontés à la dépression due au rejet social, ce qui pourrait les pousser à consacrer moins d'attention et de volonté à une hygiène bucco-dentaire régulière (Nijakowski et al., 2020).

### 1.8. Répartition de la population en fonction de l'indice CAOD

Notre population affichait un indice CAOD significativement plus élevé chez les femmes obèses ( $P < 0.05$ ).

Dans le groupe des participantes normo-pondérées, 60 % de femmes présentaient un indice CAOD inférieur à 25 %, tandis que 40 % indiquaient un indice CAOD compris entre 25 % et 50 %. En revanche, dans le groupe des femmes obèses, 33,33 % présentaient un indice CAOD inférieur à 25 %, 40 % un indice compris entre 25 % et 50 %, et 26,66 % un indice supérieur à 50 %. Les résultats sont illustrés dans la Figure III.7.

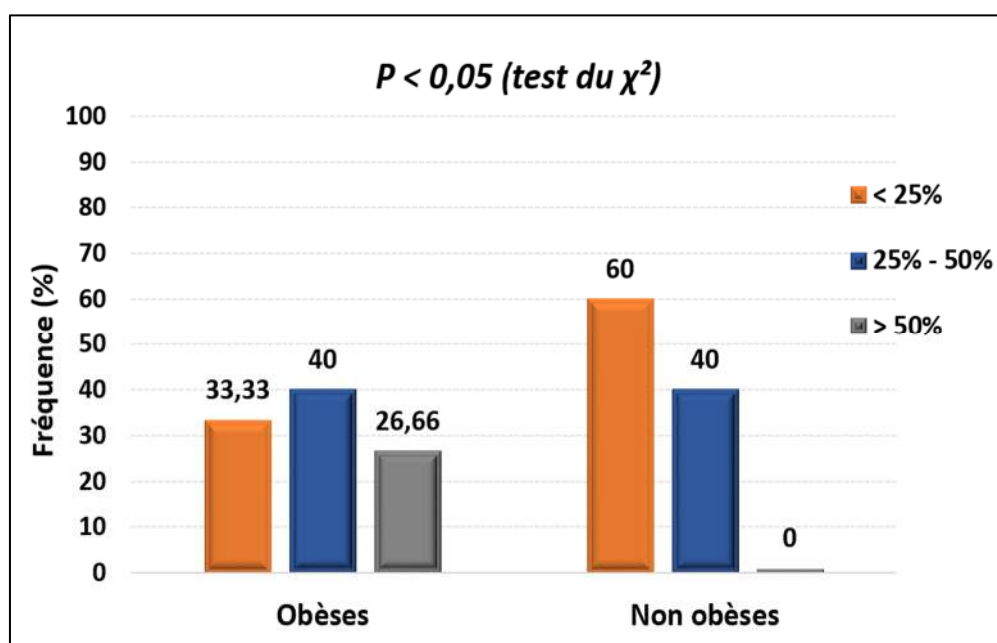


Figure III.7. Répartition de la population en fonction de l'indice CAOD

Dans notre échantillon, plus de la moitié des personnes normo-pondérées présentait un indice CAOD inférieur à 25% ce qui reflète un bon état dentaire, cependant, dans le groupe obèse, presque la moitié présentait un indice CAOD entre 25% et 50%, et environ 30% montrait un indice CAOD supérieur à 50%, indiquant ainsi une détérioration de la santé dentaire.

La carie dentaire est souvent liée à des comportements alimentaires inappropriés notamment la consommation d'aliments transformés riches en sucres, de la même manière, ces habitudes alimentaires inadéquates sont également liées à l'obésité. Par conséquent, il paraît évident qu'il

existe une relation entre les caries dentaires et l'obésité, néanmoins, les études dans la littérature dévoilent des résultats hétérogènes. Bien que la majorité des études ont prouvé l'association positive entre l'obésité et les scores élevés de l'indice CAOD, il existe également des recherches rapportant une association négative ou encore l'absence de considérable association (**Kabbarah et al., 2025**). En cohérence avec nos résultats, une étude transversale conduite en Arabie Saoudite auprès de 280 adultes, dont environ 60% étaient des femmes, les participants ayant un IMC plus élevé étaient plus susceptibles d'avoir un indice CAOD plus élevé (**Hamasha et al., 2019**). Une autre investigation suédoise auprès de femmes ayant un IMC<28 kg/m<sup>2</sup> (témoin), un IMC de 28-38 kg/m<sup>2</sup> (obésité) et un IMC>38 kg/m<sup>2</sup> (obésité morbide) a révélé un nombre de dents réduit chez les femmes obèses et extrêmement obèses (**Forslund et al., 2002**). Dans une approche comparable, un risque d'obésité trois fois plus élevé a été observé chez les individus ayant moins de 21 dents (**Sheiham et al., 2002**). Cependant, à l'inverse de nos observations, **Creske et ses collaborateurs (2013)** ont rapporté des scores de l'indice CAOD significativement plus faibles chez des enfants obèses en comparaison avec des enfants ayant un poids normal. Par ailleurs, il existe d'autres études antérieures qui ont indiqué l'absence de différences significatives de l'indice CAOD entre les sujets obèses et ceux en poids normal (**Tong et al., 2014 ; Idrees et al., 2017 ; Abdolsamadi et al., 2023**). La divergence dans les données issues des différentes investigations est probablement due à d'autres facteurs tels que la prédisposition génétique, l'hygiène bucco-dentaires et les divers facteurs socio-économiques et environnementaux (**Ayan et Dayi, 2021**).

#### **1.9. Répartition de la population en fonction de l'indice de plaque (IP) et l'indice gingival (IG)**

Les résultats de l'indice de plaque sont illustrés dans la figure III.8. L'indice de plaque était significativement associé à l'obésité ( $P<0.05$ ). Dans le groupe des sujets à poids normal, 50% présentaient un indice de plaque inférieur à 1, 46,66% ont un indice situant entre 1 et 2 et 3,33% montraient un indice de plaque supérieur à 2. Tandis que, dans le groupe des obèses, uniquement 3,33% des sujets présentaient un indice de plaque inférieur à 1, 56,66% indiquaient un indice de plaque compris entre 1 et 2 et 40% présentaient un indice de plaque supérieur à 2, ce qui suggère une mauvaise hygiène buccodentaire chez les sujets obèses et par conséquent une mauvaise santé parodontale.

L'étude de l'indice gingival a révélé des scores significativement plus élevés chez les sujets obèses ( $P<0.05$ ) (figure III.9).

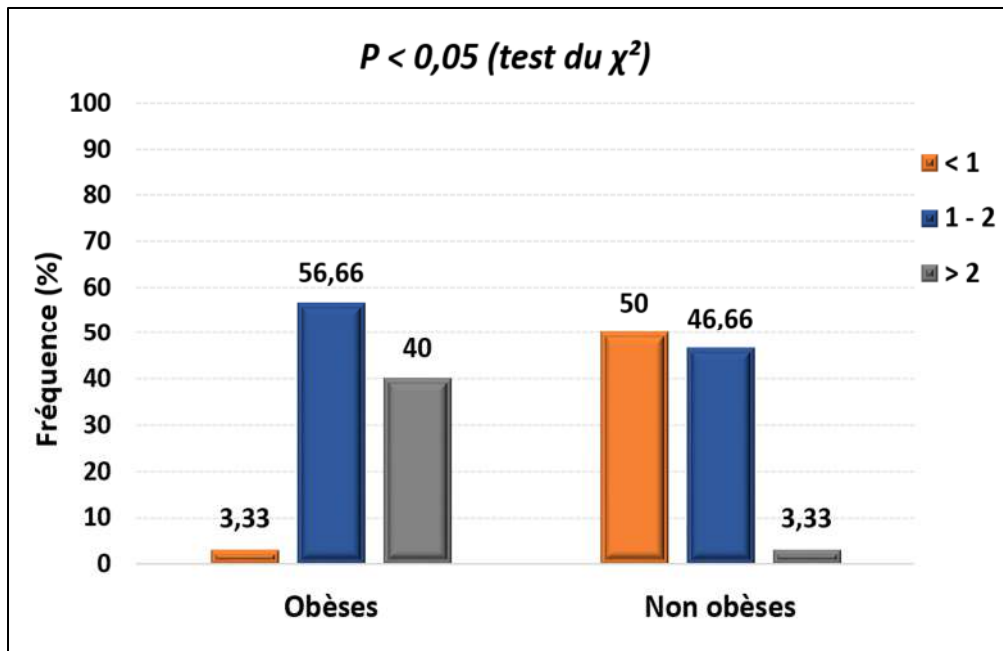


Figure III.8. Répartition de la population en fonction de l'indice de plaque

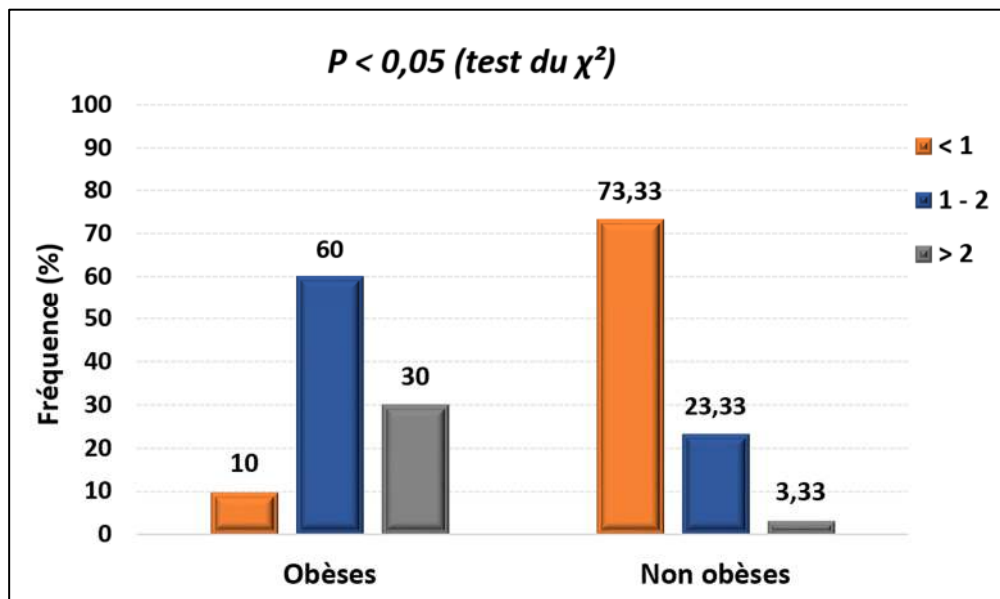


Figure III.9. Répartition de la population en fonction de l'indice gingival

Dans le groupe à poids normal, 73,33% sujets présentaient un indice gingival inférieur à 1 et 23,33% présentaient un indice gingival entre 1 et 2, et 3,33% présentaient un indice gingival supérieur à 2. Cependant, dans le groupe obèse, 10% des sujets indiquaient un indice gingival inférieur à 1, 60% montraient un indice gingival entre 1 et 2 et 30% présentaient un indice gingival supérieur à 2, ce qui signale la présence de lésions gingivales chez les sujets obèses reflétant l'altération de la santé parodontale.

Les résultats ont montré une relation significative entre l'obésité et la mauvaise santé bucco-dentaire exprimée par une forte accumulation de plaque (indice de plaque) et une inflammation gingivale (indice gingival) chez les personnes obèses. La moitié des personnes ayant un poids normal présentait une bonne hygiène buccodentaire (absence de plaque visible), en revanche, 40% des personnes obèses présentaient une mauvaise hygiène buccodentaire exprimée par une forte abondance de plaque couvrant presque la moitié de la surface dentaire. En outre, 73% des personnes à poids normal présentaient une gencive saine sans inflammation ni saignement, tandis que 90% des personnes obèses présentaient des inflammations gingivales associées à des saignements (inflammations légères ou modérées 60% et sévères 30%). La gingivite définie par une inflammation de la gencive est typiquement causée par l'accumulation de plaque dentaire et des bactéries sur la surface des dents suite à une mauvaise hygiène bucco-dentaire (**Krishnamurthy et al., 2024**). La prévalence remarquable de plaque et de gingivite sévère dans notre échantillon peut être due à une mauvaise hygiène bucco-dentaire (brossage insuffisant ou incorrect), au grignotage et probablement à l'obésité. La relation entre l'obésité et les maladies parodontales (gingivites et parodontites) a été largement étudiée dont la majorité des recherches ont confirmé l'association significative. En Arabie Saoudite, l'étude portant sur 380 jeunes adultes a dévoilé des scores significativement plus élevés des IP et IG chez les sujets obèses et en surpoids (**Dhaifullah et al., 2019**). Dernièrement, une investigation transversale impliquant un échantillon de 240 adultes iraniens âgés entre 20 et 60 ans a indiqué un indice gingival significativement plus bas (gencive saine) chez les personnes normo-pondérées en comparaison avec des personnes ayant un IMC élevé (**Abdolsamadi et al., 2023**).

En outre, le risque de maladies parodontales s'est révélé significativement plus élevé chez les femmes obèses comme le rapporte une étude menée au Brésil auprès de 706 adultes (**Dalla Vecchia et al., 2005**). Les maladies parodontales sont une affection inflammatoire, par ailleurs, le tissu adipeux n'est pas seulement un réservoir énergétique, mais agit également comme un tissu endocrinien très actif qui produit une grande quantité de cytokines pro-inflammatoires appelées aussi adipokines telles que le TNF- $\alpha$  et l'IL-6 (**Marquezin et al., 2020**). Une augmentation de la sévérité des maladies parodontales chez les individus obèses a été confirmée à travers plusieurs études, néanmoins, les mécanismes biologiques impliqués ne sont pas encore bien élucidés (**Da Silva et al., 2021 ; Abdolsamadi et al., 2023**).

### 2. Analyse des résultats du séquençage du gène 16S

#### 2.1. Données du séquençage, prétraitement et assignation taxonomique

##### 2.1.1. Statistiques du séquençage et prétraitement

Le séquençage métagénomique d'amplicons issus du gène ARNr 16S a été réalisé sur la plateforme Illumina NovaSeq 6000 en lecture appariée (Paired-End) afin de générer des lectures brutes de 250 pb en lecture appariée (Raw PE), qui ont été assemblés (fusionnées) et prétraités (filtrés) pour obtenir des lectures propres de haute qualité (Clean Tags). Les séquences chimériques présentes dans les lectures propres ont été détectées et supprimées afin d'obtenir les lectures effectives (Effective Tags), utilisables pour les analyses ultérieures. Les statistiques obtenues à chaque étape du traitement des données brutes sont présentées dans le tableau (III.2).

Tableau III.2. Statistiques de prétraitement et contrôle de qualité des données brutes

| Groupe | Lectures Appariées Brutes (Raw Paired-ends) | Lectures Brutes (Raw Tags) | Lectures Propres (Clean Tags) | Lectures Effectives (Effective Tags) | Base (Nt)  | Longueur Moyenne (Nt) | Q20   | Q30   | GC%   | Taux Effectif (%) |
|--------|---------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|------------|-----------------------|-------|-------|-------|-------------------|
| A1     | 210 052                                     | 193 398                    | 190 876                       | 161 253                              | 68 225 806 | 423                   | 98.31 | 94.46 | 52.42 | 76.77             |
| A2     | 203 634                                     | 193 527                    | 188 413                       | 160 875                              | 68 173 520 | 424                   | 97.85 | 93.42 | 52.04 | 79.00             |
| B1     | 208 934                                     | 202 123                    | 199 926                       | 166 871                              | 70 510 306 | 423                   | 98.32 | 94.44 | 52.25 | 79.87             |
| B2     | 205 783                                     | 198 918                    | 196 668                       | 165 534                              | 69 932 208 | 422                   | 98.38 | 94.61 | 52.25 | 80.44             |

- **Lectures appariées brutes (Raw Paired-ends) :** représentent les lectures appariées originales issues du séquençage.
- **Lectures brutes (Raw Tags) :** représentent les lectures obtenues après la fusion (l'assemblage) des lectures appariées.
- **Lectures propres (Clean Tags) :** représentent les lectures obtenues après le filtrage.
- **Lectures effectives (Effective Tags) :** représentent les lectures obtenues après l'élimination des séquences chimériques et pouvant finalement être utilisées pour les analyses ultérieures.
- **Base :** représente le nombre de base des lectures effectives.

- **Q20 et Q30** : représentent les pourcentages des bases dont la valeur de qualité dans les lectures effectives est supérieure à 20 (taux d'erreur de séquençage inférieur à 1 %) et 30 (taux d'erreur inférieur à 0.1 %).
- **GC (%)** : représente la teneur en GC des lectures effectives.
- **Taux effectif (%)** : représente le pourcentage des lectures effectives par rapport aux lectures appariées brutes.

D'après les données statistiques du tableau (III.2), un total de 828 403 lectures brutes (raw sequence reads) a été généré à partir des 60 échantillons de salive analysés avec une moyenne de 207 100 par groupe (pool). Après le prétraitement des données brutes (filtrage de qualité des lectures et suppression des adaptateurs et des séquences chimériques), 654 533 lectures effectives ont été obtenues pour les analyses ultérieures, avec un nombre moyen de 163 633 lectures par groupe et un taux effectif moyen de 79.02%. La longueur moyenne des lectures était de 423 pb.

### 2.1.2. Assignment taxonomique et construction des OTUs

Les résultats de l'assignation taxonomique et de la construction des OTUs sont représentés dans la figure III.10.

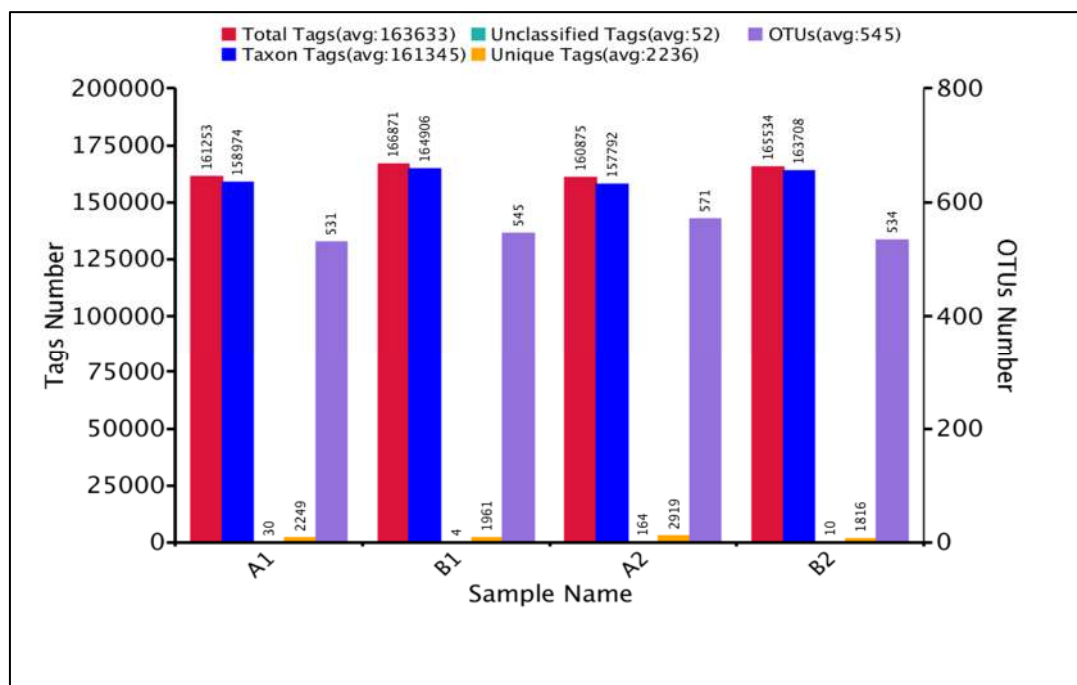


Figure III.10. Résumé du nombre de séquences (tags) et des OTUs pour chaque groupe

Après le filtrage, le nombre de séquences révèle une certaine homogénéité entre les échantillons, variant de 160 875 (A2) à 166 871 (B1).

Une proportion importante de ces séquences a pu être adéquatement attribuée à un taxon connu (95% à 90%), toutefois un faible nombre demeure non classé.

La présence de variantes spécifiques propres à chaque groupe a été approuvée par le nombre de séquences uniques variant de 1 816 (B2) à 2 919 (A2).

L'aspect général des échantillons révèle un nombre similaire d'OTUs (de 531 à 571), ce qui indique une diversité microbienne équivalente au sein des groupes analysés.

### 2.1.3. Assignment taxonomique par niveaux hiérarchiques

La distribution des séquences classées aux différents rangs taxonomiques est présentée dans la figure III.11.

On note qu'à chaque niveau taxonomique, une légère réduction du nombre de séquences assignées est observée, reflétant la complexité progressive de l'assignation précise. Par conséquent, pratiquement toutes les séquences sont classées au niveau règne ( $\approx 100\%$ ), tandis qu'une proportion plus faible atteint le niveau espèce. Concernant l'échantillon A1, sur 158 974 séquences assignées au rang taxonomique règne, seulement 50 984 séquences ont pu être identifiées au niveau de l'espèce ( $\approx 32\%$ ). On observe des résultats comparables pour B1 ( $\approx 29\%$ ), A2 ( $\approx 38\%$ ) et B2 ( $\approx 25\%$ ).

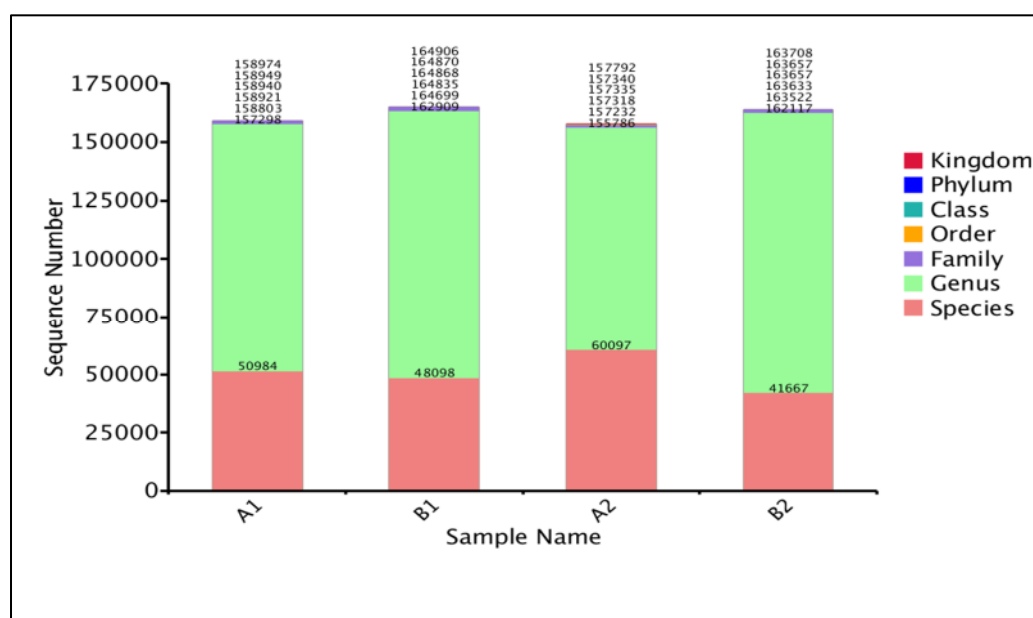


Figure III.11. Résumé d'assignation taxonomique par niveaux hiérarchiques

Ce phénomène illustre la diminution progressive de l'information taxonomique en descendant vers les niveaux inférieurs, une tendance prévisible étant donné les limitations des bases de données de référence et les variations génétiques entre les espèces proches. En terme global, la classification aux niveaux élevés (règne à famille, >99 % des séquences assignées), reste extrêmement performante, alors que l'assignation au niveau genre et surtout espèce s'avère plus restrictive.

### 2.2. Analyse de la diversité alpha

#### 2.2.1. Courbe de raréfaction

La figure III.12 montre les courbes générées à partir de chaque groupe. En analysant la figure, on a remarqué que les différentes courbes tendaient de se stabiliser (formation d'un plateau) dans les environs de 450 OTUs, indiquant une richesse spécifique élevée et soulignant le nombre suffisant de séquences extraites pour refléter les OTUs de l'échantillon (l'ajout de nouvelles séquences n'entraîne plus la découverte de nombreuses nouvelles espèces).

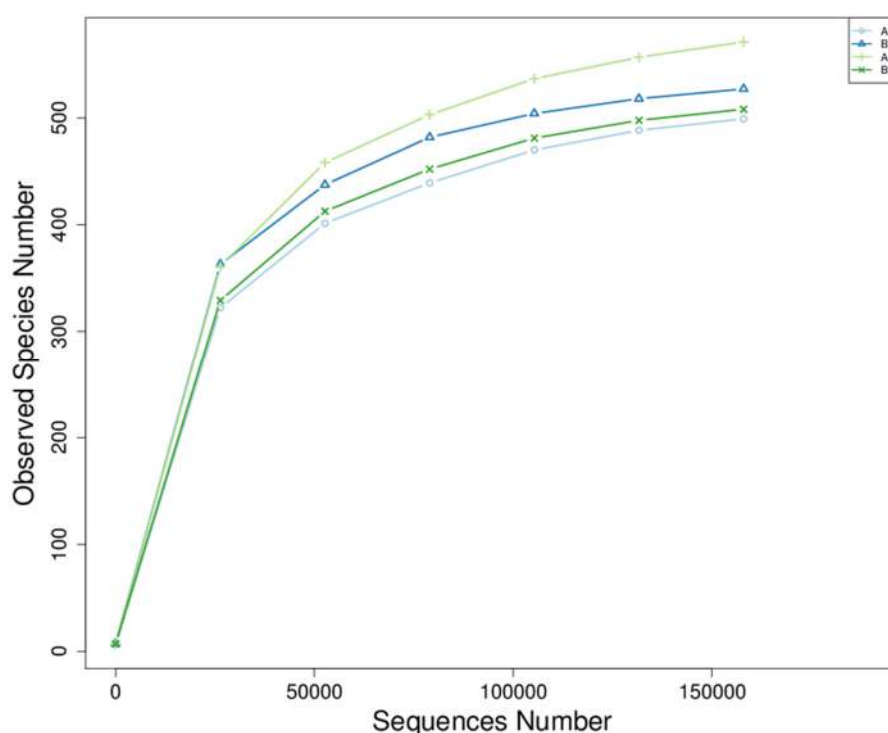


Figure III.12. Courbes de raréfaction des différents groupes

### 2.2.2. Indices de la diversité alpha

Les différents indices de la diversité alpha pour chaque groupe (A1, A2, B1, B2) et pour les deux groupes obèses et témoins ont été calculés, les résultats obtenus sont illustrés dans le tableau III.3.

Tableau III.3. Indices de la diversité alpha

| Indice                  | A1      | B1      | A2      | B2      | (A)     | (B)     | P-value |
|-------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| <b>Observed species</b> | 499     | 527     | 571     | 508     | 535     | 517     | 0.7125  |
| <b>Chao1</b>            | 536.558 | 543.034 | 594.939 | 525.466 | 565.748 | 534.250 | 0.4679  |
| <b>ACE</b>              | 531.888 | 546.180 | 609.914 | 533.458 | 570.901 | 539.819 | 0.5703  |
| <b>Shannon</b>          | 4.316   | 4.640   | 4.225   | 4.459   | 4.270   | 4.549   | 0.1522  |
| <b>Simpson</b>          | 0.906   | 0.917   | 0.883   | 0.900   | 0.894   | 0.908   | 0.4383  |
| <b>PD whole tree</b>    | 40.586  | 48.000  | 90.334  | 50.237  | 65.46   | 49.12   | 0.6299  |
| <b>Good's coverage</b>  | 1.000   | 1.000   | 1.000   | 1.000   |         |         |         |

#### (a) Indices de la richesse spécifique

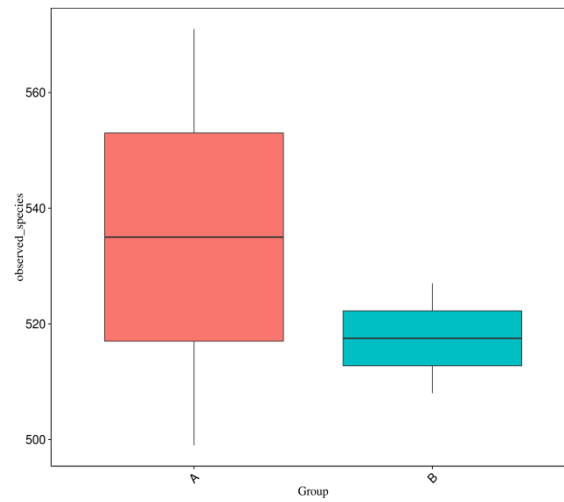
Les résultats des indices qui reflètent la richesse spécifique (Observed species, Chao1, ACE) sont montrés dans la figure III.13 (Observed species (a), Chao1 (b) et ACE (c)).

Le groupe obèse (A) a indiqué une richesse spécifique plus élevée par rapport au groupe non obèse (B), cette augmentation de la richesse spécifique n'était pas significative ( $P > 0.05$ ).

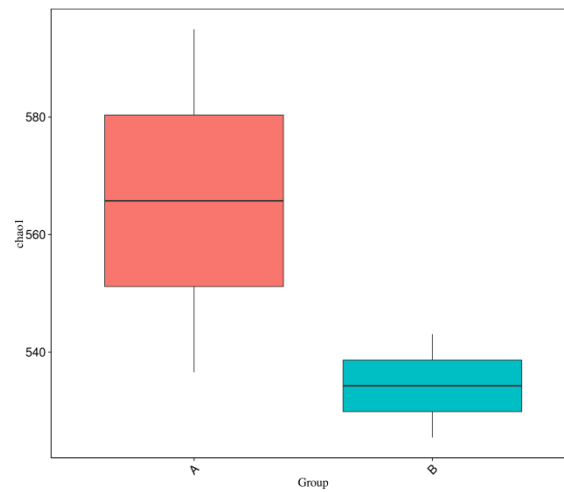
#### (b) Indices de la diversité (la richesse et l'homogénéité)

Les résultats des indices qui reflètent la diversité (Shannon, Simpson) sont montrés dans la figure III.14 (Shannon (a), Simpson (b)).

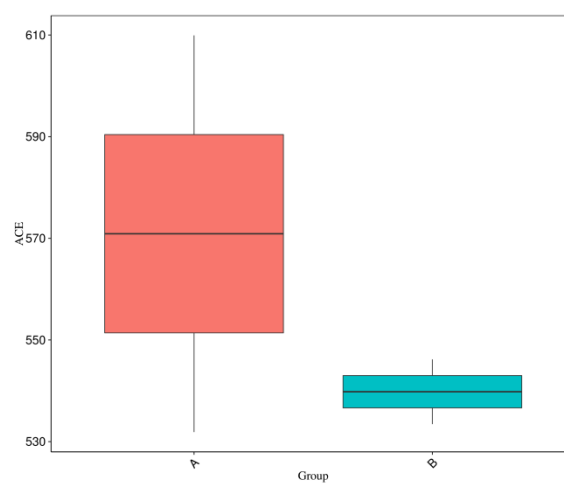
Le groupe non obèse (B) a révélé une diversité plus élevée par rapport au groupe obèse (A), cette augmentation de la diversité n'était pas significative ( $P > 0.05$ ).



(a) Observed species



(b) Chao1



(c) ACE

Figure III.13. Box plot des indices de la richesse spécifique

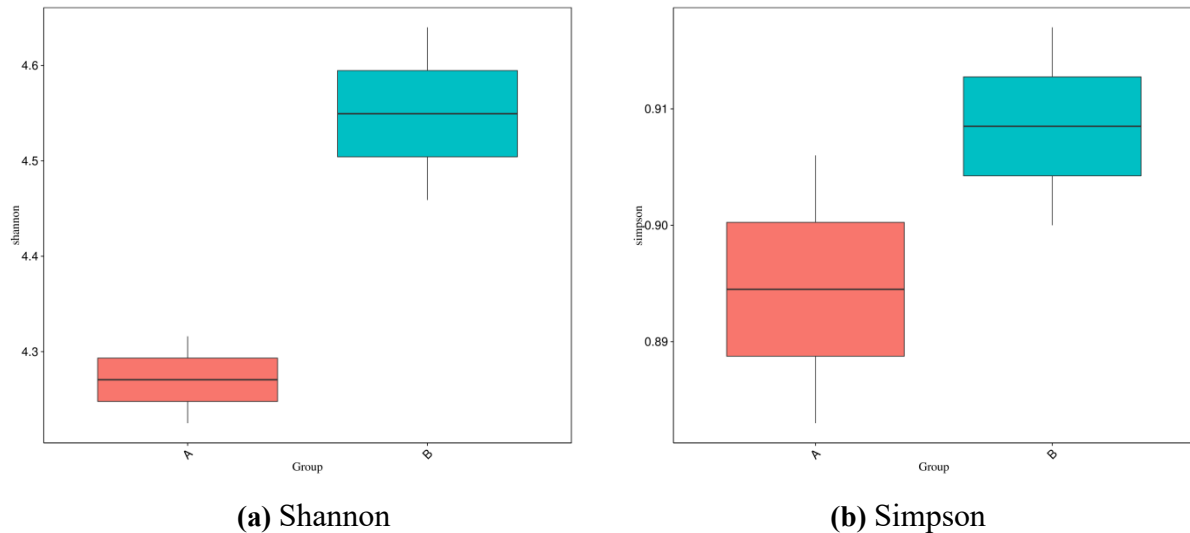


Figure III.14. Box plot des indices de la diversité

### (c) Indice de la couverture du séquençage

Les résultats de l'indice qui reflète la qualité de l'échantillonnage (Good's coverage) ont affiché une estimation de couverture de 100% indiquant une couverture théoriquement quasi complète (aucune espèce non détectée), les résultats sont montrés dans la figure III.15.

Un Good's coverage de 1 a été observé dans notre échantillon indiquant une couverture complète de diversité bactérienne à l'échelle du groupe, toutefois, cette valeur peut refléter aussi l'effet du regroupement des séquences (pooling), qui masque la rareté de certains OTUs présents uniquement dans des échantillons individuels.

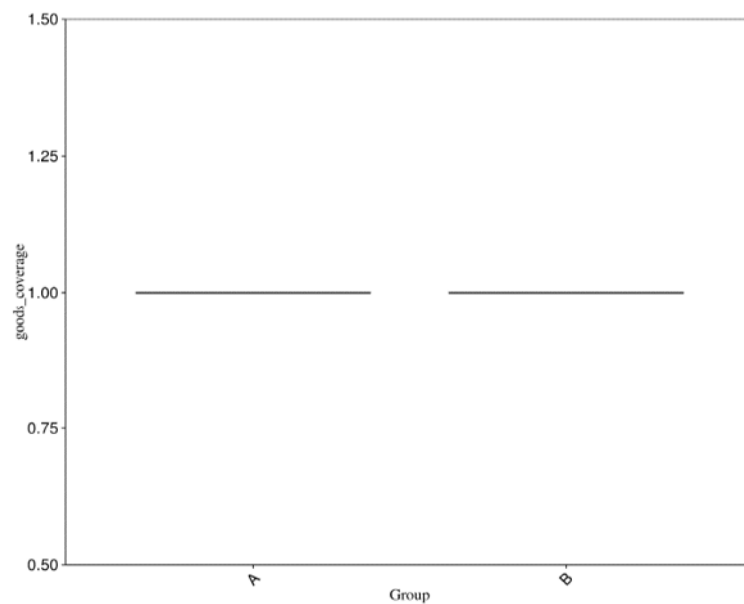


Figure III.15. Box plot de l'indice Good's coverage

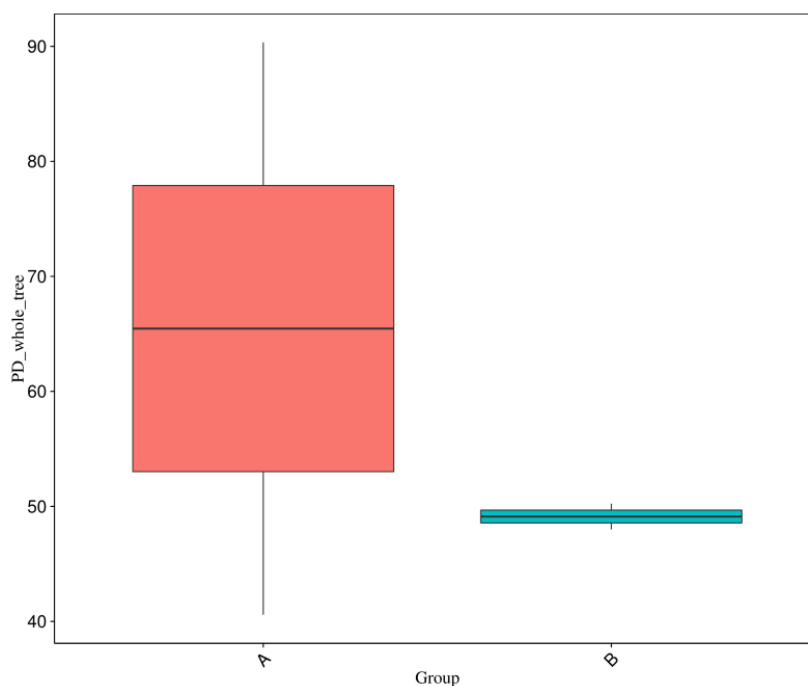


Figure III.16. Box plot de l'indice Phylogenetic Diversity whole tree

### (d) Indice de la diversité phylogénétique

Les résultats de l'indice qui reflète la diversité phylogénétique (Phylogenetic Diversity whole tree) sont montrés dans la figure III.16. Le groupe obèse (A) a indiqué une diversité phylogénétique plus élevée par rapport au groupe non obèse (B), cette augmentation de la diversité phylogénétique n'était pas significative ( $P > 0.05$ ).

Les résultats des indices de la diversité alpha montraient une augmentation de la richesse spécifique (Observed species, Chao1, ACE) et de la diversité phylogénétique (Phylogenetic Diversity whole tree) chez le groupe obèse associée à une diminution de la diversité (Shannon, Simpson), cependant ces variations n'étaient pas significatives ( $P > 0.05$ ). En cohérence avec ce résultat, une étude récente menée en Kuwait a indiqué une différence non significative de la diversité alpha en soulignant une augmentation de la richesse spécifique (Observed species) chez le groupe obèse (Alqaderi et al., 2021). Au contraire, les résultats d'autres études antérieures sur le microbiote buccal (Wu et al., 2018 a ; Raju et al., 2019) et le microbiote intestinal (Turnbaugh et al., 2009 ; Le Chatelier et al., 2013) ont révélé une diminution significative de la diversité alpha chez le groupe obèse. Ces résultats divergents entre les études concernant l'analyse de la diversité alpha du microbiote buccal chez les sujets obèses et normo-pondérés peuvent être attribués à des facteurs différents tels que la génétique, l'environnement, le mode de vie et les habitudes alimentaires (Rinninella et al., 2019). Dans ce contexte, une étude sur le microbiote intestinal a montré une diversité alpha plus faible chez les individus

obèses de l'ascendance caucasienne (blanche), tandis que les individus obèses de l'ascendance hispanique et africaine ont montré une diversité alpha plus élevée (Stanislawski et al., 2019).

### 2.3. Analyse de la diversité bêta

#### 2.3.1. Distances Unifrac

L'analyse de la diversité bêta a été utilisée pour évaluer les variations des communautés bactériennes entre les groupes en se basant sur les distances Unifrac pondérées et non pondérées. Les distances Unifrac pondérées et non pondérées entre les groupes (par paires) ont été calculées, les résultats sont montrés dans la figure III.17.

Chaque case dans la figure représente le coefficient de dissimilarité entre deux groupes pris par paire. Les valeurs supérieures et inférieures représentent respectivement les distances UniFrac pondérées et non pondérées. Plus le coefficient est réduit, plus la composition bactérienne est similaire.

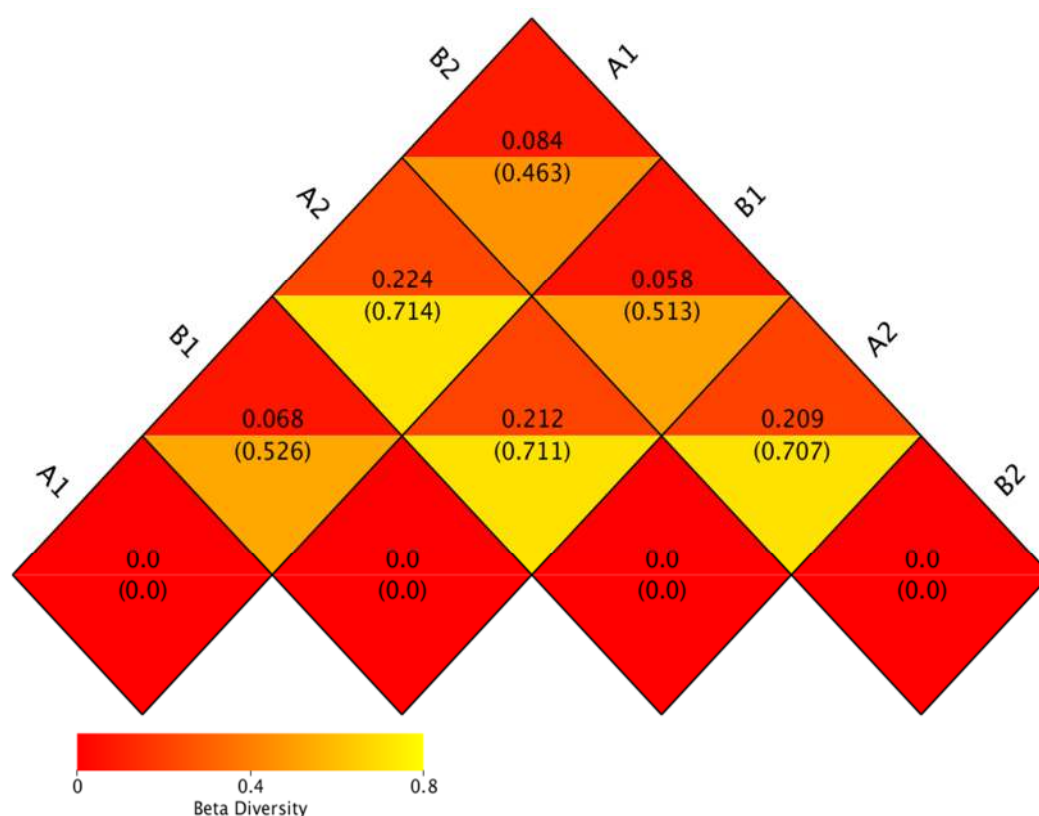
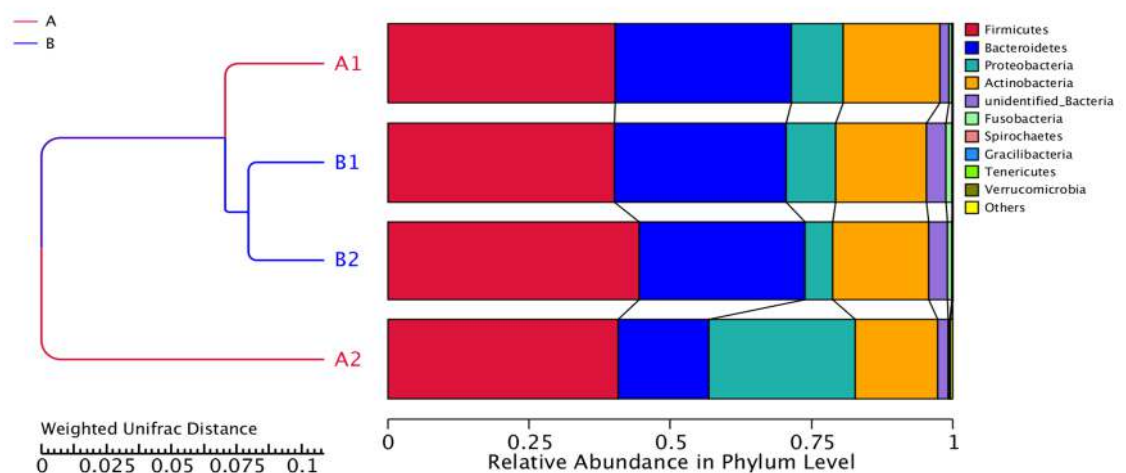


Figure III.17. Heatmap de la diversité bêta

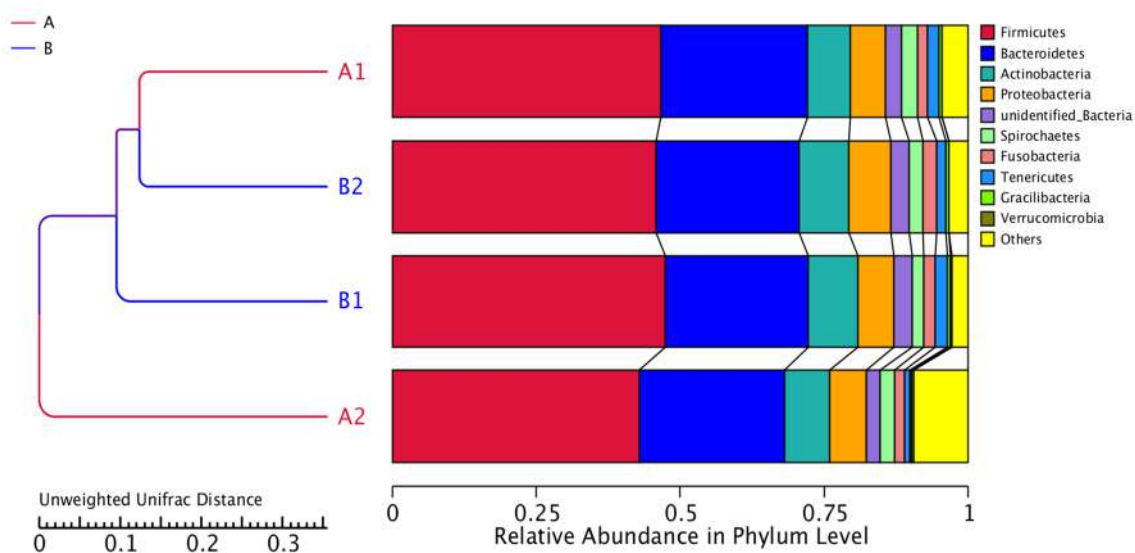
## 2.3.2. Approche UPGMA

Les groupes ont été regroupés (clustering) en fonction de la matrice des distances acquises, le regroupement a été établi par la méthode UPGMA (Unweighted Pair-Group Method with Arithmetic Mean), une méthode souvent utilisée pour analyser les similarités et les différences entre les échantillons. Les résultats du regroupement sont représentés dans la figure III.18.

La figure montre les relations de similarité ou de dissimilarité entre les groupes basés sur la distance UniFrac pondérée (a) et non pondérée (b). L'arbre de regroupement UPGMA est situé à gauche, et à droite figure la répartition de l'abondance relative au niveau taxonomique embranchement.



(a) UniFrac pondérée



(b) UniFrac non pondérée

Figure III.18. Dendrogrammes du regroupement UPGMA

En analysant la structure de l'arbre basée sur la distance UniFrac pondérée, nous avons remarqué que les groupes B1 et B2 étaient très proches indiquant une composition taxonomique quasi identique, quant aux groupes A1 et A2, ils étaient éloignés l'un de l'autre, reflétant une composition taxonomique différente. Nous soulignons que le groupe A1 était proche de B1 et B2.

Dans la structure de l'arbre basée sur la distance UniFrac non pondérée, les groupes A1 et A2 étaient éloignés l'un de l'autre, suggérant des différences importantes dans la composition taxonomique. Les groupes B1 et B2 étaient proches, mais restent séparés de A1 et A2. Par ailleurs, nous soulignons des distances réduites entre les groupes dans le cas de la distance UniFrac pondérée (échelle  $< 0,1$ ), tandis que la distance observée dans la version non pondérée était plus grande (échelle  $> 0,1$ ).

En se basant sur la distance non pondérée, qui considère uniquement la présence ou l'absence des taxons, une nette séparation entre les groupes a été observée. En revanche, l'analyse fondée sur la distance pondérée, intégrant à la fois la présence/absence et les abondances relatives des taxons, a mis en évidence un rapprochement entre les échantillons B1, B2 et A1.

Ces résultats suggèrent que les différences observées entre les groupes sont principalement liées à la présence ou à l'absence d'espèces rares, tandis que les communautés dominantes présentaient une structure plus homogène.

En analysant la répartition de l'abondance relative au niveau taxonomique embranchement, on a remarqué que Firmicutes, Bacteroidetes et Proteobacteria dominent dans tous les échantillons, mais avec des proportions variables. Une forte proportion de Firmicutes, et des proportions modérées de Bacteroidetes ont été constatées chez les groupes A1, B1 et B2, néanmoins des proportions réduites de Bacteroidetes et d'autres plus importantes de Proteobacteria ont été notées dans le groupe A2.

La diversité bêta, qui reflète l'hétérogénéité du microbiote entre les échantillons, a été examinée en utilisant les distances UniFrac pondérées et non pondérées pour comparer les différences dans la composition du microbiote de chaque groupe. L'analyse UPGMA globale a montré une composition bactérienne proche dans les groupes A1, B1 et B2 tandis que le groupe A2 a révélé une composition différente. Il convient de mentionner que des résultats contradictoires concernant la diversité du microbiote oral chez les individus de poids normal et obèse sont fréquemment rapportés dans la littérature. **Bombin et ses collaborateurs (2022)** ont observé des distances significativement différentes dans la diversité bêta entre les individus obèses et normo-pondérés. En revanche, l'analyse de la diversité bêta de deux autres études récentes ont

révélé des schémas de regroupement apparents dans le microbiote oral sans aucune différence évidente entre le groupe obèse et le groupe témoin (Coker et al., 2022 ; Ma et al., 2023 b).

### 2.4. Analyse de la composition du microbiote oral

#### 2.4.1. Distribution des OTUs

Le groupe obèse (A) et le groupe témoin (B) partagent 527 des 820 taxons. Le groupe témoin a présenté 132 taxons absents dans le groupe des obèses, tandis que le groupe des obèses a présenté 161 taxons absents dans le groupe témoin (Figure III.19). Chaque cercle représente un groupe. Les valeurs situées dans les parties qui se chevauchent représentent les OTUs communs. Les autres correspondent aux OTUs spécifiques à chaque groupe.

Les analyses comparatives de la composition et de la diversité du microbiote oral ont révélé des différences entre les groupes obèse et témoin des deux wilayas.

Dans l'ensemble, les femmes obèses ont montré un nombre plus élevé de taxons (688) que les femmes normo-pondérées (659), une tendance qui est en accord avec une étude récente (Alqaderi et al., 2021). Cependant, d'autres études sur le microbiote buccal et le microbiote intestinal de personnes obèses ont rapporté le contraire (Wu et al., 2018 a ; Belkova et al., 2020). Ces observations ont indiqué que l'obésité est corrélée à la diminution de l'abondance de certaines bactéries salivaires et à des perturbations microbiennes.

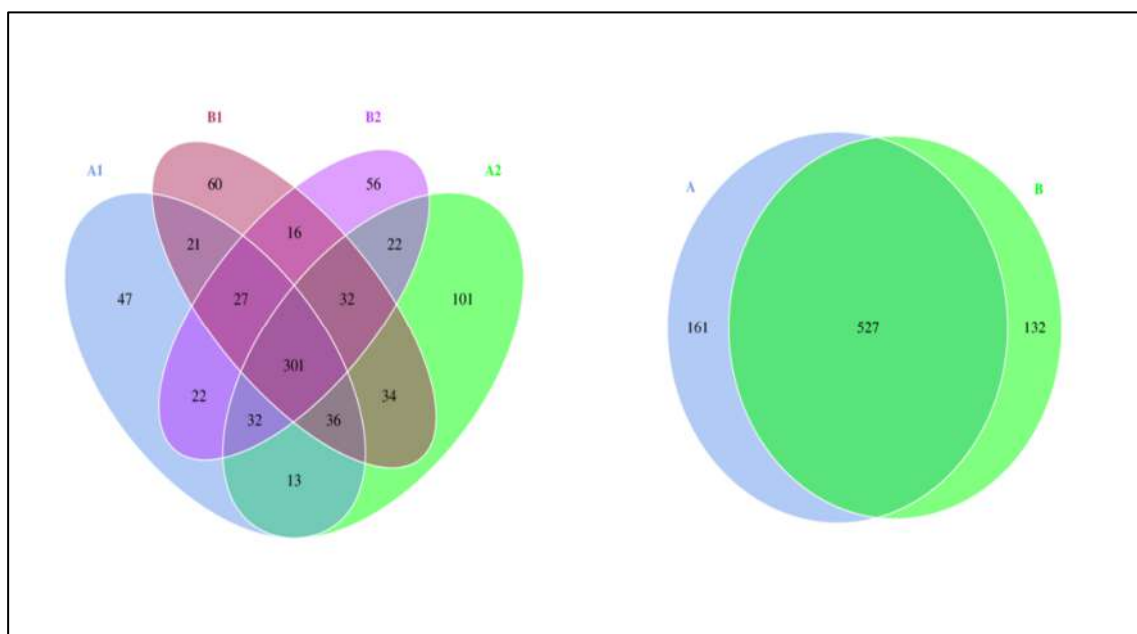


Figure III.19. Diagramme en fleur et diagramme de Venn basés sur la distribution des OTUs

### 2.4.2. L'abondance relative des groupes taxonomiques bactériens

L'étude de l'abondance relative des groupes taxonomiques microbiens a révélé une composition bactérienne salivaire différente entre les groupes. En tenant compte des 60 échantillons analysés, 15 embranchements, 21 classes, 39 ordres, 65 familles, 147 genres et 188 espèces ont été identifiés dans les prélèvements de la salive (**Annexe C**).

#### (a) Le niveau taxonomique "Embranchement"

La distribution des dix embranchements les plus abondants est représentée dans la figure III.20. Les embranchements : Firmicutes (41.43%), Bacteroidetes (26.74%), Actinobacteria (16.22%), Proteobacteria (12.14%) et Fusobacteria (0.74%) étaient les plus représentées couvrant environ 98% de l'abondance totale.

- La fraction de Firmicutes et Actinobacteria dans le microbiote salivaire était relativement stable dans tous les groupes. La proportion des Bacteroidetes était relativement proche dans les groupes A1 ( $\approx 31\%$ ), B1 ( $\approx 30\%$ ) et B2 ( $\approx 29\%$ ), et considérablement faible dans le groupe A2 ( $\approx 16\%$ ). De même, l'embranchement Proteobacteria était plus abondant dans le groupe A2 ( $\approx 26\%$ ), et relativement faible dans les groupes A1 ( $\approx 9\%$ ), B1 ( $\approx 9\%$ ) et B2 ( $\approx 5\%$ ).

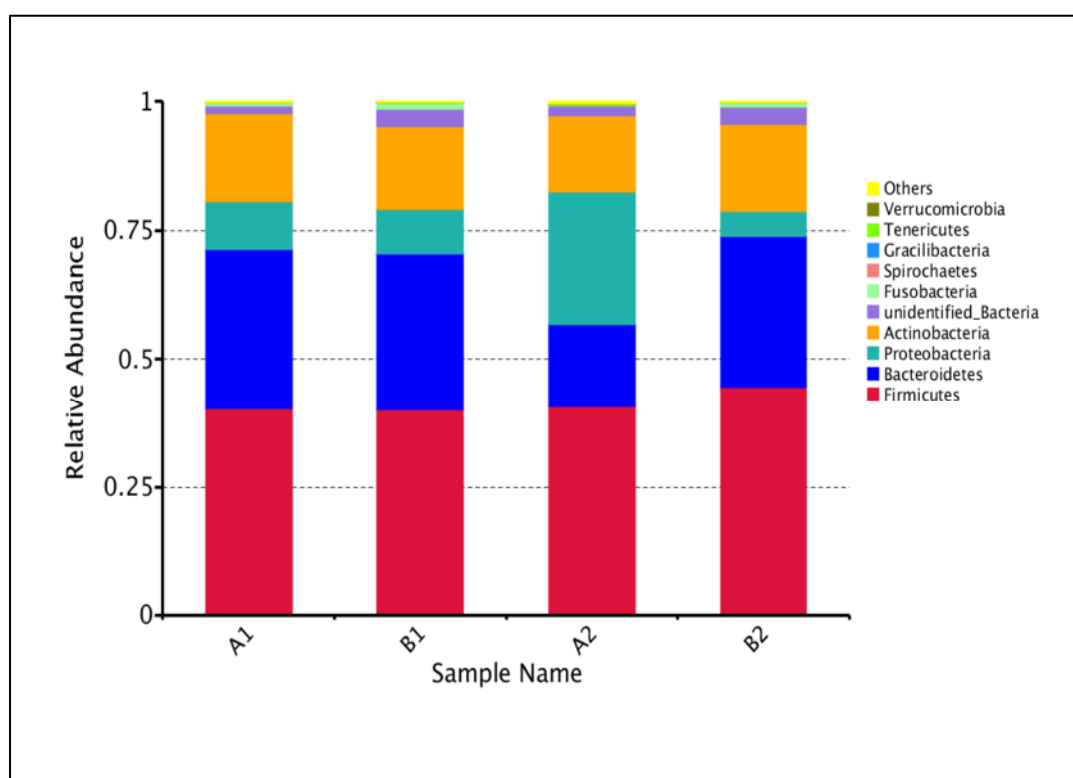


Figure III.20. Distribution des dix embranchements les plus abondants

La distribution du microbiote salivaire au niveau taxonomique embranchement a montré que les Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria et Fusobacteria étaient les embranchements prédominants. Différentes populations à travers le monde notamment, une population d'adultes suédois (**Lazarevic et al., 2010**), d'adultes qataris (**Murugesan et al., 2020**), d'adultes portugais (**Almeida-Santos et al., 2021**), et une population afro-américaine (**Araújo et al., 2023**) ont révélé la dominance des Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria, Bacteroidetes et Spirochaetes dans la cavité orale saine. Les Firmicutes ont également été détectés dans une cavité buccale saine (**Verma et al., 2018**).

Dans la présente étude, la fraction de Firmicutes dans la salive était stable dans tous les groupes, tandis que le groupe obèse de la wilaya de Jijel (A2) a montré une diminution intéressante de la fraction de Bacteroidetes. En général, les Firmicutes et les Bacteroidetes sont les embranchements bactériens les plus abondamment présents dans le microbiote salivaire (**Koliada et al., 2017 ; Sohail et al., 2019**). Cependant, il existe des résultats contradictoires dans la littérature concernant l'association entre l'obésité et le ratio Firmicutes/Bacteroidetes (F/B). Une étude précédente a démontré une augmentation du ratio (F/B) chez les individus obèses (**Sohail et al., 2019**), néanmoins, des études ultérieures n'ont pas réussi à reproduire ces résultats (**Raju et al., 2019 ; Yang et al., 2019**), et certaines ont même rapporté des associations opposées (**Patil et al., 2012 ; Alqaderi et al., 2021**). Par ailleurs, **Magne et ses collaborateurs (2020)** ont discuté la corrélation entre l'obésité et le ratio (F/B) et ont souligné les difficultés à l'accepter comme un éventuel marqueur de l'obésité.

#### **(b) Le niveau taxonomique “Classe”**

Concernant le rang taxonomique classe, tous les groupes ont montré une moyenne de 16 taxons. Les 10 classes les plus fréquentes couvrant environ 99 % de l'abondance totale sont représentées dans la figure III.21.

- La classe Bacilli (37.37 %) et la classe Bacteroidia (26.73 %) étaient les plus abondantes, représentant plus de 63 % de la composition globale, suivis par Actinobacteria non identifié (14.13 %) et Gammaproteobacteria (12.09 %).
- La fraction des Bacilli dans le microbiote salivaire était relativement stable dans tous les groupes ( $\approx 37\%$ ).
- La classe Bacteroidia était relativement stable dans les groupes A1( $\approx 31\%$ ), B1( $\approx 30\%$ ) et B2( $\approx 29\%$ ) et considérablement faible dans le groupe A2 ( $\approx 16\%$ ).
- La classe Gammaproteobacteria était relativement faible dans les groupes A1( $\approx 9\%$ ), B1( $\approx 9\%$ ) et 2( $\approx 2\%$ ) considérablement élevées dans le groupe A2 ( $\approx 26\%$ ).

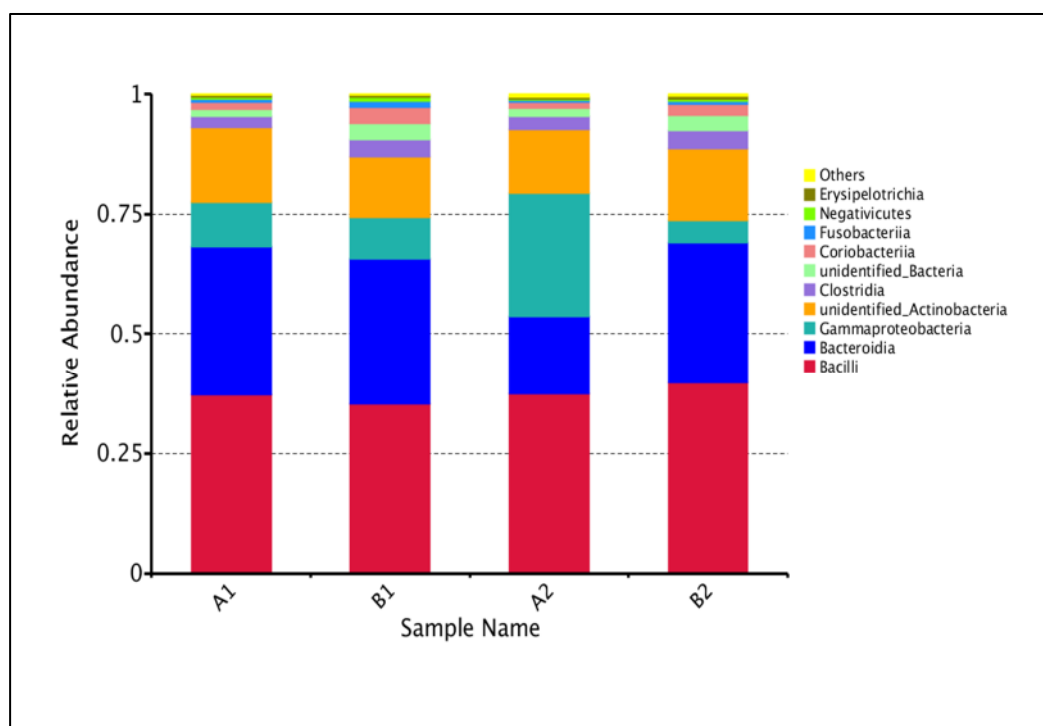


Figure III.21. Distribution des dix classes les plus abondantes

- La fraction de la classe Clostridia était (2.52%) chez les participantes obèses (A) et (3.70%) chez les normo-pondérées (B).

Au niveau taxonomique classe, Bacilli était la classe la plus fréquente dans les différents groupes (37%), cependant, la proportion de Erysipelotrichia était faible et relativement semblable (0.3% dans le groupe obèse et 0.4% chez les normo-pondérés).

Les classes Bacilli et Erysipelotrichia sont les représentants de l'embranchement Firmicutes qui constitue la fraction majoritaire de la composition bactérienne de la cavité buccale saine, la classe Bacilli est largement détectée, tandis que la classe Erysipelotrichia est détectée en proportion moins importante (Verma et al., 2018). Les échantillons de salive du groupe obèse de la wilaya de Jijel (A2) ont indiqué une diminution de la proportion de Bacteroidia (16%) par rapport aux autres groupes et une augmentation considérable de la proportion de Gammaproteobacteria (25%). Des observations opposées ont été notées dans des recherches antérieures. Dans une population de femmes Française obèse, on a rapporté une augmentation non significative de la fraction Bacteroidia et une diminution non significative de la fraction Gammaproteobacteria (Thomas, 2021), également, une augmentation significative de la proportion Bacteroidia et une diminution significative de la proportion Gammaproteobacteria a été remarquée dans une population obèse chinoise en comparaison avec la population normo-pondérée (Wu et al., 2018 a). Proteobacteria constitue l'embranchement le plus diversifié

phénotypiquement, cependant son abondance dans la cavité buccale est moins importante par rapport aux Firmicutes et Bacteroidetes. Les cinq classes de Proteobacteria ont été détectées dans la cavité buccale humaine, y compris les Alpha-Proteobacteria, Beta-Proteobacteria, Gamma-Proteobacteria, Delta-Proteobacteria et Epsilon-Proteobacteria. Néanmoins, le séquençage de nouvelle génération de la salive a montré la présence uniquement de Gamma-Proteobacteria, indiquant que les autres classes sont, soit associées aux surfaces ou présentes de manière non significative (Verma et al., 2018).

#### (c) Le niveau taxonomique “Ordre”

Au niveau taxonomique ordre, tous les groupes ont montré une moyenne de 30 taxons. Les 10 ordres les plus fréquents couvrant environ 95 % de l'abondance totale sont représentés dans la figure III.22.

- Parmi tous les ordres bactériens les plus fréquents, les Lactobacillales (35,2%) et les Bacteroidales (26%) étaient prédominants dans tous les échantillons de salive suivis par Pseudomonadales (12.48%) et Micrococcales (11.83%).
- Lactobacillales, Micrococcales, Coriobacterales et Bacillales indiquaient des fractions semblables ou proches dans les différents groupes.
- L'ordre Bacteroidales était faiblement détecté (16.01%) dans le groupe des obèses de la wilaya de Jijel (A2), tandis que les autres groupes ont révélé des proportions similaires importantes ( $\approx 29\%$ ).
- Pseudomonadales était fortement détecté (24.46%) dans le groupe des obèses de la wilaya de Jijel (A2), tandis que les autres groupes ont révélé des proportions similaires très faibles ( $\approx 0.25\%$ ).
- L'ordre Pasteurellales a indiqué une fréquence plus élevée chez la population de Tlemcen ( $\approx 6\%$ ) par rapport à la population de Jijel ( $\approx 1\%$ ).
- L'ordre Clostridiales a indiqué une fréquence plus élevée chez la population de poids normal (B) ( $\approx 7\%$ ) par rapport à la population obèse (A) ( $\approx 3\%$ ).
- L'ordre Gamma-Proteobacteria non identifié était faiblement détecté (0.38%) dans le groupe des obèses de Jijel (A2), tandis que les autres groupes ont révélé des proportions plus élevées ( $\approx 2\%$ ).

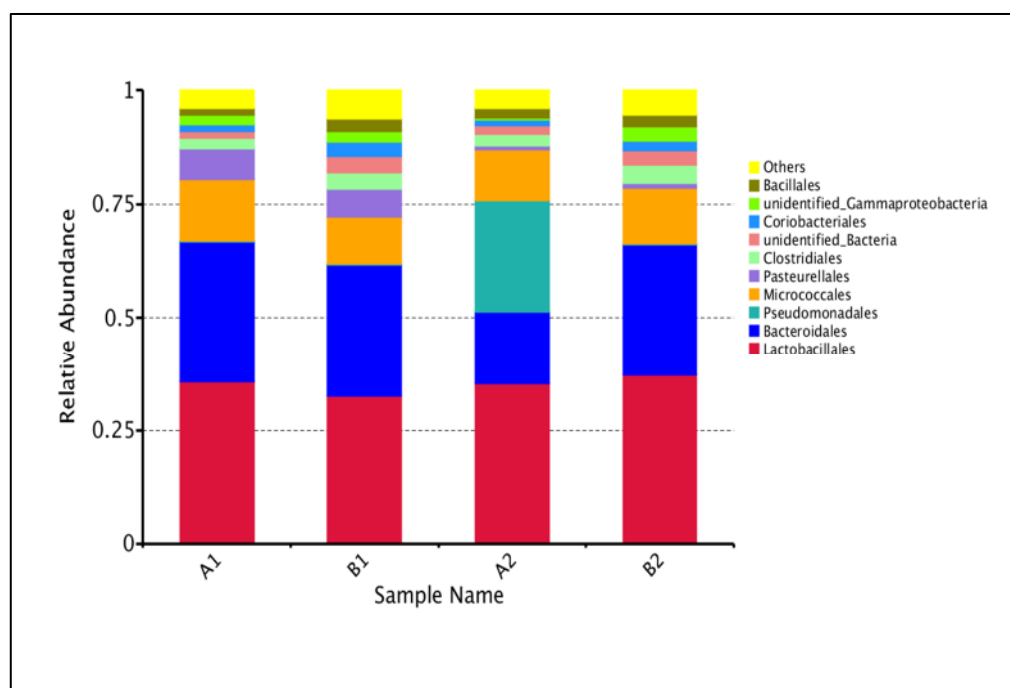


Figure III.22. Distribution des dix ordres les plus abondants

Au niveau taxonomique ordre, différentes observations ont été notées. Les échantillons de salive ont montré des variations considérables, des fréquences semblables de Lactobacillales, Micrococcales, Coriobacteriales et Bacillales entre les différents groupes, une faible détection de Bacteroidales associée à une forte détection de Pseudomonadales dans le groupe obèse de Jijel (A2), une forte fréquence de Pasteurellales chez la population de Tlemcen et une forte fréquence de Clostridiales chez la population normo-pondérée (B). Les résultats de **Thomas (2021)**, ont montré des différences au niveau taxonomique ordre entre les femmes obèses et celles ayant un poids normal, en particulier des fréquences plus élevées non significatives de Lactobacillales, Micrococcales, Bacillales, Bacteroidales et Pasteurellales chez les obèses, des fréquences similaires de Clostridiales et Coriobacteriales et une faible fréquence de Pseudomonadales chez les obèses. D'autre part, **Wu et ses collaborateurs (2018 a)**, ont indiqué une augmentation significative de Bacteroidales associée à une diminution significative de Pasteurellales, chez les sujets obèses.

### (d) Le niveau taxonomique "Famille"

Au niveau taxonomique famille, les 4 groupes ont présenté une moyenne de 49 taxons. Les 10 familles les plus dominantes représentaient environ 89 % de l'abondance totale dans tous les groupes (Figure III.23).

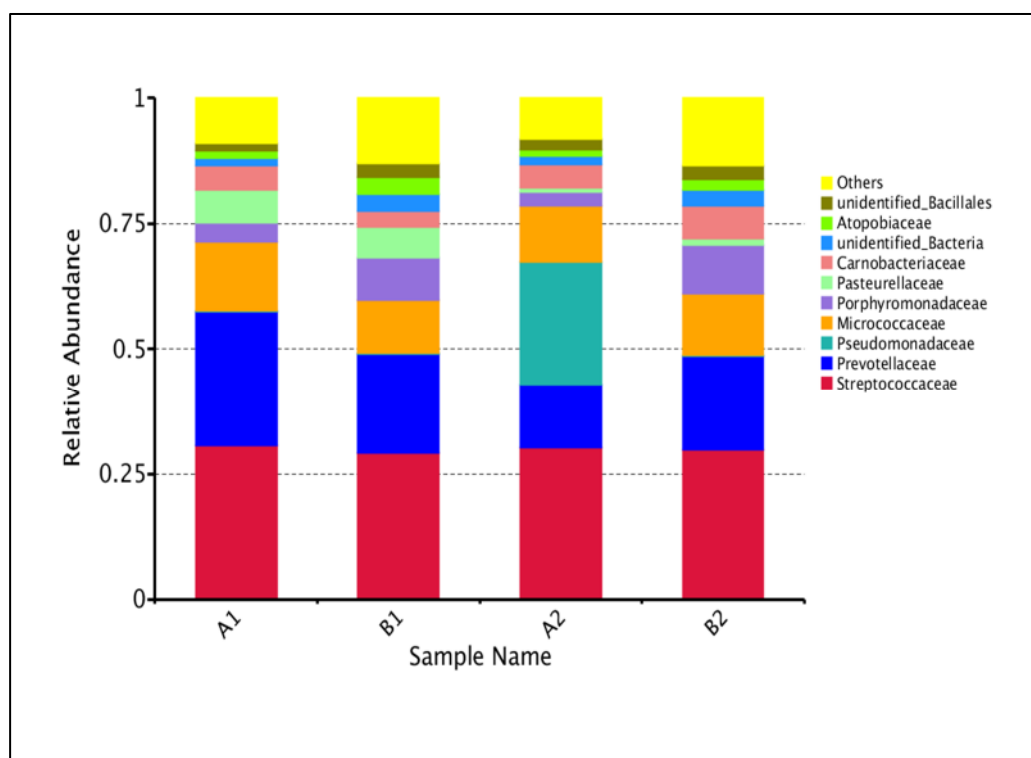


Figure III.23. Distribution des dix familles les plus abondantes

- Streptococcaceae (30%) et Prevotellaceae (19.5%) étaient les plus fréquentes, couvrant presque 50% chez toutes les participantes.
- L'abondance des familles Streptococcaceae ( $\approx 30\%$ ), Micrococcaceae ( $\approx 12\%$ ), et Carnobacteriaceae ( $\approx 5\%$ ), était relativement stable dans les quatre groupes.
- La famille Prevotellaceae a indiqué des abondances relatives différentes avec une forte dominance dans le groupe A1 (26.80%), suivi de B1 (19.90%), B2 (18.82%), et A2 (12.51%).
- La famille Pseudomonadaceae était fortement représenté dans le groupe obèse de Jijel (A2) (24.45%) par rapport aux autres groupes A1 (0.24%), B1 (0.27%), et B2 (0.26%).
- La famille Porphyromonadaceae a indiqué une fréquence plus élevée chez la population à poids normal (B) ( $\approx 9\%$ ) par rapport à la population obèse (A) ( $\approx 3\%$ ).
- La famille Pasteurellaceae a indiqué une fréquence plus élevée ( $\approx 6\%$ ) chez la population de Tlemcen (A1 et B1) par rapport la population de Jijel (A2 et B2) ( $\approx 1\%$ ).

Au niveau taxonomique famille, la famille à Gram positif Streptococcaceae (Firmicutes) et la famille à Gram négatif Prevotellaceae (Bacteroidetes) constituaient environ 50% de l'abondance microbienne totale, chez les obèses, des fréquences élevées non significatives de trois familles de bactéries particulièrement, Streptococcaceae, Prevotellaceae, et Pasteurellaceae ont été notées (Thomas, 2021). De même, des fréquences significatives plus

élevées de Prevotellaceae chez les obèses et de Pasteurellaceae chez les sujets ayant un poids normal ont été rapportées (Wu et al., 2018 a). Une distribution taxonomique un peu différente est observée au sein de notre population suggérant une fréquence relativement stable de Streptococcaceae, une fréquence élevée de Prevotellaceae dans le groupe obèse de Tlemcen (A1), et une fréquence plus élevée de Pasteurellaceae (Proteobacteria) chez la population de Tlemcen. Le groupe obèse de la wilaya de Jijel (A2) a révélé une augmentation importante de la fréquence de la famille à Gram négatif Pseudomonadaceae (Proteobacteria), des résultats similaires ont été rapportés indiquant une modeste association des Pseudomonadaceae oraux avec l'IMC (Human Microbiome Project, 2012). En outre, une fréquence significativement élevée de Pseudomonadaceae dans le biofilm sous-gingival des adolescents obèses a été constatée (Zeigler et al., 2012). Cependant, Verma et ses collaborateurs (2018) ont rapporté une réduction de la fréquence des Pseudomonadaceae dans la cavité buccale des individus obèses. Notre population obèse (A) a révélé une diminution de la fréquence des Gram négatifs Porphyromonadaceae (Bacteroidetes) en comparaison avec la population à poids normal (B), cette observation a également été notée dans la flore intestinale d'une population italienne obèse (Palmas et al., 2021).

#### (e) Le niveau taxonomique "Genre"

En se concentrant sur le niveau de genre, une moyenne de 84 taxons dans tous les groupes a été révélée. La distribution des fréquences des 10 taxons les plus abondants couvrant 88 % de l'abondance totale est montrée dans la figure III.24.

- Les genres prédominants détectés dans la salive de notre population étaient *Streptococcus* (30%), Prevotellaceae non identifié (18,5%), *Rothia* (11.8%), *Pseudomonas* (6.3%), *Porphyromonas* (6.3%), *Granulicatella* (4.7%), *Haemophilus* (3.7%), *Atopobium* (2%) et *Gemella* (2.2%).
- 60% de l'abondance totale a été marquée par les membres de *Streptococcus*, Prevotellaceae non identifié, et *Rothia*. *Streptococcus* et *Rothia* présentaient des abondances relatives similaires ou proches dans les différents groupes, tandis que la proportion des Prevotellaceae non identifiés a indiqué des abondances relatives différentes avec une forte dominance dans le groupe A1 (25.34%), suivi de B1 (18.59%), B2 (17.99%), et A2 (11.86%).
- Une abondance remarquable de *Pseudomonas* a été observée dans le groupe obèse de Jijel (A2) (24.45%), cependant des fréquences très faibles chez les autres groupes A1 (0.24 %), B1 (0.27 %), et B2 (0.26 %) ont été notées.

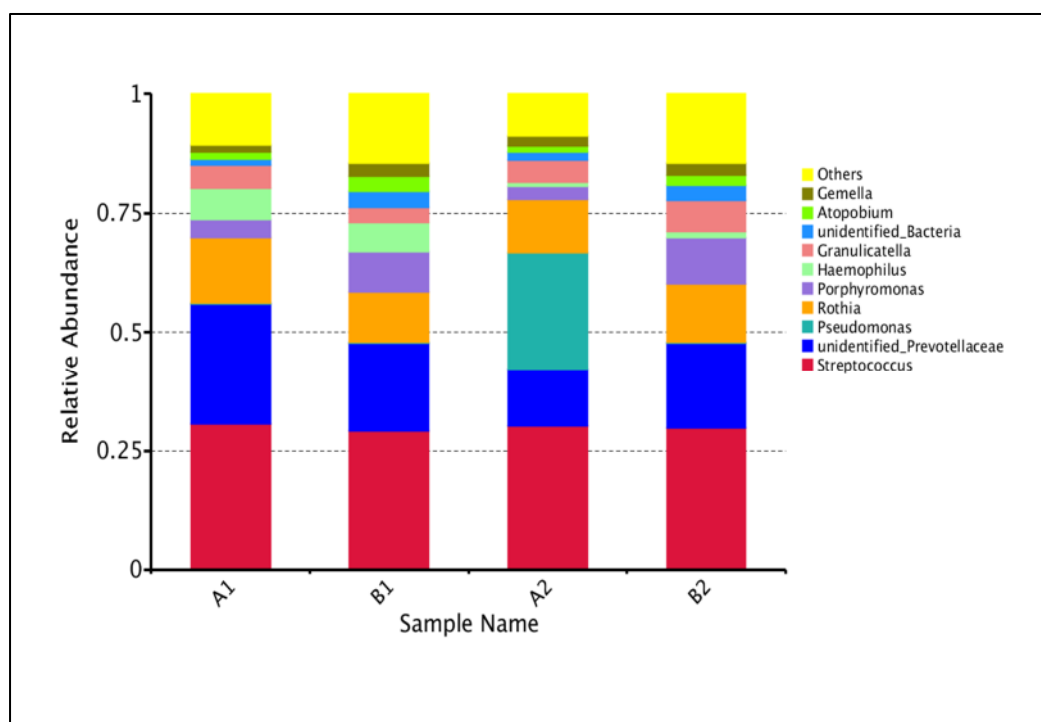


Figure III.24. Distribution des dix genres les plus abondants

- Une abondance relative plus élevée des membres de *Porphyromonas* chez les femmes normo-pondérées (9.13%) par rapport aux obèses (3.35%) a été remarquée.
- Les genres qui se manifestaient différemment entre les deux wilayas étaient *Haemophilus* et *Granulicatella*, où nous avons observé une abondance relative plus élevée du genre *Haemophilus* chez les femmes de Tlemcen (6.36%) en comparaison avec celles de Jijel (0.95%). Cependant, le genre *Granulicatella* a indiqué une abondance relative plus élevée chez les femmes de Jijel (5.57%) par rapport à celles de Tlemcen (3.91%).

L'étude du microbiote salivaire central (core microbiome) des femmes adultes algériennes a révélé que *Streptococcus*, *Prevotellaceae* non identifié, *Pseudomonas*, *Rothia*, *Porphyromonas*, *Haemophilus*, *Granulicatella*, *Atopobium* et *Gemella* étaient les genres les plus fréquemment détectés, constituant ainsi le microbiote central. Ces genres représentent les groupes bactériens typiques largement présents dans le microbiote humain oral sain (Dewhirst et al., 2010). Une étude récente au sein d'une population afro-américaine a rapporté un microbiote salivaire central légèrement différent, incluant *Neisseria*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Porphyromonas* et *Rothia* (Araújo et al., 2023). Une autre recherche a également suggéré une légère variation dans le microbiote salivaire commun des adultes pakistanais, comprenant *Streptococcus*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Veillonella*, *Prevotella* et *Gemella* (Batoool et al., 2020). Le fait que les mêmes genres ne soient pas uniformément considérés comme des membres universels

constituant le microbiote salivaire central à travers différentes études souligne la nécessité et l'importance des approches métagénomiques à grande échelle et à haut débit afin de mieux définir les membres universels du microbiote salivaire central (**Lazarevic, 2010**).

L'analyse comparative du microbiote salivaire des différents groupes étudiés a révélé des différences dans la structure et la diversité bactérienne. En ce qui concerne la répartition taxonomique, il est intéressant de noter que *Streptococcus* est le genre le plus fréquent, contribuant à environ 30% de la composition bactérienne globale. Cette observation correspond à la distribution habituellement observée dans le microbiote oral, où seulement quelques groupes bactériens représentent la majorité des séquences (**Keijser et al., 2008**). On doit encore signaler les fréquences similaires de *Streptococcus* et *Rothia* dans tous les groupes, toutefois, **De Andrade et ses collaborateurs (2020)** ont rapporté une proportion similaire de *Streptococcus* mais une abondance relative plus élevée de *Rothia* chez les femmes obèses. Il est pertinent de noter que *Streptococcus* fait partie de la communauté bactérienne prédominante dans le microbiote oral humain sain et dysbiotique (**Aas et al., 2005 ; Krishnan et al., 2017**). En accord avec les recherches précédentes, nous avons également identifié des altérations dans la fréquence de certains groupes bactériens spécifiques, parmi celles-ci, on rapporte des résultats similaires, différents, voire contradictoires. L'une des observations les plus remarquables de notre recherche, soutenue par la composition du microbiote central et l'analyse de la diversité bêta, est l'abondance excessive de *Pseudomonas* exclusivement au sein du groupe obèse originaire de la wilaya de Jijel. Cette observation concorde avec une seule recherche menée au Brésil qui révèle une légère augmentation de la présence de *Pseudomonas* au sein d'une population obèse (**de Andrade et al., 2020**), cependant, une autre recherche plus récente a rapporté une présence réduite des *Pseudomonas* chez les individus souffrant d'obésité centrale (**Agrawal et al., 2024**). On estime que les espèces de *Pseudomonas* font partie du microbiote buccal transitoire, capables de coloniser fréquemment la cavité buccale en raison de leur caractère aérobie. De plus, on les retrouve dans le système respiratoire inférieur et associé aux infections nosocomiales (**Zaatout, 2020**).

D'une part, dans la gingivite, la plaque abondante autour de la marge gingivale déclenche une réponse inflammatoire chez l'hôte, ce qui provoque une augmentation de nombre des bactéries anaérobies, notamment les bactéries protéolytiques à Gram négatif, essentiellement ceux appartenant au genre *Porphyromonas* (**Oliveira et al., 2021**). D'autre part, l'obésité a été également associée à l'un des principaux pathogènes parodontaux, *Porphyromonas* (**Alqaderi**

et al., 2021). Cette considération ne concorde pas avec nos résultats actuels rapportant la fréquence élevée du genre *Porphoryomonas* chez les femmes normo-pondérées.

Contrairement aux précédentes recherches indiquant sa forte proportion uniquement chez les sujets normo-pondérés (Wu et al., 2018 a; de Andrade et al., 2020 ; Alqaderi et al., 2021), le genre bactérien à Gram négatif *Haemophilus* a été détecté en forte proportion chez la population de Tlemcen. En outre, le groupe commensal *Granulicatella*, identifié dans la composition du microbiote salivaire central de notre population, a été identifié dans la cavité buccale saine (Aas et al., 2005), mais a été aussi associé à des infections endodontiques et a été également lié au cancer du pancréas, ce qui confirme l'hypothèse suggérant l'implication de certaines bactéries de la cavité buccale dans des maladies systémiques (Alqaderi et al., 2021). D'autres recherches précédentes ont noté une abondance relativement plus importante des membres de *Granulicatella* parmi les participants obèses (Wu et al., 2018 a; Yang et al., 2019), par ailleurs, notre étude indique sa fréquence plus élevée essentiellement chez les femmes de la wilaya de Jijel.

#### (f) Le niveau taxonomique "Espèce"

Pour mieux évaluer la composition bactérienne au rang taxonomique espèce, il nous a semblé pertinent de présenter les taxons dominants dans notre population (les dix espèces les plus abondantes), ainsi qu'une présentation de quelques taxons non dominants qui ont déjà été cités dans des études concernant le microbiote oral et son lien avec l'obésité.

##### • Taxons dominants

Au total, 188 espèces ont été identifiées dans les différents échantillons analysés, la figure III.25 présente l'abondance relative des 10 espèces bactériennes les plus dominantes dans les quatre groupes.

- Les espèces prédominantes détectées dans la salive de notre population étaient, *Prevotella melaninogenica* ( $\approx 11\%$ ), *Pseudomonas azotoformans* ( $\approx 6\%$ ), *Haemophilus parainfluenzae* ( $\approx 4\%$ ), *Prevotella histicola* ( $\approx 4\%$ ), *Rothia mucilaginosa* ( $\approx 2\%$ ), *Prevotella salivae* (0.5%), *Chryseobacterium balustinum* ( $\approx 0.2\%$ ), *Actinomyces graevenitzii* (0.4%), *Prevotella pallens* ( $\approx 0.4\%$ ) et *Solobacterium moorei* ( $\approx 0.4\%$ ).
- Les espèces *Prevotella melaninogenica* et *Haemophilus parainfluenzae*, suivies de *Prevotella histicola* et *Rothia mucilaginosa* étaient les espèces dominantes dans la population de Tlemcen (A1, B1), cette dernière présente une diversité plus équilibrée entre plusieurs espèces.

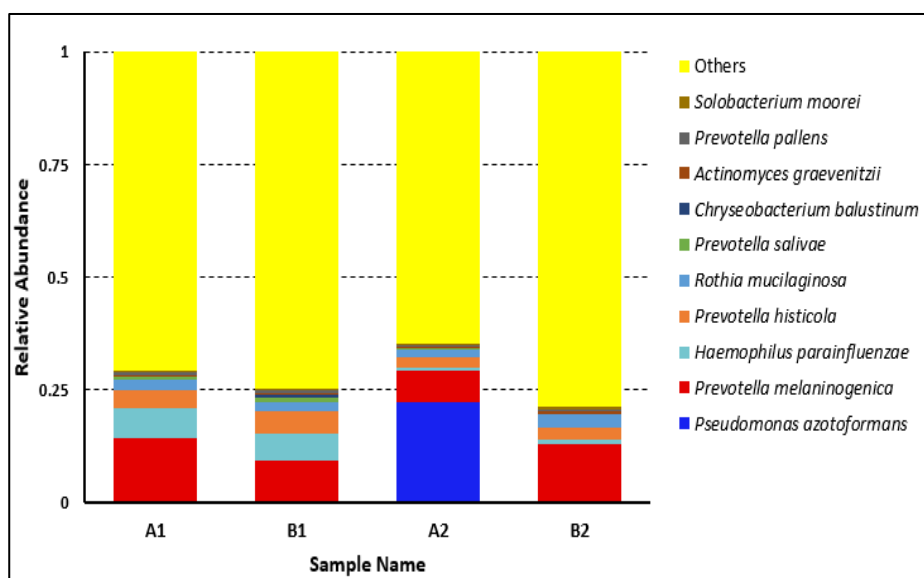


Figure III.25. Distribution des dix espèces les plus abondantes

- Quant au groupe obèse de la wilaya de Jijel (A2), on a constaté une forte dominance de *Pseudomonas azotoformans* ( $\approx 22\%$ ), ce qui contraste nettement avec les autres échantillons, où cette espèce est presque absente, les autres espèces restent présentes, mais en proportion plus faibles.
- Une présence marquée de *Prevotella melaninogenica* ( $\approx 13\%$ ) suivie de *Rothia mucilaginosa* et *Prevotella histicola* avec une composition plus variée a été notée chez le groupe témoin de la wilaya de Jijel (B2).
- Quatre espèces du genre *Prevotella* figuraient parmi les dix taxons les plus abondants dans notre population d'étude à savoir : *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella histicola*, *Prevotella salivae* et *Prevotella pallens*. Tout d'abord, *P. melaninogenica* a montré une abondance importante dans le groupe obèse de Tlemcen A1 ( $\approx 14\%$ ), et le groupe témoin de Jijel B2 ( $\approx 13\%$ ), tandis que des proportions moins importantes ont été observées dans le groupe témoin de Tlemcen B1 ( $\approx 9\%$ ) et le groupe obèse de Jijel A2 ( $\approx 7\%$ ). En ce qui concerne *P. histicola*, les proportions étaient plus élevées dans la population de Tlemcen (A, B1) ( $\approx 5\%$ ) que dans celle de Jijel (A2, B2) ( $\approx 3\%$ ), suggérant une légère différence régionale. Par ailleurs, *P. salivae* a présenté des proportions globalement similaires entre les différents groupes étudiés ( $\approx 0.5\%$ ), sans distinction notable entre le statut pondéral ou la localisation géographique. Enfin, *P. pallens* a également montré une répartition comparable entre le groupe obèse et le groupe témoin ( $\approx 0.3\%$ ). Toutefois, une différence régionale a été observée, la population de Tlemcen (A1, B1) affichait une abondance légèrement plus élevée ( $\approx 0.5\%$ ) que celle de Jijel (A2, B2) ( $\approx 0.1\%$ ).

- Il est également à noter que la particularité la plus marquante au niveau taxonomique de l'espèce réside dans la forte abondance de *Pseudomonas azotoformans* ( $\approx 22\%$ ), observée exclusivement dans le groupe obèse de Jijel (A2).
- Aucune différence notable n'a été observée pour *Haemophilus parainfluenzae* entre le groupe obèse et le groupe témoin ( $\approx 4\%$ ). En revanche, cette espèce se distinguait par une abondance plus élevée au sein de la population de Tlemcen ( $\approx 6\%$ ) comparativement à celle de Jijel ( $\approx 1\%$ ).
- L'espèce *Rothia mucilaginosa* présentait une fréquence moyenne (2.2%), avec une répartition similaire entre le groupe obèse (A) et le groupe témoin (B).
- L'abondance relative de *Chryseobacterium balustinum* variait considérablement entre les échantillons analysés. L'espèce *C. balustinum* était beaucoup plus abondante dans l'échantillon B1 ( $\approx 0.7\%$ ), tandis que les échantillons A1, A2 et B2 présentaient des abondances nettement plus faibles (0.01%, 0.007% et 0.008%, respectivement).
- Les espèces *Actinomyces graevenitzii* et *Solobacterium moorei* montraient une fréquence moyenne d'environ 0.4 %, avec des proportions similaires entre le groupe obèse et témoin. Toutefois, le groupe des femmes normo-pondérées de la wilaya de Jijel montrait des valeurs légèrement plus élevées ( $\approx 0.6\%$ ).

L'analyse de la composition en espèce de notre population a révélé l'abondance des espèces appartenant au genre *Prevotella*, notamment, *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella histicola*, *Prevotella salivae* et *Prevotella pallens*, des résultats similaires ont été rapportés par une investigation récente sur le microbiote salivaire des enfants (Agrawal et al., 2024). Des études antérieures ont rapporté des divergences dans l'abondance des espèces de *Prevotella* entre les populations obèses et normo-pondérées. Goodson et ses collaborateurs (2009), ont rapporté des fréquences significativement élevées de *P. melaninogenica* chez les femmes obèses, de même, des fréquences élevées non significatives de *P. melaninogenica*, dans le biofilm sous gingival chez les obèses ont été observées. En outre, une autre étude a rapporté une forte abondance de *P. salivae* et *P. pallens* dans le microbiote salivaire des sujets normo-pondérés (Ma et al., 2023 b), tandis que Wu et ses collaborateurs (2018 b) ont rapporté des fréquences significativement élevées de *P. salivae* et *P. melaninogenica* chez la population obèse. Notre étude a mis en évidence des résultats différents, notamment la surreprésentation de *P. melaninogenica* uniquement dans le groupe obèse de Tlemcen et le groupe témoin de Jijel. *P. histicola* et *P. pallens* étaient caractéristiques de la population de Tlemcen. Il convient de noter que, dans la cavité buccale, le genre *Prevotella* constitue des membres importants des

communautés bactériennes présentes sur les surfaces muqueuses, dans la salive ainsi que dans les biofilms dentaires, au-dessus et au-dessous de la gencive, notamment *P. melaninogenica*, *P. pallens*, *P. salivae* et *P. histicola* (Aas et al., 2005 ; Könönen et al., 2022). Auparavant, une abondance élevée de *Prevotella* a été observée dans la salive des participants suivant des régimes riches en végétaux. En particulier, la présence d'espèces de *Prevotella* était corrélée à une consommation élevée de fibres alimentaires, laquelle pourrait être généralement plus faible chez les individus souffrant d'obésité (Agrawal et al., 2024). Dans ce contexte, la prédominance des espèces du genre *Prevotella* observée dans notre étude pourrait s'expliquer par les habitudes alimentaires caractéristiques de la population algérienne. En effet, l'Algérie, située à la fois en Afrique du Nord et dans le bassin méditerranéen, adopte traditionnellement un régime de type méditerranéen, connu pour sa richesse en aliments d'origine végétale (Merra et al., 2020). Ce profil alimentaire pourrait donc constituer un facteur déterminant influençant la composition du microbiote salivaire et, plus spécifiquement, la forte représentation du genre *Prevotella* au sein de notre population.

Les connaissances sur les espèces individuelles de *Prevotella* et leur rôle dans le maintien de l'homéostasie demeurent encore limitées. Concernant *P. melaninogenica*, d'une part, elle appartient au microbiote oral central chez les individus ayant des tissus buccaux sains, mais, d'autre part, elle semble impliquée dans de nombreuses conditions pathologiques à l'intérieur et à l'extérieur de la bouche (Könönen et al., 2022).

Nos résultats indiquaient une surabondance notable de l'espèce *Pseudomonas azotoformans* dans la salive des femmes obèses originaires de la wilaya de Jijel. On estime que les espèces de *Pseudomonas* font partie du microbiote buccal transitoire, capable de coloniser fréquemment la cavité buccale en raison de leur caractère aérobie, en particulier *P. aeruginosa* qui est considéré comme espèce opportuniste, en outre, on les retrouve dans le système respiratoire inférieur et associé aux infections nosocomiales (Zaatout, 2020). Une investigation récente sur le microbiote oral a rapporté une fréquence significativement faible de *Pseudomonas guguanensis* chez des enfants souffrant d'obésité centrale (Agrawal et al., 2024). Toutefois, l'espèce *P. azotoformans* est beaucoup moins étudiée dans le contexte oral. Cette bactérie, communément décrite comme environnementale isolée principalement à partir de sols, d'eaux et de grains de céréales, notamment le riz (Fang et al., 2016), apparaît ici comme un marqueur potentiel de variations du microbiote. Cette détection pourrait résulter de plusieurs facteurs extrinsèques plutôt que d'une implantation stable dans le microbiote buccal. D'une part, la présence de cette espèce pourrait être liée à une hygiène bucco-dentaire

insuffisante, favorisant la persistance de résidus alimentaires, en particulier de riz, ces résidus peuvent offrir un microenvironnement propice à la survie transitoire de bactéries d'origine alimentaire. D'autre part, une contamination environnementale ne peut être écartée, notamment dans le cadre des manipulations de laboratoire. Les surfaces de paillasse, le matériel ou les réactifs utilisés pourraient avoir été en contact avec des microorganismes environnementaux, introduisant ainsi la bactérie dans les échantillons de salive. Par conséquent, cette observation, rarement décrite dans la littérature souligne la nécessité des investigations approfondies sur des échantillons plus larges afin de préciser la nature de la présence de *P. azotoformans* dans la cavité buccale (une présence transitoire ou une simple contamination).

En général, l'espèce *Haemophilus parainfluenzae* apparaît comme l'une des espèces les plus abondantes et transcriptionnellement actives dans la cavité buccale humaine (Giacomini et al., 2024). Dans une étude menée en Finlande portant sur un groupe d'adolescents, *Haemophilus parainfluenzae* s'est révélée être la deuxième espèce prédominante dans le microbiote salivaire sans distinction notable entre les sujets obèses et ceux du groupe témoin (Agrawal et al., 2024). Cette constatation corrobore nos propres observations rapportant des proportions similaires chez les femmes obèses et normo-pondérées. En revanche, une étude menée en Chine a mis en évidence une présence significativement plus élevée de cette espèce chez les sujets normo-pondérés par rapport aux sujets obèses (Wu et al., 2018 a).

Conformément à nos résultats, une étude comparative du microbiote salivaire a également mis en évidence une dominance similaire du genre *Rothia*, principalement représenté par l'espèce *Rothia mucilaginosa* dans la salive des sujets obèses et normo-pondérés (Wu et al., 2018 a). *R. mucilaginosa* constitue un membre de la microflore orale, elle est assez fréquente dans la salive chez des individus en bonne santé. Cette bactérie anaérobie facultative, capable également de se développer dans des conditions aérobies a été isolée principalement à partir de la cavité buccale, de la gorge, et de la plaque dentaire. Par exemple, dans une étude de répartition, *R. mucilaginosa* a été détectée dans tous les échantillons, ainsi, le genre *Rothia* dans la cavité buccale est majoritairement représenté par *R. dentocariosa* et *R. mucilaginosa* (Kobayashi et al., 2012).

*Actinomyces graevenitzi* a été isolé quasi exclusivement à partir de sites oraux et respiratoires, ce qui suggère que la cavité buccale et les voies respiratoires constituent son principal habitat bien qu'elle soit également associée à des infections polymicrobiennes (Hall, 2008 ; Könönen, 2024). Une investigation sur le microbiote buccal des individus obèses a révélé une faible présence du genre *Actinomyces*, sans que cela concerne nécessairement l'ensemble de ses

espèces (**Beibei et al., 2025**). De plus, une présence moins fréquente d'*Actinomyces graevenitzii* dans la salive des sujets obèses a été signalée (**Wu et al., 2018 a**). Néanmoins, nos résultats s'écartent de ces constatations, rapportant des fréquences comparables entre les groupes obèse et témoin, accompagnées d'une discrète augmentation chez les femmes normo-pondérées de la wilaya de Jijel.

*Solobacterium moorei*, l'espèce unique du genre *Solobacterium*, est un bacille anaérobie à Gram positif, composant du microbiote buccal et intestinal, rarement rapporté dans les infections humaines (**Alauzet et al., 2021**). Plusieurs études ont mis en évidence son abondance excessive chez les individus obèses (**Wu et al., 2018 a ; Wu et al., 2018 b ; Petrick et al., 2022 ; Borrego-Ruiz et Borrego, 2025 ; Kim et al., 2025**). Cependant, nos observations se distinguent de ces travaux antérieurs en mettant en évidence une distribution comparable des fréquences entre le groupe obèse et le groupe témoin, avec une légère augmentation dans le groupe témoin de Jijel. Une autre étude a également rapporté sa présence parmi les 20 espèces microbiennes prédominantes dans la salive (**Belstrøm et al., 2017**).

Le genre *Chryseobacterium* est habituellement répandu dans l'environnement, se trouvant principalement dans le sol, l'eau, les plantes et les produits alimentaires, et peut survivre dans les environnements hospitaliers, l'eau chlorée et les surfaces humides, qui constituent autant de sources potentielles d'infection. Les espèces appartenant à ce genre sont des agents pathogènes humains peu fréquents, et la plupart des cas rapportés sont d'origine nosocomiale, souvent associés à une immunodépression (**Arouna et al., 2017 ; Mwanza et al., 2022**). Des recherches sur le microbiote buccal ont identifié le genre *Chryseobacterium* parmi les taxons présents dans la salive, même s'il y est généralement peu représenté (**Zhou et al., 2016**). Bien que certaines espèces notamment *C. gleum* et *C. indologenes* ont été impliquées dans des maladies chez l'Homme, d'autres ont été associées à des maladies chez les poissons (**Mwanza et al., 2022**). *Chryseobacterium balustinum* a été isolée pour la première fois à partir d'un flétan impropre à la consommation en raison d'une altération de la peau et des tissus musculaires. Toutefois, jusqu'à présent, aucune étude ne mentionne son isolement constant ou attesté dans la salive humaine, les publications existantes se concentrent surtout sur les poissons et les milieux aquatiques (**Jung et al., 2022**). Nos observations ont révélé la présence prédominante de *C. balustinum* chez les femmes ayant un poids normal de Tlemcen, alors qu'elle demeurerait faible dans les autres échantillons. Différentes hypothèses plausibles pourraient justifier ce résultat surprenant. Bien que *C. balustinum* est largement présente dans l'eau, le sol et les milieux aquatiques, sa présence dans la salive pourrait résulter d'une contamination

environnementale transitoire, liée à la consommation d'eau contaminée ou encore au contact indirect via des surfaces ou des aliments. De plus, il faut également considérer une possible contamination technique lors des manipulations de laboratoire (extraction d'ADN ou séquençage).

- **Taxons non dominants et diversité microbienne complémentaire**

En complément des espèces les plus abondantes, plusieurs taxons minoritaires ont été détectés dans la salive, à de faibles abondances relatives. Bien que quantitativement modestes, certains d'entre eux présentent un intérêt biologique ou clinique particulier, car ils ont été mentionnés dans la littérature comme potentiellement associée à la santé bucco-dentaire, à des états métaboliques ou à l'obésité. Les résultats sont montrés dans le tableau III.4.

### Chapitre III - Résultats et interprétations

Tableau III.4. Fréquence (%) de quelques espèces moins fréquentes dans les échantillons salivaires

| Espèce                               | A1     | B1     | A2     | B2     | A      | B      |
|--------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| <b>Firmicutes</b>                    |        |        |        |        |        |        |
| <i>Streptococcus intermedius</i>     | 0.0633 | 0.0430 | 0.1069 | 0.0582 | 0.0852 | 0.0506 |
| <i>Streptococcus mutans</i>          | 0.0006 | 0.0056 | 0.0291 | 0.0101 | 0.0149 | 0.0079 |
| <i>Streptococcus hyointestinalis</i> | 0.0082 | 0      | 0.0031 | 0.0126 | 0.0057 | 0.0063 |
| <i>Streptococcus sobrinus</i>        | 0.0050 | 0.0063 | 0.0101 | 0.0031 | 0.0076 | 0.0047 |
| <i>Streptococcus massiliensis</i>    | 0.0006 | 0      | 0      | 0.0018 | 0.0003 | 0.0009 |
| <i>Lactobacillus amylovorus</i>      | 0.0107 | 0.0550 | 0.0240 | 0.0335 | 0.0174 | 0.0443 |
| <i>Lactobacillus reuteri</i>         | 0.0006 | 0.0234 | 0.0240 | 0.0481 | 0.0155 | 0.0358 |
| <i>Lactobacillus salivarius</i>      | 0      | 0.0031 | 0      | 0.0031 | 0      | 0.0032 |
| <b>Bacteroidetes</b>                 |        |        |        |        |        |        |
| <i>Porphyromonas gingivalis</i>      | 0.0069 | 0.0082 | 0.0031 | 0.0050 | 0.0051 | 0.0066 |

### Chapitre III - Résultats et interprétations

|                                    |        |        |        |        |        |        |
|------------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| <i>Tannerella forsythia</i>        | 0.0221 | 0.0246 | 0.0227 | 0.0259 | 0.0225 | 0.0253 |
| <i>Capnocytophaga sputigena</i>    | 0.0322 | 0.0373 | 0.0329 | 0.0949 | 0.0326 | 0.0662 |
| <i>Capnocytophaga gingivalis</i>   | 0.0253 | 0.0804 | 0.0183 | 0.0474 | 0.0218 | 0.0639 |
| <b>Proteobacteria</b>              |        |        |        |        |        |        |
| <i>Campylobacter showae</i>        | 0.0025 | 0.0056 | 0.0088 | 0.0056 | 0.0057 | 0.0057 |
| <b>Fusobacteria</b>                |        |        |        |        |        |        |
| <i>Fusobacterium periodonticum</i> | 0.0348 | 0.0449 | 0.0702 | 0.0360 | 0.0525 | 0.0405 |
| <i>Leptotrichia goodfellowii</i>   | 0.0050 | 0.0037 | 0.0063 | 0.0113 | 0.0057 | 0.0076 |
| <b>Spirochaetes</b>                |        |        |        |        |        |        |
| <i>Treponema denticola</i>         | 0.0120 | 0.0050 | 0.0056 | 0.0088 | 0.0089 | 0.007  |

*Streptococcus* était représenté dans notre échantillon par cinq espèces notamment ; *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus hyointestinalis*, *Streptococcus sobrinus* et *Streptococcus massiliensis*.

Les espèces *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus mutans* et *Streptococcus sobrinus* étaient les plus abondantes chez les femmes obèses, tandis que la population normo-pondérée était marquée par les espèces *Streptococcus hyointestinalis* et *Streptococcus massiliensis*.

Le genre *Streptococcus* rassemble de nombreuses espèces à la fois commensales et pathogènes. Néanmoins, certains streptocoques oraux habituellement considérés comme commensaux peuvent causer des maladies (**Baty et al., 2022**). *Streptococcus intermedius* du groupe *Milleri* était prédominant avec une abondance relative plus élevée dans le groupe obèse. Cette observation confirme les recherches antérieures (**Goodson et al, 2009 ; Zeigler et al., 2012**) indiquant une fréquence significativement élevée chez les sujets obèses.

Les deux espèces du groupe Mutans ; *Streptococcus mutans* et *Streptococcus sobrinus* détectées en forte abondance chez les femmes obèses ont été largement considérées comme pathogènes primaires associées à la carie dentaire, il s'agit de bactéries formatrices du biofilm dentaire (**Chismirina et al., 2021**). De même, les résultats de **Zeigler et ses collaborateurs (2012)**, ont indiqué une fréquence élevée de *S. mutans* dans le biofilm sous-gingival des sujets obèses, également, une abondance remarquable de *S. mutans* a été notée dans le microbiote intestinal des enfants obèses (**Ma et al., 2023 b**). De nombreuses études épidémiologiques ont exploré la relation entre l'obésité et la carie dentaire, toutefois les résultats demeurent controversés ; certaines recherches ont mis en évidence une association positive entre ces deux affections, tandis que d'autres n'ont trouvé aucun lien significatif (**Kantovitz et al., 2006**). En revanche, les mécanismes par lesquels, ces espèces contribuent à la prise de poids sont à identifier (**Coker et al., 2022**).

L'espèce *Streptococcus massiliensis*, majoritairement isolée chez le groupe des femmes normo-pondérées, est une bactérie commensale récemment décrite au sein de la cavité buccale, et elle est classée dans le groupe Mitis (**Póntigo et al., 2015**). Par ailleurs, la détection de *Streptococcus hyointestinalis* dans les échantillons de salive de notre population constitue une observation atypique, cette espèce est principalement considérée comme un commensal du tractus intestinal des animaux, isolée notamment à partir de prélèvements intestinaux des porcs et de fientes de volailles (**Devriese et al., 1994 ; Lee et al., 2020**). Sa présence dans nos échantillons salivaires pourrait résulter d'une contamination transitoire, ou encore d'une attribution taxonomique incorrecte liée à la forte similarité des séquences 16S entre les espèces

du genre *Streptococcus* (Kosecka-Strojek et al., 2019). Cette observation nécessite donc d'être confirmée par des approches à plus haute résolution.

*Lactobacillus*, représenté par les espèces *Lactobacillus amylovorus*, *Lactobacillus reuteri* et *Lactobacillus salivarius*, a été mise en évidence dans notre population.

Ces espèces affichaient des fréquences plus élevées chez les femmes normo-pondérées comparativement aux femmes obèses.

Les taxons appartenant aux genres *Lactobacillus* identifiés dans la salive ont été associés, de manière transversale, à une prévalence plus faible de l'obésité, à un indice de masse corporelle plus bas et à une prise de poids réduite (Coker et al., 2022).

Par exemple, une recherche clinique utilisant une boisson commerciale contenant la souche *L. amylovorus* CP1563 a démontré son efficacité préventive contre l'obésité, en stimulant le récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes  $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ), impliqué dans le métabolisme des lipides. On considère donc cette espèce comme une bactérie lactique prometteuse pour des applications dans les secteurs de la santé, de l'alimentation, de la nourriture animale et de l'élevage (Yamane et al., 2024). De plus, certaines souches probiotiques, telles que *Lactobacillus reuteri* et *Lactobacillus salivarius*, ont démontré leur efficacité dans le maintien de la santé bucco-dentaire. Ces souches sont reconnues pour leur capacité à inhiber les bactéries impliquées dans la mauvaise haleine et l'inflammation gingivale (Rajasekaran et al., 2024).

*Capnocytophaga* représenté par les souches *Capnocytophaga sputigena* et *Capnocytophaga gingivalis* a indiqué des abondances plus élevées chez les femmes normo-pondérées, cependant les résultats de deux études antérieures (Goodson et al., 2009, Zeigler et al., 2012) ont indiqué que ces deux souches étaient caractéristiques (fréquences élevées significatives) du groupe des individus obèses.

*Porphyromonas gingivalis* et *Tannerella forsythia*, les principaux pathogènes parodontaux appartenant à l'embranchement des Bacteroidetes ont été isolés à partir de nos échantillons salivaires avec des fréquences comparables dans le groupe obèse et à poids normal. Les études antécédentes ont également rapporté leurs abondances hautement significatives dans la salive et le biofilm sous gingival des obèses (Goodson et al., 2009, Zeigler et al., 2012).

*Campylobacter showae* a révélé une présence faible, mais identique chez les participantes des deux groupes obèses et à poids normal. En revanche les résultats de deux autres études ont

rapporté sa fréquence élevée chez les individus obèses (**Goodson et al., 2009 ; Zeigler et al., 2012**).

Les deux espèces de l'embranchement Fusobacteria ; *Fusobacterium periodonticum* et *Leptotrichia goodfellowii* ont été mis en évidence dans nos échantillons.

*Fusobacterium periodonticum* a été détectée dans des proportions comparables entre le groupe des femmes obèses et normo-pondérées. Tandis que l'espèce *Leptotrichia goodfellowii* a été plus abondante chez les femmes normo-pondérées par rapport aux obèses.

Il est important de noter que les membres de *Fusobacterium* et *Leptotrichia* sont couramment présents dans le microbiote oral humain (**Dewhirst et al., 2010 ; Eribe et Olsen, 2017**). Cependant, les travaux de **Goodson et ses collaborateurs (2009)** et **Zeigler et ses collaborateurs (2012)** ont rapporté des résultats différents, indiquant des fréquences significativement élevées de *Fusobacterium periodonticum* chez des individus obèses. En outre, chez une population de femmes françaises, la fréquence d'isolement des membres de *Leptotrichia* était significativement élevée chez les obèses (**Thomas, 2021**).

*Treponema denticola* a indiqué des proportions proches dans le groupe obèse et témoin. Il convient de noter que tous les taxons oraux appartenant à l'embranchement des Spirochaetes identifiés jusqu'à présent sont des membres du genre *Treponema* (**Dewhirst et al., 2010**). Conformément à notre résultat, une étude antérieure a rapporté des proportions similaires de *Treponema denticola* chez les sujets obèses et ceux ayant un poids normal (**Zeigler et al., 2012**), en revanche, une autre étude a rapporté sa fréquence significativement élevée chez des femmes obèses (**Goodson et al., 2009**).

### 3. Discussion Générale

En raison du rôle potentiel du microbiote humain dans la santé et les différentes pathologies, l'intérêt porté à son exploration n'a cessé de croître. Plusieurs projets de séquençage à grande échelle du microbiome humain ont été achevés ou sont actuellement en cours à travers le monde. Sur le plan géographique, les recherches sur le microbiote humain restent largement concentrées dans les pays développés, tandis que les données issues des pays en développement demeurent très limitées. Cette carence est due aux techniques d'analyse exigeant des outils coûteux et spécialisés notamment, la métagénomique basée sur le séquençage de nouvelle génération, l'analyse bioinformatique et la manipulation d'un grand volume de données. En Algérie, à ce jour, aucune étude de grande envergure n'a encore été réalisée sur le microbiote humain ; seules quelques recherches isolées ont porté sur des échantillons spécifiques sans représentation globale de la population.

L'obésité et ses troubles liés se sont imposés comme des enjeux de santé importants à travers le globe. À ce jour, elle est considérée comme la cinquième principale cause de mortalité sur la planète (**Safaei et al., 2021**). Dans la région africaine, on estime qu'un homme sur 13 et une femme sur 5 auront un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup> en 2030 (**World Obesity Federation, 2022**). En Algérie, l'obésité constitue également un problème de santé préoccupant, touchant une part importante de la population adulte, en particulier les femmes ainsi qu'un nombre alarmant d'enfants (**Tebaibia, 2023**).

Le présent travail constitue la première étude basée sur le séquençage de nouvelle génération en Algérie ayant pour but principal l'analyse de la composition taxonomique du microbiote salivaire des femmes adultes obèses et normo-pondérées. L'impact du mode de vie, du statut socio-économique et de la santé bucco-dentaire sur l'obésité a été aussi évalué.

L'étude expérimentale fait l'objet d'une caractérisation moléculaire de la microflore bactérienne salivaire de 30 femmes adultes obèses ayant un indice de masse corporelle IMC  $\geq 30$  et 30 femmes adultes normo-pondérées ayant un indice de masse corporelle compris entre 18 et 24. Toutes les femmes impliquées dans cette étude ont exprimé leur accord pour un examen bucco-dentaire et un prélèvement de salive en signant un consentement éclairé.

La métagénomique basée sur le gène de l'ARN ribosomique 16S est l'approche de séquençage utilisée pour identifier les communautés bactériennes présentes dans les échantillons de salive. La salive non stimulée a été prélevée pour le séquençage à haut débit de la région V3-V4 du gène 16S de l'ARNr en utilisant le système Illumina Novaseq 6000.

Une fiche clinique, comportant deux parties, la première consacrée aux caractéristiques sociodémographiques, économiques et les facteurs de risque, et la seconde aux indices bucco-dentaires, a été délivrée à chaque participante.

Les différences significatives ( $P < 0.05$ ) observées entre les femmes adultes obèses et normopondérées concernant le statut socio-économique, l'activité physique, la fréquence des repas, le grignotage, la perception d'halitose et la fréquence du brossage dentaire sont en accord avec les études antérieures. Les individus présentant un revenu et un niveau d'éducation plus faibles sont plus susceptibles de développer une obésité, de percevoir une mauvaise haleine et d'adopter une hygiène bucco-dentaire insuffisante (**Sim, 2018**). De même, la préférence pour des repas et des collations pratiques, mais souvent malsains, associée à un mode de vie sédentaire, est largement reconnue comme un facteur majeur favorisant la propagation de l'obésité (**Nam et al., 2019**).

Selon **Marquezin et ses collaborateurs (2020)**, chez les personnes en surpoids, l'halitose et l'hyposialie pourraient résulter d'une diminution du débit et de la capacité tampon de la salive, phénomène attribué à l'action de cytokines pro-inflammatoires produites par les adipocytes et les macrophages présents dans le tissu adipeux, susceptibles d'altérer la fonction des glandes salivaires.

Étant donné que la carie dentaire et l'obésité sont toutes deux étroitement liées à la consommation de glucides fermentescibles et à de mauvaises habitudes alimentaires, il est plausible de supposer une corrélation étroite entre ces deux affections. En effet, si certaines études ont mis en évidence une association positive, la majorité n'a pas confirmé ce lien (**Kantovitz et al., 2006**).

Dans le cadre de notre étude, les femmes obèses présentaient un indice CAOD significativement plus élevé, traduisant une mauvaise hygiène bucco-dentaire, ce qui soutient l'hypothèse précédente.

Par ailleurs, la relation entre les maladies parodontales et l'obésité demeure complexe, mais largement reconnue. À ce jour, aucune relation de causalité directe n'a pu être clairement établie entre ces deux conditions **Marquezin et al. (2020)**.

Ces affections partagent toutefois un caractère inflammatoire chronique, se traduisant par une augmentation des médiateurs inflammatoires. Il a été démontré que le tissu adipeux constitue un réservoir de cytokines inflammatoires, suggérant que l'obésité pourrait influencer la survenue ou l'aggravation des maladies parodontales (**Ritchie, 2007**). À l'inverse, d'autres

travaux suggèrent que l'inflammation parodontale pourrait, elle aussi, contribuer au développement de l'obésité (**Goodson et al., 2009**).

Ces observations concordent avec nos résultats, qui ont révélé des valeurs plus élevées de l'indice de plaque IP et l'indice gingival IG chez les patientes obèses.

L'analyse statistique du questionnaire a mis en évidence plusieurs différences entre les participantes obèses et celles de poids normal.

Dans le prolongement de ces résultats, l'étude du microbiote salivaire a été entreprise afin de comparer les profils bactériens. Les échantillons salivaires ont été regroupés (pooling) en fonction du statut pondéral et la wilaya d'origine. Les données de l'analyse du microbiote reflètent la composition microbienne globale propre à chaque groupe plutôt qu'aux individus, permettant ainsi une première exploration comparative de la diversité bactérienne.

Bien que la diversité alpha ait différé entre les groupes obèse et témoin, les variations n'étaient pas statistiquement significatives. Il est intéressant de noter que le groupe obèse présentait un nombre plus élevé d'OTUs observé par rapport au groupe témoin, ce qui concorde avec les résultats d'une étude récente menée chez des adolescents koweïtiens (**Alqaderi et al., 2021**).

À l'inverse, plusieurs études antérieures sur le microbiote salivaire ont rapporté une diminution de la diversité alpha chez les individus obèses (**Wu et al., 2018 a ; Raju et al., 2019 ; de Andrade et al., 2020**). Ainsi, la relation entre l'obésité et la diversité alpha semble varier selon les populations étudiées. Par exemple, une diversité alpha plus élevée a été observée dans le microbiote intestinal des sujets obèses d'ascendance hispanique et africaine, tandis qu'une diversité plus faible a été rapportée chez les sujets obèses de type caucasien (**Stanislawski et al., 2019**).

La distribution du microbiote salivaire au niveau embranchement a révélé la dominance des Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria et Fusobacteria. Ces mêmes embranchements ont été également observés dans d'autres populations, notamment chez des adultes suédois (**Lazarevic et al., 2010**), des adultes qataris (**Murugesan et al., 2019**), des adultes portugais (**Almeida-Santos et al., 2021**) ainsi que dans les populations d'Afrique australe (**Araújo et al., 2023**).

L'analyse de la composition du microbiote central (core microbiome) chez les femmes algériennes adultes a mis en évidence la présence récurrente des genres *Streptococcus*, *Prevotellaceae* non identifiés, *Pseudomonas*, *Rothia*, *Porphyromonas*, *Haemophilus*, *Granulicatella*, *Atopobium* et *Gemella*, représentant des habitants typiques du microbiote buccal humain (**Dewhirst et al., 2010**). Une étude antérieure a révélé un microbiote salivaire

central légèrement différent, comprenant principalement *Neisseria*, *Streptococcus*, *Prevotella*, *Porphyromonas* et *Rothia* (Araújo et al., 2023). De même, une étude réalisée au Pakistan a rapporté un microbiote central commun légèrement distinct, composé de *Streptococcus*, *Neisseria*, *Haemophilus*, *Veillonella*, *Prevotella* et *Gemella* (Batool et al., 2020).

Le fait que les différentes études ne s'accordent pas systématiquement sur les mêmes genres dominants souligne la nécessité de mener des analyses à plus grande échelle, basées sur des approches de séquençage à haut débit, afin de définir plus précisément le noyau universel du microbiote salivaire (Lazarevic et al., 2010).

Les analyses comparatives de la diversité du microbiote salivaire ont révélé des différences entre les groupes obèse et témoin dans les deux wilayas étudiées. Dans l'ensemble, les sujets obèses présentaient un plus grand nombre de taxons (688) comparativement aux témoins (659), une tendance conforme à celle rapportée par une étude récente (Alqaderi et al., 2021). Cependant, d'autres travaux portant sur le microbiote salivaire et intestinal ont montré des résultats inverses (Wu et al., 2018 a; Belkova et al., 2020). Ces observations suggèrent que l'obésité est associée à une déplétion de certaines bactéries salivaires et à des modifications de la composition microbienne.

Dans la présente étude, la proportion de Firmicutes dans la salive est demeurée stable dans tous les groupes, tandis que le groupe obèse de la ville de Jijel (A2) présentait une diminution notable des fractions de Bacteroidetes. Globalement, Firmicutes et Bacteroidetes constituent les deux embranchements prédominants du microbiote salivaire et sont connus pour leur implication dans l'homéostasie énergétique (Sohail et al., 2019). Néanmoins, les études portant sur le rapport Firmicutes/Bacteroidetes (F/B) en lien avec l'obésité ont produit des résultats contradictoires. Si certaines ont mis en évidence un rapport F/B plus élevé chez les sujets obèses (Sohail et al., 2019), d'autres n'ont pas réussi à reproduire cette observation (Raju et al., 2019 ; Yang et al., 2019), et quelques-unes ont même rapporté des associations inverses (Alqaderi et al., 2021). Selon Magne et ses collaborateurs (2020), la relation entre obésité et le rapport F/B demeure controversée en soulignant les limites et les difficultés d'interprétation qui empêchent de considérer ce rapport comme un marqueur fiable de l'obésité.

En ce qui concerne la distribution de la fréquence taxonomique au niveau du genre, il est intéressant de noter que *Streptococcus* est le taxon le plus représenté, représentant environ 30 % de l'ensemble des bactéries salivaires. Cette observation est conforme au profil typique du microbiote salivaire, dans lequel quelques taxons regroupent la majorité des séquences

(Keijser et al., 2008). De même, dans le microbiote salivaire, *Streptococcus* fait partie des communautés bactériennes les plus fréquemment rencontrées (Keijser et al., 2008).

Il convient également de souligner les proportions similaires de *Streptococcus* et de *Rothia* observées dans l'ensemble des groupes. Cependant, de Andrade et ses collaborateurs (2020) ont rapporté une proportion similaire de *Streptococcus* mais une abondance relative plus élevée de *Rothia* chez les femmes obèses.

Dans la présente étude, l'un des résultats les plus remarquables, confirmés à la fois par la composition du microbiote central et par l'analyse de la diversité bêta, concerne la surreprésentation du genre *Pseudomonas* chez les femmes obèses de la ville de Jijel (A2). Ce constat concorde avec une étude récente menée au Brésil, ayant signalé une abondance légèrement plus élevée de *Pseudomonas* chez des individus obèses (de Andrade et al., 2020). Du fait de leur caractère fortement aérobic, les espèces du genre *Pseudomonas* sont généralement classées parmi la flore orale transitoire, leur capacité de colonisation durable de la cavité buccale étant limitée. Toutefois, elles ont été identifiées au niveau des voies respiratoires inférieures et sont fréquemment associées à des infections nosocomiales (Zaatout, 2021).

Conformément à des recherches antérieures, nous avons observé certaines variations dans la présence de communautés bactériennes particulières. Les bactéries salivaires à Gram négatif du genre *Haemophilus* étaient enrichies aussi bien chez les individus obèses que chez les témoins de la ville de Tlemcen, ce qui est en opposition avec des études précédentes ayant rapporté une abondance relative plus élevée de ce genre chez les individus de poids normal (Wu et al., 2018 a; Andrade et al., 2020 ; Alqaderi et al., 2021).

Par ailleurs, le genre *Granulicatella*, identifié chez l'ensemble des participantes et défini comme un élément du microbiote central, est reconnu comme commensal du microbiote buccal humain. Cependant, certaines espèces de *Granulicatella* ont été également associées à des infections endodontiques et impliquées dans le cancer du pancréas, renforçant l'hypothèse selon laquelle certaines bactéries orales spécifiques pourraient contribuer à des maladies systémiques (Alqaderi et al., 2021). Des études antérieures ont rapporté aussi une abondance relative plus élevée de ce genre chez les participantes obèses (Wu et al., 2018 a; Yang et al., 2019).

De même, l'un des principaux pathogènes parodontaux, *Porphyromonas*, a été précédemment signalé comme étroitement lié à l'obésité (Alqaderi et al., 2021). Toutefois, nos résultats s'en

distinguent, indiquant un enrichissement des espèces de *Porphyromonas* chez les femmes normo-pondérées.

L'analyse de la composition en espèce de notre population a révélé la dominance de *Prevotella melaninogenica*, *Pseudomonas azotoformans*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Prevotella histicola*, *Rothia mucilaginosa*, *Prevotella salivae*, *Chryseobacterium balustinum*, *Actinomyces graevenitzii*, *Prevotella pallens* et *Solobacterium moorei*.

Les espèces appartenant au genre *Prevotella*, notamment, *Prevotella melaninogenica*, *Prevotella histicola*, *Prevotella salivae* et *Prevotella pallens* identifiées dans notre population ont été également décrites dans une étude récente portant sur le microbiote salivaire (**Agrawal et al., 2024**).

Le genre *Prevotella* constitue des membres importants des communautés bactériennes présentes sur les surfaces muqueuses, dans la salive ainsi que dans les biofilms dentaires ; au-dessus et au-dessous de la gencive (**Aas et al., 2005 ; Könönen et al., 2022**). Cependant les connaissances sur les espèces individuelles de *Prevotella* et leur rôle dans le maintien de l'homéostasie demeurent encore limitées (**Könönen et al., 2022**). Une abondance élevée de *Prevotella* a été observée dans la salive des participants suivant des régimes riches en végétaux, en particulier, la présence des espèces de *Prevotella* était corrélée à une consommation élevée de fibres alimentaires (**Agrawal et al., 2024**). Dans ce contexte, la prédominance des espèces du genre *Prevotella* observée dans notre étude pourrait s'expliquer par les habitudes alimentaires caractéristiques de la population algérienne. En raison de sa situation géographique à l'interface de l'Afrique du nord et du bassin méditerranéen, l'Algérie, est traditionnellement associée à un régime de type méditerranéen, se distinguant par une consommation élevée d'aliments d'origine végétale (**Merra et al., 2020**). Ce profil alimentaire pourrait donc constituer un facteur déterminant influençant la composition du microbiote salivaire et, plus spécifiquement, la forte représentation du genre *Prevotella* au sein de notre population.

De façon générale, *Haemophilus parainfluenzae* est reconnue comme une espèce prédominante du microbiote oral humain, présentant une forte activité transcriptionnelle témoignant de son rôle métabolique actif dans cet écosystème (**Giacomini et al., 2024**). Dans notre population, *Haemophilus parainfluenzae* a été détectée parmi les dix taxons prédominants dans des proportions similaires chez les femmes obèses et normo-pondérées. Ce constat rejoint les observations d'**Agrawal et ses collaborateurs (2024)**, où cette espèce s'est révélée être la

deuxième la plus prédominante du microbiote salivaire finlandais, sans distinction notable entre les sujets obèses et ceux du groupe témoin.

Conformément à nos résultats, une étude comparative du microbiote salivaire a également mis en évidence une dominance similaire du genre *Rothia*, principalement représenté par l'espèce *Rothia mucilaginosa* dans la salive des sujets obèses et normo-pondérés (Wu et al., 2018 a). *R. mucilaginosa* constitue un membre de la microflore orale, elle est assez fréquente dans la salive des individus en bonne santé (Kobayashi et al., 2012).

Les espèces commensales de la cavité buccale ; *Actinomyces graevenitzii* et *Solobacterium moorei* étaient détectées dans des proportions similaires entre les groupes, obèse et témoin. Cependant, contrairement à nos observations, des investigations antérieures ont rapporté une présence réduite d'*Actinomyces graevenitzii* et une prédominance de *Solobacterium moorei* chez des individus obèses (Wu et al., 2018 a; Kim et al., 2025).

Notre échantillon a révélé deux observations surprenantes, à savoir la détection des espèces *Pseudomonas azotoformans* et *chrysiobacterium balustinum* parmi les dix taxons les plus abondants. Des études consacrées au microbiote buccal ont mis en évidence la présence du genre *Chryseobacterium* parmi les taxons présents dans la salive, bien que sa représentation y demeure généralement faible (Zhou et al., 2016). Si certaines espèces comme *C. gleum* et *C. indologenes* sont reconnues pour leur implication dans des infections humaines (Mwanza et al., 2022), aucun travail n'a, à ce jour, rapporté l'isolement formel de *C. balustinum* à partir de la salive humaine. Les données disponibles concernant cette espèce concernent principalement des études menées sur les poissons et les environnements aquatiques (Jung et al., 2022). Quant au genre *Pseudomonas*, on estime que les espèces de *Pseudomonas* font partie du microbiote buccal transitoire, capables de coloniser fréquemment la cavité buccale en raison de leur caractère aérobie (Zaatout, 2020). Une investigation récente a rapporté une fréquence significativement faible de *Pseudomonas guguanensis* chez des enfants souffrant d'obésité centrale (Agrawal et al., 2024). Toutefois, l'espèce *P. azotoformans* est beaucoup moins étudiée dans le contexte oral, cette bactérie est communément décrite comme environnementale (Fang et al., 2016).

La détection de ces deux espèces pourrait résulter de plusieurs facteurs extrinsèques plutôt que d'une implantation stable dans le microbiote buccal notamment une possible contamination technique lors des manipulations de laboratoire.

Le genre *Streptococcus* représentait l'un des taxons dominants du microbiote salivaire dans l'ensemble des échantillons. Toutefois, aucune espèce appartenant à ce genre ne figurait parmi

les dix espèces les plus abondantes. Ce décalage s'explique, d'une part, par la forte diversité intra-générique de *Streptococcus* (Velsko et Warinner, 2025) dont les abondances relatives sont réparties entre plusieurs espèces commensales (dans notre échantillon cinq espèces ont été identifiées notamment ; *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus hyointestinalis*, *Streptococcus sobrinus* et *Streptococcus massiliensis*). D'autre part, la résolution limitée du séquençage 16S ne permet pas toujours de discriminer ces espèces phylogénétiquement proches, entraînant une assignation taxonomique restreinte au niveau du genre.

Dans notre étude, *Streptococcus mutans* et *Streptococcus sobrinus* présentaient une abondance relative plus élevée chez les participantes obèses. Ces espèces sont bien connues pour leur rôle déterminant dans la carie dentaire. L'association entre la carie dentaire et l'obésité a déjà été rapportée dans plusieurs travaux antérieurs, mais ces études étaient essentiellement épidémiologiques, se fondant sur le recensement des cas de carie chez des populations obèses comparées à des témoins non obèses. Ces observations ont permis de suggérer un lien possible entre ces deux affections, bien que les mécanismes biologiques sous-jacents n'aient pas été élucidés (Kantovitz et al., 2006). Nos résultats apportent un complément microbiologique à ces constats en montrant que *S. mutans* et *S. sobrinus* sont plus abondantes dans le microbiote oral des femmes obèses. Cette observation suggère que le déséquilibre du microbiote oral pourrait participer, directement ou indirectement, aux altérations métaboliques associées à l'obésité.

Dans notre étude, le genre *Lactobacillus*, incluant les espèces *L. amylovorus*, *L. reuteri* et *L. salivarius*, a été identifié au sein du microbiote salivaire. Ces espèces présentaient une abondance plus élevée chez les femmes de poids normal comparativement aux femmes obèses. Nos résultats sont cohérents avec les données de la littérature, où une association transversale a été mise en évidence entre la présence des taxons appartenant aux genres *Lactobacillus* dans la salive et un faible taux d'obésité, un indice de masse corporelle réduit ainsi qu'une prise de poids moindre (Coker et al., 2022).

Les deux espèces de l'embranchement Fusobacteria : *Fusobacterium periodonticum* et *Leptotrichia goodfellowii* ont été mis en évidence dans nos échantillons.

*Fusobacterium periodonticum* a été détectée dans des proportions comparables entre le groupe des femmes obèses et normo-pondérées. Tandis que l'espèce *Leptotrichia goodfellowii* a été plus abondante chez les femmes normo-pondérées par rapport aux obèses. Il est important de noter que les membres de *Fusobacterium* et *Leptotrichia* sont couramment présents dans le

microbiote oral humain (Dewhirst et al., 2010 ; Eribe et Olsen, 2017). Cependant, les travaux de Goodson et ses collaborateurs (2009) et Zeigler et ses collaborateurs (2012) ont rapporté des résultats différents, indiquant des fréquences significativement élevées de *Fusobacterium periodonticum* chez des individus obèses. En outre, chez une population de femmes françaises, la fréquence d'isolement des membres de *Leptotrichia* était significativement élevée chez les obèses (Thomas, 2021).

*Treponema denticola* a indiqué des proportions proches dans les deux groupes obèses et témoin. Conformément à ce résultat, une étude antérieure a rapporté des proportions similaires de *Treponema denticola* chez les sujets obèses et les témoins (Zeigler et al., 2012).

Les divergences observées entre les différentes études portant sur le microbiote salivaire peuvent s'expliquer par une combinaison de facteurs biologiques, environnementaux et méthodologiques. D'abord, la conception des études et les caractéristiques des populations incluses, en particulier l'âge, peuvent influencer la composition microbienne (Takeshita et al. 2016 ; Islam et al. 2020). Par ailleurs, il a été également suggéré que la localisation géographique pourrait influencer la composition du microbiote salivaire (Mervish et al., 2019 ; Raju et al. 2019). En effet, les conditions environnementales, les habitudes alimentaires et les variations climatiques diffèrent d'un pays ou d'une région à l'autre, engendrant des régimes alimentaires et des modes de vie distincts qui impactent de manière significative la composition du microbiote humain. De plus les conditions d'échantillonnage, de conservation, d'extraction de l'ADN et les techniques d'identification moléculaire peuvent fortement influencer les résultats, ce qui complique la comparaison entre différentes études.

Comme tout travail de recherche, cette étude présente à la fois des points forts et certaines limites. Parmi les limites, il convient de mentionner tout d'abord la taille réduite de notre échantillon, inhérente au caractère préliminaire de ce travail (étude pilote), ce qui pourrait expliquer l'absence de corrélations statistiquement fortes. Une autre limitation concerne le regroupement des échantillons (pooling) au sein de chaque groupe, imposé par des contraintes financières liées au séquençage métagénomique. Bien que cette approche n'ait pas permis d'analyser la composition salivaire individuelle, elle a constitué une alternative méthodologiquement justifiée dans le cadre de cette étude pionnière. Ce choix a permis d'obtenir une première vision globale de la composition du microbiote salivaire dans la population algérienne et d'ouvrir la voie à des investigations futures sur un plus grand nombre d'échantillons individuels.

Toutefois, cette étude présente plusieurs points forts notables, il s'agit de la première recherche explorant la composition du microbiote salivaire de la population algérienne en utilisant le séquençage de nouvelle génération. Le choix de la salive, un matériau biologique non invasif et facile à collecter, constitue également un atout méthodologique majeur. De plus, l'inclusion exclusive de participantes de sexe féminin a permis de réduire la variabilité liée au genre, déjà décrite dans la littérature. Enfin, des critères d'exclusion rigoureux ont été appliqués afin de minimiser l'influence de facteurs externes confondants tels que l'exclusion des participantes ayant une insuffisance pondérale ou en surpoids. La prise de médicaments, d'antibiotiques ou la présence de pathologies associées.

Dans l'ensemble, malgré ses limites, cette étude constitue la première investigation du microbiote salivaire au sein de la population algérienne. En caractérisant et en comparant la diversité bactérienne de la salive chez des femmes obèses et non obèses, elle fournit une première caractérisation moléculaire du profil microbien oral dans ce contexte. Ces données préliminaires constituent une première étape vers l'identification de marqueurs microbiens potentiels associés à l'obésité. Elles offrent une base de référence essentielle pour de futures recherches visant à mieux comprendre les interactions entre microbiote salivaire et obésité. À plus long terme, ces résultats pourraient contribuer à l'élaboration de stratégies de prévention et de prise en charge plus adaptées à la population de notre chère patrie.

---

## **Conclusion générale**

---

## Conclusion générale

---

En raison du développement rapide des technologies de séquençage à haut débit et de bio-informatique, nos connaissances sur le microbiote humain deviennent de plus en plus précises. Plusieurs découvertes intéressantes ont montré que le microbiote oral, en tant que partie intégrante du microbiote humain, est associé à la santé et aux maladies. Cependant, nos connaissances sur le microbiote oral demeurent encore limitées par rapport à celles concernant le microbiote intestinal. Notre étude est pionnière en Algérie qui élucide la diversité bactérienne du microbiote salivaire chez des femmes adultes algérienne obèses et normo-pondérées.

Cette étude a pour but d'évaluer l'impact des paramètres de la fiche clinique (le statut socio-économique, le mode de vie et la santé bucco-dentaire) sur la prévalence de l'obésité par le biais des tests statistiques khi deux ( $\chi^2$ ) et T de Student ( $p < 0.05$ ), d'explorer la composition taxonomique de la salive des femmes obèses et à poids normal issues de deux wilayas de l'Algérie (Tlemcen et Jijel).

Notre population d'étude a mis en évidence des différences statistiquement significatives ( $P < 0,05$ ) entre les femmes obèses et non obèses, en lien avec les différents facteurs sociodémographiques, comportementaux et cliniques. Plus précisément, l'obésité était significativement associée à un statut socio-économique faible, à un niveau d'activité physique insuffisant ainsi qu'à des habitudes alimentaires déséquilibrées, notamment une fréquence élevée des repas et un grignotage régulier. De plus, la perception de l'halitose était plus fréquente chez les personnes obèses. Concernant l'hygiène bucco-dentaire, une fréquence de brossage des dents plus faible a été observée chez les individus obèses, reflétant des pratiques d'entretien oral moins optimales. Cette tendance s'est reflétée dans les scores des indices bucco-dentaires (Indice CAOD, indice de plaque, indice gingival), qui se sont avérés significativement plus élevés au sein du groupe obèse.

La distribution du microbiote salivaire au niveau embranchement a révélé la dominance des Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria et Fusobacteria. L'analyse de la composition du noyau microbien (core microbiome) a mis en évidence la présence récurrente des genres *Streptococcus*, Prevotellaceae non identifiés, *Pseudomonas*, *Rothia*, *Porphyromonas*, *Haemophilus*, *Granulicatella*, *Atopobium* et *Gemella*,

Bien que la diversité alpha ait différé entre les groupes obèse et témoin, les variations n'étaient pas statistiquement significatives. Les analyses comparatives de la diversité du

## Conclusion générale

---

microbiote salivaire ont révélé des différences entre les groupes obèse et témoin dans les deux wilayas étudiées. Dans l'ensemble, les sujets obèses présentaient un plus grand nombre de taxons (688) comparativement aux témoins (659). L'analyse de la composition en espèce de notre population a révélé la dominance de *Prevotella melaninogenica*, *Pseudomonas azotoformans*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Prevotella\_histicola*, *Rothia mucilaginosa*, *Prevotella salivae*, *Chryseobacterium balustinum*, *Actinomyces graevenitzii*, *Prevotella pallens* et *Solobacterium moorei*.

Nos résultats s'inscrivent globalement en cohérence avec les données rapportées dans la littérature, confirmant plusieurs tendances déjà observées dans des travaux antérieurs, notamment l'abondance du genre *Streptococcus* dans l'ensemble des échantillons analysés. Des concentrations élevées de *S. mutans* et *S. sobrinus* ont été observées chez les sujets obèses, suggérant une association entre l'obésité, la carie dentaire et la dysbiose du microbiote oral. Toutefois, certaines divergences ont été relevées par rapport à d'autres études, ce qui souligne la complexité et la variabilité du microbiote oral selon les populations et les conditions d'étude. Par ailleurs, des observations atypiques ont été notées, notamment la forte abondance de *Pseudomonas azotoformans*, qui pourrait résulter d'une contamination ou refléter une particularité écologique propre à notre échantillon.

Au terme de ce travail, nous pouvons affirmer que les objectifs fixés ont été globalement atteints. Dans l'ensemble, l'étude a permis de caractériser la diversité globale du microbiote salivaire chez les femmes algériennes obèses et non obèses, et d'explorer son lien avec l'obésité. Ces résultats, bien qu'obtenus sur un échantillon limité, ouvrent des perspectives intéressantes pour une meilleure compréhension du rôle du microbiote oral dans les déséquilibres métaboliques.

Les perspectives envisagées suite à cette étude peuvent être résumées comme suit :

- Élargissement de la population étudiée afin d'inclure un plus grand nombre de participantes, d'âges, de régions et de statuts socioéconomiques variés, pour confirmer la représentativité des résultats et renforcer la puissance statistique de l'étude.
- Approfondissement des analyses métagénomiques en ayant recours à des approches de séquençage plus approfondies (séquençage shotgun) permettant d'identifier non

## Conclusion générale

---

seulement la composition taxonomique, mais aussi le potentiel fonctionnel du microbiote oral.

- Corrélation avec d'autres microbiotes (intestinal, buccal sous-gingival) afin d'explorer la communication bidirectionnelle orale-intestinale et les éventuelles interactions microbiennes contribuant au développement de l'obésité.
- Intégration de données métaboliques et immunologiques pour relier les profils microbiens aux biomarqueurs de l'inflammation, du métabolisme lipidique et glucidique, ou encore aux paramètres hormonaux.
- Études longitudinales pour suivre l'évolution du microbiote salivaire avant et après une perte de poids, un changement de régime alimentaire, ou une intervention thérapeutique.
- Exploration de stratégies préventives ou thérapeutiques, telles que la modulation du microbiote oral par des probiotiques, prébiotiques ou interventions nutritionnelles, dans une optique de prévention ou de prise en charge de l'obésité.

---

## Références bibliographiques

---

## Références bibliographiques

---

- Aas, J. A., Paster, B. J., Stokes, L. N., Olsen, I., & Dewhirst, F. E. (2005). Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *Journal of Clinical Microbiology*, 43(11), 5721–5732.
- Abdolsamadi, H., Poormoradi, B., Yaghoubi, G., Farhadian, M., & Jazaeri, M. (2023). Relationship between body mass index and oral health indicators: a cross-sectional study. *European Journal of Translational Myology*, 33(2), 11259.
- Aghazadeh, M., Aghazadeh, Z., Khademneghad, S., Kabiri, F., & Eslami, H. (2016). The comparison of *Enterococcus faecalis* pollution amount in saliva of people with obesity and normal weight. *Saudi Journal of Oral and Dental Research*, 1(2), 64–67.
- Agrawal, N., Fontana, F., Tarracchini, C., Lommi, S., Ventura, M., Milani, C., & Viljakainen, H. (2024). Associations of central obesity and habitual food consumption with saliva microbiota and its enzymatic profiles – a pilot study in Finnish children. *Frontiers in Microbiology*, 14, 1323346.
- Ahima, R. S., Qi, Y., Singhal, N. S., Jackson, M. B., & Scherer, P. E. (2006). Brain adipocytokine action and metabolic regulation. *Diabetes*, 55(2), S145-S154.
- Alauzet, C., Aujoulat, F., Lozniewski, A., Ben Brahim, S., Domenjod, C., Enault, C., Lavigne, J.-P., & Marchandin, H. (2021). A New Look at the Genus *Solobacterium*: A Retrospective Analysis of Twenty-Seven Cases of Infection Involving *S. moorei* and a Review of Sequence Databases and the Literature. *Microorganisms*, 9(6), 1229.
- Aljefree, N. M., Shatwan, I. M., & Almoraie, N. M. (2022). Impact of the Intake of Snacks and Lifestyle Behaviors on Obesity among University Students Living in Jeddah, Saudi Arabia. *Healthcare*, 10(2), 400.
- Aljuraiban, G. S., Chan, Q., Oude Griep, L. M., Brown, I. J., Daviglus, M. L., Stamler, J., Van Horn, L., Elliott, P., & Frost, G. S. (2015). The Impact of Eating Frequency and Time of Intake on Nutrient Quality and Body Mass Index: The INTERMAP Study, a Population-Based Study. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 115(4), 528-536.e1.
- Alligier, M., Seyssel, K., Disse, E., & Laville, M. (2013). *Le tissu adipeux: couleur, localisation, fonctions et autres données nouvelles*. Paris: les éditions de médecine pratique.
- Almeida, V. D. S. M., Azevedo, J., Leal, H. F., Queiroz, A. T. L. D., da Silva Filho, H. P., & Reis, J. N. (2020). Bacterial diversity and prevalence of antibiotic resistance genes in the oral microbiome. *PLoS One*, 15(9), e0239664.
- Almeida-Santos, A., Martins-Mendes, D., Gayà-Vidal, M., Pérez-Pardal, L., & Beja-Pereira, A. (2021). Characterization of the oral microbiome of medicated type 2 diabetes patients. *Frontiers in Microbiology*, 12, 610370.

## Références bibliographiques

---

- Alqaderi, H., Ramakodi, M. P., Nizam, R., Jacob, S., Devarajan, S., Eaaswarkhanth, M., & Al-Mulla, F. (2021). Salivary microbiome diversity in kuwaiti adolescents with varied body mass index—a pilot study. *Microorganisms*, 9(6), 1222.
- Araújo, V., Fehn, A. M., Phiri, A., Wills, J., Rocha, J., & Gayà-Vidal, M. (2023). Oral microbiome homogeneity across diverse human groups from southern Africa: first results from southwestern Angola and Zimbabwe. *BMC Microbiology*, 23(1), 226.
- Araújo, E. L., Fernandes, L. A., Miranda, T. S., & Sanabani, S. S. (2025). The Obesity–Periodontitis Axis: Microbial Mechanisms and Clinical Implications. *Oral*, 5(3), 61.
- Arouna, O., Deluca, F., Camara, M., Diop, A., & Sow, A. (2017). *Chryseobacterium gleum* in a man with prostatectomy in Senegal: A case report and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports*, 11, 118.
- Aslan Gönül, B., Delikan, E., Çiçek, B., & Yılmaz Cankılıç, M. (2025). Associations of Salivary Microbiota with Diet Quality, Body Mass Index, and Oral Health Status in Turkish Adolescents. *Nutrients*, 17(21), 3434.
- Ayan, G., & Dayi, B. (2021). The Correlation Between Obesity and the Decayed, Missing, Filled Teeth (DMFT/dmft) Index. *Turkish Journal of Diabetes and Obesity*, 5(1), 96-100.
- Badimon, L., Onate, B., & Vilahur, G. (2015). Adipose-derived mesenchymal stem cells and their reparative potential in ischemic heart disease. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 68(7), 599-611.
- Ballini, A., Scacco, S., Boccellino, M., Santacroce, L., & Arrigoni, R. (2020). Microbiota and obesity: where are we now?. *Biology*, 9(12), 415.
- Barboza-Solís, C., & Acuña-Amador, L. A. (2020). The oral microbiota: a literature review for updating professionals in dentistry. Part I. *Odovtos International Journal of Dental Sciences*, 22(3), 59-68.
- Basdevant, A. (2006). L'obésité: origines et conséquences d'une épidémie. *Comptes Rendus Biologies*, 329(8), 562-569.
- Bastard, J. P., & Bruno, F. È. V. E. (2012). *Physiologie et physiopathologie du tissu adipeux*. Springer Paris.
- Batool, M., Ali, S. B., Jaan, A., Khalid, K., Ali, S. A., et al. (2020). Initial sequencing and characterization of the gastrointestinal and oral microbiota in urban Pakistani adults. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10, 409.

## Références bibliographiques

---

- Baty, J. J., Stoner, S. N., & Scofield, J. A. (2022). Oral commensal streptococci: gatekeepers of the oral cavity. *Journal of Bacteriology*, 204(11), e00257-22.
- Beibei, L., Yuzi, J., Hengye, Y., Yifan, F., Yanli, L., Dongru, Y., ... & Qing, L. (2025). Dysbiosis and interactions of the salivary bacteriome in obese individuals: A human cross-sectional study. *Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery*, 126(6), 102131.
- Belkova, N., Klimenko, E., Romanitsa, A., Pogodina, A., & Rychkova, L. (2020). Metagenomic 16S rDNA amplicon datasets from adolescents with normal weight, obesity, and obesity with irritable bowel syndrome from Eastern Siberia, Russia. *Data in Brief*, 32, 106141.
- Belstrøm, D. (2020). The salivary microbiota in health and disease. *Journal of Oral Microbiology*, 12(1), 1723975.
- Belstrøm, D., Constancias, F., Liu, Y., Yang, L., Drautz-Moses, D. I., Schuster, S. C., ... & Givskov, M. (2017). Metagenomic and metatranscriptomic analysis of saliva reveals disease-associated microbiota in patients with periodontitis and dental caries. *NPJ Biofilms and Microbiomes*, 3, 23.
- Belstrøm, D., Holmstrup, P., Bardow, A., Kokaras, A., Fiehn, N.-E., & Paster, B. J. (2016). Temporal Stability of the Salivary Microbiota in Oral Health. *PLOS ONE*, 11(1), e0147472.
- Benahmed, A. G., Gasmi, A., Doşa, A., Chirumbolo, S., Mujawdiya, P. K., Aaseth, J., ... & Bjørklund, G. (2021). Association between the gut and oral microbiome with obesity. *Anaerobe*, 70, 102248.
- Blin, G. (2008). *Phylogénie* [Support de cours, Master 1 Informatique génomique]. Université de Marne-la-Vallée, IGM-LabInfo UMR 8049.
- Bokulich, N. A., Subramanian, S., Faith, J. J., Gevers, D., Gordon, J. I., Knight, R., Mills, D. A., & Caporaso, J. G. (2013). Quality-filtering vastly improves diversity estimates from Illumina amplicon sequencing. *Nature Methods*, 10(1), 57-59.
- Bombin, A., Yan, S., Bombin, S., Mosley, J. D., & Ferguson, J. F. (2022). Obesity influences composition of salivary and fecal microbiota and impacts the interactions between bacterial taxa. *Physiological Reports*, 10(7), e15254.
- Borrego-Ruiz, A., & Borrego, J. J. (2025). The gut Microbiome in human obesity: a comprehensive review. *Biomedicines*, 13(9), 2173.
- Boutayeb, W. (2020). The growing trend of noncommunicable diseases in Arab countries. In *Disease Prevention and Health Promotion in Developing Countries* (pp. 61–72). Springer International Publishing.

## Références bibliographiques

---

- Busebee, B., Ghush, W., Cifuentes, L., & Acosta, A. (2023). Obesity: a review of pathophysiology and classification. *Mayo Clinic Proceedings*, 98(12), 1842-1857.
- Caporaso, J. G., Kuczynski, J., Stombaugh, J., Bittinger, K., Bushman, F. D., Costello, E. K.,... & Knight, R. (2010). QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nature Methods*, 7(5), 335-336.
- Chang, Y., Jeon, J., Kim, J. W., Song, T. J., & Kim, J. (2021). Association between findings in oral health screening and body mass index: a nation-wide longitudinal study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(21), 11062.
- Chen, M., Zhu, Y., Tao, J., & Luo, Y. (2008). Methodological comparison of DNA extraction from *Holcocerrus hippophaecolus* (Lepidoptera: Cossidae) for AFLP analysis. *Forestry Studies in China*, 10(3), 189-192.
- Chen, T. P., Yu, H. C., Lin, W. Y., & Chang, Y. C. (2025). Bidirectional association between obesity and chronic periodontitis: inflammatory pathways and clinical implications. *Journal of Dental Sciences*, 20(4), 2021–2025.
- Chismirina, S., Sungkar, S., Andayani, R., Rezeki, S., & Darmawi. (2021). Existence of *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* in oral cavity as main cariogenic bacteria of dental caries. *Advances in Health Sciences Research*, 33, 123–127.
- Choe, S. S., Huh, J. Y., Hwang, I. J., Kim, J. I., & Kim, J. B. (2016). Adipose tissue remodeling: its role in energy metabolism and metabolic disorders. *Frontiers in Endocrinology*, 7, 30.
- Coker, M. O., Lebeaux, R. M., Hoen, A. G., Dade, E. F., Palys, T. J., D, H. G., McCafferty, J., & Madan, J. C. (2022). Metagenomic analysis reveals associations between salivary microbiota and body composition in early childhood. *Scientific Reports*, 12, 13075.
- Creske, M., Modeste, N., Hopp, J., Rajaram, S., & Cort, D. (2013). How Do Diet and Body Mass Index Impact Dental Caries in Hispanic Elementary School Children? *American Dental Hygienists' Association*, 87(1), 38-46.
- Da Silva, F. G., Pola, N. M., Casarin, M., Silva, C. F. E., & Muniz, F. W. M. G. (2021). Association between clinical measures of gingival inflammation and obesity in adults: systematic review and meta-analyses. *Clinical Oral Investigations*, 25(7), 4281-4298.
- Dalla Vecchia, C. F., Susin, C., Rösing, C. K., Oppermann, R. V., & Albandar, J. M. (2005). Overweight and Obesity as Risk Indicators for Periodontitis in Adults. *Journal of Periodontology*, 76(10), 1721-1728.

## Références bibliographiques

---

- Dashti, H. S., Scheer, F. A., Jacques, P. F., Lamon-Fava, S., & Ordovás, J. M. (2015). Short sleep duration and dietary intake: epidemiologic evidence, mechanisms, and health implications. *Advances in Nutrition*, 6(6), 648-659.
- De Andrade, P. A. M., Giovani, P. A., Araujo, D. S., de Souza, A. J., Pedroni-Pereira, A., et al. (2020). Shifts in the bacterial community of saliva give insights on the relationship between obesity and oral microbiota in adolescents. *Archives of Microbiology*, 202(4), 1085–1095.
- De Fano, M., Malara, M., Vermigli, C., & Murdolo, G. (2024). Adipose Tissue: A Novel Target of the Incretin Axis? A Paradigm Shift in Obesity-Linked Insulin Resistance. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(16), 8650.
- Debbache, A., Dahmani, I. D., Daoudi, H., draidi, D., malki, S., djoudi, B., ... & rouabah, L. (2024). The effect of inflammatory factors on the buccal cavity in asthmatics and asthmatics obese in east of Algeria. *Notulae Scientia Biologicae*, 16(1), 11706-11706.
- Demmitt, B. A. (2017). Host Genetic and Environmental Associations and the Human Salivary Microbiome (Doctoral dissertation, University of Colorado at Boulder).
- Deo, P. N., & Deshmukh, R. (2019). Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*, 23(1), 122-128.
- Devriese, L. A., Hommez, J., Pot, B., & Haesebrouck, F. (1994). Identification and composition of the streptococcal and enterococcal flora of tonsils, intestines, and faeces of pigs. *Journal of Applied Bacteriology*, 77(1), 31–36.
- Dewhirst, F. E., Chen, T., Izard, J., Paster, B. J., Tanner, A. C., Yu, W. H., ... & Wade, W. G. (2010). The human oral microbiome. *Journal of Bacteriology*, 192(19), 5002-5017.
- Dey, A., Khan, M. A. S., Eva, F. N., Islam, T., & Hawlader, M. D. H. (2024). Self-perceived halitosis and associated factors among university students in Dhaka, Bangladesh. *BMC Oral Health*, 24(1), 909.
- Dhaifullah, E., Al-Maweri, S. A., Koppolu, P., Elkhtat, E., Mostafa, D., & Mahgoub, M. (2019). Body mass index and periodontal health status among young Saudi adults: a cross-sectional study. *Annals of Saudi Medicine*, 39(6), 433-440.
- Didaoui, H., & Khaled, M. B. (2018). Impact of Dietary, Socioeconomic, and Physical Factors on Obese and Overweight Schoolchildren Living in Sidi-Bel-Abbes (West of Algeria) and Ain Defla (Centre). *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*, 25(1), 37-46.
- Diene, S. M., Bertelli, C., Pillionel, T., Schrenzel, J., & Greub, G. (2014). Génomiqueet métagénomique. *Revue Médicale Suisse*, 10, 2155-61.

## Références bibliographiques

---

- Dubois, M., Ortis, M., Doglio, A., & Bougault, V. (2024). Microbiote oral et santé bucco-dentaire des sportifs: revue narrative. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 59(4), 233-242.
- Duval, K., Strychar, I., Cyr, M.-J., Prud'homme, D., Rabasa-Lhoret, R., & Doucet, É. (2008). Physical activity is a confounding factor of the relation between eating frequency and body composition<sup>2</sup>. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 88(5), 1200-1205.
- Edgar, R. C. (2004). MUSCLE: multiple sequence alignment with high accuracy and high throughput. *Nucleic Acids Research*, 32(5), 1792-1797.
- Edgar, R. C. (2013). UPARSE: highly accurate OTU sequences from microbial amplicon reads. *Nature Methods*, 10(10), 996-998.
- Edgar, R. C., Haas, B. J., Clemente, J. C., Quince, C., & Knight, R. (2011). UCHIME improves sensitivity and speed of chimera detection. *Bioinformatics*, 27(16), 2194-2200.
- Elghannam, M. T., Hassanien, M. H., Ameen, Y. A., Turkey, E. A., ELattar, G. M., ELRay, A. A., & ELTalkawy, M. D. (2024). Oral microbiome dysbiosis and gastrointestinal diseases: a narrative review. *Egyptian Liver Journal*, 14(1), 32.
- Emiyu, K., & Lelisa, K. (2022). Review on illumina sequencing technology. *Austin Journal of Veterinary Science & Animal Husbandry*, 9(1), 1088-1091.
- Erhamza, T. S., Almaz, M. E., & Tulumbacı, F. (2021). Relationship between body mass index and halitosis amongst late adolescents. *Selcuk Dental Journal*, 8(1), 95-100.
- Eribe, E. R. K., & Olsen, I. (2017). Leptotrichia species in human infections II. *Journal of Oral Microbiology*, 9(1).
- Fang, Y., Wu, L., Chen, G., & Feng, G. (2016). Complete genome sequence of *Pseudomonas* azotoformans S4, a potential biocontrol bacterium. *Journal of Biotechnology*, 227, 25-26.
- Faucher, P., & Poitou, C. (2016). Physiopathologie de l'obésité. *Revue du Rhumatisme Monographies*, 83(1), 6-12.
- Febres, F., Vargas, F., Vargas, M. F., Mendoza, R., Palacios, A., Contreras, M., & Marín, R. (2025). Oral microbiota: A key player in weight control? *Archives of Pharmacy & Pharmacology Research*, 5(1).
- Finotello, F., Mastroilli, E., & Di Camillo, B. (2018). Measuring the diversity of the human microbiota with targeted next-generation sequencing. *Briefings in Bioinformatics*, 19(4), 679-692.

## Références bibliographiques

---

- Foroughi, M., Torabinejad, M., Angelov, N., Ojcius, D. M., Parang, K., Ravnan, M., & Lam, J. (2025). Bridging oral and systemic health: exploring pathogenesis, biomarkers, and diagnostic innovations in periodontal disease. *Infection*, 1-26.
- Forslund, H. B., Lindroos, A. K., Blomkvist, K., Hakeberg, M., Berggren, U., Jontell, M., & Torgerson, J. S. (2002). Number of teeth, body mass index, and dental anxiety in middle-aged Swedish women. *Acta Odontologica Scandinavica*, 60(6), 346-352.
- Furuta, M., Takeuchi, K., Takeshita, T., Tanaka, A., Suma, S., Shinagawa, T., Shimazaki, Y., & Yamashita, Y. (2020). Longitudinal Associations of Toothbrushing With Obesity and Hyperglycemia. *Journal of Epidemiology*, 30(12), 556-565.
- Giacomini, J. J., Torres-Morales, J., Tang, J., Dewhirst, F. E., Borisy, G. G., & Mark Welch, J. L. (2024). Spatial ecology of *Haemophilus* and *Aggregatibacter* in the human oral cavity. *Microbiology Spectrum*, 12(4), e04017-23.
- Goodson, J. M., Groppo, D., Halem, S., & Carpino, E. (2009). Is obesity an oral bacterial disease? *Journal of Dental Research*, 88(6), 519–523.
- Grada, A., & Weinbrecht, K. (2013). Next-Generation Sequencing: Methodology and Application. *Journal of Investigative Dermatology*, 133(8), 1-4.
- Gupta, V. K., Paul, S., & Dutta, C. (2017). Geography, ethnicity or subsistence-specific variations in human microbiome composition and diversity. *Frontiers in Microbiology*, 8, 1162.
- Haas, B. J., Gevers, D., Earl, A. M., Feldgarden, M., Ward, D. V., Giannoukos, G., Ciulla, D., Tabbaa, D., Highlander, S. K., Sodergren, E., Methé, B., DeSantis, T. Z., The Human Microbiome Consortium, Petrosino, J. F., Knight, R., & Birren, B. W. (2011). Chimeric 16S rRNA sequence formation and detection in Sanger and 454-pyrosequenced PCR amplicons. *Genome Research*, 21(3), 494-504.
- Hall, V. (2008). *Actinomyces*—gathering evidence of human colonization and infection. *Anaerobe*, 14(1), 1-7.
- Hamasha, A. A., Alsolaihim, A. A., Alturki, H. A., Alaskar, L. A., Alshunaiber, R. A., & Aldebasi, W. T. (2019). The relationship between body mass index and oral health status among Saudi adults: a cross-sectional study. *Community Dental Health*, 36(1), 217-222.
- Hng, K. N., & Ang, Y. S. (2012). Overview of bariatric surgery for the physician. *Clinical Medicine*, 12(5), 435-440.
- Howarth, N. C., Huang, T. T.-K., Roberts, S. B., Lin, B.-H., & McCrory, M. A. (2007). Eating patterns and dietary composition in relation to BMI in younger and older adults. *International Journal of Obesity*, 31(4), 675-684.

## Références bibliographiques

---

- Hu, J., Guo, P., Yu, J., Zhang, T., & Yang, X. (2025). Oral and fecal microbiota in Chinese adults with obesity reveal potential niche-specific microbiota associated with obesity. *BMC Microbiology*, 26 (17).
- Hu, T., Chitnis, N., Monos, D., & Dinh, A. (2021). Next-generation sequencing technologies: An overview. *Human Immunology*, 82(11), 801-811.
- Hughes, J. B., Hellmann, J. J., Ricketts, T. H., & Bohannan, B. J. (2001). Counting the uncountable: statistical approaches to estimating microbial diversity. *Applied and Environmental Microbiology*, 67(10), 4399-4406.
- Human Microbiome Project Consortium. (2012). Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 486(7402), 207–214.
- Idrees, M., Hammad, M., Faden, A., & Kujan, O. (2017). Influence of body mass index on severity of dental caries: cross-sectional study in healthy adults. *Annals of Saudi Medicine*, 37(6), 444-844.
- Iqbal, M., Yu, Q., Tang, J., & Xiang, J. (2025). Unraveling the gut microbiota's role in obesity: key metabolites, microbial species, and therapeutic insights. *Journal of Bacteriology*, 207(5), e00479-24.
- Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., & Reddy, D. N. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, 21(29), 8787.
- Jung, W. J., Kim, S. G., Giri, S. S., Kim, S. W., Kang, J. W., Kwon, J., Oh, W. T., Lee, S. B., Lee, Y. M., Jo, S. J., Chi, C., Jun, J. W., & Park, S. C. (2022). The Opportunistic Pathogen *Chryseobacterium balustinum* WLT: Pathogenicity and Antibiotic Resistance. *Fishes*, 7(1), 26.
- Kaan, A. M., Kahharova, D., & Zaura, E. (2021). Acquisition and establishment of the oral microbiota. *Periodontology 2000*, 86(1), 123-141.
- Kabbarah, A. J., Samman, M., Alwafi, A. A., Ashi, H., Abuljadayel, L. W., Bahanan, L. O., ... & Farsi, N. J. (2025). Association between obesity and dental caries in adults: an analysis of WHR, and DMFT score. *Obesity Facts*, 18(1), 39-47.
- Kantovitz, K. R., Pascon, F. M., Rontani, R. M. P., & Gavião, M. B. D. (2006). Obesity and dental caries: A systematic review. *Oral Health & Preventive Dentistry*, 4(2), 137–144. PMID: 16813143.

## Références bibliographiques

---

- Keijser, B. J. F., Zaura, E., Huse, S. M., Van Der Vossen, J. M. B. M., Schuren, F. H. J., Montijn, R. C., ... & Crielaard, W. J. J. O. D. R. (2008). Pyrosequencing analysis of the oral microflora of healthy adults. *Journal of dental research*, 87(11), 1016-1020.
- Kers, J. G., & Saccenti, E. (2022). The power of microbiome studies: some considerations on which alpha and beta metrics to use and how to report results. *Frontiers in Microbiology*, 12, 796025.
- Kers, J. G., & Saccenti, E. (2022). The Power of Microbiome Studies: Some Considerations on Which Alpha and Beta Metrics to Use and How to Report Results. *Frontiers in Microbiology*, 12, 796025.
- Khocht, A., Paster, B., Lenoir, L., Irani, C., & Fraser, G. (2023). Metabolomic profiles of obesity and subgingival microbiome in periodontally healthy individuals: A cross-sectional study. *Journal of Clinical Periodontology*, 50(11), 1455-1466.
- Kilian, M., Chapple, I. L. C., Hannig, M., Marsh, P. D., Meuric, V., Pedersen, A. M. L., ... & Zaura, E. (2016). The oral microbiome—an update for oral healthcare professionals. *British Dental Journal*, 221(10), 657-666.
- Kim, B.-R., Shin, J., Guevarra, R. B., Lee, J. H., Kim, D. W., Seol, K.-H., Lee, J.-H., Kim, H. B., & Isaacson, R. E. (2017). Deciphering Diversity Indices for a Better Understanding of Microbial Communities. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 27(12), 2089-2093.
- Kim, K.-S., Na, H. S., Oh, T. J., Han, H., Kim, J., Hong, J.-S., Lee, H.-J., Park, Y. S., & Chung, J. (2025). Oral microbiome changes in subjects with obesity following bariatric surgery compared to lean counterparts. *Frontiers in Microbiology*, 16, 1553404.
- Kobayashi, T., Uchibori, S., Tsuzukibashi, O., Goto, H., & Aida, M. (2012). A selective medium for *Rothia mucilaginosa* and its distribution in oral cavities. *Journal of Microbiological Methods*, 91(3), 364-365.
- Koliada, A., Syzenko, G., Moseiko, V., Budovska, L., Puchkov, K., Perederiy, V., et al. (2017). Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population. *BMC Microbiology*, 17(1), 120.
- Könönen, E. (2024). Polymicrobial infections with specific *Actinomyces* and related organisms, using the current taxonomy. *Journal of Oral Microbiology*, 16(1).
- Könönen, E., Fteita, D., Gursoy, U. K., & Gursoy, M. (2022). *Prevotella* species as oral residents and infectious agents with potential impact on systemic conditions. *Journal of Oral Microbiology*, 14(1), 2079814.
- Kosecka-Strojek, M., Sabat, A. J., Akkerboom, V., Kooistra-Smid, A. M. D. (M.), Miedzobrodzki, J., & Friedrich, A. W. (2019). Development of a reference data set for assigning *Streptococcus*

## Références bibliographiques

---

- and *Enterococcus* species based on next generation sequencing of the 16S–23S rRNA region. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 8, 178.
- Krishnamurthy, H. K., Bosco, J., Jayaraman, V., Krishna, K., Wang, T., Bei, K., & Rajasekaran, J. J. (2024). Oral Microbiome: A Comprehensive Review of its Impact on Oral and Systemic Health. Preprints.
- Krishnan, K., Chen, T., & Paster, B. J. (2017). A practical guide to the oral microbiome and its relation to health and disease. *Oral Diseases*, 23(3), 276-286.
- Kulski, J. (2016). Next-generation sequencing—an overview of the history, tools, and “Omic” applications. *Next Generation sSequencing-aAdvances, Applications and Challenges*, 3-60.
- Lazarevic, V., Whiteson, K., Hernandez, D., François, P., & Schrenzel, J. (2010). Study of inter- and intra-individual variations in the salivary microbiota. *BMC Genomics*, 11(1), 523.
- Le Chatelier, E., Nielsen, T., Qin, J., Prifti, E., Hildebrand, F., Falony, G., ... & Pedersen, O. (2013). Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*, 500(7464), 541-546.
- Le Sage, F., Meilhac, O., & Gonthier, M. P. (2017). *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide induces pro-inflammatory adipokine secretion and oxidative stress by regulating Toll-like receptor-mediated signaling pathways and redox enzymes in adipocytes. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 446, 102-110.
- Lee, C. J., Sears, C. L., & Maruthur, N. (2020). Gut microbiome and its role in obesity and insulin resistance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1461(1), 37-52.
- Lee, J. E., Heo, S., & Kim, G. B. (2020). Complete genome sequence of *Streptococcus hyointestinalis* B19, a strain producing bacteriocin, isolated from chicken feces. *Journal of Animal Science and Technology*, 62(3), 420–424.
- Lee, Y. H., Chung, S. W., Auh, Q. S., Hong, S. J., Lee, Y. A., Jung, J., ... & Hong, J. Y. (2021). Progress in oral microbiome related to oral and systemic diseases: an update. *Diagnostics*, 11(7), 1283.
- Lemos, L. N., Fulthorpe, R. R., Triplett, E. W., & Roesch, L. F. W. (2011). Rethinking microbial diversity analysis in the high throughput sequencing era. *Journal of Microbiological Methods*, 86(1), 42-51.
- Ley, R. E. (2010). Obesity and the human microbiome. *Current Opinion in Gastroenterology*, 26(1), 5-11.

## Références bibliographiques

---

- Liu, S., Chen, Y., Zhang, K., Tang, D., Zhang, J., Wang, Y., ... & Wang, T. (2025). Exploring vaginal microbiome: from traditional methods to metagenomic next-generation sequencing—a systematic review. *Frontiers in Microbiology*, 16, 1578681.
- Löe, H., & Silness, J. (1963). Periodontal Disease in Pregnancy I. Prevalence and Severity. *Acta Odontologica Scandinavica*, 21(6), 533-551.
- Longo, M., Zatterale, F., Naderi, J., Parrillo, L., Formisano, P., Raciti, G. A., ... & Miele, C. (2019). Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9), 2358.
- López-Aladid, R., Fernández-Barat, L., Alcaraz-Serrano, V., Bueno-Freire, L., Vázquez, N., Pastor-Ibáñez, R., ... & Torres, A. (2023). Determining the most accurate 16S rRNA hypervariable region for taxonomic identification from respiratory samples. *Scientific Reports*, 13(1), 3974.
- Lozupone, C. A., Hamady, M., Kelley, S. T., & Knight, R. (2007). Quantitative and Qualitative  $\beta$  Diversity Measures Lead to Different Insights into Factors That Structure Microbial Communities. *Applied and Environmental Microbiology*, 73(5), 1576-1585.
- Lozupone, C., & Knight, R. (2005). UniFrac: a New Phylogenetic Method for Comparing Microbial Communities. *Applied and Environmental Microbiology*, 71(12), 8228-8235.
- Ma, W., Zhu, H., Yu, X., Zhai, X., Li, S., Huang, N., ... & Cao, J. (2023 a). Association between android fat mass, gynoid fat mass and cardiovascular and all-cause mortality in adults: NHANES 2003–2007. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 10, 1055223.
- Ma, T., Wu, Z., Lin, J., Shan, C., Abasijiang, A., & Zhao, J. (2023 b). Characterization of the oral and gut microbiome in children with obesity aged 3 to 5 years. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13, 1102650.
- Maamri, M., Idiri, Y., & Ifourah, H. (2022). Le problème de l'obésité en Algérie: Évaluation et justification de l'intervention publique. *Revue Algérienne d'Economie et Gestion*, 16(2), 236-254.
- Magne, F., Gotteland, M., Gauthier, L., Zazueta, A., Pessoa, S., Navarrete, P., & Balamurugan, R. (2020). The firmicutes/bacteroidetes ratio: a relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? *Nutrients*, 12(5), 1474.
- Magoč, T., & Salzberg, S. L. (2011). FLASH: fast length adjustment of short reads to improve genome assemblies. *Bioinformatics*, 27(21), 2957-2963.
- Maier, T. (2023). Oral microbiome in health and disease: Maintaining a healthy, balanced ecosystem and reversing dysbiosis. *Microorganisms*, 11(6), 1453.

## Références bibliographiques

---

- Malik, M. Z., Nizam, R., Jacob, S., Al Alqaderi, H., Al-Mulla, F., & Alqaderi, H. (2025). Microbial dysbiosis in oral cavity determines obesity status in adolescents. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 82(1), 1-14.
- Mameli, C., Cattaneo, C., Panelli, S., Comandatore, F., Sangiorgio, A., Bedogni, G., ... & Pagliarini, E. (2019). Taste perception and oral microbiota are associated with obesity in children and adolescents. *PLoS One*, 14(9), e0221656.
- Marcelin, G., & Clément, K. (2018). La fibrose du tissu adipeux-Un facteur aggravant de l'obésité. *Médecine/Sciences*, 34(5), 424-431.
- Mardis, E. R. (2008). Next-Generation DNA Sequencing Methods. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 9(1), 387-402.
- Marquezin, M. C. S., Chaves-Júnior, S. D. C., Rasera, I., Pacheco, E. R. P., Gavião, M. B. D., Lamy, E., & Castelo, P. M. (2020). Oral health and nutritional characteristics of adults with morbid obesity: A multivariate analysis. *Frontiers in Nutrition*, 7, 589510.
- Marsh, P. D., Do, T., Beighton, D., & Devine, D. A. (2016). Influence of saliva on the oral microbiota. *Periodontology 2000*, 70(1), 80-92.
- Mathus-Vliegen, E. M. H., Nikkel, D., & Brand, H. S. (2007). Oral aspects of obesity. *International Dental Journal*, 57(4), 249-256.
- Merra, G., Noce, A., Marrone, G., Cintoni, M., Tarsitano, M. G., Capacci, A., & De Lorenzo, A. (2020). Influence of Mediterranean Diet on Human Gut Microbiota. *Nutrients*, 13(1), 7.
- Miller, W. D. (1891). The human mouth as a focus of infection. *The Lancet*, 138(3546), 340-342.
- Mills, J. P., Perry, C. D., & Reicks, M. (2011). Eating Frequency is Associated With Energy Intake but Not Obesity in Midlife Women. *Obesity*, 19(3), 552-559.
- Minty, M. (2021). Le microbiote oral, acteur majeur de notre santé générale (Thèse de doctorat, Université Paul Sabatier-Toulouse III).
- Morrison, A. G., Sarkar, S., Umar, S., Lee, S. T., & Thomas, S. M. (2023). The contribution of the human oral microbiome to oral disease: a review. *Microorganisms*, 11(2), 318.
- Moussouni, A., Sidi-Yakhlef, A., Hamdaoui, H., Aouar, A., & Moqaddem, Z. (2023). Prevalence and socio-demographic determinants of overweight and obesity among adult population of Algeria. *Revista Universitară de Sociologie*, 3(2023), 221–236.
- Murugesan, S., Al Ahmad, S. F., Singh, P., Saadaoui, M., Kumar, M., & Al Khodor, S. (2020). Profiling the salivary microbiome of the Qatari population. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 127.

## Références bibliographiques

---

- Mwanza, E. P., Hugo, A., Charimba, G., & Hugo, C. J. (2022). Pathogenic Potential and Control of *Chryseobacterium* Species from Clinical, Fish, Food and Environmental Sources. *Microorganisms*, 10(5), 895.
- Nadira, F., Djamila, M., Aicha, B., Saida, F., & Lamia, K. (2016). Prevalence of obesity in an Algerian adult population. *Endocrine Abstracts*, 41. EP815.
- Nam, G. E., Kim, Y. H., Han, K., Jung, J. H., Rhee, E. J., Lee, S. S., ... & Lee, W. Y. (2020). Obesity fact sheet in Korea, 2019: prevalence of obesity and abdominal obesity from 2009 to 2018 and social factors. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, 29(2), 124
- Neovius, M., Linne, Y., & Rossner, S. (2005). BMI, waist-circumference and waist-hip-ratio as diagnostic tests for fatness in adolescents. *International Journal of Obesity*, 29(2), 163-169.
- Nijakowski, K., Lehmann, A., Rutkowski, R., Korybalska, K., Witowski, J., & Surdacka, A. (2020). Poor Oral Hygiene and High Levels of Inflammatory Cytokines in Saliva Predict the Risk of Overweight and Obesity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(17), 6310.
- Ofei, F. (2005). Obesity-a preventable disease. *Ghana Medical Journal*, 39(3), 98.
- Oliveira, S. G., Nishiyama, R. R., Trigo, C. A., Mattos-Guaraldi, A. L., Dávila, A. M., Jardim, R., & Aguiar, F. H. (2021). Core of the saliva microbiome: an analysis of the MG-RAST data. *BMC Oral Health*, 21(1), 351.
- OMS. (2023). New WHO framework available for prevention and management of obesity, Consulté le [14/08/2024], à l'adresse : <https://www.who.int/news/item/17-05-2023-new-who-framework-available-for-prevention-and-management-of-obesity>
- Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J., & Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews Immunology*, 11(2), 85-97.
- Oulamara, H., Allam, O., Tebbani, F., & 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(3), 349-355.
- Palmas, V., Pisanu, S., Madau, V., Casula, E., Deledda, A., Cusano, R., ... & Velluzzi, F. (2021). Gut microbiota markers associated with obesity and overweight in Italian adults. *Scientific Reports*, 11(1), 5532.
- Palmer, B. F., & Clegg, D. J. (2015). The sexual dimorphism of obesity. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 402, 113-119.

## Références bibliographiques

---

- Park, J.-B., Nam, G. E., Han, K., Ko, Y., & Park, Y.-G. (2016). Obesity in relation to oral health behaviors: An analysis of the Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2008-2010. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 12(5), 3093-3100.
- Pati, B., Sendh, S., Sahu, B., Pani, S., Jena, N., & Bal, N. C. (2023 b). Recent advancements in pharmacological strategies to modulate energy balance for combating obesity. *RSC Medicinal Chemistry*, 14(8), 1429-1445.
- Pati, S., Irfan, W., Jameel, A., Ahmed, S., & Shahid, R. K. (2023 a). Obesity and cancer: a current overview of epidemiology, pathogenesis, outcomes, and management. *Cancers*, 15(2), 485.
- Patil, D. P., Dhotre, D. P., Chavan, S. G., Sultan, A., Jain, D. S., Lanjekar, V. B., ... & Shouche, Y. S. (2012). Molecular analysis of gut microbiota in obesity among Indian individuals. *Journal of Biosciences*, 37(4), 647-657.
- Pedersen, A. M. L., & Belstrøm, D. (2019). The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota. *Journal of Dentistry*, 80, S3-S12.
- Peltzer, K., Azirou, D. N., Phalane, E., Seloka, M. A., & Phaswana-Mafuya, R. N. (2024). Behavioral and biological risk factors of non-communicable diseases: Results of a nationally representative cross-sectional survey in Algeria. *Population Medicine*, 6(June), 1-9.
- Peng, C., Chen, J., Wu, R., Jiang, H., & Li, J. (2024). Unraveling the complex roles of macrophages in obese adipose tissue: an overview. *Frontiers of Medicine*, 18(2), 205-236.
- Peri, K., & Eisenberg, M. (2024). Review on obesity management: bariatric surgery. *BMJ Public Health*, 2(2).
- Petrack, J. L., Fan, H. J., Rosenberg, L., Palmer, J. R., & Johnson, W. E. (2022). Abstract C078: The association between the oral microbiome and body mass index among Black women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 32, C078-C078.
- Póntigo, F., Silva, C., Moraga, M., & Flores, S.V. (2015). *Streptococcus massiliensis* in the human mouth: A phylogenetic approach for the inference of bacterial habitats. *Genetics and Molecular Research* 14 (4),19184-19190.
- Quast, C., Pruesse, E., Yilmaz, P., Gerken, J., Schweer, T., Yarza, P., Peplies, J., & Glöckner, F. O. (2012). The SILVA ribosomal RNA gene database project: improved data processing and web-based tools. *Nucleic Acids Research*, 41(D1), D590-D596.
- Rahman, B., Al-Marzooq, F., Saad, H., Benzina, D., & Al Kawas, S. (2023). Dysbiosis of the subgingival microbiome and relation to periodontal disease in association with obesity and overweight. *Nutrients*, 15(4), 826.

## Références bibliographiques

---

- Rajasekaran, J. J., Krishnamurthy, H. K., Bosco, J., Jayaraman, V., Krishna, K., Wang, T., & Bei, K. (2024). Oral microbiome: a review of its impact on oral and systemic health. *Microorganisms*, 12(9), 1797.
- Raju, S. C., Lagström, S., Ellonen, P., De Vos, W. M., Eriksson, J. G., et al. (2019). Gender-specific associations between saliva microbiota and body size. *Frontiers in Microbiology*, 10, 767.
- Ray, K. J., Cotter, S. Y., Arzika, A. M., Kim, J., Boubacar, N., Zhou, Z., Zhong, L., Porco, T. C., Keenan, J. D., Lietman, T. M., & Doan, T. (2019). High-throughput sequencing of pooled samples to determine community-level microbiome diversity. *Annals of Epidemiology*, 39, 63-68.
- Reilly, S. M., & Saltiel, A. R. (2017). Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nature Reviews Endocrinology*, 13(11), 633-643.
- Ren, Y., Chen, M., Wang, Z., & Han, J. D. J. (2024). Oral microbiota in aging and diseases. *Life Medicine*, 3(3), Inae024.
- Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G. A. D., Gasbarrini, A., & Mele, M. C. (2019). What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*, 7(1), 14.
- Ritchie, C. S. (2007). Obesity and periodontal disease. *Periodontology 2000*, 44(1), 154–163.
- Rothman, K. J. (2008). BMI-related errors in the measurement of obesity. *International Journal of Obesity*, 32(3), S56-S59.
- Safaei, M., Sundararajan, E. A., Driss, M., Boulila, W., & Shapi'i, A. (2021). A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Computers in Biology and Medicine*, 136, 104754.
- Satam, H., Joshi, K., Mangrolia, U., Waghoo, S., Zaidi, G., Rawool, S., ... & Malonia, S. K. (2023). Next-generation sequencing technology: current trends and advancements. *Biology*, 12(7), 997.
- Schamarek, I., Anders, L., Chakaroun, R. M., Kovacs, P., & Rohde-Zimmermann, K. (2023). The role of the oral microbiome in obesity and metabolic disease: potential systemic implications and effects on taste perception. *Nutrition Journal*, 22(1), 28.
- Sharma, N., Bhatia, S., Sodhi, A. S., & Batra, N. (2018). Oral microbiome and health. *AIMS Microbiology*, 4(1), 42.

## Références bibliographiques

---

- Sheiham, A., Steele, J. G., Marcenes, W., Finch, S., & Walls, A. W. G. (2002). The relationship between oral health status and Body Mass Index among older people: a national survey of older people in Great Britain. *British Dental Journal*, 192(12), 703-706.
- Shibl, A. A., Deneke, T. W., Ahmad, A. R., Abdelrazig, S., Leonor, C. E., Utenova, L., ... & Jha, A. R. (2025). Integrative multi-omic analysis reveals oral microbiome-metabolome signatures of obesity. *bioRxiv*, Preprints.
- Silness, J., & Loe, H. (1964). Periodontal Disease in Pregnancy II. Correlation Between Oral Hygiene and Periodontal Condition. *Acta Odontologica Scandinavica*, 22(1), 121-135.
- Sim, S.-J. (2018). Association between obesity and perceived halitosis in Korean adolescents. *Oral Biology Research*, 42(1), 16-24.
- Smith, K. J., Blizzard, L., McNaughton, S. A., Gall, S. L., Dwyer, T., & Venn, A. J. (2012). Daily eating frequency and cardiometabolic risk factors in young Australian adults: cross-sectional analyses. *British Journal of Nutrition*, 108(6), 1086-1094.
- Sohail, M. U., Elrayess, M. A., Al Thani, A. A., Al Asmakh, M., & Yassine, H. M. (2019). Profiling the oral microbiome and plasma biochemistry of obese hyperglycemic subjects in Qatar. *Microorganisms*, 7(12), 645.
- Spalding, K. L., Arner, E., Westermark, P. O., Bernard, S., Buchholz, B. A., Bergmann, O., ... & Arner, P. (2008). Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*, 453(7196), 783-787.
- Spatafora G, Li Y, He X, Cowan A, Tanner ACR. (2024). The evolving microbiome of dental caries. *Microorganisms*, 12(1):121.
- Stanislawski, M. A., Dabelea, D., Lange, L. A., Wagner, B. D., & Lozupone, C. A. (2019). Gut microbiota phenotypes of obesity. *NPJ Biofilms and Microbiomes*, 5(1), 18.
- Stefura, T., Zapala, B., Gosiewski, T., Skomarowska, O., Dudek, A., Pędziwiatr, M., & Major, P. (2021). Differences in compositions of oral and fecal microbiota between patients with obesity and controls. *Medicina*, 57(7), 678.
- Tang, Y., Li, Q., Ren, Z., Wu, N., Zhu, H., Zhang, T., ... & Hu, J. (2025). Oral microbiota signatures in obesity with or without *acanthosis nigricans* in a Chinese cohort. *Journal of Medical Microbiology*, 74(6), 002020.
- Tebaibia, A. (2023). The current state of obesity in Algeria and proposal of formal guidelines OK MB. *Revue Algérienne d'Obésité et de Maladies Métaboliques*, 10-16.
- Teufel, M., & Sobetzko, P. (2022). Reducing costs for DNA and RNA sequencing by sample pooling using a metagenomic approach. *BMC Genomics*, 23(1), 613.

## Références bibliographiques

---

- Thermo Fisher Scientific. (2012). Introducing MyQubit: Envision and create new assays for the Qubit® 2.0 Fluorometer. *BioProbes: Journal of Cell Biology Applications*, (68).
- Thomas, C. (2021). Microbiote oral et obésité: de la signature du microbiote oral dysbiotique chez l'Homme à la causalité chez la souris (Thèse de doctorat, Université Paul Sabatier-Toulouse III).
- Thomas, C., Minty, M., Vinel, A., Canceill, T., Loubieres, P., Burcelin, R., ... & Laurencin-Dalicieux, S. (2021). Oral microbiota: A major player in the diagnosis of systemic diseases. *Diagnostics*, 11(8), 1376.
- Tong, H. J., Rudolf, M. C. J., Muyombwe, T., Duggal, M. S., & Balmer, R. (2014). An investigation into the dental health of children with obesity: an analysis of dental erosion and caries status. *European Archives of Paediatric Dentistry*, 15(3), 203-210.
- Turnbaugh, P. J., & Gordon, J. I. (2009). The core gut microbiome, energy balance and obesity. *The Journal of Physiology*, 587(17), 4153-4158.
- Turnbaugh, P. J., Hamady, M., Yatsunenko, T., Cantarel, B. L., Duncan, A., Ley, R. E., ... & Gordon, J. I. (2009). A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*, 457(7228), 480-484.
- Van Der Heijden, A. A. W. A., Hu, F. B., Rimm, E. B., & Van Dam, R. M. (2007). A Prospective Study of Breakfast Consumption and Weight Gain among U.S. Men. *Obesity*, 15(10), 2463-2469.
- Velsko, I. M., & Warinner, C. (2025). Streptococcus abundance and oral site tropism in humans and non-human primates reflects host and lifestyle differences. *NPJ Biofilms and Microbiomes*, 11, 19.
- Verma, D., Garg, P. K., & Dubey, A. K. (2018). Insights into the human oral microbiome. *Archives of Microbiology*, 200(4), 525–540.
- Viljakainen, J., Raju, S. C., Viljakainen, H., Figueiredo, R. A. D. O., Roos, E., Weiderpass, E., & Rounge, T. B. (2020). Meal regularity plays a role in shaping the saliva microbiota. *Frontiers in Microbiology*, 11, 757.
- Wade, W. G. (2013). The oral microbiome in health and disease. *Pharmacological Research*, 69(1), 137-143.
- Wang, Q., Garrity, G. M., Tiedje, J. M., & Cole, J. R. (2007). Naïve Bayesian Classifier for Rapid Assignment of rRNA Sequences into the New Bacterial Taxonomy. *Applied and Environmental Microbiology*, 73(16), 5261-5267.

## Références bibliographiques

---

- Weisberg, S. P., McCann, D., Desai, M., Rosenbaum, M., Leibel, R. L., & Ferrante, A. W. (2003). Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of Clinical Investigation*, 112(12), 1796-1808.
- Westbury, S., Oyeboode, O., Van Rens, T., & Barber, T. M. (2023). Obesity stigma: causes, consequences, and potential solutions. *Current Obesity Reports*, 12(1), 10-23.
- White, U. A., & Tchoukalova, Y. D. (2014). Sex dimorphism and depot differences in adipose tissue function. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1842(3), 377-392.
- William, S., Feil, H., & Copeland, A. (2012). Bacterial genomic DNA isolation using CTAB. *Sigma*, 50(6876).
- Williams, E.P., Mesidor, M., Winters, K. Dubbert, P.M. & Wyatt, S.B. (2015). Overweight and Obesity: Prevalence, Consequences, and Causes of a Growing Public Health Problem. *Current Obesity Reports* 4, 363–370
- Wolfe, B. M., Kvach, E., & Eckel, R. H. (2016). Treatment of obesity: weight loss and bariatric surgery. *Circulation Research*, 118(11), 1844-1855.
- World Obesity Federation. (2022). World obesity atlas 2022. World Obesity Federation.
- Wu, Y., Chi, X., Zhang, Q., Chen, F., & Deng, X. (2018 a). Characterization of the salivary microbiome in people with obesity. *PeerJ*, 6, e4458.
- Wu, Y. J., Chi, X. P., Chen, F., & Deng, X. L. (2018 b). Salivary microbiome in people with obesity: a pilot study. *Beijing da xue xue bao. Yi xue ban= Journal of Peking University. Health Sciences*, 50(1), 5-12.
- Yamane, K., Tanizawa, Y., Kobayashi, H., Kamizono, T., Kojima, Y., Takagi, H., & Tohno, M. (2024). Proposal of *Lactobacillus amylovorus* subsp. *animalis* subsp. nov. and an emended description of *Lactobacillus amylovorus*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 74(9), 006517.
- Yang, Y., Cai, Q., Zheng, W., Steinwandell, M., Blot, W. J., Shu, X. O., & Long, J. (2019). Oral microbiome and obesity in a large study of low-income and African-American populations. *Journal of oral microbiology*, 11(1), 1650597.
- Yang, Y., Yu, X., Yang, X., Zeng, K., Liu, G., Hao, W., & Wang, G. (2021). Oral microbiota profile of individuals who abuse methamphetamine. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 706961.

## Références bibliographiques

---

- Yu, S. T., Hua, J. Y., Zeng, Y. H., Yu, S. Y., Zhang, Z. Y., Xiao, W. S., & Li, D. L. (2025). Multimorbidity patterns of dental caries and obesity/overweight among adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*, 25, 1037.
- Zaatout, N. (2021). Presence of non-oral bacteria in the oral cavity. *Archives of Microbiology*, 203(6), 2747–2760.
- Zaura, E., Keijser, B. J., Huse, S. M., & Crielaard, W. (2009). Defining the healthy" core microbiome" of oral microbial communities. *BMC Microbiology*, 9(1), 259.
- Zeigler, C. C., Persson, G. R., Wondimu, B., Marcus, C., Sobko, T., et al. (2012). Microbiota in the oral subgingival biofilm is associated with obesity in adolescence. *Obesity*, 20(1), 157–164.
- Zelkha, S. A., Freilich, R. W., & Amar, S. (2010). Periodontal innate immune mechanisms relevant to atherosclerosis and obesity. *Periodontology 2000*, 54(1), 207.
- Zhou, J., Jiang, N., Wang, S., Hu, X., Jiao, K., He, X., & Wang, J. (2016). Exploration of human salivary microbiomes—insights into the novel characteristics of microbial community structure in caries and caries-free subjects. *PloS one*, 11(1), e0147039.
- Zhu, Y., & Hollis, J. H. (2016). Associations between eating frequency and energy intake, energy density, diet quality and body weight status in adults from the USA. *British Journal of Nutrition*, 115(12), 2138-2144.

---

## **Annexes**

---



- 138 -

**Fiche clinique d'enquête sur l'état de la santé bucco-dentaire et l'Indice de Masse Corporel**

**Date :**

**Numéro de Dossier :**

**I. Informations générales :**

**NOM :**

**Prénoms :**

**Age :**

**Commune :**

**Téléphone :**

**Profession :**

**Célibataire**

**Mariée**

**Divorcée**

**Statut matrimonial :**

☐☐☐

**Sans**

**Secondaire**

**Lycéen**

**Universitaire**

**Niveau d'instruction :**

☐☐☐☐

**Poids :**

**Kg**

**Taille :**

**m**

**IMC :**

**Kg/m<sup>2</sup>**

**II. Facteurs de risque et historique médical**

**Statut socio-économique :**

☐

**Elevé**

☐

**Moyen**

☐

**Bas**

**Activité physique :**

☐

**Régulière**

☐

**Moyenne**

☐

**Rare**

**Fréquence des repas par jour :**

☐

**02 fois**

☐

**03 fois**

☐

**04 fois**

**Grignotage :**

☐

**Oui**

☐

**Non**

**Perception de l'halitose :**

☐

**Oui**

☐

**Non**

**Pathologies chroniques :**

☐

**Aucune**

☐

**Diabète Type I**

☐

**Diabète Type II**

☐

**Dyslipidémie**

☐

**Asthme**

☐

**Thyroïde**

☐

**Ovaires polykystiques**

☐

**Hypertension artérielle**

**Administration des antibiotiques  
durant les trois derniers mois :**

☐

**Oui**

☐

**Non**

## Annexe B

---

### III. Etat bucco-dentaire et examen clinique :

Nombre de dents :

Brossage des dents : ☐ Une fois/jour ☐ > une fois /jour ☐ < une fois /jour

Indice CAOD :

| Dents | Cariée | Obturée | Absente |
|-------|--------|---------|---------|
| 17    |        |         |         |
| 16    |        |         |         |
| 15    |        |         |         |
| 14    |        |         |         |
| 13    |        |         |         |
| 12    |        |         |         |
| 11    |        |         |         |
| 27    |        |         |         |
| 26    |        |         |         |
| 25    |        |         |         |
| 24    |        |         |         |
| 23    |        |         |         |
| 22    |        |         |         |
| 21    |        |         |         |
| 37    |        |         |         |
| 36    |        |         |         |
| 35    |        |         |         |
| 34    |        |         |         |
| 33    |        |         |         |
| 32    |        |         |         |
| 31    |        |         |         |
| 47    |        |         |         |
| 46    |        |         |         |
| 45    |        |         |         |
| 44    |        |         |         |
| 43    |        |         |         |
| 42    |        |         |         |
| 41    |        |         |         |

## Annexe B

---

**Examen parodontal :**

| <b>Dents</b> | <b>Indice de Plaque (IP)</b> | <b>Indice gingival (IG)</b> |
|--------------|------------------------------|-----------------------------|
| <b>11</b>    |                              |                             |
| <b>12</b>    |                              |                             |
| <b>13</b>    |                              |                             |
| <b>14</b>    |                              |                             |
| <b>15</b>    |                              |                             |
| <b>16</b>    |                              |                             |
| <b>17</b>    |                              |                             |
| <b>21</b>    |                              |                             |
| <b>22</b>    |                              |                             |
| <b>23</b>    |                              |                             |
| <b>24</b>    |                              |                             |
| <b>25</b>    |                              |                             |
| <b>26</b>    |                              |                             |
| <b>27</b>    |                              |                             |
| <b>31</b>    |                              |                             |
| <b>32</b>    |                              |                             |
| <b>33</b>    |                              |                             |
| <b>34</b>    |                              |                             |
| <b>35</b>    |                              |                             |
| <b>36</b>    |                              |                             |
| <b>37</b>    |                              |                             |
| <b>41</b>    |                              |                             |
| <b>42</b>    |                              |                             |
| <b>43</b>    |                              |                             |
| <b>45</b>    |                              |                             |
| <b>46</b>    |                              |                             |
| <b>47</b>    |                              |                             |

**Signature du patient**

*Merci pour votre participation*

**Tableau 1 : Abondance relative des différents embranchements détectés**

| <b>Embranchement</b>  | <b>A1</b> | <b>B1</b> | <b>A2</b> | <b>B2</b> | <b>A</b> | <b>B</b> |
|-----------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|
| Firmicutes            | 0.403049  | 0.401833  | 0.407481  | 0.444763  | 0.405265 | 0.423298 |
| Bacteroidetes         | 0.311099  | 0.302907  | 0.16145   | 0.293955  | 0.236275 | 0.298431 |
| Proteobacteria        | 0.091538  | 0.087594  | 0.257648  | 0.048868  | 0.174593 | 0.068231 |
| Actinobacteria        | 0.171864  | 0.160424  | 0.146636  | 0.169762  | 0.15925  | 0.165093 |
| unidentified_Bacteria | 0.014776  | 0.034294  | 0.018587  | 0.032807  | 0.016682 | 0.03355  |
| Fusobacteria          | 0.006546  | 0.011668  | 0.003115  | 0.008148  | 0.00483  | 0.009908 |
| Spirochaetes          | 0.000367  | 0.000456  | 0.000639  | 0.000544  | 0.000503 | 0.0005   |
| Gracilibacteria       | 6.96E-05  | 0.000127  | 5.70E-05  | 0.000418  | 0.000063 | 0.000272 |
| Tenericutes           | 0.000203  | 0.000234  | 0.000317  | 0.000298  | 0.00026  | 0.000266 |
| Verrucomicrobia       | 0         | 0.000196  | 5.70E-05  | 0         | 0.000028 | 0.000098 |
| Euryarchaeota         | 5.06E-05  | 1.27E-05  | 7.60E-05  | 3.17E-05  | 0.000063 | 0.000022 |
| Melainabacteria       | 4.43E-05  | 0         | 0         | 0         | 0.000022 | 0        |
| Cyanobacteria         | 0         | 1.27E-05  | 2.53E-05  | 1.90E-05  | 0.000013 | 0.000016 |
| Synergistetes         | 0         | 0         | 0         | 1.90E-05  | 0        | 0.000009 |
| Kiritimatiellaeota    | 1.90E-05  | 1.90E-05  | 0         | 0         | 0.000009 | 0.000009 |
| Others                | 0.000374  | 0.000222  | 0.003912  | 0.000367  | 0.002143 | 0.000294 |

**Tableau 2 : Abondance relative des différentes classes détectées dans la salive**

| Classe                       | A1          | B1          | A2          | B2          | A        | B        |
|------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------|----------|
| Bacilli                      | 0.371438882 | 0.353243941 | 0.374066196 | 0.39626225  | 0,372753 | 0,374753 |
| Bacteroidia                  | 0.311099293 | 0.302907139 | 0.161450024 | 0.293955279 | 0,236275 | 0,298431 |
| Gammaproteobacteria          | 0.091449518 | 0.087404087 | 0.257476766 | 0.047734812 | 0,174463 | 0,067569 |
| unidentified_Actinobacteria  | 0.156530933 | 0.126807465 | 0.134227253 | 0.147971587 | 0,145379 | 0,13739  |
| Clostridia                   | 0.024019347 | 0.03573147  | 0.026399757 | 0.038390438 | 0,02521  | 0,037061 |
| unidentified_Bacteria        | 0.014776267 | 0.03429436  | 0.018587455 | 0.032806604 | 0,016682 | 0,03355  |
| Coriobacteriia               | 0.015333384 | 0.033616957 | 0.012408519 | 0.021765555 | 0,013871 | 0,027691 |
| Fusobacteriia                | 0.006546127 | 0.011667806 | 0.003114791 | 0.008147839 | 0,00483  | 0,009908 |
| Negativicutes                | 0.00418471  | 0.009401352 | 0.002608321 | 0.003994783 | 0,003397 | 0,006698 |
| Erysipelotrichia             | 0.003406012 | 0.003431335 | 0.004368305 | 0.006115627 | 0,003887 | 0,004773 |
| Alphaproteobacteria          | 0           | 0           | 7.60E-05    | 0.001006609 | 0,000038 | 0,000503 |
| Spirochaetia                 | 0.000367191 | 0.000455823 | 0.000639419 | 0.000544455 | 0,000503 | 0,0005   |
| unidentified_Gracilibacteria | 6.96E-05    | 0.000126618 | 5.70E-05    | 0.000417838 | 0,000063 | 0,000272 |
| Mollicutes                   | 0.000202588 | 0.000234242 | 0.000316544 | 0.000297551 | 0,00026  | 0,000266 |
| Verrucomicrobiae             | 0           | 0.000196257 | 5.70E-05    | 0           | 0,000028 | 0,000098 |
| Deltaproteobacteria          | 6.33E-05    | 0.000189926 | 9.50E-05    | 0.000126618 | 0,000079 | 0,000158 |

**Tableau 3 : Abondance relative des top 35 ordres détectés dans la salive**

| <b>Ordre</b>                     | <b>A1</b> | <b>B1</b> | <b>A2</b> | <b>B2</b> | <b>A</b> | <b>B</b> |
|----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|----------|
| Lactobacillales                  | 0.356916  | 0.325464  | 0.35301   | 0.370761  | 0,354963 | 0,348113 |
| Bacteroidales                    | 0.309669  | 0.290821  | 0.160127  | 0.29029   | 0,234898 | 0,290556 |
| Pseudomonadales                  | 0.002444  | 0.00271   | 0.244625  | 0.002697  | 0,123534 | 0,002703 |
| Micrococcales                    | 0.136051  | 0.104137  | 0.112177  | 0.121236  | 0,124114 | 0,112686 |
| Pasteurellales                   | 0.066797  | 0.061321  | 0.007857  | 0.012067  | 0,037327 | 0,036694 |
| Clostridiales                    | 0.024019  | 0.035731  | 0.0264    | 0.03839   | 0,02521  | 0,037061 |
| unidentified_Bacteria            | 0.014555  | 0.034022  | 0.018315  | 0.032572  | 0,016435 | 0,033297 |
| Coriobacteriales                 | 0.015333  | 0.033617  | 0.012409  | 0.021766  | 0,013871 | 0,027691 |
| unidentified_Gammaproteobacteria | 0.020854  | 0.022373  | 0.003862  | 0.031724  | 0,012358 | 0,027049 |
| Bacillales                       | 0.014523  | 0.02778   | 0.021056  | 0.025501  | 0,01779  | 0,02664  |
| Actinomycetales                  | 0.018936  | 0.020195  | 0.017562  | 0.024399  | 0,018249 | 0,022297 |
| Flavobacteriales                 | 0.001418  | 0.01206   | 0.001285  | 0.00364   | 0,001352 | 0,00785  |
| Fusobacteriales                  | 0.006546  | 0.011668  | 0.003115  | 0.008148  | 0,00483  | 0,009908 |
| Selenomonadales                  | 0.004185  | 0.009401  | 0.002608  | 0.003995  | 0,003397 | 0,006698 |
| Erysipelotrichales               | 0.003406  | 0.003431  | 0.004368  | 0.006116  | 0,003887 | 0,004773 |
| Bifidobacteriales                | 0.000836  | 0.001918  | 0.003324  | 0.000969  | 0,00208  | 0,001443 |
| Corynebacteriales                | 0.000627  | 0.00043   | 0.001     | 0.001247  | 0,000814 | 0,000839 |
| Cardiobacteriales                | 0.000361  | 0.000462  | 0.000171  | 0.000867  | 0,000266 | 0,000665 |
| Enterobacteriales                | 0.000823  | 0.000449  | 0.000836  | 0.000323  | 0,000829 | 0,000386 |
| Spirochaetales                   | 0.000367  | 0.000456  | 0.000639  | 0.000544  | 0,000503 | 0,0005   |
| Rhizobiales                      | 0         | 0         | 6.33E-06  | 0.000627  | 0,000003 | 0,000313 |
| unidentified_Gracilibacteria     | 6.96E-05  | 0.000127  | 5.70E-05  | 0.000418  | 0,000063 | 0,000272 |
| Sphingomonadales                 | 0         | 0         | 2.53E-05  | 0.00038   | 0,000013 | 0,00019  |
| Campylobacteriales               | 0.000222  | 0.000272  | 0.000272  | 0.000234  | 0,000247 | 0,000253 |
| Mycoplasmatales                  | 7.60E-05  | 5.06E-05  | 0.000241  | 8.86E-05  | 0,000158 | 0,00007  |
| Verrucomicrobiales               | 0         | 0.000196  | 6.33E-06  | 0         | 0,000003 | 0,000098 |
| Aeromonadales                    | 0.000171  | 8.86E-05  | 0.000127  | 5.06E-05  | 0,000149 | 0,00007  |
| Propionibacteriales              | 8.23E-05  | 0.000127  | 0.000152  | 0.000108  | 0,000117 | 0,000117 |
| Desulfovibrionales               | 5.06E-05  | 8.86E-05  | 3.17E-05  | 0.000101  | 0,000041 | 0,000095 |

**Tableau 4 : Abondance relative des top 35 familles détectées dans la salive**

| Famille                       | A1       | B1       | A2       | B2       | A        | B        |
|-------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| Streptococcaceae              | 0.306465 | 0.2911   | 0.302958 | 0.297766 | 0.304711 | 0.294433 |
| Prevotellaceae                | 0.268087 | 0.199043 | 0.12513  | 0.188299 | 0.196609 | 0.193671 |
| Pseudomonadaceae              | 0.002444 | 0.00271  | 0.2446   | 0.002678 | 0.123522 | 0.002694 |
| Micrococcaceae                | 0.136051 | 0.104137 | 0.112177 | 0.121236 | 0.124114 | 0.112686 |
| Porphyromonadaceae            | 0.038257 | 0.085498 | 0.028976 | 0.09728  | 0.033617 | 0.091389 |
| Pasteurellaceae               | 0.066797 | 0.061321 | 0.007857 | 0.012067 | 0.037327 | 0.036694 |
| Carnobacteriaceae             | 0.047222 | 0.031066 | 0.04581  | 0.065759 | 0.046516 | 0.048412 |
| unidentified_Bacteria         | 0.014555 | 0.034022 | 0.018315 | 0.032572 | 0.016435 | 0.033297 |
| Atopobiaceae                  | 0.015194 | 0.033319 | 0.012206 | 0.021633 | 0.0137   | 0.027476 |
| unidentified_Bacillales       | 0.014523 | 0.02778  | 0.021044 | 0.025463 | 0.017783 | 0.026621 |
| Neisseriaceae                 | 0.020518 | 0.021582 | 0.003615 | 0.025653 | 0.012067 | 0.023617 |
| Actinomycetaceae              | 0.018936 | 0.020195 | 0.017562 | 0.024399 | 0.018249 | 0.022297 |
| Peptostreptococcaceae         | 0.004432 | 0.00823  | 0.008338 | 0.021607 | 0.006385 | 0.014919 |
| Lachnospiraceae               | 0.007401 | 0.012111 | 0.005191 | 0.005356 | 0.006296 | 0.008733 |
| Leptotrichiaceae              | 0.006198 | 0.011218 | 0.002412 | 0.007787 | 0.004305 | 0.009503 |
| Ruminococcaceae               | 0.005907 | 0.009465 | 0.007521 | 0.00635  | 0.006714 | 0.007907 |
| Veillonellaceae               | 0.004045 | 0.009275 | 0.002488 | 0.003799 | 0.003267 | 0.006537 |
| unidentified_Flavobacteriales | 0.000348 | 0.008173 | 0.000494 | 0.000753 | 0.000421 | 0.004463 |
| Erysipelotrichaceae           | 0.003406 | 0.003431 | 0.004368 | 0.006116 | 0.003887 | 0.004773 |
| Burkholderiaceae              | 0.000323 | 0.000633 | 0.00019  | 0.006046 | 0.000256 | 0.00334  |
| Aerococcaceae                 | 0.002798 | 0.002349 | 0.003381 | 0.005837 | 0.003089 | 0.004093 |
| unidentified_Clostridiales    | 0.005723 | 0.004628 | 0.004305 | 0.003615 | 0.005014 | 0.004121 |
| Flavobacteriaceae             | 0.00107  | 0.003887 | 0.000791 | 0.002887 | 0.000931 | 0.003387 |
| Bifidobacteriaceae            | 0.000836 | 0.001918 | 0.003324 | 0.000969 | 0.00208  | 0.001443 |
| Bacteroidaceae                | 0.00012  | 0.002703 | 0.001564 | 0.00012  | 0.000842 | 0.001412 |
| Tannerellaceae                | 0.001121 | 0.001538 | 0.002425 | 0.002342 | 0.001773 | 0.00194  |
| Lactobacillaceae              | 0.000374 | 0.000886 | 0.000823 | 0.001374 | 0.000598 | 0.00113  |
| Christensenellaceae           | 0.000462 | 0.001051 | 0.000855 | 0.001342 | 0.000658 | 0.001197 |
| Corynebacteriaceae            | 0.000627 | 0.00043  | 0.000981 | 0.001235 | 0.000804 | 0.000833 |
| Muribaculaceae                | 0.00114  | 0.000829 | 0.000956 | 0.000671 | 0.001048 | 0.00075  |

**Tableau 5 : Abondance relative des top 35 genres détectés dans la salive**

| Genre                        | A1          | B1          | A2          | B2          | A        | B        |
|------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|----------|----------|
| Streptococcus                | 0.306465092 | 0.291100053 | 0.302957786 | 0.297766467 | 0.304711 | 0.294433 |
| unidentified_Prevotellaceae  | 0.25346299  | 0.185975841 | 0.118691281 | 0.179980501 | 0.186077 | 0.182978 |
| Pseudomonas                  | 0.002443719 | 0.002709615 | 0.244599762 | 0.002677961 | 0.123522 | 0.002694 |
| Rothia                       | 0.136050546 | 0.104136595 | 0.112176809 | 0.121236294 | 0.124114 | 0.112686 |
| Porphyromonas                | 0.038257489 | 0.085498493 | 0.028976424 | 0.097280255 | 0.033617 | 0.091389 |
| Haemophilus                  | 0.066315936 | 0.060922029 | 0.007514751 | 0.011667806 | 0.036915 | 0.036295 |
| Granulicatella               | 0.047222011 | 0.031065613 | 0.045810226 | 0.065758819 | 0.046516 | 0.048412 |
| unidentified_Bacteria        | 0.014181164 | 0.03364228  | 0.017891058 | 0.031483451 | 0.016036 | 0.032563 |
| Atopobium                    | 0.015054825 | 0.033173795 | 0.011800755 | 0.021455342 | 0.013428 | 0.027315 |
| Gemella                      | 0.014523032 | 0.027779888 | 0.021043835 | 0.025462787 | 0.017783 | 0.026621 |
| Neisseria                    | 0.019885285 | 0.020758946 | 0.003241409 | 0.025082934 | 0.011563 | 0.022921 |
| Actinomyces                  | 0.018752058 | 0.019809314 | 0.017093368 | 0.024133303 | 0.017923 | 0.021971 |
| Peptostreptococcus           | 0.003982122 | 0.006229583 | 0.007552736 | 0.020974195 | 0.005767 | 0.013602 |
| Leptotrichia                 | 0.006147282 | 0.011180329 | 0.002405733 | 0.007742663 | 0.004277 | 0.009461 |
| Prevotella                   | 0.010661197 | 0.010680189 | 0.004279673 | 0.005685128 | 0.00747  | 0.008183 |
| Chryseobacterium             | 0.000126618 | 0.006850009 | 7.60E-05    | 8.86E-05    | 0.000101 | 0.003469 |
| Veillonella                  | 0.00281724  | 0.005938363 | 0.001791638 | 0.002937527 | 0.002304 | 0.004438 |
| Abiotrophia                  | 0.002798248 | 0.002348755 | 0.003368027 | 0.005824407 | 0.003083 | 0.004087 |
| Solobacterium                | 0.003133784 | 0.002785586 | 0.003760541 | 0.00577376  | 0.003447 | 0.00428  |
| Herbaspirillum               | 6.33E-06    | 6.33E-06    | 0           | 0.005697789 | 0.000003 | 0.002852 |
| Capnocytophaga               | 0.001069918 | 0.003887158 | 0.00079136  | 0.00288688  | 0.000931 | 0.003387 |
| Parvimonas                   | 0.003741548 | 0.00115855  | 0.00209552  | 0.002133506 | 0.002919 | 0.001646 |
| Oribacterium                 | 0.001861278 | 0.003735217 | 0.001266175 | 0.001968903 | 0.001564 | 0.002852 |
| Stomatobaculum               | 0.001506749 | 0.003304718 | 0.00086733  | 0.001209197 | 0.001187 | 0.002257 |
| unidentified_Ruminococcaceae | 0.001861278 | 0.003279394 | 0.002931196 | 0.002557674 | 0.002396 | 0.002919 |
| Bacteroides                  | 0.000120287 | 0.002703284 | 0.001563727 | 0.000120287 | 0.000842 | 0.001412 |
| unidentified_Clostridiales   | 0.00151308  | 0.002437388 | 0.001690344 | 0.000879992 | 0.001602 | 0.001659 |
| Tannerella                   | 0.001019271 | 0.001234521 | 0.002317101 | 0.002298108 | 0.001668 | 0.001766 |
| Lachnoanaerobaculum          | 0.001620704 | 0.001981564 | 0.000335536 | 0.000481147 | 0.000978 | 0.001231 |
| Terrisporobacter             | 0.000386183 | 0.001854947 | 0.000747043 | 0.000531794 | 0.000567 | 0.001193 |
| Dialister                    | 0.000367191 | 0.001728329 | 0.000158272 | 0.000227912 | 0.000263 | 0.000978 |

**Tableau 6 : Abondance relative des top 35 espèces détectées dans la salive**

| Espèces                                              | A1       | B1       | A2       | B2       | A        | B        |
|------------------------------------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| <i>Pseudomonas_azotoformans</i>                      | 0.002298 | 0.002545 | 0.224322 | 0.002482 | 0.11331  | 0.002513 |
| <i>Prevotella_melaninogenica</i>                     | 0.139729 | 0.089633 | 0.067671 | 0.126928 | 0.1037   | 0.10828  |
| <i>Haemophilus_parainfluenzae</i>                    | 0.066196 | 0.060846 | 0.00735  | 0.011351 | 0.036773 | 0.036099 |
| <i>Prevotella_histicola</i>                          | 0.040366 | 0.050976 | 0.024425 | 0.02645  | 0.032395 | 0.038713 |
| <i>Rothia_mucilaginosa</i>                           | 0.024228 | 0.01936  | 0.016302 | 0.028432 | 0.020265 | 0.023896 |
| <i>Prevotella_salivae</i>                            | 0.005881 | 0.010319 | 0.004191 | 0.001646 | 0.005036 | 0.005983 |
| <i>Chryseobacterium_balustinum</i>                   | 0.000127 | 0.00685  | 7.60E-05 | 8.86E-05 | 0.000101 | 0.003469 |
| <i>Actinomyces_graevenitzi</i>                       | 0.004172 | 0.003425 | 0.003039 | 0.006306 | 0.003605 | 0.004865 |
| <i>Prevotella_pallens</i>                            | 0.005881 | 0.004951 | 0.001418 | 0.002216 | 0.00365  | 0.003583 |
| <i>Solobacterium_moorei</i>                          | 0.003026 | 0.00271  | 0.00371  | 0.005736 | 0.003368 | 0.004223 |
| <i>Actinomyces_odontolyticus</i>                     | 0.00428  | 0.004799 | 0.003849 | 0.005647 | 0.004064 | 0.005223 |
| <i>Neisseria_flava</i>                               | 0.002165 | 0.00276  | 0.000557 | 0.0054   | 0.001361 | 0.00408  |
| <i>Porphyromonas_endodontalis</i>                    | 0.001374 | 0.002178 | 0.001595 | 0.00459  | 0.001485 | 0.003384 |
| <i>Oribacterium_sp_CM12</i>                          | 0.001804 | 0.003602 | 0.001266 | 0.001918 | 0.001535 | 0.00276  |
| <i>Veillonella_atypica</i>                           | 0.00164  | 0.002665 | 0.000747 | 0.001291 | 0.001193 | 0.001978 |
| <i>Prevotella_nanceiensis</i>                        | 0.002235 | 0.002361 | 0.001266 | 0.001608 | 0.00175  | 0.001985 |
| TM7_phylum_sp_oral_clone_FR058                       | 0.001057 | 0.001602 | 0.001367 | 0.002304 | 0.001212 | 0.001953 |
| <i>Prevotella_genomosp_P6</i>                        | 0.000753 | 0.000203 | 0.000684 | 0.002228 | 0.000719 | 0.001216 |
| <i>Capnocytophaga_leadbetteri</i>                    | 0.000291 | 0.002152 | 0.000152 | 0.001102 | 0.000222 | 0.001627 |
| <i>Corynebacterium_durum</i>                         | 0.000576 | 0.00038  | 0.000924 | 0.001209 | 0.00075  | 0.000795 |
| <i>Streptococcus_intermedius</i>                     | 0.000633 | 0.00043  | 0.00107  | 0.000582 | 0.000852 | 0.000506 |
| <i>Prevotella_sp_oral_clone_P4PB_83_P2</i>           | 0.00069  | 0.0005   | 0.000336 | 0.001045 | 0.000513 | 0.000772 |
| <i>Bacteroides_vulgatus</i>                          | 0        | 0.00095  | 0.000209 | 1.90E-05 | 0.000104 | 0.000484 |
| <i>Capnocytophaga_sputigena</i>                      | 0.000323 | 0.000374 | 0.000329 | 0.00095  | 0.000326 | 0.000662 |
| <i>Prevotella_shahii</i>                             | 0.000487 | 0.000449 | 0.000158 | 0.000937 | 0.000323 | 0.000693 |
| <i>Clostridiales_bacterium_feline_oral_taxon_020</i> | 0.000494 | 0.000785 | 0.000557 | 0.000861 | 0.000525 | 0.000823 |
| <i>Prevotella_aurantiaca</i>                         | 0.000836 | 0.00031  | 0.000127 | 0.000608 | 0.000481 | 0.000459 |
| <i>Capnocytophaga_gingivalis</i>                     | 0.000253 | 0.000804 | 0.000184 | 0.000475 | 0.000218 | 0.000639 |

