



HAL
open science

Apports en acides gras polyinsaturés n-3 et activité physique : influence sur l'inflammation et le microbiote intestinal dans un contexte de pathologies inflammatoires chroniques

Claire Plissonneau

► **To cite this version:**

Claire Plissonneau. Apports en acides gras polyinsaturés n-3 et activité physique : influence sur l'inflammation et le microbiote intestinal dans un contexte de pathologies inflammatoires chroniques. Education. Université Clermont Auvergne, 2021. Français. NNT : 2021UCFAC076 . tel-03656842

HAL Id: tel-03656842

<https://theses.hal.science/tel-03656842>

Submitted on 2 May 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE
Année 2021

*ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES DE LA VIE, SANTE,
AGRONOMIE & ENVIRONNEMENT*

Thèse

Présentée à l'Université Clermont Auvergne
Pour l'obtention du grade de **Docteur d'Université**
(Décret du 5 juillet 1984)

Spécialité : Activités Physiques Adaptées et Santé
Soutenue le 26 Novembre 2021

Claire PLISSONNEAU

**Apports en acides gras polyinsaturés n-3 et activité physique :
influence sur l'inflammation et le microbiote intestinal dans un
contexte de pathologies inflammatoires chroniques**

Rapporteurs :

Mme Christelle KOECHLIN-RAMONATXO, Maître de Conférences des Universités,
DMEM, Université de Montpellier

Mr Michel NARCE, Professeur des Universités, INSERM, LIPNESS, Université de
Bourgogne

Examineurs :

Mme Monique ALRIC, Professeur des Universités, MEDiS, Université Clermont Auvergne

Mr Hubert VIDAL, Directeur de Recherche, INSERM, CarMeN, Université Claude Bernard
Lyon 1

Co-directeurs de thèse :

Mr Nicolas BARNICH, Professeur des Universités, M2iSH, Université Clermont Auvergne

Mme Nathalie BOISSEAU, Professeurs des Universités, AME2P, Université Clermont
Auvergne

Membre invité :

Mr Pierre WEILL, Co-président de l'association Bleu-Blanc-Cœur, Combournillé

Adaptations Métaboliques à l'Exercice et conditions Physiologiques et Pathologiques
(AME2P), Université Clermont Auvergne, EA 3533, Clermont-Ferrand
Microbes, Intestin, Inflammation et Susceptibilité de l'Hôte (M2iSH), Université Clermont
Auvergne, UMR1071 INSERM INRAe USC-2018, Clermont-Ferrand

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier **Christelle KOEHLIN-RAMONATXO** et **Michel NARCE** d'avoir accepté d'être rapporteur de ce manuscrit de thèse, d'y avoir consacré du temps pour le lire, l'analyser et l'évaluer. Je tiens également à remercier **Monique ALRIC** et **Hubert VIDAL** d'être examinateur de ce travail.

Je voudrais aussi remercier mes directeurs de thèse, **Nathalie BOISSEAU** et **Nicolas BARNICH**. Tout d'abord à Nathalie, d'avoir répondu à ma candidature spontanée venant de nulle part et d'avoir intégré Nicolas, pour créer ensemble, avec l'équipe de Valorex, tout ce projet. Merci à tous les deux d'avoir cru en moi et de m'avoir accompagné durant ces 3 années qui n'ont pas été de tout repos. Il aura manqué un congrès en présentiel avec vous deux pour concrétiser tout ce travail, mais ce n'est que partie remise !

Merci à **Pierre WEILL**, d'être présent pour ma thèse en tant que membre invité. Je n'aurais jamais eu une réelle passion pour les oméga 3 sans toi, tu es le précurseur de mon travail autant que l'ALA l'est de l'EPA et du DHA ! Ta passion et tes histoires pour ce en quoi tu crois ne peuvent que passionner les gens qui t'entourent et je suis privilégiée et fière d'en faire partie. Merci d'avoir cru en mon projet de thèse en premier lieu et d'avoir participé à sa concrétisation.

Je tiens à remercier **Valorex** d'avoir accepté de financer cette thèse, et plus particulièrement **Guillaume CHESNEAU**, **Guillaume MAIRESSE** et **Mathieu GUILLEVIC** de m'avoir accordé leur confiance et d'avoir suivi mon travail pendant ces 3 années.

Merci aussi à **Frederic CAPEL** et **Lydie COMBARET** d'avoir collaboré avec nous sur ce travail de thèse. Vos avis éclairés dans vos domaines d'expertise m'ont été d'une grande aide. Merci à **Benoit CHASSAING**, pour toute l'analyse du microbiote intestinal qui a littéralement sauvé ma thèse.

Je souhaite remercier **tous mes collègues de AME2P**.

Tout d'abord un petit mot spécial pour **Monique**, qui malgré les hauts et les bas que j'ai pu rencontrer, ne m'a jamais abandonné et a toujours été là pour m'écouter, pipelette que je suis. Merci d'avoir été présente pendant ces 3 années, pour ta bonne humeur et surtout pour ton aide aussi sur toutes les manip (tu dois être déçue de ne plus avoir de rats à entraîner !). Et surtout un grand merci pour ma p'tite princesse Olympe que tu as trouvé et que tu m'as confié.

Sans elle je n'aurai jamais eu de pipi sur mon lit, ni même sur mon canapé ! Un bonheur de tous les jours ce petit chat !

Merci à **Marine**, ma partenaire de galère, je te souhaite le meilleur pour la suite et j'espère que tu trouveras le poste de tes rêves auprès d'une équipe de football féminine.

Je souhaite aussi remercier **tous mes collègues de M2iSH**.

A **Laurène**, ma binôme de l'extrême, déesse du Western Blot ! Je crois qu'on ne peut pas faire plus différente l'une de l'autre mais en même temps comme le dit l'adage : « les contraires s'attirent ! ». Beaucoup de fous rire et de « prises de tête » mais surtout beaucoup de fous rire et de potins, enfin de « bitchage » ! Ouuuuuh pas bien ... ! Il y a trop de choses à raconter, je ne sais part où commencer, c'est trop difficile de choisir et surtout on ne peut pas tout divulguer. Merci pour ta bonne humeur, ton optimisme et ton rire inoubliable et reconnaissable à 10 km à la ronde. Merci... ou pas... pour ton absence totale d'humour, de stress, de diplomatie et de retenue. Merci aussi à la « fashion police » qui a sévit tout au long de ces 3 années. Petite note négative... je suis déçue que tu ne saches toujours pas faire « boom boom » avec tes fesses... Merci d'avoir gardé Olympe pendant le confinement, tu as ma reconnaissance éternelle (au moins ça sera écrit quelque part !) !! Tu va gérer pour la suite, cela ne fait aucun doute, tu sais craquer une allumette maintenant ! D'ailleurs, habileté ou habilité ??? Je te souhaite sincèrement le meilleur dans la capitale ! Pas sure de retrouver une binôme pareille un jour ! Et là, la transition va être parfaite... Merci pour toutes ces fois où on a embêté notre **Mélissa** d'amour, notre future cheffe de recherche à la jupe rouge, qui n'oubliera pas de nous embaucher quand elle aura son propre laboratoire chez Pasteur. Ma petite **Mélissa**... détends toi, ça va bien se passer ! Au pire, sers-toi un diabolo cerise, c'est jour de fête !! J'ai adoré t'embêter, c'est plus fort que moi et comme le dirait un grand sage dont j'ai oublié le nom « Si je ne t'aimais pas, je ne te parlerai pas ! ». Comme pour Laurène, beaucoup trop de choses à raconter ! Merci pour tous ces bon moments qu'on a passé ensemble ! Tu caches bien ton jeu en tout cas, ta timidité n'est qu'une façade car derrière se cache une vraie boute-en-train ! Une grande carrière t'es destinée même si tu n'aimes pas qu'on te le dise ! Je finirai par une petite chanson du grand groupe des années 90' les Minikeums : « Mélissaaaa, non ne pleure pas, ouhouhouh... car pour moi, oh tu es la plus belle, oh tu me donnes des ailes !! », dommage je ne peux pas rajouter la chorégraphie ici, pourtant je l'avais travaillé !

A **Maëvus**, la queen de beauté et de l'IL-22, (je ne sais pas lequel est le mieux !). Dès que tu passes nous voir à M2iSH, le monde s'arrête de travailler. Ta bonne humeur est contagieuse quand on te croise. Tu vas gérer ta thèse d'une main de maître ! A **Clarus**, tu n'es

plus au laboratoire mais tu méritais bien des remerciements pour m'avoir aussi supporté quelques temps, de toute façon y'avait pas le choix. Je te souhaite à toi et ta nouvelle petite famille le meilleur pour la suite. A **Romain**, le gentleman poitevin, qui m'a « sauvé » des fla... marches des escaliers... dommage que tu ais dû partir si tôt, je suis obligée de faire attention où je marche maintenant ! Aux 1^{ère} et 2^{ème} années, **Alison, Héloïse, Hélène, Margot** et **Amandine**, je vous souhaite de la réussite pour votre thèse et bon courage aussi, il ne faut pas se mentir ! Prenez bien soin de Mélissa quand on sera parties avec Laurène ! Merci à **Morgane**, la recherche n'est peut-être pas ce que tu préfères mais tu feras un excellent médecin, j'en suis persuadée. Je te souhaite le meilleur pour ton étude clinique et tous tes futurs projets.

Merci à **Adeline**, j'ai énormément appris à tes côtés, toujours de bon conseil quelque soit la question. Lors de notre première réunion je me disais « de quoi elle parle ? qu'est-ce que je fais là ? » tout allait trop vite. Et puis j'ai vite pris le pli quand les 450 bébés sont arrivés. Merci pour ta bienveillance et ta disponibilité malgré ton emploi du temps de ministre ! D'ailleurs, c'est bientôt la saison des ours en guimauve !

Merci à **Alex** et **Gwen**, je ne pouvais pas séparer votre binôme même pour ces remerciements. A tous ces fous rire qu'on a pu prendre pendant la pause du midi et toutes nos conversations. Vous êtes uniques ! Avec vous ça déménage, pas le temps de s'ennuyer !! Je vous souhaite le meilleur pour la suite, vous le méritez.

Merci à **Jérémy**, j'ai beaucoup trop rigolé avec toi, toujours de bonne humeur ! Les petites conversations sur la passerelle avec un café vont me manquer. Merci aussi pour tous tes conseils. Merci à **Zabou** et **Vivi**, j'espère être devenue un peu plus éco-responsable grâce à vous ! A **Mickaël**, « Viva o portuagl ! ». A **Mathilde**, sans toi j'aurais passé ma soutenance sur le parking de la faculté ! A **Hang, Guillaume, Delphine, Pat', Valérie, Lucas, Fred** et **Aurélien**, pour toutes les discussions du matin et du midi, parce que clairement j'adore discuter !! A **Caro**, pour ton aide en manip ! A **Pedro**, toujours disponible au moindre problème au laboratoire, désolée pour l'ampoule du microscope ! A **Laurent**, pour tous les debriefs hebdomadaires de « l'amour est dans le pré » et de « mariés au premier regard ». A **Devon**, un jour je comprendrai ton sujet ! J'y crois ! Enfin, à **Sandra** et tous ses bébés souris.

J'ai vraiment pris beaucoup de plaisir à travailler en votre compagnie et j'ai surtout beaucoup ri pendant ces 3 années ! Merci pour votre bonne humeur et pour la bonne ambiance qui règne au laboratoire. Merci surtout d'avoir répondu à toutes mes questions manips, il y en a eu beaucoup trop mais surtout merci d'avoir supporté ma susceptibilité et mon stress quotidiennement !

Un petit mot aussi pour mes amis, qui m'accompagnent depuis des années sur ce long périple que sont les études.

Tout d'abord mes amies de lycée **Audrey, Camille** et **Eve**. Merci d'avoir toujours été présentes dans tous les moments de ma vie depuis 12 ans ! Et oui, déjà 12 ans, le temps passe trop vite ! La vie d'adulte nous a emmené vers des horizons divers et variés mais je suis toujours aussi heureuse de vous retrouver. Comme nous avons grandi depuis ! Nous sommes toutes les 4 si différentes et si complémentaires. Vous m'impressionnez dans vos parcours de vie, vous êtes de vraies femmes accomplies. Le meilleur reste à venir, vous le méritez !

A **Angel, Doudou, Marco** et **Ju**, vous avez été les victimes collatérales de ma thèse et vous avez tenu ! Je suis donc fière de vous remettre aujourd'hui la médaille du mérite des « amis de première ligne des thésards ». A **Angel**, ma marraine, «Cuticules I^{ère} » du nom, merci pour toutes ces années passées à tes côtés et toutes celles à venir !! Quelle chance que le hasard nous ai réuni au BDE où tout à commencer. A **Doudou**, de toute façon c'est MOI la plus fatiguée (maintenant c'est écrit noir sur blanc !). Et A **Marco** et **Ju**, «the perfect pwoot couple », une nouvelle aventure s'offre à vous, profitez-en ! C'est dur de synthétiser en quelques mots ces années passées à vos côtés. Merci à tous les 4 pour votre soutien indéfectible, aux cartons A, B et C, aux animaux-fourmis et enfin, à toutes ces soirées inoubliables... ou presque !

Enfin, merci à ma famille.

Merci à **Par** et **Grand-maman, Papi** et **Mamie** pour tout ce que vous m'avez transmis pendant toutes ces années. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez pu m'apporter même si je n'ai pas été très présente tout au long de mes études. J'étais toujours heureuse de revenir vous voir. Vous me manquez terriblement et j'aurai tellement aimé que vous soyez présents en ce jour.

Merci à mes **tatas** et mes **tontons**. Merci à mes cousines, **Camille, Bérengère, Clémence** et **Clarisse** et mon cousin **Antoine**. Merci d'être présents en ce jour important pour moi. Merci de m'avoir accompagné... enfin supporté (il faut savoir choisir les justes mots !), depuis loooongtemps ! Et c'est pas fini ! Je vous souhaite du courage !!

A ma petite sœur **Bénitèse**, tu es une sœur en or, ton arrivée à littéralement changé nos vies, tu es la pièce qui manquait à notre puzzle. Tu aspiras à une vie incroyable. Crois en toi, ne doute pas, ne te sous-estime pas. Tu es légitime et tu réussiras ce que tu entreprendras, je n'en ai pas le moindre doute ! Tu as une force de caractère que beaucoup pourraient envier. Merci pour tout ce que tu m'a apporté depuis 17 ans !

Et enfin mes parents. Merci pour tout aussi ! Vous êtes mes piliers dans cette vie avec Bénitèse. Vous m'avez tout donné et vous m'avez permis de réaliser mes études sans me soucier de rien d'autre. Je ne serai jamais assez reconnaissante de tout ce que vous avez pu faire pour moi. Vous m'avez inculqué tant de valeurs pour que je devienne qui je suis aujourd'hui. **Papa**, tu m'as toujours poussé à donner le meilleur de moi-même et à dépasser mes limites. Je citerai même ce qu'un grand homme a dit à sa fille à chaque fin d'année d'étude réussie : « Tu vois le travail paie ! » avec toujours un petite variante pour ne pas être trop répétitif. Ca risque de me manquer, je vais peut-être recommencer à zéro ! J'espère que cette thèse vaut à tes yeux un certain prix au kilo, même si ce n'est pas une thèse de droit ! **Maman**, merci de ne jamais m'abandonner malgré toutes les embuches rencontrées, de croire en moi tous les jours. Tu es toujours là pour me remonter le moral quand ça ne va pas... Et Dieu sait que c'est assez fréquent. Sans toi, je ne serais pas la même. Merci, merci, merci ! Je vous aime.

Merci à tous !

TABLE DES MATIERES

Liste des publications et communications	1
Liste des figures	4
Liste des tableaux	6
Liste des abréviations	7
SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	11
I - PATHOLOGIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES : OBESITE ET MALADIE DE CROHN	12
I - A. Prévalence et étiologie	12
1 - Obésité	12
2 - Maladie de Crohn	13
I - B. Influence du tissu adipeux dans les pathologies inflammatoires chroniques	15
1 - Les tissus adipeux	15
1. Le tissu adipeux blanc	15
a - Le tissu adipeux sous-cutané	15
b - Le tissu adipeux viscéral	16
2. Le tissu adipeux brun	16
3. Le tissu adipeux beige	17
4. Le tissu adipeux et la production d'adipokines	17
2 - Profil métabolique dans les pathologies inflammatoires chroniques	18
1. Profil métabolique dans le contexte de l'obésité	18
a - Aspects inflammatoires et métaboliques du tissu adipeux viscéral	18
b - Déséquilibre de la balance pro/anti-oxydant en contexte d'obésité	20
2. Profil métabolique dans le contexte de la maladie de Crohn	22
a - Le « Creeping-fat »	22
I - C. Interrelation « microbiote intestinal et pathologies inflammatoires chroniques »	23
1 - Le microbiote intestinal	23
2 - Fonctions du microbiote intestinal	24
1. Fonction de protection et de maturation de l'épithélium intestinal	24
2. Fonction immunitaire	25
3. Fonctions métaboliques	26
a - Implication dans le métabolisme des glucides	26
b - Implication dans le métabolisme des protéines	26
c - Implication dans le métabolisme des lipides	27
d - Implication dans la production de vitamines hydrosolubles	28
3 - Interaction microbiote, tissu adipeux et maladies inflammatoires chroniques	28
1. Dysbiose dans la pathologie de l'obésité	29
2. Dysbiose dans la maladie de Crohn	30
a - Les Escherichia coli adhérents et invasifs - AIEC	31

3. Composants microbiens et dysbiose _____	33s
a - Les molécules associées aux pathogènes et récepteurs de l'immunité innée _____	33
b - Principaux métabolites produits par le microbiote intestinal _____	36
4. Conséquences de la dysbiose : focus sur la perméabilité intestinale _____	44
a - Le mucus : une barrière physico-chimique _____	44
b - L'épithélium intestinal _____	45
c - L'altération de la barrière intestinale dans les pathologies inflammatoires chroniques _____	46
I - D. Stratégies thérapeutiques dans la prise en charge des pathologies inflammatoires chroniques : médicamenteuse ou chirurgicale _____	47
1 - Stratégies thérapeutiques pour l'obésité _____	47
2 - Stratégies thérapeutiques pour la maladie de Crohn _____	48
II - IMPACT DE L'ACTIVITE PHYSIQUE SUR LES PATHOLOGIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES _____	49
II - A. Effet de différentes modalités d'exercice sur la prévention primaire et la prise en charge de l'obésité _____	49
1 - Les différentes modalités d'entraînement _____	50
1. Renforcement musculaire _____	50
2. Entraînement continu d'intensité modérée - MICT _____	51
a - LIPOX _{max} _____	51
3. Entraînement intermittent de haute intensité - HIIT _____	52
a - Modification de la composition corporelle à la suite d'un entraînement de type HIIT _____	53
b - Impact d'un entraînement de type HIIT sur le métabolisme énergétique en contexte de pathologies inflammatoires chroniques _____	54
2 - Activité physique et mécanismes impliqués dans la modification de la composition corporelle et du métabolisme énergétique _____	54
1. Oxydation des lipides _____	55
2. Consommation d'oxygène post-exercice et dépense énergétique _____	58
3. Prise alimentaire et apports énergétiques _____	59
II - B. Effet de l'activité physique sur l'inflammation intestinale dans la maladie de Crohn _____	60
1 - Effet de l'activité physique dans des modèles animaux d'inflammation intestinale _____	60
2 - Effet de l'activité physique chez les patients atteints de maladie de Crohn _____	61
II - C. Influence de l'activité physique sur le microbiote intestinal _____	64
1 - Etudes animales _____	64
2 - Etudes chez l'Homme _____	65
3 - Mécanismes impliqués dans l'interaction activité physique et microbiote intestinal _____	66
III - INFLUENCE DES ACIDES GRAS POLYINSATURES N-3 DANS LES PATHOLOGIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES _____	69
III - A. Apports en acides gras polyinsaturés n-3 _____	69
1 - Structure et nomenclature des acides gras _____	69
2 - Les acides gras indispensables _____	71
1. Références nutritionnelles lipidiques pour la population française _____	71

a - Références nutritionnelles pour la population française	71
b - Sources en AGPI n-3 : focus sur la graine de lin	72
2. Conversion : Elongases et désaturases	74
3. Ratio AGPI n-6/AGPI n-3	75
4. Rôles physiologiques des acides gras polyinsaturés	76
a - Réponse et résolution de l'inflammation via la biosynthèse d'eicosanoïdes	77
b - Rôles des AGPI n-3 au niveau génique	79
III - B. Influence des AGPI n-3 dans les pathologies inflammatoires chroniques	79
1 - Effet des AGPI n-3 sur la composition corporelle, le profil lipidique et l'équilibre glycémique	79
2 - Effet des AGPI n-3 sur le statut inflammatoire	81
3 - Effet des AGPI n-3 sur la balance pro-antioxydante	83
III - C. Influence des AGPI n-3 sur l'épithélium intestinal et sur le microbiote intestinal en contexte de pathologies inflammatoires chroniques	84
1 - AGPI n-3 et inflammation de l'épithélium intestinal	85
2 - AGPI n-3, morphologie épithéliale et perméabilité intestinale	88
3 - AGPI n-3 et microbiote intestinal	89
1. AGPI n-3, obésité et microbiote intestinal	90
2. AGPI n-3, maladie de Crohn et microbiote intestinal	93
PROBLEMATIQUE, OBJECTIFS et HYPOTHESES	94
I - Problématique	95
II - Objectifs et hypothèses	97
TRAVAIL EXPERIMENTAL	99
METHODOLOGIE	100
ETUDE 1	116
I - Introduction	117
II - Conclusion	156
ETUDE 2	157
I - Introduction	158
II - Conclusion	192
DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES	193
Références bibliographiques	207

LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

Publications relatives à la thèse :

High-intensity interval training and α -linolenic acid supplementation improve DHA conversion and increase the abundance of gut mucosa-associated *Oscillospira* bacteria. *Nutrients*, 2021. Claire Plissonneau, Frederic Capel, Benoit Chassaing, Marine Dupuit, Florie Maillard, Ivan Wawrzyniak, Lydie Combaret, Frederic Dutheil, Monique Etienne, Guillaume Mairesse, Guillaume Chesneau, Nicolas Barnich et Nathalie Boisseau

Beneficial effects of high intensity interval training and/or linseed oil supplementation to limit obesity-induced oxidative stress in high fat diet-fed rats. *Nutrients*, 2021. Groussard Carole, Plissonneau Claire, Josset Laurie, Capel Frédéric, Mura Mathilde, Gouraud Etienne, Mairesse Guillaume, Chesneau Guillaume, Barnich Nicolas, Pialoux Vincent*, Boisseau Nathalie* (*Ces deux auteurs ont contribué à parts égales à l'étude)

Beneficial effects of linseed supplementation on gut inflammation and mucosa-associated microbiota in an active mouse model of Crohn's disease. Claire Plissonneau, Adeline Sivignon, Benoit Chassaing, Frederic Capel, Vincent Martin, Monique Etienne, Ivan Wawrzyniak, Pierre Chausse, Frederic Dutheil, Guillaume Mairesse, Guillaume Chesneau, Nathalie Boisseau* et Nicolas Barnich* (*Ces deux auteurs ont contribué à parts égales à l'étude). Soumis à Gut Microbes

Autres publications :

May omega-3 fatty acids dietary supplementation help reduce severe complications in Covid-19 patients ? *Biochimie*, 2020. Pierre Weill, Claire Plissonneau, Philippe Legrand, Vincent Rioux et Ronan Thibault

The TOTUM-63 supplement and high-intensity interval training combination limits weight gain, improves glycemic control, and influences the composition of gut mucosa-associated bacteria in rats on a high fat diet. *Nutrients*, 2021. Marine Dupuit, Vivien Chavanelle, Benoit Chassaing, Fanny Perriere, Monique Etienne, Claire Plissonneau, Audrey Boscaro, Nicolas Barnich, Vincent Pialoux, Thierry Maugard, Florian Le Joubioux, Sébastien Peltier, Pascal Sirvent, Yolanda F Otero* et Nathalie Boisseau* (*These two authors contributed equally to the study)

Communications :

Association of High-intensity interval training and linseed oil supplementation change the β -diversity of the gut mucosa-associated microbiota and increase the relative abundance of *Oscillospira*. Claire Plissonneau, Frederic Capel, Benoit Chassaing, Marine Dupuit, Florie Maillard , Ivan Wawrzyniak , Lydie Combaret , Frederic Dutheil , Monique Etienne , Guillaume Mairesse , Guillaume Chesneau, Nicolas Barnich*, Nathalie Boisseau* (*Ces deux auteurs ont contribué à parts égales à l'étude)- 17ème Journée des microbiologistes Clermontois - 2021 - Virtuel

High-intensity interval training and α -linolenic acid supplementation improve DHA conversion and increase the abundance of gut mucosa-associated *Oscillospira* bacteria. Claire Plissonneau, Frederic Capel, Benoit Chassaing, Marine Dupuit, Florie Maillard , Ivan Wawrzyniak , Lydie Combaret , Frederic Dutheil , Monique Etienne, Guillaume Mairesse, Guillaume Chesneau, Nicolas Barnich*, Nathalie Boisseau* (*Ces deux auteurs ont contribué à parts égales à l'étude) – Comité scientifique de l'association Bleu-Blanc-Coeur - 2021 - Virtuel

High-intensity interval training and α -linolenic acid supplementation improve DHA conversion and increase the abundance of gut mucosa-associated *Oscillospira* bacteria. Claire Plissonneau, Frederic Capel, Benoit Chassaing, Marine Dupuit, Florie Maillard , Ivan Wawrzyniak , Lydie Combaret , Frederic Dutheil , Monique Etienne , Guillaume Mairesse , Guillaume Chesneau, Nicolas Barnich*, Nathalie Boisseau* (*Ces deux auteurs ont contribué à parts égales à l'étude) - Journées de l'Ecole Doctorale –2021 – Clermont-Ferrand

High-intensity interval training and α -linolenic acid supplementation improve DHA conversion and increase the abundance of gut mucosa-associated *Oscillospira* bacteria. Claire Plissonneau, Frederic Capel, Benoit Chassaing, Marine Dupuit, Florie Maillard , Ivan Wawrzyniak , Lydie Combaret , Frederic Dutheil , Monique Etienne , Guillaume Mairesse , Guillaume Chesneau, Nicolas Barnich*, Nathalie Boisseau* (*Ces deux auteurs ont contribué à parts égales à l'étude) – Congrès ECSS - 2021 – Virtuel

HIIT and flaxseed oil association promote n-3 PUFAs derivatives conversion and modulate gut microbiota composition. Claire Plissonneau, Frederic Capel, Benoit Chassaing, Marine Dupuit, Florie Maillard , Ivan Wawrzyniak , Lydie Combaret , Frederic Dutheil , Monique Etienne , Guillaume Mairesse , Guillaume Chesneau, Nicolas Barnich*, Nathalie Boisseau* (*Ces deux auteurs ont contribué à parts égales à l'étude) - Congrès ACAPS - 2021 – Montpellier

Effets bénéfiques d'une complémentation en lin sur le microbiote intestinal associé à la muqueuse dans un contexte de pathologies métaboliques. Claire Plissonneau, Benoit Chassaing, Frédéric Capel, Guillaume Mairesse, Guillaume Chesneau, Nicolas Barnich et Nathalie Boisseau – Journées Francophone de la Nutrition (JFN) – Lille

Communications affichées :

Beneficial effect of linseed on the intestinal mucosa associated microbiota to prevent inflammatory and metabolic chronic pathologies. Claire Plissonneau, Benoit Chassaing, Frederic Capel, Guillaume Mairesse, Guillaume Chesneau, Nicolas Barnich* et Nathalie Boisseau* (*Ces deux auteurs ont contribué à parts égales à l'étude) – Symposium of the Gut Microbiology – 2021 – Virtuel

Beneficial Effects of Linseed Diet-supplementation and Spontaneous Physical activity on Inflammation and the Mucosa-Associated Microbiota. Claire Plissonneau, Adeline Sivignon, Benoit Chassaing, Frederic Capel, Vincent Martin, Monique Etienne, Ivan Wawrzyniak., Pierre Chausse, Frederic Dutheil, Guillaume Mairesse, Guillaume Chesneau., Nathalie Boisseau* et Nicolas Barnich*. (*These two authors contributed equally to the study) - Congrès UEGW - Virtuel

S

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Dimorphisme de la composition corporelle

Figure 2 : Répartition de la masse grasse sous-cutanée et viscérale observée par DXA

Figure 3 : Lésions, localisations et phénotypes des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Figure 4 : Etiologie multifactorielle de la maladie de Crohn (MC).

Figure 5 : Incidence et prévalence de la maladie de Crohn (MC) dans le monde entre 1990 et 2016.

Figure 6 : Conversion entre les différents adipocytes.

Figure 7 : L'augmentation du stockage lipidique peut favoriser l'inflammation.

Figure 8 : Caractéristiques des tissus adipeux chez des sujets minces ou obèses.

Figure 9 : Facteurs contribuant à l'augmentation des espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans les adipocytes et liés à la résistance à l'insuline, l'inflammation du tissu adipeux et la diminution de l'adiponectine

Figure 10 : Illustration du tissu adipeux mésentérique à plusieurs niveaux.

Figure 11 : Diversité et densité des espèces microbiennes dominantes dans les différentes régions du tractus gastro-intestinal.

Figure 12 : Taxons et fonctions caractéristiques liés à la dysbiose en contexte d'obésité.

Figure 13 : Impact de régimes et de l'inflammation intestinale sur la virulence et la colonisation par les bactéries AIEC.

Figure 14 : Impact d'un régime riche en fibres sur le métabolisme de l'hôte.

Figure 15 : Voies responsables de la biosynthèse des métabolites microbiens majeurs résultants de la fermentation des glucides et de l'alimentation croisée des bactéries.

Figure 16 : Métabolisme des acides biliaires en homéostasie et en contexte pathologique.

Figure 17 : Dérégulation du métabolisme du tryptophane dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

Figure 18 : La barrière intestinale.

Figure 19 : Stratégies thérapeutiques utilisées dans la maladie de Crohn.

Figure 20 : Mobilisation des lipides dans le tissu adipeux blanc.

Figure 21 : Adaptations du muscle squelettique au régime hyperlipidique et à l'activité physique de type aérobie.

Figure 22 : Représentation théorique des étapes de la consommation d'oxygène à l'effort et post-exercice

Figure 23 : Métabolisation du SDG provenant de la graine de lin par les principales espèces bactériennes du microbiote intestinal chez l'humain.

Figure 24 : Voies de conversions métaboliques des acides gras polyinsaturés n-3 et n-6.

Figure 25 : Production des médiateurs pro-résolveurs spécialisés (SPMs) dans la résolution de l'inflammation.

Figure 26 : Voie de signalisation du récepteur GPR120/FFAR4.

Figure 27 : Mécanisme de réponse, suite à un stimulus inflammatoire, des AGPI n-3 incorporés dans les phospholipides des membranes cellulaires.

Figure 28 : Mécanismes proposés impliqués dans la régulation de l'inflammation dans les cellules épithéliales intestinales par les AGPI n-3

Figure 29 : Protocole expérimental de l'étude de prévention secondaire de l'obésité chez le rat Wistar.

Figure 30 : Protocole expérimental de l'étude de prévention primaire de l'inflammation intestinale dans un modèle transgénique de souris mimant la maladie de Crohn.

Figure 31 : Composition en macronutriments (% kcal) des régimes de l'étude chez le rat Wistar.

Figure 32 : Composition en macronutriments (% kcal) des régimes de l'étude chez la souris CEABAC10.

Figure 33 : Composition (% énergie / 100g) en macronutriments de l'huile de lin comparativement au produit Tradi-Méga (TRADILIN®, Valorex®, France) riche en graine de lin extrudée.

Figure 34 : Système de roue utilisé pour monitorer l'activité physique spontanée des souris CEABAC10 lors des 12 semaines d'intervention.

Figure 35 : Principe du dosage LEGENDplex®

Figure 36 : Bilan du travail de thèse.

Figure 37 : Perspectives sur le court terme du travail de thèse

Figure 38 : Principes thérapeutiques utilisant l'axe alimentation-microbiote.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification du statut pondéral selon l'indice de masse corporel (IMC)

Tableau 2 : Comparaison de l'implication du tissu adipeux sous-cutané et viscéral dans les mécanismes inflammatoires et métaboliques.

Tableau 3 : Rôle d'adipokines en situation saine et pathologiques.

Tableau 4 : Récepteur Toll-like présent au niveau du côlon.

Tableau 5 : Recommandations en matière d'activité physique pour la population adulte.

Tableau 6 : Effet de l'activité physique sur le microbiote intestinal dans des modèles d'expérimentations murins

Tableau 7 : Références nutritionnelles pour la population (RNP) française en acides gras polyinsaturés essentiels.

Tableau 8 : Effet d'un apport en acides gras polyinsaturés n-3 (AGPI) sur le microbiote intestinal dans des modèles d'expérimentations murins

Tableau 9 : Séquences des amorces utilisées

Tableau 10 : Séquences des amorces et sonde utilisées pour *Fads2*

LISTE DES ABBREVIATIONS

A

AA : Acide arachidonique
ADN : Acide désoxyribonucléique
AE : Apport énergétique
AETQ : Apport énergétique total quotidien
AG : Acide gras
AGCC : Acide gras à chaîne courte
AGL : Acide gras libre
AGMI : Acide gras monoinsaturé
AGPI : Acide gras polyinsaturé
AGS : Acide gras saturé
AhR : Récepteur d'hydrocarbure aryle
AIEC : *E. coli* adhérents et invasifs
ALA : Acide α -linoléique
ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
AO : Anti-oxydant
AP : Activité physique
ATGL : Adipose triglyceride lipase
ATP : Adénosine triphosphate

B-C

BCoAT : Butyryl CoA : Acetate CoA transferase
CaMK II : protéine kinase Ca^{2+} /calmoduline-dépendante II
CAT : Catalase
CCK : Cholecystokinine
CD14 : Cluster de différenciation 14
CEACAM6 : Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule
CF : Creeping fat
CLS : Crown like structure
COX : Cyclooxygénases
CPT : Carnitine palmitoyl transferase
CRP : Protéine C réactive

D-E

DE : Dépense énergétique
DHA : Acide docosahexaénoïque
DSS : Dextran sulfate sodium
DT2 : Diabète de type 2
DXA : Absorptiométrie biphotonique à rayons X
EPA : Acide eicosapentaénoïque

EPOC : Excess post-exercise oxygen consumption
ERN : Espèces réactives dérivées de l'azote
ERO : Espèces réactives dérivées de l'oxygène
FAHFAs : neurotransmetteurs et des esters d'acides gras hydroxylés
FFAR : Free fatty acid receptor
FG21 : Fibroblast growth factor 21
FIAF : Fasting induced adipose factor
FXR : Farnesoid X receptor

G-H

GIP : Gastric inhibitory polypeptide
GLP-1 : Glucagon-like peptide
GLUT : Transporteur de glucose
GPR : Récepteur couple aux protéine G
GPX : Gluthation peroxydase
HDAC : Histone Désacétylase
HDL : Lipoprotéine de haute densité
HFD : High-fat diet
HFN4 : Hepatic nuclear factor 4
HIF : Hypoxia-inducible factor
HIIT : Entrainement intermittent de haute intensité
HOMA-IR : Homeostatic model assessment of insulin resistance
HSL : Lipase hormonosensinle

I-J-K

IDO1 : Indoleamine 2,3 dioxygénase
IFN- γ : Interféron gamma
Ig : Immunoglobuline
IKL : Lipide intra-hépatique
IL : Interleukine
IMCL : Lipide intra-myocellulaire
IMS : Indice de masse corporelle
IRM : Imagerie à résonance magnétique
IRS-1 : Insuline receptor substrate-1
JNK : Kinase c-Jun N-terminale
KO : Knock-out

L

LA : Acide linoléique
LBP : Lipopolysaccharide-binding protein
LDL : Lipoprotéine de basse densité
LOX : Lipooxygénases
LPF : Long polar fimbriae
LPL : Lipoprotéine lipase
LPS : Lipopolysaccharide

LRR : Leucine rich repeat
LV-HIT : Low-volume HIT
LXR : Liver X receptor

M-N

MAPK : Mitogen-activated protein kinase
MC : Maladie de Crohn
M-CSF : Macrophage colony-stimulating factor
MD2 : Myeloid différenciation-2
MDA : Malondialdéhyde
MDP : Muranyl dipeptide
MG : Masse grasse
MGL : Monoacylglycérol
MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MICT : Entraînement continu d'intensité modérée
MM : Masse maigre
MPO : Myéloperoxydase
MUC2 : Mucine 2
MyD88 : Myéloïde 88
NAFLD : Stéatose hépatique non-alcoolique
NF- κ B : Nuclear factor- κ B
NLRP3 : NOD-like receptor Family Pyrin Domain Containing 3
NOD : Nucleotide-binding oligomerization domain
NOS : Oxyde nitrique synthase
NOX : NAPDH-oxydase
NRF2 : Nuclear factor-like 2

O-P

O₂ : Oxygène
O₂^{°-} : Anion superoxyde
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OXPHOS : Système de phosphorylation oxydative
PAM : Peptide anti-microbien
PAMPs : Motifs moléculaires associés aux pathogènes
PCr : Phosphocréatin
PGC-1 α : Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 α
PL : Phospholipide
PLA2 : Phospholipase A2
PPAR : Peroxisome proliferator-activated receptor
PPR : Pattern recognition receptors
PYY : Peptide YY

Q-R-S-T

RE-HIT : Reduce-Exhaustion-HIT
RH : Rectocolite hémorragique
RNP : Références nutritionnelles pour la population
Rv : Résolvine
RXR : Retinoid X receptor
SDG : Diglucoside secoisolaricirésinol
SIT : Entraînement intermittent de sprint
SNP : Single nucleotide polymorphism
SO : Stress oxydant
SOD : Superoxyde dismutase
SPMs : Specialized pro-resolving mediators
SREBP-1C : Sterol Regulatory Element Binding Protein 1C

U-V-W-X-Y-Z

TAK1 : Transforming growth factor B activated kinase 1
TFF : facteur trèfle
TG : Triglycérides
TGF : Facteur de croissance transformant
TGR : G protein-coupled bile acid receptor
TH : Tour de hanche
TIR : Toll/IL-1 receptor homology
TLR : Toll-like receptor
TNBS : Acide trinitrobenzène sulfonique
TNF- α : Facteur de nécrose tumorale
TT : Tour de taille
UCP-1 : Uncoupling protein-1
VO₂ : Consommation d'oxygène
XO : Xanthine oxydase
ZO-1 : Zonula occludens

**SYNTHESE
BIBLIOGRAPHIQUE**

Tableau 1 : Classification du statut pondéral selon l'indice de masse corporel (IMC)

IMC (kg/m²)	Interprétation (selon l'OMS)
< 16,5	Anorexie ou dénutrition
16,5 à 18,5	Maigreur
18,5 à 25	Corpulence normale
25 à 30	Surpoids
30 à 35	Obésité modérée (Classe 1)
35 à 40	Obésité élevée (Classe 2)
> 40	Obésité morbide ou massive

IMC : Indice de masse corporel; OMS : Organisation mondiale de la santé

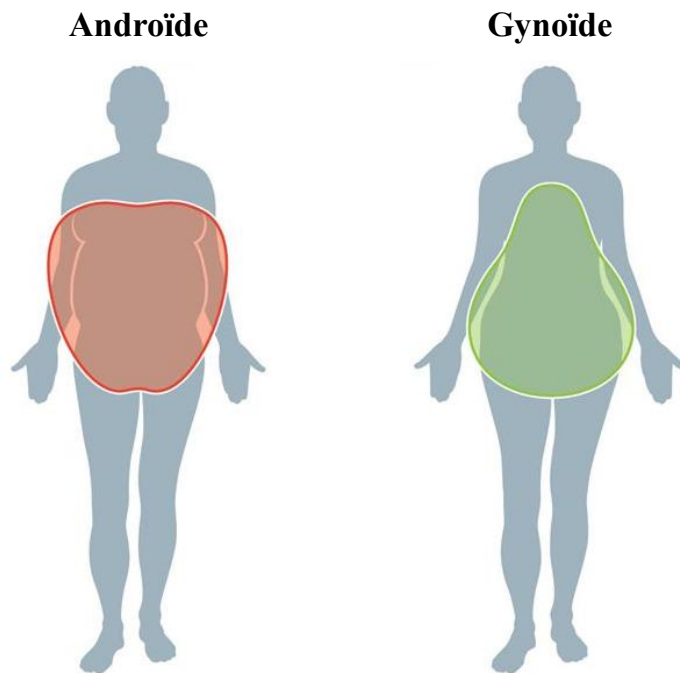


Figure 1 : Dimorphisme de la composition corporelle

Le morphotype androïde ou « pomme » est observé chez les hommes et femmes ménopausées et se caractérise par une prise de masse grasse au niveau (intra-)abdominal. Le morphotype gynoïde ou « poire » est observé principalement chez la femme pré-ménopausée et est caractérisée par une accumulation de la masse grasse sous-cutanée au niveau des fessiers et des membres inférieurs.

I - PATHOLOGIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES : OBESITE ET MALADIE DE CROHN

I - A. Prévalence et étiologie

1 - Obésité

L'organisation mondiale de la santé (World Health Organization, 2003) définit l'obésité comme un excès de masse grasse qui entraîne des conséquences néfastes pour la santé. La prévalence de cette pathologie n'a cessé d'augmenter ces dernières décennies. En 2016, principalement dans les pays développés et en voie de développement, 26% de la population mondiale, soit 1,9 milliard de personnes étaient en surpoids dont 600 millions obèses (World Health Organization, 2016). En France, c'est 47% de la population qui est en situation de surpoids ou d'obésité. Un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques est directement lié à la prise de masse grasse (MG). Cependant, cette pathologie reste multifactorielle et la génétique, l'épigénétique, le statut hormonal, l'environnement incluant le mode de vie et le microbiote intestinal peuvent, directement ou indirectement, intervenir dans le développement du tissu adipeux (Ling & Rönn, 2019; MacLean et al., 2017; Nicolaidis, 2019; Rohde et al., 2019; San-Cristobal et al., 2020). Aujourd'hui, l'obésité est un problème de santé publique majeur dans notre société. L'indice de masse corporelle (IMC) est l'indicateur principal pour classer les différents stades de l'obésité du point de vue clinique (**Tableau 1**). Cet indicateur est toutefois aujourd'hui obsolète car la localisation de la MG conditionne les dysfonctionnements physiologiques dus à l'obésité.

En 1947, Vague fut le premier à décrire les deux morphotypes classiques observés chez les patients obèses (Vague, 1947). Le morphotype androïde ou « pomme » est observé chez les hommes et femmes ménopausées (**Figure 1**). Il se caractérise par une prise de MG principalement au niveau abdominal dont fait partie le tissu adipeux viscéral. L'obésité abdominale (ou centrale) est associée au risque de développement de maladies cardiovasculaires et/ou diabète de type 2 (DT2) indépendamment de la quantité de MG sous-cutanée (Blüher, 2020; Karelis, 2008; Sam, 2018). Une corrélation a également été établie entre le tour de taille, le rapport tour de taille/tour de hanches (TT/TH) et le développement de ces pathologies (de Koning et al., 2007). Contrairement au morphotype androïde, le morphotype

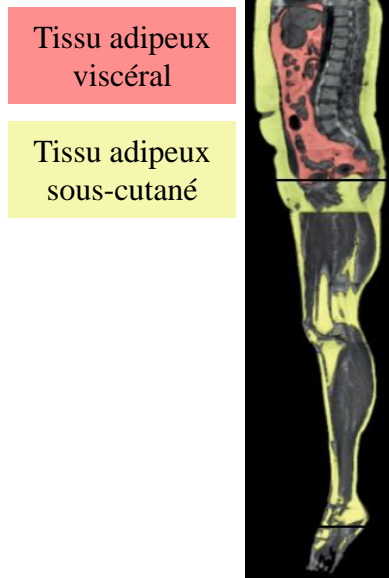


Figure 2 : Répartition de la masse grasse sous-cutanée et viscérale observée par DXA
DXA : « Dual-energy Xray absorptiometry » (adaptée de Stefan et al., 2020).

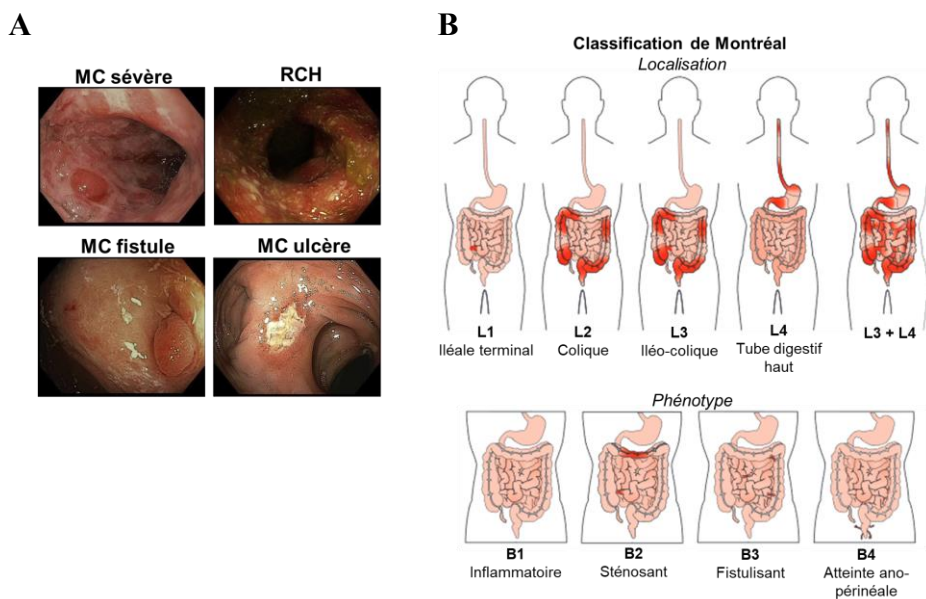


Figure 3 : Lésions, localisations et phénotypes des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

(A) Lésions endoscopiques de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique. Principales lésions et complications chez des patients atteints de maladie de Crohn (MC), comparativement à un patient atteint de rectocolite hémorragique (RCH), observées par clichés endoscopiques. Les lésions continues et granulaires sont caractéristiques de la RCH (d'après Klinger *et al.* 2019).

(B) Localisations et phénotypes de la maladie de Crohn d'après la classification de Montréal. La maladie de Crohn touche préférentiellement l'iléon terminal (L1) et le côlon (L2) dans, respectivement, 45% et 32% des cas. Le phénotype de la maladie est inflammatoire (B1) chez 81% des patients (adaptée de Baumgart *et al.* 2012).

gynoïde ou « poire » est observé principalement chez la femme pré-ménopausée et est caractérisé par une accumulation préférentielle de la MG sous-cutanée au niveau des fessiers et des membres inférieurs. Cette localisation de MG est toutefois protectrice vis-à-vis des risques de développement des pathologies métaboliques liées à l'obésité (Bredella, 2017; Vague, 1996; Wajchenberg, 2000). Les différents tissus adipeux et leurs fonctions seront détaillées dans la partie suivante (Partie I.B). L'excès de MG n'est pas le responsable majoritaire des dysfonctionnements métaboliques, c'est sa répartition qui joue un rôle majeur (Cornier et al., 2011; Sam, 2018). La répartition de la MG reflète également les différences de métabolismes entre les différents sexes (Min et al., 2019; Woods et al., 2003).

Afin de mesurer la MG corporelle totale, plusieurs méthodes ont été mises au point. Les méthodes d'évaluation comme les plis cutanés ou l'impédancemétrie sont plus facilement accessibles au grand public. Cependant, la précision des mesures est limitée. D'autres méthodes, plus précises, permettent de calculer les taux de MG. La méthode de référence est l'absorptiométrie biphotonique à rayons X (« Dual-energy X-ray absorptiometry » ; DXA) (Lemos & Gallagher, 2017) (**Figure 2**). Pour déterminer plus précisément la MG viscérale, la tomodensitométrie (« Computerized tomography scan » ; CT-scan) ou l'imagerie à résonance magnétique (IRM) sont recommandées (Ceniccola et al., 2019; Marra et al., 2019).

2 - Maladie de Crohn

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), au même titre que la rectocolite hémorragique (RCH) et que les colites inclassées. Cette pathologie est caractérisée par une atteinte segmentaire et transmurale de la paroi digestive (Roda et al., 2020). L'iléon et le côlon sont les segments de l'intestin les plus touchés par la MC, même si les autres segments peuvent être atteints (Baumgart & Sandborn, 2012) (**Figure 3**). La MC peut évoluer vers le développement de fistules, abcès intra-abdominaux ou des sténoses (Roda et al., 2020; Torres et al., 2017) (**Figure 3**). Les traitements de la MC, à ce jour, ne sont pas curatifs mais visent à soulager les symptômes, *ie.* cicatriser la muqueuse intestinale et prévenir les rechutes (Sandborn, 2014). Dans 50 à 70% des cas, les patients doivent subir une intervention chirurgicale au cours de leur maladie (Peyrin-Biroulet et al., 2012). Une augmentation du risque de développer des cancers colorectaux est observée chez les patients atteints de MC (Garg et al., 2017).

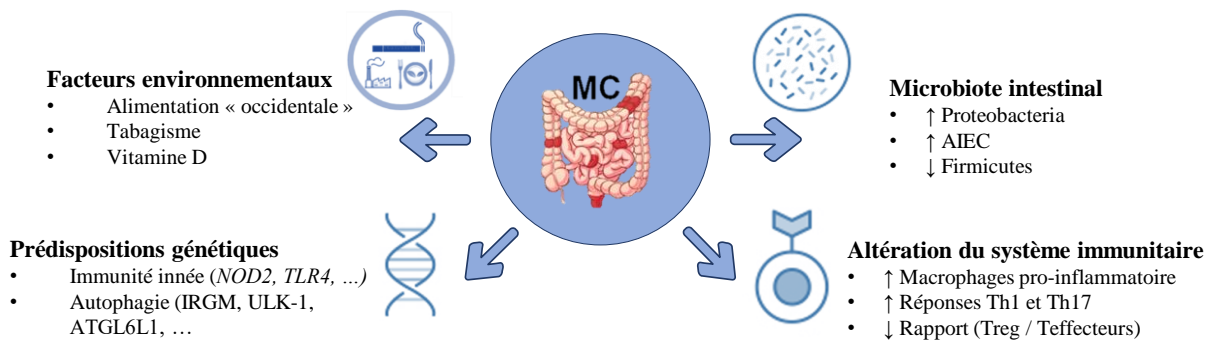


Figure 4 : Etiologie multifactorielle de la maladie de Crohn (MC).

L'hypothèse actuelle retenue serait une dérégulation de la réponse immunitaire intestinale vis-à-vis du microbiote intestinal sous l'influence de facteurs environnementaux (tabagisme, alimentation, carence en vitamine D, pollution, stress,...) chez des individus génétiquement prédisposés. Pour chaque facteur, des exemples sont cités.

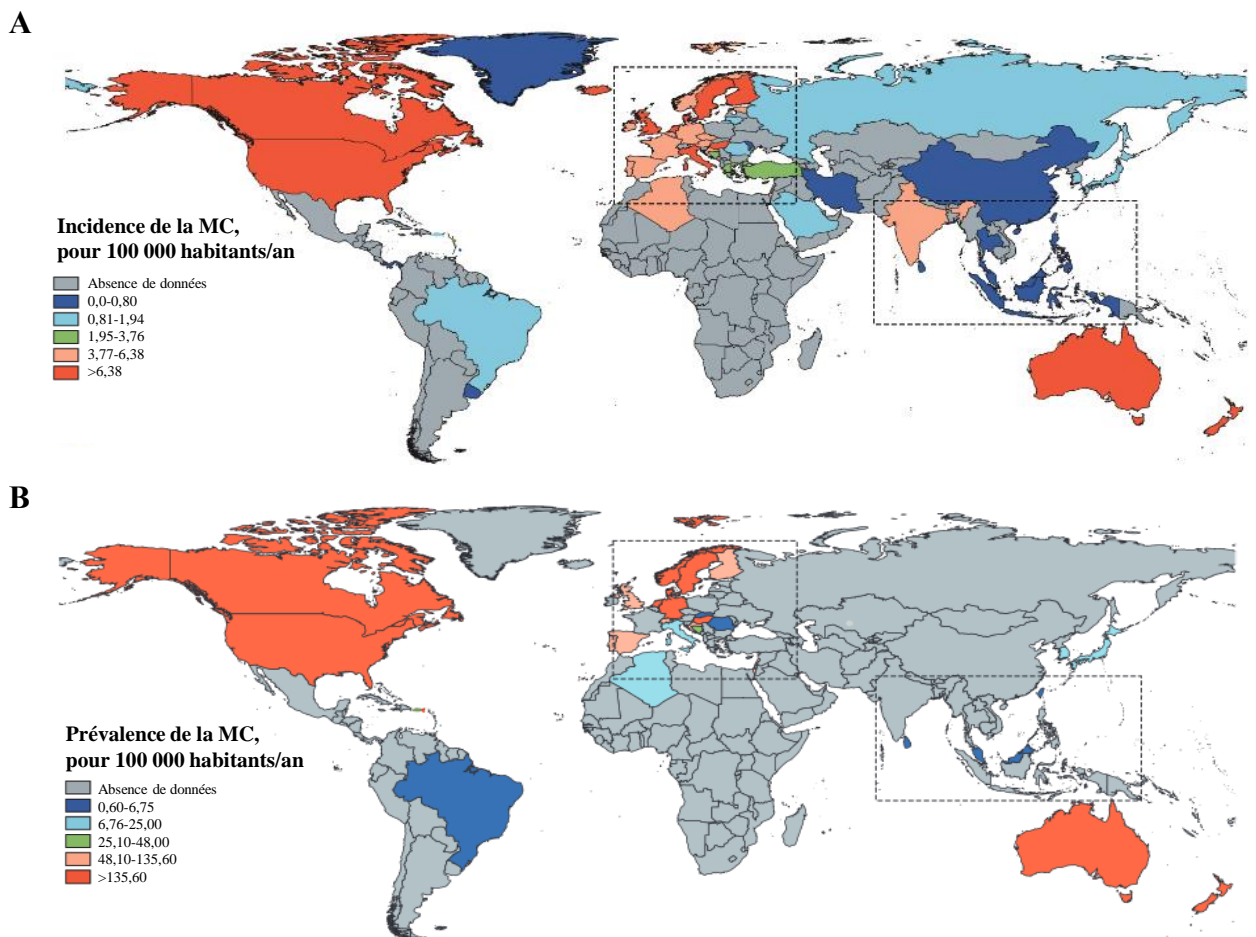


Figure 5 : Incidence et prévalence de la maladie de Crohn (MC) dans le monde entre 1990 et 2016.

(A) Incidence mondiale de la MC. Elle est indiquée en nombre de cas/100 000 habitants/an. L'incidence de la MC est en émergence depuis quelques années dans les pays d'Asie du Sud-Est et d'Europe de l'Est. **(B) Prévalence mondiale de la MC.** Elle est indiquée en nombre de cas/100 000 habitants/an. La prévalence de la MC est supérieure en Europe et Amérique du Nord. Depuis quelques années, elle est également en émergence dans les pays d'Asie du Sud-Est (adaptée de Ng. *et al.* 2017).

L'incidence et la prévalence de la MC ont fortement augmenté depuis les années 1950, et cela principalement dans les pays industrialisés. La MC est une pathologie à étiologie multifactorielle. Des prédispositions génétiques, l'altération du système immunitaire, le microbiote intestinal mais aussi des facteurs environnementaux jouent un rôle dans cette MICI (**Figure 4**). La répartition de la maladie dans le monde est inégale et dépend aussi de la région géographique, de l'environnement, des populations migrantes et du groupe ethnique (Gajendran et al., 2018). Dans les pays développés, la prévalence de la MC est supérieure par rapport à celle des pays en voie de développement. Il en est de même pour les zones urbaines comparativement aux zones rurales. En France, l'incidence est évaluée à 8,2/100 000 habitants par an, d'après le registre français EPIMAD (registre qui recense les individus atteints de MICI dans le Nord-Ouest de la France). Il y a 30 ans, l'incidence en France était évaluée à 5,1/100 000 habitants par an. La prévalence de la MC entre 1990 et 2016 était supérieure en Europe (322 cas pour 100 000 habitants) et en Amérique du Nord (Canada : 319 cas pour 100 000 habitants et Etats-Unis : 214 cas pour 100 000 habitants) comparée au reste du monde (**Figure 5**). Depuis quelques années, une augmentation de l'incidence de la MC est observée dans les pays en voie de développement, notamment en Afrique, en Asie et en Amérique du Sud (Roda et al., 2020; Torres et al., 2017). La maladie peut se déclarer à tout âge, avec une légère prédominance chez les femmes, même si deux pics d'incidence ont été décrits, le premier entre 20 et 30 ans et le deuxième vers 50 et 60 ans (Torres et al., 2017) avec des facteurs étiologiques potentiellement différents.

Les signes cliniques des MICI et plus précisément de la MC sont hétérogènes et peu spécifiques. Ils dépendent de la localisation et du phénotype de la MC ainsi que de la sévérité de l'inflammation. Ils évoluent en général par poussées d'intensité variable, entrecoupées de phases de rémission plus ou moins complètes et plus ou moins longues. Les symptômes les plus communs sont une diarrhée chronique, des douleurs abdominales de localisation variable ou des signes généraux tels qu'un amaigrissement involontaire, une fatigue ou de la fièvre. Les patients ayant une atteinte colique, les rectorragies ou une diarrhée glairo-sanglante sont des symptômes possibles. Pour 43% des patients atteints de MC, des manifestations extradigestives sont présentes et peuvent affecter l'ensemble des systèmes de l'organisme mais des atteintes articulaires et cutanées sont aussi fréquemment observées (Roda et al., 2020). De plus, chez les patients atteints de MC, une expansion du tissu adipeux viscéral autour de l'intestin, appelé « Creeping fat » a été décrit par Crohn (Crohn et al., 2000). Ce tissu adipeux est reconnu comme

Tableau 2: Comparaison de l'implication du tissu adipeux sous-cutané et viscéral dans les mécanismes inflammatoires et métaboliques.

INFLAMMATION	Prolifération bactérienne de l'intestin grêle	Tav > Tasc
	Vascularisation et innervation / VEGF	Tav > Tasc
	Angiotensinogène	Tav > Tasc
	Production macrophages, CD68 et CD163	Tav > Tasc
	Production TNF- α	Tav = Tasc Tav > TAsc
	Production omentine et résistine	Tav > Tasc
	Production IL-6 et IL-8, 11 β -HSD type 1, PAI-1	Tav > Tasc
	Activation PPAR- γ	Tav > Tasc
	Production d'IL-6 et TNF- α induit par LPS	Tav < TAsc
	Adiponectine et Leptine (Expression et protéines)	Tav < TAsc
VOIE LIPOLYTIQUE	Lipases hormono-sensible (Activité et protéines)	Tav < TAsc
	Lipolyse basale (libération de glycérol)	Tav < TAsc
	Lipolyse induite par stimulation récepteur β -adrénergiques	Tav > Tasc
	Nombre de récepteurs β 1,2-adrénergiques	Tav > Tasc
	Réponse lipolytique induite par les catécholamines	Tav > Tasc
	Anti-lipolyse induite par la stimulation des récepteurs α 2-adrénergiques	Tav < TAsc
	FABP-4	Tav < TAsc
	Sécrétion des AGL induit par stimulation du LPS	Tav < TAsc
VOIES ANTI-LIPOLYTIQUES	Action anti-lipolytique de l'insuline	Tav < TAsc
	IRS-1 (Expression et protéine)	Tav < TAsc
	Tyrosine de phosphorylation d'IRS-1 par l'insuline	Tav < TAsc
	Activation de la voie PI3-kinase induite par l'insuline	Tav < TAsc
LIPOGENESE ET CAPTAGE AGs ET GLUCOSE	Lipoprotéine lipase	Tav < TAsc
	Captage des AG par les adipocytes et pré-adipocytes	Tav < TAsc
	Récepteur aux oestrogènes	Tav < TAsc

D'après Fialho et al., 2016; Harman-Boehm et al., 2007; Lafontan, 2013; Schäffler et al., 2005; Vatier et al., 2012. 11 β -HSD : 11 β -Hydroxystéroïde déshydrogénase 1 ; AGL: Acide gras libre ; CD: Cluster Differentiation ; FABP-4: FABP4 fatty acid binding protein 4 ; IL: Interleukine ; IRS-1: Insulin receptor substrate 1 ; LPS: Lipopolysaccharide ; PAI-1: Plasminogen Activator Inhibitor 1 ; PPAR- γ : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ; TAsc : Tissu adipeux sous-cutané ; Tav : Tissu adipeux viscéral; TNF- α : Tumor Necrosis Factor α ; VEGF: Vascular endothelial growth factor.

une caractéristique de la MC et est associé à un risque plus élevé d'iléocoliectomie (Connelly et al., 2014; Serena et al., 2017) ainsi qu'à une augmentation des complications post-opératoires à 30 jours (Ding et al., 2016).

I - B. Influence du tissu adipeux dans les pathologies inflammatoires chroniques

1 - Les tissus adipeux

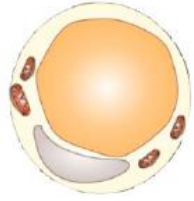
1. Le tissu adipeux blanc

Après avoir longtemps été considéré comme un simple organe de stockage des lipides en excès et de leur libération en fonction des besoins, le tissu adipeux blanc est un organe ayant des fonctions endo-, auto- et paracrines. Il sécrète des adipokines (leptine, adiponectine, résistine,...), des cytokines mais aussi des chimiokines. Les adipocytes, constituants majoritaires du tissu adipeux, libèrent aussi des acides gras non estérifiés (AGNE) qui jouent un rôle indispensable pour l'organisme. Le tissu adipeux, outre les adipocytes, est constitué d'une fraction stroma-vasculaire composée de cellules sanguines, de cellules endothéliales et de macrophages (Rondini & Granneman, 2020; Russo & Lumeng, 2018; Vijay et al., 2020). Le volume des gouttelettes lipidiques, composées de triglycérides, principal déterminant de la taille des adipocytes, est directement lié à la lipolyse. Les adipocytes blancs sont au cœur du métabolisme lors des repas mais aussi au cours du jeûne en contrôlant les taux de mobilisation des acides gras stockés et l'élimination de l'excès d'énergie absorbée par l'apport alimentaire. Le tissu adipeux blanc est divisé en plusieurs tissus adipeux : sous-cutané et viscéral. Ces deux tissus adipeux sont différents, tout d'abord dû à leur localisation dans l'organisme mais ils présentent surtout des caractéristiques spécifiques et ont un impact différent sur le métabolisme (Després & Lemieux, 2006; Min et al., 2019) (**Tableau 2**).

a - Le tissu adipeux sous-cutané

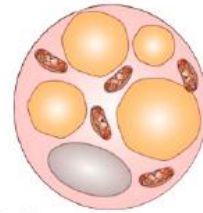
Le tissu adipeux sous-cutané se situe juste en dessous de la peau, et constitue environ 80-90% de la MG totale chez l'Homme (Arner, 1997; Wajchenberg, 2000). Le tissu adipeux sous-cutané a une grande capacité de stockage qui peut être expliqué par plusieurs mécanismes (Tchernof et al., 2006). Il présente une sensibilité au stimulus anti-lipolytique (récepteur α -adrénergique) et une insensibilité relative au stimulus lipolytique (récepteur β -adrénergique). La lipoprotéine lipase (LPL) a une activité importante dans ce tissu adipeux. La capacité de

Tissu adipeux blanc



Adipocyte blanc
Stockage/Libération d'énergie

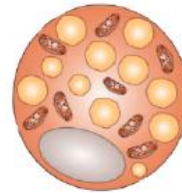
Tissu adipeux beige



Adipocyte beige
Thermogenèse/ organe endocrine



Tissu adipeux brun



Adipocyte beige
Oxydation lipidique/Thermogenèse

Figure 6 : Conversion entre les différents adipocytes.

Les flèches jaunes indiquent des transdifférenciations entre les tissus adipeux blanc et beige ainsi qu'entre les tissus adipeux brun et beige (adaptée de Zorena et al., 2020).

stockage de ce tissu adipeux est aussi expliquée par la grande taille des adipocytes et leur capacité d'hypertrophie ainsi que leur capacité élevée de prolifération et de différenciation, tout cela conjugué à une résistance à l'apoptose (Chouchani & Kajimura, 2019; Longo et al., 2019).

b - Le tissu adipeux viscéral

Le tissu adipeux viscéral est composé du tissu adipeux omental, mésentérique, péri-rénal chez l'humain. Chez les rongeurs s'ajoute le tissu adipeux périgonadal ou aussi appelé épидидymal. Le tissu adipeux viscéral est défini comme le dépôt graisseux localisé autour des organes. Le tissu adipeux omental est drainé par la veine porte directement au foie tandis que le tissu adipeux péri-rénal est drainé via la veine cave inférieure et supérieure (Item & Konrad, 2012). Le tissu adipeux mésentérique est lui drainé par les deux voies. Le tissu adipeux viscéral possède une plus grande proportion de récepteurs transmembranaires β -adrénergiques, ce qui lui confère une sensibilité supérieure aux catécholamines comparativement au tissu adipeux sous-cutané (Tchernof et al., 2006). L'activité lipolytique qui en résulte provoque une libération d'AGNE importante.

2. Le tissu adipeux brun

Le tissu adipeux brun est présent chez l'adulte au niveau inter-scapulaire, axillaire, paravertébrale et au niveau des sites péri-rénaux. Sa quantité et son activité diminuent avec l'âge (Zoico et al., 2019) mais il ne disparaît pas, contrairement à ce que les scientifiques avaient longtemps avancé. Il est principalement caractérisé par la présence du marqueur UCP-1 (« mitochondrial Uncoupling Protein »), contrairement au tissu adipeux blanc, ce qui lui permet d'être facilement identifié (Chouchani et al., 2019; Golozoubova et al., 2006; Nicholls et al., 1978). Il présente aussi de nombreuses mitochondries et une importante vascularisation et innervation. UCP-1 permet la production de chaleur, en permettant le passage de protons de l'espace intermembranaire vers la matrice, découplant ainsi la chaîne respiratoire de la production d'ATP. Ceci provoque un emballement de l'oxydation des substrats dans la mitochondrie, et donc des AGNE provenant de la lipolyse, ce qui mène à une production de chaleur sans le mécanisme de frissons (Li et al., 2019; Nedergaard & Cannon, 2018; Nicholls et al., 1978) (**Figure 6**). Van Marken Lichtenbelt et collaborateurs ont montré que le tissu adipeux brun pouvait contribuer à 5% du métabolisme basal lorsqu'il était totalement activé (van Marken Lichtenbelt et al., 2009). Tout cela lui confère un rôle anti-obésité (Srivastava & Veech, 2019). En effet, une corrélation négative entre le tissu adipeux brun et l'obésité (Cypess

Tableau 3 : Rôle d'adipokines en situation saine et pathologiques.

Adipokine	Fonction
Adiponectine	Améliorer la sensibilité à l'insuline, anti-diabétique, anti-athérogénique et anti-inflammatoire
Adipsine	Active la voie alternative du complément
Angiopietin-like protéine 8	Favorise la prolifération des cellules pancréatiques β et améliore la tolérance au glucose
Apeline	Inhibe la sécrétion d'insuline
BMP-4	Régule la prolifération et différenciation des cellules précurseurs des adipocytes
BMP-7	Stimule l'adipogenèse du tissu adipeux brun, diminue la prise alimentaire et augmente la dépense énergétique
Cathepsines S, L et K	Régule le métabolisme du glucose et la masse du tissu adipeux
Chémérine	Protéine chémoattractante, régule l'adipogenèse
Clusterine	Stimule la progression tumorale et l'angiogenèse
DPP-4	Dégrade GIP et GLP-1, inhibiteurs utilisés dans les études cliniques sur le DT2
FABP-4	Associé avec l'augmentation du risque de DT2 et l'altération de la contractilité du myocarde
Fetuline-A	Reflète le contenu lipidique hépatique, est associé à l'inflammation induite par les lipides et la résistance à l'insuline et favorise la progression du cancer
FGF21	Stimule l'absorption du glucose dans les adipocytes, augmente la thermogenèse, la dépense énergétique et améliore le métabolisme du glucose et des lipides
Gremlin-1	Inhibe BMP-4 et BMP-7
IL-1β	Pro-inflammatoire
IL-6	Pro-inflammatoire
Leptine	Signal de satiété, régule l'appétit, la prise alimentaire, l'activité locomotrice, la dépense énergétique et les processus de fertilité
Lipocaline-2	Lié à la résistance à l'insuline et l'inflammation
MCP-1	Protéine chémoattractante et lié à l'inflammation du tissu adipeux
Nestafine-1	Effet insulino-trope glucose-dépendant direct sur les cellules β
Omentine	Anti-inflammatoire et diminue la résistance à l'insuline
Progranuline	Protéine chémoattractante, augmentation dans les pathologies neurodégénératives et dans l'inflammation du tissu adipeux
RBP-4	Lié à la résistance à l'insuline, la distribution du tissu adipeux viscéral et la dyslipidémie
Résistine	Lié à l'obésité, la résistance à l'insuline et l'inflammation
TGFβ	Régule la prolifération cellulaire, la différenciation et l'apoptose
TIMP1	Diminue l'adipogenèse et altère la tolérance au glucose
TNF-α	Pro-inflammatoire
Vaspine	Inhibiteur de la sérine protéase, diminue la prise alimentaire et améliore l'hyperglycémie
VGEF	Stimule l'angiogenèse dans le tissu adipeux
Vistafine/PBEF/Nampt	La biosynthèse du NAD systémique médié par Nampt est essentiel pour la fonction des cellules β
Wnt1 induit par voie de signalisation de la protéine 1	Régule l'adipogenèse et l'inflammation du tissu adipeux

BMP : Protéine morphogénique osseuse; DPP : Dipeptidyl peptidase; DT2 : Diabète de type 2; FGF21 : Facteur de croissance des fibroblastes 21; GIP : Peptide insulino-trope dépendant du glucose; GLP-1 : Glucagon-like peptide 1; IL : Interleukine; MCP : Monocyte chemoattractant 1; RBP : Retinol-binding protein; TGF : Facteur de croissance transformant; TIMP1 : inhibiteur de métallopeptidase; TNF- α : Facteur de nécrose tumorale- α ; VGEF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

et al., 2009; Liu, Wang, You, et al., 2015; Wang et al., 2015) ainsi que la MG viscérale (Saito et al., 2009; Wang et al., 2015) ont été mises en évidence par plusieurs études.

3. Le tissu adipeux beige

En 2012, il a été découvert un tissu adipeux intermédiaire appelé tissu adipeux beige (Wu et al., 2012) (**Figure 6**). Il possède des caractéristiques similaires au tissu adipeux brun mais ne dérive pas du même précurseur. Le brunissement du tissu adipeux est principalement observé dans le tissu adipeux sous-cutané (Vitali et al., 2012; Wang & Seale, 2016). Il est sous l'influence de certains facteurs comme l'irisine, les peptides natriurétiques, FG21 (« Fibroblast growth factor 21 ») et IL-6 (« Interleukine 6 ») (Harms & Seale, 2013; Sanchez-Delgado et al., 2015). La modulation de ce tissu adipeux comme visée thérapeutique a été étudiée, via l'activité physique par exemple (Aldiss et al., 2020; Phillips, 2019; Sanchez-Delgado et al., 2015; Srivastava & Veech, 2019; Tsiloulis et al., 2018) ou même via la nutrition avec l'activation de voies de signalisation qui active l'effet thermogénique des aliments (Okla et al., 2017; Saito et al., 2020). Cependant cet effet thermogénique est réversible (Rosenwald et al., 2013).

4. Le tissu adipeux et la production d'adipokines

A la fin du 20^{ème} siècle, l'intérêt en recherche pour le tissu adipeux est devenu croissant à la suite de l'augmentation préoccupante de la prévalence de l'obésité dans le monde (OMS, 2007). La première adipokine découverte fut la leptine (Grewal et al., 2019; Landecho et al., 2019). Depuis, un grand nombre de substances sécrétées par le tissu adipeux ont été découvertes et décrites, ainsi que leur impact métabolique et leurs contributions aux nouvelles pathologies de notre civilisation (Bilski et al., 2019; Buechler et al., 2019; Grewal et al., 2019; Kahn et al., 2019; Kong et al., 2019; Martinez-Huenchullan et al., 2020). Ces substances, incluant la leptine mais aussi l'adiponectine, la résistine, la vistafine, la chémérine ou autres, ont des fonctions auto-, para- et endocrine (Estienne et al., 2019) (**Tableau 3**). Toutes ces substances contrôlent le métabolisme énergétique, lipidique et glucidique et peuvent moduler l'activité du système immunitaire (Fang & Judd, 2018; Grewal et al., 2019; Helfer & Wu, 2018; H.-K. Park & Ahima, 2015). Le tissu adipeux, dans des quantités physiologiques normales, aide l'organisme à maintenir l'homéostasie. Au contraire, dans une situation pathologique, les fonctions du tissu adipeux sont altérées (Bilski et al., 2019; Francisco et al., 2019; Xue et al., 2019). Il en résulte la dérégulation des mécanismes internes de stabilité ainsi que l'activation de processus conduisant au développement de plusieurs désordres métaboliques tels qu'une inflammation

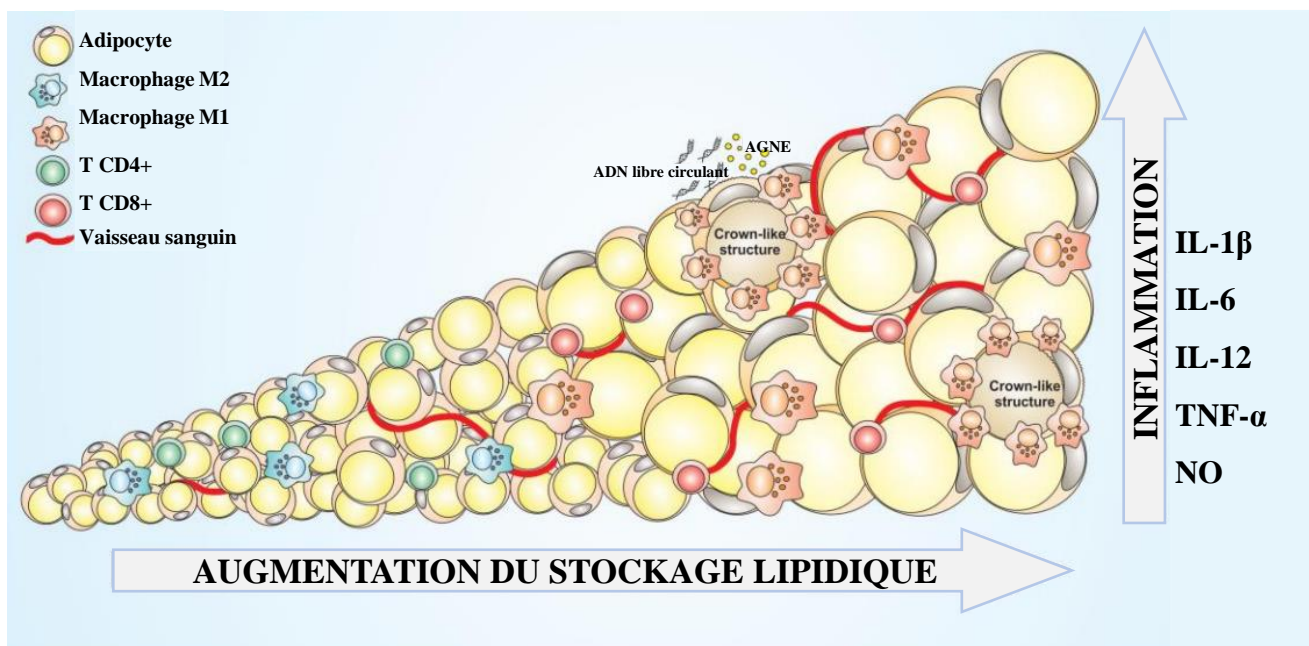


Figure 7 : L'augmentation du stockage lipidique peut favoriser l'inflammation.

Le déséquilibre de la réserve énergétique dans les cellules lipidiques conduisant à l'obésité est capable de médier l'inflammation tissulaire. L'hypertrophie et l'hyperplasie du tissu adipeux peuvent induire une augmentation de la vascularisation facilitant le recrutement des cellules immunitaires. A cause de la sécrétion dérégulée dans les tissus adipeux de divers médiateurs inflammatoires en contexte d'obésité, une augmentation de la polarisation des cellules immunitaires vers leur profil pro-inflammatoire est observée. Le nombre de macrophages recrutés dans le tissu adipeux augmente en parallèle de la polarisation des macrophages M1. Une fois polarisés, les macrophages sont capables de former une structure en forme de couronne (« Crown-like structure » en anglais) autour des adipocytes dans le processus de dégénération, induisant leur mort et la libération des composants cytoplasmiques dans l'environnement extra-cellulaire, qui va conduire à l'inflammation tissulaire, où plus de macrophages seront recrutés et polarisés. La libération d'ADN libre circulant par les adipocytes nécrotiques augmentent aussi le recrutement de macrophages, qui peuvent ensuite être polarisés. De plus, la libération des acides gras non estérifiés (AGNE) pourrait favoriser le développement de pathologies métaboliques. Contrairement aux tissus sains, où le nombre de macrophage M2 et de cellules T CD4+ est majoritaire pour maintenir l'homéostasie tissulaire, le tissu adipeux chez le sujet obèse présente une augmentation des cellules T CD8+, favorisant les processus inflammatoires (adaptée de Corrêa et al., 2019).

IL : Interleukine; NO : Oxyde nitrique.

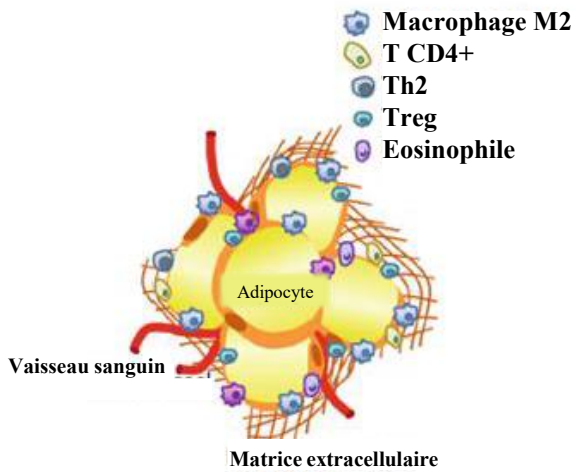
chronique de bas grade mais aussi une résistance à l'insuline, une perturbation du profil lipidique voire un diabète de type 2 (DT2) (Biscetti et al., 2020).

2 - Profil métabolique dans les pathologies inflammatoires chroniques

1. Profil métabolique dans le contexte de l'obésité

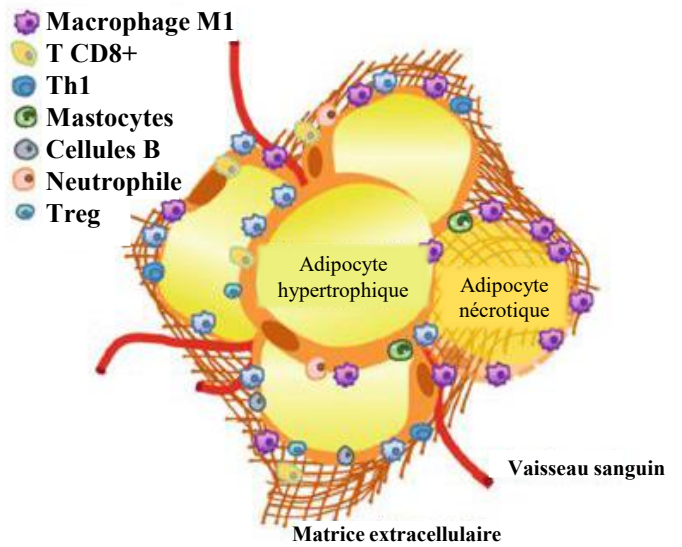
a - Aspects inflammatoires et métaboliques du tissu adipeux viscéral

L'obésité est une pathologie qui favorise le développement d'une inflammation chronique de bas grade. Le déclenchement de cette inflammation est toujours inconnu mais l'excès de tissu adipeux et l'hypertrophie adipocytaire mènent à l'augmentation de sécrétion de cytokines et chimiokines pro-inflammatoires par l'infiltration et l'activation de macrophages et autres cellules immunitaires (Burhans et al., 2018; Kojta et al., 2020; Pham & Park, 2020; Zatterale et al., 2019). Danforth, Després et Lemieux ont émis l'hypothèse que lorsque le tissu adipeux sous-cutané a une incapacité à s'étendre, probablement due à une altération de l'adipogenèse et une restriction de l'hyperplasie, cela va engendrer une augmentation de dépôt ectopique de MG autour des organes, tels que le foie, le muscle et le cœur, et augmenter le risque de développer des problèmes cardiovasculaires (Danforth, 2000; Després & Lemieux, 2006) (**Figure 7**). Le tissu adipeux viscéral est corrélé avec cette augmentation de dépôts ectopiques lipidiques autour des organes et va aussi contribuer au développement des pathologies cardiométaboliques et la dérégulation de la sécrétion des adipokines, cytokines et de la libération des AGNE dans la circulation sanguine (Karlsson et al., 2019; Neeland et al., 2019; Rosen & Spiegelman, 2014; Tchernof & Després, 2013). Les AGNE, par leur incapacité à être utilisés, vont de même contribuer à tous ces désordres métaboliques. L'insulino-résistance va résulter de l'accumulation de diacylglycérol, d'acyl-CoA à longues chaînes et de céramides, appelés aussi lipides intra-myocellulaires (IMCL), qui vont altérer la voie de l'insuline. Ils activent la protéine kinase B qui va phosphoryler le site sérine/théronine de IRS-1 (« Insulin receptor substrate-1 »). La translocation des transporteurs de glucose (GLUT4) devient défectueuse, participant alors à une consommation limitée de glucose par le muscle. En parallèle, les AGNE, provenant du tissu adipeux viscéral très vascularisé, vont être transportés par la veine porte dans le foie (Cornier et al., 2011; Nielsen et al., 2004, 2014). Les lipides intra-hépatiques (IKL) provoquent une diminution de la sécrétion et une dégradation de l'insuline couplée à une production accrue de glucose et une hypertriglycéridémie (Cornier et al., 2011).



Sain

Sensibilité à l'insuline dans le tissu adipeux avec des fonctions métaboliques normales



Obésité

Résistant à l'insuline dans le tissu adipeux avec dysfonctions métaboliques

Figure 8 : Caractéristiques des tissus adipeux chez des sujets minces ou obèses.

Le tissu adipeux de personnes minces possède des cellules Th2 ou des macrophages M2 qui lui confère un profil anti-inflammatoire contrairement au tissu adipeux de sujets obèses qui est caractérisé par une hypertrophie des adipocytes et augmentation du nombre de macrophages M1 pro-inflammatoires (adaptée de Kumari et al., 2018).

Les IMCL et IKL participent à l'installation des désordres métaboliques tels que le syndrome métabolique et le développement du DT2. Le syndrome métabolique est complexe et a été défini par différentes organisations. Le regroupement des facteurs de risque (l'hyperinsulinémie, l'hypercholestérolémie, l'hypertension, l'hyperglycémie et l'obésité androïde) qui le définissent est dans une certaine mesure, couramment associé aux modes de vies sédentaires. Il existe une forte relation entre le syndrome métabolique et le DT2. En effet, le syndrome métabolique engendre une diminution de la tolérance au glucose ainsi qu'une résistance à l'insuline. Les AGNE peuvent aussi se fixer sur les récepteurs TLR4 (« Toll-like receptor 4 ») activant la voie NF- κ B (« Nuclear factor- κ B ») favorisant la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires (Kojta et al., 2020; Rogero & Calder, 2018; Zatterale et al., 2019).

L'hypertrophie adipocytaire va conduire à une hypoxie du tissu adipeux car les vaisseaux sanguins se retrouve en nombre insuffisant vis-à-vis de l'augmentation de la demande en dioxygène (O₂). Cette demande d'O₂, régulée par l'activité de l'adénine nucléotide translocase-2 (ANT-2) (Seo et al., 2019), va augmenter la sécrétion de HIF1- α (« hypoxia-inducible factor 1 ») et va favoriser l'inflammation du tissu adipeux blanc (Halberg et al., 2009). L'hypoxie est aussi responsable de la sécrétion de HIF2- α impliqué dans l'angiogenèse (Garcia-martin 2015). L'hypertrophie va engendrer une augmentation de la mort des adipocytes (Cinti et al., 2005), ce qui va provoquer le recrutement des macrophages, formant des structures en forme de couronnes (« Crown-like structure » ; CLS) (**Figure 8**). Dans un contexte d'obésité, le nombre de macrophages peut augmenter de 40%, mais ce n'est pas seulement le nombre mais aussi le phénotype inflammatoire des macrophages qui varie. Les CLS sont aussi présents dans le tissu adipeux sous-cutané mais en moindre quantité que dans le tissu adipeux viscéral, ce qui le rend beaucoup plus nocif. Chez un sujet sain, la prévalence des macrophages M2, avec des propriétés anti-inflammatoires, est majoritaire. Chez le sujet obèse, il y a un « switch » phénotypique et ce sont les macrophages M1 qui possèdent des caractéristiques pro-inflammatoires (IL-6, IL-1 β , IL-12, IL-23 et TNF- α), qui deviennent majoritaires dans le tissu adipeux (Boulenouar et al., 2017; Castoldi et al., 2015; Catrysse & van Loo, 2018; Russo & Lumeng, 2018). Ces macrophages vont sécréter des cytokines pro-inflammatoires qui vont favoriser une inflammation locale et systémique ainsi qu'une résistance à l'insuline systémique (Lumeng et al., 2007; Russo & Lumeng, 2018). La réponse inflammatoire à la sécrétion de ces cytokines va converger vers l'activation des voies de signalisation JNK et NF- κ B (Nakatani et al., 2004; Tourniaire et al., 2013; Yung & Giacca, 2020) qui va conduire à un recrutement de

macrophages, mais aussi des leucocytes dans le tissu adipeux. La forte prévalence de CLS est corrélée à l'inflammation dans le tissu adipeux et les désordres métaboliques de l'obésité (Aouadi et al., 2013). La chronicité de cette inflammation et de cette pathologie est principalement due à la boucle d'amplification de l'inflammation liée à tous ces mécanismes, conséquence directe de l'hyperplasie et de l'hypertrophie adipocytaire.

b - Déséquilibre de la balance pro/anti-oxydant en contexte d'obésité

Le concept de stress oxydant (SO) est décrit pour la première fois en 1985 par Sies comme une perturbation de la balance pro/anti-oxydante en faveur des espèces oxydantes entraînant des dommages pour l'organisme (Sies, 2015). Les espèces oxydantes sont impliquées dans l'étiologie de diverses pathologies chroniques mais n'ont pas qu'un effet néfaste sur l'organisme. La réduction imparfaite de l'O₂ va donner naissance à la production continue d'une famille de molécules appelée « espèces réactives dérivées de l'O₂ » ou ERO (Dickinson & Chang, 2011). Ces espèces peuvent aussi dériver de l'azote (appelées alors ERN). Ces molécules interagissent avec des molécules cibles comme les protéines, les lipides et l'ADN et génèrent des dommages oxydants menaçant l'intégrité de l'organisme. A l'état physiologique, les ERO et ERN sont maintenus à faibles taux grâce au système de défense appelé « anti-oxydant » (AO). Ils peuvent intervenir dans des voies de signalisation, dans la régulation de l'expression de facteurs de transcription et l'expression de certains gènes sans effets néfastes sur l'organisme. La signalisation « redox » a un rôle essentiel dans la survie, la prolifération ou la protection cellulaire. Les ERO oxydent les cystéines et jouent un rôle de modulation au sein de processus biologiques. Parmi les protéines oxydées par les ERO et notamment le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), se trouvent des facteurs de transcription tel que le NRF2 (« Nuclear Factor-like-2 »). L'équilibre de la balance pro/anti-oxydant peut être rompu par des facteurs exogènes et/ou endogènes. Le principal précurseur endogène des ERO est l'anion superoxyde (O₂^{°-}) qui provient principalement de la mitochondrie et de différentes enzymes telles que la xanthine oxydase (XO), la NADPH-oxydase (NADPHox ou NOX), les oxydes nitriques-synthases (NOS), les lipoxygénases, la cyclo-oxygénase ainsi que les enzymes du réticulum endoplasmique (cytochrome P450) (Cai & Harrison, 2000). Le système de défense AO peut être de nature exogène, apporté par l'alimentation, ou endogène. Les AO comprennent des enzymes telles que le glutathion peroxydase (GPX), la catalase (CAT), la superoxyde dismutase (SOD), mais aussi des « scavengers » lipo- ou hydrosolubles tels que la vitamine C, la vitamine

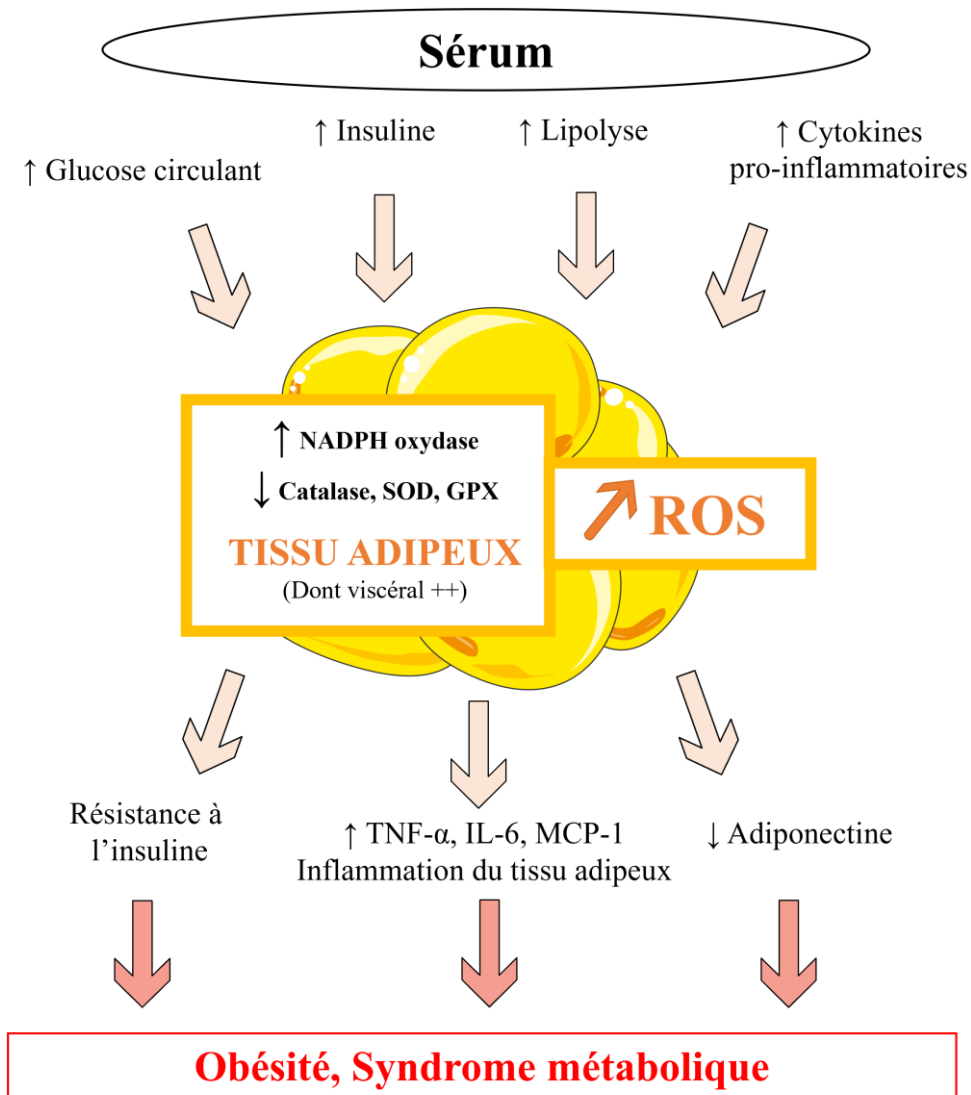


Figure 9 : Facteurs contribuant à l'augmentation des espèces réactives de l'oxygène (ROS) dans les adipocytes et liés à la résistance à l'insuline, l'inflammation du tissu adipeux et la diminution de l'adiponectine (adaptée de Matsuda et al., 2013).

NADPH oxydase : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydase; SOD : Superoxyde dismutase; GPX : Glutathion peroxydase; ROS : Espèces réactives de l'oxygène; TNF- α : Facteur de nécrose tumorale alpha; IL-6 : Interleukine-6; MCP-1 : monocyte chemo-attractant protéine 1.

E, les caroténoïdes, l'acide urique, ou même la bilirubine. Ils ont pour objectif de piéger les ERO en bloquant la peroxydation lipidique. Les études montrent que les AO endogènes ont des fonctions importantes dans la signalisation cellulaire (Sobotta et al., 2015).

Le SO aurait un rôle dans les mécanismes à l'origine de l'obésité (Asmat et al., 2016; Daenen et al., 2019; Marseglia et al., 2014) (**Figure 9**). Il s'associerait et/ou favoriserait la résistance à l'insuline et l'inflammation (Biswas, 2016; Daenen et al., 2019). L'obésité est caractérisée par un SO accru (Brownlee, 2001; Furukawa et al., 2004; Himmelfarb, 2004). La première étude qui a évalué le SO chez des patients obèses a montré des niveaux supérieurs de TBARs (substances réactives à l'acide thiobarbiturique) plasmatiques et de MDA (malondialdéhyde) dans les lipoprotéines comparativement à des patients non-obèses (Van Gaal et al., 1998). De nombreuses études ont confirmé ce résultat et montré une augmentation du SO systémique chez les sujets obèses (Olusi, 2002) et une diminution des activités des enzymes AO (SOD et GPX). L'obésité de type androïde est considérée comme un facteur de risque indépendant de survenue d'un SO systémique (Keaney et al., 2003). L'obésité gynoïde est associée à un SO plus faible que pour l'obésité androïde. L'inflammation qui caractérise l'obésité (Stolarczyk, 2017) se traduit par une augmentation des cytokines pro-inflammatoires circulantes et tissulaires. Elles induisent l'augmentation de la CRP qui libérée par le foie entrainerait la production d'ERO (Park et al., 2005) et une augmentation du SO (Park et al., 2005; Suzuki et al., 2003). Le TNF- α (« Facteur de nécrose tumorale ») pourrait être lui-même considéré comme un agent pro-oxydant. Il stimule l'expression des molécules d'adhésion et donc la transformation des monocytes en macrophages (Dobrian et al., 2000), qui une fois activés vont produire des ERO via NOX et la myéloperoxydase (MPO). Le TNF- α active aussi la voie NF- κ B connue pour favoriser l'inflammation et donc l'augmentation du SO (Fulop et al., 2006). Le lien entre inflammation et SO semble inéluctable. Le TNF- α jouerait aussi un rôle dans la résistance à l'insuline renforçant son rôle dans le SO. L'inflammation chronique de bas grade participe aussi au développement de la résistance à l'insuline. Le SO pourrait lui aussi être à l'origine de l'inflammation et de la résistance à l'insuline. En effet, sur des modèles *in vitro* d'adipocytes et myocytes, la production de ERO augmente la résistance à l'insuline, à l'inverse l'ajout d'un anti-oxydant (SOD ou CAT) restaure la sensibilité à l'insuline (Houstis et al., 2006; Maddux et al., 2001). Le niveau élevé d'ERO favoriserait les phosphorylations inhibitrices sur IRS (« Insulin receptor substrate ») qui constitue l'un des premiers acteurs moléculaires de la voie de signalisation de l'insuline. Cependant, une augmentation modérée

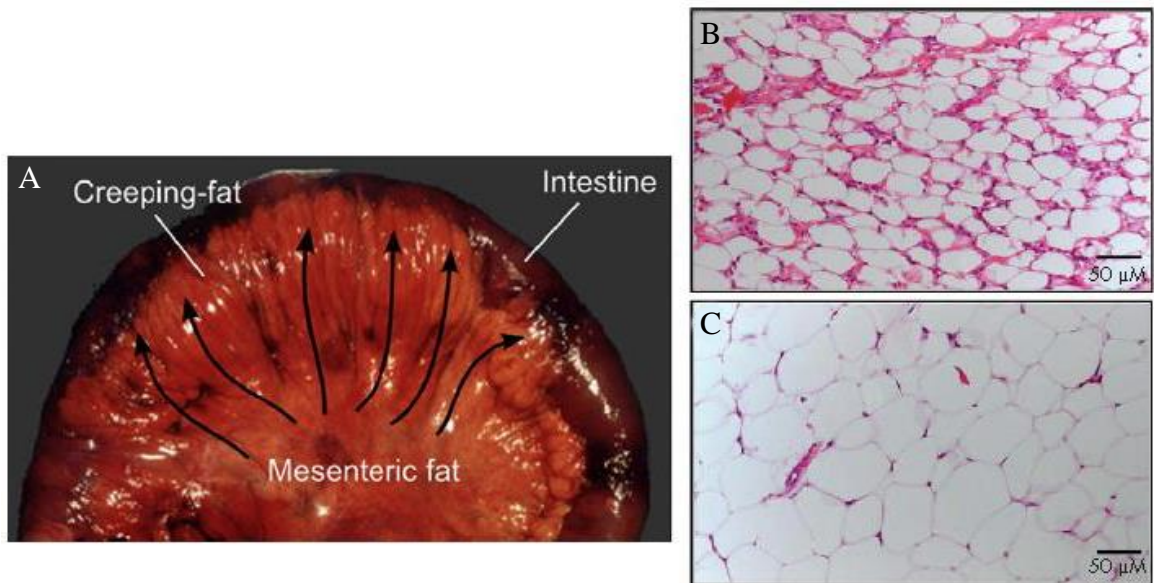


Figure 10 : Illustration du tissu adipeux mésentérique à plusieurs niveaux.

(A) Aspects macroscopiques du « Creeping-fat ». (B-C) Coupe histologie colorée au Hématéine-Eosine-Safran (HES) montrant un nombre plus élevé d'adipocytes (150 vs. 180 cellules/coupe) mais de taille plus faible (50 μm vs. 80 μm) chez des patients atteints de MC (B) par rapport à des sujets sains (C) (d'après Drouet et al., 2012; Peyrin-Biroulet et al., 2007).

transitoire des ERO joue un rôle positif dans la voie de signalisation de l'insuline, la production modérée H_2O_2 étant nécessaire à la sécrétion d'insuline (Pi et al., 2007). Le SO peut aussi jouer sur l'augmentation de l'inflammation, via l'activation de la voie NF- κ B et de JNK dans les hépatocytes (Nakamura et al., 2009). Le SO serait une conséquence mais potentiellement aussi une cause de l'inflammation et de la résistance à l'insuline.

2. Profil métabolique dans le contexte de la maladie de Crohn

Les patients atteints de MC ont un rapport tissu adipeux viscéral/tissu adipeux sous-cutané plus élevé que la moyenne (Desreumaux et al., 1999; Yadav et al., 2017). Dans cette pathologie, le tissu adipeux viscéral est associé à un risque plus élevé d'iléocolectomie (Connelly et al., 2014) ainsi qu'à une augmentation des complications post-opératoires à 30 jours (Ding et al., 2016). Crohn fut le premier à décrire la présence importante de MG autour de l'intestin (Crohn et al., 2000). Cette expansion du tissu adipeux viscéral est appelée « Creeping fat » (CF) ou « Wrapping fat ». Il est reconnu comme une caractéristique de la MC (Serena et al., 2017). Il peut recouvrir jusqu'à 50% du diamètre de l'intestin grêle et du côlon (Drouet et al., 2012) (**Figure 10**). Son expansion est associée à une inflammation transmurale, une fibrose, une hypertrophie musculaire et une formation de sténoses (Fink et al., 2012; Peyrin-Biroulet et al., 2007). Suite à une résection intestinale, le risque de survenue d'une deuxième opération est fortement diminué dans le cas où le CF est enlevé (Coffey & O'Leary, 2016).

a - Le « Creeping-fat »

Le CF est une spécificité de la MC. Il produit, comme les autres tissus adipeux blancs, des médiateurs de l'inflammation tels que des adipokines, des chemokines et cytokines pro-inflammatoires (IL-6, TNF- α). Ces médiateurs participent directement à l'inflammation systémique et intestinale (Batra et al., 2012; Bilski et al., 2019; Kredel et al., 2013; Paul et al., 2006). Une infiltration importante de macrophages et cellules T, ainsi qu'une fibrose sont caractéristiques du CF. Cependant, sa véritable différence avec les autres tissus adipeux est son expansion via l'hyperplasie adipocytaire avec une absence de corrélation avec l'IMC et l'insulino-résistance. La présence de bactéries, aussi observée dans le tissu adipeux mésentérique, pourrait être responsable de son expansion (Gummeson et al., 2011; Kredel & Siegmund, 2014; Paeschke et al., 2017). La translocation bactérienne des sujets atteints de la MC est de 27% contre 13% chez les sujets contrôles (Peyrin-Biroulet et al., 2012). Cette translocation est favorisée par l'augmentation de la perméabilité intestinale résultant de la dysbiose du microbiote intestinal chez les patients atteints de MC. La présence de bactéries

dans le tissu adipeux mésentérique peut stimuler PPAR γ (« Peroxisome proliferator-activated receptor γ »). PPAR γ est impliqué dans l'adipogenèse et est surexprimé chez les patients atteints de MC dans le tissu adipeux mésentérique contrairement au tissu adipeux sous-cutané. PPAR γ pourrait être en partie responsable de l'hyperplasie adipocytaire du tissu adipeux mésentérique dans la MC (Peyrin-Biroulet et al., 2007). Les macrophages sont responsables de la majorité de sécrétion des cytokines et chimiokines pro-inflammatoires dans le tissu adipeux mésentérique. Les macrophages participent à l'expansion du tissu adipeux mésentérique, via la sécrétion du facteur M-CSF (« macrophage colony-stimulating factor »), qui engendre une inflammation, tout comme la sécrétion de TNF- α (Zubkova et al., 2016). La sécrétion de M-CSF est plus importante chez les patients atteints de MC (Klebl et al., 2001; Paul et al., 2006). Les adipocytes peuvent de leur côté changer de phénotype et se convertir en cellules de la fraction du stroma vasculaire. Ils peuvent aussi exprimer des récepteurs tels que les TLR et NOD (« Nucleotides-binding oligomerization domain »). Les bactéries et/ou leurs composants s'y fixent et induisent une inflammation (Batra et al., 2012). Dans ce contexte, l'adipocyte est considéré comme un organe immuno-régulateur. Comme en situation d'obésité, l'inflammation et l'expansion du tissu adipeux mésentérique s'entretiennent mutuellement et provoquent un cercle vicieux. La présence de bactéries dans le tissu adipeux mésentérique peut former un « réservoir » empêchant leur accès aux antibiotiques et ainsi réduire l'efficacité des traitements antibiotiques dans la MC (Khan et al., 2011).

I - C. Interrelation « microbiote intestinal et pathologies inflammatoires chroniques »

1 - Le microbiote intestinal

Le microbiote intestinal se définit comme l'ensemble des micro-organismes qui peuplent le tractus digestif d'un individu. Il est essentiellement composé de bactéries mais on y trouve de temps en temps des eucaryotes (champignons et protozoaires), des virus et des archées. Le tube digestif héberge 10^{13} bactéries représentant environ dix fois le nombre de cellules eucaryotes. Il inclut un minimum de 3500 espèces différentes et plus de trois millions de gènes, ce qui représente 150 fois le génome humain (Fujimura et al., 2010; Le Chatelier et al., 2013; Li et al., 2014; Qin et al., 2010). Le microbiote intestinal peut atteindre jusqu'à 1,5 kg chez une personne de 70 kg (O'Hara & Shanahan, 2006). La densité du microbiote intestinal

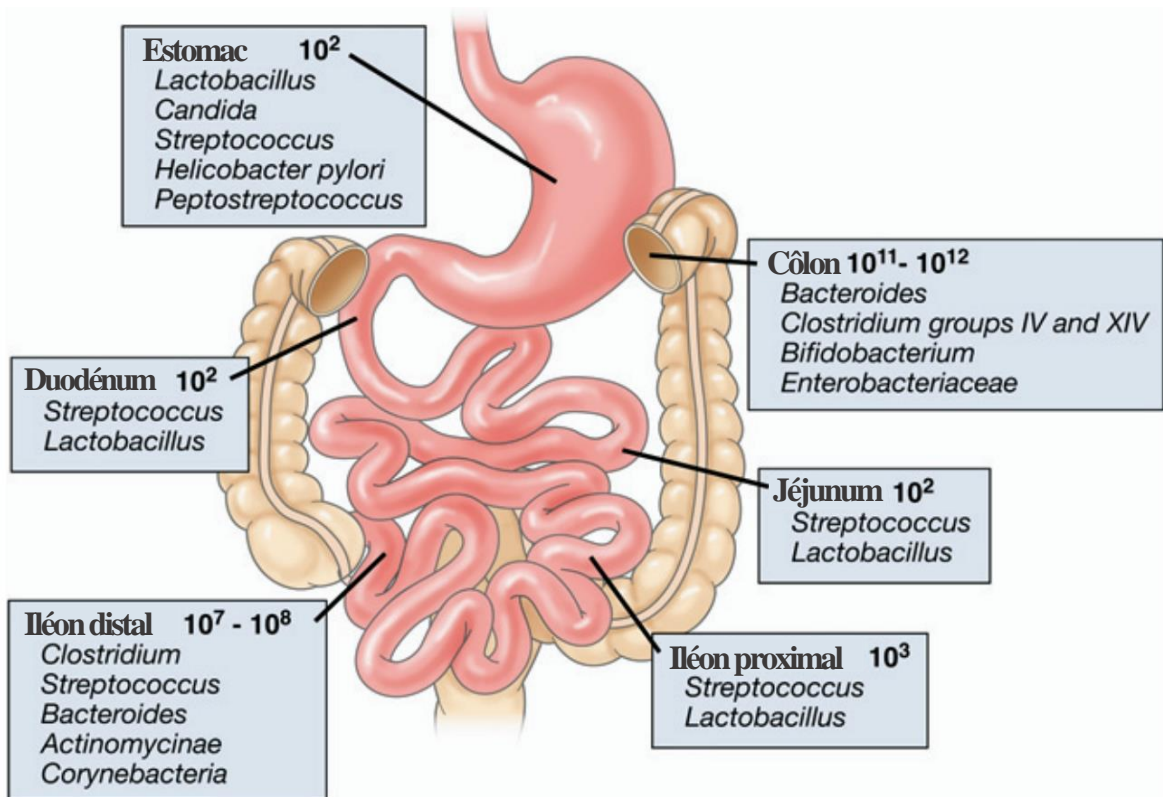


Figure 11 : Diversité et densité des espèces microbiennes dominantes dans les différentes régions du tractus gastro-intestinal. Les valeurs correspondent aux UFC/g de contenu luminal (adaptée de Sartor et al., 2008).

varie tout au long du tractus digestif (**Figure 11**). Elle est assez faible au niveau stomacal, duodénal et jéjunal et augmente dans l'iléon et le côlon. L'estomac se caractérise par la présence d'oxygène et par une forte acidité. Il héberge sélectivement des micro-organismes acido-tolérants et anaérobies facultatifs comme des lactobacilles, streptocoques ou des levures. Dans l'intestin grêle, ce sont principalement des bactéries anaérobies facultatives, comme les lactobacilles, streptocoques et entérobactéries, et des bactéries anaérobies strictes avec les bifidobactéries, bacteroides et clostridies, qui sont retrouvées.

Dans le côlon, le ralentissement du péristaltisme et l'anaérobiose favorisent l'installation d'un microbiote complexe avec une diversité et une densité bactérienne maximale qui regroupe plus de 1000 espèces bactériennes (I. Cho & Blaser, 2012; Walter & Ley, 2011). Deux groupes bactériens ou *phyla* regroupent 80-90% de la population bactérienne : les *Firmicutes* et les *Bacteroidetes* (Arumugam et al., 2011; Eckburg et al., 2005; Jandhyala et al., 2015; Ley et al., 2008). Les *Proteobacteria* et *Actinobacteria* représentent les *phyla* minoritaires. Enfin, les genres bactériens dominants chez l'adulte sont *Bacteroides*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Clostridium* et *Bifidobacterium*. La composition du microbiote intestinal et les communautés bactériennes dominantes présentes varient peu entre les individus et au cours de la vie. Cependant, le microbiote associé à la muqueuse peut varier temporairement suite à des changements d'habitudes alimentaires ou de l'environnement, comme l'activité physique, ou encore un traitement médical (Eckburg et al., 2005). La composante génétique de l'hôte pourrait aussi influencer sur la composition du microbiote intestinal (Almeida et al., 2021; Goodrich et al., 2014).

2 - Fonctions du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal, souvent décrit comme « l'organe oublié », exerce de nombreuses fonctions bénéfiques pour l'organisme lorsqu'il est en symbiose avec l'hôte (O'Hara & Shanahan, 2006). Les interactions symbiotiques entre l'hôte et son microbiote reflètent une co-évolution mutuelle où chacun tire profit de l'autre au niveau énergétique et nutritionnel. En effet, la présence de bactéries influe sur la morphologie et la physiologie de l'intestin grêle et du côlon.

1. Fonction de protection et de maturation de l'épithélium intestinal

L'épithélium intestinal est une barrière interactive et dynamique qui limite l'accès aux micro-organismes vers les tissus de l'hôte. C'est une structure riche en replis et invaginations

nommées villi et cryptes de Lieberkühn. Il forme une barrière protectrice entre le milieu extérieur, représenté par la lumière digestive, et le milieu intérieur. Cette barrière est à la fois physique, chimique et immunitaire. Le microbiote intestinal est un acteur principal de la maturation et du remodelage de l'épithélium intestinal en modulant la prolifération et différenciation cellulaire. Il va aussi induire une augmentation du nombre de cellules à mucus et de cellules entéro-endocrines. Le microbiote intestinal participe aussi à cette fonction de protection en produisant d'une part des IgA permettant de réduire l'accès de l'épithélium intestinal aux pathogènes mais aussi en participant à la production des acides gras à chaînes courtes (AGCC), et d'autre part, participe au renforcement des jonctions serrées (Matheus et al., 2017; Wang et al., 2012). Il prévient le passage de bactéries et/ou composés à travers la membrane vers la circulation sanguine.

2. Fonction immunitaire

Un dialogue complexe existe entre le microbiote intestinal et le système immunitaire. Le microbiote intestinal va participer à la maturation du système immunitaire et inversement, le système immunitaire va jouer un rôle sur la composition et la fonction du microbiote intestinal (Schluter et al., 2020). Cela va permettre le maintien de l'homéostasie entre l'hôte et son microbiote. Le microbiote va participer au développement des organes lymphoïdes primaires et secondaires. En parallèle, l'hôte va sécréter des peptides antimicrobiens (PAM), via les cellules de Paneth. Il s'agit ici d'un premier mécanisme de défense de l'hôte permettant d'agir sur un large spectre d'espèces bactériennes. Chez les animaux axéniques, l'implantation de bactéries va stimuler la sécrétion des PAM (Ostaff et al., 2013) ce qui va activer la voie NF- κ B via les récepteurs TLR et NOD. L'activation de cette voie de signalisation va en libérer des cytokines pro-inflammatoires qui vont renforcer l'intégrité de la barrière intestinale et recruter des cellules de l'immunité (Rakoff-Nahoum et al., 2004). L'inactivation de cette voie va au contraire conduire à de graves colites et à une dysbiose massive du microbiote intestinal (Wullaert et al., 2011).

En parallèle, les cellules immunitaires vont activer et vont pouvoir renforcer l'immunité innée en rejoignant l'intestin. Les macrophages de la sous-muqueuse vont assurer la phagocytose et l'élimination des bactéries commensales qui franchissent l'épithélium dans le cas de l'altération de son intégrité (Kelsall, 2008). Les bactéries commensales y sont très sensibles contrairement aux bactéries pathogènes qui ont acquis des moyens de résistance aux cellules phagocytaires. Les plasmocytes sécrètent des IgA (immunoglobulines A) rejoignant la

lumière intestinale. Ils vont se lier aux bactéries permettant leur liaison au mucus conduisant ainsi à leur élimination (Nakajima et al., 2018). Il a été montré qu'une transplantation d'un microbiote à des souris axéniques permet le recrutement de lymphocytes, dont les lymphocytes Th-17 (T-helper), sécrétant de l'IL-17. Ce recrutement joue un rôle majeur dans la défense antibactérienne de part leurs effets pro-inflammatoires.

3. Fonctions métaboliques

a - Implication dans le métabolisme des glucides

La quantité de glucides fermentescibles apportée par jour varie entre 10 et 60 g en fonction des individus et du régime alimentaire (Bernalier-Donadille, 2010). Dans le côlon, les glucides représentés sont principalement des polysides des céréales, fruits et légumes (fibres alimentaires). La dégradation de ces glucides dans le côlon est complexe et implique différents groupes microbiens aux activités métaboliques complémentaires. Les micro-organismes vont interagir entre eux pour assurer la transformation des macromolécules en métabolites fermentaires comme les AGCC et gaz majoritairement. Toutefois, certaines espèces vont produire, à partir des glucides, des métabolites intermédiaires comme du succinate, lactate ou éthanol qui ne s'accumulent pas mais qui seront ensuite métabolisés par d'autres espèces en produits finaux (Chassard et al., 2008; Gentile & Weir, 2018; Scott et al., 2013; Zmora et al., 2019). Ces composés intermédiaires participent au maintien de la diversité bactérienne dans le côlon. Les AGCC principaux que sont l'acétate, butyrate et propionate sont aussi des produits de la fermentation des glucides. En effet, la voie majoritaire de biosynthèse du propionate serait via la décarboxylation du succinate en particulier par les espèces prédominantes de *Bacteroides*. Le lactate est aussi vite converti en butyrate par *Eubacterium halli* et *Anaerostipes* spp., en propionate par les *Vellonellaceae* ou en acétate et sulfures par les bactéries sulfato-réductrices (Duncan et al., 2004; Marquet et al., 2009).

b - Implication dans le métabolisme des protéines

Les protéines parvenant jusqu'au côlon sont principalement des protéines alimentaires résiduelles ou d'origine endogène. Elles représentent la source principale d'azote pour le microbiote intestinal. Un nombre important d'espèces possèdent une activité protéolytique comme *Bacteroides*, *Clorstridium*, *Propionibacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus* (Macfarlane & Macfarlane, 2012). La protéolyse conduit à la libération de peptides et acides aminés utilisés par d'autres espèces ne fermentant pas ou peu les oses (*Veillonella*, *Peptococcus*

et Acidaminococcus). La majorité des bactéries glycolytiques vont utiliser ces produits comme source d'azote. La fermentation des acides aminés va être principalement par désamination. La désamination est la voie de production majeure de l'ammoniaque qui est la source d'azote préférentielle d'un certain nombre d'espèces bactériennes du côlon. La concentration en ammoniaque dans le côlon reflète l'équilibre entre la désamination et l'utilisation de l'ammoniaque libéré utilisé par les cellules. La désamination des acides aminés génère de son côté des métabolites comme les AGCC linéaires, mais aussi des AGCC ramifiés, des phénols, de l'indole, des sulfures pouvant être toxiques pour l'hôte (Oliphant & Allen-Vercoe, 2019; Windey et al., 2012).

c - Implication dans le métabolisme des lipides

Seuls 5 à 8 g par jour de la fraction de lipides journalière arrivent jusqu'au côlon. La majorité est absorbée dans l'intestin grêle. Un grand nombre d'espèces bactériennes possèdent des lipases permettant l'hydrolyse des lipides alimentaires. Les lipides apportés par l'alimentation affectent le microbiote intestinal, en étant utilisés comme substrats pour les processus métaboliques des bactéries, mais aussi en exerçant une toxicité inhibant la croissance bactérienne (Devkota et al., 2012). Le microbiote intestinal impacte de son côté le métabolisme lipidique, les niveaux de lipides systémiques et tissulaires chez l'animal et l'humain. L'influence du microbiote intestinal sur le métabolisme lipidique de l'hôte pourrait être médiée par les métabolites produits par le microbiote comme les AGCC (Bergman, 1990; den Besten et al., 2013), la triméthylamine mais aussi les acides biliaires. En effet, le microbiote intestinal a aussi la capacité de convertir le cholestérol en coprostanol qui sera ensuite éliminé dans les fèces (Kenny et al., 2020). L'ingestion de lipides est associée à la sécrétion d'acides biliaires. Environ 5% de ces acides biliaires vont échapper au cycle entero-hépatique et atteignent le côlon. Ils y seront métabolisés en acides biliaires secondaires par le microbiote (*Bacteroidetes*, *Bifidobacterium* et *Clostridium*) (Ridlon et al., 2006). Il a été mis en évidence plus de 20 acides biliaires secondaires dans les selles humaines, ce qui montre la variété de conversions possible des acides biliaires par le microbiote intestinal. L'interaction entre les lipides et le microbiote intestinal se joue dans la quantité mais aussi dans la qualité des lipides apportés et utilisés ensuite par le microbiote.

d - Implication dans la production de vitamines hydrosolubles

La ménaquinone (vitamine K2) est majoritairement produite par le microbiote intestinal (*Lactococcus lactis*, *Brevibacterium linens* et *Leuconostoc lactis*) et s'additionne à son apport par la consommation de produits animaux (Walther et al., 2013). La cobalamine (vitamine B12) et la biotine (vitamine B8) sont également produites par le microbiote. D'autres vitamines du groupe B (B1, B2 et B9) sont aussi produites par le microbiote mais en quantité insuffisante pour couvrir les besoins journaliers. Ces vitamines sont produites par des espèces bactériennes telles que *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus reuteri* JCM1112 (LeBlanc et al., 2017).

3 - Interaction microbiote, tissu adipeux et maladies inflammatoires chroniques

Le microbiote intestinal interagit directement et indirectement avec les cellules de l'hôte par l'intermédiaire de molécules bioactives produites par voies microbiennes. Le microbiote peut donc réguler de nombreuses voies biologiques impliquées dans l'immunité et l'homéostasie énergétique de l'hôte, tout en le protégeant contre les agents pathogènes. Le microbiote dysbiotique, qui dévie du microbiote « sain » en terme de diversité et fonctionnalité, est impliqué dans un certain nombre de pathologies chroniques (Bäckhed et al., 2007; Turnbaugh et al., 2008), les MICI (Hold et al., 2014; Ni et al., 2017), certains cancers (Tilg et al., 2018; Wong & Yu, 2019), des pathologies neurologiques (Grochowska et al., 2018) et cardiométaboliques incluant l'obésité, le DT2 et les pathologies cardiovasculaires (Bäckhed et al., 2007; Fan & Pedersen, 2021; Ley et al., 2006; Turnbaugh et al., 2008; Witkowski et al., 2020). La dysbiose est un terme utilisé pour décrire les déséquilibres néfastes dans les communautés bactériennes qui sont liés à ces désordres métaboliques et qui eux-mêmes conduisent à un déséquilibre néfaste des fonctions bactériennes sur notre santé (Kriss et al., 2018). Pour la plupart des pathologies inflammatoires chroniques, l'état de dysbiose se manifeste par une diminution de la diversité bactérienne. La prévalence des désordres métaboliques est plus élevée dans les pays occidentaux. Une corrélation négative entre le développement économique des pays et la diversité des communautés bactériennes majoritaires du microbiote intestinal a été mise en évidence (Stagaman et al., 2018). L'ensemble de ces observations n'indique pas un lien de causalité direct entre la dysbiose et l'apparition des pathologies. Il est également envisageable que la dysbiose soit une conséquence plutôt qu'une

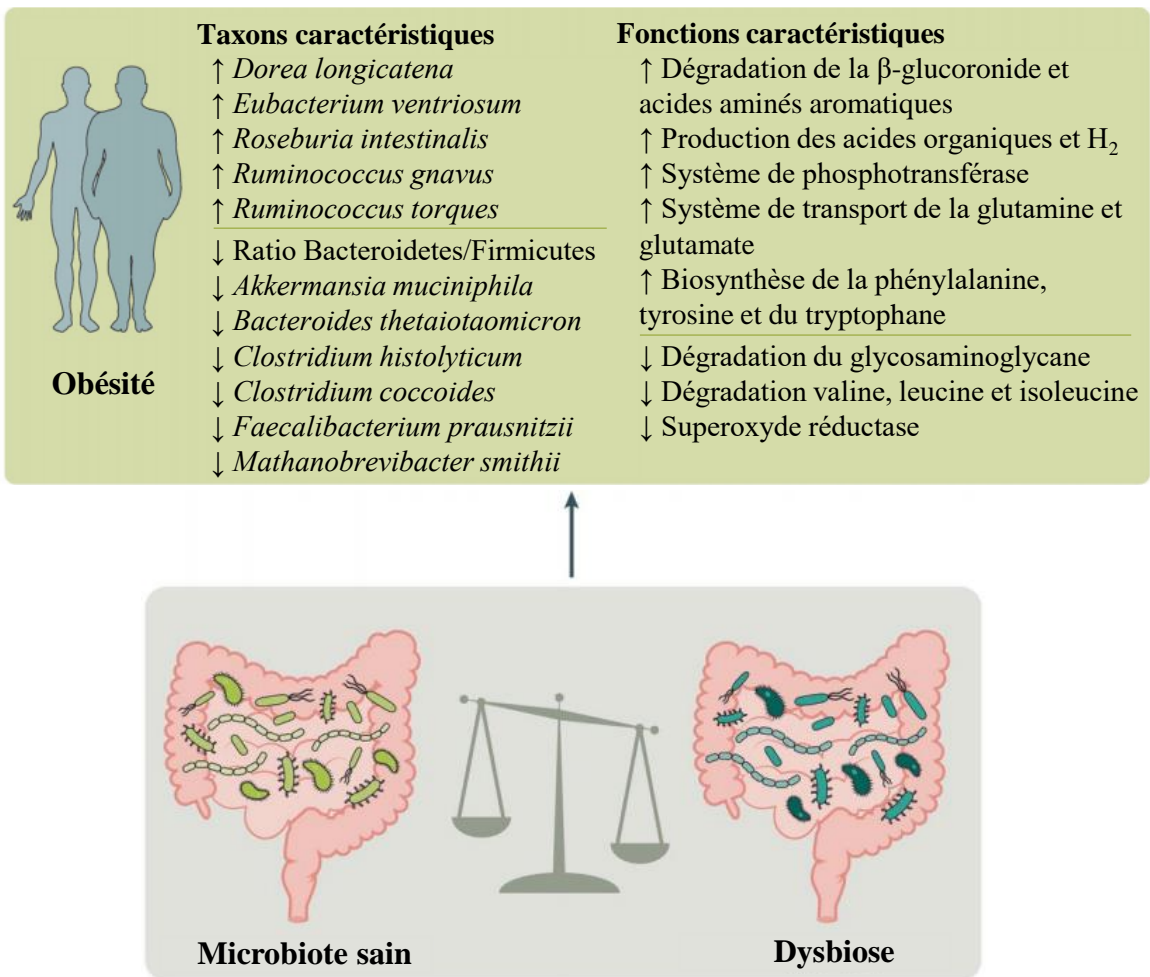


Figure 12 : Taxons et fonctions caractéristiques liés à la dysbiose en contexte d'obésité. Vue d'ensemble des caractéristiques clés du microbiote intestinal lié à l'obésité. Plusieurs études ont montré l'implication d'espèces bactériennes et de fonctions spécifiques dans l'obésité. L'association résultant d'études métagénomiques ont été résumées dans cette figure (adaptée de Fan et Pedersen, 2021).

cause dans certaines pathologies métaboliques. L'hypothèse la plus probable serait que la dysbiose jouerait un rôle contributif dans ces pathologies et ne soit pas seulement une conséquence non plus.

1. Dysbiose dans la pathologie de l'obésité

L'étude du microbiote, cette dernière décennie, a permis d'observer la mise en place d'une dysbiose au cours de l'évolution de l'obésité et du développement de ses comorbidités associées (**Figure 12**). Un lien fondamental et direct avec l'alimentation a été établi. Des études sur le transfert de microbiote chez des souris axéniques ont été pionnières pour démontrer le rôle du microbiote intestinal dans la régulation de la prise de poids. En effet, chez des souris axéniques sous régime hyperlipidique et des apports alimentaires plus importants de 29% que les souris conventionnelles, montraient une adiposité réduite (Turnbaugh et al., 2006). À la suite d'une transplantation de microbiote fécale des souris conventionnelles, les souris axéniques ont repris du poids rapidement et particulièrement sous forme de MG sans variation nette de la prise alimentaire. Le microbiote intestinal impacte donc le stockage énergétique et la manifestation des conséquences due à un excès de MG (Bäckhed et al., 2004; Turnbaugh et al., 2008). Cette différence entre les animaux serait due à la capacité d'extraction énergétique du bol alimentaire chez les souris pourvues d'un microbiote (Ley et al., 2006; Turnbaugh et al., 2008). Depuis, un certain nombre d'études confirment ce lien entre régime hyperlipidique, prise de poids et de MG, et dysbiose du microbiote intestinal (Anhê et al., 2015; Gomes et al., 2018; Isolauri, 2017; Lippert et al., 2017). Chez l'Homme, il a été montré que des patients obèses souffrant de diabète de type 2 présentaient une dysbiose avec une augmentation des *Firmicutes* associé à une diminution des *Bacteroidetes* (Ley et al., 2006). Le ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* corrélé avec l'IMC, le tissu adipeux sous-cutané et viscéral ont longtemps été le signe d'une dysbiose chez les sujets obèses (Goffredo et al., 2016). Cependant, chez les patients atteints d'obésité, la diversité α ainsi que la diversité β peuvent être impactées (Claesson et al., 2012). Le séquençage du métagénome bactérien a montré que chez certains sujets obèses le nombre de gènes bactériens est affaibli par rapport à des sujets sains. Ces sujets ont donc une prévalence plus accrue d'anomalies métaboliques comme l'insulinorésistance, la dyslipidémie, l'inflammation systémique et la prise de MG comparativement aux sujets ayant une richesse en gènes bactériens plus importante (Le Chatelier et al., 2013).

L'abondance spécifique de certaines bactéries spécifiques, telles que *Faecalibacterium prausnitzii* et *Akkermansia muciniphila*, est étroitement associée à l'étiologie des maladies

métaboliques. *A. muciniphila* est décrite comme inversement associée à l'adiposité (Schneeberger et al., 2015). Cette espèce est naturellement présente dans les intestins et se nourrit principalement des mucines composant la couche de mucus tapissant les cellules épithéliales intestinales (Ottman et al., 2017). Cani et collaborateurs ont montré que des souris rendues obèses par régime hyperlipidique présentaient une moindre abondance (100 fois moins) de *A. muciniphila* que des souris nourries avec un régime standard. *A. muciniphila* est une espèce bactérienne affectant de nombreux facteurs de transcription impliqués dans la lipolyse, le contrôle du cycle cellulaire, la satiété ainsi que des gènes responsables du stockage des graisses comme FIAF (« fasting induced adipose factor ») ou PPAR γ (Cani, 2018; Cani & de Vos, 2017). Cependant, il existe une controverse avec l'abondance d'*A. muciniphila* qui serait augmentée chez des patients atteints de la maladie de Parkinson (Heintz-Buschart et al., 2018) ainsi que dans la sclérose en plaques (Berer et al., 2017; Mirza et al., 2020), ce qui lui confère un rôle incertain pour la santé de l'Hôte.

2. Dysbiose dans la maladie de Crohn

La maladie de Crohn est définie comme une pathologie dysimmunitaire avec un réponse aberrante du système immunitaire suite à une stimulation du microbiote intestinal chez des individus prédisposés génétiquement et/ou sous l'influence de facteurs environnementaux (Zuo et al., 2018). Une rupture de l'homéostasie peut entraîner une inflammation excessive et non contrôlée, aboutissant à l'apparition d'une MC. Il est admis aujourd'hui que la MC est déclenchée par cette réaction immunitaire anormale vis-à-vis du microbiote intestinal (Imhann et al., 2018; Knights et al., 2013). De nombreuses études épidémiologiques incriminent le rôle majeur du microbiote intestinal dans le développement des MICI et donc de la MC (Joossens et al., 2011; Marteau & Chaput, 2011; Seksik et al., 2005; Sokol et al., 2008; Walker et al., 2011). L'étude du microbiote chez les patients atteints de MC, par des techniques de culture ou par analyses métagénomiques récentes, a montré qu'il existe une dysbiose bactérienne (altération qualitative et quantitative des populations bactériennes intestinales) chez les patients atteints de MICI (Fujimoto et al., 2013; Nishida et al., 2018; Nishino et al., 2018; Takahashi et al., 2016). Chez les patients atteints de MC, la population bactérienne dans les fèces ou associée à la muqueuse intestinale est affectée de façon délétère que ce soit en termes d'abondance mais aussi en termes de diversité (Frank et al., 2007; Khanna & Raffals, 2017; Png et al., 2010; Stange & Schroeder, 2019). L'analyse du microbiote de ces patients montre une diminution de l'abondance des *Firmicutes* couplée à une augmentation des *Bacteroidetes* et *Proteobacteria*

(Feng et al., 2018; Shen, 2017; Wright et al., 2015). La diminution des *Firmicutes* est principalement due à la réduction importante de l'abondance des espèces *Clostridium* IVa et XIV, ainsi que *Clostridium leptum* (Sokol et al., 2008). Une autre espèce, *Faecalibacterium prausnitzii* est aussi diminuée chez les patients atteints de MC (Kabeerdoss et al., 2013; Lopez-Siles et al., 2018). Cette bactérie est connue pour ses propriétés anti-inflammatoires (Quévrain et al., 2016; Sokol et al., 2008). A contrario, une abondance plus importante d'Entérobactéries a été trouvée chez les patients atteints de MICI (Seksik et al., 2003; Willing et al., 2009), représentant la flore dominante pour 30% des patients atteints de MC (Darfeuille-Michaud et al., 1998; Seksik et al., 2003). L'expansion des Entérobactéries est principalement caractérisée par l'augmentation des bactéries *Escherichia coli* adhérentes et invasives (« Adherent-Invasive *E. coli* », AIEC). Ces bactéries, jamais décrites auparavant, associées ou ayant envahi la muqueuse iléale et colique sont présentes chez environ un tiers des sujets atteints de MC (Baumgart & Sandborn, 2007; Darfeuille-Michaud et al., 2004; Martinez-Medina, Aldeguer, et al., 2009; Palmela et al., 2018; Raso et al., 2011; Sepehri et al., 2011). En 2020, une méta-analyse incluant 12 études a montré que 29% des patients atteints de MC présentaient une colonisation des bactéries AIEC contre seulement 9% des sujets sains (Nadalian et al., 2020). Chez les patients atteints de MC, d'autres familles, espèces et/ou bactéries sont augmentées, telles que *Ruminococcus torques* et *Ruminococcus gnavus*, *Bacteroides fragilis*, *Listeria monocytogenes*, ou encore *Mycobacterium* spp., *Staphylococcaceae* spp., *Streptococcaceae* spp., *Klebsiella* spp. ou *Salmonella* spp. (Azimi et al., 2018; De Hertogh et al., 2008; Khan et al., 2019). De Hertogh et collaborateurs (2008) ont proposé certaines de ces bactéries spécifiques comme potentiels agents responsables de la MC (De Hertogh et al., 2008). Il existe aussi une disparité de la diversité bactérienne entre les patients en fonction de l'inflammation des tissus. La diversité bactérienne dans un tissu inflammé est diminuée contrairement à un tissu non inflammé (Sepehri et al., 2007; Zuo & Ng, 2018). Le microbiote de ces patients présente donc une réduction des espèces impliquées dans la production des AGCC ainsi qu'une diminution de la synthèse des acides aminés, associés à une augmentation du stress oxydant (Kostic et al., 2015; Zuo & Ng, 2018).

a - Les Escherichia coli adhérents et invasifs - AIEC

Les bactéries AIEC ne sont pas des bactéries strictement pathogènes, au sens du postulat de Koch, mais des bactéries pathobiontes qui profitent des altérations génétiques de l'hôte et/ou d'un environnement spécifique pour favoriser leur implantation dans la muqueuse iléale pour

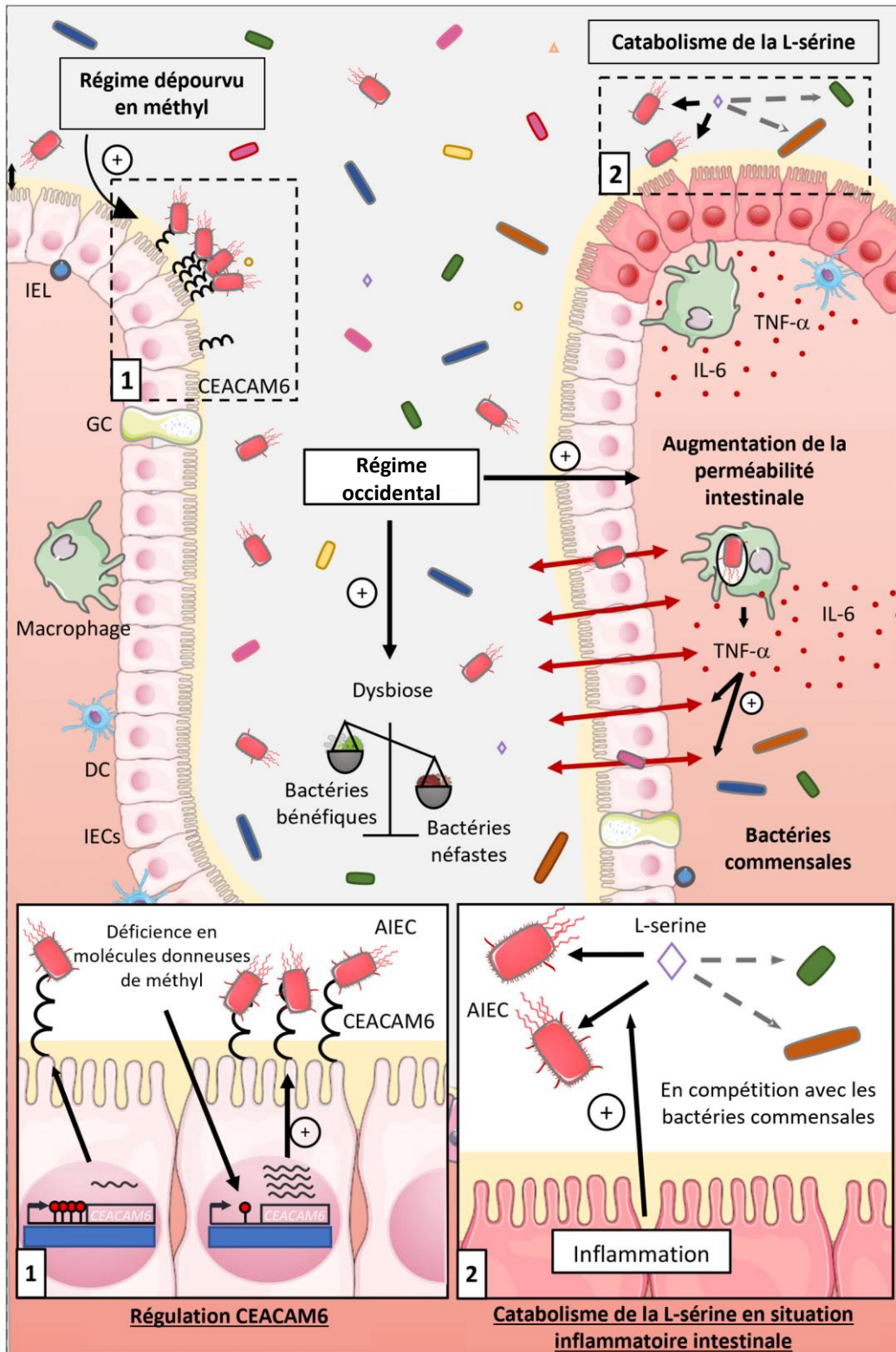


Figure 13 : Impact de régimes et de l'inflammation intestinale sur la virulence et la colonisation par les bactéries AIEC. Le régime occidental induit une dysbiose, diminue l'épaisseur de la couche de mucus et augmente la perméabilité intestinale favorisant la translocation bactérienne à travers l'épithélium. Tous ces effets conduisent au développement d'une inflammation chronique de bas-grade et favorisent la colonisation par les AIEC. De plus, un régime dépourvu en molécules donneuses de méthyl entraîne une hypométhylation du promoteur de CEACAM6 et son expression anormale va promouvoir l'adhésion des AIEC (1), le catabolisme de la L-sérine, dont la concentration dépend de la prise alimentaire, est augmentée en situation inflammatoire intestinale conférant un avantage compétitif aux bactéries AIEC (2) (adaptée de Chervy et al., 2020).

AIEC : *E. coli* adhérents et invasifs; CD : Cellules dendritiques; CEACAM6 : « carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6 »; GC : cellules caliciformes; IEC : cellules épithéliales intestinales; IEL : lymphocytes intra-épithélial; IL-6 : Interleukine-6; TNF- α : facteur de nécrose tumorale alpha.

induire une inflammation intestinale chez les patients atteints de MC (Darfeuille-Michaud et al., 2004; Martinez-Medina, Aldeguer, et al., 2009; Palmela et al., 2018). Les bactéries AIEC ne possèdent aucun gène ou marqueur spécifique, rendant compliqué leur identification (O'Brien et al., 2017).

Les bactéries AIEC sont caractérisées par : (i) leur capacité à adhérer et envahir les cellules épithéliales intestinales en interagissant entre autre avec une glycoprotéine CEACAM6 (« Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule ») grâce à leur pili de type 1 ; (ii) leur capacité à survivre et se répliquer au sein de larges vacuoles dans les macrophages sans induire leur mort ; (iii) leur capacité à induire la sécrétion de taux élevés de TNF- α par les macrophages infectés (Chervy et al., 2020). Ces bactéries sont aussi capables de déstabiliser un épithélium intestinal (Sasaki et al., 2007), de former des biofilms (Martinez-Medina, Naves, et al., 2009) et d'induire la formation de granulomes *in-vitro* (Meconi et al., 2007).

La dysbiose du microbiote intestinal, engendrée par le régime occidental, va favoriser la translocation bactérienne à travers l'épithélium. Comme décrit précédemment, la dysbiose est associée à une inflammation chronique de bas grade et va donc favoriser la colonisation par les bactéries AIEC (Agus et al., 2016; Martinez-Medina et al., 2014) (**Figure 13**). Les bactéries AIEC adhèrent et envahissent les cellules épithéliales intestinales par plusieurs stratégies. La mieux caractérisée est l'interaction pili de type 1 avec CEACAM6. La glycoprotéine CEACAM6 est surexprimée au niveau de la muqueuse iléale des patients atteints de MC alors qu'elle n'est pas exprimée dans des conditions physiologiques (Barnich et al., 2007; Barnich & Darfeuille-Michaud, 2010). Les bactéries utilisent l'adhésine FimH localisée à l'extrémité des pili de type 1 pour interagir avec les résidus mannosylés présents sur CEACAM6, au niveau du pôle apical des cellules épithéliales intestinales (Barnich et al., 2007; Boudeau et al., 2001). Récemment, deux glycanes mannosylés (Asn-197 et Asn-224) ont été identifiés au niveau de CEACAM6 et pourrait être de potentiels récepteurs cibles de FimH (Dumych et al., 2018). Des études chez la souris CEABAC10, génétiquement modifiée, exprimant le récepteur humain CEACAM6, et colonisées par des bactéries AIEC LF82 isolées de patients atteints de MC ont montré l'induction d'une colite suite à l'infection (Carvalho et al., 2008, 2009). Les bactéries AIEC peuvent également interagir avec les plaques de Peyer en se fixant aux cellules M, via leur « Long Polar Fimbriae » (LPF) et envahissent la muqueuse de l'hôte (Chassaing et al., 2013; Chassaing & Darfeuille-Michaud, 2011). Elles interagissent grâce à FimH, qui va se lier à une protéine de l'hôte GP2, pour induire la transcytose de la bactérie et initier une réponse

Tableau 4 : Récepteur Toll-like présent au niveau du côlon.

TLR	Ligand bactérien	Expression dans les cellules épithéliales intestinales du côlon	Fonctions
1	Triacyl lipopeptides (Pam3CSK4)	Forte expression dans les colonocytes, les CEEs et les CCs	Expression IL-8, TNF, iNOS Prolifération CEIs Régulation des protéines de jonctions serrées Maturation des CC Sécrétion de MUC2
2	Diacyl et Triacyl lipopeptides (Pam2CSK4, Pm3CSK4) Peptidoglycanes Acide lipotéichoïque	Forte expression dans les colonocytes au niveau apical, les CEEs et les CCs	Expression IL-8, TNF, iNOS Régulation des protéines de jonctions serrées Sécrétion TFF3 Absorption microparticules
4	Lipopolysaccharide	Forte expression dans les colonocytes, les CEEs et les CCs	Expression TNF, iNOS, APRIL, CCL20 Prolifération des CEIs Apoptose des CEIs Sécrétion CCK Sécrétion MUC2 Différenciation des CCs Dégranulation des cellules de Paneth
5	Flagelline	Forte expression dans les colonocytes au niveau basolatéral et les CCs	Expression IL-8, TNF, iNOS Sécrétion CCK Sécrétion MUC2 Dégranulation cellules de Paneth Absorption microparticules
6	Diacyl lipopeptides (Pam2CSK4) Acide lipotéichoïque	Faible à absent dans les colonocytes	Non décrit
9	Oligonucléotides non méthylés CpG	Faible dans les colonocytes au niveau apical et basolatéral	Production IL-8 Prolifération CEIs Sécrétion CCK Dégranulation des cellules de Paneth

NB. Seules les preuves directes de l'expression des récepteurs Toll-like (TLR) dans les cellules épithéliales intestinales (CEI) primaires ont été prises en compte pour établir ce tableau.

APRIL : un ligand induisant la prolifération; CCK : cholécystokinine; CCL : ligand CC chémokine; CC : cellules caliciformes; CEE : cellules enteroendocrine; IL : interleukine; iNOS : « inducible nitric oxide synthase »; MUC2 : mucine 2; TFF3 : trèfle facteur 3; TNF : « Tumor necrosis factor ».

immunitaire spécifique adaptée (Hase et al., 2009). Les bactéries AIEC peuvent modifier la perméabilité intestinale en déstabilisant les jonctions serrées au niveau épithélial (Denizot et al., 2012; Shawki & McCole, 2017) et ont également la capacité de se multiplier dans les macrophages conduisant à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (Buisson et al., 2016; Vazeille et al., 2015), et d'inhiber l'autophagie afin de favoriser leur persistance et leur multiplication intracellulaire (Nguyen et al., 2014).

3. Composants microbiens et dysbiose

a - Les molécules associées aux pathogènes et récepteurs de l'immunité innée

Les récepteurs Toll-like (TLR) sont des récepteurs de la famille des PRR (« Pattern Recognition Receptors »). Ce sont des récepteurs transmembranaires formés d'un domaine de reconnaissance du ligand extracellulaire et d'un domaine cytoplasmique, le *Toll/IL-1 Receptor homology* (TIR). Le domaine TIR est indispensable pour établir les interactions avec différents TLR, pour recruter la protéine adaptatrice MyD88 (myéloïde 88) pour certains TLR, ainsi que pour initier les voies de signalisation sous-jacentes. Chaque TLR reconnaît des ligands microbiens spécifiques (Wells et al., 2011) (**Tableau 4**). Ils jouent un rôle majeur dans la détection des motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs) et dans l'initiation de la réponse immunitaire innée (Cario & Podolsky, 2005; Fitzgerald & Kagan, 2020; Kawai & Akira, 2007). Leur activation par des bactéries, produits bactériens ou des molécules virales entraîne une signalisation cellulaire conduisant à une augmentation de l'expression de gènes codant pour des cytokines pro-inflammatoires (**Tableau 4**).

Lipopolysaccharide et TLR4

TLR4 est le récepteur du lipopolysaccharide (LPS). Le LPS est le glycolipide majeur constituant de la membrane externe des bactéries Gram-négative (Hurley, 1995). Il est composé d'une partie O-antigène, d'une région centrale et du lipide A. Le lipide A est un motif immunogène associé aux agents pathogènes, responsable de la sécrétion d'une toxine, ce qui confère au LPS ses effets néfastes (Santos et al., 2003). Lorsque le LPS se retrouve dans la circulation sanguine, il va rapidement se fixer au « LPS binding protein » (LBP). Le LBP est synthétisé au niveau hépatique et permet la présentation du LPS à un récepteur membranaire, le cluster de différenciation 14 (CD14). Le complexe LPS-LBP-CD14 est ensuite présenté à son récepteur : Toll-Like Receptor 4 (TLR4). L'utilisation des souris déficientes en TLR4 a

confirmé que la présence de TLR4 était nécessaire dans la voie de signalisation du LPS (Hoshino et al., 1999). La protéine « Myeloid Differentiation-2 » (MD2) est aussi nécessaire pour que les cellules deviennent totalement réactives aux endotoxines. Le complexe de reconnaissance du LPS est ainsi composé de TLR4, MD2 et CD14 (Medzhitov & Janeway, 2000). La fixation du complexe LPS-LBP va activer différentes voies de signalisation telles que la voie NF- κ B provoquant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires ou la polarisation des macrophages du phénotype M2 en M1. Ce mécanisme participe directement au développement et au maintien d'une inflammation chronique de bas grade caractéristique de l'obésité et de la MC. Le récepteur TLR4 est ubiquitaire et est exprimé à la surface des cellules immunitaires, mais également des cellules musculaires, des entérocytes, adipocytes, hépatocytes, ce qui explique le large impact du LPS dans l'organisme (Boutagy et al., 2016). Chez les patients atteints de pathologies inflammatoires chroniques, une augmentation de l'expression des TLR4 est observée sur plusieurs types cellulaires comme les adipocytes chez les personnes obèses (Boutagy et al., 2016) ou même à la surface des cellules épithéliales, au niveau du pôle apical, chez les patients atteints de MICI (Cario & Podolsky, 2000). Cette augmentation de TLR4 à la surface des cellules peut refléter une prédisposition génétique des patients ou une stimulation par des cytokines pro-inflammatoires. L'augmentation de l'expression de TLR4 va permettre l'augmentation de la fixation de LPS plasmatique et engendrer une inflammation chronique de bas grade et une endotoxémie métabolique. En effet, l'endotoxémie métabolique est définie comme une augmentation de la concentration plasmatique de LPS (Cani et al., 2007; Cani, Bibiloni, et al., 2008). Cette augmentation peut être provoquée par l'altération de la perméabilité intestinale et du transport transcellulaire via les chylomicrons. Cani et collaborateurs ont été les premiers à décrire, sur des modèles murins, la « faible » augmentation chronique du LPS circulant lors d'une obésité provoquée par l'alimentation mais aussi chez des souris *Ob/Ob* (Cani, Delzenne, et al., 2008). Cette endotoxémie métabolique serait susceptible de déclencher et de maintenir une inflammation chronique de bas grade et serait associée aux altérations métaboliques. Plusieurs études ont montré que l'injection de faibles doses de LPS (300 μ g/kg/jour) chez la souris, administrées en continu via des pompes osmotiques, conduit à l'installation d'une inflammation chronique de bas grade ainsi que des altérations métaboliques comparables à celles observées chez des animaux obèses (Blasco-Baque et al., 2017; Cani, Delzenne, et al., 2008). De plus, des études sur modèles murins déficients pour le récepteur TLR4 ou le co-récepteur CD14 sous régime de type « Western Diet » ont montrés que les souris déficientes sont résistantes aux altérations observées lors de l'obésité (Kim et al., 2007), mettant

ainsi en lumière le rôle du LPS dans l'étiologie des maladies métaboliques. Cependant, plusieurs études semblent remettre en cause le lien de causalité direct entre l'endotoxémie sur le développement des troubles induits par l'obésité. Caesar et collaborateurs ont montré chez la souris que l'endotoxémie n'est pas toujours retrouvée malgré une inflammation chronique de bas grade et des altérations métaboliques (Caesar et al., 2015; Dudele et al., 2015). Une endotoxémie est aussi observée (Magro et al., 2017; Pasternak et al., 2010) chez 48% des patients atteints de MC et est associée à l'activité de la maladie (Pastor Rojo et al., 2007).

Flagelline et TLR5

Un autre TLR important dans la physiopathologie des patients atteints de MICI est le TLR5. Le récepteur TLR5 fixe la flagelline des bactéries. Il a été montré que l'inactivation du gène *Tlr5* dans des souris entraîne des colites spontanées chez environ 10% des animaux due à un défaut de contrôle des Protéobactéries, parmi lesquelles la bactérie *E. coli* qui a été trouvée abondamment associée à la muqueuse intestinale (Carvalho et al., 2012; Vijay-Kumar et al., 2010). Plus récemment, d'autres études ont permis de mettre en évidence l'importance du récepteur TLR5 dans le contrôle de l'inflammation (Chassaing et al., 2014). Chez des souris traitées au dextran sulfate sodium (DSS), l'inactivation du gène *Tlr5* au niveau des cellules épithéliales intestinales favorise le développement d'une colite caractérisée par une micro-inflammation intestinale associée à une perte de clairance des pathogènes tels que *E. coli* et à une diminution de la production de peptides anti-microbiens. De plus la perte du récepteur TLR5 conduit à une altération de la composition du microbiote intestinal. En effet, le syndrome inflammatoire est largement diminué dans des modèles de souris *Tlr5*^{-/-} axéniques ou traitées aux antibiotiques. Cette étude met ainsi en avant le rôle du récepteur TLR5 dans la régulation et le maintien de la composition du microbiote intestinal afin de prévenir du développement d'une pathologie inflammatoire intestinale (Chassaing et al., 2014). L'expression du TLR5 est aussi augmentée au niveau des tissus adipeux chez des souris sous régime riche en lipides (Kim et al., 2012).

Peptidoglycanes, NOD2 et TLR2

Enfin, TLR2 et NOD2 sont deux récepteurs de l'immunité innée reconnaissant les composés conservés des peptidoglycanes présents sur la surface des bactéries (Akira, 2006; Caruso et al., 2014). NOD2 est un récepteur cytoplasmique possédant un domaine LRR (« Leucine Rich Repeat ») impliqué dans la reconnaissance du muranyl dipeptide (MDP), un

composé bactérien présent dans le peptidoglycane des bactéries à paroi Gram-positif et négatif. La fixation du MDP sur NOD2 aboutit à l'activation des voies de signalisation NF- κ B et MAPK (« Mitogen-activated protein kinase ») régulant ainsi la transcription des gènes cibles qui codent entre autres de nombreuses cytokines pro-inflammatoires et des peptides antimicrobiens (Girardin et al., 2003; Philpott & Viala, 2004). NOD2 est principalement exprimé dans les cellules de Paneth et les cellules immunitaires comme les macrophages. La stimulation de cellules souches par du MDP favorise leur survie et leur protection vis-à-vis du stress oxydant, démontrant un rôle protecteur pour l'épithélium intestinal de NOD2 (Nigro et al., 2014). Chez les patients atteints de MC, trois principaux polymorphismes dans le gène NOD2 ont été mis en évidence (R702X, G908R et L1007fsinsC) et ont montré une diminution de l'activation de la voie de signalisation NF- κ B par le MDP bactérien. Ces données pourraient être paradoxales car chez les patients atteints de MC, l'activité de NF- κ B mesurée est augmentée dans les biopsies coliques (Schreiber et al., 1998). Cela pourrait être expliqué par le fait que l'activation du récepteur NOD2 sauvage régulerait négativement la réponse immunitaire innée déclenchée par les bactéries du microbiote via le récepteur TLR2 (Netea et al., 2004; Watanabe et al., 2004). La perte du contrôle négatif induirait une perte de tolérance immunitaire et conduirait à une susceptibilité augmentée de développer une MC (Watanabe et al., 2004, 2008). L'autre hypothèse, d'après les travaux de Nigro et collaborateurs, est que la stimulation des cellules souches au niveau des cryptes intestinales n'est plus induite au contact du MDP lorsque la protéine NOD2 est tronquée, ralentissant la cicatrisation de la muqueuse et favorisant ainsi la colite (Nigro et al., 2014). Des anomalies de différenciation cellulaire liées à un défaut de NOD2 ont été rapportés et participeraient au développement de la MC altérant les interactions entre le microbiote intestinal et l'immunité muco-sale de l'iléon (Barreau et al., 2007; Biswas et al., 2012; Petnicki-Ocwieja et al., 2009; Rehman et al., 2011; Wehkamp et al., 2004, 2005, 2009). Le récepteur TLR2 serait aussi impliqué dans la résistance à l'insuline ainsi que le développement du syndrome métabolique. En effet, comme pour les souris KO TLR4, l'inactivation génétique de TLR2 protège les souris contre la résistance à l'insuline induite par un régime riche en lipides (Ehse et al., 2010; Ji et al., 2019; Kuo et al., 2011; Zhu et al., 2015).

b - Principaux métabolites produits par le microbiote intestinal

Les métabolites circulants dérivés du microbiote intestinal et participant au métabolisme représentent environ 10% des métabolites circulants (Joyce & Gahan, 2014).

Régime riche en fibres

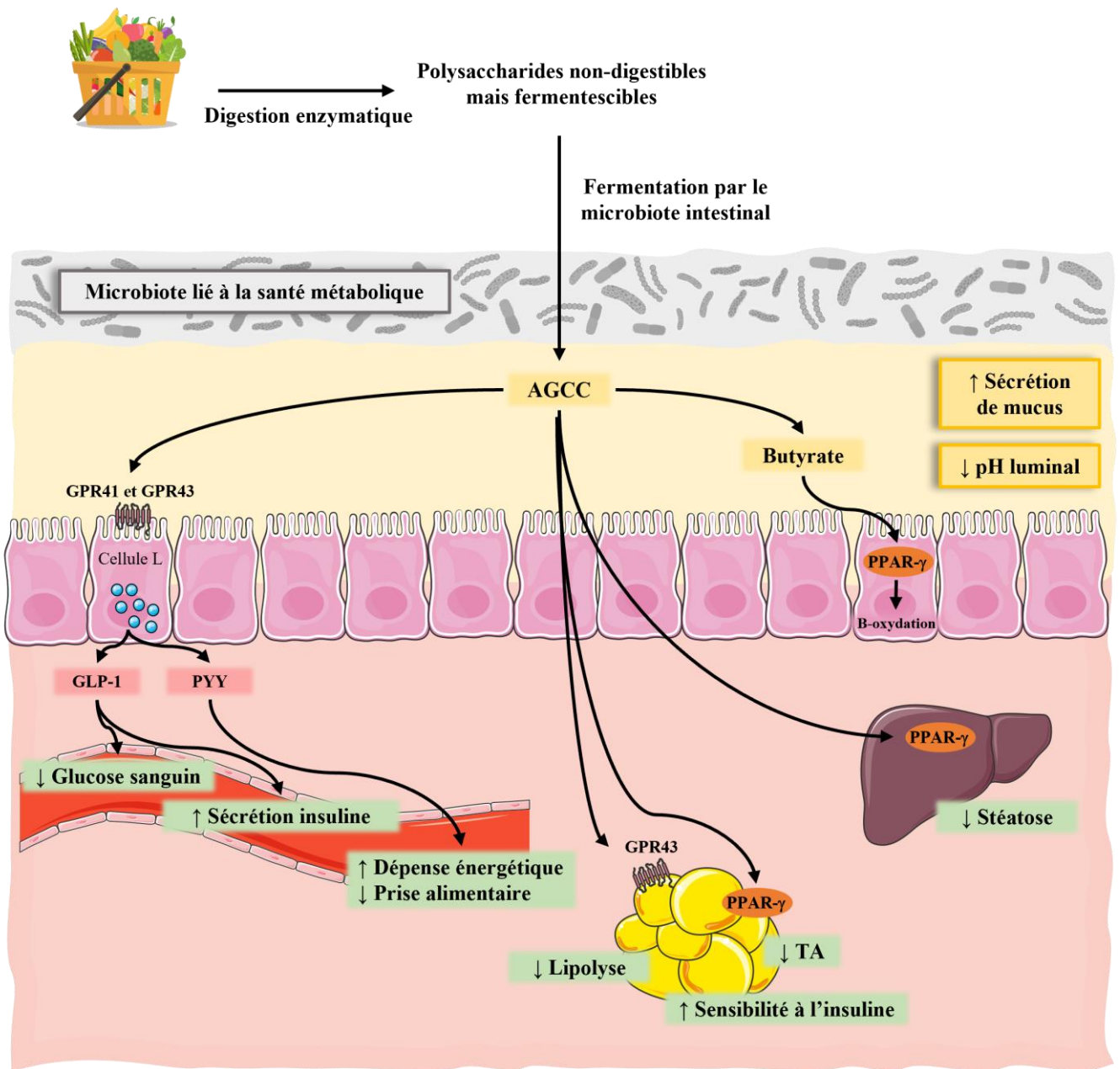


Figure 14 : Impact d'un régime riche en fibres sur le métabolisme de l'hôte. Un microbiote intestinal sain métaboliquement, grâce à un régime riche en fibres, permet de fermenter les polysaccharides non-digestibles mais fermentescibles. Ces fibres sont fermentés par le microbiote intestinal et permet la production d'acides gras à chaînes courtes (AGCC) qui sont une source d'énergie additionnelle pour les colonocytes. Les AGCC principaux, comme le butyrate, acétate et propionate, peuvent se fixer au récepteur GPR41 et GPR43, qui sont exprimés par les cellules L et qui vont induire la sécrétion du glucagon-like peptide 1 (GLP-1) et du peptide YY (PYY) qui vont contribuer à l'augmentation de la dépense énergétique, à la diminution de la prise alimentaire, à l'amélioration du métabolisme glucidique et de la sécrétion d'insuline. Le récepteur GPR43 est aussi présent au niveau du tissu adipeux. Les AGCC vont s'y fixer et induire une diminution de la lipolyse. Le butyrate est aussi un activateur du récepteur activé par les proliférateurs de peroxydases- γ (PPAR- γ) et un stimulateur de la β -oxydation et donc de la consommation d'oxygène qui permet le maintien de l'environnement anaérobie dans la lumière intestinale. Les AGCC activent aussi PPAR- γ au niveau du tissu adipeux ce qui va engendrer une diminution du TA et une amélioration de la sensibilité à l'insuline. Enfin, l'activation de PPAR- γ au niveau hépatique va diminuer la stéatose.

Les acides gras à chaînes courtes

Les AGCC sont les produits de la fermentation anaérobie bactérienne des glucides et protéines et sont une source importante d'énergie pour les cellules coliques. Environ 5% des AGCC sont excrétés dans les selles, le reste étant absorbé par les colonocytes. La fraction non consommée par les colonocytes est transportée par la veine porte jusqu'au foie. Les AGCC diminuent le pH et influencent le microbiote intestinal ainsi que la solubilité des acides biliaires et l'absorption de l'ammoniaque. En effet, l'organisme ne possède pas les enzymes nécessaires pour hydrolyser des glucides complexes comme l'amidon ou les fibres. Ils sont donc fermentés par le microbiote intestinal en AGCC principalement dans le caecum et le côlon. La quantité d'AGCC produit est dépendant des fibres apportés dans les régimes alimentaire (Yang et al., 2013), mais aussi des espèces bactérienne présente dans le côlon (Yang & Rose, 2014) (**Figure 14**). La réponse individuelle aux fibres alimentaires, d'un point de vue microbien et métabolique, reste cependant individualisée et variée. Les protéines ou peptides non digérés peuvent aussi servir de substrats pour la production de ces AGCC. Cependant, la fermentation bactérienne aboutit aussi à la production de métabolites toxiques (amines, phénols, indoles) (Blachier et al., 2007; Geypens et al., 1997). Les principaux AGCC produits sont l'acétate, le butyrate et le propionate. Leur concentration dans l'intestin suit le ratio suivant 3 : 1 : 1 (Walker et al., 2005). La localisation de la production diffère en fonction des AGCC produits, l'acétate et le propionate sont principalement produits dans l'intestin grêle et le côlon contrairement au butyrate qui est produit exclusivement dans le côlon. Les AGCC participent au maintien de l'intégrité de la barrière intestinale, améliorent le métabolisme des glucides et lipides, le contrôle de la dépense énergétique et la régulation du système immunitaire et de la réponse inflammatoire (Lavelle & Sokol, 2020) (**Figure 14**).

Les protéines et les peptides sont les principales sources d'azote dans le côlon. Un grand nombre de genres bactériens du côlon humain est doté d'une activité protéolytique (*Bacteroidetes*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Fusobacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus*). La désamination des acides aminés est réalisée par les bactéries du côlon conduisant principalement à la formation d'AGCC et d'ammoniaque. Ce dernier est absorbé par la muqueuse colique et transporté dans la veine porte jusqu'au foie où il est converti en urée, qui est excrétée par l'urine. Le processus global de fermentation fait donc intervenir un grand nombre de microorganismes et apporte aux bactéries de l'énergie pour leur croissance et leur survie. Ces activités métaboliques ont un impact important sur la santé de l'hôte et la

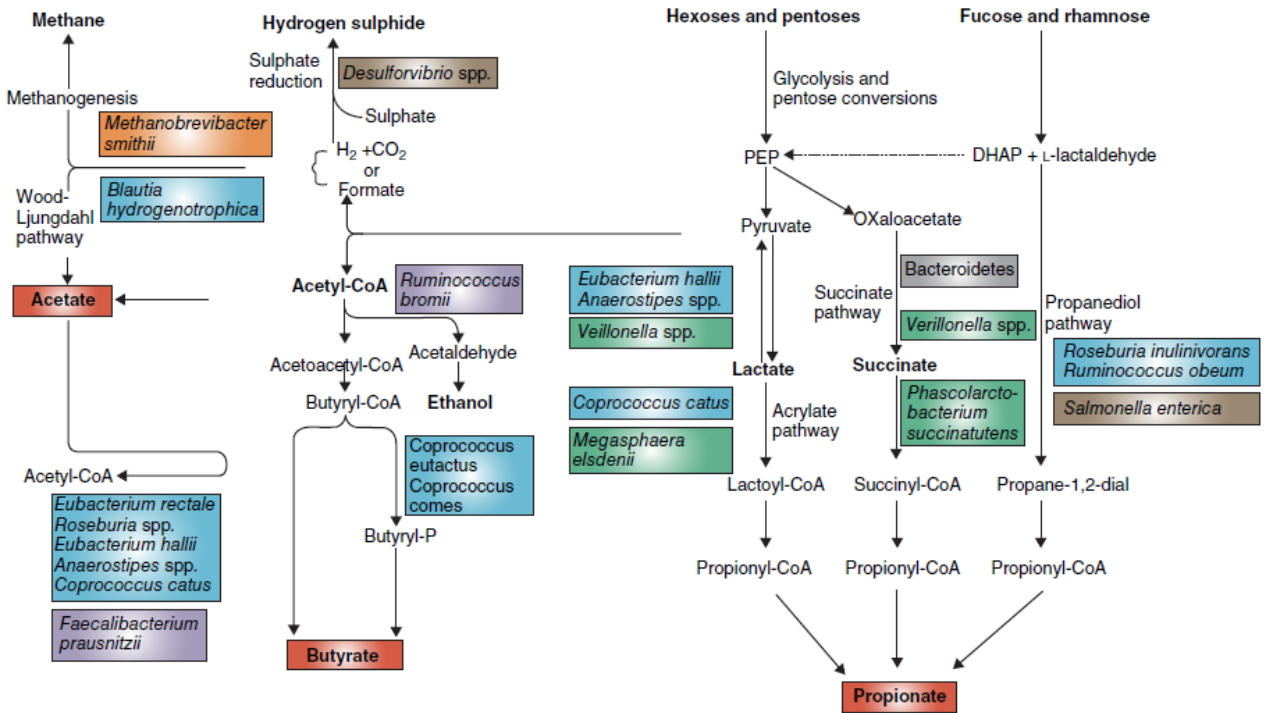


Figure 15 : Voies responsables de la biosynthèse des métabolites microbiens majeurs résultants de la fermentation des glucides et de l'alimentation croisée des bactéries.

Un des trois acide gras à chaînes courtes (AGCC) majeur, l'**acétate**, peut être produit par beaucoup de bactéries entériques à partir du pyruvate via l'acétyl-CoA, mais aussi via la voie Wood-Ljungdahl par les bactéries acétogènes, telles que *Blautia hydrogenotrophica*.

Le **butyrate** est formé à partir de deux molécules d'acétyl-CoA par plusieurs *Firmicutes* et la butyryl-CoA:acétate CoA-transférase est utilisée pour catalyser cette étape enzymatique.

La voie de production majoritaire du **propionate** est la voie du succinate qui est utilisée par les *Bacteroidetes* pour générer le propionate à partir des glucides et par plusieurs *Firmicutes* pour produire le propionate à partir du lactate ou succinate. Les deux autres voies de synthèse du propionate sont la voie de l'acrylate, qui utilise le lactate et la voie du propanediol qui utilise les sucres désoxyoses (comme le rhamnose et fucose).

Les voies impliquées dans le métabolisme de l'hydrogène et de la production d'éthanol sont aussi montrées. Les espèces bactériennes qui sont ici nommées sont basées sur des études d'isolats cultivés d'espèces dominantes et des analyses métagénomiques et donc ne sont pas exhaustives (d'après Louis et al., 2014).

Archaea sont montrés en orange, *Bacteroidetes* en gris, *Lachnospiraceae* (*Firmicutes*) sont en bleu, *Ruminococcaceae* (*Firmicutes*) en violet, *Negativicutes* (*Firmicutes*) en vert et les *Proteobacteria* en marron. DHAP : dihydroxyacétonéphosphate; PEP : phosphoenolpyruvate.

nutrition mais une rupture de l'équilibre est susceptible de modifier les fonctionnalités du microbiote intestinal et de conduire à une situation de dysbiose. Les AGCC pourraient renforcer l'intégrité de la barrière intestinale en favorisant la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires, de peptides anti-microbiens et de mucus, en promouvant un phénotype de macrophages M2 et en augmentant l'expression des protéines de jonctions serrées (Gaudier et al., 2004; Nakajima et al., 2017; Peng et al., 2009). Les AGCC peuvent aussi inhiber la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires stimulée par le LPS ou un régime riche en lipides (M. Li et al., 2018; Xu et al., 2018; Yang et al., 2020).

L'acétate peut être produit par deux voies différentes : via l'acétyl-CoA par les bactéries entériques (*Bacteroides*, *Clostridium*, *Bifidobacterium*, *Ruminococcus* et *Eubacterium*) ou via la voie de Wood-Ljungdhal par les bactéries acétogènes (ex : *Blautia hydrogenotrophica*) (**Figure 15**). La majorité des genres qui prédominent dans le côlon produisent de l'acétate. La voie principale de la biosynthèse de l'acétate est la décarboxylation oxydative du pyruvate. Une partie de l'acétate peut être utilisée au cours de la formation du butyrate. L'acétate est utilisé pour la lipogenèse et comme substrat pour la synthèse du cholestérol et d'acides gras à chaîne longue dans le foie (Wong et al., 2006). Il pourrait agir sur d'autres mécanismes comme celui de la régulation de l'appétit (Frost et al., 2014).

Le propionate est principalement synthétisé par *Bacteroides*, *Propionibacterium* et *Veillonella*. La voie principale de biosynthèse du propionate est la décarboxylation du succinate par *Bacteroides* (voie du succinate) (**Figure 15**). Le propionate peut être produit par deux voies *via* la décarboxylation d'un succinate ou par la réduction d'un lactate qui produit de l'acrylate. Il est mieux absorbé que l'acétate dans le côlon. Il joue un rôle essentiel dans le métabolisme lipidique (Song et al., 2019) par la réduction de la lipogenèse, l'inhibition de la synthèse du cholestérol au niveau hépatique et l'activation des récepteurs GPR41 (Récepteur couplé aux protéine G) et GPR43. Il pourrait avoir un effet indirect dans la satiété et avoir plusieurs rôles métaboliques ou anti-inflammatoires (E. Hosseini et al., 2011; Lin et al., 2012).

Le butyrate peut être biosynthétisé par *Clostridium* cluster IV, XIVa et XVI selon deux voies métaboliques : la voie du butyrate kinase et la voie utilisant l'acétate comme co-substrat (Bernalier-Donadille, 2010) (**Figure 15**). Le butyrate est un AGCC d'intérêt pour le métabolisme des cellules épithéliales. Le butyrate se fixe préférentiellement aux récepteurs GPR41 et GPR43 (Brown et al., 2003; Le Poul et al., 2003). En se fixant sur le GPR41, il va moduler l'activité du système nerveux sympathique (SNP) pour réguler la dépense énergétique

et maintenir l'homéostasie métabolique (Hong et al., 2005). Le butyrate active aussi le récepteur GPR109A (Mizuta et al., 2019) qui active la voie de l'inflammasome dans les macrophages et cellules dendritiques du côlon, ce qui induit la différenciation des cellules T régulatrices et des cellules T productrices d'IL-10 (Houslay & Milligan, 1997). Le butyrate inhibe la production d'enzymes et cytokines pro-inflammatoires de façon tissu et type cellulaire dépendant (Samuel et al., 2008) et joue un rôle dans l'inhibition de l'activité des histones désacétylases (HDACs) (M. Li et al., 2018; Ohira et al., 2013). Le butyrate a aussi des activités anticancer qui serait en partie médiées par l'inhibition de ces HDACs (Nilsson et al., 2003; Stoddart et al., 2008). Au niveau de l'épithélium intestinal, plusieurs études ont montré l'effet anti-inflammatoire du butyrate, avec une inhibition des cytokines pro-inflammatoires, de l'interféron- γ (IFN- γ) (Zellner et al., 2005) et une stimulation de la sécrétion d'IL-10 et du facteur de croissance transformant- β (TGF- β) (Brown et al., 2013). Cet effet serait en partie due à l'activation de PPAR γ qui inhibe la voie NF- κ B (Thangaraju et al., 2009). Plusieurs études suggèrent que le butyrate inhiberait aussi cette voie de signalisation par le contrôle des ROS qui médient l'activation NF- κ B (Wanders et al., 2012). Outre ses propriétés sur les processus inflammatoires, le butyrate joue un rôle bénéfique sur la barrière intestinale de manière dose-dépendante (Elangovan et al., 2014; Sealy & Chalkley, 1978). Il serait capable de stimuler l'expression de la mucine 2 (MUC2) induisant l'amélioration de la protection contre les pathogènes (Cook & Sellin, 1998; Priyadarshini et al., 2018). Le butyrate permettrait de moduler l'expression des protéines de jonction et de stimuler l'expression d'AMPK (Shi, Lai, et al., 2017). A forte concentration, il pourrait avoir des effets néfastes et altérer la barrière intestinale en induisant l'apoptose (Borthakur et al., 2012).

Il a été montré que le contenu en AGCC dans les selles est plus élevé chez les souris ou les humains obèses que chez les sujets normo-pondérés (Fernandes et al., 2014; Schwiertz et al., 2010). Goffredo et collaborateurs ont ainsi montré une corrélation positive entre l'IMC, le tissu adipeux viscéral et sous-cutané et le niveau plasmatique des AGCC (Goffredo et al., 2016). Ces observations sont interprétées comme une augmentation de la capacité de l'hôte à extraire l'énergie des aliments participant ainsi à l'obésité. Cependant, de nombreuses études ont aussi montré qu'une alimentation contenant des AGCC pouvait réduire le poids, la MG totale et viscérale chez des souris et rats obèses sous régime riche en lipides (De Vadder et al., 2014; Gao et al., 2009; Kondo et al., 2009; Lin et al., 2012; Lu et al., 2016; Matheus et al., 2017) ainsi que chez les humains (Byrne et al., 2019; Chambers, Viardot, et al., 2015; van der Beek et al.,

2016) sans induire d'hyperphagie. Chez l'humain, il a été rapporté que l'apport d'AGCC sous forme d'ester d'inuline-propionate, acétate ou propionate, fibres fermentables, stimulait la production de GLP-1 et PYY conduisant à une régulation de l'appétit et une diminution de la prise de poids (Chambers, Morrison, et al., 2015; Freeland & Wolever, 2010). Ces suppléments nutritionnelles protègeraient contre les troubles métaboliques en restaurant la composition du microbiote intestinal ainsi que l'action d'IL-22 (Chambers et al., 2019; Zou et al., 2018). Un apport oral en AGCC chez des souris obèses pourrait moduler la synthèse lipidique, stimuler les récepteurs à l'insuline via PPAR γ (Besten et al., 2015) et diminuer la concentration systémique en LPS (Fang et al., 2019). Chez les patients atteints de MICI, une oxydation et un transport altérés de butyrate ont été observés au niveau de la muqueuse colique des patients atteints de rectocolite hémorragique (De Preter et al., 2011, 2012; Thibault et al., 2010). Des études ont montré une réduction d'AGCC dans les fèces des patients atteints de MICI (Lavelle & Sokol, 2020; Marchesi et al., 2007; Sun et al., 2017; Takaishi et al., 2008). Cependant, le taux de lactate, molécule intermédiaire, est augmenté dans les cas de MC (Hove & Mortensen, 1995; Levitt & Levitt, 2020). D'autres études ont montré une diminution non significative des AGCC dans les MICI. Les associations anti-inflammatoires avec les bactéries productrices de butyrate peuvent aussi résulter d'autres mécanismes comme observés avec *Faecalibacterium prausnitzii* qui produit une protéine anti-inflammatoire (Quévrain et al., 2016; Sokol et al., 2008). En effet, la diminution de l'abondance de *F. prausnitzii* et *Roseburia hominis* observée chez les patients atteints de MICI est souvent liée à la diminution du niveau fécal d'AGCC (Machiels et al., 2014; Marchesi et al., 2007; Sokol et al., 2008). Dans un modèle souris, un lien entre le faible apport en fibres et la susceptibilité au DSS a été établie, avec un rôle clé pour le récepteur GPR43 (Agus et al., 2016), GPR109A et l'activation en aval de l'inflammasome (Macia et al., 2015). La perte du récepteur GPR43 chez la souris induit une colite réfractaire dans un modèle de colite induite chimiquement par DSS (Maslowski et al., 2009). Ces observations peuvent être attribuées directement aux constituants du microbiote intestinal. Enfin, il a été montré qu'une hyperactivation du récepteur NLRP1A chez la souris induirait une diminution des *Clostridiales* producteurs de butyrate, ce qui augmente la production d'IL-18 et IFN γ (Tye et al., 2018).

Les AGCC exercent leurs effets bénéfiques en partie via les récepteurs GPR41 et GPR43. Il a été observé que des souris déficientes pour le récepteur GPR43, récepteur des AGCC, développaient une obésité même sous alimentation standard, contrairement aux souris

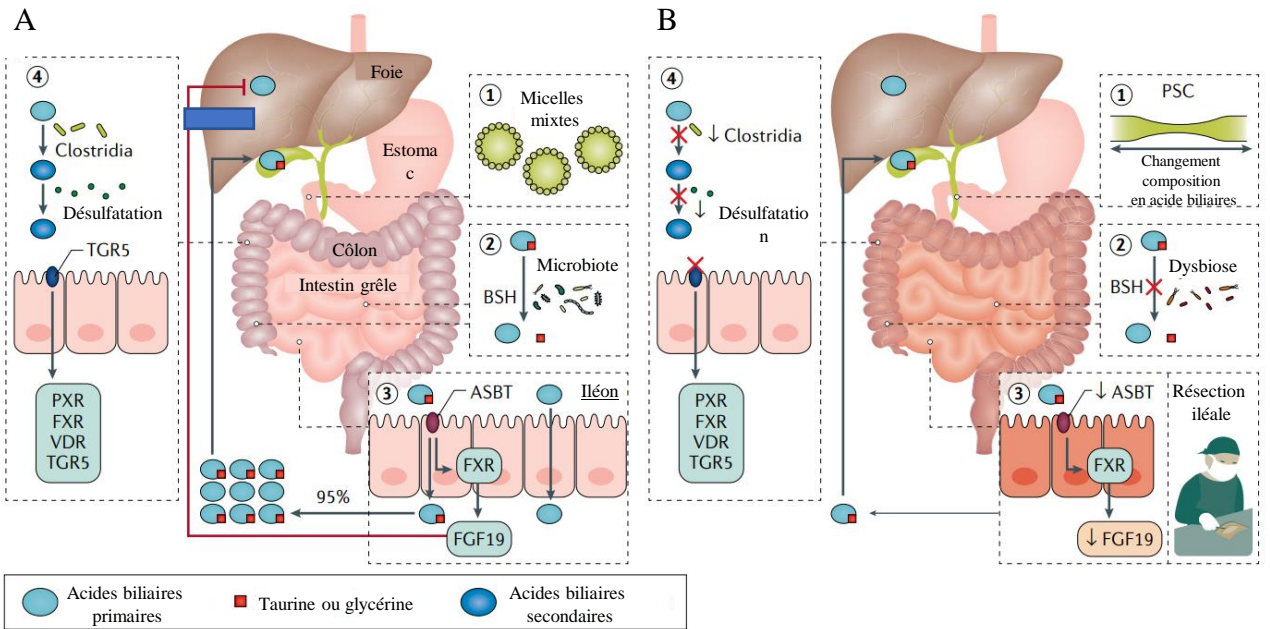


Figure 16 : Métabolisme des acides biliaires en homéostasie et en contexte pathologique.

(A) Métabolisme normal des acides biliaires. Les acides biliaires forment des micelles pour aider la digestion lipidique et leur absorption (1). L'activité de l'hydrolase des sels biliaires (BSH) déconjugue les acides biliaires (2). Les acides biliaires non conjugués sont réabsorbés passivement alors que les acides biliaires conjugués sont réabsorbés activement dans l'iléon distal, conduisant à la production du facteur de croissance des fibroblastes 19 (FGF19), qui inhibe la synthèse des acides biliaires dans le foie (3). Les acides biliaires qui rejoignent le côlon sont transformés en acides biliaires secondaires par les bactéries (4).

(B) Le dysmétabolisme des acides biliaires en contexte pathologique. La composition des acides biliaires peut être altérée en cas de cholangite sclérosante primitive (PSC) (1). La dysbiose peut induire une perte de l'activité de la BSH (2). La résection intestinale ou l'inflammation iléale peut conduire à une perte de l'absorption des acides biliaires et augmenter les acides biliaires primaires dans le côlon (3). La perte de transformation en acides biliaires secondaires et de désulfatation conduisent à un déséquilibre entre les acides biliaires primaires et secondaires dans le côlon (4). (adaptée de Lavelle et Sokol, 2020).

ASBT : transporteur apical sodium-acides biliaires; FXR : farnesoid X receptor; PXR : pregnane X receptor; TGR5 : récepteur transmembranaire couplé aux protéines G 5; VDR : récepteur vitamine D.

surexprimant GPR43 qui ne développaient pas d'obésité même sous régime riche en lipides (Kimura, Ozawa, et al., 2013). L'hypothèse d'une malabsorption des AGCC a ainsi été avancée chez les patients obèses (Allen et al., 2017). Cependant, l'activation des GPR par des agonistes spécifiques pourrait être une stratégie thérapeutique intéressante du syndrome métabolique. Les agonistes GPR40/FFAR1, GPR41/FFAR3, GPR43/FFAR2 et GPR120/FFAR4 induisent une protection contre l'obésité induite par régime chez les souris en améliorant la sécrétion de l'insuline, de GLP-1 et de l'incrétine (Hudson et al., 2013; Milligan et al., 2017; Nagasumi et al., 2009; Schmidt et al., 2011). Ces agonistes ont aussi des effets anti-inflammatoires. A ce jour, les interactions entre les AGCC et le métabolisme énergétique de l'hôte sont complexes et les contradictions entre les études sont nombreuses.

Dysmétabolisme des acides biliaires

Les acides biliaires sont des petites molécules synthétisées à partir du cholestérol par le foie par un processus multi-enzymatique. Les produits (choline et désoxycholine) sont les acides biliaires primaires et sont libérés dans l'intestin où ils seront convertis par le microbiote intestinal en acides biliaires secondaires (acide désoxycholique et lithocholique) (**Figure 16**). Il existe un « crosstalk » entre les acides biliaires et le microbiote intestinal qui peut contrôler la concentration en acides biliaires mais aussi être contrôlé par ces derniers (Nie et al., 2015; Wahlström et al., 2016). Les acides biliaires ont un effet anti-microbien démontré (Begley et al., 2005) et une consommation d'acide cholique (1,25 ou 5 mmol.kg-1) favoriserait le phylum des *Firmicutes* chez les rats (Islam et al., 2011). Les acides biliaires participent au métabolisme énergétique et au statut inflammatoire de l'individu via l'interaction avec les récepteurs FXR (« Farnesoid X receptor ») et TGR5 (« G protein-coupled bile acid receptor ») (Chiang & Ferrell, 2020).

Il a été observé chez des souris déficientes au TGR5, une inhibition de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et de la phosphorylation de NF- κ B après stimulation au LPS. Ce même récepteur serait impliqué dans la diminution de l'inflammation systémique et l'infiltration macrophagiques dans le tissu adipeux (Shapiro et al., 2018). D'un point de vue métabolique, des données obtenues sur modèles murins montrent une augmentation de la dépense énergétique via UCP-1 dans le tissu adipeux brun (Teodoro et al., 2014), une réduction du tissu adipeux blanc, ainsi qu'une amélioration du métabolisme du glucose et des lipides (Ryan et al., 2017). Une méta-analyse récente suggère l'altération du métabolisme des acides biliaires chez l'humain en situation d'obésité, incluant une augmentation de l'excrétion fécale

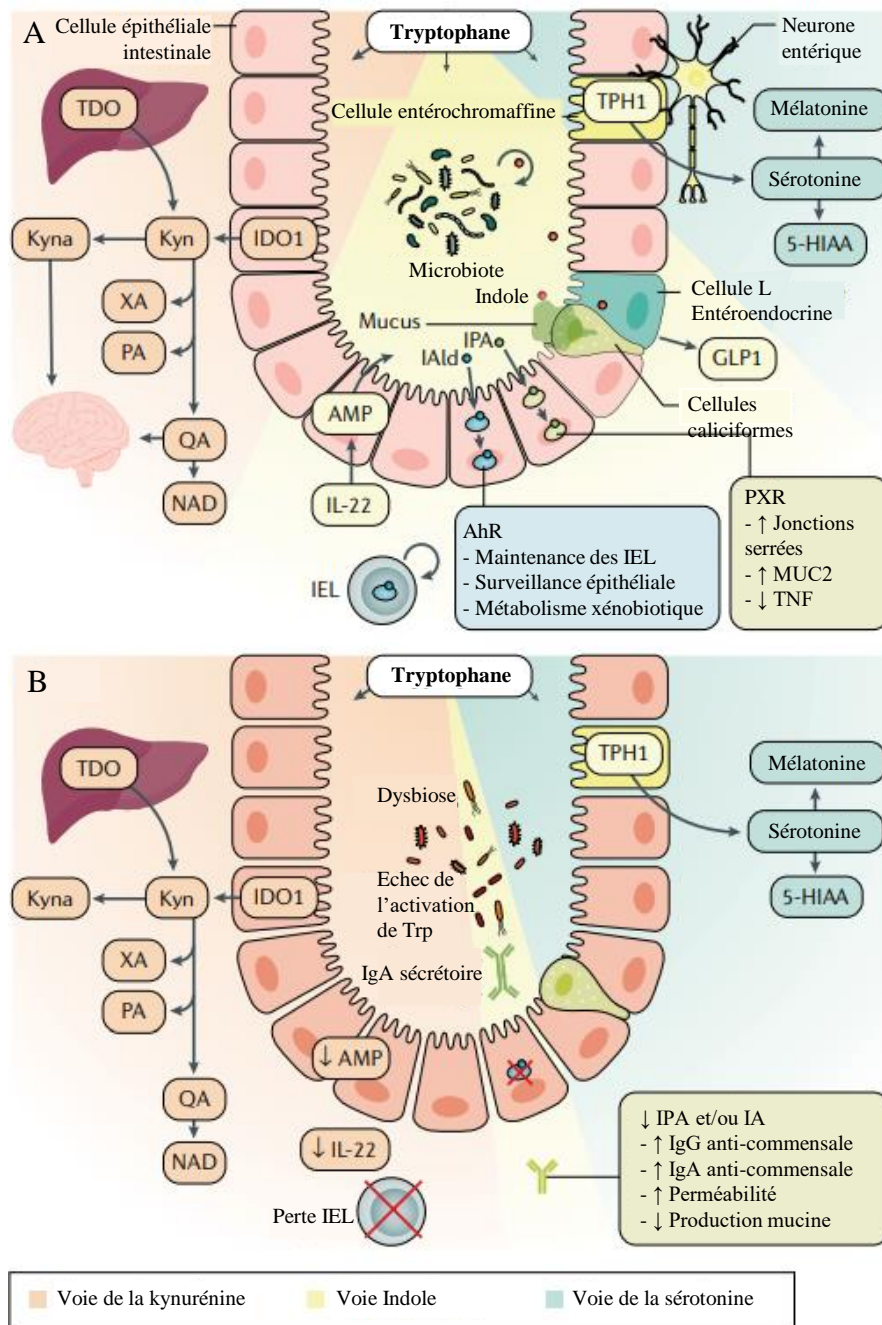


Figure 17 : Dérégulation du métabolisme du tryptophane dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).

(A) En situation basale, la voie principale du tryptophane alimentaire est la voie de la kynurénine (Kyn). Le tryptophane est également utilisé pour générer de la sérotonine et des métabolites associés. Le tryptophane peut être métabolisé par le microbiote commensal pour produire des indoles, des agonistes des récepteurs aryl-hydrocarbures (AhR) et des récepteurs prégnanes X (PXR), avec divers effets sur l'immunité muqueuse et l'homéostasie.

(B) Dans les MICI, la dysbiose entraîne une perte d'activation microbienne du tryptophane, provoquant une augmentation du métabolisme le long de la voie de la kynurénine (adaptée de Lavelle et Sokol, 2020).

5-HIAA : 5-hydroxyindoleacetic acid; AMP : peptide antimicrobien; GLP1 : glucagon- like peptide 1; IA : indoleacrylic acid; IALd : indole-3-aldehyde; IDO1 : indoleamine 2,3-dioxygenase 1; IEL : lymphocyte intra-épithélial; IPA : indole-3-propionic acid; Kyna: kynurenic acid; MUC2 : mucine 2; PA : acide picolinique; QA : acide quinoléique; TDO : tryptophan 2,3-dioxygenase; TPH1: tryptophan hydroxylase 1; XA : acide xanthurénique.

des acides biliaires (So et al., 2020). Peu d'études cliniques permettent aujourd'hui de faire un lien entre le métabolisme des acides biliaires et le microbiote intestinal. Cependant, chez des souris *III0^{-/-}*, un régime hyperlipidique augmente la proportion d'acides biliaires conjugués à la taurine, résultant d'une augmentation de *B. wadsworthia*, une bactérie sulfo-réductrice produisant du sulfure d'hydrogène, un métabolisme potentiellement toxique. Ces changements sont associés avec le développement de colite, suggérant une association entre un régime hyperlipidique, l'altération des métabolites de l'hôte, la dysbiose et l'inflammation chez hôte avec une susceptibilité génétique (Devkota et al., 2012).

Les patients atteints de MC sont souvent caractérisés par une malabsorption des acides biliaires ce qui est accompagnée de diarrhées (Wilcox et al., 2014). Les acides biliaires participent aux défenses de la muqueuse intestinale par leur action antibactérienne et leurs propriétés anti-inflammatoires (Sinha et al., 2020; Wammers et al., 2018). Cependant, déceler les effets de la dysbiose sur le métabolisme des acides biliaires est complexe dans les MICI due aux interactions (Jahnel et al., 2014; Jung et al., 2004; Nyhlin et al., 1994). Une stimulation directe par un agoniste synthétique de FXR exerce des effets anti-inflammatoires et protecteurs sur la colite induite, contrairement aux souris déficientes en FXR qui présentent une susceptibilité plus importante à la colite induite (Gadaleta et al., 2011; Vavassori et al., 2009). Une diminution de l'expression de FXR est observée sur les biopsies intestinales des tissus inflammés chez les patients atteints de MC. Duboc et collaborateurs ont observé une augmentation des acides biliaires primaires conjugués fécaux et une diminution dans le sérum et au niveau fécal des acides biliaires secondaires chez les patients atteints de MICI (Duboc et al., 2013). D'autres études sont nécessaires pour déterminer le rôle des acides biliaires microbiens transformés dans les MICI.

Métabolisme du tryptophane

Le tryptophane est un acide aminé essentiel. Il est présent dans le poisson, la volaille, l'avoine, les produits laitiers et le fromage. C'est un précurseur de la synthèse de molécules bioactives comme la sérotonine, la mélatonine, le nicotinamide et la vitamine B. Le tryptophane peut suivre trois voies différentes, deux prédominantes (les voies de la kynurénine et de la sérotonine) et une voie microbienne (la voie indole) (**Figure 17**). Le tryptophane peut être métabolisé par le microbiote intestinal en métabolites indoles, dont certains peuvent agir comme des ligands du récepteur d'hydrocarbure aryle (AhR), un récepteur impliqué dans les MICI. La production d'indole va stimuler le relargage de GLP-1, un dérivé d'indole qui peut

agir comme un agoniste à AhR. Les AhR sont des facteurs de transcription qui jouent un rôle sur l'immunité des lymphocytes T et exercent des effets protecteurs et anti-inflammatoires au niveau intestinal via l'activation de la voie IL-22 et les cellules lymphoïdes innées. Un nombre limité de bactéries sont connues pour produire des agonistes aux AhR (*Peptostreptococcus russellii* et certains membres des *Lactobacillus*).

Les patients souffrant d'obésité ont une suractivation de l'expression de IDO1 (« Indoleamine 2,3 dioxygénase ») (Mallmann 2018). Une augmentation de l'expression du gène *IDO1* a été observée dans le tissu adipeux de patients obèses, suggérant l'activation locale de IDO1 (Favennec et al., 2015). Plusieurs dérivés indoles produit à partir du tryptophane via le microbiote intestinal pourrait jouer un rôle dans le développement du syndrome métabolique. Chimerel et collaborateurs ont montré que l'indole stimulait les cellules entéro-endocrine L pour produire du GLP-1, une incrétine qui stimule la production d'insuline par les cellules β du pancréas (Chimerel et al., 2014). Le rôle des AhR a été étudié dans des modèles de syndrome métabolique chez la souris mais aucune conclusion n'a pu en être tirée. Cela pourrait être lié aux multiples effets des AhR qui sont exprimés dans différents types cellulaires (entérocytes, hépatocytes et cellules immunitaires) et impliqués de la pathogenèse du syndrome métabolique.

Une cohorte de 535 patients atteints de MICI a montré une corrélation négative entre les taux de tryptophane et l'évolution et les phases des pathologies (Nikolaus et al., 2017). Une diminution de l'expression de AhR dans des échantillons de muqueuse inflammée provenant de patients atteints de MC a aussi été décrite et un régime contenant peu de tryptophane est associé avec une augmentation de la sévérité de la colite chez la souris (S. Hashimoto et al., 2012; Monteleone et al., 2011). L'IL-22 semble être un médiateur clé dans le métabolisme du tryptophane. En effet, le microbiote provenant de souris *IL22^{-/-}* n'est pas capable d'activer AhR (Lamas et al., 2016). Des souches *Lactobacillus* activant AhR ont aussi montré une diminution de la sévérité de la colite induite chez les souris (Takamura et al., 2011). Une autre étude a montré que l'espèce bactérienne commensale *P. russellii* pouvait aussi réduire la sévérité de la colite via le métabolisme du tryptophane et une diminution de l'inflammation (Wlodarska et al., 2017). Ces observations montrent le lien entre métabolisme du tryptophane et ses capacités pour l'amélioration de l'intégrité de la barrière intestinal et la diminution de la sévérité de la colite chez les patients atteints de MICI.

Barrière intestinale fonctionnelle

Régime pauvre en fibres
« Western diet »
Ratio élevé AGPI n-6/AGPI n-3
Obésité
Inflammation
Pathogènes et toxines

Barrière intestinale altérée

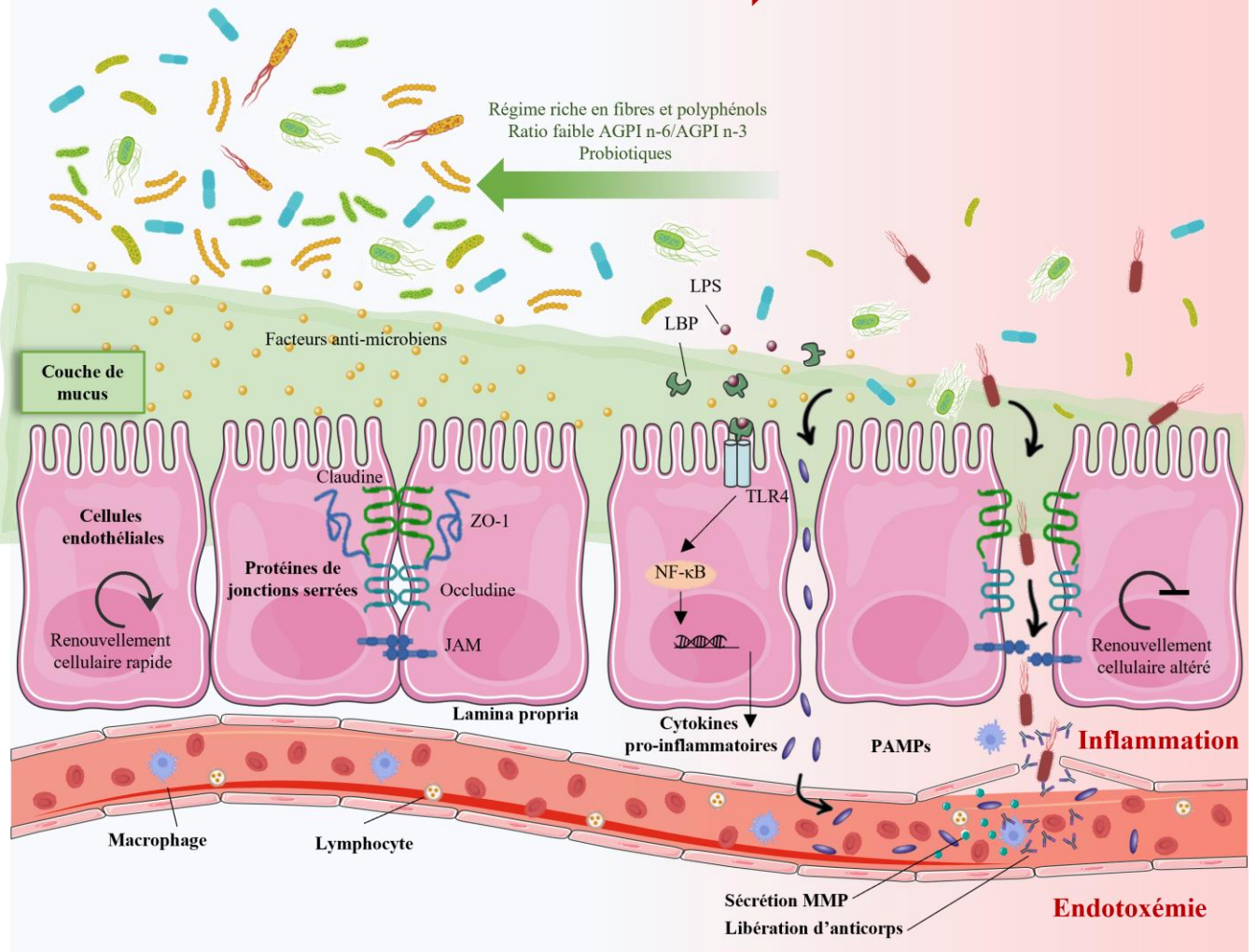


Figure 18 : La barrière intestinale. La barrière intestinale est composée de plusieurs composants physiques et chimiques. La couche de mucus agit comme une barrière physique pour garder le microbiote intestinal à distance. Il est imprégné de facteurs qui lui confèrent une activité antibactérienne additionnelle. Les cellules épithéliales sont resserrées grâce aux protéines de jonctions serrées qui sont les premiers « gardiens » et sont renouvelés tous les 4-5 jours. Les cellules immunitaires limitent l'exposition de l'organisme aux allergènes, polluants, virus, bactéries et parasites. La perturbation de la barrière intestinale (à droite) est associée avec une diminution du nombre de bactéries et de la diversité du microbiote intestinal, une diminution de l'épaisseur de la couche de mucus et de sa consistance, une altération du renouvellement cellulaire, une altération des protéines de jonctions serrées. Ceci induit une augmentation de la perméabilité intestinale et translocation des PAMPs et pathogènes ainsi qu'une augmentation de la fixation de LPS sur TLR4 qui induit une stimulation de la voie de signalisation NF-κB et donc une augmentation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Cette altération de la barrière intestinale conduit à une inflammation et une endotoxémie.

JAM : molécule d'adhésion jonctionnelle; LBP : protéines de liaison au lipopolysaccharide; LPS : lipopolysaccharide; MMP : matrice métalloprotéinase; PAMPs : « Pathogen-associated molecular patterns »; TLR : « Toll-like receptor »; ZO-1: zonula occludens-1.

4. Conséquences de la dysbiose : focus sur la perméabilité intestinale

L'épithélium est une structure dynamique et complexe. L'une de ses fonctions est l'effet « barrière » contre les pathogènes d'origine exogène mais aussi contre les bactéries présentes dans l'intestin en faible quantité et potentiellement néfastes si elles se développent. Le microbiote intestinal participe directement au maintien de cette barrière intestinale en limitant la colonisation des espèces pathogènes, mais aussi des pathobiontes qui sont des bactéries associées aux pathologies inflammatoires chroniques. Le microbiote joue aussi un rôle indirect sur le maintien de cette barrière intestinale via l'hôte. Une perméabilité intestinale excessive a été décrite chez des personnes présentant une dysbiose du microbiote intestinal. Cette perméabilité accrue peut conduire à une inflammation chronique de bas grade. L'altération du microbiote intestinal peut aussi jouer sur la qualité de la barrière intestinale car il contribue à la sécrétion de mucus et régule l'expression des protéines de jonctions serrées entre les cellules épithéliales (**Figure 18**).

a - Le mucus : une barrière physico-chimique

Le mucus constitue une barrière physico-chimique située entre la lumière intestinale et l'épithélium. La couche interne de mucus délimite une zone protégée au niveau de la structure apicale des cellules épithéliales, alors que la couche externe contient un grand nombre de bactéries. La couche interne est résistante à la pénétration bactérienne et limite les contacts microorganismes avec les cellules épithéliales. Chez les souris axéniques, donc en l'absence de microbiote intestinal, l'épaisseur de la couche de mucus est diminuée par rapport à des souris conventionnelles (Kandori et al., 1996). La production de mucines est aussi essentielle pour moduler la quantité de mucus sécrétée (Caballero-Franco et al., 2007). La production de butyrate stimule également la production de mucines (Hamer et al., 2008). Des molécules aux propriétés spécifiques sont retrouvées dans le mucus et participent à l'effet de protection de la barrière intestinale tel que les peptides anti-microbiens (PAM), TFF3, RELM β , Fcgbp, les immunoglobulines et des cytokines pro-inflammatoires qui permettent un effet protecteur pour l'épithélium intestinal (Kim & Ho, 2010). Le mucus est une niche écologique dans laquelle cohabitent de nombreuses bactéries particulièrement sur la couche externe. Les genres *Bacteroides*, *Ruminococcus* et *Bifidobacterium* sont présents et ont une fonction de dégradation et d'adhésion aux polysaccharides constitutifs du mucus (Marcobal et al., 2013). La composition du microbiote intestinal joue donc un rôle dans la qualité et la pénétrabilité de la couche de mucus au niveau du côlon (Jakobsson et al., 2015). Les PAM permettent le contrôle

et la ségrégation spatiale du microbiote intestinal et la diminution de leur production est toujours associée à une dysbiose du microbiote (Loonen et al., 2014). En effet, le microbiote intestinal régule leur expression. Cependant, malgré l'efficacité des PAM, certaines bactéries pathogènes peuvent contourner le contrôle antimicrobien et proliférer (Kraus & Peschel, 2006).

b - L'épithélium intestinal

Le réseau dense, que forme les cellules épithéliales intestinales, assure l'effet de barrière intestinale. Ce réseau est maintenu par des protéines de jonctions adhérentes (β -caténine, E-cadhérine, p120-caténine) et par des protéines de jonctions serrées (Zonula occludens, occludines et claudines). Ces protéines de jonctions vont permettre le transport paracellulaire de petites molécules entre les cellules. Leur expression, localisation et organisation vont être déterminantes dans le maintien de la perméabilité intestinale, qui va en plus être renforcée par la colonisation des bactéries commensales. Des souches probiotiques peuvent aussi améliorer cette fonction de barrière intestinale telles que *L. rhamnosus* et *L. helveticus* en modulant l'organisation des protéines de jonctions serrées (Seth et al., 2008). Au contraire, chez les patients atteints de MC, les souches AIEC pathobiontes vont stimuler l'expression de la claudine 2, normalement peu exprimée en situation homéostatique induisant une désorganisation du réseau de protéines de jonctions serrées et une augmentation de la perméabilité intestinale (Denizot et al., 2012). La régulation des flux d'ions va aussi jouer un rôle dans le maintien de la perméabilité intestinale. En effet, la sécrétion de Cl^- , HCO_3^- et les mouvements d'eau vont limiter les invasions, les translocations bactériennes mais vont aussi avoir un impact sur les mucines et donc la composition du mucus (Keely et al., 2012; Quinton, 2010). Des mutations ou dysfonctionnements de ces canaux induiront le développement de pathologies inflammatoires chroniques.

Un autre rôle important des cellules épithéliales dans la fonction de barrière intestinale se fait grâce aux récepteurs PRR (« Pattern Recognition Receptors ») qui assurent la transmission d'informations jusqu'au système immunitaire sous-jacent. Les PRR sont composés en particulier des récepteur TLR et NOD. L'expression des TLR est hautement régulé au niveau des cellules épithéliales (Furrie et al., 2005; Saffarian et al., 2017). Les récepteurs NOD appartiennent également aux PRR. NOD2 est une protéine cytoplasmique qui reconnaît le peptidoglycane. Il est exprimé par les cellules souches Lgr5+ et des cellules de Paneth (Nigro et al., 2014; Ogura et al., 2003). Il joue un rôle essentiel dans la défense innée de l'intestin et la régulation de la densité bactérienne. La plupart des altérations de ces PRR vont conduire au

développement de pathologies inflammatoires chroniques de l'intestin. Certaines bactéries pathogènes vont détourner le système de reconnaissance via TLR5 en développant des flagelles mutés faiblement agonistes tel que les *E. coli* (Sansonetti, 2011). L'élaboration de PAMPs est reconnue comme une stratégie pour échapper au contrôle de l'hôte. Enfin, les bactéries pathogènes peuvent aussi rentrer directement en contact avec l'épithélium intestinal et provoquer des dommages.

c - L'altération de la barrière intestinale dans les pathologies inflammatoires chroniques

Cani et collaborateurs ont été les premiers à décrire l'effet d'un régime riche en lipides sur la modification du microbiote intestinal et sur l'augmentation de LPS circulant conduisant à une inflammation chronique de bas grade (Cani et al., 2007). Depuis, d'autres études ont également montré l'augmentation de la perméabilité intestinale dans le jéjunum et le côlon de modèles de souris obèses (Stenman et al., 2012). Cependant, dans un contexte d'obésité, les études rapportent des résultats inconsistants sur l'altération de la fonction de la barrière intestinale (Brignardello et al., 2010; Genser et al., 2018; Laurans et al., 2018; Teixeira et al., 2012). Ces différences peuvent être en parties attribuées à l'utilisation de différentes méthodes d'évaluation de la perméabilité intestinale chez l'Homme, telles que l'histologie, la microscopie électronique, ainsi que des analyses fonctionnelles à la suite d'une administration entérale de marqueurs ou le dosage des PAMPs microbiens transloqués au niveau systémique. Ces études ont montré le rôle de l'interaction hôte-microbiote mais ont aussi identifié les propriétés immunologiques des cellules épithéliales de l'intestin. Les patients en situation d'obésité, présentent une hyperplasie du jéjunum et une augmentation de la surface d'échanges ce qui peut déclencher un changement au niveau immunitaire. Une étude suggère une diminution des cellules Th17 au niveau de la lamina propria de l'iléon chez des souris sous régime riche en lipides (Garidou et al., 2015). Chez les souris obèses, une diminution d'IL-22 provenant des cellules immunitaires du côlon a été observée après stimulation immunitaire (Wang et al., 2014). Il a été montré chez les souris déficientes en IL-22R1, une augmentation du poids, le développement d'une intolérance au glucose et une résistance à l'insuline réversible avec une complémentation en IL-22. Cet effet bénéfique était en partie médié par la réduction de l'endotoxémie et par la modulation du microbiote (Wang et al., 2014). Les altérations immunitaires coïncident avec l'environnement cytokinique pro-inflammatoire chez les souris et les humains obèses (Garidou et al., 2015; Luck et al., 2015). Une diminution de cet état pro-

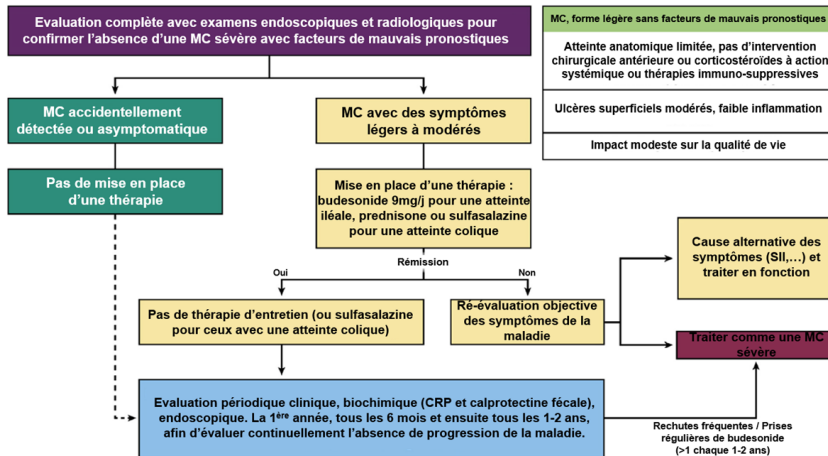
inflammatoire améliore directement la fonction de barrière intestinale chez les souris sous régime riche en lipides (Luck et al., 2015; Ma et al., 2004). La délétion MyD88 impliqué dans l'activation des TLR joue aussi un rôle sur le système immunitaire intestinal. En effet, chez des souris conventionnelles déficientes en MyD88, une augmentation du poids et de la MG a été observée, ainsi qu'une augmentation de l'intolérance au glucose et une résistance à l'insuline en parallèle d'une augmentation de la translocation bactérienne au niveau du tissu adipeux mésentérique (Amar et al., 2011). La délétion inductible de *Myd88* chez les souris, au niveau des cellules épithéliales, améliore la fonction de barrière intestinale, l'expression des PAM et l'abondance des cellules T régulatrices les protégeant ainsi contre l'obésité induite par régime riche en lipides, le diabète de type 2 et la stéatose hépatique (Everard et al., 2014). Au contraire, les souris déficientes en TLR5 vont développer une dysbiose, une inflammation chronique de bas grade, une altération de la voie de signalisation de l'insuline ainsi qu'une hyperphagie. Enfin, les souris déficientes en NOD1 ou CD14 sous régime riche en lipides sont protégées contre la translocation bactérienne, la prise de MG et le développement d'une résistance à l'insuline (Amar et al., 2011). Cependant, les souris déficientes en NOD2 ne montrent pas le même effet protecteur que pour NOD1 et CD14 et montrent même une augmentation de l'obésité et de l'inflammation (Denou et al., 2015). La transplantation de microbiote fécal démontre le rôle mécanistique de ces PRR mais aussi du microbiote intestinal sur les phénotypes métaboliques (Burrello et al., 2019; Vaughn et al., 2016; Vermeire et al., 2016; Zhang et al., 2020). L'interaction hôte-microbiote agit en permanence en suivant des règles contrôlées mais aussi en fonction des stimuli environnementaux de l'hôte pouvant perturber l'homéostasie intestinale et engendrer des pathologies inflammatoires chroniques en cas de dysbioses intestinales.

I - D. Stratégies thérapeutiques dans la prise en charge des pathologies inflammatoires chroniques : médicamenteuse ou chirurgicale

1 - Stratégies thérapeutiques pour l'obésité

Les recommandations françaises s'accordent sur le fait que la prise en charge de l'obésité doit être globale, pluridisciplinaire et à long terme (Lau et al., 2007; NCGC UK & National Collaborating Centre for Primary Care (UK), 2006; OMS, 2007). Les prises en charge thérapeutiques ne se limitent pas à la réduction du poids mais aussi au traitement des complications de l'obésité. Le traitement médicamenteux n'est indiqué qu'en cas de personnes

A



B

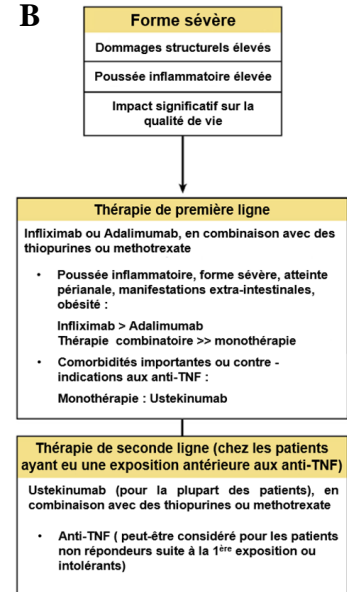


Figure 19 : Stratégies thérapeutiques utilisées dans la maladie de Crohn.

(A) Escalade thérapeutique conventionnelle dite «Step-up». Cette stratégie thérapeutique est réservée aux formes légères à modérées sans facteurs de mauvais pronostiques, ni complications.

(B) Stratégie maximaliste dite «Top-Down». Elle est généralement proposée aux formes sévères et compliquées ou en cas de facteurs de mauvais pronostiques (d'après Nguyen *et al.* 2020).

SII : Syndrome de l'intestin irritable.

obèses et en surpoids ayant des facteurs de risques associés et en cas d'échecs des mesures hygiéno-diététiques sur un temps donné. Le traitement chirurgical n'est proposé au patient qu'en seconde intention après échec du traitement médical chez des sujets ayant un IMC ≥ 40 kg/m² ou un IMC ≥ 35 kg/m² associé à des comorbidités (NIH, 1991). La chirurgie bariatrique comporte différents types de techniques. Elles reposent sur deux grands mécanismes d'actions : (i) la diminution de l'ingestion alimentaire par la réduction de la capacité gastrique et (ii) les techniques dites mixtes qui associent une restriction gastrique et la création d'un système court-circuit ou de dérivation. Les techniques restrictives sont composées de l'anneau gastrique ajustable, de la gastroplastie verticale calibrée et de la gastrectomie longitudinale (aussi appelée « sleeve gastrectomy »). Dans les techniques mixtes sont retrouvées le « *bypass* » gastrique, la dérivation biliopancréatique avec ou sans « *switch* » duodénal. Il existe des contre-indications à la chirurgie bariatrique et un suivi médical approfondi en amont doit être effectué par le médecin. Le choix de la chirurgie doit prendre en compte le rapport bénéfices/risques et d'autres critères comme l'âge, l'IMC, les troubles du comportement alimentaire, mais aucun consensus n'est établi à ce jour en France. Une réintervention peut être proposée en cas d'échec d'une première chirurgie bariatrique ou de complications mais aucun consensus international n'est établi à ce jour.

2 - Stratégies thérapeutiques pour la maladie de Crohn

A l'heure actuelle, la prise en charge thérapeutique de la MC a pour objectif la cicatrisation de la muqueuse intestinale (Peyrin-Biroulet et al., 2015) qui est classiquement définie par l'absence d'ulcération visible lors de l'endoscopie. Cette cicatrisation diminue le risque de rechute clinique, d'hospitalisation, de la progression de la destruction intestinale et de recours à la chirurgie. Les traitements actuels ne sont pas curatifs mais visent à soulager les symptômes, cicatriser la muqueuse et prévenir la destruction intestinale. A ce jour, la stratégie thérapeutique (**Figure 19**) chez les patients atteints de MC peut comprendre les corticoïdes, les immunosuppresseurs et des biothérapies avec des anti-TNF- α , des anti-intégrines et aussi des anti-IL-22 et anti-IL-23. Des molécules ciblant les Janus Kinases (anti-JAK) devraient être disponibles prochainement. Il existe deux stratégies thérapeutiques : (i) la stratégie conventionnelle et (ii) la stratégie descendante. La stratégie conventionnelle a pour but de contrôler les symptômes en adaptant progressivement les traitements en fonction de la sévérité et de l'évolution de la maladie. Elle est réservée aux formes légères sans facteurs de mauvais

pronostics ni complications (Peyrin-Biroulet et al., 2015). La stratégie descendante repose sur l'instauration précoce de traitements plus agressifs, une biothérapie, avec des anti-TNF- α , associé à un immunosuppresseur, chez des patients à risque de maladie sévère et évolutive. Le rôle du facteur infectieux dans le développement et/ou la chronicité de la MC est de mieux en mieux étayé. De nombreuses approches thérapeutiques ciblant le microbiote intestinal sont en cours de développement et reposent sur l'utilisation d'antibiotiques, de phages, de prébiotiques, de probiotiques, de post-biotique, de symbiotique mais aussi sur la transplantation fécale.

II - IMPACT DE L'ACTIVITE PHYSIQUE SUR LES PATHOLOGIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES

II - A. Effet de différentes modalités d'exercice sur la prévention primaire et la prise en charge de l'obésité

Aujourd'hui, il est admis qu'une activité physique régulière s'avère bénéfique et est indispensable quel que soit le niveau de prévention et l'évolution de la pathologie. L'organisation mondiale de la santé (OMS) estime que l'inactivité physique est l'une des premières causes du surpoids et de l'obésité dans le monde (OMS, 2018). La prise en charge de l'obésité étant globale, elle nécessite une prise en charge par une augmentation du niveau d'activité physique (AP) (Colberg et al., 2016; Magkos et al., 2020; Petridou et al., 2018). La pratique d'une AP régulière réduit les facteurs de risque cardiovasculaires, du syndrome métabolique mais aussi la mortalité toutes causes confondues (Fiuza-Luces et al., 2014). L'AP régulière permet d'améliorer la composition corporelle en diminuant le taux de MG et particulièrement le taux de MG abdominale dont viscérale. Verheggen et collaborateurs ont montré dans une méta-analyse que l'AP permettait une diminution plus importante du TA viscéral comparativement à un régime hypocalorique (Verheggen et al., 2016). De même, il a été rapporté par Rao et collaborateurs des effets supérieurs de l'AP comparativement à une intervention pharmacologique (Rao et al., 2019). L'AP contribue à la régulation de la dépense énergétique journalière mais aussi au maintien et/ou à l'augmentation de la masse maigre (MM) (Zouhal et al., 2020). Les effets bénéfiques de l'AP sont de mieux en mieux décrits dans la littérature, comme les effets sur le métabolisme glucido-lipidique (Gaesser et al., 2011; Petridou et al., 2018) avec l'augmentation de la lipolyse adipocytaire, l'oxydation lipidique au repos et

Tableau 5 : Recommandations en matière d'activité physique pour la population adulte.

Activité physique recommandée pour la population adulte			
Type	Fréquence	Intensité	Durée
Endurance	5 × / sem	Modérée (3-6 METs)	30 min (ou ≥ 10 min par session)
	→ 150 min / sem d'AP d'intensité modérée		
	3 × / sem	Elevée (> 6 METs)	25 min (ou ≥ 10 min par session)
	→ 75 min / sem d'AP d'intensité élevée		
Renforcement musculaire	2 × / sem (non consécutifs)	8 à 10 exercices 8 à 15 répétitions / exercice Charge à adapter	
Souplesse et mobilité articulaire	2 à 3 × / sem	Ex: Yoga, Tai-Chi, Stretching, ...	
Equilibre (+ de 65 ans)	3 × / sem	Ex : Exercices sur une jambe, sur la pointe des pieds, ...	

AP : activité physique; METs : équivalent métabolique; sem : semaine

à l'exercice (DiMenna & Arad, 2018), mais aussi l'amélioration du contrôle glycémique avec l'augmentation de la sensibilité à l'insuline (Magkos et al., 2020). Enfin, l'AP joue un rôle sur la régulation des apports alimentaires (Blundell et al., 2015; Miguet et al., 2018) et la modulation du microbiote intestinal (Mailing et al., 2019).

Des recommandations d'AP ont été établies par l'« *American College of Sports Medicine* » et reconnues par les instances françaises (ANSES, 2016) (**Tableau 5**). Selon les pays, les recommandations peuvent varier mais l'OMS s'accorde pour dire qu'une AP composée d'exercices d'endurance et de renforcement musculaire est nécessaire (OMS, 2018). Pour répondre à ces recommandations, plusieurs modalités d'entraînement, d'intensité et de durée peuvent être proposées aux différentes populations, atteintes ou non de pathologies chroniques. Cependant, il est important de prendre en compte les principaux freins à la pratique de l'AP qui sont le manque de temps, de motivation et de plaisir (Stutts, 2002) afin améliorer l'adhésion des sujets à la pratique d'une AP.

1 - Les différentes modalités d'entraînement

1. Renforcement musculaire

Un entraînement en force permet de maintenir et/ou d'augmenter la masse et la force musculaire ainsi que sa fonction (Ahtiainen et al., 2016) grâce à une hypertrophie et à un remodelage neuromusculaire (Figueiredo et al., 2018; Romero-Arenas et al., 2013). Cependant, peu d'études montrent un effet sur la perte de MG dont viscérale en comparaison à des entraînements en endurance (Ismail et al., 2012; Keating et al., 2017; Willis et al., 2012). L'augmentation de la masse musculaire va entraîner une augmentation du métabolisme de base en participant à l'augmentation de la dépense énergétique journalière qui pourrait conduire *via* une augmentation de l'oxydation lipidique, la perte de MG (Donnelly et al., 2009). Le renforcement musculaire va également favoriser une augmentation de l'oxydation lipidique et glucidique, soit par une activation directe de PGC-1 α (« Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 α ») ou indirectement en améliorant la sensibilité à l'insuline. En effet, la contraction musculaire augmente la protéine kinase Ca²⁺/calmoduline-dépendante II (CaMK II) phosphorylant ainsi des facteurs de transcription. Ces facteurs vont provoquer la phosphorylation de d'autres facteurs de transcription, tel que MEF1 et des gènes cibles, comprenant GLUT4. Une meilleure captation du glucose va ainsi participer à l'amélioration de l'homéostasie énergétique chez des patients obèses. Le renforcement musculaire est une

stratégie intéressante et indispensable dans le traitement et la prévention des pathologies métaboliques (Figueiredo et al., 2018; Qadir et al., 2021) et dans la réduction des risques cardiovasculaires (Lee & Schroeder, 2016). Il est intéressant de noter que les effets positifs de l'entraînement en force seraient majorés lorsqu'il est associé à une intervention nutritionnelle et/ou un entraînement de type aérobie (Clark, 2015; Keating et al., 2017).

2. Entraînement continu d'intensité modérée - MICT

Pour les patients en surpoids ou obèses, il est généralement conseillé de pratiquer des exercices continus d'intensité modérée, aussi appelés MICT (« Moderate Intensity Continuous Training »). Le MICT repose sur des exercices de longue durée, entre 30 et 60 minutes en général, d'intensité faible à modérée (50 à 70% de VO_2max). L'utilisation de cette modalité régulièrement permet de développer l'endurance, d'améliorer les capacités cardiorespiratoires mais aussi d'améliorer la composition corporelle et le métabolisme glucido-lipidique (Chang et al., 2021; Colberg et al., 2016; De Nardi et al., 2018; Gildea et al., 2021; Russomando et al., 2020; Wewege et al., 2017). Le MICT nécessite un volume d'entraînement important pour avoir des effets notables notamment sur la composition corporelle (Keating et al., 2017). Plusieurs études ont montré une diminution de la MG totale mais aussi viscérale suite à un MICT (Baasch-Skytte et al., 2020; Berge et al., 2021). Cependant, cette perte de MG viscérale est parfois limitée (Baasch-Skytte et al., 2020; Way et al., 2020). En effet, dans une méta-analyse, Wewege et collaborateurs ont montré qu'une intervention égale ou inférieure à 10 semaines diminuait les bénéfices d'une prise en charge par l'AP (Wewege et al., 2017). En 2021, une autre méta-analyse a montré la nécessité d'une prise en charge de 12 à 16 semaines comprenant 30 à 60 min de MICT, 3 fois par semaine, pour réduire le tissu adipeux viscéral (Chang et al., 2021). Le MICT a aussi des effets bénéfiques au niveau métabolique, dont l'équilibre glycémique et l'inflammation chronique de bas grade développés par les sujets obèses. De plus, une pratique chronique engendre une adaptation mitochondriale en augmentant le nombre de mitochondries et leur fonction ainsi que leur contenu en enzymes oxydatives au niveau du tissu adipeux et du muscle majorant ainsi les effets bénéfiques de l'AP sur l'utilisation des lipides (MacInnis & Gibala, 2017). Cependant, cette modalité est souvent vue par les patients comme monotone (Bartlett et al., 2011).

a - LIPOX_{max}

L'utilisation de la modalité MICT s'appuie sur les concepts de « cross-over » développés par Brooks et Mercier et du LIPOX_{max} (Brooks & Mercier, 1994). Le « cross-over »

est défini comme l'intensité d'exercice à partir de laquelle l'un des substrats devient prépondérant dans la fourniture d'énergie. Quant au LIPOX_{max}, il s'agit de l'intensité pour laquelle l'oxydation des lipides est maximale (Pérez-Martin et al., 2001). L'intensité varie selon les sujets, leur sexe, leur composition corporelle, leur niveau d'entraînement mais aussi leur statut nutritionnel. Lors d'un exercice à intensité faible (< 45% de la VO₂max), les principaux substrats utilisés sont les lipides, alors qu'à des intensités supérieures (≈ 75% de VO₂max) les glucides sont majoritairement utilisés. Le LIPOX_{max} se situe généralement entre 47% et 65% de VO₂max, mais peut être plus faible chez des sujets sédentaires ou obèses (dès 30% de VO₂max) (Brun et al., 2012). Pour une même intensité relative, les individus en surpoids ou obèses semblent avoir un taux d'oxydation des lipides plus faible comparativement à des sujets normopondérés (Pérez-Martin et al., 2001), et ce malgré leur excès de MG. Or LIPOX_{max} a été identifié comme un prédicteur du gain de poids et de MG (Astorino & Schubert, 2018). A la suite de la lipolyse adipocytaire, LIPOX_{max} dépend de plusieurs paramètres qui seront décrits dans le § II.A.2.1. Si LIPOX_{max} est réduit lors d'un HIIT en raison de la limitation du transport des AGNE à travers les membranes musculaires et mitochondriales (Purdom et al., 2018), elle pourrait être majorée en situation de récupération comme abordé en § II.A.2.2.

3. Entraînement intermittent de haute intensité - HIIT

Depuis quelques années, l'entraînement intermittent de haute intensité (HIIT ; « High-Intensity Interval Training ») est de plus en plus utilisé par les athlètes mais aussi chez des sujets avec des pathologies chroniques telles que l'obésité (Azuma & Matsumoto, 2017). Le HIIT est défini par des périodes de travail à haute intensité entre 80% et 100% de VO₂max entrecoupées de périodes de récupérations actives ou passives (Buchheit & Laursen, 2013; Weston et al., 2014). De multiples variables entrent en jeu pour composer un HIIT, telles que le nombre de répétitions, de séries, l'intensité, la durée de travail et des temps de récupération, le type de récupération ou encore le type d'exercice (course à pied, vélo, vélo elliptique, ...).

Le terme HIIT est utilisé pour décrire plusieurs modalités telles que le sprint intermittent (SIT ; « Sprint Interval Training » en anglais), l'entraînement intermittent à effort réduit (RE-HIT ; « Reduce-Exhaustion-HIT » en anglais) ou l'entraînement intermittent à faible volume (LV-HIT ; « Low-volume HIT »). Ces modalités utilisent bien l'alternance entre des efforts de haute intensité et des périodes de récupération mais ne s'effectuent pas à l'intensité spécifique du HIIT (80 – 100% de VO₂max). Ces différentes modalités montrent tout de même une efficacité sur les capacités aérobies mais aussi la sensibilité à l'insuline et la composition

corporelle (Gibala et al., 2012; Gibala & Little, 2020; Gillen et al., 2016; Gillen & Gibala, 2018; Metcalfe et al., 2012; Ramos et al., 2017; Reljic et al., 2020; Sabag et al., 2021; Thomas et al., 2020; Vollaard & Metcalfe, 2017; Zhang et al., 2021). Cependant, la perte de poids et de MG comparativement au HIIT seraient limitées avec ces modalités d'entraînement (Sultana et al., 2019). De plus, même si un exercice de type HIIT peut s'avérer quelques fois peu plaisant lors de son exécution, après l'effort il est autant voire plus apprécié que le MICT, aussi bien chez les personnes normo-pondérées (Jung et al., 2015; Olney et al., 2018; Thum et al., 2017) que les patients obèses (Kong et al., 2016; Vella et al., 2017). Les raisons évoquées sont la moindre durée d'effort et les changements de stimulation, qui apparaissent comme plus « ludique » (Thum et al., 2017). Toutefois, le plaisir pour ce type d'entraînement tend à diminuer avec la diminution des intervalles, ou l'augmentation du temps d'entraînement. Un temps d'effort au égal à celui de la récupération semble être nécessaire et optimal pour une perception positive de l'exercice pendant et après sa réalisation (Martinez et al., 2015).

a - Modification de la composition corporelle à la suite d'un entraînement de type HIIT

La modalité d'entraînement de type HIIT fut au début utilisée par les sportifs de haut niveau mais est de plus en plus utilisée aujourd'hui chez des sujets atteints de pathologies inflammatoires chroniques. Des méta-analyses ont confirmé la non dangerosité et l'efficacité de ce type d'entraînement pour améliorer la composition corporelle avec une diminution de la MG, dont la MG viscérale, améliorer aussi les capacités cardiorespiratoires et le métabolisme glucido-lipidique des sujets (Andreato et al., 2019; Batacan et al., 2017; Buckinx et al., 2019; Cassidy et al., 2017; Francois & Little, 2015; Keating et al., 2017; Kessler et al., 2012; Maillard et al., 2018; Martland et al., 2020, 2020; Türk et al., 2017; Weston et al., 2014; Wewege et al., 2017; Wormgoor et al., 2018). De récentes données ont montré que le HIIT nécessitait moins de temps que le MICT ou le MICT associé au renforcement musculaire pour améliorer la composition corporelle. La modalité HIIT est reconnue comme une stratégie « time-efficient » (Dupuit et al., 2020; Keating et al., 2017). Cependant, certaines études interventionnelles et méta-analyses ont montré des résultats similaires entre HIIT et MICT en termes de gains obtenus (Keating et al., 2017; Mattioni Maturana et al., 2021; Rugbeer et al., 2021; Wewege et al., 2017) tandis que Türk et collaborateurs ont montré un effet supérieur du HIIT pour réduire la MG (Türk et al., 2017). D'autres méta-analyses ont montré l'efficacité d'un entraînement HIIT pour réduire la MG totale et abdominale dont viscérale (Batacan et al., 2017; Maillard et

al., 2018) et ce sans comparaison avec une autre modalité d'entraînement. Le HIIT serait donc une modalité d'entraînement plus efficace pour la perte de MG totale, abdominale mais aussi viscérale qui est le tissu adipeux le plus nocif et donc celui qui doit être diminué en priorité chez les patients atteints d'obésité.

b - Impact d'un entraînement de type HIIT sur le métabolisme énergétique en contexte de pathologies inflammatoires chroniques

Outre l'impact du HIIT sur la composition corporelle, cette modalité présente aussi des effets bénéfiques sur le métabolisme glucidique, tel que la sensibilité à l'insuline, la glycémie à jeun mais aussi le score HOMA-IR (« Homeostatic model assessment of insulin resistance »), le taux HbA1c ou encore la réponse glycémique à un test de tolérance au glucose et la glycémie postprandiale (Cassidy et al., 2017; Francois & Little, 2015; Jelleyman et al., 2015; Liu et al., 2019; Wormgoor et al., 2018). Le HIIT améliore aussi le profil lipidique en diminuant les concentrations de cholestérol total, LDL (« Low-density lipoprotein ») et les triglycérides (TG) dans les mêmes proportions qu'un entraînement de type MICT (Wood et al., 2019). Enfin, le HIIT, en situation de pathologies inflammatoires chroniques, pourrait avoir un impact bénéfique en diminuant l'inflammation systémique et plus précisément la concentration en TNF- α et de la leptine et en augmentant la concentration en adiponectine (Khalafi & Symonds, 2020). Cependant, le HIIT ne semble pas avoir d'impact sur la concentration en IL-6 et CRP (Khalafi & Symonds, 2020). Enfin, certaines méta-analyses montrent une amélioration de la VO₂max supérieure comparativement à un entraînement MICT (De Nardi et al., 2018; Poon et al., 2021; Weston et al., 2014). L'entraînement HIIT semble donc avoir un impact global bénéfique pour la santé et supérieur au MICT pour certains marqueurs.

2 - Activité physique et mécanismes impliqués dans la modification de la composition corporelle et du métabolisme énergétique

Tous les mécanismes induisant une perte de MG totale, abdominale dont viscérale, par l'activité physique, ne sont pas encore élucidés à ce jour (Abe et al., 2021). Plusieurs hypothèses sont avancées incluant l'oxydation lipidique majorée que ce soit à l'effort et lors de la récupération, et un impact sur la balance énergétique (Butcher, 2011).

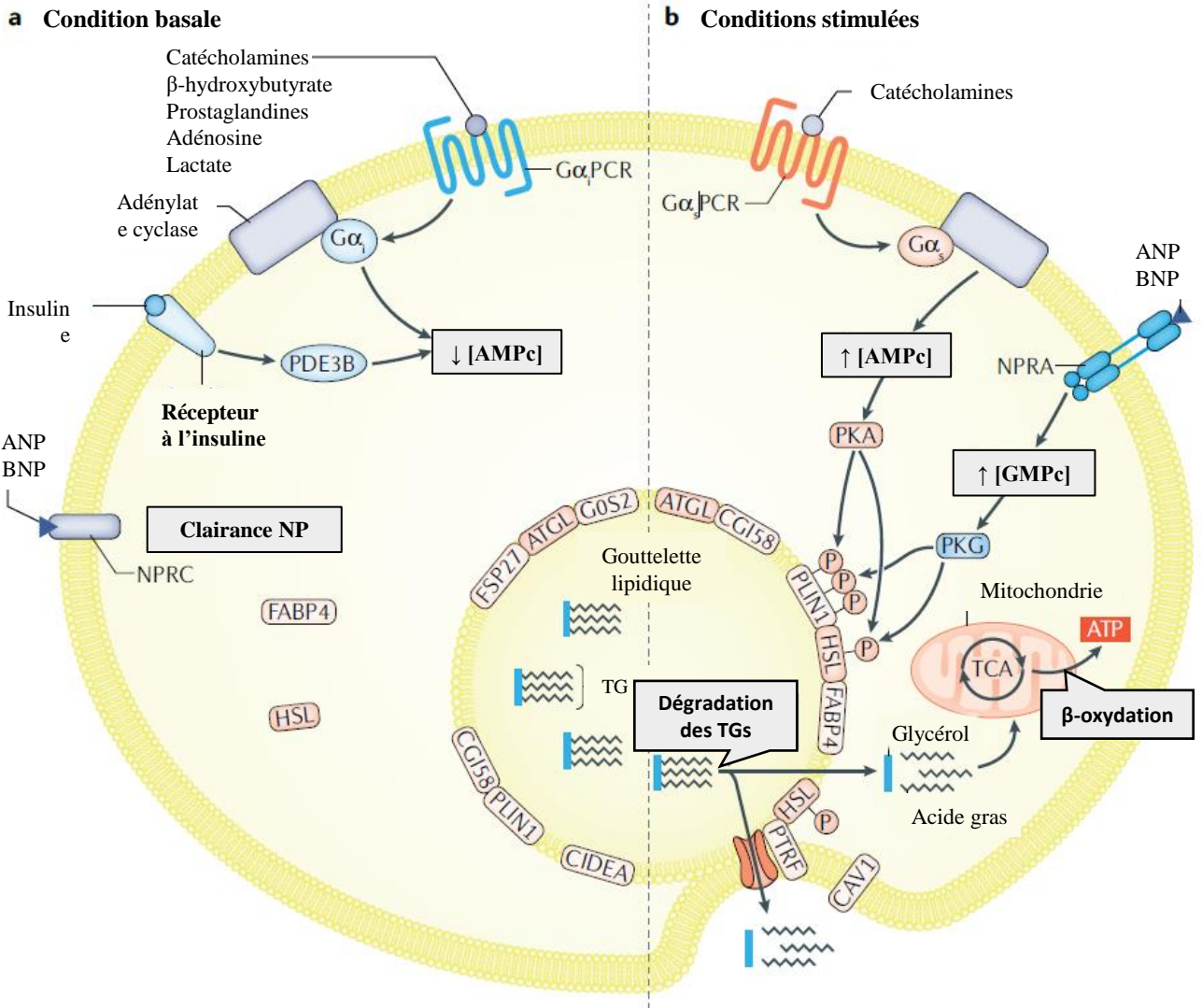


Figure 20 : Mobilisation des lipides dans le tissu adipeux blanc.

(a) En conditions basales, l'insuline inhibe la lipolyse via l'activation de l'enzyme PDE3B (« phosphodiesterase 3B » en anglais) dégradant l'AMPc. L'inhibition de la synthèse d'AMPc est médiée par l'activation du récepteur anti-lipolytique couplé à la protéine G (GPCRs), qui lui-même est couplé à $G\alpha_i$. Grâce à la clairance, du peptide atrial natriurétique (ANP) et du peptide cérébral natriurétique (BNP) stimulé par le récepteur de peptides natriurétiques (NPRC), les peptides natriurétiques (NPs) n'exercent pas d'effets lipolytiques. L'hydrolyse des triglycérides (TGs) médiés par l'adipose triglycéride lipase (ATGL) est minimale due à l'interaction de l'activateur CGI58 de l'ATGL avec la protéine périlipine 1 présente à la surface des gouttelettes lipidiques (PLIN1). FSP27 et G0S2 sont des inhibiteurs de l'activité d'ATGL. Comme FSP27, CIDEA est aussi un membre de la famille CIDE et contrôle la lipolyse basale. L'action des NPs et des catécholamines résultent de la balance entre la fixation de ces molécules aux complexes de récepteurs inhibiteur (a) et aux complexes de récepteurs activateurs (b).

(b) Dans des conditions de stimulations, telles qu'une activité physique de type intermittent de haut intensité (HIIT) par exemple, ANP et BNP (via NPRA) et les catécholamines (via le récepteur β -adrénergique couplé à $G\alpha_s$) induisent une augmentation de GMPc et AMPc respectivement. Les protéines kinases PKG et PKA phosphorylent la lipase hormono-sensible (HSL) et activent sa translocation du cytosol dans les gouttelettes lipidiques, où elle interagit avec PLIN1. HSL se fixe à la protéine FABP4 (« fatty acid-binding protein 4 » en anglais). La dissociation de CGI58 de PLIN1 phosphorylé lui permet d'interagir avec ATGL. ATGL, HSL et la lipase monoglycéride (non montrée) catalysent l'hydrolyse séquentielle des TGs en acides gras et glycérol, qui sont ensuite relâchés de l'adipocyte par les transporteurs dédiés ou oxydés dans le cycle de Krebs. PTRF (aussi connu sous le nom de cavine 1) est impliquée dans le recrutement de HSL vers la gouttelette lipidique et est un constituant des cavéoles, où il participe au trafic des acides gras (adaptée de Morigny et al., 2021).

1. Oxydation des lipides

Un entraînement en endurance, quelle que soit la modalité d'exercice, améliore les capacités oxydatives des lipides au niveau systémique mais aussi au niveau tissulaire (Astorino et al., 2013; Astorino & Schubert, 2018; Gaitán et al., 2019; Talanian et al., 2007; Tang et al., 2018). L'augmentation de l'oxydation lipidique lors d'un exercice aérobie ou lors de la récupération post-exercice, résulte de l'adaptation de plusieurs mécanismes tels que la lipolyse adipocytaire, la dissociation des AGNE de l'albumine, leur transport à travers le sarcolemme et leur activation en acyl-CoA, le transport de ce dernier à travers la membrane mitochondriale et enfin l'amélioration de la quantité et de la fonction mitochondriale (β -oxydation) (**Figure 20 et 21**). Ces dernières années, les mécanismes de l'effet du HIIT sur ces principales adaptations ont été largement étudiés.

A l'exercice, la majorité des TG hydrolysés proviennent des gouttelettes lipidiques intracellulaires du tissu adipeux blanc (Braun et al., 2018), mais aussi des gouttelettes lipidiques présentes au niveau musculaire. Les TG vont être hydrolysés en diacylglycérol par « l'adipose triglyceride lipase » (ATGL) et en monoacylglycérol par lipase hormonosensible (HSL). Enfin, le monoacylglycérol (MGL) permet la libération du dernier acide gras (AG) du glycérol. L'ATGL et l'HSL sont deux enzymes clés de l'oxydation lipidique (Kraemer & Shen, 2002). L'activité de l'ATGL est augmentée par l'activité physique, quel que soit la modalité d'exercice (Petridou et al., 2018). L'entraînement améliorerait la lipolyse adipocytaire via l'augmentation de la phosphorylation de HSL (Bertholdt et al., 2018). Cependant, cette augmentation serait majorée suite à un entraînement de type HIIT comparativement à un entraînement de type MICT (Liu et al., 2020). La réponse lipolytique dépendrait de l'intensité et de la durée de l'exercice. Elle augmenterait avec la durée d'exercice mais aussi avec des exercices de faibles intensité à intensité modérée mais diminuerait à haute intensité (Romijn et al., 1993). La lipolyse serait donc optimisée lors d'exercice de type MICT, contrairement aux entraînements de type HIIT, ce qui augmenterait l'oxydation lipidique au cours de l'exercice. Cependant, lors d'un exercice de type HIIT, l'augmentation de la sécrétion des catécholamines va stimuler la lipolyse via l'activation des récepteurs β -adrénergiques (Boutcher, 2011) et augmenter le nombre d'AGNE circulants durant l'exercice pour promouvoir une augmentation de l'oxydation lipidique lors de la récupération. L'augmentation de la lipolyse adipocytaire pendant un exercice de type HIIT pourrait aussi être une conséquence de l'augmentation des peptides natriurétiques plasmatiques et la diminution de l'insuline (Moro et al., 2006). Des

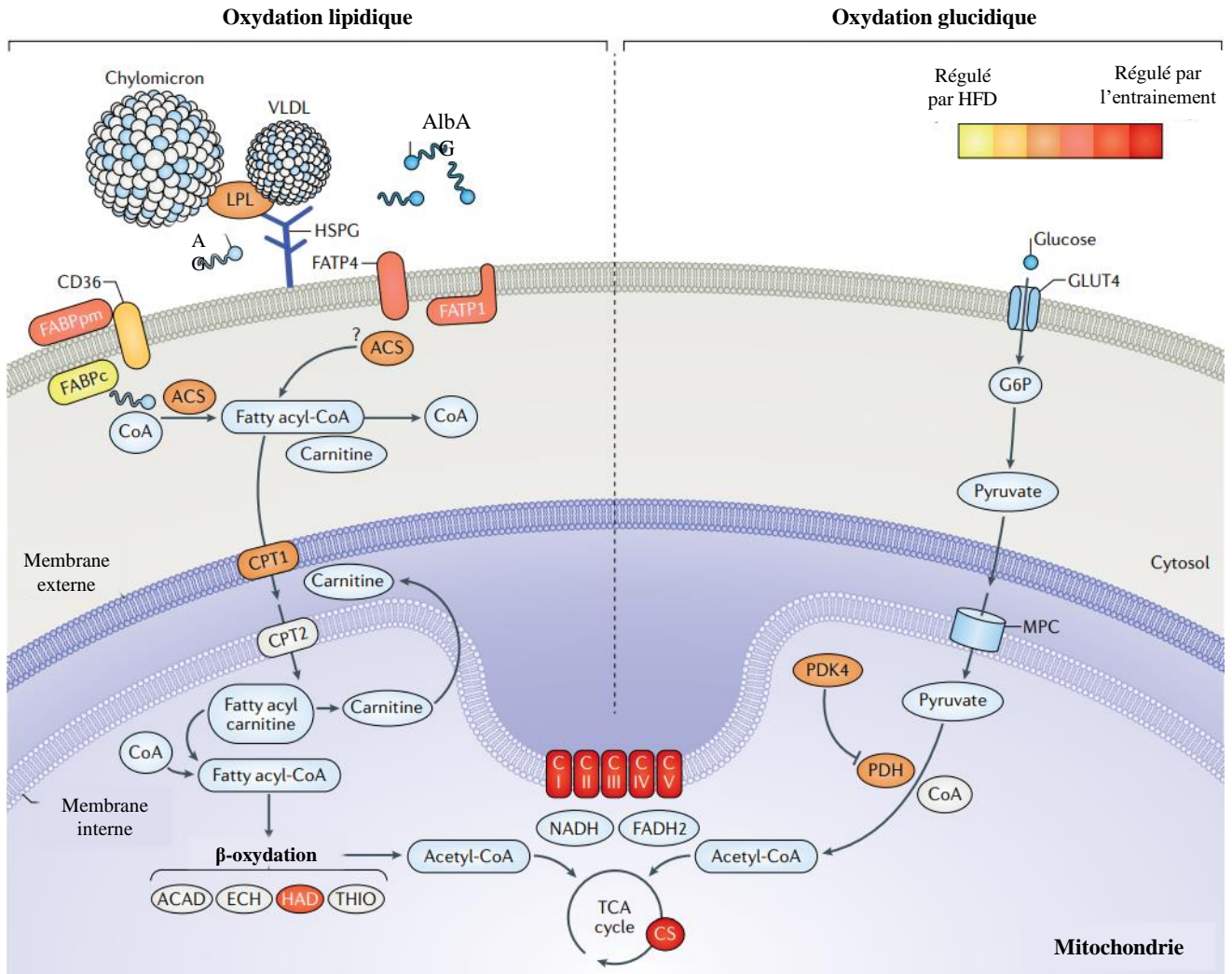


Figure 21 : Adaptations du muscle squelettique au régime hyperlipidique et à l'activité physique de type aérobie.

La figure résume les adaptations connues des protéines du muscle squelettique impliquées dans le métabolisme lipidique et dans l'oxydation des acides gras en réponse à un régime hyperlipidique (HFD) ou à un entraînement de type aérobie. Les protéines en jaunes correspondent à celles dont leur abondance ou leur activité est augmentée en réponse à un régime HFD. Les protéines en rouge représentent celles qui sont augmentées suite à un entraînement de type aérobie. Les protéines en orange sont augmentées par les deux conditions. Le degré de couleur indique la régulation par HFD et l'entraînement, obtenue dans les études sur le muscle squelettique humain (adaptée de Fritzen et al., 2020).

ACAD : acyl-CoA déshydrogénase; AG : acide gras; ACS : acyl-CoA synthétase; AlbAG : albumine-acides gras; CI-V : Complexe I-V de la phosphorylation oxydative; CPT1/2 : carnitine palmitoyltransferase 1/2; CS : citrate synthase; ECH : enoyl-CoA hydratase; FABPc : acide gras lié au protéine du cytosol; FADH2 : flavine adénine dinucléotide 2; FATP1/4 : transport acide gras 1/4; G6P : glucose-6-phosphatase; GLUT4 : transporteur de glucose 4; HAD : β -hydroxy-acyl-CoA déshydrogénase; HSPG : sulfate d'héparane; MPC : porteur du pyruvate mitochondrial; LPL : lipoprotéine lipase; PDH : complexe pyruvate déshydrogénase; PDK4 : pyruvate déshydrogénase kinase 4; THIO : thiolase.

adaptations similaires ont été obtenues suite à un entraînement en renforcement musculaire (Polak et al., 2005). La lipolyse serait stimulée principalement au niveau abdominal dont viscéral lors d'un exercice de type HIIT. En effet, la quantité de récepteurs β -adrénergiques est augmentée dans ce tissu adipeux (Rebuffé-Scrive et al., 1989) et il possède des adipocytes de taille plus petite, induisant une activité lipolytique plus importante (Ostman et al., 1979) et une plus faible réponse à l'insuline, via la diminution partielle de l'effet anti-lipolytique des récepteurs α -adrénergiques (Bolinder et al., 1983; Laurens et al., 2020). Cependant, chez les sujets atteints de surpoids ou obèses, cette lipolyse abdominale serait réduite en raison de la diminution de la sensibilité des récepteurs β -adrénergiques (Large & Arner, 1998; Laurens et al., 2020).

Ces différentes réponses lipolytiques sont directement liées à l'oxydation et la contribution des lipides dans la fourniture énergétique. Compte-tenu des délais de l'oxydation lipidique, les AG libérés lors d'un entraînement de type HIIT ne sont pas utilisés comme source d'énergie. Pour répondre rapidement à la dépense énergétique, le glycogène et le glucose issus des réserves musculaires et hépatiques sont les substrats privilégiés. A l'inverse quand l'intensité diminue, les lipides deviennent le substrat énergétique majeur (Purdom et al., 2018). Il a été montré que des exercices d'intensité faible à modérée ($< 50\%$ de $VO_2\text{max}$) sur une durée de 30 minutes minimum majoraient l'oxydation des AGNE, comme le prouve la diminution du quotient respiratoire (Pillard et al., 2007). De ce fait, les exercices de type MICT et du concept de $LIPOX_{\text{max}}$ sont généralement conseillés pour les personnes en situation de surpoids ou d'obésité. Si $LIPOX_{\text{max}}$ est réduit lors d'un entraînement de type HIIT en raison de la limitation du transport des AGNE à travers les membranes musculaires et mitochondriales, elle pourrait être améliorée lors de la récupération post-exercice. En effet, différentes études ont montré que plusieurs semaines d'entraînement de type MICT ou HIIT augmentent le $LIPOX_{\text{max}}$ et/ou le pourcentage d'énergie fournie par les lipides (Astorino et al., 2013; Astorino & Schubert, 2018; Gaitán et al., 2019; Talanian et al., 2007; Tan et al., 2018). Cela s'explique par une adaptation des différents paramètres impliqués dans l'oxydation des lipides. À la suite de la lipolyse adipocytaire, les AGNE présents dans le sarcoplasme doivent traverser les membranes mitochondriales pour être oxydés dans la matrice. La « carnitine palmitoyl transferase » (CPT) est essentielle pour cette étape de transport. C'est une des étapes limitantes dans le mécanisme de l'oxydation lipidique (Jogl et al., 2004). L'activité de CPT-1, suite à un exercice de type HIIT est augmentée (Talanian et al., 2010). Cependant, comme CPT-1 est conjugué à

FAT/CD36, il est difficile de détecter ses changements d'activité (Holloway et al., 2009; Talanian et al., 2010). FAT/CD36, tout comme FABPm, sont deux protéines qui permettent le transport des AGNE à travers la membrane musculaire et sont majorés suite à un entraînement de type HIIT (Perry et al., 2008; Talanian et al., 2010). De plus, le facteur de transcription mitochondrial A (TFAM) est augmenté après seulement deux semaines d'un faible volume de HIIT. TFAM induit la croissance et la division mitochondriale, ce qui traduit une majoration de la biogénèse mitochondriale par un entraînement de type HIIT (Little et al., 2011). Outre l'augmentation la biogénèse mitochondriale, le HIIT améliore aussi la fonction enzymatique (**Figure 21**). En effet, suite à un entraînement de type HIIT, l'activation de la 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase (β -HAD) et de la citrate synthase sont augmentées (Gurd et al., 2010; MacInnis & Gibala, 2017; Perry et al., 2008). Une étude rapporte que l'augmentation de l'activité de la citrate synthase ne serait pas due à l'intensité de l'exercice mais au volume d'entraînement, et serait réversible rapidement suite à la diminution du volume d'entraînement (Granata et al., 2016). Les capacités du système de phosphorylation oxydative (OXPHOS) et de la cytochrome C oxydase seraient aussi améliorées suite à un entraînement HIIT (Astorino & Schubert, 2018). Des résultats similaires ont été obtenus suite à un entraînement de type renforcement musculaire (Groennebaek & Vissing, 2017). Suite à un entraînement en endurance, le renforcement musculaire pourrait même améliorer les effets sur la biogénèse mitochondriale (Wang et al., 2011). PGC-1 α , protéine nucléaire ayant une fonction de co-activateur, est aussi augmentée suite à un entraînement de type HIIT (Boyd et al., 2013; Egan et al., 2010; Schjerve et al., 2008; Tjønnå et al., 2009). C'est un régulateur clé du métabolisme énergétique qui favorise l'oxydation lipidique via la biogénèse mitochondriale. Cette protéine nucléaire permet le remodelage des fibres musculaires dans un phénotype plus oxydatif en augmentant les enzymes oxydatives et par conséquent influence l'oxydation des glucides et des lipides (Liang & Ward, 2006). Cette oxydation semble augmentée chez le rat suite à un entraînement de type HIIT (Shirvani & Arabzadeh, 2020). De plus, PGC-1 α , en se couplant avec PPAR γ , active le promoteur du gène codant pour la protéine UCP-1 et provoque le « browning » du tissu adipeux blanc (Boström et al., 2012; Tiraby & Langin, 2003). Cependant, l'effet de HIIT sur l'expression de PGC-1 α dans le TA sous-cutané et le TA abdominal et viscéral doit encore être confirmé.

L'oxydation lipidique est aussi directement liée à la sensibilité à l'insuline. En effet, l'oxydation lipidique peut participer à l'amélioration de l'équilibre glycémique en améliorant

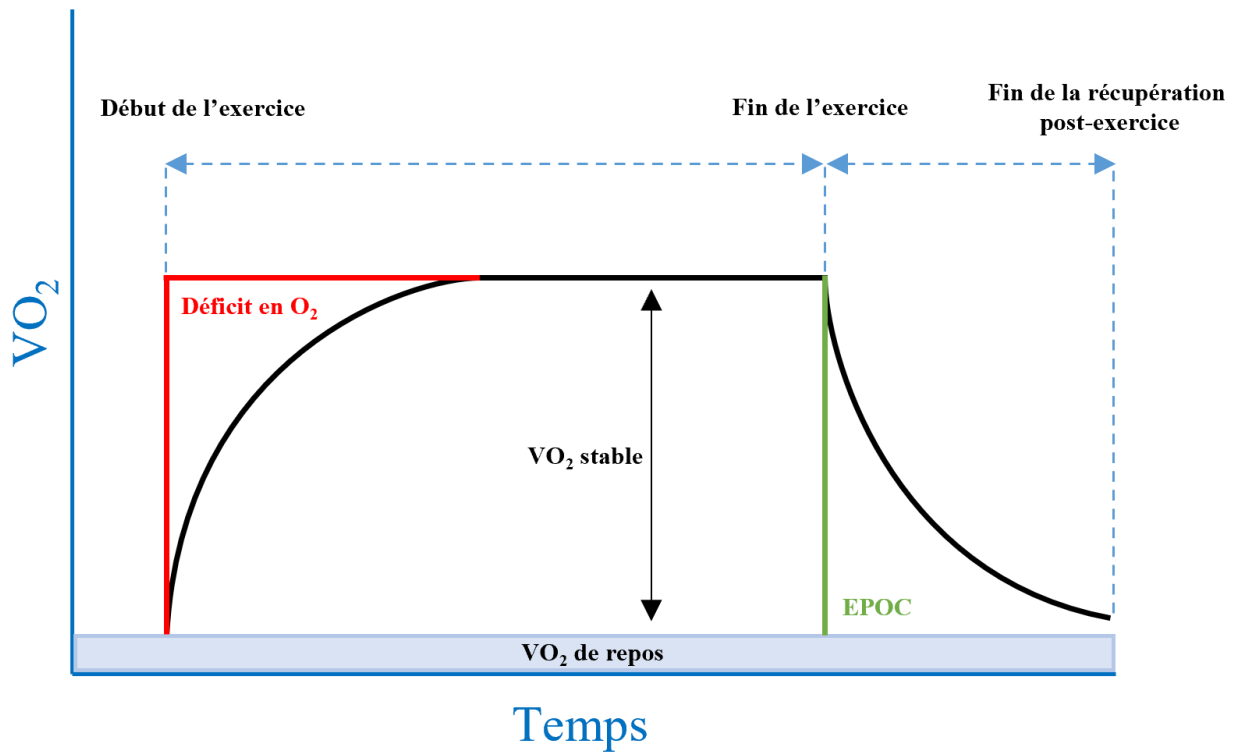


Figure 22 : Représentation théorique des étapes de la consommation d'oxygène à l'effort et post-exercice (d'après Arney et al., 2019).

O_2 : Oxygène; EPOC : Excès de consommation d'oxygène post-exercice; VO_2 : consommation d'oxygène.

la sensibilité à l'insuline et en améliorant la tolérance au glucose (Gaitán et al., 2019). Il a été montré que l'entraînement de type HIIT (Chavanelle et al., 2017), mais aussi l'entraînement en résistance (Holten et al., 2004), augmente l'expression de GLUT4 favorisant la captation du glucose (Ivy, 2004). Indépendamment de la modalité, l'entraînement favorise l'absorption du glucose en augmentant la quantité de GLUT4 présent à la surface des cellules musculaires et en améliorant le « turn-over » (J.-S. Park et al., 2020).

L'augmentation de la lipolyse adipocytaire, de la biogenèse mitochondriale et des capacités mitochondriales sont des facteurs clés responsables de l'amélioration de l'oxydation lipidique et par conséquent, potentiellement, de la perte de MG induite par le HIIT. Cependant les mécanismes mis en jeu restent encore à élucider.

2. Consommation d'oxygène post-exercice et dépense énergétique

À la suite d'un exercice physique, la VO_2 reste supérieure à la VO_2 de repos jusqu'à compensation du déficit. Cette phase est définie comme « l'excès de consommation d'oxygène post-exercice » (EPOC ; « Excess Post-Exercise Oxygen Consumption ») (Gaesser & Brooks, 1984) (**Figure 22**). L'EPOC est bi-phasique la plupart du temps. La première phase est caractérisée par une diminution exponentielle rapide attribuée à la synthèse de l'adénosine triphosphate (ATP) et de la phosphocréatine (PCr). La seconde phase, plus linéaire, est caractérisée par plusieurs mécanismes métaboliques sous-jacents comme la ré-estérification et l'oxydation des AGNE (libérés par le tissu adipeux lors de l'exercice), la synthèse du glycogène, le métabolisme du lactate, la stimulation des récepteurs β -adrénergiques et la réparation des dommages musculaires (Arney et al., 2019; Børsheim & Bahr, 2003; Panissa et al., 2021).

Il peut être donc considéré que la dépense énergétique (DE) est liée à l'EPOC. L'EPOC est dépendant de la durée et de l'amplitude de l'exercice mais aussi l'intensité de l'exercice. Cette dernière relation semble davantage déterminante. En effet, l'augmentation de l'intensité augmente exponentiellement l'EPOC. À la suite d'un exercice de type HIIT, l'EPOC est augmenté et pourrait expliquer la perte de MG totale, abdominale dont viscérale (Boutcher 2011). Plusieurs études ont montré qu'un EPOC augmenté, augmentait la DE post-exercice favorisant ainsi la lipolyse adipocytaire après un exercice de type HIIT comparativement à un MICT (Greer et al., 2015; Karstoft et al., 2016; Schaun et al., 2017; Skelly et al., 2014; Wingfield et al., 2015). Cependant d'autres études ne montrent pas ce lien entre EPOC et DE post-exercice (Tucker et al., 2016; Warren et al., 2009) n'expliquant donc pas la majoration de

la perte de MG suite à un HIIT par l'augmentation de l'EPOC. Ces résultats contradictoires s'expliquent par la différence entre les populations étudiées, les différences de protocoles d'entraînement (intensités et durées) mais aussi la méthodologie des mesures (Børsheim & Bahr, 2003; Moniz et al., 2020). Panissa et collaborateurs ont montré dans une méta-analyse récente qu'un exercice de type HIIT augmentait l'EPOC quelque soit la durée des mesures mais que cette augmentation ne signifiait pas forcément l'augmentation de la DE post-exercice (Panissa et al., 2021). Les tendances d'entraînements actuelles se tournent vers un objectif d'augmentation de l'EPOC pour maximiser la DE et l'oxydation lipidique pour créer des programmes pour optimiser la perte de MG en période de récupération à la suite d'un entraînement de type HIIT. Ce mécanisme est à ce jour toujours débattu et non confirmé.

3. Prise alimentaire et apports énergétiques

L'AP peut aussi modifier les apports énergétiques spontanés à court mais aussi à long terme, ce qui pourrait aussi moduler la composition corporelle (King et al., 1994; Stubbs et al., 2004). La prise alimentaire est régulée par nos sensations de faim, de rassasiement et de satiété, c'est-à-dire notre appétit. La prise alimentaire est alors contrôlée par plusieurs signaux physiologiques et métaboliques via des hormones et gastro-peptides, mais aussi différents facteurs neuronaux, psychologiques et comportementaux (Hopkins et al., 2000). En situation de surpoids ou d'obésité, les signaux de faim (orexigènes) et de satiété (anorexigènes) sont altérés, entraînant une dérégulation des apports énergétiques (Hernández Morante et al., 2020). L'AP régulière pourrait influencer ces derniers en diminuant les signaux orexigènes, comme la ghréline, et en augmentant les signaux anorexigènes, comme la leptine ou GLP-1 (Douglas et al., 2016; Sim et al., 2014). L'AP régulière modifie aussi les signaux neurocognitifs, psychologiques et comportementaux (Evero et al., 2012; McNeil et al., 2015).

Une diminution de la sensation de faim et de la prise alimentaire à la suite d'un entraînement de type HIIT pourraient contribuer à diminuer les apports énergétiques et par conséquent augmenter la perte de MG. Chez des sujets en surpoids ou obèses, les effets sont divergents sur certains paramètres (Deighton et al., 2013; Islam et al., 2017; Larsen et al., 2019; Miguet et al., 2018; Thivel et al., 2012) mais il semblerait tout de même qu'un programme d'entraînement améliore le contrôle de l'appétit (Afrasyabi et al., 2019; Guelfi et al., 2013; King et al., 2008; Martins et al., 2010, 2013, 2017).

II - B. Effet de l'activité physique sur l'inflammation intestinale dans la maladie de Crohn

Les études sur des populations atteintes de MICI, dont la MC ont montré qu'une AP à intensité faible à modérée améliorait la fonction immunitaire (Brolinson & Elliott, 2007). Il a été émis l'hypothèse que l'exercice à intensité modérée pourrait avoir des effets anti-inflammatoires en diminuant la quantité de tissu adipeux viscéral, et par conséquent la production de cytokines pro-inflammatoires, telles que IL-6, à chaque session d'entraînement. IL-6 est produite suite à un exercice aigu et stimule la sécrétion de GLP-1, entre autres, qui est un facteur trophique associé à la réparation de la muqueuse intestinale endommagée (Ellingsgaard et al., 2011). Sur des modèles de colite, il a été observé que l'AP diminuait l'expression de TNF- α et IL-1 β , augmentait l'expression de IL-6 et de la cytokine anti-inflammatoire IL-10, atténuant ainsi la dysfonction de la barrière intestinale induite par le stress et améliorant la colite (Saxena et al., 2012). A travers ses mécanismes, l'AP pourrait avoir des bénéfices chez des patients atteints de MICI.

1 - Effet de l'activité physique dans des modèles animaux d'inflammation intestinale

Dans les modèles murins d'inflammation intestinale, de nombreuses études ont mis en évidence l'effet anti-inflammatoire d'une AP spontanée, telle que la roue, suite à une inflammation induite chimiquement (Allen et al., 2015; Bilski et al., 2015; Cook et al., 2013; Kasimay et al., 2006; Mazur-Bialy et al., 2017; Saxena et al., 2012), provoqué par LPS (Peppler et al., 2017) ou juste suite à une alimentation riche en lipides (Bilski et al., 2015; Evans et al., 2014; Liu, Wang, Zhou, et al., 2015).

Peu d'études ayant utilisé un exercice d'intensité modérée sur tapis (Bilski et al., 2015; J. Cho et al., 2020; Saxena et al., 2012) ou nage (Campos-Rodríguez et al., 2016) confirment des effets bénéfiques de l'AP sur l'inflammation, en particulier l'inflammation intestinale. Cependant, Cook et collaborateurs ont montré qu'un exercice imposé (40 min à 8-12m.min⁻¹ pendant 6 semaines, 5 fois par semaine) comparativement à un exercice spontané aggravait les symptômes de la colite chez l'animal (Cook et al., 2013). Un entraînement imposé chez les animaux implique la maîtrise de plusieurs paramètres, comme la vitesse, la pente du tapis, la durée d'une séance et le programme d'entraînement. Ces paramètres peuvent varier en fonction

du modèle murin, son âge, de l'environnement et de la façon dont la colite est induite (DSS, TNBS ou différentes souches pour une exposition bactérienne).

Des études chez la souris CEABAC10, génétiquement modifiée, exprimant le récepteur humain CEACAM6 surexprimé chez les patients atteints de MC et colonisées par des bactéries AIEC LF82 isolées de patients atteints de MC, ont montré l'induction d'une colite suite à une exposition bactérienne (Carvalho et al., 2008, 2009). Maillard et collaborateurs ont montré, dans ce modèle, qu'une AP spontanée (roue) de 12 semaines améliorait la composition du microbiote associé à la muqueuse mais augmentait aussi la production d'AGCC et les protéines de jonctions serrées zonula occludens-1 (ZO-1) et occludine (Maillard et al., 2019). De plus, la distance quotidienne moyenne parcourue ($\text{km}\cdot\text{j}^{-1}$) par les souris sur leur roue était corrélée négativement avec la concentration plasmatique en LPS. Enfin, la vitesse maximale de course des animaux était corrélée avec la variation de poids post-challenge avec la souche AIEC LF82, provenant de patients atteints de la MC (Maillard et al., 2019). L'AP spontanée semblerait bénéfique pour prévenir l'inflammation intestinale induite par les bactéries pathobiontes AIEC chez des souris transgéniques CEABAC10 mimant la susceptibilité de la MC.

En conclusion, l'AP spontanée mais aussi imposée à intensité modérée chez des modèles murins avec colite induite semble être bénéfique. L'AP induit une inflammation pour déclencher les processus inflammatoires mais sur le long terme, le système anti-inflammatoire se renforce et permet une meilleure réponse inflammatoire lors d'une colite induite. Cependant, l'intensité de l'exercice, la durée, le volume et la fréquence jouent un rôle primordial dans les réponses inflammatoires chez l'animal et les processus d'adaptations.

2 - Effet de l'activité physique chez les patients atteints de maladie de Crohn

Selon plusieurs études, les patients diagnostiqués ont un niveau d'AP plus faible que la population générale (Gatt et al., 2019; van Langenberg et al., 2015). Plusieurs études ont mis en évidence un lien entre l'AP et la réduction du risque de développer la MC ainsi qu'une corrélation négative avec les marqueurs de l'inflammation (Bilski et al., 2014; Khalili et al., 2020).

La plupart des activités physiques effectuées par des personnes atteintes de MC sont la marche, le jardinage. Cependant, ils évitent la course à pied (Tew et al., 2016). Les raisons les

plus communes rapportées sont les douleurs abdominales, la fatigue, les rechutes de la maladie et le besoin d'avoir des toilettes à proximité (Tew et al., 2016). Tew et collaborateurs ont aussi montré sur 737 patients atteints de MICI que 17,1 % des patients atteints de MICI sont actifs et pratiquent une AP (activité d'intensité élevée, au moins 3 jours/semaine avec au moins 1500 MET-minimum/semaine ou 7 jours/semaine de n'importe quelle combinaison d'activités de marche, d'intensité modérée à élevée atteignant un minimum d'au moins 3000 MET-minimum/semaine), 49.6% des patients sont actifs mais de façon minimale (3 jours/semaine ou plus d'activité vigoureuse d'au moins 20 minutes par jour ou 5 jours/semaine ou plus d'activité d'intensité modérée ou de marche d'au moins 30 minutes/jour ou 5 jours/semaine ou plus de toutes combinaisons d'activités de marche, d'intensité modérée à vigoureuse atteignant un minimum d'au moins 600 MET-minimum/semaine), et 33,3% sont inactifs (Questionnaire IPAQ : « International Physical Activity Questionnaire ») (Tew et al., 2016). Dans cette même étude, il a été rapporté que la proportion d'inactifs augmentait avec l'évolution de la maladie et les rechutes. En effet, 21,7% de patients avec une MC moyennement active étaient inactifs contre 62,1% quand la MC était sévèrement active (Tew et al., 2016). Dans une autre étude, chez les patients étant considérés comme actifs, 51% pratiquaient une activité à intensité modérée, 33% à faible intensité et 16% à intensité plus importante (DeFilippis et al., 2016). Les taux de pratique d'une AP chez les patients atteints de MC sont très hétérogènes en fonction des cohortes mais il est important de prendre en compte les différents biais entre toutes ces études comme les différentes phases de la pathologie au moment du protocole ou les thérapies médicamenteuses en cours chez ses patients. A ce jour, aucune recommandation n'existe en termes d'AP pour les patients atteints de MC.

Quelques études ont investigué la question de l'impact possible de l'AP sur l'évolution de la MC. Il semblerait qu'une AP régulière à intensité faible ou modérée ai un impact bénéfique sur la qualité de vie (Cook et al., 2013; D'Inca et al., 1999; Halfvarson et al., 2006; Ng et al., 2007; Ohrström et al., 2004; Ploeger et al., 2012; Qin et al., 2017; Scott et al., 2000). Loudon et collaborateurs ont fait suivre un programme de 12 semaines supervisé de marche à intensité modérée (de 20 à 35 minutes de marche avec intensité et distance augmentées progressivement tout au long du programme d'entraînement) chez des patients atteints de MC inactive et faiblement active (Loudon et al., 1999). Ils ont montré que les scores d'activité de la maladie, les scores de qualité de vie mais aussi le niveau de forme physique et VO₂max étaient améliorés après la période d'entraînement. Ng et collaborateurs ont aussi montré une amélioration de la

qualité de vie des patients atteints de MC à la suite d'un entraînement de type aérobie de 3 mois (marche 3 fois par semaine à 40% de la VO₂max). De plus, le stress physique et l'activité des symptômes étaient diminués (Ng et al., 2007). Une étude prospective, sur une grande cohorte de 1308 sujets atteints de MC en rémission clinique, a investigué les effets de l'exercice sur le risque de rechute. Le risque d'une MC aigüe était réduite chez les sujets avec le plus haut niveau d'AP, calculée par le « Godin Leisure Time Activity Index » (Jones et al., 2015). En résumé, une AP de type aérobie régulière et à faible intensité ou modérée pourrait jouer un rôle important dans l'initiation et/ou l'évolution de la MC. Les données suggèrent une corrélation négative entre le niveau d'AP et l'activité de la maladie (Bernklev et al., 2005). L'AP régulière à intensité faible ou modérée jouerait un rôle préventif, cependant, plusieurs obstacles subsistent encore à ce jour, mais ce type d'exercice ne semble pas dangereux et semble avoir des effets bénéfiques chez les sujets avec une MC non sévère.

Malgré les bénéfices démontrés de l'AP de type aérobie régulière à intensité faible ou modérée, peu d'études ont analysé l'effet d'un programme d'entraînement sur l'évolution de la MC chez l'Homme (Bilski et al., 2014, 2019; Bottoms et al., 2019; Lamers et al., 2020; Legeret et al., 2019; Seeger et al., 2020; Tew et al., 2019). Bottoms et collaborateurs ont étudié les effets d'un entraînement de type HIIT (10 x (1 minute à 90% puissance maximale + 1 min à 15% puissance maximale) ou de type MICT (30 minutes à 35% de la puissance maximale) sur ergomètre chez des patients atteints de MC en période de rémission ou faiblement active et ont montré la non dangerosité et l'acceptabilité par les patients de ces deux modalités d'entraînement sans différence entre les deux (Bottoms et al., 2019, 2019). Selon une autre étude, qui a comparé l'effet d'un entraînement en endurance à intensité modérée à 60-80% de leur capacité cardiaque maximale (course, vélo ou marche) et d'un entraînement en résistance pendant 12 semaines (3 entraînements/semaine d'environ 30 minutes), les deux modalités d'entraînement ont entraîné une amélioration du bien-être des patients, de leur force mais sans changement au niveau inflammatoire, anthropométrique et au niveau de l'activité de la maladie (Seeger et al., 2020). Ces dernières études cliniques montrent bien la non dangerosité d'un exercice à intensité modérée, voire même un entraînement de type HIIT, sans exacerbation de l'inflammation et de l'activité de la maladie chez des patients dont la maladie est en rémission ou de faible activité inflammatoire (Bottoms et al., 2019; Lamers et al., 2020; Seeger et al., 2020). D'autres études sont encore nécessaires pour confirmer ces premiers résultats et pour

comprendre les mécanismes et impacts de l'AP sur cette pathologie en fonction des différentes phases de la maladie.

II - C. Influence de l'activité physique sur le microbiote intestinal

1 - Etudes animales

La plupart des études chez l'animal s'accordent sur la capacité de l'AP à modifier la composition du microbiote intestinal et notamment augmenter la richesse et la diversité bactérienne (Batacan et al., 2017; Dupuit et al., 2021; Evans et al., 2014; Liu et al., 2020; Mika et al., 2015; Petriz et al., 2014) en faveur de bactéries bénéfiques (**Tableau 6**), mais aussi ayant une fonction dans la fermentation et donc la production d'AGCC. Matsumoto et collaborateurs ont été les premiers à montrer une variation du microbiote intestinal du contenu caecal chez des rats (Matsumoto et al., 2008) suite à 5 semaines d'AP volontaire (roue). Evans et collaborateurs ont montré que l'AP spontanée, pendant 12 semaines, modifiait le microbiote intestinal fécal mais pouvait aussi contrecarrer les effets dysbiotiques d'un régime riche en graisses (Evans et al., 2014). L'AP spontanée, pendant 6 semaines, pourrait aussi prévenir les effets néfastes dans un modèle d'infection induite chimiquement (Allen et al., 2017). Il est toutefois important de souligner que les entraînements volontaires ou imposés modifient de façon différentes le microbiote intestinal caecal et fécal (Allen et al., 2015). De plus, il apparaît que plus l'animal est jeune et plus les changements au niveau du microbiote fécal sont importantes (Mika et al., 2015). A ce jour, seules deux études ont analysé le microbiote intestinal à la suite de deux modalités d'entraînement (HIIT et MICT) chez l'animal. Batacan et collaborateurs ont montré de légères différences entre les deux modalités d'entraînement (Batacan et al., 2017). Cependant, Maillard et collaborateurs, malgré des effets sur la composition corporelle et le métabolisme majorés chez des rats Zucker ayant suivi un programme d'entraînement de type HIIT sur 10 semaines, la composition du microbiote intestinal associé à la muqueuse du côlon n'était pas différente entre les groupes (Maillard et al., 2019). L'effet de différentes modalités d'entraînement sur le microbiote intestinal nécessite donc de futures investigations.

Les différences d'entraînements, de temps d'entraînement, de régimes alimentaires, de modèles animaux entre les études sont aussi à prendre en compte de même que le type d'échantillons analysés. De plus, les différences pour le séquençage du microbiote intestinal (échantillon analysé, méthodes d'extraction de l'ADN, séquençage, ...) sont une limite pour

Tableau 6 : Effet de l'activité physique sur le microbiote intestinal dans des modèles d'expérimentations murins

Etude	Modèle animal	Protocole	Méthodes d'analyses du microbiote	Composition Corporelle	Microbiote intestinal
Matsumoto et al., 2008	Rat mâles Wistar (5 sem) Régime standard <i>ad libitum</i>	Roue 5 semaines	Séquençage : ARNr 16S PCR/TGGE/CEQ8000 ▸ Contenu caecal	↓ Poids (Ex)	↑ SM7/11 et T287 (Firmicutes)
Choi et al., 2013	Souris C57BL/6J mâles (11-13 mois) Régime standard <i>ad libitum</i>	Roue 5 semaines	Séquençage : ARNr 16S PhyloChipArray ▸ Fèces	↓ Poids (Ex)	↑ Lactobacillales et Bacillales (Firmicutes) ↓ Clostridiales (Firmicutes), Bacteroidales (Bacteroidetes) et Erysipelotrichales (Tenericutes)
Queipo-Ortuño et al., 2013	Rats mâles Sprague-Dawley (5 sem) Régime standard <i>ad libitum</i> ou restriction alimentaire	Roue 6 jours	Séquençage : Régions V2-V3 16S ARNr PCR-DGGE/qPCR ▸ Fèces	↑ Poids (Ex + <i>ad libitum</i>) ↓ Poids (Ex + restriction alimentaire)	↑ Lactobacillus, Bifidobacterium et B. coccoides-E. rectale group
Petriz et al., 2014	Rats mâles obèses (Zucker) ou non obèses (Wistar) ou hyper-tendus Standard diet <i>ad libitum</i>	Tapis <u>Zucker</u> : 12,5 m.min ⁻¹ <u>Wistar et hyper-tendus</u> : 20 m.min ⁻¹ 30 min, 5 fois par semaine pendant 4 semaines	Séquençage : 454 GS FLX Titanium Sequencer platform ▸ Fèces	X	<u>Obèses</u> : ↑ Lactobacillus, Pseudomonas <u>Hyper-tendus</u> : ↑ Allobaculum et ↓ Sutterella et Aggregatibacter <u>Wistar</u> : ↓ Streptococcus

Kang et al., 2014	Souris mâles C57BL/6J mâles (8 sem) Régime standard ou HFD	Roue 7 m.min ⁻¹ 60 min, 5 fois par semaine pendant 14 semaines	Séquençage : Région V3-V4 ARNr 16S Illumina MiSeq ▸ Fèces	↓ Poids (Ex)	↑ Firmicutes, Lachnospiraceae, Peptostreptococcaceae, Pseudomonadaceae, Cryomorphaceae, Phyllobacteriaceae, Alcaligenaceae, Rhizobiaceae, Incertae_Sedis_IV, Microbacteriaceae, Nocardiaceae, Coriobacteriaceae, Flavobacteriaceae, Sphingobacteriaceae, Bradyrhizobiaceae, Caulobacteraceae, Burkholderiaceae, Comamonadaceae ↓ Bacteroidetes, Streptococcus (HFD), Tenericutes (Standard Diet), Porphyromonadaceae, Peptococcaceae, Streptococcaceae
Evans et al., 2014	Souris mâles C57BL/6J (5 sem) Régimes LFD ou HFD	Roue 12 semaines	Séquençage : ARNr 16S Illumina MiSeq qPCR, T-RFLP ▸ Fèces	↓ Poids (Ex) Et ↓ TA Epididymal (Ex)	↑ Bacteroidetes/Firmicutes, Clostridiaceae, Lachnospiraceae, Ruminococcaceae, S24-7 ↓ Actinobacteria, Lactobacillaceae, Turicibacteraceae, Erysipelotrichaceae, Bifidobacteriaceae
Allen et al., 2015	Souris mâles C57BL/6J (6 sem) Régime standard	<u>Exercice volontaire</u> : Roue pendant 30 jours <u>Exercice imposé</u> : Tapis 8-12 m.min ⁻¹ , pente à 5% 40 min, 5 fois par semaine pendant 6 semaines	Séquençage : Région V3 et V5 ARNr 16S Illumina MiSeq platform ▸ Contenu caecal et fèces	NS	<u>Exercice volontaire</u> : ↑ Anaerotruncus et ↓ Prevotella <u>Exercice imposé</u> : ↑ Tenericutes, Proteobacteria, Nautilia, Oscillospira et Dorea
Mika et al., 2015	Rats mâles Fischer F344 (24 ou 70 jours) Régime standard <i>ad libitum</i>	Roue 6 semaines	Séquençage : Région V4 ARNr 16S Illumina Genome Analyzer IIx ▸ Fèces	↓ Poids et MG (rats adultes) ↑ Poids (rats jeunes)	<u>Rats jeunes</u> : ↑ Bacteroidetes, Blautia spp., Anaerostipes spp., Methanosphaera spp. ↓ Firmicutes, Desulfovibrio spp. et Rikenellaceae <u>Rats adultes</u> : ↑ Turicibacter spp. et Rikenellaceae

Lambert et al., 2015	Souris mâles db/db et db/+ (6 sem) Régime standard	Tapis db/db : 2,87 m.min ⁻¹ , 66 min db/+ : 4,79 m.min ⁻¹ . 60 min 5 fois par semaine pendant 6 semaines	Séquençage : ARNr 16S qPCR SYBR Green ▸ Contenu caecal	X	<u>Souris diabétiques</u> : ↑ Lactobacillus spp., Clostridium leptum (C-IV), Clostridium cluster (C-I) ↓ Enterobacteriaceae <u>Souris non-diabétiques</u> : ↑ Bifidobacterium spp. ↓ Methanobrevibacter spp.
Denou et al., 2016	Souris mâles C57BL/6J (8 sem) Régime HFD	Tapis <u>HIIT</u> : 2 min à 17 à 22 m.min ⁻¹ , 5% de pente (100% de la vitesse max de course) / 2 min repos passif 3 fois par semaine pendant 6 semaines (après 6 semaines de HFD)	Séquençage : Région V3 ARNr 16S ▸ Intestin et fèces	NS	<u>Contenu caecal</u> : ↑ Bacteroidetes/Firmicutes, Bacteroidales, Dorea et ↓ Clostridiaceae <u>Duo/Jej</u> : ↑ Actinobacteria <u>Iléon</u> : ↑ Lactobacillus <u>Colon</u> : ↑ Bacteroidites, Bacteroidales, Dorea et ↓ Clostridium et Lachnospiraceae <u>Fèces</u> : ↑ Bacteroidetes/Firmicutes
Welly et al., 2016	Rats obèses jeunes (4 sem) Régime HFD ad libitum	Roue 14 semaines	Séquençage : Région V4 ARNr 16S Illumina MiSeq ▸ Contenu caecal	↓ Poids (Ex) Et ↓ TA Epididymal et Sous-cutané (Ex)	Impact de l'exercice sur la β-diversité ↑ Streptococcaceae ↓ Rikenellaceae et S24-7
Batacan et al., 2017	Rats mâles Wistar (12 sem) Régime standard ou HFD	Tapis <u>MICT</u> : 4 x (30 min à 8 m.min ⁻¹ + 2h de récupération) <u>HIIT</u> : 4 x (2 min 30 à 50 m.min ⁻¹ + 3 min récupération passive) 5 fois par semaine pendant 12 semaines	Séquençage : Région V3-V4 ARNr 16S Illumina MiSeq platform ▸ Colon et fèces	NS	Impact des différentes modalités d'exercice sur la diversité β <u>Régime standard + MICT</u> : ↑ Parasutterella excrementihominis, L. johnsonii, Bifidobacteriaceae, Erysipelotrichaceae, Clostridium geopurificans <u>Régime standard + HIIT</u> : ↑ Clostridium saccharolyticum, Clostridium geopurificans

Lee et al., 2017	Rats mâles et femelles Wistar (7 sem) Régime HFD vs. HCS <i>ad libitum</i>	Roue 4 semaines	Séquençage : ARNr 16S Illumina ▸ Fèces	↓ Poids (mâles)	↑ Akkermansia muciniphila, Blautia sp., Bacteroides sp. ↓ Oscillospira, S24-7
Allen et al., 2017	Souris mâles C57BL/6J (6 sem) Régime standard <i>ad libitum</i>	Roue 6 semaines	Séquençage : Région V4 ARNr 16S Illumina ▸ Fèces	X	↑ Anaerostipes, Akkermansia spp., Lachnospiraceae, Ruminococcus spp., Parabacteroides spp. ↓ Prevotella
Lamoureux et al., 2017	Souris mâles C57BL/6J (6-10 sem) Régime standard <i>ad libitum</i>	Roue <u>Exercice imposé :</u> 15 à 20 m.min ⁻¹ 40 min, 5 fois par semaine pendant 6 semaines <u>Exercice volontaire :</u> Roue pendant 55 jours	Séquençage : Régions V6-V8 ARNr 16S Illumina ▸ Fèces	↓ MG (DXA)	Diversités α et β NS « Random forest machine learning model » : Association exercice et Bacteroides, S24-7, Lactobacillus, Rikenellaceae et Lachnospiraceae
Liu et al., 2017	Souris mâles C57BL/6J (4 sem) Régime standard <i>ad libitum</i>	Tapis 12 à 15 m.min ⁻¹ 30 min par jour pendant 4 semaines	Séquençage : Région V4 ARNr 16S Illumina HiSeq 2000 ▸ Fèces	X	↑ Butyriciminas, Akkermansia
Brandt et al., 2018	Souris mâles C57BL/6N (8-10 sem) Régime standard ou HFD <i>ad libitum</i>	Roue 16 semaines	Séquençage : Régions V3-V4 ARNr 16S GS FLX Titanium Sequencer platform ▸ Fèces	NS	<u>HFD + Ex :</u> ↑ diversité α et Alistipes
McCabe et al., 2018	Souris mâles C57BL/6J (6 sem) Régime standard ou HFD	Roue 14 semaines	Séquençage : ARNr 16S Illumina MiSeq ▸ Fèces	↓ Poids (Ex) ↓ TA Epididymal (Ex)	↓ Firmicutes/Bacteroidetes ratio

Carbajo-Pescador et al., 2019	Rats mâles Wistar (21 jours) Régime standard ou HFD <i>ad libitum</i>	Tapis [8 x (2 min à 25 cm.s ⁻¹ pente 10 à 25° + 1 min récupération)] + 30 min continue Pendant 5 semaines	Séquençage : Région V4 ARNr 16S Illumina ▸ Fèces	↓ Poids (Ex) ↓ TA Epididymal (Ex)	<u>HFD :</u> ↑ Bacteroidetes, Proteobacteria, Deltaproteobacteria, Betaproteobacteria, Parabacteroides, Clostridium, Alkaliphilus, Flaviobacterium ↓ Firmicutes
Maillard et al., 2019	Souris mâles CEABAC10 (8 sem) Régime HFD <i>ad libitum</i>	Roue 12 semaines	Séquençage : Régions V3-V4 ARNr 16S Illumina MiSeq platform ▸ Colon	↑ Poids et %MG (HFD) limitées (HFD + Roue)	↑ Anaerotruncus, Parabacteroides, Unclassified_Desulfovibrionaceae, Oscillospira, Ruminococcus
Ribeiro et al., 2019	Souris mâles C57BL/6J (4 sem) Régime standard ou HFD <i>ad libitum</i> (4 mois induction pré-ex)	Tapis 30 min 5 fois par semaine à 50% Vmax pendant 2 mois	Séquençage : Région V3-V4 ARNr 16S Illumina MiSeq ▸ Fèces	↓ Poids (HFD + Ex)	<u>Régime standard + Ex :</u> ↑ Vagococcus <u>HFD + Ex :</u> ↑ Vagococcus ↓ Proteus
Rios et al., 2019	Rats mâles Wistar (12 sem) Régime HFD ± fibres <i>ad libitum</i>	Tapis 25 m.min ⁻¹ 30 min, 5 fois par semaine pendant 12 semaines	Séquençage : ARNr 16S PCR ▸ Contenu caecal	↓ %MG (HFD + F + Ex)	<u>HFD :</u> ↑ Enterobacteriaceae ↓ Bacteroides/Prevotella, Lactobacillus, F. prausnitzii <u>HFD + Fibres + Ex :</u> ↑ Bifidobacterium, Roseburia ↓ C. leptum, Clostridium (C-I), Methanobrevibacter, A. muciniphila <u>HFD + Fibres :</u> Prevent the ↓ of Bacteroides/Prevotella, Lactobacillus, F. prausnitzii by HFD

Schipke et al., 2019	Souris mâles C57BL/6J (5 sem) Régime standard vs. HFD vs. HSD <i>ad libitum</i>	Roue 30 semaines	Séquençage : Région V1-V2 ARNr 16S Illumina MiSeq platform ▸ Contenu caecal	↓ Poids (HSD + Ex)	Les régimes et l'activité physique impactent la diversité β <u>HSD</u> : ↑ Firmicutes ↓ Bacteroidetes
Aoki et al., 2020	Souris mâles C57BL/6J (4 sem) Régime standard ou HFD <i>ad libitum</i>	Roue 10 semaines	Séquençage : ARNr 16S NGS, RDP ▸ Fèces	↓ Poids et %MG (CTL et HFD + Ex)	<u>Régime CTL + Ex</u> : ↑ Bacteroidetes ↓ Lactobacillus <u>HFD + Ex</u> : ↑ diversité α ↓ Lactobacillus
Cho et al., 2020	Souris mâles C57BL/6J (5 sem) Régime standard (CTL) ou HFD <i>ad libitum</i>	Tapis 15 m.min ⁻¹ 40 min, 5 fois par semaine pendant 12 semaines	Séquençage : Régions V3-V4 ARNr 16S Illumina MiSeq ▸ Fèces	NS	↑ Akkermansia muciniphila ↓ Bacteroides vulgatus
Dowden et al., 2020	Souris mâles C57BL/6J et AC5KO (3 mois) Régime standard <i>ad libitum</i>	70% de la vitesse maximale 1h, 5 fois par semaine pendant 5 semaines	Séquençage : ARNr 16S et 23S MinION ▸ Fèces	X	<u>AC5KO + Ex</u> : ↑ Muribaculum intestinale, Parasutterella excrementihominis, Eubacterium sp. Clostridium aldrichii ↓ Ureaplasma parvum, Helicobacter typhlonius, Prevotella dentalis, Kiloniella laminariae, Alistipes finegoldii <u>WT + Ex</u> : ↑ Turicimonas muris, Clostridium sphenodes, Flavonifractor plautii ↓ Clostridium saccharolyticum, Robinsoniella proriensis, Oscillobacter valericigenes, Eisenbergiella tayi, Anaeroplasma abactoclasticum, Turicibacter sanguinis, Lactobacillus gasseri

Leight et al., 2020	Rats mâles SD (7 sem) Eau sucrée ou HFD <i>ad libitum</i>	Tapis 10-12 m.min ⁻¹ 45 min, 5 fois par semaine pendant 4 semaines	Séquençage : Région V4 ARNr 16S Illumina ▸ Fèces	↓ Poids et %MG (HFD + Ex)	<u>HFD + Ex</u> NS (OTUs)
Li et al., 2020	Souris mâles C57BL/6J (12 sem) Régime standard ou HFD (8 sem induction pré-ex)	Roue 4 semaines	Séquençage : ARNr 16S Illumina MiSeq ▸ Contenu caecal	↓ Poids (HFD + Ex)	↑ diversité α, Bacteroidetes, Bacteroidales_S24-7, Prevotellaceae, Bifidobacteriaceae ↓ Firmicutes/Bacteroidetes ratio, Firmicutes, Proteobacteria
Nagano et al., 2020	Souris mâles C57BL/6N (8 sem) Régime HFD ± nanofibre de cellulose (CN) <i>ad libitum</i>	Roue 7 semaines	Séquençage : ARNr 16S Illumina MiSeq ▸ Fèces	↓ Poids (Ex ± CN) et %TA sous cutané (Ex + CN)	↑ Ruminococcaceae et Eubacteriaceae ↓ Erysipelotrichaceae et Rikenellaceae
De Oliveira Neves et al., 2020	Rats mâles Wistar (28 jours) Régime standard ou HSD <i>ad libitum</i>	Nage 60 min, 5 fois par semaine pendant 15 semaines	Séquençage : Région V4 ARNr 16S Illumina ▸ Fèces	↑ Poids et %MG (HSD) limitées (HSD + Ex)	<u>Régime Standard :</u> ↑ Bacteroidetes ↓ Synergistetes, Fibrobacteres, Actinobacteria (+Ex) <u>Régime HSD :</u> ↑ Fibrobacteria, Enterobacteriales ↓ Gammaproteobacteria, Aeromonadales (+Ex)
Ortega-Santo et al., 2020	Souris mâles et femelles C57BL/6J (4-5 sem) Régime standard ou HFD ± Génistéine (GN)	Tapis S1 : 10 min 10 m.min ⁻¹ S2 : 20 min à 10m.min ⁻¹ S3 : 30 min à 12 m.min ⁻¹ S4 : 30 min à 15 m.min ⁻¹	Séquençage : Région V4 ARNr 16S Illumina MiSeq platform ▸ Fèces	↓ Poids (HFD + Ex + GN)	<u>HFD + Ex + GN :</u> ↑ Ruminococcus

Wang et al., 2020	Souris mâles ICR (12 mois) Régime standard	<p>Tapis</p> <p><u>Sem 1 à 3</u> : 5 x (3 min à 90% VO₂max + 2 min récupération active) = 25 min</p> <p><u>Sem 4 à 7</u> : 6 x (4 min à 90% VO₂max + 2 min récupération active) = 36 min</p> <p>3 fois par semaine</p>	<p>Séquençage : Région V4 ARNr 16S Illumina HiSeq 4000 platform</p> <p>▸ Fèces</p>	X	<p>↑ TM7, Dorea, Dehalobacterium</p> <p>↓ Proteobacteria, Candidatus arthromitus</p>
Dupuit et al., 2021	Rats mâles Wistar (8 sem) Régime standard ou HFD ± T63 <i>ad libitum</i>	<p>Tapis</p> <p><u>HIIT</u> : 6 x (4 min à 18 m.min⁻¹ + 3 min récupération à 10 m.min⁻¹) = 42 min</p> <p>4 fois par semaine pendant 12 semaines</p>	<p>Séquençage : Région V4 ARNr 16S Illumina MiSeq</p> <p>▸ Colon</p>	<p>↑ Poids et MG (HFD) limitées (HFD + HIIT + T63)</p>	<p><u>HIIT</u> : ↑ Anaeroplasmata, Christensenellaceae</p> <p><u>HIIT + T63</u> : ↑ Anaeroplasmata, Christensenellaceae, Oscillospira</p>

CN : nanofibre de cellulose; CTL : Contrôle; Ex : Exercice; F : Fibre; GN : Génistéine; HFD : « High-fat diet »; HIIT : « High intensity interval training »; HSD : « High-sugar diet »; LFD : « Low-fat diet »; MICT : « Moderate intensity continuous training »; TA : Tissu adipeux

l'interprétation et la comparaison des études. Cette hétérogénéité entre les études peut expliquer les réponses différentes chez les animaux et notamment au niveau des phyla majeurs *Firmicutes* et *Bacteroidetes*, parfois augmentés ou diminués suite à de l'AP (Carbajo-Pescador et al., 2019; Choi et al., 2013; de Oliveira Neves et al., 2020; Evans et al., 2014; Lambert et al., 2015; Schipke et al., 2019).

2 - Etudes chez l'Homme

Dans la littérature, de plus en plus d'études montrent une association entre AP et composition du microbiote intestinal (Aya et al., 2021; Campbell & Wisniewski, 2017; Dorelli et al., 2021; Mailing et al., 2019; Mitchell et al., 2019; Ortiz-Alvarez et al., 2020; Ticinesi et al., 2019). Des liens sont aujourd'hui établis entre le microbiote intestinal, la composition corporelle, la barrière intestinale et l'inflammation chronique de bas grade (Fan & Pedersen, 2021). A ce jour, l'effet de causalité n'est pas encore défini entre toutes ces composantes. Chez l'Homme, le microbiote d'individus de sujets actifs, sportifs et sédentaires ont été comparés dans plusieurs études. Elles ont permis d'observer une augmentation de la diversité et de la richesse du microbiote intestinal chez les sujets pratiquant une AP (Aya et al., 2021; Barton et al., 2018; Clarke et al., 2014). Cette amélioration de la richesse bactérienne n'est toutefois pas toujours observée (Bressa et al., 2017; Jang et al., 2019) mais les études s'accordent sur l'augmentation de l'abondance de certaines bactéries bénéfiques pour l'hôte telles que *Roseburia hominis*, *Akkermansia muciniphila* ou *Faecalibacterium prausnitzii* impliquées entre autre dans la production du butyrate (Aya et al., 2021; Bressa et al., 2017; Clarke et al., 2014). En parallèle de cette modification du microbiote intestinal, Barton et collaborateurs ont observé une augmentation de la concentration en AGCC fécaux chez des rugbymen internationaux, ainsi que des améliorations fonctionnelles grâce à l'augmentation des voies métaboliques des glucides et protéines. La VO_2 pourrait aussi être impliquée dans ces variations du microbiote, étant donné qu'elle participe à hauteur de 20% dans la variation de la richesse microbienne. Elle est associée à une augmentation de la diversité bactérienne et de la production de butyrate fécale (Durk et al., 2019; Estaki et al., 2016).

Contrairement à un comportement actif ou sportif, un comportement sédentaire pourrait augmenter l'abondance au niveau intestinal de *Desulfovibrionaceae*, *Paraprevotella*, *Eubacterium rectale*, *Clostridium coccooides* et *Enterobacteria* (Bressa et al., 2017; Yang et al., 2017). L'implication du tissu adipeux dans l'interaction entre l'exercice et le microbiote

intestinal est renforcée par les données provenant de quelques études ayant analysé l'effet d'un entraînement sur la composition du microbiote intestinal. Chez des femmes pré-ménopausées, il a été montré qu'un entraînement de 6 semaines, à raison de 3 fois par semaine (30 à 60 minutes à 60-75% de la fréquence cardiaque de réserve), impactait la diversité β et les niveaux d'AGCC de façon IMC-dépendante (Allen et al., 2018). De plus, Allen et collaborateurs ont montré une augmentation de la concentration fécale en AGCC et l'augmentation de bactéries productrices d'AGCC plus prononcée chez des sujets normo-pondérés comparativement à des sujets obèses (Allen, et al., 2018). Munukka et collaborateurs ont observé chez des sujets sédentaires obèses, une variation du microbiote intestinal à la suite de 6 semaines d'un programme d'entraînement de type MICT (3 fois par semaine). La diversité bactérienne a varié après les 6 semaines d'entraînement et les abondances de *Proteobacteriaceae* et *Enterobacteriaceae* ont été diminuées contrairement à *Bifidobacteriaceae*, *Dorea* et *Akkermansia muciniphila* qui ont été augmentées (Munukka et al., 2018). Les méthodes d'analyses entre les différentes études sur le microbiote chez l'humain sont sensiblement les mêmes, cependant les résultats divergent. La diversité des protocoles d'entraînements, des populations étudiées, les comparaisons mais aussi les différences inter-individuelles, augmentent l'hétérogénéité des résultats entre les études (Allen, Mailing, Niemi, et al., 2018; Cronin et al., 2019; Kern et al., 2020; Liu et al., 2020; Motiani et al., 2019; Munukka et al., 2018; Rettedal et al., 2020). Il est aussi important de souligner que les effets de l'AP sur le microbiote sont transitoires, d'où une nécessité d'adopter une pratique de l'AP régulière (Allen, Mailing, Niemi, et al., 2018). L'AP chez l'Homme semble être une stratégie intéressante contre la dysbiose chez des individus atteints de pathologies inflammatoires chroniques, cependant d'autres études sont nécessaires pour approfondir ces données et en définir les mécanismes.

3 - Mécanismes impliqués dans l'interaction activité physique et microbiote intestinal

L'augmentation de la richesse du microbiote intestinal pourrait être expliquée par le manque d'oxygène au niveau intestinal lors de l'exercice. En effet, le sang est dirigé en priorité vers les muscles afin de les approvisionner en oxygène et en nutriments et cela au détriment des muscles lisses (Peters et al., 2001). L'hypoxie pourrait être propice à la croissance bactérienne. L'hyperhémie, ischémie et l'hypoperfusion lors d'un exercice intense causent une

augmentation des ROS, une diminution des jonctions serrées provoquant ainsi une augmentation de la translocation du LPS au niveau intestinal (Cerdá et al., 2016). L'exercice aigue permet toutefois, sur le long terme, la mise en place d'un système anti-inflammatoire malgré l'inflammation provoquée par l'exercice aigue (Pedersen, 2017). Le stimulus induit sur le long terme pourrait finalement être bénéfique pour renforcer les jonctions serrées conduisant à diminuer la translocation du LPS. L'exercice modéré est aussi connu pour améliorer le transit intestinal (De Schryver et al., 2005; Peters et al., 2001), ce qui peut aussi influencer sur le microbiote intestinal associé à la muqueuse (Vandeputte et al., 2017). Un transit accéléré permet également de réduire le temps de contact entre les pathogènes et la muqueuse intestinale (Bermon et al., 2015) pouvant ainsi être bénéfique pour l'Hôte.

L'AP augmente la demande énergétique, ce qui justifierait l'accroissement de populations bactériennes particulières mais aussi l'augmentation de l'expression de gènes impliqués dans la production de butyrate, induisant l'augmentation des concentrations en butyrate. La production de butyrate peut être due à l'augmentation du flux d'énergie mettant à disposition des métabolites endogènes, tel que le lactate, une augmentation de la fermentation bactérienne favorisée par des variations en oxygène, mais aussi du pH, ou à une augmentation des populations bactériennes productrices de butyrate (Charrier et al., 2006). Le butyrate interagit avec PGC-1 α /AMPK induisant la biogenèse mitochondriale. Allen et collaborateurs ont rapporté une augmentation de la Butyryl CoA : Acetate CoA transferase (BCoAT) augmentant la production d'acétyl-CoA et de butyrate, utilisés ensuite pour la production d'énergie (Allen, Mailing, Cohrs, et al., 2018; Charrier et al., 2006)

L'interaction constante entre le microbiote intestinal et l'AP est cependant bidirectionnelle. En effet, l'AP est un modulateur de microbiote intestinal mais depuis 2019, plusieurs études ont aussi montré un lien biologique entre le muscle squelettique et le microbiote intestinal, montrant que le microbiote répond à l'exercice et en retour impacte la fonction musculaire, la performance en endurance ainsi que la disponibilité en substrat énergétique (Allen, Mailing, Niemi, et al., 2018; Barton et al., 2018; Estaki et al., 2016; Hawley, 2020; Keohane et al., 2019; Nay et al., 2019; Okamoto et al., 2019; Scheiman et al., 2019). Les mécanismes de l'axe muscle-microbiote restent à ce jour inconnus même si l'hypothèse d'un rôle des AGCC dans les mécanismes est fortement avancé (Allen, Mailing, Niemi, et al., 2018; Nay et al., 2019; Okamoto et al., 2019).

La pratique d'une AP régulière se révèle donc indispensable dans la prise en charge des pathologies inflammatoires chroniques mais aussi en prévention de leur développement. Une AP régulière, même seule, est efficace pour diminuer la MG totale et abdominale dont viscérale (Ross et al., 2020; Verheggen et al., 2016). L'entraînement de type HIIT semblerait plus efficace dans la prévention secondaire de l'obésité mais dans un contexte de MICI en phase de rémission ou faiblement active, un entraînement d'intensité faible à modérée pourrait être recommandé. Outre les modalités d'exercices, les stratégies nutritionnelles dans la prise en charge des pathologies inflammatoires chroniques ont aussi des effets bénéfiques sur la composition corporelle, l'inflammation et le microbiote intestinal. Chez des patients en situation de surpoids et d'obésité, les restrictions caloriques sont privilégiées pour la perte de poids. Cependant, ces restrictions caloriques induisent des adaptations physiologiques mais aussi psychologiques contribuant la majorité du temps à un échec de ses prises en charges avec une reprise du poids perdu en amont (Foright et al., 2018). Les interventions nutritionnelles peuvent également être sous forme de rééquilibrage alimentaire, mais il est souvent difficile pour le patient de le tenir sur le long terme. Cependant, le rééquilibrage pourrait se faire progressivement, avec tout d'abord un rééquilibrage lipidique. En effet, il a été admis qu'une alimentation optimale, et donc préventive vis-à-vis des pathologies inflammatoires chroniques telles que l'obésité, comprend 35 à 40% de lipides dans la ration énergétique totale quotidienne (AETQ) (ANSES, 2011). Cependant, depuis quelques années, il a été montré que la qualité des lipides est aussi importante que la quantité de lipides apportée. En effet, tous les acides gras n'ont pas les mêmes propriétés. Pour cela, des recommandations ont été établies, en France et dans d'autres pays, pour augmenter les apports en acides gras polyinsaturés (AGPI) n-3 pour avoir un apport en AGPI n-6 et n-3 équilibré dans l'alimentation. Un ratio AGPI n-6/AGPI n-3 inférieur à 4 a été admis pour avoir un apport suffisant en AGPI n-3 et observer leurs effets bénéfiques pour notre santé (ANSES, 2011). Les AGPI n-3 possèdent des propriétés anti-inflammatoires contrairement aux AGPI n-6. Ces derniers sont pourtant omniprésents dans le régime de type occidental et leur apport en excès est lié à une augmentation du développement de l'obésité mais aussi de la MC (Simopoulos, 2016). Rebalancer le ratio AGPI n-6/n-3 pourrait être une stratégie intéressante associée à un programme d'AP, en prévention primaire et/ou secondaire chez des patients atteints de pathologies inflammatoires chroniques.

III - INFLUENCE DES ACIDES GRAS POLYINSATURES N-3 DANS LES PATHOLOGIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES

Le développement de notre société a changé nos habitudes alimentaires, et cela depuis plusieurs décennies. Les pathologies inflammatoires chroniques ont vu leur prévalence augmenter en parallèle de ces changements alimentaires. Les lipides ont rapidement été mis en cause malgré leurs rôles physiologiques essentiels pour l'organisme. Ils jouent un rôle structurel, énergétique et fonctionnel. Ce sont donc des macronutriments indispensables au bon fonctionnement et à la fluidité cellulaire. Ils constituent environ 18 à 25% de la masse corporelle d'un adulte mince. Ce sont de bons pourvoyeurs d'énergie car 1 gramme de lipides libère 9 kcal d'énergie. En 2011, l'ANSES a modifié les références nutritionnelles à la population (RNP) en augmentant la part de lipides dans l'alimentation de 30-35% à 35-40% (ANSES, 2011). Cependant, ils considèrent que l'apport nutritionnel seul ne peut pas expliquer l'augmentation de la prévalence de l'obésité. D'autres facteurs sont à prendre en compte et la qualité des lipides consommés pourrait avoir un rôle majeur sur le développement des pathologies inflammatoires chroniques (ANSES, 2011). Certains lipides sont même dits « indispensables » car ils ne peuvent être synthétisés par l'Homme et doivent donc être apportés par l'alimentation. Ces acides gras sont soumis à des recommandations spécifiques pour la population française. Nous nous intéresserons particulièrement dans ce chapitre à ces acides gras indispensables et essentiels dont font partie les AGPI n-3.

III - A. Apports en acides gras polyinsaturés n-3

1 - Structure et nomenclature des acides gras

Les lipides sont principalement composés d'acides gras. Ils sont constitués d'une chaîne hydrocarbonée et ont à une extrémité un groupement carboxyle (-COOH) et à l'autre extrémité un groupement méthyle (-CH₃). Le concept d'acide gras fut décrit pour la première fois en 1813 par Eugène Chevreul, chimiste français. Il décrit de nombreux acides gras, en 1823 quand il publie ses « *Recherches chimiques sur les corps gras d'origine animale* » (McNamara et al., 2006).

La nomenclature des acides gras repose sur plusieurs paramètres :

- Le nombre d'atomes de carbone de leur chaîne. Les acides gras peuvent être composés de 4 à 24 carbones. Il y a les acides gras à chaîne courte (AGCC) dont le nombre de carbones est inférieur à 8. Entre 8 et 12 carbones, ce sont des acides gras à chaîne moyenne (AGCM). Enfin, à partir de 12 carbones, ce sont des acides gras à chaîne longue (AGCL).
- Le nombre d'insaturations sur la chaîne carbonée. Un acide gras peut avoir jusqu'à 6 insaturations.
- L'emplacement de la première insaturation. Chimiquement, l'emplacement est déterminé à partir du groupe carboxyle (Δ). En nutrition, il est défini à partir du groupe méthyle (ω).
- Les mentions « cis » et « trans » indiquent la position des atomes d'hydrogènes autour de la double liaison. La conformation spatiale de l'acide gras sera différente et par conséquent ses propriétés aussi. En conformation « cis », les deux atomes d'hydrogènes se situent du même côté. La chaîne carbonée forme des coudes au niveau des insaturations. Au contraire, en conformation « trans », les atomes d'hydrogènes sont de part et d'autre de la chaîne carbonée. La chaîne carbonée reste plus rectiligne. L'acide gras présente un encombrement stérique moins important et son point de fusion augmente.

La nomenclature des acides gras est :

C_x : y n-z

x : nombre de carbones

y : nombre d'insaturations

n-z : emplacement de la première double liaison si présente

Les acides gras sont ainsi classés en 3 groupes différents. Les acides gras saturés (AGS) qui ne possèdent pas de doubles liaisons, les acides gras monoinsaturés (AGMI) qui ne possèdent qu'une seule double liaison et les acides gras polyinsaturés (AGPI) qui possèdent plusieurs doubles liaisons.

Tableau 7 : Références nutritionnelles pour la population (RNP) française en acides gras polyinsaturés indispensables

	Acides gras indispensables (semi-indispensables*)	Besoins physiologiques minimaux	Recommandations d'apport journalier (g)
AGPI n-6	LA	2% de l'AETQ	8,8g
AGPI n-3	ALA	0,8% de l'AETQ	2,2g
	EPA*	NA	500 mg d'EPA + DHA (Avec au minimum 250 mg de DHA)
	DHA*		

Les précurseurs des AGPI n-3 et AGPI n-6, ALA et LA respectivement, sont dits « indispensables » car nous ne pouvons pas les synthétiser. Des recommandations nutritionnelles ont donc été mises en place pour ces deux acides gras. De plus, le taux de conversion en EPA et DHA, dérivés de ALA précurseurs des AGPI n-3, étant très faible, l'ANSES a mis en place des recommandations pour ces deux acides gras dits « semi-essentiels »; ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire, Alimentation, Environnement, Travail. AGPI : acide gras polyinsaturé ; LA : Acide linoléique (C18:2 n-6) ; ALA : Acide α -linoléique (C18:3 n-3) ; EPA: Acide eicosapentaénoïque (C20:5 n-3) ; DHA : Acide docosahexaénoïque (C22:6 n-3) ; AETQ: Apport énergétique total quotidien (Adapté de ANSES, 2011). * semi-indispensables : EPA et DHA sont des AGPI n-3 synthétisés à partir de ALA mais le taux de conversion étant très faible, des recommandations d'apports journaliers ont donc été émises.

2 - Les acides gras indispensables

Les AGPI n-3 et AGPI n-6 sont deux familles d'AG et ont des effets physiologiques différents sur notre organisme mais ils sont dits « indispensables » car les mammifères ne possèdent pas les enzymes pour synthétiser leurs précurseurs. Ils doivent donc obligatoirement être apportés par l'alimentation. Les mammifères peuvent cependant convertir les précurseurs en leurs dérivés respectifs.

1. Références nutritionnelles lipidiques pour la population française

a - Références nutritionnelles pour la population française

L'acide linoléique (C18:2 n-6) (LA) est le précurseur indispensable de la famille des AGPI n-6. Les besoins physiologiques minimaux sont de 2% de l'AETQ mais il est recommandé d'avoir un apport de 8,8 g.j⁻¹ soit 4% de l'apport énergétique (AE) (ANSES, 2011) (**Tableau 7**). Le dérivé principal de LA est l'acide arachidonique (C20:4 n-6) (AA) (Marcel et al., 1968). LA est retrouvé principalement dans les graines et huile de soja et tournesol ainsi que dans les aliments d'origine animale tels que les œufs ou la viande.

L'acide α -linoléique (C18 :3 n-3) (ALA) est le précurseur indispensable de la famille des AGPI n-3. Les besoins physiologiques minimaux sont de 0,8% de l'AETQ et il est recommandé un apport de 2,2 g.j⁻¹ soit 1% de l'AE (ANSES, 2011) (**Tableau 7**). ALA va être converti en acide eicosapentaénoïque (C20 :5 n-3) (EPA), après plusieurs étapes d'élongation et de désaturation, puis ce dernier sera converti en acide docosahexaénoïque (C22 :6n-3) (DHA). Le taux de conversion de ALA en EPA et DHA est faible chez l'Homme. Il est respectivement de 0,2-6% pour EPA et inférieur à 0,05% pour DHA. L'ANSES recommande donc, au vue des faibles taux de conversion, un apport de 500 mg.j⁻¹ de EPA + DHA dont au moins 250 mg de DHA (ANSES, 2011; Domenichiello et al., 2015). Le taux de conversion est cependant variable. Il est dépendant du sexe de la personne, la conversion étant plus efficace chez la femme que chez l'homme (Burdge & Calder, 2005; Burdge & Wootton, 2002; de Groot et al., 2019). La variation génétique, le tour de taille, le statut socio-économique mais aussi le tabagisme jouent également sur cette conversion (de Groot et al., 2019). Le facteur le plus important reste l'apport de substrats pour permettre une meilleur conversion en aval (Tu et al., 2010). L'ALA est retrouvé dans les graines ou huile de lin, noisette, noix et colza. EPA et DHA sont retrouvés principalement dans les poissons gras sauvages, tels que le saumon, la sardine, le maquereau et le hareng.

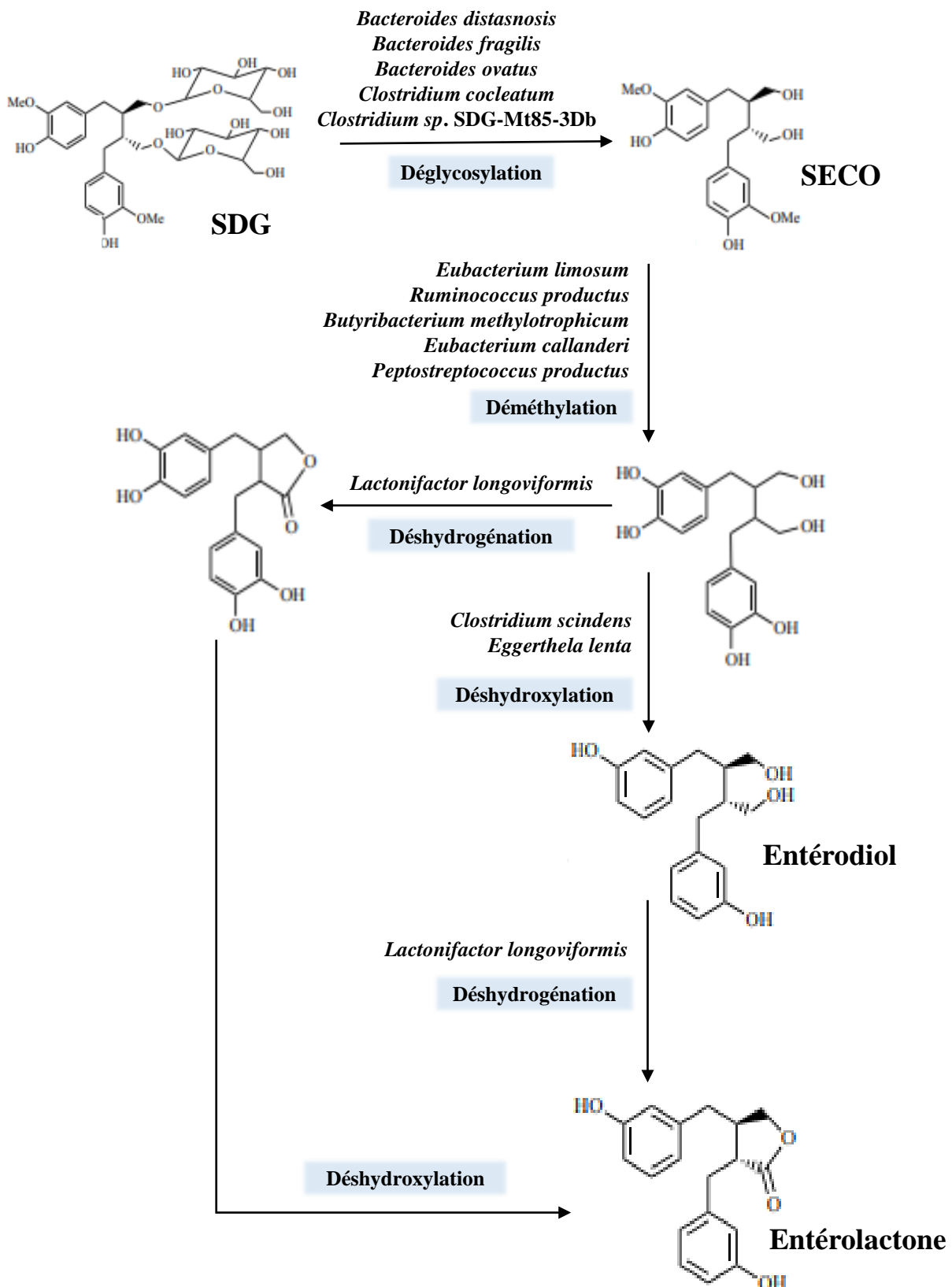


Figure 23 : Métabolisation du SDG provenant de la graine de lin par les principales espèces bactériennes du microbiote intestinal chez l'humain. D'autres espèces bactériennes peuvent aussi intervenir dans la métabolisation du SDG en entérodiol et entérolactone mais leur fonction exacte dans la voie de métabolisation n'est pas encore déterminée, comme plusieurs espèces de *Ruminococcus* (d'après Landete et al., 2016, Clavel et al., 2005, 2006 et 2007).

SDG : Diglucoside de Secoisolaricrésinol; SECO : Secoisolaricrésinol.

b - Sources en AGPI n-3 : focus sur la graine de lin

La graine de lin (*Linum usitatissimum*) est la graine la plus riche en AGPI n-3 et son huile est composée à plus de 50% d'ALA. La graine de lin est riche en plusieurs composés tels que des fibres, mucilage, protéines, lipides et précurseurs de lignanes. La formation des entérolignanes, l'entérolactone et l'entérodiol, sont le résultat de la dégradation du diglucoside de secoisolariciresinol (SDG), un phytoœstrogène majoritairement présent dans le lin. Elles sont produites et absorbées dans le côlon (Mazur et al., 2000). Les taxons microbiens impliqués dans la métabolisation du SGD et de ses métabolites sont bien décrits (Landete et al., 2016) (**Figure 23**). En premier lieu, la fraction de sucres du SDG est hydrolysée pour produire du secoisolaricirésinol (SECO) (Ford et al., 2001; Touré & Xueming, 2010). Les souches bactériennes *Bacteroides distasonis*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus* et *Clostridium cocloeatum* ainsi que *Clostridium sp.* SDG-Mt85-3Db sont impliquées dans la déglycosylation du SDG (Clavel, Henderson, et al., 2006; Clavel et al., 2007). Après formation du produit intermédiaire dihydroxyentérodiol par déméthylation du SECO, qui peut être réalisée par *Butyribacterium methylotrophicum*, *Eubacterium callanderi*, *Eubacterium limosum*, *Ruminococcus productus* ou *Peptostreptococcus productus*, la déshydroxylation par *Clostridium scindens* ou *Eggerthella lenta* entraîne la formation d'entérodiol (Clavel, Borrmann, et al., 2006; Clavel et al., 2005). Enfin, la déshydrogénation de l'entérodiol en entérolactone pourrait être accompli par *Lactonifactor longoviformis* (Clavel et al., 2007; Clavel, Henderson, et al., 2006). Woting et collaborateurs ont aussi montré chez des souris gnotobiotiques que *Clostridium saccharogunia*, *Eggerthella lenta*, *Blautia producta* et *Lactonifactor longoviformis* ont la capacité de transformer le SDG en entérodiol et entérolactone (Woting et al., 2010). D'autres études montrent aussi l'implication de *Ruminococcus bromii* et *Ruminococcus lactaris* dans le métabolisme intestinal pour la biotransformation du SDG (Lagkouvardos et al., 2015; Wang et al., 2010). Enfin, *Lactobacillus casei* et *Lactobacillus acidophilus* pourraient améliorer la biodisponibilité de l'entérodiol (Muñoz et al., 2018).

L'entérodiol et l'entérolactone sont donc des produits polyphénoliques formés grâce au microbiote intestinal à la suite de la consommation de lignanes, et plus précisément du SDG. Leur production est dépendante de l'activité métabolique des différentes espèces présentes dans le microbiote (Jin et al., 2007). Ces molécules peuvent passer la barrière intestinale et inhibent le relargage de TNF- α provenant de monocytes humains THP-1 à la suite d'une stimulation par

LPS. Cette observation est attribuée à l'inhibition de la dégradation de I κ B (Inhibiteur de NF- κ B), conduisant à une diminution de cette voie de signalisation. L'entérolactone reste cependant plus actif que l'entérodiol (Corsini et al., 2010). En effet, il a été observé que l'entérolactone réduisait les dommages dus au stress oxydant sur les cellules RAW264.7 et en co-culture Caco2/RAW264.7. De plus, l'entérolactone permettrait le maintien de l'intégrité de la barrière intestinale (Corsini et al., 2010). Une expérimentation sur des colonocytes HCT-8 humain, avec induction de l'inflammation par TNF- α et IFN- γ , ont montré une augmentation de l'expression de PPAR γ ainsi que de la protéine ZO-1, suggérant un mécanisme sous-jacent pour le maintien de la barrière intestinale (Almoussa et al., 2018).

Cependant, la relation entre le SDG et le microbiote intestinal a été étudiée principalement pour évaluer le rôle des espèces bactériennes dans la conversion du SDG (Clavel et al., 2007; Lagkouvardos et al., 2015; Schogor et al., 2014). Un rôle particulier d'espèces bactériennes du genre *Ruminococcus* dans la métabolisation du SDG a été montré dans quelques études. En effet, certaines espèces de *Ruminococcus* semblent jouer un rôle important dans la métabolisation des SDG, comme *Ruminococcus gnavus* (Beaud et al., 2005; Taibi et al., 2021), *R. bromii* et *R. lactaris* (Lagkouvardos et al., 2015), ou encore *R. albus* et *R. flavefaciens* (Schogor et al., 2014). Fuentealba et collaborateurs ont étudié la comparaison de la farine de lin et des graines de lin entières sur le processus digestif *in vitro*. Ils ont montré que la production d'AGCC était augmentée avec la farine de lin par rapport aux graines de lin entières, en raison d'un processus de fermentation plus important (Fuentealba et al., 2014). La farine peut augmenter la libération de SDG et l'exposition de l'entérodiol par rapport à la graine de lin entière. Une étude récente a aussi étudié l'impact dans l'alimentation des graines de lin entières, de l'huile de lin ou du SDG chez des souris femelles (Taibi et al., 2021). Ils ont rapporté que la graine de lin entière est nécessaire à la métabolisation complète du SDG par le microbiote intestinal. En effet, même si le microbiote intestinal a répondu à des apports alimentaires spécifiques, comme *R. gnavus* dans un régime supplémenté en SDG, les activités coopératives d'un microbiote diversifié sont nécessaires pour traiter les composants des graines de lin. Dans un même temps, ils suggèrent que d'autres composants inconnus pourraient être essentiels pour travailler avec SDG afin de déterminer son degré de digestion et de métabolisation en entérolignanes bioactives (Taibi et al., 2021). En 1996, Rickard et collaborateurs avaient également déjà observé chez le rat que le SDG seul n'était pas entièrement métabolisé contrairement à une supplémentation en graines de lin entières (Rickard et al., 1996). Ils ont

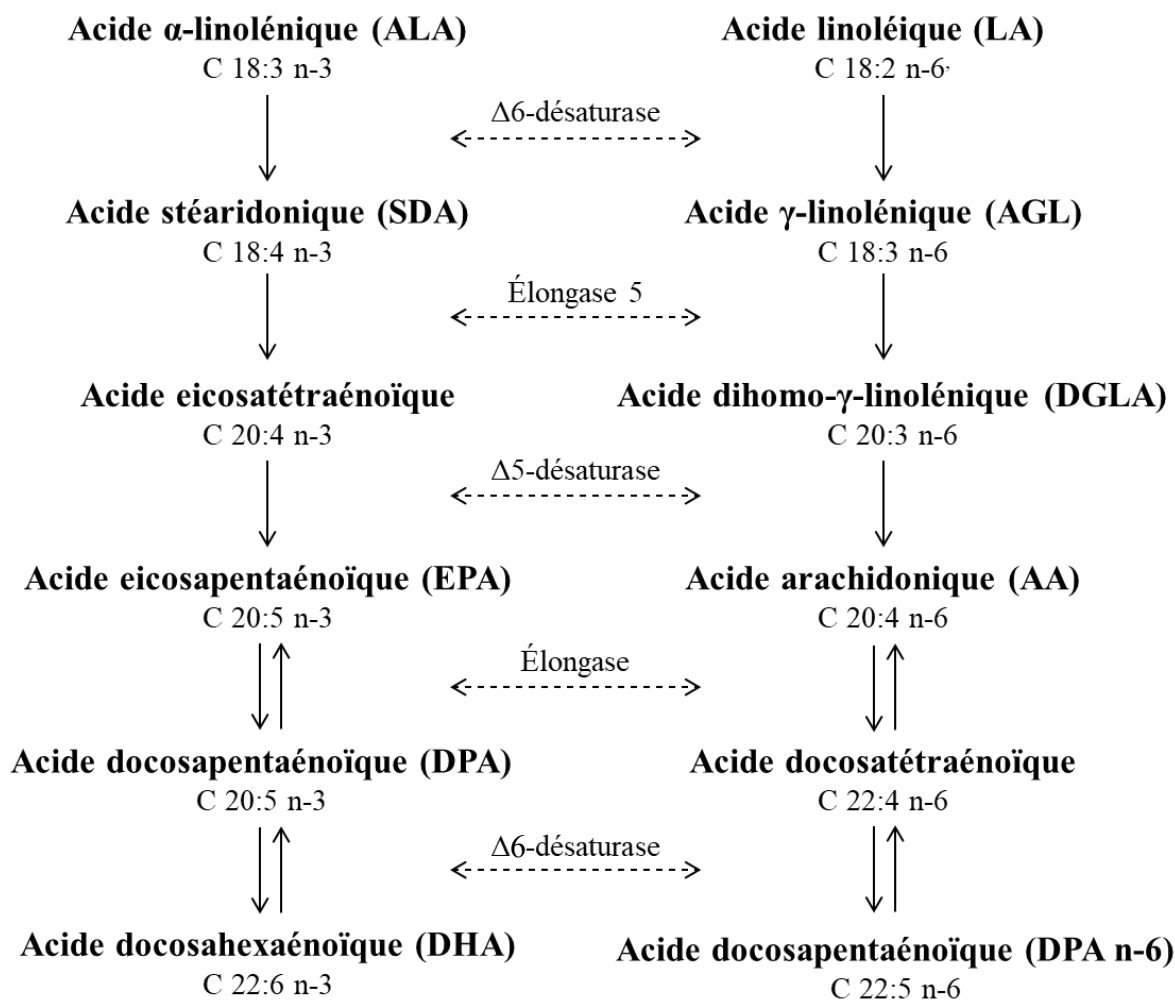


Figure 22 : Voies de conversions métaboliques des acides gras polyinsaturés n-3 et n-6. Les voies de conversion métabolique des AGPI n-3 et n-6 sont en compétition. En effet, l'enzyme $\Delta 6$ -désaturase est la première étape de conversion des précurseurs des deux voies en leurs dérivés. C'est l'étape principale limitante de ces voies de conversion. En fonction des apports en ALA ou LA, l'enzyme va permettre l'augmentation de la conversion en dérivés de AGPI n-6 ou AGPI n-3.

émis l'hypothèse qu'un autre précurseur des lignanes pourrait exister dans les graines de lin. Beaud et collaborateurs ont montré que le SDG pouvait aussi stimuler la croissance de *R. gnavus* en étant son propre substrat (Beaud et al., 2005). Le gène *gus* de *R. gnavus* code pour l'activité β -glucuronidase qui joue un rôle majeur dans l'absorption et la circulation entéro-hépatique des résidus aglycones, tels que les lignanes. *R. gnavus* semble jouer un rôle prépondérant dans la métabolisation des SDG et leur transport.

Une seule étude croisée randomisée et contrôlée par placebo a analysé la composition du microbiote intestinal après une supplémentation en entérolactone et entérodiol chez l'homme (Lampe et al., 2019). Ils ont rapporté que les entérolignanes étaient liés à la composition du microbiote intestinal. De plus, l'excrétion d'entérolactone et d'entérodiol était positivement corrélée avec l'abondance des *Ruminococcaceae* (Lampe et al., 2019). Les auteurs ont rapporté des différences entre faible et haute excrétion des entérolactones. Ils ont émis l'hypothèse que les entérolactones ou d'autres associées au microbiote intestinal étaient des modulateurs de la réponse à un régime riche en lignanes (Lampe et al., 2019). Néanmoins, *R. gnavus* est aussi associé à la MC et produit des polysaccharides inflammatoires (Henke et al., 2019). D'autres études sont encore nécessaires pour déterminer les rôles spécifiques des différentes espèces de *Ruminococcus* et en particulier de *R. gnavus* dans la MC. La graine de lin par sa matrice complexe, non seulement riche en ALA mais aussi en lignanes et autres composés, pourrait avoir un impact bénéfique supérieur à un apport seul en AGPI n-3, sur l'inflammation et le microbiote en situation de pathologies inflammatoires chroniques.

2. Conversion : Elongases et désaturases

Les conversions permettent une augmentation du nombre de carbone et d'insaturations des AG grâce à un jeu d'elongases et de désaturases (**Figure 24**), principalement dans le réticulum endoplasmique et dans le peroxysome. Les désaturases permettent d'intégrer une insaturation sur la chaîne carbonée de l'acide gras alors que les elongases sont capables d'ajouter deux carbones du côté carboxyle. Dans la synthèse des AGPI des mammifères, les désaturases $\Delta 5$ (FADS1) et $\Delta 6$ (FADS2) interviennent dans les voies de conversion des AGPI n-3 et AGPI n-6. Il existe donc une compétition de conversion entre ALA et LA. La conversion entre les deux voies est cependant impossible chez les mammifères. Il est nécessaire pour cela d'exprimer le gène *fat-1*, présent chez *Caenorhabditis elegans* codant pour une désaturase qui permet la conversion entre les AGPI n-6 et AGPI n-3. Kang et collaborateurs ont transféré ce gène chez des souris sauvages sans changer leur régime riche en AGPI n-6 et pauvre en AGPI

n-3 (Kang, 2005, 2007). Les souris transgéniques ont montré une augmentation significative des taux d'ALA, EPA et DHA dans leurs tissus ainsi qu'une diminution des AGPI n-6. Les souris *fat-1* sont de plus en plus utilisées dans la littérature pour étudier l'effet des AGPI n-3 et l'importance du ratio AGPI n-6/n-3 dans la prévention et la prise en charge des pathologies inflammatoires chroniques (Bidu et al., 2018; Kang, 2007).

Les apports alimentaires en AGPI n-6 et AGPI n-3 vont orienter les enzymes vers une voie plus que l'autre. La $\Delta 6$ -désaturase, enzyme limitante principale de la conversion des AGPI (**Figure 24**), a une plus grande affinité avec ALA (Burdge & Calder, 2005). Les AGPI n-3 ingérés seraient convertis en priorité par rapport au AGPI n-6. Cependant, dans les pays développés, le régime occidental riche en AGPI n-6 et pauvre en AGPI n-3, est prépondérant et limite la conversion optimale de ALA en EPA et DHA (Domenichiello et al., 2015). Il existe aussi un mécanisme de rétro-conversion du DHA exogène en EPA avec des cycles d'oxydations dans le peroxysoxe et la mitochondrie (Grønn et al., 1991; Metherel et al., 2017). Il est estimé que 0,5 à 4% du DHA exogène est rétroconverti en EPA (Brossard et al., 1996; Burdge & Calder, 2005). Tous ces apports en AGPI n-6 et AGPI n-3 vont jouer directement sur le ratio AGPI n-6/AGPI n-3 qui est un indicateur majeur en nutrition (Simopoulos, 2002, 2016).

3. Ratio AGPI n-6/AGPI n-3

Depuis quelques décennies, le régime occidental a bouleversé nos habitudes alimentaires et l'apport d'AGPI n-6 par rapport aux AGPI n-3 a fortement augmenté. Ce régime implique une biosynthèse plus importante de AA, due à l'apport excessif de LA, ce qui diminue, par compétition la conversion en EPA et DHA. L'augmentation de la biosynthèse de AA va se répercuter directement sur la composition des phospholipides membranaires, en diminuant la teneur en EPA et DHA mais aussi en faisant varier les propriétés physico-chimiques des membranes (Simopoulos, 2002). L'ANSES recommande un ratio AGPI n-6/AGPI n-3 inférieur à 4 pour optimiser la biosynthèse de EPA et DHA mais aussi pour accroître les effets protecteurs des AGPI n-3 sur la santé (ANSES, 2011). L'augmentation du ratio AGPI n-6/AGPI n-3 favorise une inflammation chronique de bas grade, une augmentation de la prévalence de l'obésité et du diabète de type 2 (Simopoulos, 2016). Les AGPI n-6 vont stimuler la différenciation adipocytaire et augmenter l'efficacité du stockage énergétique, contrairement aux AGPI n-3 qui vont contrecarrer ces effets (Ailhaud et al., 2006). Outre ce ratio, le régime occidental impacte aussi la perméabilité intestinale, la composition et la fonction du microbiote

intestinal et les processus d'inflammation associés (Agus et al., 2016; Martinez-Medina et al., 2014).

4. Rôles physiologiques des acides gras polyinsaturés

Les lipides membranaires représentent environ 20 à 40% des membranes biologiques et sont essentiels à leur bon fonctionnement. Il existe 3 classes de lipides membranaires : les stérols, les sphingolipides et les phospholipides (PL). Les PL sont constitués d'une molécule de glycérol estérifiée en position sn-1 et sn-2 par deux AG. Ces AG, vont contribuer aux propriétés hydrophobes des phospholipides. En position sn-3, le glycérol est composé d'un acide phosphorique lié ou non à une alcool amine qui va lui conférer ses propriétés hydrophiles. Les PL vont naturellement s'organiser en bicouche lipidique pour former les membranes plasmiques. La composition en AGPI peut impacter la structure, la dynamique et la fluidité des membranes cellulaires, en participant directement à la formation de domaines flexibles ou indirectement en favorisant la ségrégation de domaines membranaires appelés radeaux lipidiques. Les radeaux lipidiques sont associés à des complexes protéiques actifs impliqués dans des mécanismes de signalisation transmembranaires (Pike, 2003). Le haut degré d'insaturation du DHA lui permet d'acquérir une formation tridimensionnelle différente des autres AG dans les membranes (Miles & Calder, 1998).

Il existe quatre mécanismes par lesquels les AGPI n-3 peuvent médier les cellules et les tissus pour induire leurs effets physiologiques. Les AGPI n-3 pourraient i) influencer les concentrations des métabolites et/ou hormones pouvant ensuite impacter les cellules et tissus ; ii) avoir des effets sur d'autres facteurs tels que l'oxydation lipidique ou le stress oxydant pouvant impacter les cellules et tissus en aval ; iii) avoir des effets directs en surface ou en intracellulaire via des récepteurs spécifiques ; iv) avoir des effets médiés par le changement de composition des phospholipides membranaires.

Les métabolites, provenant des AGPI n-3, exercent des effets majoritairement anti-inflammatoires (Calder, 2012) et sont divisés en plusieurs familles dont des médiateurs lipidiques anti-inflammatoires, appelés SPMs (« Specialized pro-resolving mediators »), des époxydes, des dérivés oxo-électrophiles, des éthanolamines, des acylglycérols, des acylamides d'acides aminés ou de neurotransmetteurs et des esters d'acides gras hydroxylés (FAHFAs : « Branched fatty acid esters of hydroxy fatty acids ») (Chiang & Serhan, 2017; Clària et al., 2013, 2017; Kuda, 2017). Les SPMs vont jouer un rôle majeur dans la réponse à l'inflammation et sa résolution (**Figure 25**).

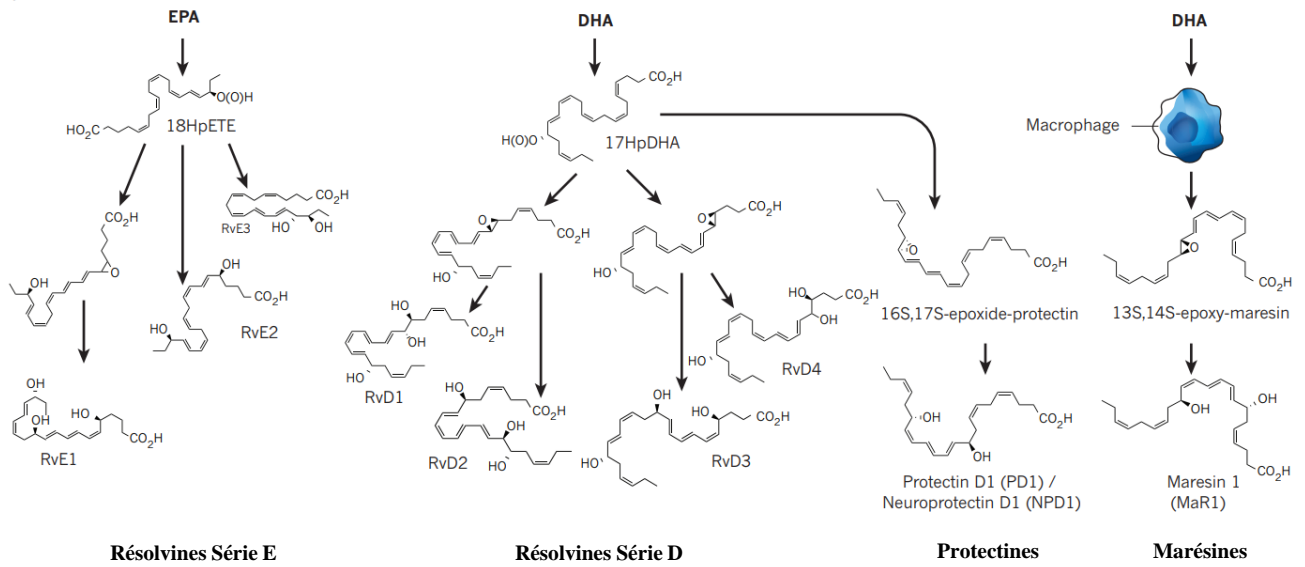


Figure 25 : Production des médiateurs pro-résolveurs spécialisés (SPMs) dans la résolution de l'inflammation. La biosynthèse des résolvines, protectines et marésines à partir de l'EPA et du DHA avec les structures bioactives principales provenant de chaque famille (adaptée de Serhan et al., 2014).
DHA : Acide docosahexaénoïque; EPA : Acide eicosapentaénoïque; Rv : Résolvine.

a - Réponse et résolution de l'inflammation via la biosynthèse d'eicosanoïdes

Après leur conversion, EPA et DHA sont intégrés aux phospholipides membranaires. Les AGPI n-3, EPA et DHA et l'AGPI n-6, AA, retrouvés en position sn-2, peuvent être libérés par l'action de la phospholipase A2 (PLA2) à la suite d'un stimulus inflammatoire. AA devient un substrat pour les cyclooxygénases (COX), les lipoxygénases (LOX) ou le cytochrome P450 conduisant à la synthèse de médiateurs lipidiques, appelés eicosanoïdes, tels que des prostaglandines, thromboxanes et leucotriènes. Les eicosanoïdes sont des médiateurs et régulateurs de l'inflammation (Serhan et al., 2008). Les prostanoïdes de la série-2 (regroupant les prostaglandines, prostacyclines et thromboxanes) et les leucotriènes de la série 4 synthétisés à partir de AA sont pro-inflammatoires. EPA et DHA sont aussi métabolisés par COX, LOX et le cytochrome P450. Des prostanoïdes de la série 3 et des leucotriènes de la série 5 sont synthétisés à partir de EPA. Ils ont cependant des effets pro-inflammatoires limités en réponse à un stimulus inflammatoire (Gilroy & Bishop-Bailey, 2019). EPA et DHA participent principalement à la résolution de l'inflammation par la synthèse des SPMs (**Figure 25**). Les résolvines de la série E sont synthétisés à partir de EPA par l'action de la LOX. Pour DHA, la LOX permet la synthèse de résolvines de la série D, de protectines et de marésines. Les résolvines limitent l'infiltration leucocytaire (Serhan et al., 2008), tout comme les protectines (Serhan, 2005), provenant du DHA. De leur côté, les marésines, issus de DHA, sont aussi capables d'inhiber l'infiltration leucocytaire mais induisent également la phagocytose des macrophages dans la résolution de l'inflammation (Rius et al., 2012).

Les AGPI n-3 exercent plusieurs rôles anti-inflammatoires sur l'organisme. Ils permettent la diminution de l'expression de molécules d'adhésion, de la réponse chimiotactique des leucocytes mais également la diminution de la production d'eicosanoïdes par AA. EPA et DHA conduisent à la diminution de la production de TNF- α , IL-1 β et IL-6 et donc de l'environnement inflammatoire chronique. Ils permettent l'amélioration de la résolution de l'inflammation aiguë (Calder, 2015a). Cependant, les mécanismes précis de la résolution de l'inflammation restent encore à élucider. La résolution de l'inflammation peut se diviser en deux classes d'agents de signalisation. D'un côté les eicosanoïdes et les SPMs (Serhan, 2014), comme décrit précédemment, et de l'autre côté les modulateurs de gènes comprenant le facteur de transcription NF- κ B, central dans l'initiation de l'inflammation et AMPK, intervenant dans le métabolisme énergétique. AMPK inhibe l'activité de NF- κ B mais est aussi essentiel dans la

réparation des dommages tissulaires (Sears & Saha, 2021). Les voies de résolution de l'inflammation doivent être continuellement actives dans le but de maintenir l'homéostasie dans l'organisme.

Les SPMs sont utilisés comme moyen thérapeutique pour lutter contre l'obésité et les troubles métaboliques associés. En effet, Clària et collaborateurs ont montré par des approches métabo-lipidomiques que le profil des SPMs était altéré en situation d'obésité (Clària et al., 2012). Dans une autre étude, une diminution du précurseur des résolvines et de la protectine D1 (PD1) ont aussi été montrée (Neuhofer et al., 2013). Gonzalez-Pérez et collaborateurs ont observé que des traitements avec la résolvine E1 (RvE1) et PD1 chez des souris *ob/ob*, présentaient les mêmes effets bénéfiques qu'une supplémentation en AGPI n-3. En effet, un traitement avec la RvE1 a diminué le développement de la stéatose hépatique non alcoolique (González-Pérez et al., 2009) et augmenté l'expression génique de PPAR δ , GLUT4, IRS-1 et de l'adiponectine dans le tissu adipeux. Les SPMs sont des ligands de PPAR γ qui vont ensuite interférer avec NF- κ B en l'inhibant (Calder, 2012, 2020). NF- κ B est un facteur de transcription impliqué dans la réponse à l'inflammation. Il est le principal facteur de transcription pour la production de cytokines pro-inflammatoires, molécules d'adhésions et COX-2. L'augmentation d'un apport en AGPI n-3 va augmenter leur part dans la composition des phospholipides membranaires et en cas de stimulus inflammatoire, les eicosanoïdes dérivés de EPA et DHA, s'ils sont majoritaires, vont activer PPAR γ , ce qui va entraîner l'inhibition de NF- κ B et par conséquent diminuer la production de cytokines pro-inflammatoires ainsi que de COX-2 (Calder, 2012).

La dernière phase la plus complexe de la résolution de l'inflammation est l'activation de AMPK (Sears et al., 2021; Sears & Saha, 2021). AMPK est contrôlé par la balance AMP/ATP dans les cellules. Quand le ratio AMP/ATP est augmenté, comme dans les restrictions énergétiques, AMPK est activé et déclenche la phosphorylation d'une large cascade de facteurs de transcription de gènes qui font passer le métabolisme d'anabolique à catabolique pour restaurer les niveaux d'ATP (Day et al., 2017; Hardie, 2018; Herzig & Shaw, 2018; Jeon, 2016). L'activation de AMPK va conduire à une inhibition de la voie NF- κ B (J. Chen et al., 2018; D'Acquisto et al., 2002; Salminen et al., 2011). Un potentiel lien entre la formation des SPMs et l'activation de AMPK apparait être médié par plusieurs récepteurs de SPMs tels que le récepteur de la lipoxine A4, l'annexine ou encore la RvD1 (Hellmann et al., 2011; Z. Hosseini et al., 2021; McArthur et al., s. d.; Norling et al., 2012; J. Park et al., 2020). L'activation de

(Kasbi Chadli et al., 2012; Rossmeisl et al., 2012). Cependant, les effets des AGPI n-3 sur la composition corporelle et le développement de la MG et des adipocytes restent à ce jour controversés. Certaines études montrent une prévention de la prise de poids à la suite d'un apport en AGPI n-3 (Bertrand et al., 2013; Kasbi Chadli et al., 2012) tandis que d'autres études ne montrent aucun effet (Gillam et al., 2009; Todoric et al., 2006). En conditions obésogènes, les effets des AGPI n-3 sur modèles murins sont tout aussi controversés. En effet, certaines études ne montrent pas d'effet d'un apport en AGPI n-3 sur la sensibilité à l'insuline (Gillam et al., 2009; Todoric et al., 2006) contrairement à d'autres, montrant une amélioration de l'insulinémie à jeun et de la glycémie (Bertrand et al., 2013; Rossmeisl et al., 2012).

Les différences observées entre ces études pourraient venir du fait que les modèles murins utilisés sont différents. En effet, pour étudier l'impact des AGPI n-3 sur la prévention secondaire de l'obésité, des animaux génétiquement modifiés ou rendus obèses par régime alimentaire peuvent être utilisés. Pour l'apport en AGPI n-3, des complémentations ou suppléments peuvent être apportés dans l'alimentation, sous différentes formes, apportant ainsi ALA, EPA et/ou DHA dans les régimes. L'effet d'un régime obésogène sur les souris *fat-1* peut aussi être étudié (Bidu et al., 2018; Ghosh, DeCoffe, et al., 2013; Mujico et al., 2013; Ramos-Romero et al., 2017; Schots et al., 2020; Zhuang et al., 2018). Toutes ces différences entre les régimes alimentaires pour induire l'obésité et analyser l'effet des AGPI n-3 vont augmenter l'hétérogénéité des résultats entre les études. En effet, les réponses phénotypiques vont être variables en fonction de la part lipidique apportée dans les régimes. La durée des protocoles peut aussi jouer sur les réponses métaboliques (Gulhane et al., 2016) ainsi que le sexe des animaux, leur âge ou même leur microbiote intestinal de départ (Franklin & Ericsson, 2017; Zore et al., 2018).

Les souris transgéniques « *fat-1* » exprimant le gène *fat-1* sont capables d'introduire une double liaison en position 3 des AGPI n-6. Ces animaux présentent une diminution importante du ratio AGPI n-6/AGPI n-3 au niveau tissulaire, ce qui en fait un modèle d'étude intéressant des AGPI n-3 endogènes sans intervention nutritionnelle (Kang, 2005). Les souris *fat-1* sous régime hyperlipidique sont résistantes au développement de l'obésité (Bidu et al., 2018). Elles sont protégées contre les altérations métaboliques associées à l'obésité telles que la résistance à l'insuline, l'intolérance au glucose et la stéatose hépatiques mais contre les altérations intestinales comme l'endotoxémie métabolique et l'hyperperméabilité intestinale (Bidu et al., 2018).

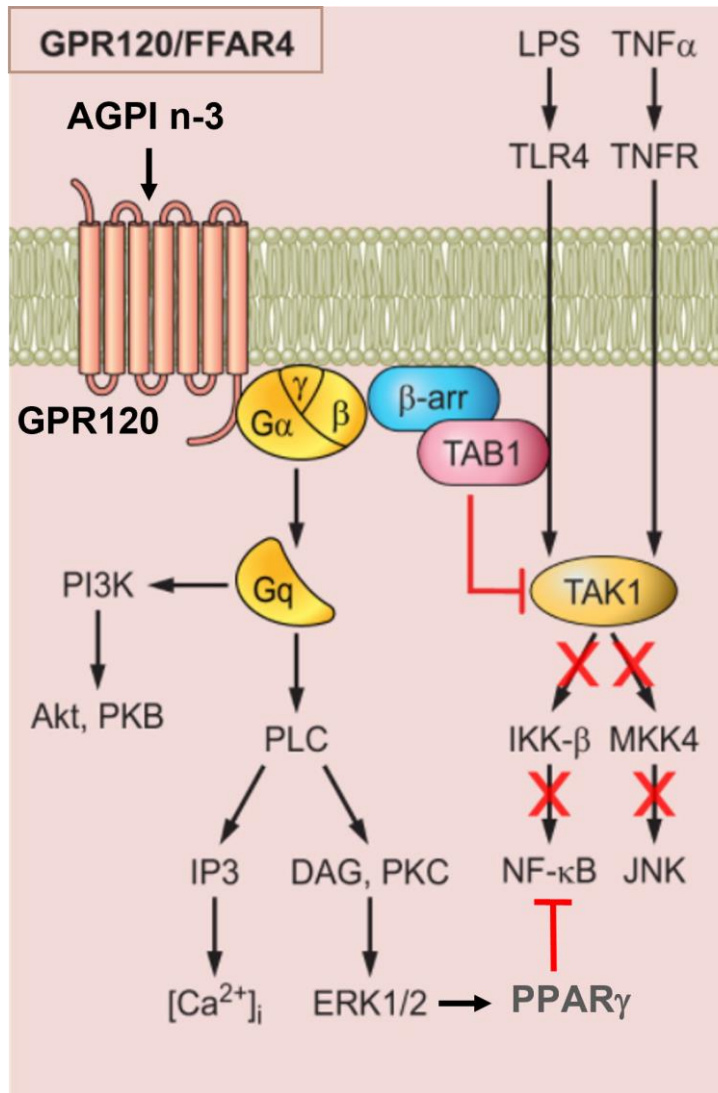


Figure 26 : Voie de signalisation du récepteur GPR120/FFAR4. Les AGPI n-3 se fixent sur le récepteur GPR120 ce qui va activer la voie de signalisation sous jacente avec une stimulation de Akt et PKB via PI3K, mais aussi une stimulation de $[Ca^{2+}]_i$ et ERK1/2. Ce dernier va activer PPAR γ qui va inhiber la voie de signalisation NF- κ B. NF- κ B est aussi inhibé suite à l'inhibition de TAK1 par la β -arrestine/TAB1 activée par GPR120 et donc par la fixation des AGPI n-3. L'inhibition de NF- κ B va résulter en une diminution de la production des cytokines pro-inflammatoires et donc de l'inflammation (adaptée de Kimura et al., 2019).

AGPI n-3 : acides gras polyinsaturés n-3; β -arr : β -arrestine; Ca^{2+} : ion calcium; DAG : diacylglycérol; LPS : lipopolysaccharide; GPR : récepteur couplé aux protéines G; IP3 : inositol triphosphate; NF- κ B : « Nuclear factor kappa-B »; PKB : protéine kinase B; PKC : protéine kinase C; PPAR : Proliférateur de peroxyosomes; TAB1 : kinase 1 activée par TGF- β ; TAK1: kinase 1 activée par le facteur de croissance transformant; TLR4 : « Toll-like receptor 4 »; TNF : facteur de nécrose tumorale,

AMPK inhibe ou active d'autres voies de signalisation impactant tout le métabolisme énergétique (Sears & Saha, 2021). D'autres études sont nécessaires pour déterminer précisément les mécanismes sous-jacents de la complexe relation établie entre la nutrition et la résolution de l'inflammation qui semble passer par la production des SPMs, dérivés des AGPI n-3.

b - Rôles des AGPI n-3 au niveau génique

Les AGPI n-3 ainsi que leurs métabolites régulent aussi l'expression d'un certain nombre de gènes par l'intermédiaire de facteurs de transcription, tels que les PPARs, SREBP-1C (« Sterol Regulatory Element Binding Protein 1C ») (Dossi et al., 2014), HNF4 (« Hepatic nuclear factor 4 »), RXR et LXR (« Liver X receptor ») (Calder, 2017; Guesnet et al., 2005). Les AGPI n-3 et n-6 vont pouvoir agir de façon directe en se liant aux récepteurs PPAR ou LXR, ou de façon indirecte en inhibant la transcription de SREBP-1C, par exemple, *via* l'activation de AMPK au niveau hépatique (Jump et al., 2005).

EPA et DHA, de leur côté, peuvent aussi directement interagir avec le récepteur GPR120, récepteur spécifique aux AGPI n-3 et qui est exprimé dans plusieurs tissus tel que les tissus adipeux, le cerveau, les poumons mais surtout le côlon (Iwasaki et al., 2015; Oh et al., 2010) (**Figure 26**). Les AGPI n-3 ont des propriétés anti-inflammatoires dépendantes de GPR120 *via* l'inhibition de la voie NF-kB (Daak et al., 2015; Zhao et al., 2017) par l'activation de PPAR γ et l'inhibition de TAK1 (« Transforming growth factor B Activated Kinase 1) (Oh et al., 2010). Enfin, il a été montré que certaines sécrétions d'hormones étaient régulées par les AGPI n-3 via la modulation du récepteur GPR120, telles que GLP1 (Hirasawa, 2015), les GIP (« Gastric Inhibitory Polypeptides ») (Iwasaki et al., 2015) ou la Cholecystokinine (CCK) (Sankoda et al., 2017). s

III - B. Influence des AGPI n-3 dans les pathologies inflammatoires chroniques

1 - Effet des AGPI n-3 sur la composition corporelle, le profil lipidique et l'équilibre glycémique

Les AGPI n-3 jouent un rôle important dans la santé de l'Homme (Calder, 2017; Simopoulos, 2016). Les apports en AGPI n-3 d'origine marine, EPA et DHA, sur modèles murins ont démontré leurs effets sur le profil lipidique avec un effet hypo-triglycéridémiant

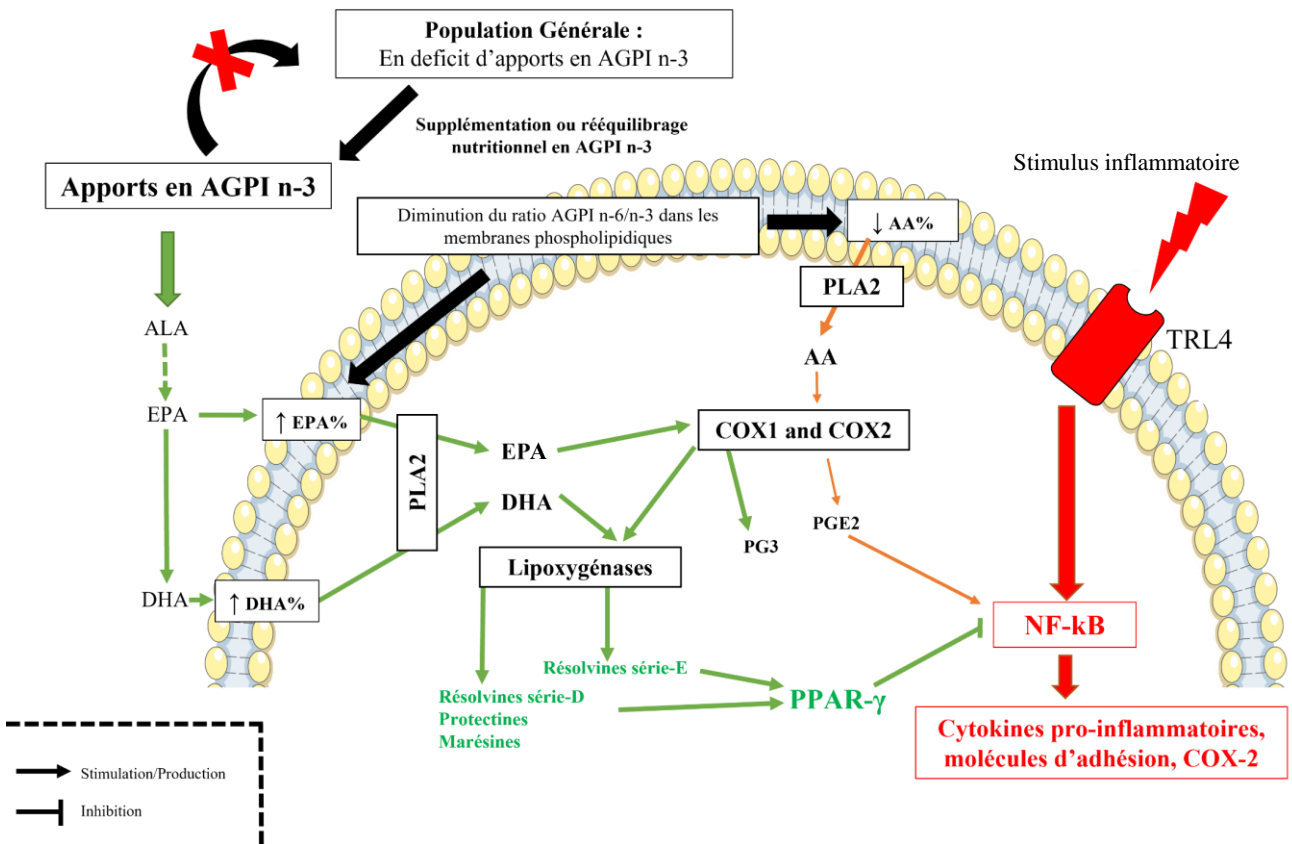


Figure 27 : Mécanisme de réponse, suite à un stimulus inflammatoire, des AGPI n-3 incorporés dans les phospholipides des membranes cellulaires. La population générale est en déficit en AGPI n-3, ce qui augmente la part de l'acide arachidonique (AA), un AGPI n-6 dans les phospholipides (PLP) membranaires. AA est libéré de sa position sn-2 par la phospholipase A2 (PLA2) et devient un substrat pour les cyclooxygénases (COX1 et COX2). La prostaglandine E2 (PGE2) est synthétisée à partir du AA et a un effet pro-inflammatoire en activant le facteur de transcription NF-κB. Cette activation va conduire à une inflammation chronique de bas grade ou une augmentation de la réponse suite à une inflammation aiguë. Une supplémentation nutritionnelle en AGPI n-3 pourrait diminuer, voire même éliminer le déficit d'apport dans la population. Cette supplémentation va principalement augmenter les proportions dans les PLP membranaires, de l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et de l'acide docosahexaénoïque (DHA). EPA et DHA sont aussi libérés par PLA2. C'est une étape limitante dans la production des médiateurs lipidiques des AGPIs. EPA est un substrat des COX mais aussi des lipoxygénases (LOX). PGE3 et les résolvines de la série E sont produites à partir de EPA et ont des propriétés anti-inflammatoires. Le DHA est un substrat seulement des LOX et permet la production des résolvines de série D, des protectines et des marésines qui ont aussi des propriétés anti-inflammatoires. Ces médiateurs lipidiques, appelés SPMs (« Specialized pro-resolving mediators » en anglais), provenant de EPA et DHA, dans le cas d'une inflammation aiguë, suite à l'activation de NF-κB, vont activer le récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyssomes (PPARγ). PPARγ inhibe NF-κB et par conséquent, la production de cytokines pro-inflammatoires est réduite en réponse à l'inflammation (adaptée de Weill et al., 2020)

PPAR : Proliférateur de peroxyssomes; TLR4 : « Toll-like receptor 4 »; NF-κB : « Nuclear factor kappa-B ».

Chez des patients atteints de DT2, une diminution des TG circulants et une augmentation des HDL (« High density lipoprotein ») ont été observées à la suite d'une supplémentation en DHA, contrairement à la supplémentation en EPA où aucun effet n'a été rapporté (4 g par jour pendant 6 semaines). D'autres études chez des patients atteints de DT2 ont aussi observé l'absence d'effet de EPA et DHA sur le profil lipidique (Poreba et al., 2017; Veleba et al., 2015). Cependant, dans ces mêmes études, les AGPI n-3 ont eu un effet sur l'équilibre glycémique avec même une augmentation de la glycémie à jeun (Veleba et al., 2015; Woodman et al., 2002) mais une diminution de la résistance à l'insuline (Lee et al., 2014). Chez des patients présentant un syndrome métabolique, les AGPI n-3 semblent impacter différemment le profil lipidique avec une augmentation des HDL (Lee et al., 2014) et une diminution des TG (Simão et al., 2014), accompagnées d'une augmentation du cholestérol total et des LDL (Simão et al., 2014). Rhee et collaborateurs ont observé des effets bénéfiques d'un apport en huile de lin (40 g par jour pendant 12 jours) sur l'insulino-résistance chez des patients obèses (Rhee & Brunt, 2011). Del-Rio-Navarro et collaborateurs ont aussi observé qu'une supplémentation en AGPI n-3 associée à une modification du style de vie (recommandations d'au moins 30 minutes de marche par jour et conseils nutritionnels par des professionnels en début de protocole) chez des adolescents obèses, amélioreraient la sensibilité à l'insuline, l'indice HOMA-IR, ainsi que la sécrétion d'adipokines par rapport à une modification du style de vie seule sans supplémentation en AGPI n-3 (Del-Río-Navarro et al., 2019). Enfin, en 2018, une méta-analyse de 79 études randomisées regroupant 112 000 participants, a analysé l'impact d'une supplémentation en AGPI n-3 sur les pathologies cardiovasculaires. Ils ont montré que la prise de EPA et DHA ne réduisait ni le risque, ni la mortalité suite à une pathologie cardiovasculaire (Abdelhamid et al., 2018).

2 - Effet des AGPI n-3 sur le statut inflammatoire

Les AGPI n-3 sont connus pour avoir une fonction anti-inflammatoire au sein de l'organisme. Comme décrit précédemment, l'inflammation chronique de bas grade, conséquence de l'obésité mais aussi de la MC, pourrait être résolue par des métabolites des AGPI n-3 telles que les résolvines, les marésines ou les FAHFAs par l'activation de PPAR γ qui va inhiber la voie de signalisation NF- κ B et donc diminuer la production de cytokines pro-inflammatoires (Calder, 2017) (**Figure 27**). Leur production permettrait la diminution de l'accumulation des macrophages dans les tissus adipeux ainsi que l'expression d'adipokines

pro-inflammatoires. Ils favorisent la repolarisation en macrophages M2 et inhibent l'activation de l'inflammasome par la protéine NLRP3 (« NOD-like receptor Family Pyrin Domain Containing 3 ») chez la souris obèse (Clària et al., 2012; Hellmann et al., 2011; Titos et al., 2011; Titos & Clària, 2013; Yan et al., 2013). La résolution de l'inflammation par les AGPI n-3 est aussi liée à l'amélioration de la sensibilité à l'insuline et de l'augmentation de l'expression de l'adiponectine chez des souris obèses suite à un régime hyperlipidique (Clària et al., 2012; Flachs et al., 2005; Martínez-Fernández et al., 2017). L'induction de l'adiponectine chez la souris a été vérifiée chez l'humain et est supportée par la méta-analyse de Wu et collaborateurs (Wu et al., 2013).

Le récepteur GPR120 joue dans cette inflammation et il a été montré qu'une dysfonction de ce récepteur engendre une obésité chez la souris et l'humain (Ichimura et al., 2012). Muredda et collaborateurs, ont montré *in vitro* sur des adipocytes humains différenciés que l'expression de GPR120 était diminuée en réponse à un traitement avec TNF- α et IL-1 β , cytokines pro-inflammatoires (Muredda et al., 2018). Cependant, d'autres études montrent que GPR120 n'est pas requis dans « l'effet anti-inflammatoire » des AGPI n-3 (Bjursell et al., 2014; Pærregaard et al., 2016; Shewale et al., 2017) suggérant l'existence de récepteurs AGPI n-3 additionnels (Oh & Olefsky, 2012; Olefsky & Glass, 2010). Les effets bénéfiques des AGPI n-3 sur les désordres métaboliques associés à l'obésité pourraient être majoritairement expliqués par l'amélioration de l'inflammation de bas grade dans différents tissus tels que le tissu adipeux blanc, le foie ou même le cerveau.

Chez les humains, un apport en AGPI n-3 atténuerait les processus d'inflammation systémique (Hung et al., 2015), améliorerait la stéatose hépatique non-alcoolique (Scorletti & Byrne, 2018) et protégerait contre les pathologies cardiovasculaires (Mozaffarian et al., 2013). Chez les rongeurs (Pavlisova et al., 2016; Ruzickova et al., 2004) et les sujets humains obèses (Lopez-Huertas, 2012), la prise alimentaire d'AGPI n-3 conduit à une diminution des niveaux systémiques de métabolites lipidiques et principalement les TG. Cependant, les effets des AGPI n-3 sur la sensibilité à l'insuline (Flachs et al., 2014; Kris-Etherton et al., 2003) observés chez les rongeurs sous régime hyperlipidique ne sont pas retrouvés chez l'humain. Leur impact sur la sensibilité à l'insuline chez l'humain est toujours controversée à ce jour (Flachs et al., 2011; Lalia et al., 2015; Spencer et al., 2013; Veleba et al., 2015) mais ils exercent tout de même des effets anti-inflammatoires, même dans le tissu adipeux blanc, chez des sujets insulino-résistants (Itariu et al., 2012; Spencer et al., 2013). La différence retrouvée entre les humains et les

rongeurs pourrait s'expliquer par le lien dose-réponse. En moyenne chez les rongeurs, les doses apportées en AGPI n-3 sont en moyenne de 2 g.kg⁻¹ de poids corporel alors que chez l'humain, les doses sont d'environ 30 mg.kg⁻¹ (Veleba et al., 2015). Il en résulte d'un apport chez l'animal le plus souvent plus important que chez l'humain ce qui pourrait engendrer des réponses moins marquées.

Enfin, les AGPI n-3 impactent le système endocannabinoïde, qui régule la prise alimentaire, la balance énergétique, le métabolisme des lipides et des glucides ainsi que l'inflammation. Cependant, il est encore trop peu étudié à ce jour (Silvestri & Di Marzo, 2013). En contexte d'obésité, ce système est dérégulé, incluant une altération majeure du tissu adipeux blanc chez la souris et chez l'humain (Blüher et al., 2006; Engeli et al., 2005; Starowicz et al., 2008; Tam et al., 2012; Tedesco et al., 2010). Les AGPI n-3 vont limiter la biodisponibilité des précurseurs biosynthétiques pour les endocannabinoïdes, en réduisant le contenu en AA dans les membranes phospholipides et en diminuant les niveaux d'endocannabinoïdes dans les tissus périphériques (Banni & Di Marzo, 2010; Kim & Spector, 2013). D'autres études sont nécessaires pour déterminer l'effet des AGPI n-3 sur le système endocannabinoïde. Les AGPI n-3 ont des propriétés anti-inflammatoires reconnues mais des questions se posent encore aujourd'hui sur leurs effets sur différents paramètres métaboliques ainsi que sur les différences observées entre les études pré-cliniques sur l'animal comparativement aux études cliniques.

3 - Effet des AGPI n-3 sur la balance pro-antioxydante

Les AGPI n-3 pourraient exercer un effet protecteur sur les pathologies inflammatoires chroniques par leurs propriétés anti-oxydantes (Lorente-Cebrián et al., 2013, 2015; Martínez-Fernández et al., 2015). Richard et collaborateurs ont rapporté que les AGPI n-3 pourraient indirectement agir comme des anti-oxydants en diminuant la production de ROS (Richard et al., 2008). Chez des patients atteints de stéatose hépatique non-alcoolique (NAFLD), il a été observé que les patients avaient un ratio AGPI n-6/AGPI n-3 plus élevé ce qui favorisait la synthèse lipidique par rapport à l'oxydation et sécrétion, conduisant ainsi à une stéatose hépatique (Pettinelli et al., 2009). Dans ce contexte, les AGPI n-3 pourraient être impliqués dans la régulation entre l'anabolisme (lipogénèse) et le catabolisme (oxydation des AGNE) par l'inhibition de SREBP1c et l'activation de PPAR α , un régulateur de l'oxydation des AGNE (Pettinelli et al., 2009; Spadaro et al., 2008; Zúñiga et al., 2011). Théoriquement, le nombre de double liaisons de EPA et DHA conduit à une augmentation de la peroxydation lipidique (Liu

et al., 1997; Nenseter & Drevon, 1996) mais des études *in vivo* et *in vitro* ont montré que les AGPI n-3 diminueraient la résistance à l'insuline, l'accumulation lipidique et la production de ROS (Berge et al., 2015; Fayh et al., 2018; Hajianfar et al., 2013; Kiecolt-Glaser et al., 2013; Schmidt et al., 2012; Véricel et al., 2015). Cela favoriserait ainsi une action anti-inflammatoire et une oxydation des AGNE en modulant la production des adipokines qui contrôlent le « crosstalk » entre le tissu adipeux et les organes clés du métabolisme comme le foie et les muscles (Moreno-Aliaga et al., 2010). Quelques études ont rapporté une augmentation du SO (Alves Luzia et al., 2015; Bloomer et al., 2009; Egert et al., 2007; Wander & Du, 2000), aucun effet (Hanwell et al., 2009; Ottestad et al., 2012; Petersson et al., 2010; Ulven et al., 2011) ou des effets divergents (Egert et al., 2012; Kirkhus et al., 2012) à la suite d'une supplémentation en EPA et/ou DHA sur les biomarqueurs du SO chez l'Homme. Aujourd'hui, les effets des AGPI n-3 sur la balance pro/anti-oxydante restent controversés et d'autres études sont nécessaires pour déterminer les mécanismes directs et/ou indirects des potentiels effets des AGPI n-3.

III - C. Influence des AGPI n-3 sur l'épithélium intestinal et sur le microbiote intestinal en contexte de pathologies inflammatoires chroniques

La communication entre les cellules épithéliales, le microbiote intestinal et les cellules immunitaires se fait directement avec le contact cellulaire mais aussi à travers la production de médiateurs chimiques, incluant les petits métabolites comme les AGCC, les cytokines et chimiokines (Morrison & Preston, 2016; Shi, Li, et al., 2017). En contexte de pathologies inflammatoires chroniques, la barrière intestinale est altérée et inflammée et le microbiote intestinal est dysbiotique. L'épithélium interagit avec les nutriments et autres composants provenant de l'apport alimentaire. Ces composés influent sur la fonction de l'épithélium intestinal, la composition et la fonction du microbiote intestinal. Les AGPI n-3 ont été principalement étudiés en situation d'inflammation et leurs effets anti-inflammatoires sont bien décrits dans la littérature. Leurs effets sur les cellules épithéliales, la fonction de barrière intestinale et le microbiote intestinal sont à ce jour moins étudiés que leurs effets sur l'inflammation systémique (Calder, 2015a, 2017; de Bus et al., 2019; Wall et al., 2010). Le contrôle de l'inflammation de l'épithélium intestinal et la restauration de l'eubiose microbiote intestinal dans un contexte de pathologies inflammatoires chroniques sont des stratégies

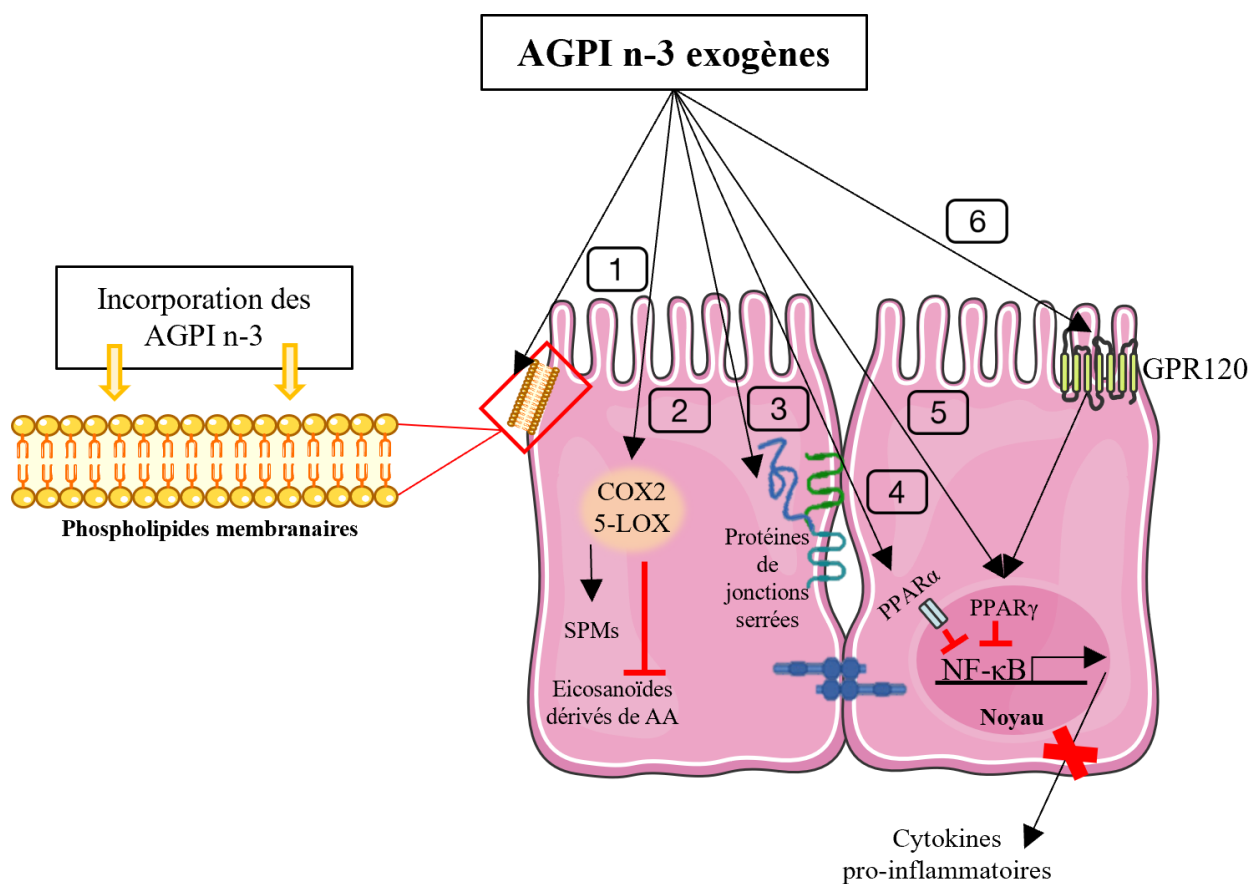


Figure 28 : Mécanismes proposés impliqués dans la régulation de l'inflammation dans les cellules épithéliales intestinales par les AGPI n-3. (1) Incorporation des AGPI n-3 dans les membranes phospholipidiques. (2) Production, catalysée par COX-2 et 5-LOX, des eicosanoïdes anti-inflammatoires (SPMs : « Specialized Pro-resolving Mediators » en anglais) et inhibition de la production d'eicosanoïdes pro-inflammatoires provenant de l'acide arachidonique (AA). (3) Modulation de l'expression des protéines de jonctions. (4) Activation des récepteurs nucléaires tel que PPAR α . (5) Translocation des facteurs de transcription dans le noyau tel que PPAR γ . (6) Interaction avec le récepteur couplé à la protéine G, GPR120. Le mécanisme 2 induit une activation de PPAR γ qui va inhiber la voie de signalisation de NF- κ B, comme les mécanismes 4, 5 et 6. Suite à cette inhibition, la production cytokines pro-inflammatoires est réduite. Le mécanisme 1, permet un changement de conformation membranaire et une augmentation de la fluidité cellulaire. Enfin, le mécanisme 3 induit une amélioration de la perméabilité intestinale et donc par conséquent de l'intégrité de la barrière intestinale (d'après Durkin et al., 2021).

essentiels de prévention secondaire et les AGPI n-3 pourraient y jouer un rôle intéressant (Figure 28).

1 - AGPI n-3 et inflammation de l'épithélium intestinal

Les cellules épithéliales répondent à de nombreux stimuli inflammatoires, provenant du contenu luminal mais aussi directement de la muqueuse intestinale. La production de médiateurs inflammatoires est gouvernée par la réponse cellulaire au stimulus et peut être modulée par les AGPI n-3. Le défi inflammatoire altère la production de médiateurs inflammatoires par les cellules épithéliales. Ce défi pourrait être préjudiciable pour l'intégrité de la barrière intestinale et les AGPI n-3 pourraient réguler ces processus. Plusieurs études *in vitro* ont montré une diminution de la production d'IL-6 et IL-8 suite à un stimulus inflammatoire sur différentes lignées cellulaires traitées aux AGPI n-3, ALA, EPA et/ou DHA (Marion-Letellier et al., 2008; Reifen et al., 2015; Vincentini et al., 2011; Wijendran et al., 2015; Zhao et al., 2007). Wang et collaborateurs ont observé, *in vivo*, que la consommation d'huile de poisson (40 g/kg de poids corporel, contenant 15,4% d'EPA et 15,1% de DHA) chez des rats mâles Lewis diminuait significativement l'expression génique, dans l'épithélium intestinal de TNF- α , IFN- γ , IL-4, IL-10 et IL-15 mais aussi la concentration en IL-15 (Wang et al., 2008). D'autres études ont aussi montré, sur des modèles de colite induite par acide trinitrobenzène sulfonique (TNBS), qu'un régime enrichi en AGPI n-3 diminuait la concentration en IL-2, IL-4 et IL-6 (Yao et al., 2017) mais n'avait pas d'effet sur le TNF- α (Andoh et al., 2003; Charpentier et al., 2018). Cependant, dans un modèle de souris immunodéficient avec colite induite, une supplémentation en huile de poisson pendant 8 semaines, a eu un effet inverse en augmentant l'expression de médiateurs inflammatoires comme TNF- α , IL-1 β , IL-12 et de la myéloperoxydase (MPO) (Bosco et al., 2013).

L'effet anti-inflammatoire des AGPI n-3 serait dû majoritairement à la production de leurs médiateurs lipidiques, les SPMs. Suite à une supplémentation en huile de poisson, les concentrations de dérivés d'EPA et DHA incluant PGE₃, TXB₃, LTB₅, HEPE et 17,18-EEP sont augmentées, alors que les métabolites dérivés de AA se retrouvent diminués (Bosco et al., 2013). Hudert et collaborateurs ont ainsi montré dans chez un modèle de colite induite par DSS, que les souris *fat-1* avec un niveau d'EPA et DHA élevé, avait un niveau augmenté de métabolites dérivés des AGPI n-3, au niveau de la muqueuse, tels que la résolvine D3, résolvine E1, protectine D1, PGE₃ et LTB₅ (Hudert et al., 2006) contrairement aux métabolites dérivés

de AA qui n'ont pas été affectés. La supplémentation en AGPI n-3 semble stimuler la production des SPMs dérivés des AGPI n-3 via les enzymes COX et LOX pour moduler les réponses inflammatoires, comme la production de cytokines pro-inflammatoires. Les différents effets des traitements pourraient être associés aux mécanismes liés aux conditions inflammatoires spécifiques, la dose d'AGPI n-3 utilisée et le temps d'exposition.

L'atténuation de la production des médiateurs inflammatoires est donc liée à l'apport en AGPI n-3, leur incorporation dans les membranes mais aussi leur interaction avec la membrane cellulaire, les récepteurs intracellulaires et les régulateurs des voies inflammatoires intrinsèques. *In vitro*, une supplémentation en DHA augmente l'activité de PPAR γ et PPAR α , ce qui coïncide avec la diminution de relargage de TG et d'apolipoprotéine B par les cellules Caco-2 (Kimura, Takahashi, et al., 2013). De plus, chez des souris C57BL/6J, il a été montré qu'un traitement au DHA inhibait la libération de TG post-prandiaux via PPAR α , car cet effet est diminué chez des souris C57BL/6J-PPAR α déficientes (Kimura, Ozawa, et al., 2013). Les PPARs et surtout PPAR γ sont anti-inflammatoires et les études montrent leur activation par EPA et DHA, contrairement à ALA (Hassan et al., 2010; Marion-Letellier et al., 2008). EPA n'a lui cependant pas d'effet sur l'expression de PPAR α *in vitro* (Renaville et al., 2006). L'activation des PPARs par les AGPI n-3, ont des effets via des mécanismes sous-jacents, comme NF- κ B et iNOS.

En effet, il a été observé qu'un ajout de DHA atténuait l'expression génique de NF- κ B et IL-1R1 sur des cellules H4 et Caco-2 traitées avec l'IL-1 β (Wijendran et al., 2015). *In vitro*, un traitement avec EPA et DHA, contrairement à un traitement avec ALA, sur des cellules Caco-2 traitées à l'IL-1 β sembleraient aussi augmenter l'expression de iNOS (Marion-Letellier et al., 2008). Une autre étude a rapporté une diminution, par un apport en ALA, de l'expression de iNOS (Hillier et al., 1991). *In vivo*, une supplémentation en ALA semblerait inhiber l'activation de NF- κ B et l'expression de iNOS dans le côlon chez des rats mâles Sprague-Dawley traités avec du TNBS. Cependant, dans cette même étude, aucun effet n'a été observé sur la phosphorylation des régulateurs sous-jacents tels que JNK, P38 et I κ B (Hassan et al., 2010). Enfin, chez des souris *fat-1*, l'augmentation du contenu en AGPI n-3 dans la muqueuse du côlon, atténue l'augmentation de l'activation de l'expression NF- κ B et iNOS (Hudert et al., 2006). Les résultats disparates entre les différentes études pourraient être expliqués par les différents modèles utilisés, la dose de supplémentation en AGPI n-3, le traitement mais aussi

aux différents mécanismes impliqués dans la réponse inflammatoire et la multitude de médiateurs inflammatoires comme le TNF- α et les interleukines.

L'expression et l'activité des enzymes COX et LOX peuvent aussi rentrer en jeu dans la production de métabolites dérivés des AGPI n-3 et dans la réponse à l'inflammation. Reifen et collaborateurs ont ainsi montré qu'une supplémentation en huile de poisson et huile de sauge (riche en ALA) chez des rats Wistar traités avec du TNBS ou DSS pour induire une colite, diminuait l'expression génique de COX-2 dans le côlon (Reifen et al., 2015). Une autre étude montre ce même résultat chez des rats Sprague-Dawley traités au TNBS (Hassan et al., 2010). *In vitro*, ALA inhibe l'expression de COX-2 chez des cellules Caco-2 traitées par IL-1 β (Reifen et al., 2015) et une supplémentation en DHA diminue aussi l'expression de COX-2 après un traitement avec de la gliadine- α (Vincentini et al., 2011). Les suppléments en AGPI n-3 ont montré une diminution de l'expression de COX-2 mais aussi une augmentation de l'expression génique de IL-1A, TLR2 et MAP kinase 3 dans un modèle murin avec colite induite par TNBS (Charpentier et al., 2018). Enfin, il a été montré qu'une supplémentation en huile de poisson chez des rats Wistar diminuerait l'activité de MPO dans un modèle de colite induite par TNBS (Charpentier et al., 2018).

A ce jour, malgré une littérature soulignant un large panel de mécanismes interagissant avec les AGPI n-3 par lesquels l'inflammation épithéliale est diminuée, il est difficile de dire quel AGPI n-3 est le plus efficace, malgré un avantage dans les études pour le DHA qui est très actif métaboliquement. De plus, la détermination du mécanisme d'action principal des AGPI n-3 reste à ce jour non élucidé en fonction des différentes conditions d'inflammation. Les AGPI n-3 modifient aussi la composition du microbiote intestinal, ce qui pourrait participer en partie à la diminution de l'inflammation épithéliale. Additionné à cela, la production de métabolites, tels que les AGCC, par le microbiote intestinal, à la suite de sa modulation par une supplémentation AGPI n-3 pourraient être bénéfique pour l'hôte. A travers toutes ces actions anti-inflammatoires, les AGPI n-3 participeraient à la prévention primaire mais aussi secondaire dans un contexte de pathologies inflammatoires chroniques comme l'obésité mais aussi les MICI dont fait partie la MC. Cependant, la littérature à ce jour est encore trop inconsistante mais de récentes méta-analyses et revues indiqueraient que EPA et DHA, contrairement à ALA, pourraient protéger contre le développement de la rectocolite hémorragique (Mozaffari et al., 2020) et aurait une effet minime sur le risque de rechute et d'évolution néfaste des MICI (Ajabnoor et al., 2020; Feagan et al., 2008; Lorenz-Meyer et al., 1996).

2 - AGPI n-3, morphologie épithéliale et perméabilité intestinale

Une supplémentation en AGPI n-3 pourrait jouer sur la morphologie de l'épithélium intestinal. En effet, plusieurs études ont montré l'amélioration des lésions histologiques sur plusieurs modèles *in vivo*, avec apports endogènes (souris *fat-1*) ou exogènes d'AGPI n-3, tels que l'augmentation de la taille du côlon, la diminution de la sévérité de l'inflammation et la diminution des dommages épithéliaux (Andoh et al., 2003; Hassan et al., 2010; Hudert et al., 2006; Vilaseca et al., 1990; Zhao et al., 2015). Cependant, d'autres études montrent peu ou pas de changements suite à une supplémentation en AGPI n-3 (Bosco et al., 2013; Charpentier et al., 2018; Reifen et al., 2015). Des études supplémentaires sont encore nécessaires mais un apports suffisants ou une supplémentation en AGPI n-3 pourraient être une potentielle stratégie préventive ou thérapeutique lors d'inflammations intestinales qu'elles soient chroniques ou aiguës.

La régulation de la perméabilité intestinale est une fonction majeure de l'épithélium intestinal. La structure et la fonction des jonctions intercellulaires, incluant les protéines de jonctions serrées, sont indispensables pour maintenir l'assimilation des nutriments et prévenir la translocation bactérienne et leurs produits à travers la barrière intestinale. Les nutriments provenant de l'apport alimentaire sont connus pour moduler les jonctions intercellulaires, en particulier les jonctions serrées (Suzuki, 2020). Rosella et collaborateurs ont montré qu'un apport en EPA et DHA améliorait la perméabilité intestinale sur des cellules Caco-2 non stimulées (Rosella et al., 2000). Xia et collaborateurs ont aussi montré qu'une incubation de 96h avec de l'EPA diminuait l'augmentation de la perméabilité intestinale sur des cellules Caco-2 exposées à un stress thermique (Xiao et al., 2013). De plus, EPA et DHA atténueraient l'augmentation de la perméabilité induite par la production de cytokines pro-inflammatoires, incluant IL-4 combinée avec TNF- α et IFN- γ (Xiao et al., 2013) dans les cellules T84. EPA et DHA permettraient aussi de prévenir les changements de perméabilité dus aux mycotoxines, déoxynivalénol et à l'infection dans un modèle de cellules épithéliales porcines, IPEC-1, en prévenant la redistribution des protéines de jonctions ZO-1 et claudine (Xiao et al., 2020). *In vivo*, différents effets d'EPA et DHA sur la perméabilité intestinale ont été rapportés. Une supplémentation en AGPI n-3 chez de jeunes rats mâles Sprague-Dawley soumis à une colite induite par DSS n'ont montré aucun effet sur l'expression des protéines de jonctions serrées, occludine et claudine-1, ainsi que sur les protéines associées à la barrière, MUC2 et TFF3 (Charpentier et al., 2018). D'autres modèles ont même montré une altération de la perméabilité

intestinale suite à une supplémentation en AGPI n-3 (Caplan et al., 2001; Chien et al., 2017; Xiao et al., 2015). Enfin, sur des modèles de colite, une consommation d'huile de poisson enrichie en EPA protégerait la fonction d'absorption intestinale (Empey et al., 1991) et chez des souris *fat-1*, l'augmentation d'AGPI n-3 dans la muqueuse permettrait le maintien de l'expression de la protéine ZO-1 (Hudert et al., 2006). Il semble que les effets des AGPI n-3 sur la perméabilité intestinale pourraient être dépendants du type de stimulus exercé pour altérer la perméabilité intestinale mais pourraient être aussi attribués à la dose et à l'AGPI n-3 apporté.

3 - AGPI n-3 et microbiote intestinal

Dans la littérature, un certain nombre d'études animales ont montré l'effet d'un régime standard associé à une complémentation ou supplémentation en AGPI n-3, sous différentes formes, sur le microbiote intestinal (Kaliannan et al., 2015; Piazzi et al., 2014; Power et al., 2016; Ramos-Romero et al., 2017; Taibi et al., 2021; Todorov et al., 2020; Zhu et al., 2021). Power et collaborateurs ont observé dans leur étude, une augmentation des *Firmicutes* et de *Roseburia* spp. et une diminution de *Akkermansia muciniphila* dans les fèces à la suite d'un régime standard complétement en graines de lin broyées (Power et al., 2016). Dans une autre étude chez des souris sauvages, un régime standard enrichi en acide gras libre EPA (EPA-AGL) pendant 15 semaines a montré une augmentation de *Lactobacillus* spp. (Piazzi et al., 2014). Cependant, une autre étude chez des rats Wistar mâles, avec un régime standard supplétementé en EPA et DHA (1 :1 ; 16,6 g/kg) a rapporté une diminution de *Lactobacillus* spp. et plus précisément de *Lactobacillus acidophilus*. Chez des souris transgéniques *fat-1*, sous régime standard, une autre étude a observé une augmentation d'*Akkermansia muciniphila*, *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp. et *Enterococcus faecium* et une diminution de *Proteobacteria* spp., *Prevotella* spp. et *Fusobacterium* spp. dans le microbiote fécal (Kaliannan et al., 2015). Chez ces mêmes souris transgéniques sous régime standard, Bidu et collaborateurs ont aussi montré une augmentation de *Verrucomicrobia* représenté majoritairement pas *Akkermansia muciniphila* (Bidu et al., 2018). Cependant, sous régime hyperlipidique, ces résultats n'ont pas été retrouvés, montrant un différence d'effet des AGPI n-3 en fonction des apports en macronutriments dans les régimes (Bidu et al., 2018).

En situation non pathologique, les AGPI n-3 moduleraient le microbiote intestinal de façon bénéfique (**Tableau 8**). En contexte de pathologie inflammatoire chronique, à la suite d'un régime hyperlipidique, les AGPI n-3 jouent aussi un rôle sur la composition du microbiote

intestinal. Ils pourraient aussi jouer un rôle sur la dysbiose engendrée par un régime hyperlipidique.

1. AGPI n-3, obésité et microbiote intestinal

Un certain nombre d'études ont évalué l'impact des AGPI n-3, en situation pathologiques chez l'animal, sur le microbiote intestinal à la suite de régimes complémentés ou supplémentés par différentes sources en AGPI n-3 (**Tableau 8**). Leurs effets sur la composition et la fonction du microbiote intestinal sont aujourd'hui controversés du fait des différents modèles murins utilisés et des sources en AGPI n-3 apportées. En effet, les apports en AGPI n-3 peuvent être apportés sous forme de lin (huile ou graine), d'huile de poisson mais aussi d'huile de périlla ou de krill ou sous forme d'ALA, EPA et DHA purifiés (Bidu et al., 2018; Caesar et al., 2015; Ghosh et al., 2013; Wang et al., 2020). Les études montrant les effets des AGPI n-3 chez l'animal sur la composition du microbiote intestinal sont regroupés dans le **tableau 8**.

Au niveau des *phyla*, les études montrent des effets controversés. En effet, une étude a montré l'augmentation de l'abondance des *Firmicutes* (Mujico et al., 2013) contrairement à l'étude de Wang et collaborateurs (Wang et al., 2020). Cependant, aucune étude n'a montré d'effet d'un régime hyperlipidique et AGPI n-3 sur les *Bacteroidetes*. D'autres *phyla* seraient aussi modulés comme *Proteobacteria* (H. Li et al., 2017) et *Verrucomicrobia* (Bidu et al., 2018).

La variation de l'abondance d'*Akkermansia muciniphila* a été observée dans plusieurs études. Caesar et collaborateurs ont montré une augmentation de l'abondance de *Akkermansia muciniphila* dans le contenu caecal de souris axéniques après 11 semaines de régime hyperlipidique avec de l'huile de poisson (Caesar et al., 2015). Bidu et collaborateurs ont confirmé ce résultat avec une augmentation du phylum *Verrucomicrobia* dans le microbiote caecal, représenté majoritairement par le genre *Akkermansia muciniphila*, chez les souris *fat-1* sous régime standard comparativement aux souris sauvages sous le même régime. Chez les souris *fat-1* sous régime hyperlipidique, ce phylum était au contraire retrouvé diminué contrairement aux souris sauvages dans cette même étude (Bidu et al., 2018). Cette diminution fécale a aussi été retrouvée par Määttänen et collaborateurs chez des souris sauvages avec un régime appauvri en lipides supplémenté en graines de lin (Määttänen et al., 2018). Cependant, dans cette même étude, les souris sauvages ayant suivi un régime hyperlipidique supplémenté en graines de lin ont montré une augmentation de l'abondance d'*Akkermansia muciniphila* (Määttänen et al., 2018). Chez des souris diabétiques ayant suivi une induction d'obésité

pendant 5 semaines avec un régime hyperlipidique puis une supplémentation en huile de périlla, l'abondance fécale d'*Akkermansia muciniphila* a été retrouvée augmentée (Wang et al., 2020). Enfin, une étude récente a observé une diminution de *Akkermansia muciniphila* à la suite d'un traitement au DHA (250 mg/kg et 500 mg/kg) après lésion de la muqueuse avec du ceftriaxone sodium (Yang et al., 2021). A ce jour, les effets d'*Akkermansia muciniphila* restent controversés. Il semblerait qu'un régime hyperlipidique supplémenté en AGPI n-3, augmente majoritairement l'abondance d'*Akkermansia muciniphila* dans les modèles murins contrairement aux résultats observés avec une supplémentation en AGPI n-3 associé à un régime standard (Bidu et al., 2018; Kaliannan et al., 2015; Power et al., 2016). Dans la littérature, *Akkermansia muciniphila* est inversement associé au développement de l'obésité et pourrait être potentiellement un probiotique de nouvelle génération (Cani & de Vos, 2017). Cependant, d'autres études sont nécessaires pour déterminer quel AGPI n-3 joue sur l'abondance de cette espèce bactérienne, à quelle dose mais aussi accompagné de quel type de régime alimentaire.

Des genres bactériens, tel que *Lactobacillus* spp. voient aussi leur abondance souvent modifiée par les AGPI n-3, (Caesar et al., 2015; Mujico et al., 2013; Patterson et al., 2014, 2017; Schots et al., 2020; Zhuang et al., 2020, 2018). Dans des modèles de rongeurs, EPA et DHA associés à des régimes hyperlipidiques ou standards, augmentent majoritairement l'abondance de *Lactobacillus* spp. (Ghosh et al., 2013; Mujico et al., 2013; Schots et al., 2020; Zhuang et al., 2020) Dans le genre bactérien *Lactobacillus* spp. se trouvent plusieurs souches bactériennes connues pour avoir des effets bénéfiques pour la santé et surtout inversement corrélées à la prise de poids et de masse grasse (Crovesy et al., 2017). *Lactobacillus* spp. permettraient aussi de diminuer la production de ghréline chez les personnes obèses (Parnell & Reimer, 2009). De plus, chez les patients atteints d'obésité et de MICI, certaines souches de *Lactobacillus* sont déjà utilisées sous forme de probiotiques (Stojanov et al., 2020).

Pour le genre *Bifidobacterium*, une supplémentation en huile de poisson augmenterait son abondance dans le contenu caecal et dans les fèces (Caesar et al., 2015). Patterson et collaborateurs ont aussi montré qu'un apport en huile de lin associé à de l'huile de poisson augmenterait l'abondance de *Bifidobacterium* spp. dans le microbiote intestinal du contenu caecal (Patterson et al., 2014). Ces mêmes auteurs ont aussi montré qu'un apport en ALA associé à des souches d'acide gras conjugués à *Bifidobacterium breve* (NCIMB 702258 et DPC 6330), *in vivo* chez des souris BALB/c augmentait la β -oxydation dans le peroxyosome hépatique

ainsi que la capacité de la souche à produire l'acide linoléique conjugué c9t11 dans le tissu adipeux. De plus, les TG hépatiques ont été diminués avec l'apport en *B. breve* associé à ALA comparativement à ALA seul (Patterson et al., 2017). Les interactions du microbiote intestinal avec le métabolisme des acides gras affecteraient directement la santé de l'hôte en modulant la composition en AGPI n-3 sanguin (%) et le système endocannabinoïde (Patterson et al., 2017). Pour le genre *Bifidobacterium* spp., certaines souches bactériennes sont utilisées comme probiotiques dans les pathologies inflammatoires chroniques. Comme pour *Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp. est inversement corrélé avec la sécrétion de ghréline (Queipo-Ortuño et al., 2013) et corrélé positivement avec la sécrétion de leptine (El Homsy et al., 2007). De plus, l'administration de *Bifidobacteria* chez des rongeurs présentant des lésions thermiques améliorerait l'intégrité intestinale et l'endotoxémie métabolique (Z. Wang et al., 2006). Les abondances de *Lactobacillus* spp. et *Bifidobacterium* spp. semblent fortement liées aux apports en AGPI n-3 au vue de la littérature décrite dans cette partie. Cependant, des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer la dose, la source et avec quel type de régime les AGPI n-3 doivent être apportés pour optimiser leur abondance au niveau du microbiote intestinal et leurs effets sur l'hôte.

La modulation du microbiote intestinal par les apports en AGPI n-3 est très variée, comme nous le montrent les études animales présentées dans le **tableau 8**. En effet, l'abondance de l'ordre *Clostridiales* spp., est diminuée suite à une supplémentation en huile de lin (Ghosh, DeCoffe, et al., 2013) mais semblerait être augmentée suite à un apport de 60 mg d'EPA + DHA purifiés (Zhu et al., 2021). Pour les genres *Prevotella* spp. et *Ruminococcus* spp., les résultats semblent tout autant controversés (Bidu et al., 2018; Zhuang et al., 2020, 2018). La graine de lin, quelle soit apportée dans un régime hyperlipidique (Pulkrabek et al., 2017) ou un régime standard (Taibi et al., 2021) aurait un effet supérieur à l'huile de lin sur la composition du microbiote intestinal du contenu caecal et des fèces. Les effets des AGPI n-3 sur le microbiote intestinal chez l'animal semblent être dose-dépendante (Yang et al., 2021; Zhu et al., 2021) mais aussi sexe-dépendant (Zhuang et al., 2020, 2018), voire même espèce-dépendante (Piazzi et al., 2014; Ramos-Romero et al., 2017).

Les différents AGPI n-3 apportés, leurs sources, doses, mais aussi les modèles expérimentaux, le sexe des animaux, leurs régimes, hyperlipidiques ou standards, les durées de protocoles et mêmes les différents types d'échantillons prélevés ainsi que les différentes méthodes d'analyses du microbiote intestinal sont des limites pour l'interprétation et la

Tableau 8 : Effet d'un apport en acides gras polyinsaturés n-3 (AGPI) sur le microbiote intestinal dans des modèles d'expérimentations murins

Etude	Modèle animal	Source d'apports en AGPI n-3	Régimes	Méthodes d'analyses du microbiote	Microbiote intestinal
Liu et al., 2012	Souris mâles C57BL/6J (7 sem)	Huile de lin	3 régimes isocaloriques avec AGS, AGPI n-6 ou AGPI n-3 14 semaines	Séquençage: V3 ARNr 16S RDP ▸ Fèces	↓ Bacteroidetes phylum in each diet.
Ghosh et al., 2013	Souris femelles C57BL/6J (4 sem)	Huile de poisson	3 régimes HFD avec 20% m:m de différentes huiles: Huile de maïs, huile de maïs (19%) + huile de poisson (1%) et huile de maïs (5%) 5 semaines	Séquençage: ARNr 16S qPCR primers ▸ Côlon	AGPI n-3 prévient l'enrichissement en Enterobacteriaceae par les AGPI n-6 ↓ Clostridiales spp., Clostridium coccoides group, Bacteroides spp. ↑ Lactobacillus spp., Bifidobacteria spp., Enterococcus faecium et Enterococcus faecalis
Mujico et al., 2013	Souris femelles C57BL/6J (4 sem) Induction par HFD pendant 8 semaines	EPA + DHA	3 régimes HFD: HFD, HFD + composant dérivé d'acide oléique (1500 mg/kg/j) et HFD + EPA+DHA (3000 mg/kg/j) 7 semaines	Séquençage: ARNr 16S Mx3000P® ▸ Fèces	↑ Firmicutes phylum et Lactobacillus ↓ Enterobacteriales
Patterson et al., 2014	Souris mâles C57BL/6J (21 jours)	Huile de lin Huile de poisson	Régimes pauvres en lipides ou sucrose et régimes HFD + huile de palme, huile d'olive, huile de tournesol ou mélange huile de lin/huile de poisson 16 semaines	Séquençage: V4 ARNr 16S 454 GS-FLX ▸ Contenu caecal	↑ Bifidobacteriaceae et Bifidobacterium
Piazzini et al., 2014	Souris mâles C57BL/6J (5 sem)	EPA-AGL	Régime standard ou enrichi avec 1% d'EPA-AGL 15 semaines	Séquençage: ADNr 16S HTF-Microbi.Array ▸ Fèces	↑ Lactobacillus spp.
Yu et al., 2014	Souris mâles et femelles C57BL/6J (5 sem)	Huile de poisson	Gavage : eau physiologique, haute dose en huile de poisson (10 mg/kg) ou faible dose d'huile de poisson (5 mg/kg) 15 jours	Séquençage: V3 ARNr 16S ▸ Fèces	↓ Helicobacter, Clostridiales, Sphingomonadales, Firmicutes, Pseudomonas spp. et bactéries non cultivables

Caesar et al., 2015	Souris mâles C57BL/6J (11-14 sem)	Huile de poisson	2 régimes isocaloriques HFD (45% de lipides) avec lard ou huile de poisson 11 semaines	Séquençage: V4 ARNr 16S Illumina MiSeq platform ▸ Contenu caecal	↑ Actinobacteria (Bifidobacterium and Adlercreutzia), Lactobacillus, Streptococcus, Verrucomicrobia (Akkermansia muciniphila), Alphaproteobacteria et Deltaproteobacteria ↑ Akkermansia muciniphila and Lactobacillus confirmé par les échantillons fécaux
Kaliannan et al., 2015	Souris mâles C57BL/6J (8 mois) et <i>fat-1</i> (4 sem)	Huile de poisson	Régime riche en AGPI n-6 (10% d'huile de maïs) ou riche en AGPI n-3 (5% d'huile de maïs et 5% d'huile de poisson) 9 mois	Séquençage: ARNr 16S ▸ Fèces	<u>Souris <i>fat-1</i>:</u> ↓ Proteobacteria, Prevotella et Fusobacterium ↑ Bifidobacterium, Akkermansia muciniphila, Lactobacillus, Enterococcus faecium
Lam et al., 2015	Souris femelles C57BL/6J (6 sem)	Huile de poisson	Régime standard, HFD + AGS, AGPI n-6, AGPI n-3 8 semaines	Séquençage: ARNr 16S ▸ Fèces	<u>AGPI n-3:</u> ↑ Clostridium (Firmicutes) ↓ bactéries productrices de H ₂ S
Power et al. 2016	Souris mâles C57BL/6J (4 sem)	Graines de lin broyées	Régime standard ou supplémentée avec des graines de lin broyées (10%) 3 semaines	Séquençage: V3-V4 ARNr 16S MiSeq 600-cycle v3 ▸ Fèces	↑ Firmicutes, Roseburia spp. ↓ Verrucomicrobia, Akkermansia muciniphila et Clostridium perfringens
Li et al., 2017	Rats mâles Sprague-Dawley (12 mois)	Huile de poisson	Régime HFD + huile de soja, lard ou huile de poisson (4%) (3 mois)	Séquençage: V4 ARNr 16S Illumina MiSeq platform ▸ Contenu caecal et côlon	↑ Proteobacteria, Desulfovibrionaceae et Bilophila
Lu et al., 2017a	Souris mâles ICR (10 sem)	Huile de Krill	Régime standard ou HFD incluant 3 groupes de gavage avec de l'huile de krill (100, 200 ou 600 µg/g/jour) 12 semaines	Séquençage: V3-V4 ARNr 16S Illumina MiSeq platform ▸ Fèces	↑ Shannon index, Lactobacillus, Bifidobacterium, Desulfovibrio et Romboustia ↓ Barnesiella, Clostridium XIVa, Desulfovibrionaceae et Lactobacillus

Lu et al., 2017b	Souris mâles ICR (10 sem)	Huile de Krill	Régime standard ou HFD incluant 3 groupes de gavage avec de l'huile de krill (100, 200 ou 600 µg/g/jour) 12 semaines	Séquençage: V3-V4 ARNr 16S Illumina MiSeq platform ▸ Iléon et côlon	Au niveau du microbiote iléal, 40 OTUs ont été identifié comme spécifique à l'huile de krill et 45 OTUs dans le côlon
Pulkrabek et al., 2017	Souris mâles C57BL/6J (7 sem)	Graine et huile de lin	Régime HFD avec graine de lin entière (10%), lin « dégraissé » (6%), huile de lin (4%), farine de sarrasin (10%) ou pauvre en lipides (16% kcal de lipides) 8 semaines	Isolation Enterobacteriaceae sur MacConkey Identification Remel RapID ONE System ▸ Contenu caecal et fèces	<u>Graine de lin entière:</u> ↑ Serratia liquefaciens, Enterobacter cloacae, Pantoea agglomerans, Cronobacter sakazakii, Serratia marcescens
Ramos-Romero et al., 2017	Rats mâles Wistar (10 sem)	EPA+DHA	Régime standard, AGPI n-3 (EPA/DHA 1:1, 16,6 g/kg), extraits de graines de raisin (0,84 g/kg) ou AGPI n-3 + extrait de graine de raisin 25 semaines	Extraction ADN RT-qPCR ▸ Fèces	<u>AGPI n-3:</u> ↓ Lactobacillus spp. et Lactobacillus acidophilus
Roberston et al., 2017	Souris mâles et femelle C57BL/6J (8 sem)	Micro-algues riches en EPA+DHA	Régime standard, supplémenté en AGPI n-3 (1g EPA/DHA par 100 g) et dépourvu d'AGPI n-3 (0% AGPI n-3) 12 semaines	Séquençage: V3-V4 ARNr 16S Illumina MiSeq ▸ Fèces	<u>En absence d'AGPI n-3:</u> ↑ Tenericutes, Cyanobacteria, Coriovacteria, Gelria, Anaeroplasm
Bidu et al., 2018	Souris mâles <i>fat-1</i> et C57BL/6J (12-16 sem)	NA	Régime contrôle ou HF/HS (45% lipides) 18 semaines	Séquençage: V4 ARNr 16S Illumina MiSeq ▸ Contenu caecal	<u>Régime standard + <i>fat-1</i>:</u> ↑ Verrucomicrobia, Akkermansia <u>HF/HS + <i>fat-1</i>:</u> ↑ Ruminococcus, ↓ Verrucomicrobia
Määttänen et al., 2018	Souris mâles C57BL/6J (3 sem)	Graine de lin	Régime HFD (36% kcal lipides), RFD (12% kcal lipides) ± supplémentation en graines de lin 4 semaines	V3-V4 ARNr 16S MiSeq 600-cycle v3 ▸ Fèces	<u>HFD + lin:</u> ↑ Akkermansia muciniphila <u>RFD + lin:</u> ↓ Akkermansia muciniphila

Zhuang et al., 2018	Souris mâles et femelles C57BL/6J (4 sem) Induction obésité (10 sem)	ALA (>99% unesterified)	HFD avec supplémentation en LA (2g/kg de LA) ou ALA (2g/kg de ALA) 15 semaines	Séquençage : V3-V4 ARNr 16S Illumina ▸ Contenu caecal	Altération du microbiote sexe-dépendant <u>ALA:</u> Altération 24 OTUs (15↑ et 9↓) chez les mâles et 20 OTUs (4↑ et 16↓) chez les femelles <u>Mâles + ALA :</u> ↑ Olsenella, Butyricoccus, Lachnospiracea incertae sedis et Lactobacillus ↓ Mucispirillum schaedleri, Paraprevotella, Parabacteroides, Clostridium XIVa et Bilophila <u>Femelles + ALA:</u> ↑ Ruminococcus gnavus ↓ Olsenella et Odoribacter
Wang et al., 2018	Souris mâles diabétiques KKAY et C57BL/6J (8 sem)	Huile de périlla	Régime standard pour souris C57BL/6J 17 semaines Régime HFD pour souris KKAY 5 semaines puis supplémentation avec faible, moyenne et haute dose d'huile de périlla 12 semaines	Séquençage : V4 ARNr 16S Illumina HiSeq platform ▸ Fèces	<u>Faible dose de périlla:</u> ↑ Alistipes, Alloprevotella, Parabacteroides, Rikenella, Dubosiella et Turibacter ↓ unidentified Ruminococcaceae, Lachnoclostridium unidentified Lachnospiraceae, Oscillibacter, Blautia, Desulfovibrio, Angelakisella, et Bilophila <u>Moyenne et Haute dose d'huile de périlla:</u> ↓ Blautia <u>Haute dose d'huile de périlla:</u> ↑ Lactobacillus
Monk et al., 2019	Souris mâles C57BL/6J (4 sem)	Huile de poisson	Régime HFD ± supplémentation en huile de poisson (5,3%) 12 semaines	Séquençage: V3-V4 ANRr 16S Illumina ▸ Fèces	↑ diversité α
Schots et al., 2020	Souris femelles C57BL/6J (5-6 sem) Induction obésité (12 sem)	Huile de calanus	Régime standard, HFD ± Huile de calanus ou exenatide (10 μ g/g/j) via des pompes mini-osmotiques 20 semaines	Séquençage: V4-V5 ARNr 16S Ion PGMTM Hi-QTM View ▸ Fèces	↑ Lactobacillus ↓ Allobaculum

Todorov et al., 2020	Souris mâles C57BL/6J (10-14 sem)	Huile de périlla	Régime standard ± Huile de périlla (20%) 4 semaines	Séquençage : V4-V5 ARNr 16S Illumina MiSeq platform ▸ Jéjunum	↑ Bacteroides unclassified, Prevotella et Parabacteroides ↓ Firmicutes/Bacteroidetes ratio, Anaerotruncus, Clostridium XIVa, Turicibacter, Anaerovorax, Lachnospiracea incertae sedis, Lactobacillus, Olsenella et Streptococcus
Wang et al., 2020	Souris mâles KKAY et C57BL/6J	Huile de périlla	Régime standard pour souris C57BL/6J 17 semaines Régime HFD pour souris KKAY 4 semaines puis supplémentation avec huile de périlla (1,84 g/kg) 28 jours	Séquençage : V4 ARNr 16S Illumina MiSeq ▸ Fèces	↑ Bacteroidetes, Alloprevotella, Akkermansia et Verrucomicrobia ↓ Firmicutes, Aerococcus et Streptococcus
Zhuang et al., 2020	Souris mâles et femelles C57BL/6J (4 sem) Induction obésité (10 sem)	EPA ou DHA	Régime HFD, HFD + EPA (1%), HFD + DHA (1%)	Séquençage : V3-V4 ARNr 16S Illumina ▸ Contenu caecal	<u>Mâles + EPA et DHA:</u> ↑ Lactobacillus, Clostridium IV, Intestinimonas, Coprobacter et ↓ Deltaproteobacteria, Desulfovibrionales, Bilophila et Anaeroplasma <u>Mâles + EPA:</u> ↑ Mucispirillum schaedleri, Alistipes, Barnesiella, S24-7, Helicobacter, Prevotellaceae et Saccharibacteria_genera_incertae_sedis et ↓ Clostridium XIVa <u>Mâles + DHA:</u> ↑ Coprococcus et ↓ Streptococcus et p-75-a5 <u>Femelles + EPA et DHA:</u> ↑ Lactobacillus, Ruminococcus, Lachnospiraceae, Butyricimonas synergistica et Prevotella <u>Femelles + EPA:</u> ↑ Coprobacter, Alloprevotella, Anaerotruncus et ↓ Escherichia, Shigella <u>Femelles + DHA:</u> ↑ Bacteroides acidificiens, Intestinimonas, Alistipes, Erysipelotrichaceae et Blautia et ↓ Enterorhadus

Valle et al., 2021	Souris mâles C57BL/6J (8 sem)	Huile de poisson	Régime standard, HFD riche en AGPI n-3 (4,36% huile de poisson contenant 44% EPA et 25% DHA) ou riche en AGPI n-6 (huile de maïs) supplémenté ou non en vitamine D 12 semaines	Séquençage : V3-V4 ARNr 16S Illumina MiSeq platform ▸ Fèces	<u>AGPI n-3:</u> ↑ Ruminococcaceae ↓ Barnesiella et Dorea <u>AGPI n-3 + Vitamine D:</u> ↓ Clostridiales
Taibi et al., 2021	Souris femelles C57BL/6J (4-5 sem)	Graines de lin broyées et huile de lin	Régime standard, complétement en graines de lin broyées, huile de lin ou SDG 21 jours	Séquençage: V3-V4 ARNr 16S MiSeq 600-cycle v3 ▸ Contenu caecal et fèces	<u>Graines de lin broyées:</u> ↑ Coriobacteriaceae, Roseburia, Lactobacillus, Bacteroides, Magibacteriaceae <u>Huile de lin:</u> ↑ Parabacteroides, Mucispirillum <u>SDG:</u> ↑ Mucispirillum, Ruminococcus gnavus, Rikenellaceae, Erysipelotrichaceae et Alphaproteobacteria
Yang et al., 2021	Souris mâles (GF) C57BL/6J (4-5 sem) Lésion muqueuse par CS	Huile d'algues riche en DHA	Lésion de la muqueuse avec du ceftriaxone sodium (CS) (400 mg/ml) 8 jours par gavage Gavage oral avec eau physiologique, 250 ou 500 mg.kg de DHA 2 semaines	Séquençage : V3-V4 ADNr 16S Illumina MiSeq platform ▸ Fèces	<u>DHA 250 mg/kg :</u> ↓ Akkermansia muciniphila, Blautia <u>DHA 500 mg/kg :</u> ↓ Akkermansia muciniphila, Bacteroides
Zhu et al., 2021	Souris mâles BALB/c (6-8 sem)	EPA + DHA	Régime standard + 7 jours de traitement avec gavage de ceftriaxone (400 mg/ml) puis gavage 30 mg d'AGPI n-3 (20 mg EPA + 10 mg DHA), 60 mg AGPI n-3 (40 mg EPA + 20 mg DHA) ou 90 mg d'AGPI n-3 (60 mg EPA + 30 mg DHA) pendant 21 jours	Séquençage : V3-V4 ANRr 16S Illumina MiSeq ▸ Contenu caecal	<u>30 mg AGPI n-3 :</u> ↑ Bacteroides, Clostridium, Bacteroidales, S24_7, Eubacterium, Planococcaceae et Prevotella ↓ Lactobacillus, Helicobacter, Ruminococcus <u>60 mg AGPI n-3 :</u> ↑ Shannon index, Firmicutes, Clostridiales, Lactobacillus, Bifidobacterium ↓ Bacteroidetes <u>90mg AGPI n-3 :</u> ↑ Shannon index, Helicobacter, Jeotgalicoccus, Staphylococcus, Ruminococcus, Alcaligenaceae

AGL : acide gras libre ; AGPI : « acide gras polyinsaturé ; AGS : acide gras saturé ; ALA: acide α -linoléique ; CS : ceftriaxone sodium ; DHA : acide docosahexaénoïque ; EPA : acide eicosapentaénoïque ; HFD : « High-fat diet » ; LA : acide linoléique ; SDG : secoisolaricirésinol diglucoside

comparaison des études. Cette hétérogénéité entre les études pourrait expliquer les réponses différentes chez les animaux comme décrits ci-dessus. Les AGPI n-3 semblent être une stratégie nutritionnelle intéressante pour moduler de façon bénéfique le microbiote intestinal dans un contexte de pathologies inflammatoires chroniques associées à une dysbiose. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour déterminer les sources préférentielles ainsi que les doses pour optimiser l'effet des AGPI n-3 sur le microbiote intestinal.

2. AGPI n-3, maladie de Crohn et microbiote intestinal

Les propriétés anti-inflammatoires des AGPI n-3, mais aussi sur la modulation de la composition du microbiote intestinal pourraient être une stratégie préventive pour le management de la MC, principalement sur les phases de rémission et/ou sur la prévention de l'intensité des phases actives. Quelques études ont montré une diminution de l'activité de la maladie au niveau de la muqueuse intestinale et une amélioration des scores histologiques suivant une supplémentation en AGPI n-3 (Almallah et al., 1998, 2000). Les études cliniques ne rapportent aucun effet, ou des effets minimes des AGPI n-3 sur les rémissions de la MC (Ajabnoor et al., 2020; Feagan et al., 2008; Lorenz-Meyer et al., 1996). Il n'y a cependant aucun effet clair de l'impact des AGPI n-3 à ce jour sur la MC.

Aucune étude n'a montré l'impact d'une supplémentation en AGPI n-3 sur le microbiote chez des patients atteints de MC. Cependant, une supplémentation en AGPI n-3 tend à modifier le microbiote intestinal en contexte de pathologies inflammatoires chroniques, comme précédemment décrit dans un contexte d'obésité. En effet, plusieurs études ont montré des effets sur le microbiote de la supplémentation en parallèle d'un régime hyperlipidique (Caesar et al., 2015; Ghosh et al., 2013). Ces études montrent principalement une augmentation de l'abondance de *Lactobacillus* spp. et d'*Akkermansia muciniphila* (Bidu et al., 2018; Caesar et al., 2015). Enfin, il a été observé une augmentation de l'abondance de *Bifidobacterium* spp. (Patterson et al., 2014) et une diminution des *Enterobacteriaceae* dans plusieurs modèles murins (Ghosh et al., 2013). L'impact direct des AGPI n-3 sur la MC nécessite plus d'études dans le futur, que ce soit leur impact sur l'inflammation ou sur la dysbiose intestinale. Ils pourraient aussi exister un impact indirect via la synthèse de leurs SPMs et leurs fixations sur des récepteurs spécifiques encore non étudiés à ce jour.

**PROBLEMATIQUE
OBJECTIFS et HYPOTHESES**

I - PROBLEMATIQUE

Les pathologies inflammatoires chroniques, telles que l'obésité et la maladie de Crohn, ont vu leurs prévalences augmenter fortement ces dernières décennies dans les pays développés et les pays en voie de développement. Malgré un grand nombre de différences entre ces deux pathologies, elles ont tout de même plusieurs points communs physiopathologiques tels que l'augmentation de la quantité du tissu adipeux viscéral, connu pour être le tissu adipeux le plus néfaste, le développement d'une inflammation de bas grade mais aussi une dysbiose du microbiote intestinal. Les facteurs environnementaux jouent un rôle primordial dans le développement et l'évolution de ces deux pathologies. Aujourd'hui, il est reconnu que la prise en charge des pathologies chroniques, telles que l'obésité et la maladie de Crohn, passent aussi par des modifications du style de vie. La sédentarité, mais aussi le déséquilibre nutritionnel avec le régime occidental, riche en glucides et lipides et pauvres en fibres, sont deux facteurs clés conduisant à ces déséquilibres/altérations.

L'activité physique est depuis longtemps reconnue pour avoir un impact bénéfique sur la composition corporelle, l'équilibre glycémique, le profil lipidique, le statut inflammatoire et la balance pro/anti-oxydante mais aussi sur le bien-être et la qualité de vie. Parmi les différentes modalités d'exercices, l'entraînement intermittent de haute-intensité (HIIT) est aujourd'hui de plus en plus utilisé chez des sujets atteints de pathologies métaboliques. En effet, cette modalité s'avère être une stratégie efficace et sûre pour diminuer la masse grasse totale, abdominale et viscérale mais est aussi appréciée des patients. Depuis quelques années, les études montrent l'impact de l'activité physique seule sur la modulation du microbiote intestinal de manière positive en augmentant l'abondance de bactéries bénéfiques et en diminuant l'abondance de bactéries plus néfastes pour l'hôte. L'activité physique, en situation de pathologies inflammatoires chroniques, exerce un impact bénéfique pour la santé, mais qui pourrait être optimisé par un rééquilibrage nutritionnel quantitatif et qualitatif.

Le régime occidental est défini comme un régime hyperlipidique riche en AGPI n-6, en acides gras saturés et pauvre en fibres. Il a un fort impact sociétal depuis quelques décennies avec le développement industriel. L'adoption de ce régime est liée à l'augmentation de la prévalence des pathologies inflammatoires chroniques dans le monde dont l'obésité et la maladie de Crohn. Cependant, seule, la quantité des apports lipidiques ne peut expliquer les

effets néfastes du régime occidental, la qualité des lipides apportée est aussi à prendre en compte. En effet, les divers acides gras présents dans notre bol alimentaire possèdent des propriétés physiologiques différentes pour notre organisme et notre santé. Les AGPI n-3 sont des acides gras dits « essentiels » mais leur part dans l'alimentation a fortement diminué par rapport aux AGPI n-6, en parallèle de l'augmentation des produits industrialisés et ultra-transformés commercialisés. Les AGPI n-3 ont des propriétés anti-inflammatoires reconnues et bénéfiques pour lutter contre les pathologies inflammatoires chroniques. Les études montrent leurs effets bénéfiques sur l'inflammation, la balance pro/anti-oxydante mais aussi sur la variation du microbiote intestinal. Ils peuvent être apportés via le poisson gras, les noix, les graines de chia mais aussi les graines de lin. Les graines de lin sont riches en AGPI n-3 mais aussi en lignanes, dont le SDG, un phytoœstrogène. Outre les effets de AGPI n-3, les lignanes présentes dans la graine, en particulier le SDG, pourraient potentialiser ou avoir d'autres effets bénéfiques sur le métabolisme, mais aussi sur la composition et la fonctionnalité du microbiote intestinal.

Individuellement, l'activité physique et la graine de lin, riche en AGPI n-3 et en lignanes, apparaissent comme des stratégies intéressantes dans la prévention des pathologies inflammatoires chroniques. Les effets anti-inflammatoires communs de l'activité physique régulière et de la graine de lin, mais aussi leurs effets bénéfiques sur la balance pro/anti-oxydante, la composition et la fonction du microbiote intestinal, pourraient être optimisés de façon complémentaire, coopérative ou voire synergique, si ces deux approches étaient associées dans une même stratégie préventive en contexte de pathologies inflammatoires chroniques.

II - OBJECTIFS ET HYPOTHESES

L'ensemble des travaux de ma thèse avait pour objectif principal d'étudier l'influence de modalités d'exercice, associées à un apport en lin, riche en AGPI n-3, sur l'interaction « tissu adipeux – inflammation – microbiote intestinal » dans un contexte de pathologies inflammatoires chroniques, en utilisant des modèles murins mimant l'obésité et la maladie de Crohn. Le deuxième objectif était d'étudier les différences entre deux formes d'apport d'un même végétal, la graine de lin, afin de déterminer si la matrice de la graine de lin est indispensable aux effets bénéfiques, ou bien si les AGPI n-3 de l'huile de lin seuls sont suffisants pour conduire à des effets bénéfiques sur cette interaction « tissu adipeux – inflammation – microbiote intestinal ».

Mon travail de thèse s'est articulé autour de deux études fondamentales :

La première étude avait pour objectif d'étudier l'impact en prévention secondaire d'un programme d'entraînement de type HIIT associé ou non à une complémentation en huile de lin, riche en acide α -linoléique, sur l'interaction « tissu adipeux – inflammation – microbiote intestinal » à la suite d'une obésité induite chez le rat mâle Wistar.

Nous avons émis les hypothèses que :

1. Le programme HIIT et l'huile de lin, individuellement, préviendraient la prise de masse grasse due au régime hyperlipidique (HFD).
2. Le programme HIIT et l'huile de lin, séparément, amélioreraient l'équilibre glycémique et le profil lipidique ainsi que l'inflammation chronique de bas grade systémique et tissulaire causés par le régime HFD.
3. Le programme HIIT et l'huile de lin, individuellement, restaureraient la balance pro/anti-oxydante systémique et tissulaire altérée par l'induction de l'obésité par le HFD.
4. Le programme HIIT et l'huile de lin, séparément, moduleraient de façon spécifique le microbiote intestinal associé à la muqueuse. Le profil bactérien pourrait être corrélés aux améliorations du profil métabolique et de la composition corporelle.

5. La combinaison HIIT + huile de lin optimiserait tous ces effets bénéfiques obtenus individuellement sur l'interaction « tissu adipeux – inflammation – microbiote intestinal » altérée par le régime HFD.

La deuxième étude visait à déterminer l'effet préventif primaire d'une complémentation en lin sous deux formes différentes, graine extrudée TRADILIN® ou huile, en utilisant un modèle de souris transgéniques CEABAC10 mâles actifs challengées avec des *Escherichia coli* adhérents et invasifs pour reproduire les facteurs étiologiques de la maladie de Crohn.

Nous avons émis les hypothèses que :

1. La complémentation en lin dans un régime HFD, indépendamment de la forme d'apport, graine extrudée ou huile, associée à une activité physique spontanée (roue) préviendrait la prise de poids et de masse grasse totale et/ou viscérale des animaux comparativement aux animaux sous HFD sans complémentation.
2. La distance moyenne parcourue quotidiennement des animaux en activité physique spontanée (roue) serait corrélée à la prise alimentaire et inversement corrélée au poids, à la masse grasse totale et viscérale mais aussi à l'inflammation systémique et tissulaire.
3. Les AGPI n-3, indépendamment de la forme d'apport, préviendraient l'inflammation systémique et tissulaire contrairement aux animaux sous régime HFD sans complémentation en lin.
4. Les AGPI n-3, indépendamment de la forme d'apport, préviendraient l'inflammation intestinale induite par l'exposition aux bactéries AIEC LF82 dans ce modèle transgénique de souris CEABAC10 mimant la susceptibilité de la maladie de Crohn.
5. La complémentation en lin, indépendamment de la forme d'apport, graine extrudée ou huile, améliorerait l'intégrité et la fonction de barrière intestinale mais modulerait de façon spécifique et bénéfiquement le microbiote intestinal associé à la muqueuse.
6. La complémentation en graines de lin extrudées seulement, riche en AGPI n-3 mais aussi en fibres, lignanes et autres composés bioactifs, augmenterait l'abondance des bactéries avec des propriétés de fermentation, productrices d'acides gras à chaînes courtes, bénéfiques pour la santé de l'hôte.

TRAVAIL EXPERIMENTAL

METHODOLOGIE

Toutes les procédures animales ont été approuvées par le comité d'éthique local.

(CE2A-02, Auvergne, France)

LES MODELES MURINS D'OBESITE ET D'INFLAMMATION INTESTINALE

Le modèle « rat Wistar »

Le modèle de rat Wistar est une souche non consanguine albinos polyvalente utilisée dans toutes les disciplines de la recherche médicale et biologique (Laboratoire Charles River, France). Dans notre étude, ce modèle sera soumis à un régime hyperlipidique pendant 16 semaines afin d'induire une obésité. De plus, les rats Wistar sont caractérisés comme de bons modèles d'apprentissage, ce qui nous permet d'étudier un programme d'activité physique dans un but thérapeutique.

Le modèle « souris FVB/N transgénique CEABAC10 »

Le modèle de souris (fond génétique FVB/N) utilisé présente une surexpression du récepteur humain CEACAM6 (transgène CEABAC10 à l'état hétérozygote) au niveau du côlon favorisant la colonisation des souches pathobiontes AIEC isolées chez des patients (en particulier la souche de référence AIEC LF82). Il en résulte du développement d'une inflammation intestinale similaire à celle observée dans la maladie de Crohn. Ce modèle combine plusieurs facteurs étiologiques de la maladie de Crohn et permet d'apprécier l'efficacité des stratégies thérapeutiques dans ce contexte.

PROTOCOLE EXPERIMENTALDES ETUDES

Etude 1 : Impact d'un programme d'entraînement HIIT associé ou non à une complémentation en huile de lin en prévention secondaire dans un contexte d'obésité induite par régime hyperlipidique

Soixante rats mâles Wistar âgés de 8 semaines (Laboratoire Charles River, France)) ont été randomisés en 2 groupes pour la première phase de 16 semaines : LFD (régime standard, $n = 12$) et HFD (régime hyperlipidique, $n = 48$). Cette première phase a pour objectif d'induire une obésité chez les rats Wistar du groupe HFD. A la fin des 16 semaines d'induction, les animaux du groupe HFD, ont été randomisés en 4 groupes homogènes ($n = 12$) en fonction de leur poids et de leur masse grasse :

- 1) HFD (régime hyperlipidique, $n = 12$)

2) LO (régime hyperlipidique complétement en huile de lin, $n = 12$)

3) HIIT (régime hyperlipidique et programme d'entraînement intermittent de haut intensité, $n = 12$)

4) HIIT+LO (régime hyperlipidique complétement en huile de lin et programme d'entraînement intermittent de haut intensité, $n = 12$).

Le programme d'HIIT et/ou de complémentation en huile de lin a duré 12 semaines avant l'euthanasie des animaux (**Figure 29**). Les animaux ont été hébergés dans des cages individuelles dans une pièce à température contrôlée ($20 \pm 2^\circ\text{C}$) sous cycle inversé.

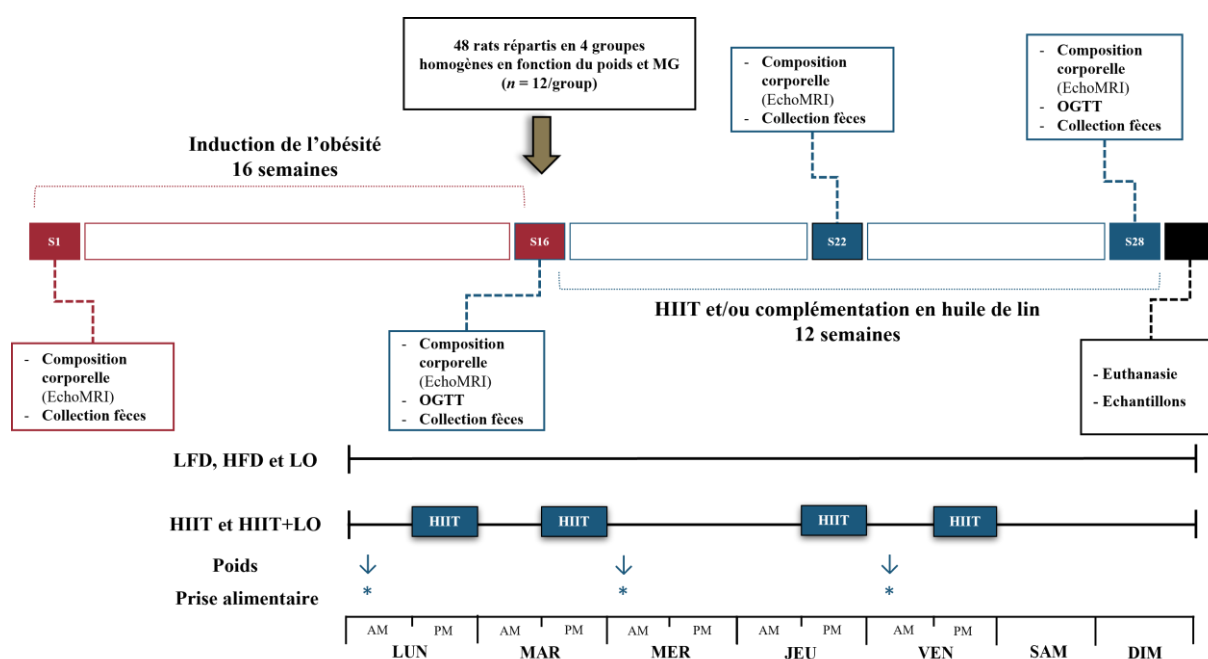


Figure 29 : Protocole expérimental de l'étude de prévention secondaire de l'obésité chez le rat Wistar. HFD : « High-fat diet » ; HIIT : « High-intensity interval training » ; LFD : « Low-fat diet » ; LO : « Linseed oil » ; OGTT : Test oral de tolérance au glucose

Etude 2 : Effet préventif d'un régime hyperlipidique complétement en lin (huile ou graines extrudées TRADILIN®) et d'une activité physique spontanée, suite à une exposition bactérienne par des *Escherichia coli* adhérents et invasifs chez des souris transgéniques CEABAC10 mimant la susceptibilité de la maladie de Crohn.

Les animaux proviennent de l'animalerie exempte d'organismes pathogènes (EOPS) de la faculté de médecine de Clermont-Ferrand. Le modèle transgénique CEABAC10 est obtenu après reproduction entre un mâle FVB/N CEABAC10 et des femelles FVB/N sauvages. Les

animaux sont sevrés et génotypés pour ne sélectionner que les mâles porteurs du transgène CEABAC10 à l'état hétérozygote. Les souris ont ensuite été randomisées en 3 groupes :

- 1) HFD (régime hyperlipidique et activité physique spontanée, $n = 16$)
- 2) LS-O (régime hyperlipidique complétement en huile de lin et activité physique spontanée, $n = 16$)
- 3) LS-E (régime hyperlipidique complétement en graine de lin extrudée et activité physique spontanée, $n = 16$)

Le nombre d'animaux dans les groupes HFD, LS-O et LS-E est volontairement plus important pour pouvoir analyser l'influence du volume et de l'intensité de la pratique de l'activité physique spontanée. Les animaux ont été hébergés dans des cages individuelles dans une pièce à température contrôlée ($20 \pm 2^\circ\text{C}$) sous cycle inversé durant 12 semaines (**Figure 30**). À la suite des 12 semaines, les souris ont été transférées dans des isolateurs stériles (conditions SPF) pour être infectées avec la souche AIEC LF82, isolée d'un patient atteint de MC (Darfeuille-Michaud et al., 1998). Trois jours avant l'exposition bactérienne, les souris ont été mises sous 1% de dextran sulfate sodium (DSS). Les souris ont été gavées avec $200 \mu\text{l}$ de PBS contenant 10^9 bactéries. A la suite cette exposition, le poids a été mesuré et les selles ont été collectées à jour 1 (J1), J3 et J6. Les souris ont été euthanasiées après 7 jours.

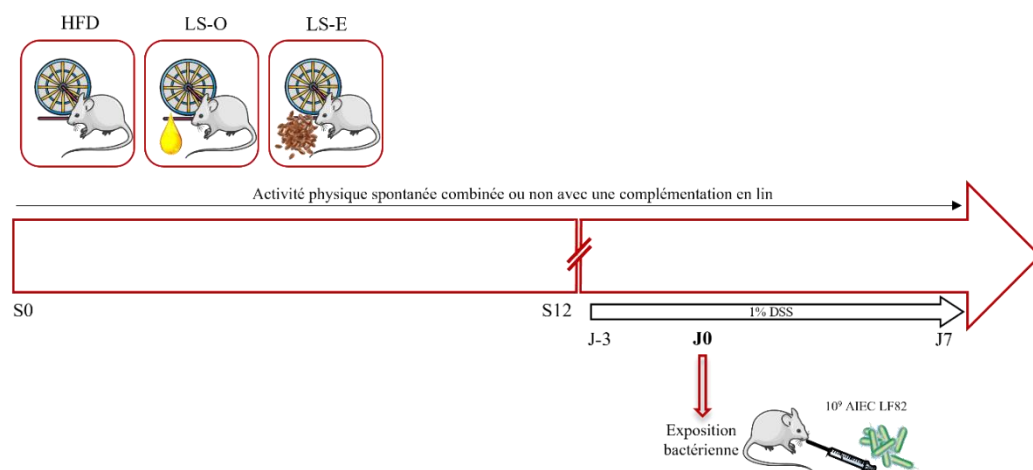


Figure 30 : Protocole expérimental de l'étude de prévention primaire de l'inflammation intestinale dans un modèle transgénique de souris mimant la maladie de Crohn. AIEC : *Escherichia coli* adhérents et invasifs ; DSS : Dextran sulfate sodium ; HFD : « High-fat diet » ; LS-E : Graine de lin extrudée ; LS-O : Huile de lin.

REGIMES ALIMENTAIRES

Lors des deux études, les animaux ont été nourris *ad libitum*.

Régimes pour les rats Wistar

Les rats ont été nourris avec un régime hyperlipidique *ad libitum* (478,4 kcal/100g), sous forme de farine. Les rats des groupes complémentés ont été nourris avec un régime hyperlipidique complémenté en huile de lin (478,4 kcal/100g) (**Figure 31**). Le ratio AGPI n-6/AGPI n-3 était de 29,43 pour le régime hyperlipidique et de 2.97 pour le régime complémenté en huile de lin.

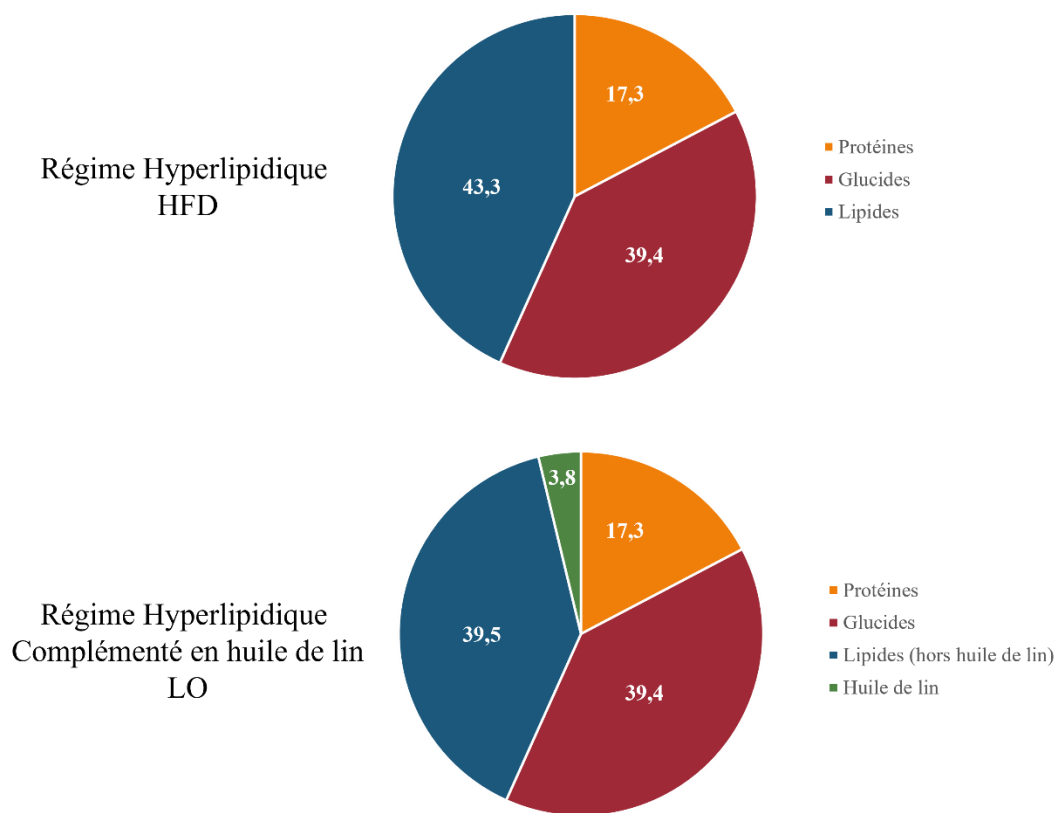


Figure 31 : Composition en macronutriments (% kcal) des régimes de l'étude chez le rat Wistar. Les chiffres représentent la part en kilocalories des apports nutritionnels.

Régimes pour les souris CEABAC10

Les souris ont été nourries avec un régime hyperlipidique *ad libitum* (468,4 kcal/100g), sous forme de farine. Les souris des groupes complémentés ont été nourries avec un régime hyperlipidique complémenté en huile (468,4 kcal/100g) de ou graine de lin extrudé (460,4

kcal/100g) (**Figure 32**). Le ratio AGPI n-6/AGPI n-3 était de 14.80 pour le régime hyperlipidique, 3,41 pour LS-O et 3,42 pour LS-E.

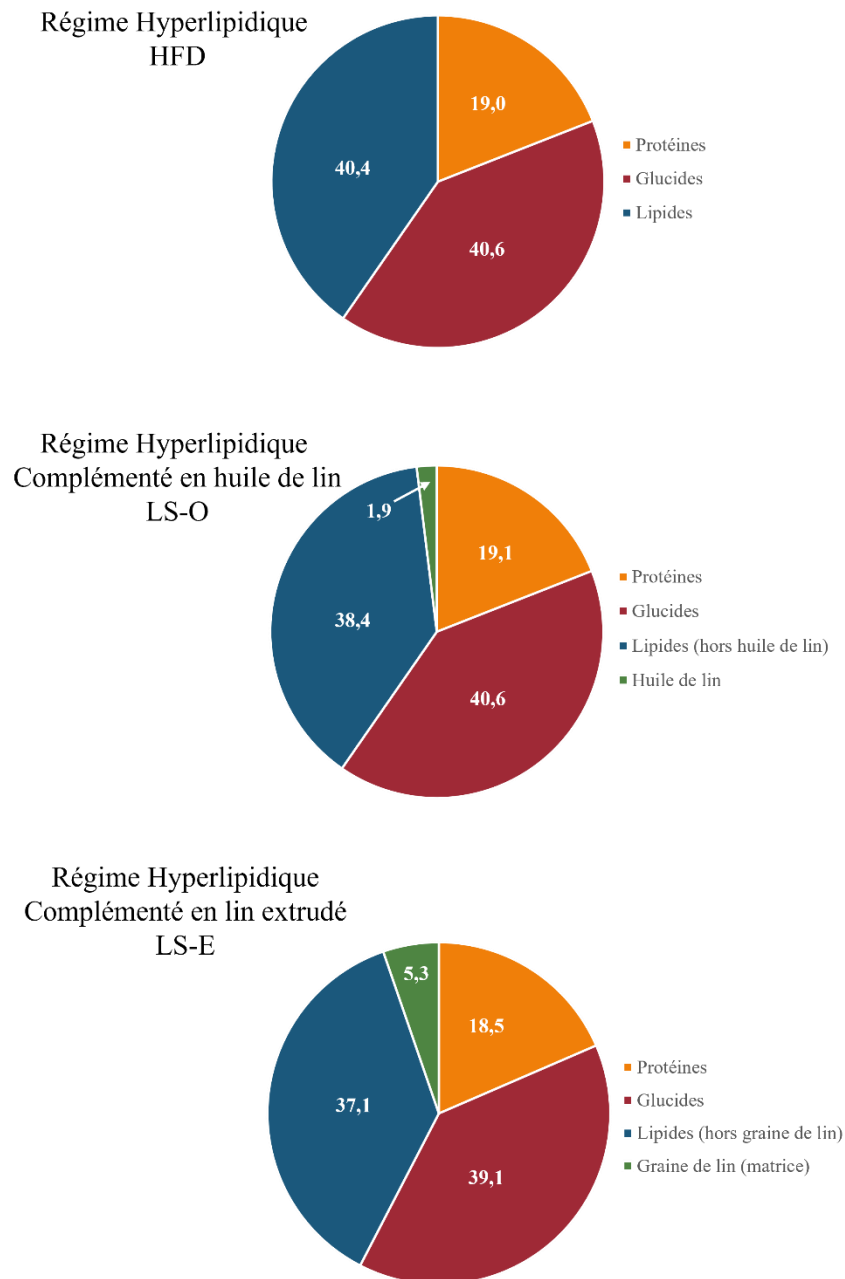


Figure 32 : Composition en macronutriments (% kcal) des régimes de l'étude chez la souris CEABAC10. Les chiffres représentent la part en kilocalories des apports nutritionnels.

La matrice de la graine de lin extrudée (TRADILIN®) a été prise en compte pour la préparation des régimes. Elle provient du produit Tradi-Méga, de la société Valorex® (Brevet n°FR1760984). En effet, la graine ne se compose pas uniquement de lipides, mais aussi de protéines et de glucides (**Figure 33**). La graine de lin extrudée se compose aussi de cendres,

fibres digestibles et non digestibles non prises en compte dans l'apport nutritionnel en termes de kilocalories mais pris en compte dans les travaux de la thèse pour leurs potentielles propriétés métaboliques.

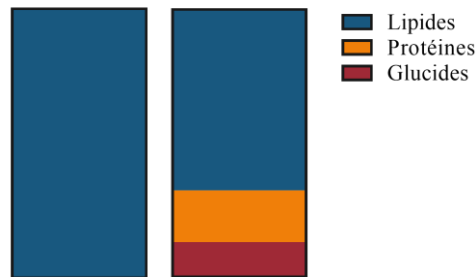


Figure 33 : Composition (% énergie / 100g) en macronutriments de l'huile de lin comparativement au produit Tradi-Méga (TRADILIN®, Valorex®, France) riche en graine de lin extrudée.

ACTIVITE PHYSIQUE

Etude prévention secondaire de l'obésité : rats Wistar

Le programme d'entraînement intermittent de haute intensité (HIIT) réalisé est le même que celui effectué dans l'étude de Maillard et collaborateurs (Maillard et al., 2019). En effet, dans cette étude, deux modalités d'exercices avaient été testées (MICT et HIIT) et le HIIT a montré des effets supérieurs sur la composition corporelle et l'inflammation. Nous avons donc décidé d'utiliser le même entraînement de type HIIT que celui réalisé dans cette étude et d'ajouter la variante nutritionnelle.

Les rats ont effectué leur entraînement sur tapis roulant motorisé (Matsport, France) non incliné (pente 0°), 4 fois par semaine pendant 12 semaines. Les deux groupes qui s'entraînaient commençaient par un échauffement de 5 min à 10 m.min⁻¹ puis enchaînaient 6 cycles de 3 min à 10 m.min⁻¹ et 4 min à 18 m.min⁻¹ pour un total de 42 min. Durant les séances, les animaux étaient surveillés et stimulés manuellement. Afin d'éviter les effets aigus de l'exercice sur le métabolisme, les entraînements ont été arrêtés 3 jours avant les euthanasies. Les rats non actifs ont été placés dans la salle d'entraînement pendant les séances afin de les exposer au même environnement que les groupes entraînés.

Etude prévention primaire d'inflammation intestinale : souris CEABAC10

Les animaux étaient répartis individuellement par cage et avaient à leur disposition des roues monitorées. Les roues étaient équipées d'un aimant et d'un capteur, qui étaient reliées aux Fi numériques (Digital input) d'une carte microcontrôleur (PIC18 4550 MICROCHIP) programmée spécifiquement pour cette utilisation et permettant de détecter chaque passage de l'aimant devant le capteur. Les informations étaient renvoyées à un ordinateur pour le traitement et le stockage via un programme spécifique écrit en langage G (LABVIEW National Instrument).

L'activité physique spontanée des souris était enregistrée en continue via le système vérifié toutes les 24h (sauf le week-end). L'analyse des données a été effectuée par le logiciel Matlab et nous a permis d'obtenir les distances parcourues en kilomètres.

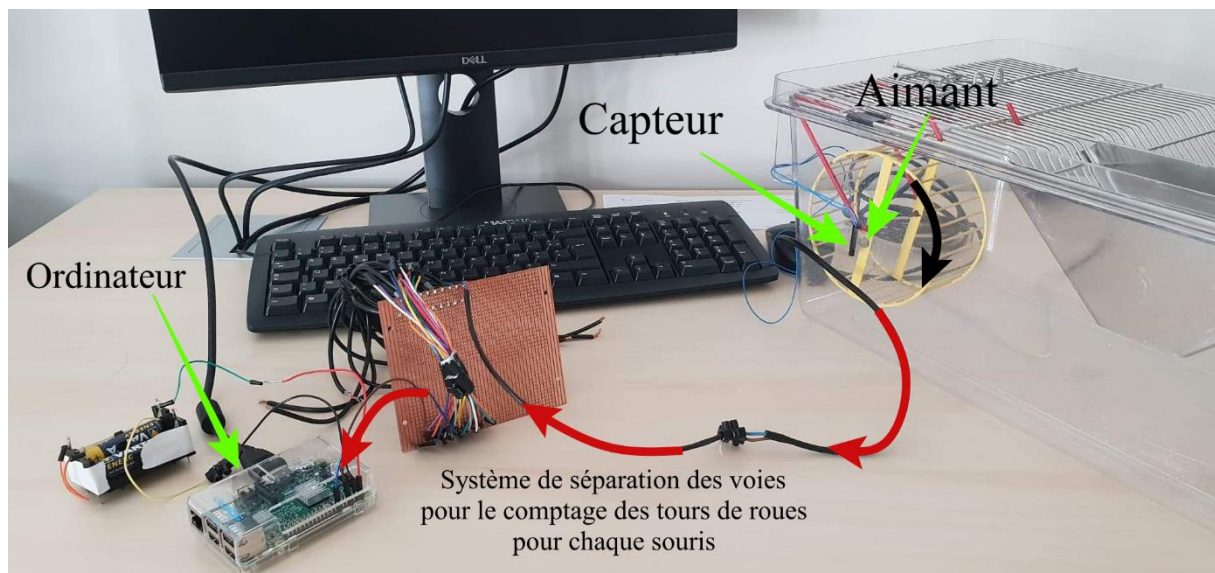


Figure 34 : Système de roue utilisé pour monitorer l'activité physique spontanée des souris CEABAC10 lors des 12 semaines d'intervention.

MESURES AU COURS DES PROTOCOLES

Mesure du poids et de la composition corporelle

Dans les deux études, les animaux ont été pesés trois fois par semaine à l'aide d'une balance de pesée pour rongeur. La répartition de la masse grasse et de la masse maigre des animaux a été déterminée par EchoMRI (Echo Medical Systems, Houston, TX, USA) aux semaines 0, 16, 22, 25 et 28 lors de l'étude 1 avec les rats Wistar et semaines 0, 6 et 12 pour l'étude 2 avec les

souris CEABAC10. Les différents tissus adipeux viscéraux (épididymal et mésentérique) ont été prélevés et pesés lors des euthanasies.

Test de tolérance au glucose (OGTT)

Etude prévention secondaire de l'obésité : rats Wistar

Après une nuit de mise à jeun des animaux (accès à l'eau autorisée), les rats ont été gavés oralement avec une solution de D-glucose (Sigma Aldrich) diluée dans le l'eau et administrée à chaque rat à une concentration de 4 g/kg de la masse maigre.

Des prélèvements sanguins ont été effectués au niveau de la queue des animaux aux temps 0, 15, 30, 60, 90 et 120 minutes après gavage pour déterminer la glycémie via un glucomètre (Accu-check Performa, Roche Diagnostic, Basel, Suisse). A partir des glycémies obtenues au cours du temps, l'air sous la courbe (AUC) a été calculé par la méthode trapézoïdale après soustraction de la glycémie à jeun.

Du sang a été prélevé en plus à T0, dans des tubes saturés avec de l'EDTA pour collecter du plasma. L'insuline plasmatique a jeun a été dosée par test ELISA (ALPCO, Salem, NH, USA).

Etude prévention primaire de l'inflammation intestinale : souris CEABAC10

Les souris ont été mises à jeun à 8h du matin, avec accès à l'eau, puis ont été gavées oralement 6h après avec une solution de D-glucose (Sigma Aldrich) diluée dans le l'eau et administrée à chaque souris à une concentration de 1,1 g/kg de la masse maigre.

Des prélèvements sanguins ont été effectués au niveau de la queue des animaux aux temps 0, 15, 30, 60, 90 et 120 minutes après gavage pour déterminer la glycémie via un glucomètre (Accu-check Performa, Roche Diagnostic, Basel, Suisse). A partir des glycémies obtenues au cours du temps, l'air sous la courbe (AUC) a été calculé par la méthode trapézoïdale après soustraction de la glycémie à jeun.

EUTHANASIE DES ANIMAUX

Etude de prévention secondaire : Rats Wistar

Après 12 semaines d'entraînements, les rats ont été endormis sous isoflurane à 4% puis 2% pour le maintien de l'endormissement, puis une ponction intra-aortique a été réalisée avant dislocation cervicale. Plusieurs tissus ont été prélevés comme le sang (plasma, sérum et

érythrocytes), le foie, les muscles (*gastrocnemius*, *soleus*, *tibialis anterior* et *extensor digitorum longus*), le côlon et les tissus adipeux (sous-cutané, mésentérique, épидидymal et brun).

Une partie des aliquots a été congelée directement dans de l'azote liquide et une autre partie des prélèvements a été utilisée pour l'histologie et incubations pendant 24h à 37°C et 5 % de CO₂, dans un milieu de culture « Dulbecco's Modified Eagle Medium » (DMEM) contenant des antibiotiques (50mg/ml de gentamicine) pour permettre le relargage des cytokines dans le surnageant.

Etude de prévention primaire : souris CEABAC10

Sept jours après leur exposition aux bactéries AIEC LF82, les souris ont été euthanasiées par dislocation cervicale. Le sang (plasma), le foie, l'iléon, le côlon, le muscle *gastrocnemius* et les tissus adipeux (sous-cutané, mésentérique et épидидymal) ont été prélevés.

Une partie des aliquots a été congelée directement dans de l'azote liquide et une autre partie des prélèvements a été utilisée pour incubations pendant 24h à 37°C et 5 % de CO₂, dans un milieu de culture « Dulbecco's Modified Eagle Medium » (DMEM) contenant des antibiotiques (50mg/ml de gentamicine) pour permettre le relargage des cytokines dans le surnageant.

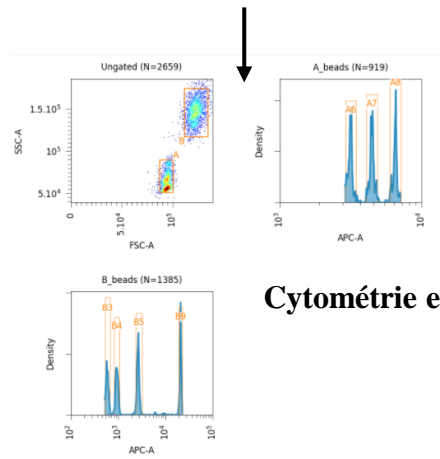
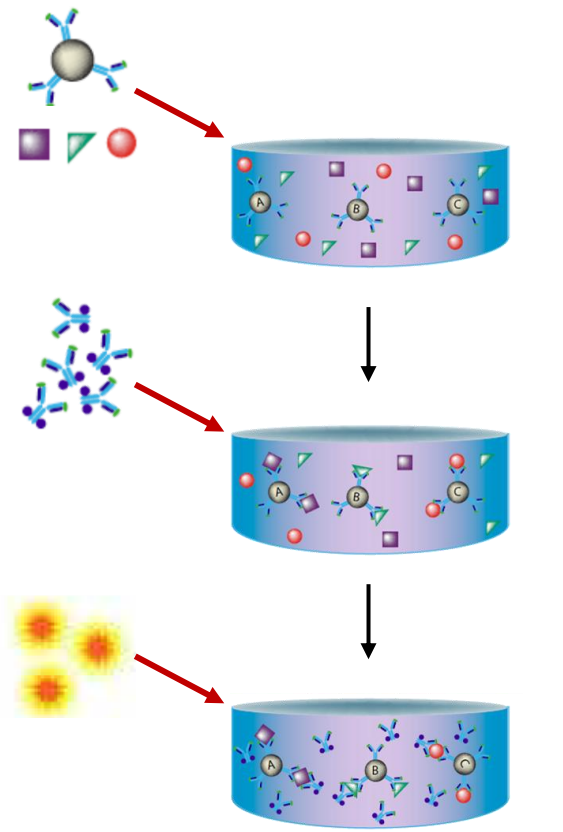
DOSAGES SYSTEMIQUES ET TISSULAIRES

Dosages systémiques

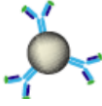

Dosages réalisés dans l'étude de prévention secondaire de l'obésité : rats Wistar

Le sang a été recueilli par ponction intra-aortique, sous anesthésie générale, avant euthanasie des animaux dans des tubes saturés avec de l'EDTA pour obtenir du plasma. Les triglycérides plasmatiques ont été dosés via un kit commercial (Max Discovery, Austin, USA).

De plus, dans ce modèle d'inflammation, les dosages de la myéloperoxydase (MPO) (R&D systems) et du « lipopolysaccharide binding protein » (LBP) (Hycult Biotech, Netherland) ont été réalisés au niveau plasmatique.



Cytométrie en flux

 Billes avec anticorps de capture
 Cytokines d'un échantillon



 Anticorps de détection biotinyllé
 Streptavidine-phycoérythrine (SA-PE)

Figure 35 : Principe du LEGENDplex®. LEGENDplex™ est un kit de dosage utilisant des billes associées à un fluorochrome pour utilisation par un cytomètres en flux. Les dosages LEGENDplex™ sont des dosages utilisant le même principe de dosages immunologiques sandwich. Chaque ensemble de billes est conjugué à un anticorps spécifique sur sa surface et sert de billes de capture pour cet analyte particulier. Lorsqu'un panel sélectionné de billes de capture est mélangé et incubé avec un échantillon contenant des analytes cibles spécifiques aux anticorps de capture, chaque analyte se lie à ses billes de capture spécifiques. Après le lavage, un cocktail d'anticorps de détection biotinyllé est ajouté et chaque anticorps de détection dans le cocktail se lie à son analyte spécifique lié aux billes de capture, formant ainsi des sandwichs billes de capture-analyte-anticorps de détection. La streptavidine-phycoérythrine (SA-PE) est ensuite ajoutée, et se lie aux anticorps de détection biotinyllés, fournissant des intensités de signaux fluorescents proportionnelles à la quantité d'analytes liés.

Dosages réalisés dans les deux études : rats Wistar et souris CEABAC10

Dans ce modèle, l'inflammation systémique a été évaluée par la quantification du **lipopolysaccharide (LPS) plasmatique actif**. Pour réaliser ce dosage, le plasma a été recueilli au moment du sacrifice comme décrit précédemment. Le LPS actif a été évalué en utilisant des cellules rapportrices HEKBlue-mTLR4 (Invivogen, San Diego, CA). Le plasma des rats a été dilué au 1/1000^{ème} et celui des souris au 1/10^{ème}. Le LPS (Sigma, St. Louis, MO) a été utilisé comme contrôle positif afin de réaliser une gamme. La plaque a été incubée pendant 24 heures à 37°C dans 5% de CO₂ puis l'activité de la phosphatase alcaline a été mesurée à 620 nm.

Un panel de cytokines a été dosé via le kit LEGENDplex™ qui est un kit de dosage utilisant des billes associées à un fluorochrome pour utilisation par un cytomètres en flux (**Figure 35**). Les dosages LEGENDplex™ sont des dosages utilisant le même principe de dosages immunologiques sandwich. Le panel permet la quantification jusqu'à 13 cytokines simultanément. Ce panel de dosage apporte une sensibilité de détection supérieure et un intervalle plus large que la méthode de dosage par ELISA. Les billes sont différenciées par taille et par l'intensité de la fluorescence interne. Chaque ensemble de billes est conjugué à un anticorps spécifique sur sa surface et sert de billes de capture pour cet analyte particulier. Lorsqu'un panel sélectionné de billes de capture est mélangé et incubé avec un échantillon contenant des analytes cibles spécifiques aux anticorps de capture, chaque analyte se lie à ses billes de capture spécifiques. Après le lavage, un cocktail d'anticorps de détection biotinylé est ajouté et chaque anticorps de détection dans le cocktail se lie à son analyte spécifique lié aux billes de capture, formant ainsi des sandwichs billes de capture-analyte-anticorps de détection. La streptavidine-phycoérythrine (SA-PE) est ensuite ajoutée, et se lie aux anticorps de détection biotinylés, fournissant des intensités de signaux fluorescents proportionnelles à la quantité d'analytes liés. Les échantillons purs de plasma de rats et de souris ont été dosés pour les cytokines suivantes : TNF- α , IL-6, IL-1 β , MCP-1 et IL-17A. Pour les échantillons de rats, KC et IL-12p70 ont été dosés en plus du panel et IL-10 pour les échantillons de souris.

Dosages tissulaires

Lors du sacrifice, des prélèvements de tissu adipeux sous-cutané, épидидymal et mésentérique ont été pesés et disposés dans 1 ml de milieu (étude 1) ou 500 μ l (étude 2) « Dulbecco's Modified Eagle Medium » (DMEM) contenant des antibiotiques (50mg/ml de gentamicine) et ont été incubés 24h à 37°C, 5 % de CO₂ pour le relargage des cytokines dans

le surnageant. Les cytokines sécrétées (IL-6, KC, IL-10, IL-1 β) par les tissus dans les surnageants ont ensuite été dosées à l'aide de kits ELISA (R&D systems).

Dosage de lipocaline-2 fécale réalisé seulement dans l'étude prévention primaire de l'inflammation intestinale : souris CEABAC10

Les fèces ont été collectées au jour 1 (J1), J3 et J6 post-exposition aux AIEC LF82 chez les souris. Les échantillons ont été pesés puis disruptés dans 500 μ L tampon phosphate salin (PBS). La lipocaline-2, a ensuite été quantifiée dans ces échantillons par méthode ELISA (Biotechne, Minneapolis, MN, USA). En effet, la lipocaline-2 fécale par ELISA fonctionne comme un biomarqueur non invasif, sensible, dynamique, stable et rentable pour surveiller l'inflammation intestinale chez la souris (Chassaing et al., 2012).

QUANTIFICATION DES PROTEINES

Extraction et dosage des protéines

Les tissus adipeux (sous-cutané, mésentérique et épидидymal) et le côlon ont été broyés dans 500 μ l un tampon d'extraction (Tris 25mM, EDTA 1mM, EGTA 5mM, MgCl₂ 0.1mM, Glycérol 10%, NaCl 150mM, Nonidet P-40 1%, SDS 1%) supplémenté extemporanément avec un cocktail inhibiteur de protéase (40 μ L/mL), Sodium Orthovanadate (1mM), PMSF (1mM) et N-Ethylmaleimide (5nM). Les échantillons sont ensuite dosés (DC protein assay, Bio-Rad, USA) pour ajuster la quantité de protéines souhaitée pour les Western blot.

Western blot

Les protéines ont été séparées sur des gels 4-15% (Mini-Protean TGX Stain Free Protein Gels, Bio-Rad, Hercules, CA, USA). Les échantillons, au préalable préparé dans la quantité voulue avec un tampon de charge, sont dénaturés à 95°C pendant 5 min. Les échantillons sont déposés sur le gel avant migration (300V). Les protéines sont ensuite transférées sur une membrane en polyfluorure de vinylidène (PVDF) (Bio-Rad). Les membranes sont ensuite bloquées avec 5 % de BSA dans du TBST (ph 8 Tris Buffer Saline/0,05% Tween-20) pendant 1h à température ambiante. Les membranes sont incubées pendant la nuit avec l'anticorps primaire d'intérêt, à 4°C sous agitation. Après 3 rinçages au TBST, les membranes sont incubées pendant 1h avec l'anticorps secondaire à température ambiante. Les réactifs de révélation (Clarity Western ECL Substrate, Bio-Rad, Hercules, CA, USA), sont ajoutés afin

d'enregistrer les bandes de la protéine d'intérêt sur la membrane. Pour les deux études, il a été décidé de normaliser les données obtenues par les protéines totales déposées sur le gel en utilisant donc le système Stain-Free Blot. L'intensité des bandes a été analysé avec le logiciel Image Lab (Bio-Rad).

Pour l'étude de prévention secondaire de l'obésité sur le rat Wistar, nous avons quantifié les protéines ZO-1 (1/500^{ème}), occludine (1/500^{ème}) et GPR120 (1/500^{ème}) dans le côlon. De plus, GPR120 a été quantifié dans le tissu adipeux mésentérique. Pour l'étude de prévention primaire de l'inflammation intestinale chez les souris CEABAC10, ZO-1 et occludine ont été quantifiés dans le côlon aux mêmes dilutions que pour l'étude sur le rat.

ANALYSE DE L'EXPRESSION DES GENES

Cette analyse ne concerne que l'étude de prévention secondaire chez le rat Wistar

Extraction des ARN totaux

Les ARN totaux de côlon ont été extraits via le kit RNeasy Mini kit (Qiagen) puis dosés par spectrophotométrie (NanoDrope Lite).

Les ARN totaux de foie n'ont pas pu être extraits de la même façon que le côlon, car le mélange réactionnel colmatait la colonne d'extraction. Il a donc été décidé de les extraire avec du TRIzol. Les échantillons sont broyés dans une solution de TRIzol (environ 40 mg pour 1 mL de Trizol) avec un ultra-turax. Le TRIzol, essentiellement composé de phénol, est un excellent agent dénaturant des protéines et permet de séparer efficacement les protéines et les acides nucléiques. Le dosage des échantillons est ensuite réalisé par spectrophotométrie (NanoDrop Lite).

RT-qPCR

À la suite de l'extraction, les ARN messagers sont transcrits en cDNA avant de réaliser la qPCR. Cette étape est catalysée par la transcriptase inverse (Sensifast cDNA synthesis kit, Meridian Bioscience, Memphis, TN, USA). Après préparation, les échantillons sont placés dans un thermocycleur sous le cycle suivant : 25°C pendant 10 min, 42°C pendant 15 min, 85°C pendant 5 min. Les échantillons sont ensuite stockés à -20°C avant utilisation.

Le cycle de qPCR, utilisé pour les échantillons de côlon pour quantifier l'expression de *Tnf-α* et *Il-6*, était le suivant : 95°C pendant 30 secondes, 35 cycles à [95°C – 5 secondes, 60°C - 30 secondes], puis à nouveau 60°C pendant 5 secondes et pour finir la courbe de fusion (« melting curve ») avec la température d'hybridation des amorces 60- 95°C. L'ARN 18S a été utilisée comme contrôle interne pour la quantification de l'expression des gènes. Le « fold-change » a été calculé de la façon suivante :

$$\circ \quad 2^{-\Delta Ct} = \Delta Ct \text{ gène cible} - \Delta Ct \text{ 18S}$$

Tableau 9 : Séquences des amorces utilisées

	Forward Primer (5'-3')	Reverse Primer (5'-3')
<i>Tnf-α</i>	GATCGGTCCCAACAAGGAGG	TTTGCTACGACGTGGGCTAC
<i>Il-6</i>	ACAAGTCCGGAGAGGAGACT	TTCTGACAGTGCATCATCGC

Les échantillons de foie ont été utilisé pour quantifier l'expression du gène *Fads2*, une enzyme de conversion des AGPI n-6 et AGPI n-3. La q-PCR a été réalisée avec la chimie TaqMan, qui utilise une sonde spécifique oligonucléotidique marquée par deux fluorophores dont l'un est quenché par l'autre appelé « Reporter ». Le cycle utilisé était le suivant : 50°C pendant 2 min, 95°C pendant 5 min et 40 cycles à [95°C pendant 10 sec et 60°C pendant 1 min] (Pédrono et al., 2010). Le « fold-change » a été calculé de la façon suivante :

$$\circ \quad 2^{-\Delta Ct} = \Delta Ct \text{ gène cible} - \Delta Ct \text{ 18S}$$

Tableau 10 : Séquences des amorces et sonde utilisées pour *Fads2*

	Forward Primer (5'-3')	Reverse Primer (5'-3')	Sonde 5'-FAM/TAMRA-3'
<i>Fads2</i>	TCCACAAGGACCCCGACATA	TTGTAGGGCAGATATTCAGCTTCTT	TTGGAGAGTGGCAGCCCCTCGAGTA

ANALYSE DE LA COMPOSITION DU MICROBIOTE INTESTINAL ET DE SES METABOLITES

Extraction d'ADN et séquençage Illumina MiSeq

L'ADN des échantillons de côlon ont été extraits à partir du kit « Nucleospin Tissue » (Macherey-Nagel) puis ont été dosés par fluorimétrie (Qubit® dsDNA, Invitrogen, Thermo-

Fischer). La qualité de l'ADN a été évaluée en déterminant les ratios DO 260/280 et 260/230 nm via un nanodrop. Les échantillons ont également été déposés sur gel d'agarose 1% pour vérifier l'extraction. La région V4 du gène de l'ARNr 16S a été amplifiée par PCR à partir de chaque échantillon à l'aide d'amorces sens et anti-sens conçues avec le schéma de correction d'erreur de Golay et utilisées pour marquer les produits PCR d'individus.

La séquence de l'amorce directe composite 515F était : 5'-*AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACGCTXXXXXXXXXXXXTATGGTAATTGTGTGYCAGCMGCCGCGGTAA*-3'. La séquence en italique représente l'adaptateur 50 Illumina, la séquence de 12 X est le code-barres de Golay, la séquence en gras est le tampon d'amorce, le nucléotide en italique et en gras est le lieu d'amorce et la séquence soulignée est la séquence bactérienne conservée. La séquence de l'amorce inverse 806R était 5'-*CAAGCAGAAGACGGCATAACGAGATAGTCAGCCAGCCGGACTACNVGGGTWTCTAA*T-3'. La séquence en italique est la séquence complément inverse 3' de l'adaptateur Illumina, la séquence en gras est le tampon d'amorce, les nucléotides en italique et en gras sont le lieu d'amorce et la séquence soulignée est la séquence bactérienne conservée. Les mélanges PCR comprenaient le mélange PCR Hot Master (Quantabio, Beverly, MA, États-Unis), 0,2 M de chaque amorce et 10 à 100 ng de matrice. Les conditions de réaction étaient de 3 min à 95 °C, suivies de 30 cycles de 45 s à 95 °C, 60 s à 50 °C et 90 s à 72 °C sur un thermocycleur Bio-Rad. Les produits PCR ont été purifiés avec des billes de purification magnétique Ampure (Agencourt, Brea, CA, USA) et visualisés par gel d'électrophorèse. Les produits ont ensuite été quantifiés (spectrophotomètre à fluorescence BIOTEK) à l'aide du dosage Quant-iT PicoGreen dsDNA. Un pool d'ADN maître a été généré à partir des produits purifiés mélangés dans des rapports équimolaires. Les produits regroupés ont été quantifiés à l'aide du test Quant-iT PicoGreen dsDNA puis séquencés à l'aide d'un séquenceur Illumina MiSeq (lectures appariées, 2x250 pb) à l'Université Cornell, Ithaca. Les lectures directes et inverses d'Illumina ont été jointes à l'aide de la méthode fastq-join, et les séquences ont été démultiplexées et leur qualité filtrée à l'aide du logiciel Quantitative Insights Into Microbial Ecology 2 (QIIME, version 2, États-Unis). Les paramètres par défaut de QIIME ont été utilisés pour le filtrage de qualité : les lectures tronquées à la première base de faible qualité ont été exclues si (1) il y avait plus de trois appels de base de faible qualité consécutifs ; (2) moins de 75 % de la longueur de lecture a été faite d'appels de base consécutifs de haute qualité ; (3) au moins une base non appelée était présente ; (4) plus de 1,5 erreurs étaient présentes dans le code-barres ; (5) toute qualité

Phred était inférieure à 20 ; ou (6) la longueur était inférieure à 75 bases. Les séquences ont été attribuées à des unités taxonomiques opérationnelles (OTU) à l'aide de l'algorithme UCLUST avec un seuil de 97 % pour l'identité par paire (avec la création de nouveaux clusters avec des séquences qui ne correspondaient pas aux séquences de référence) et classées taxonomiquement à l'aide de la référence Greengenes base de données 13_8. Une seule séquence représentative pour chaque OTU a été alignée et un arbre phylogénétique a été construit à l'aide de FastTree. L'arbre phylogénétique a été utilisé pour calculer les distances UniFrac non pondérées entre les échantillons, et la méthode de raréfaction pour comparer les abondances d'OTU entre les échantillons. Des parcelles d'analyse des coordonnées principales (PCoA) ont été utilisées pour évaluer la variation entre les groupes (diversité β).

Quantification par Chromatographie en phase gazeuse des acides gras à chaînes courtes

Les échantillons fécaux pesés ont été broyés avec de l'eau Milli-Q® (500 μ l pour 100 mg), incubés à 4 C pendant 2 h et centrifugés à 12 000 g à 4°C pendant 15 min. Les surnageants ont été pesés et une solution d'acide phosphotungstique saturée a été ajoutée (1 g pour 100 μ l). Après une nuit d'incubation à 4°C, les échantillons ont été à nouveau centrifugés et la concentration en AGCC (acétate, butyrate et propionate) a été déterminée par chromatographie en phase gazeuse (Agilent Technologies™ 6850, Santa Clara, CA, USA) en utilisant des colonnes DB-FFAP (30 m \times 0,25 mm \times 0,25 μ m). La température de l'entrée était de 250°C et le volume d'injection était de 1 μ l. Le programme de température était le suivant : température initiale du four : 100°C, montée à 250°C (10°C.min⁻¹), et maintenue pendant 5 min. Le gaz porteur était de l'hélium à un débit constant de 0,7 ml.min⁻¹. Les échantillons ont été importés dans la colonne en utilisant le mode fractionné à un rapport de 10 : 1. La détection a été effectuée avec le détecteur à ionisation de flamme.

STATISTIQUES

Les tests statistiques seront détaillés dans chaque étude compte tenu de la spécificité des tests réalisés.

ETUDE 1

**Impact d'un programme d'entraînement de type HIIT associé à
une complémentation en huile de lin, riche en acide α -linoléinique,
sur l'interaction « tissu adipeux – inflammation – microbiote »
suite à une obésité induite chez le rat Wistar mâle**

I - INTRODUCTION

L'obésité est caractérisée par une accumulation excessive du tissu adipeux, et particulièrement le tissu adipeux viscéral. Le tissu adipeux viscéral libère des facteurs pro-inflammatoires conduisant à une inflammation chronique de bas grade, une augmentation du stress oxydant, une résistance à l'insuline mais aussi une dysbiose du microbiote intestinal. La prise en charge de l'obésité est aujourd'hui surtout tournée vers des stratégies hygiéno-diététiques, telles que l'activité physique et les habitudes alimentaires. L'entraînement en endurance est connu comme stratégie efficace contre l'obésité et le surpoids. Une des modalités d'entraînement en endurance est l'entraînement intermittent de haute intensité (HIIT). Les effets de ces derniers sont de plus en plus étudiés en situation pathologiques, tel que l'obésité. Le HIIT est une stratégie dite « time-efficient » et sûre pour réduire la masse grasse, et particulièrement la masse grasse viscérale mais aussi l'inflammation et le stress oxydant. Cependant, une intervention nutritionnelle en parallèle d'un entraînement de type HIIT pourrait améliorer ses effets. Il a été montré que les AGPI n-3, provenant de différentes sources, avaient des propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes et pouvaient aussi moduler de façon positive le microbiote intestinal. Cependant, certaines études ne montrent aucun effet des AGPI n-3 sur la dysbiose. Une association des AGPI n-3 associé avec un programme de HIIT pourrait améliorer leurs effets bénéfiques sur l'inflammation et la dysbiose du microbiote intestinal.

L'objectif de cette étude était d'évaluer les effets de 12 semaines d'un entraînement de type HIIT et/ou d'une complémentation en huile de lin (LO), riche en acide α -linoléique, sur la composition corporelle, le profil métabolique, incluant l'inflammation et la balance pro/anti-oxydante, mais aussi le microbiote intestinal associé à la muqueuse sur un modèle de rats Wistar rendus obèses. Dans la première publication, nous avons montré que le HIIT avait un effet majeur sur la composition corporelle ainsi que sur la variation du microbiote intestinal. Cependant, l'association HIIT et LO a montré une augmentation de la conversion du DHA dans les érythrocytes et une augmentation de l'abondance au niveau de la muqueuse intestinale du genre bactérien *Oscillospira*, producteur de butyrate, donc potentiellement bénéfique pour la santé. De plus, dans la deuxième publication, centrée sur la balance pro/anti-oxydante, HIIT et LO ont montré des effets bénéfiques séparément mais leur association a montré un effet synergique sur l'une des enzymes anti-oxydante majeure, la superoxyde dismutase, dans le tissu adipeux sous-cutané.

PUBLICATION N°1

Article

High-Intensity Interval Training and α -Linolenic Acid Supplementation Improve DHA Conversion and Increase the Abundance of Gut Mucosa-Associated *Oscillospira* Bacteria

Claire Plissonneau^{1,2}, Frederic Capel³ , Benoit Chassaing⁴, Marine Dupuit¹, Florie Maillard¹, Ivan Wawrzyniak⁵ , Lydie Combaret³ , Frederic Dutheil⁶, Monique Etienne¹, Guillaume Mairesse⁷, Guillaume Chesneau⁷, Nicolas Barnich^{2,†}  and Nathalie Boisseau^{1,*,†} 



Citation: Plissonneau, C.; Capel, F.; Chassaing, B.; Dupuit, M.; Maillard, F.; Wawrzyniak, I.; Combaret, L.; Dutheil, F.; Etienne, M.; Mairesse, G.; et al. High-Intensity Interval Training and α -Linolenic Acid Supplementation Improve DHA Conversion and Increase the Abundance of Gut

Mucosa-Associated *Oscillospira* Bacteria. *Nutrients* **2021**, *13*, 788. <https://doi.org/10.3390/nu13030788>

Academic Editor: Juan Del Coso

Received: 10 January 2021

Accepted: 23 February 2021

Published: 27 February 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

- ¹ Laboratoire des Adaptations Métaboliques à l'Exercice en conditions Physiologiques et Pathologiques (AME2P), Université Clermont Auvergne, CRNH Auvergne, 63000 Clermont-Ferrand, France; claire.plissonneau@uca.fr (C.P.); marine.dupuit@uca.fr (M.D.); florie.maillard@uca.fr (F.M.); monique.etienne@uca.fr (M.E.)
 - ² M2iSH, UMR 1071 Inserm/Université d'Auvergne; USC-INRAE 2018, Microbes, Intestin, Inflammation et Susceptibilité de l'Hôte (M2iSH), Université Clermont Auvergne, CRNH Auvergne, 63000 Clermont-Ferrand, France; nicolas.barnich@uca.fr
 - ³ INRAE, UNH, Unité de Nutrition Humaine, CRNH Auvergne, Université Clermont Auvergne, 63000 Clermont-Ferrand, France; frederic.capel@inrae.fr (F.C.); lydie.combaret@inrae.fr (L.C.)
 - ⁴ Inserm U1016, Team "Mucosal Microbiota in Chronic Inflammatory Diseases", CNRS UMR 8104, Université de Paris, 75014 Paris, France; benoit.chassaing@inserm.fr
 - ⁵ LMGE, CNRS, Laboratoire Microorganismes: Génome et Environnement, Université Clermont Auvergne, 63000 Clermont-Ferrand, France; ivan.wawrzyniak@uca.fr
 - ⁶ CNRS, LaPSCo, Physiological and Psychosocial Stress, University Hospital of Clermont-Ferrand, CHU Clermont-Ferrand, WittyFit, 63000 Clermont-Ferrand, France; frederic.dutheil@uca.fr
 - ⁷ Valorex, La Messayais, 35210 Combourtille, France; g.mairesse@valorex.com (G.M.); g.chesneau@valorex.com (G.C.)
- * Correspondence: nathalie.boisseau@uca.fr; Tel.: +33-4-7340-5519
† These authors contributed equally to this work.

Abstract: Obesity, a major public health problem, is the consequence of an excess of body fat and biological alterations in the adipose tissue. Our aim was to determine whether high-intensity interval training (HIIT) and/or α -linolenic acid supplementation (to equilibrate the n-6/n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) ratio) might prevent obesity disorders, particularly by modulating the mucosa-associated microbiota. Wistar rats received a low fat diet (LFD; control) or high fat diet (HFD) for 16 weeks to induce obesity. Then, animals in the HFD group were divided in four groups: HFD (control), HFD + linseed oil (LO), HFD + HIIT, HFD + HIIT + LO. In the HIIT groups, rats ran on a treadmill, 4 days.week⁻¹. Erythrocyte n-3 PUFA content, body composition, inflammation, and intestinal mucosa-associated microbiota composition were assessed after 12 weeks. LO supplementation enhanced α -linolenic acid (ALA) to docosahexaenoic acid (DHA) conversion in erythrocytes, and HIIT potentiated this conversion. Compared with HFD, HIIT limited weight gain, fat mass accumulation, and adipocyte size, whereas LO reduced systemic inflammation. HIIT had the main effect on gut microbiota β -diversity, but the HIIT + LO association significantly increased *Oscillospira* relative abundance. In our conditions, HIIT had a major effect on body fat mass, whereas HIIT + LO improved ALA conversion to DHA and increased the abundance of *Oscillospira* bacteria in the microbiota.

Keywords: exercise; linseed oil supplementation; body composition; microbiota

1. Introduction

Obesity is one of the major public health challenges and its prevalence has been increasing worldwide for several decades. In 2016, 39% of adults in the world were

overweight and 13% were obese [1]. Obesity is characterized by excessive accumulation of adipose tissue, especially visceral adipose tissue, which is positively correlated with metabolic disorders [2]. Visceral adipose tissue releases pro-inflammatory factors, such as cytokines (TNF- α , IL-6, IL-1 β), free fatty acids, and other molecules [3], which lead to chronic low-grade inflammation and promote insulin resistance [4].

Endurance training is an effective strategy to prevent overweight and obesity [5]. This exercise modality includes low- to moderate-intensity continuous training, and high intensity interval training (HIIT). Moderate-intensity continuous training remains the most recommended physical activity [6], but HIIT is now also suggested for people with obesity [7]. HIIT (i.e., repeated bouts of high-intensity effort at >80–85% of the peak heart rate followed by varied recovery times [8]) is a time-efficient and safe strategy to reduce total fat mass (FM), particularly subcutaneous and intra-abdominal FM [9,10]. HIIT programs also decrease inflammation and improve insulin sensitivity [11–13]. In addition, several supplements and nutritional interventions may enhance HIIT effects by increasing energy metabolism, or by modulating the adaptive response during recovery [14]. However, no data are available concerning the potential effect of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on HIIT adaptations.

N-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFAs), from natural sources or dietary supplements, also exert a beneficial effect on the body composition and inflammation status [15,16]. Therefore, n-3 PUFA supplementation could be a relevant strategy for managing chronic inflammatory diseases, including obesity-linked low-grade inflammation. Most studies used fish oil to increase eicosapentaenoic acid (EPA; C20:5 n-3) and docosahexaenoic acid (DHA; C22:6 n-3) [17–19] rather than the precursor α -linolenic acid (ALA) [20,21], from linseed oil, especially for n-3 PUFA supplementation. EPA and DHA are considered the biologically active components of n-3 PUFAs, and have been associated with weight stabilization [16], lower systemic inflammation [22], and improved lipid profile, especially plasma triglycerides and cholesterol [23,24]. EPA and DHA are found mainly in seafood and can be generated, to a limited extent, by the post-ingestion conversion of α -linolenic acid (ALA, C18:3 n-3), which is mainly found in plant-based products.

The intestinal microbiota could be another potential therapeutic target because gut microbiota dysbiosis has been associated with adiposity excess and visceral inflammation [25,26]. Gut microbiota composition and function could be influenced by regular physical activity, and also by n-3 PUFAs intake [17,27]. It has been shown that exercise restores gut microbiota equilibrium by increasing the ratio of beneficial bacteria relative to pathogenic bacteria and their diversity [27–29]. Regular physical activity also protects against intestinal barrier and permeability dysfunctions [30]. Similarly, n-3 PUFAs improve intestinal barrier function and integrity [31] and increase healthy bacterial communities [17,18,32].

On the basis of these data, the aim of this study was to evaluate the effects of a 12-week intervention program that included physical activity (HIIT), n-3 PUFA supplementation through addition of linseed oil (LO) in the diet, or both (HIIT + LO) on body composition and metabolic profile changes in a rodent model of obesity. We first hypothesized that HIIT and LO positively affect whole body FM, mesenteric (visceral) FM, and systemic inflammation, and that their combination would induce greater positive effects. We also hypothesized that each intervention could specifically affect the mucosa-associated gut microbiota composition (α and β diversity) with more favorable adaptations in the HIIT + LO group. A better understanding of the effects of physical activity, n-3 PUFA consumption, and their potential interaction will help to develop personalized intervention strategies to reduce adiposity, inflammation, and gut microbiota dysbiosis.

2. Materials and Methods

2.1. Animals

Sixty 8-week-old male Wistar rats (Charles River Laboratory, France) were used for this study. They were individually housed in a temperature-controlled (22 ± 2 °C) room

with reversed 12 h light/dark cycle and free access to food and water. All experiments were approved by the local ethics committee (C2EA-02, Auvergne, France; APAFIS 16090-2018071208306750), and were performed in accordance with the European animal welfare regulations and guidelines (European Directive 2010/63/EU on the protection of vertebrate animals used for experimental and scientific purposes). All efforts were made to protect animal welfare and to minimize suffering at each step of the protocol. Animals were sacrificed by cervical dislocation after isoflurane anesthesia.

2.2. Experimental Design

Phase 1: obesity induction (16 weeks). Rats were randomly assigned to one of the two groups: low-fat diet (LFD; 11% of total kcal as fat) ($n = 12$) and high-fat diet (HFD; 43% of total kcal as fat to induce obesity) ($n = 48$) (Figure 1). In both groups, food was consumed ad libitum for 16 weeks.

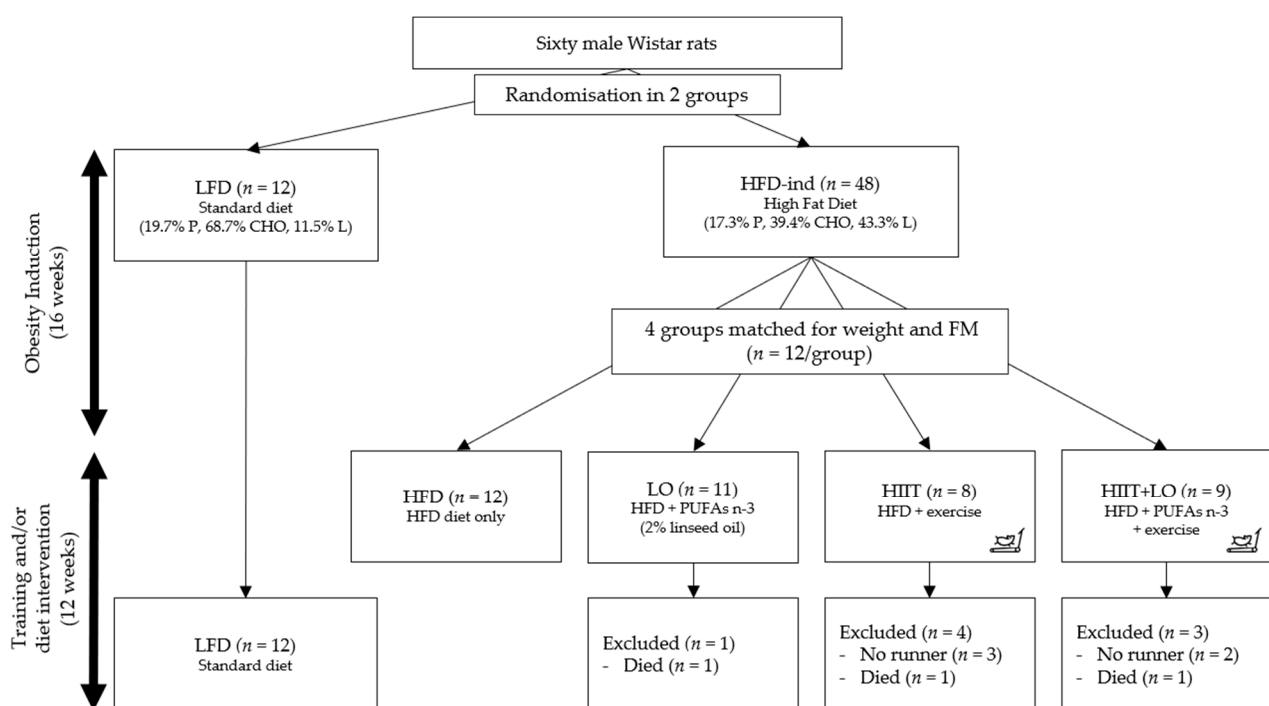


Figure 1. Study design. Rats were randomized in two groups: LFD ($n = 12$) and HFD ($n = 48$) for 16 weeks (phase 1). After this period, the HFD group was divided in four groups ($n = 12$ /group) matched for weight and fat mass: HFD, LO, HIIT, and HIIT + LO for 12 weeks (phase 2). In the HIIT and HIIT + LO groups, “no runner” rats were excluded from the study. LFD: low-fat diet, HFD-ind: high-fat diet induction, HFD: high-fat diet, LO: linseed oil, HIIT: high-intensity interval training, FM: fat mass, PUFAs: polyunsaturated fatty acids, P: proteins, CHO: carbohydrates, L: lipids.

Phase 2: training and/or diet intervention (12 weeks). After these first 16 weeks, the HFD group was divided in four groups matched for body weight and total fat mass: (i) HIIT group ($n = 12$) that performed the exercise program; (ii) LO group ($n = 12$) that received LO supplementation; (iii) HIIT + LO group ($n = 12$); and (iv) HFD group ($n = 12$) without LO and HIIT (control). The four groups continued to receive the same HFD as during phase 1 (Figure 1).

2.3. Diet Composition

The diets were prepared by INRAE (Jouy-en-Josas, France). The LFD included proteins (19.8% of all kcal), carbohydrates (68.7%), and fat (11.5%). The HFD was composed of proteins (17.3% of all kcal), carbohydrates (39.4%), and fat (including 4% of sunflower oil; 43.3% of all kcal). The diet of the LO group had the same composition as the HFD, but 2%

of sunflower oil was replaced by 2% of LO. All diets were analyzed by gas chromatography to confirm their n-6/n-3 PUFAs ratio (Table 1).

Table 1. Fatty acid content of the two diets (%). LFD: low-fat diet, HFD: high-fat diet, LO: linseed oil (for the LO groups: HFD + LO \pm HIIT), SFA: saturated fatty acids, MUFAs: monounsaturated fatty acids, PUFAs: polyunsaturated fatty acids, LA: linoleic acid (C18:2 n-6), AA: arachidonic acid (C22:4 n-6), ALA: α -linolenic acid (C18:3 n-3), EPA: eicosapentaenoic acid (C20:5 n-3), DHA: docosahexaenoic acid (C22:6 n-3).

	LFD	HFD	LO
Total SFAs	20.67	35.24	34.95
Total MUFAs	34.01	43.54	42.99
Total PUFAs	45.22	20.69	21.85
Total n-6 PUFAs	42.90	20.10	16.35
LA	42.90	19.63	15.95
AA	0.00	0.07	0.07
Total n-3 PUFAs	2.32	0.65	5.50
ALA	2.32	0.65	5.45
EPA	0.00	0.00	0.00
DHA	0.00	0.00	0.00
Ratio n-6/n-3 PUFAs	15.49	29.43	2.97

2.4. Training Design

Rats in the HIIT ($n = 12$) and HIIT+LO ($n = 12$) groups underwent a 2-week acclimation on a treadmill (Matsport, France) with a progressive increase of speed and running time. “No runner” rats were excluded at the end of this period. Then, rats performed a 12-week HIIT program, 4 days per week, as follows: $6 \times (3 \text{ min at } 10 \text{ m}\cdot\text{min}^{-1} \times 4 \text{ min at } 18 \text{ m}\cdot\text{min}^{-1})$, for a total of 42 min/training (Figure 1).

2.5. Body Composition

Body composition (weight, FM, and fat free mass (FFM)) were measured using an EchoMRI device (EchoMRI Medical System, Houston, TX, USA) at week 1 and 16 during phase 1 (obesity induction), and at week 22, 25, and 28 during phase 2 (training and/or LO supplementation). Body weight was measured three times per week using a standard scale. Area of adipocytes (μm) was measured with the ImageJ software (Rasband, W.S., ImageJ, U.S. National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA).

2.6. Oral Glucose Test Tolerance

Glucose sensitivity was measured with an oral glucose tolerance test (OGTT) at the end of the induction phase (week 16) and at the study end (week 28) after overnight fasting. Glucose level was measured in blood samples collected from the tail vein using a standard glucometer (Xpress, Nova Biomedical, Waltham, MA, USA) at baseline, and then at 15, 30, 60, 90, and 120 min after glucose administration by gavage ($2 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ FFM). The area under the curve (AUC) for glucose and the netAUC (after subtraction of the baseline glucose concentration) were calculated.

2.7. Plasma and Erythrocytes

Blood samples were collected by aorta puncture. After centrifugation, plasma was collected in EDTA tubes and stored at -80°C before biochemical analyses. Erythrocytes were purified from blood samples collected in tubes saturated with EDTA (EDTA K3 tubes). Samples were centrifuged (3500 rpm, 4°C , 10 min) and the supernatant (plasma) was discarded and replaced by the equivalent amount of cold acidified saline solution ($100 \mu\text{L}$ $\text{H}_2\text{NSO}_4/100 \text{ mL}$). Erythrocytes were resuspended, centrifuged, and supernatant was removed. This step was repeated twice. Washed erythrocytes were then stored at -80°C before analysis.

2.8. Fatty Acid Profiling in Erythrocytes and Diets

Fatty acid profiling was performed by gas chromatography–flame ionization detection (GC–FID). Briefly, total lipids were extracted from food or erythrocytes using the Folch or method [33,34]. The organic phase was evaporated under nitrogen for fatty acid methylation. Fatty acid methyl ester (FAME) separation was done by gas chromatography (GC) with a select FAME (Agilent technologies, Les Ulis, France) column (0.25 mm* i.d., 100 m., 0.25 µm film thickness) on a GC system (Thermo Trace Finnigan GC ultra; Waltham, MA, USA) equipped with a flame ionization detector. FAMES were identified using different commercial FAME standards from Supelco (Sigma) and Nu-Chek Prep (Elysian, MN, USA). Peak integration was performed with Chromeleon (Version 7.2.4, Dionex, Thermo Scientific, Courtaboeuf, France).

2.9. Measurement of Plasma Myeloperoxidase and Lipopolysaccharide Levels

Plasma myeloperoxidase (MPO) concentrations were measured using a commercial ELISA kit (Myeloperoxidase DuoSet ELISA, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). Triglycerides were measured in hepatic samples using a commercial kit (Cayman Chemical, Ann Arbor, MI, USA). Plasma lipopolysaccharide (LPS) activity was evaluated in HEK-Blue-mTLR4 cells (Invivogen, San Diego, CA, USA). Briefly, 180 µL of cell suspension (1.4×10^4 cells per mL of HEK-Blue Detection medium) (Invivogen, San Diego, CA, USA) was added to 20 µL of each diluted (1:1000) plasma sample. LPS (Invivogen, San Diego, CA, USA) was used as positive control and standard range. Plates were incubated at 37 °C in 5% CO₂ for 24 h, and alkaline phosphatase activity was measured at 620 nm.

2.10. Protein Extraction and Western Blotting

Mesenteric and colon samples were homogenized in 1 mL lysis buffer (25 mM Tris, 5 mM EDTA, 0.1 mM MgCl₂, 10% glycerol, 150 mM NaCl, 1% Nonidet P-40, 1% SDS) with freshly added protease inhibitor cocktail (Complete, Mini, EDTA-free Protease Inhibitor Cocktail, Roche), 1 mM sodium orthovanadate, 1 mM PMSF, and 5 mM N-ethylmaleimide. Homogenates were centrifuged at 10,000 rpm at 4 °C for 5 min. An aliquot (25 µL) was used for protein concentration quantification with the optical density protein assay (Bio-Rad, Hercules, CA, USA). Proteins were stored at –80 °C until analysis.

Protein were separated on 4–15% gels (Mini-PROTEAN TGX Stain-Free Protein Gels, Bio-Rad, Hercules, CA, USA), then transferred to PVDF membranes (Bio-Rad). Membranes were blocked with 5% BSA in TBST (pH 8 Tris buffered saline/0.05% Tween-20) at room temperature under agitation for 1 h. Membranes were incubated with diluted primary antibodies against zonula occludens-1 (ZO-1) (Thermo Fisher, polyclonal, 1:500 dilution) and occludin (Thermo Fisher, monoclonal, 1:500 dilution), at 4 °C under agitation, overnight. After three washes in TBST, membranes were incubated with secondary antibodies at room temperature for 1h. Antibody interactions were detected with the Enhanced Chemiluminescence Detection Kit (Clarity Western ECL Substrate, Bio-Rad, Hercules, CA, USA) and the Bio-Rad ChemiDoc imaging system. Data were normalized to the total protein amount using the Stain-Free blot system (Bio-Rad system). Band intensity was analyzed with Image Lab (Bio-Rad).

2.11. Fecal Short-Chain Fatty Acid Quantification

Weighted rat fecal samples were reconstituted in 200 µL MilliQ® water. Samples were homogenized, incubated at 4 °C for 2 h, and then centrifuged at 12,000 × g at 4 °C for 15 min. Supernatants were weighted and saturated phosphotungstic acid (100 µL for 1 g of fecal content) was added to the samples. Samples were incubated at 4 °C overnight, centrifuged, and then short-chain fatty acid (SCFA) concentrations (including butyrate, propionate, and acetate) were determined by gas chromatography (Nelson 1020, Perkin-Elmer, St Quentin en Yvelines, France). Chromatographic separation was achieved on DB-FFAP columns (30 m × 250 µm, 0.25 µm). The inlet temperature was 250 °C and the injection volume was 1 µL. The initial oven temperature was 100 °C, and then was ramped

to 250 °C (10 °C/min) and held for 5 min. The carrier gas was helium at a constant flow of 7 mL/min. Samples were imported to the column using the split mode at a ratio of 10:1. Detection was performed with the FID method.

2.12. Microbiota Composition Analyses

For genomic DNA extraction, rat colon samples were lysed in proteinase K at 56 °C in a shaking incubator overnight. DNA was extracted using the NucleoSpin[®] Tissue kit (Macherey-Nagel, Germany). DNA concentration was determined with a Qubit[™] fluorometer (Invitrogen), and the DNA quality was evaluated with a NanoDrop[™] (Thermo Scientific) spectrophotometer (260/280 and 260/230 ratio). Region V4 of the 16S rRNA gene was PCR-amplified from each sample using forward and reverse primers that were designed with the Golay error-correcting scheme and used to tag PCR products from individual samples [35]. The sequence of the composite forward primer 515F was: 5'-*AATGATACGGC-GACCACCGAGATCTACACGCTXXXXXXXXXXXXTATGGTAATTGTGTGYCAGCMGCC**GCGGTAA*-3'. The italicized sequence represents the 5' Illumina adapter, the sequence of 12 Xs is the Golay barcode, the bold sequence is the primer pad, the italicized and bold nucleotide is the primer linker, and the underlined sequence is the conserved bacterial sequence. The sequence of the reverse primer 806R was 5'-*CAAGCAGAAGACGGCATACGAG**ATAGTCAGCCAGCC* *GGACTACNVGGGTWTCTAAT*-3'. The italicized sequence is the 3' reverse complement sequence of the Illumina adapter, the bold sequence is the primer pad, the italicized and bold nucleotides are the primer linker, and the underlined sequence is the conserved bacterial sequence. PCR mixtures included the Hot Master PCR mix (Quantabio, Beverly, MA, USA), 0.2 µM of each primer, and 10–100 ng of template. The reaction conditions were 3 min at 95 °C, followed by 30 cycles of 45 s at 95 °C, 60 s at 50 °C, and 90 s at 72 °C on a Bio-Rad thermocycler. The PCR products were purified with Ampure magnetic purification beads (Agencourt, Brea, CA, USA) and visualized by gel electrophoresis. The products were then quantified (BIOTEK fluorescence spectrophotometer) using the Quant-iT PicoGreen dsDNA assay. A master DNA pool was generated from the purified products mixed in equimolar ratios. The pooled products were quantified using the Quant-iT PicoGreen dsDNA assay and then sequenced using an Illumina MiSeq sequencer (paired-end reads, 2 × 250 bp) at Cornell University, Ithaca.

Forward and reverse Illumina reads were joined using the fastq-join method, and sequences were demultiplexed and their quality filtered using the Quantitative Insights Into Microbial Ecology 2 (QIIME, version 2, USA) software [36]. QIIME default parameters were used for quality filtering: reads truncated at the first low-quality base were excluded if (1) there were more than three consecutive low-quality base calls; (2) less than 75% of the read length was made of consecutive high-quality base calls; (3) at least one uncalled base was present; (4) more than 1.5 errors were present in the barcode; (5) any Phred quality was below 20; or (6) the length was less than 75 bases. Sequences were assigned to operational taxonomic units (OTUs) using the UCLUST algorithm [37] with a 97% threshold for pairwise identity (with the creation of new clusters with sequences that did not match the reference sequences) and classified taxonomically using the Greengenes reference database 13_8 [38]. A single representative sequence for each OTU was aligned, and a phylogenetic tree was built using FastTree [39]. The phylogenetic tree was used to compute the unweighted UniFrac distances between samples [40,41], and the rarefaction method to compare OTU abundances across samples. Principal coordinates analysis (PCoA) plots were used to assess the variation among groups (β diversity).

2.13. Statistical Analysis

All statistical analyses were performed with the Statistica software (version 12). Data were presented as the mean \pm standard deviation (SD). Normal data distribution was tested using the Kolmogorov–Smirnov test and the homogeneity of variance with the F-test. In the absence of normal distribution or variance homoscedasticity, data were log-transformed before analysis. Phase 1 (obesity induction): one-way ANOVA with the

two experimental groups (LFD and HFD) as the main factor was performed using the Newman–Keuls post-hoc test to determine differences between groups. Phase 2 (training and/or LO supplementation): one-way ANOVA (with or without repeated measures) with the four experimental groups (HIIT, HIIT + LO, LO, HFD) was performed using the Newman–Keuls post-hoc test to determine group effects or time (T), group (G), and T*G interactions. Moreover, a 2-way ANOVA was used to determine the main effect of exercise (HIIT), LO supplementation, and their interaction, on the HFD [42]. Spearman correlations were used to test relationships between variables. Differences were considered significant when p -values < 0.05 .

3. Results

3.1. The HFD Induces a Pre-Obesity State in Wistar Rats

Rats were randomly separated in two groups at arrival: LFD ($n = 12$; controls) and HFD ($n = 48$; 16-week obesity induction) (Figure 1). The cumulative food intake (kcal) during this period did not significantly differ between groups (data not shown). Weight was monitored during the 16 weeks of phase 1 and became significantly higher in the HFD group from week 14 (Figure 2A). At the end of phase 1 (week 16), total FM, but not FFM, was significantly higher in the HFD than LFD group (75.0 ± 20.6 and 56.6 ± 14.0 g; $p < 0.05$) (Figure 2B). Although fasting glycemia was not different between groups, blood glucose values during the OGTT were higher in the HFD than LFD group (Figure 2C). The netAUC value also was significantly higher in the HFD than LFD group ($p < 0.05$) (Figure 2D). Thus, 16 weeks of HFD in 8-week-old Wistar rats induced higher total FM gain and decreased glucose tolerance, leading to a pre-obesity status.

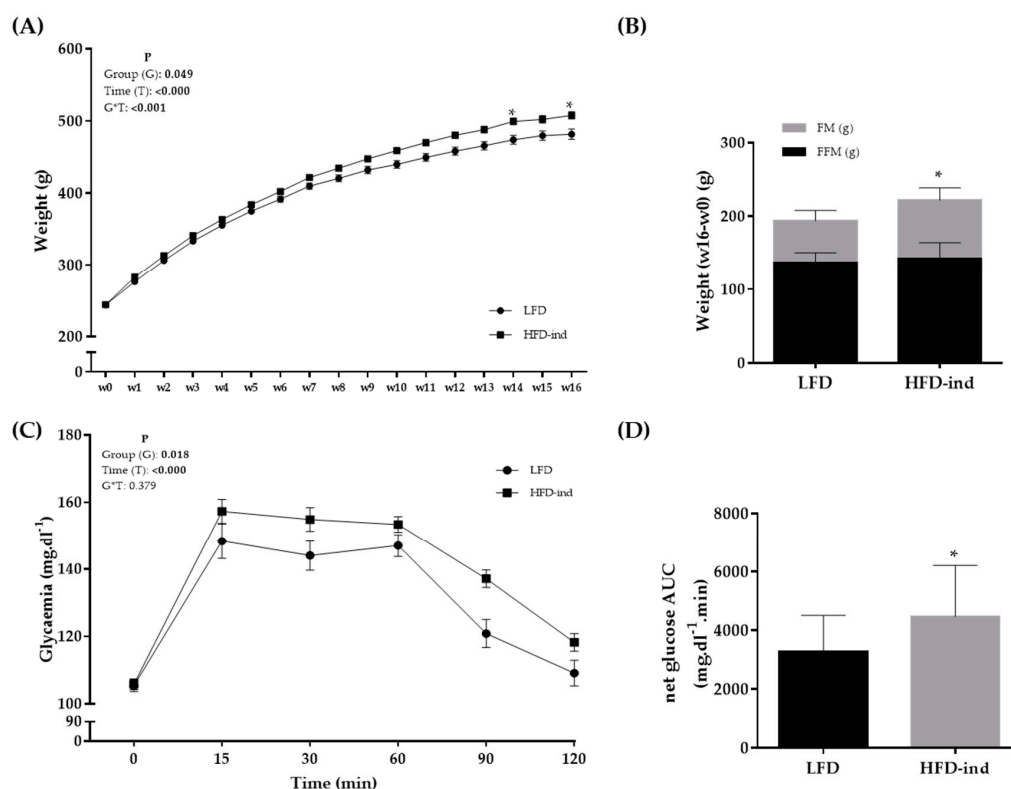


Figure 2. Body composition changes and glycemic profile of the LFD ($n = 12$) and HFD ($n = 48$) groups at the end of phase 1 (obesity induction with the HFD for 16 weeks). (A) Weight (g) monitoring during phase 1. (B) Weight, fat mass, and fat-free mass changes (w16–w0) in the LFD and HFD groups. (C) Glycemia monitoring during the oral glucose tolerance test (mg.dL⁻¹). (D) NetAUC for glucose (mg.dL⁻¹ min) in the LFD and HFD groups. * $p < 0.05$. LFD: low-fat diet, HFD: high-fat diet, AUC: area under the curve, FM: fat mass, FFM: fat free mass.

After the 16-week induction period, animals in the HFD group were divided in four homogeneous groups ($n = 12$) matched for weight and FM (Figure 1). The 12 rats in the HFD group became the control group to assess the effect of training and/or LO supplementation during the next 12 weeks.

3.2. LO Supplementation Enhances DHA Conversion in Erythrocytes That Is Potentiated by HIIT

In the LO and HIIT+LO groups, the HFD was supplemented with LO (isocaloric substitution of sunflower oil with LO) to increase the intake of n-3 PUFAs and decrease that of n-6 PUFAs without any change in the total amount of ingested lipids. Quantification of n-3 PUFAs in erythrocyte membranes showed that their percentage (relative to the total fatty acid amount) was higher in erythrocytes from rats in the LO and HIIT+LO groups compared with the HFD and HIIT groups (without LO supplementation) (Figure 3A). As LO is rich in ALA, but does not contain EPA and DHA, our results showed that ALA was converted to EPA and DHA in membrane phospholipids of mice supplemented with LO, as indicated by the higher EPA and DHA percentages in these two groups compared with the HFD and HIIT groups ($p < 0.05$) (Figure 3A). Moreover, DHA concentration was higher in the HIIT + LO than LO group (LO: $1.69 \pm 0.28\%$ and HIIT + LO: $2.16 \pm 0.46\%$; $p < 0.01$) (Figure 3C). Two-way ANOVA showed a significant interaction between HIIT and LO supplementation ($p < 0.05$), with 2.7-fold lower n-6/n-3 PUFA ratio values in the HIIT + LO than LO group (Figure 3D). The level of linoleic acid (LA), n-6 PUFA precursor, did not differ among groups ($p = 0.17$). Conversely, arachidonic acid (AA, derived from LA) content was lower in the LO than in the HFD and HIIT groups (Figure 3B). This change in PUFA composition had no impact on the cumulative food intake (kcal) during phase 2 (data not shown).

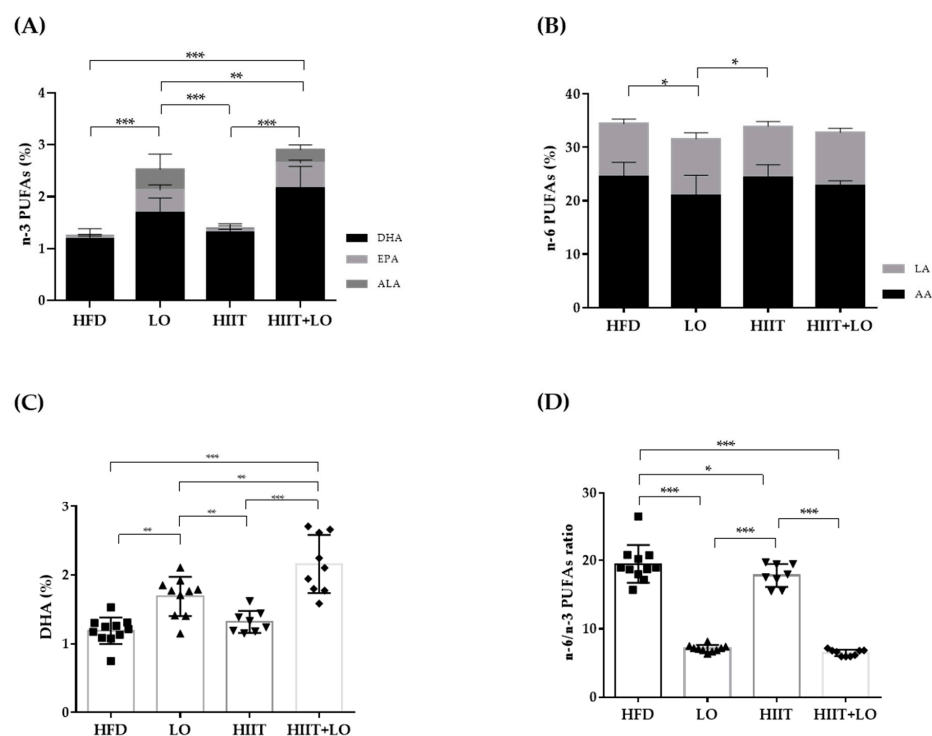


Figure 3. Fatty acid composition in erythrocytes from the four groups: HFD ($n = 12$), LO ($n = 11$), HIIT ($n = 8$), and HIIT+LO ($n = 9$). (A) n-3 PUFAs (% of total fatty acids), and ALA, EPA, and DHA distribution (%) in erythrocytes. (B) n-6 PUFAs (% of total fatty acids), and LA and AA distribution (%) in erythrocytes. (C) DHA (%) in erythrocytes. (D) n-6/n-3 PUFAs ratio in erythrocytes. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$; PUFAs: polyunsaturated fatty acids, LA: linoleic acid (C18:2 n-6), AA: arachidonic acid (C22:4 n-6), ALA: α -linolenic acid (C18:3 n-3), EPA: eicosapentaenoic acid (C20:5 n-3), DHA: docosahexaenoic acid (C22:6 n-3).

Thus, LO supplementation increased EPA and DHA content in erythrocyte membranes. Interestingly, HIIT enhanced LO conversion especially to DHA, and therefore could potentiate the beneficial effects of LO supplementation.

3.3. HIIT Changes the Body Composition and Adipocyte Cell Size

Only the HIIT program, but not LO supplementation, changed body composition. At the end of phase 2, body weight gain was much smaller in the HIIT and HIIT + LO groups than in the HFD and LO groups ($p < 0.001$) (Figure 4A). This was explained by the lower FM gain in these two actively exercising groups (Figure 4A). FFM did not increase in the HIIT and HIIT + LO groups compared with the HFD and LO groups (Figure 4A). On the other hand, FM gain in the mesenteric adipose tissue was not different among groups (Figure 4B). LO supplementation alone had no effect on weight, total FM, and mesenteric FM, but significantly decreased the mesenteric adipocyte size compared with the HFD group ($p < 0.05$) (Figure 4D). Training (i.e., HIIT and HIIT + LO groups) also decreased adipocyte size in the mesenteric and subcutaneous adipose tissues (Figure 4C). The HIIT + LO combination did not have any additional effect on adipocyte size.

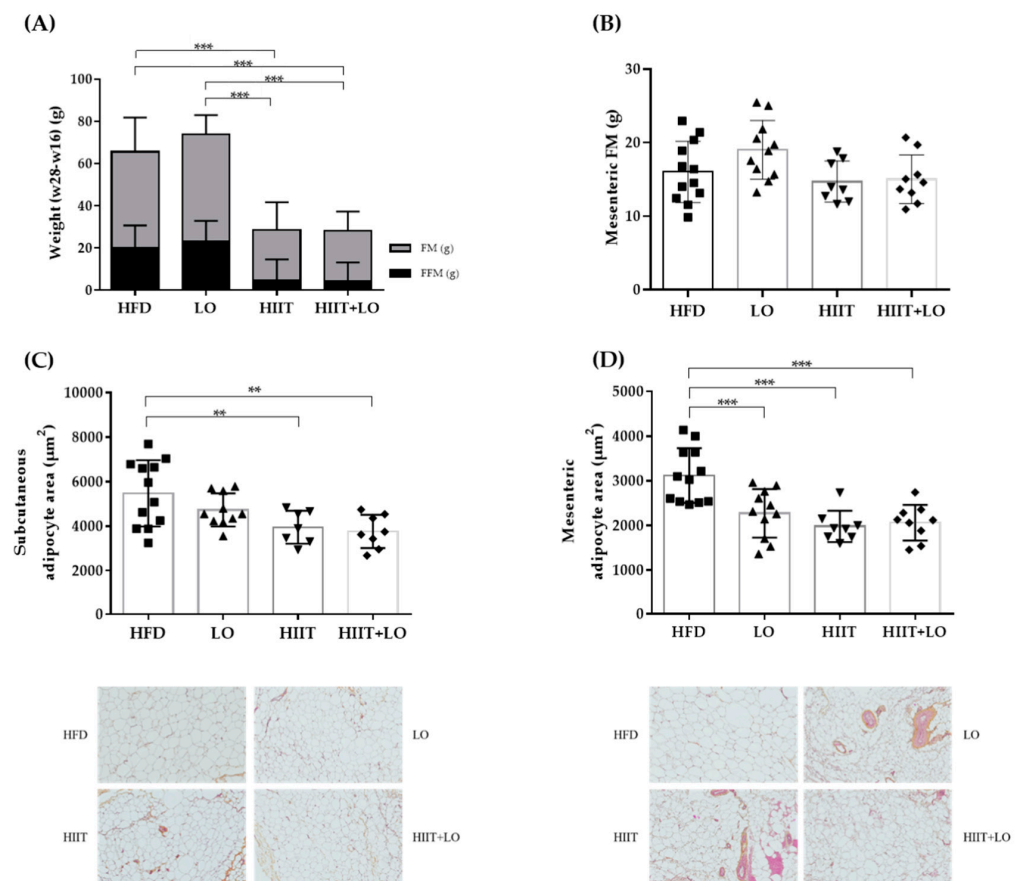


Figure 4. Body composition and adipocyte profiles in the four rat groups: HFD ($n = 12$), LO ($n = 11$), HIIT ($n = 8$), and HIIT + LO ($n = 9$) at the end of phase 2 (training and/or LO supplementation for 12 weeks). (A) Weight, fat mass (FM) and fat-free mass (FFM) changes (week 28–week 16) in the four groups (B) mesenteric fat mass (FM; g) in the four groups. (C) Subcutaneous and (D) mesenteric adipocyte area (μm^2) in the four groups. ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$.

Metabolically, hepatic triglycerides were significantly decreased only in the HIIT group compared with the LO group ($p < 0.05$) (data not shown). Fasting glycemia was significantly decreased in both HIIT groups ($p < 0.05$), but not in the LO group. Glucose tolerance was similar among groups at the study end (Figure 5). Thus, the HIIT program

(regular physical exercise) had a significant effect on FM gain, adipocyte size, and fasting glycemia, whereas LO supplementation did not have such effects and did not potentiate HIIT effects.

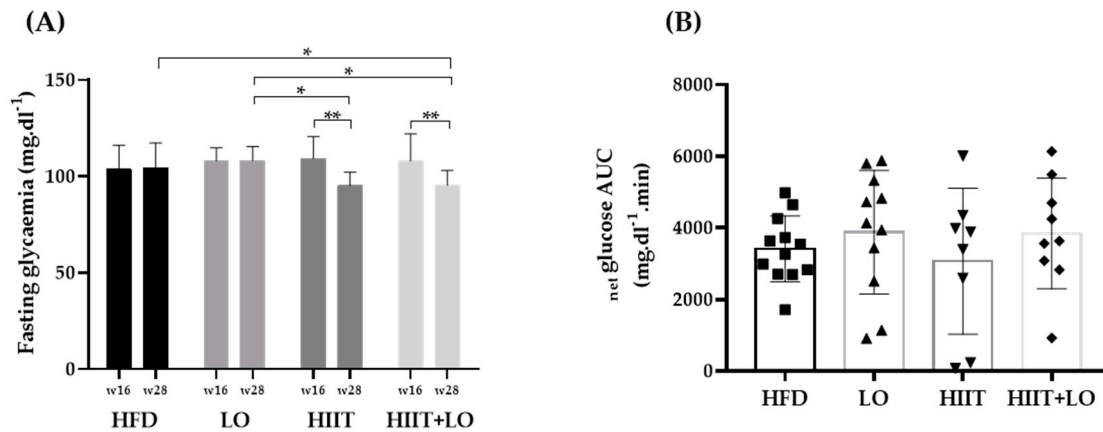


Figure 5. Fasting glycemia and net glucose AUC during the oral glucose tolerance test at week 28 (end of phase 2) in the four groups: HFD ($n = 12$), LO ($n = 11$), HIIT ($n = 8$), and HIIT+LO ($n = 9$). (A) Fasting glycemia (mg.dL^{-1}) at week 16 and week 28 in the four groups. (B) Net glucose AUC ($\text{mg.dL}^{-1}.\text{min}^{-1}$) at week 28. AUC: Area under the curve. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

3.4. LO Supplementation Limits Systemic Inflammation

As a HFD can alter the barrier function leading to LPS release and endotoxemia, the effect of LO supplementation, combined or not with HIIT, on tight junction protein expression was then investigated. At the end of phase 2, the expression of ZO-1 and occludin was not different in the four groups (Table 2). However, LPS concentration in plasma, which could reflect intestinal permeability, was not different between groups (Figure 6). Nevertheless, LPS was negatively correlated with the tight junction protein ZO-1. Plasma MPO concentration, a marker of systemic inflammation, also was significantly decreased in the LO and HIIT/HIIT + LO groups compared with the HFD group ($p < 0.05$). However, the “HIIT+LO” combination did not further reduce the systemic inflammation. Together, these data suggest that n-3 PUFAs could limit systemic inflammation in Wistar rats with HFD-induced pre-obesity.

Table 2. Zonula occludens 1 (ZO-1) and occludin expression (a.u.) by western blotting of colon protein extracts in the four groups: HFD ($n = 12$), LO ($n = 11$), HIIT ($n = 8$), and HIIT + LO ($n = 9$).

	HFD ($n = 12$)	LO ($n = 11$)	HIIT ($n = 8$)	HIIT + LO ($n = 9$)	p
ZO-1	52.4 ± 41.7	42.3 ± 27.7	34.6 ± 16.9	40.7 ± 27.3	0.684
Occludin	108.3 ± 40.8	105.7 ± 44.9	125.2 ± 45.1	141.7 ± 35.9	0.258

3.5. HIIT Combined with LO Modulates the Intestinal Mucosa-Associated Microbiota

HFD consumption induces profound alterations of the intestinal microbiota composition. At the end of phase 2, analysis of the colon mucosa microbiota composition by 16S rRNA sequencing showed that the α -diversity (Shannon diversity index) was comparable in the four groups of pre-obese rats (Figure 7A). However, the β -diversity, computed by PCoA on unweighted UniFrac distance matrices, indicated that rat colon samples clustered in two main groups: HIIT (HIIT and HIIT + LO) and no HIIT (HFD and LO) (Figure 7C). HIIT had the main effect on the composition of the mucosa-associated microbiota, whereas LO on its own did not have any effect on microbiota β -diversity. On the other hand, the HIIT + LO combination induced a significant β -diversity difference when compared with the HIIT group ($p < 0.05$).

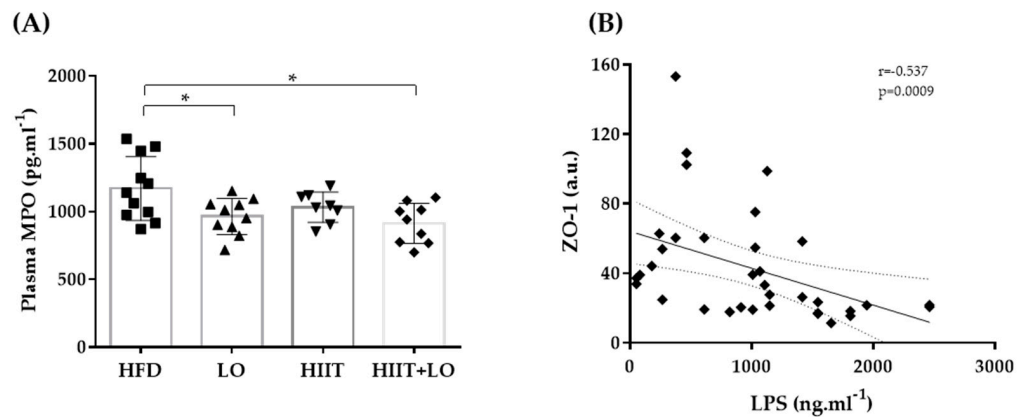


Figure 6. (A) Plasma myeloperoxidase (MPO) levels in the four groups and (B) correlation of lipopolysaccharide (LPS) and ZO-1: HFD (*n* = 12), LO (*n* = 11), HIIT (*n* = 8), and HIIT + LO (*n* = 9) at the end of phase 2 (training and/or LO supplementation for 12 weeks). * *p* < 0.05.

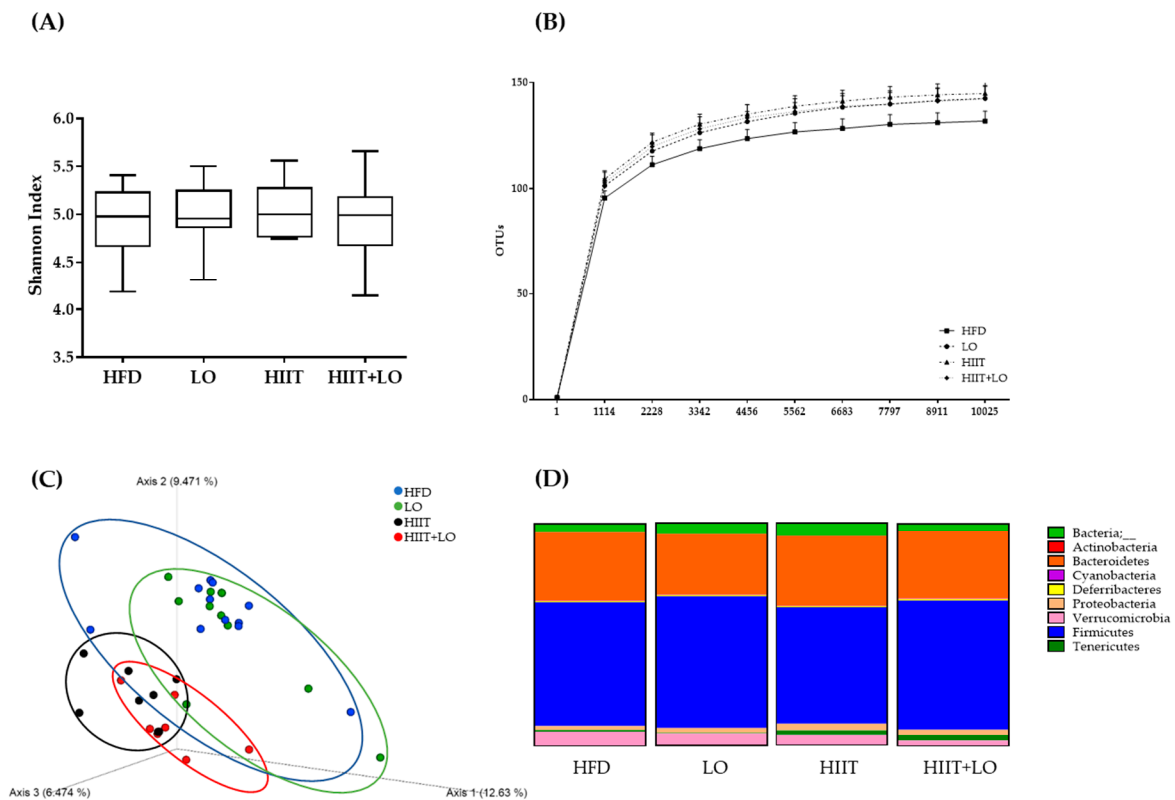


Figure 7. Mucosa-associated microbiota composition analyzed by 16S rRNA gene sequencing in colon DNA samples (Illumina MiSeq system) from the four groups: HFD (*n* = 12), LO (*n* = 11), HIIT (*n* = 7), and HIIT + LO (*n* = 8) at the end of phase 2 (training and/or LO supplementation for 12 weeks). (A) Shannon index, (B) operational taxonomic units (OTUs) with a rarefaction depth of 10,025 sequences, (C) unweighted UniFrac analysis, and (D) phylum distribution (%).

The HIIT and LO combination may differently influence metabolites or specific features compared with HIIT and LO on their own. As SCFAs are derived from the microbiota, major SCFAs (acetate, butyrate, and propionate) were quantified in fecal samples to evaluate the microbiota global fermentative-metabolic capacity. Acetate, butyrate, and propionate concentrations were not different among groups after the 12-week intervention as well as the total SCFA amount (acetate + butyrate + propionate) (Table 3).

Table 3. Fecal acetate, butyrate and propionate concentration ($\mu\text{mol.g}^{-1}$ feces) in the four groups: HFD ($n = 12$), LO ($n = 11$), HIIT ($n = 8$), and HIIT + LO ($n = 9$) at the end of phase 2 (training and/or LO supplementation for 12 weeks). Total short-chain fatty acids (SCFAs) = acetate + butyrate + propionate.

	HFD ($n = 12$)	LO ($n = 11$)	HIIT ($n = 8$)	HIIT + LO ($n = 9$)	p
Acetate	24.3 ± 9.0	24.1 ± 9.6	18.3 ± 4.0	25.1 ± 9.0	0.191
Butyrate	4.5 ± 2.9	4.1 ± 1.1	2.4 ± 1.1	4.2 ± 3.0	0.237
Propionate	2.1 ± 1.1	1.6 ± 0.8	0.9 ± 0.5	1.3 ± 0.6	0.051
Total SCFAs	30.8 ± 11.1	29.8 ± 9.9	21.5 ± 4.6	30.1 ± 10.4	0.144

Concerning the specific abundance of microbiota phyla, the *Tenericutes* phylum was more abundant in the HIIT groups ($p < 0.05$), and Proteobacteria showed a similar trend ($p = 0.06$). *Verrucomicrobia* tended to decrease ($p = 0.09$), especially in the HIIT + LO group (Figure 7D). No other global phylum variation was found. However, the ANCOM statistical analysis highlighted significant group differences (Figure 8). The relative abundance of *Clostridiales* spp. was lower in the HIIT and HIIT+LO than in the HFD and LO groups ($p < 0.05$) (Figure 8A). Conversely, the relative abundance of *Prevotella* (linked to diets rich in fibers and physical activity), *Anaeroplasm*a and Cyanobacteria YS2 was significantly higher in the HIIT and HIIT + LO than in the HFD and LO groups ($p < 0.05$), and was mainly related to HIIT (Figure 8B–D). Finally, *Oscillospira* relative abundance was significantly higher in the HIIT + LO group than in the other groups ($p < 0.05$) (Figure 8E). The relative abundance of specific microbiota components was correlated with body composition (FM and FFM), but not with inflammation changes (MPO level). Weight, FM, and FFM gains were positively correlated with *Clostridiales* spp. relative abundance, and negatively correlated with *Anaeroplasm*a, Cyanobacteria YS2, *Prevotella*, and *Oscillospira* relative abundance (Figure 9).

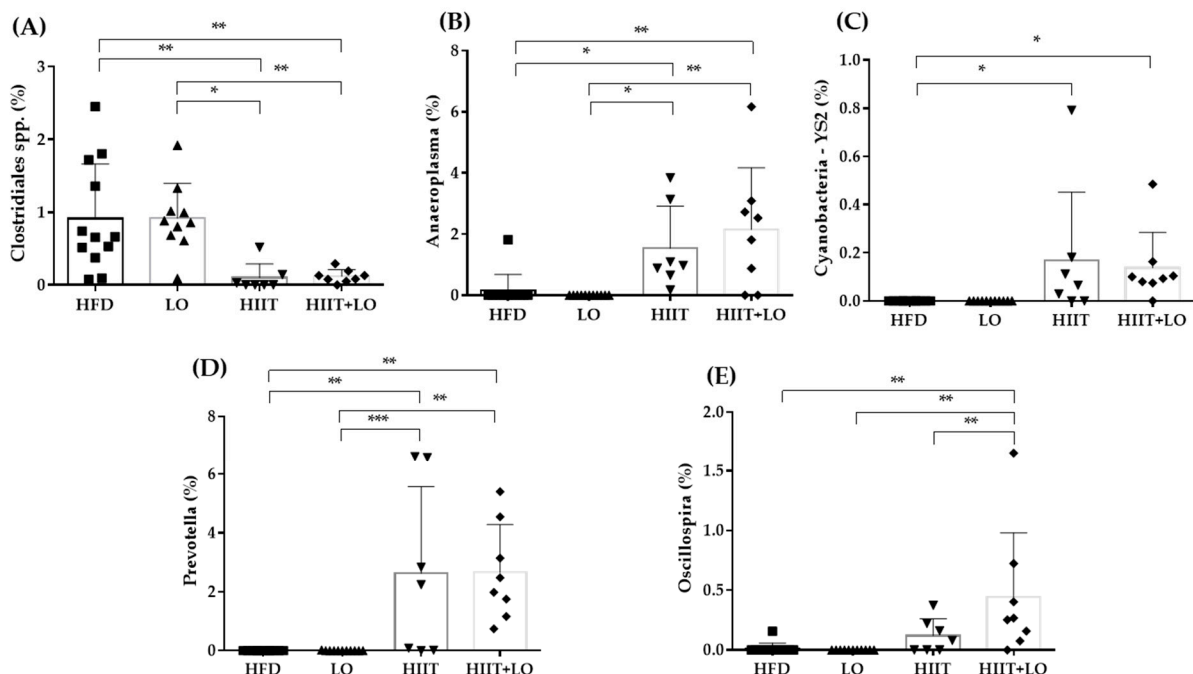


Figure 8. Relative abundance (%) of specific bacterial types in the mucosa-associated microbiota of the four groups: *Clostridiales* spp. (A), *Anaeroplasm*a (B), Cyanobacteria YS2 (C), *Prevotella* (D), *Oscillospira*. (E). HFD ($n = 12$), LO ($n = 11$), HIIT ($n = 7$), and HIIT + LO ($n = 8$) at the end of phase 2 (training and/or LO supplementation for 12 weeks). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

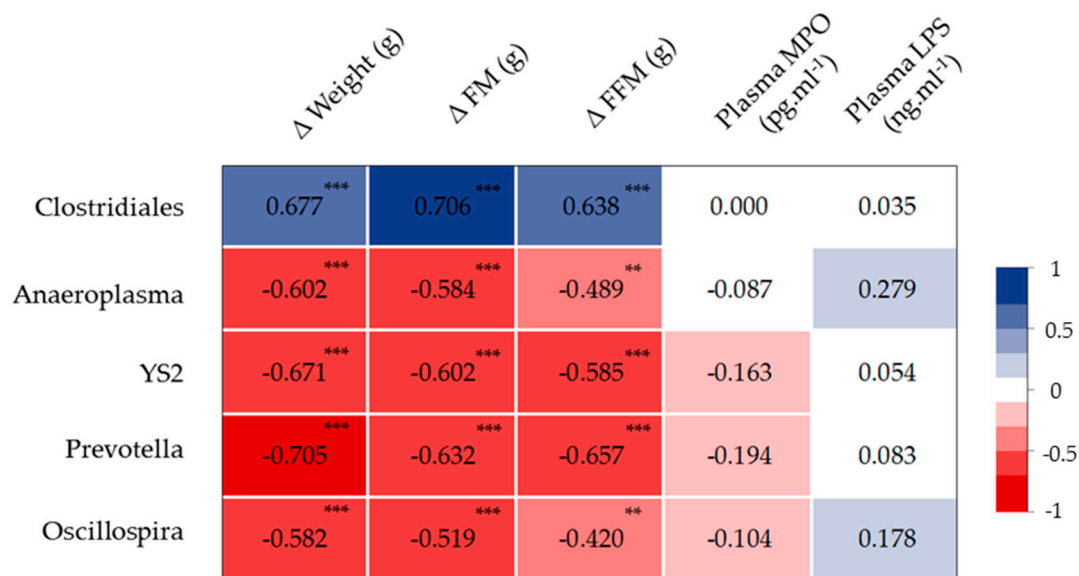


Figure 9. Heat map showing the association between the abundance of the indicated microbiota components, body composition, plasma myeloperoxidase (MPO), and LPS concentration. ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$. Δ FM and Δ FFM, changes in fat mass and fat-free mass between week 28 and week 16, respectively. Color scale indicates positive (blue) to negative (red) correlation.

4. Discussion

The aim of this study was to determine whether HIIT, combined or not with LO supplementation, alters the body composition and metabolic profile in a rat model of pre-obesity, specifically by modulating the intestinal mucosa-associated microbiota. In our experimental conditions, we found that HIIT significantly reduced the body FM, and that the HIIT + LO combination improved ALA to DHA conversion and increased the relative abundance of *Oscillospira* bacteria in the colon microbiota.

Obesity is the consequence of an excess of body fat and of biological alterations in the adipose tissue, leading to health disorders, and potentially reducing life expectancy [2,43]. Its causes are complex and results from the interweaving of several (dietary, genetic, epigenetic, and environmental) factors implicated in the development and progression of this chronic disease [44–47]. Dietary changes and physical inactivity play an indisputable role in the recent emergence of obesity. Therefore, we chose a model of obesity induced by a Western-style diet, rather than a genetic model, to better mimic the current situation. The 16-week HFD led to a pre-obesity phenotype in 8-week-old Wistar rats, as previously shown by Gerbaix et al. [48]. Weight and FM gains were higher in the HFD group than in the LFD group, and glucose tolerance was altered only in the HFD group. In humans, excessive lipid intake is one of the factors that favor weight and FM gain [44,47]. In western countries, although the total amount of lipid consumption has remained quite constant in the last twenty years, their quality has changed, particularly the n-6/n-3 PUFA ratio [49]. When n-3 PUFAs are provided in insufficient proportion relative to n-6 PUFAs, n-6 PUFA derivatives (i.e., prostaglandins) are in excess, stimulate the multiplication of adipocytes, and have a long-term pro-obesogenic effect [50]. Conversely, n-3 PUFAs facilitate fat burning, especially in the visceral area [51]. Therefore, in the phase 2 of this study, we rebalanced the n-6/n-3 PUFA ratio in the HFD, by providing n-3 PUFAs of plant origin (linseed) and not of animal origin (fish), and assessed the impact of such change on obesity prevention/treatment. LO supplementation increased the total n-3 PUFA percentage in erythrocytes, which is a reliable long-term biomarker of the diet fatty acid profile and incorporation in tissues [52]. The incorporation of ALA, EPA, and DHA was increased in the LO and HIIT + LO groups, but DHA conversion was enhanced when LO supplementation was associated with exercise. Due to the low ALA conversion to

EPA and DHA, most studies used fish oil to increase EPA and DHA percentage [17–19] rather than plant-derived oils [20,21]. Moreover, in most studies, supplementation was at supra-physiological doses to potentiate PUFA effect. In our study, the aim was to restore a healthy n-6/n-3 PUFA ratio [53,54]. Even at this physiological intake, total n-3 PUFAs were significantly incorporated in erythrocyte cell membranes, which validated our model. However, more studies are needed to understand the mechanisms underlying n-3 PUFA conversion and the impact of physical activity.

A growing body of evidences shows that HIIT is a time-efficient exercise mode for losing total and visceral FM in humans and rodents [7,9,55,56]. Kapravelou et al. demonstrated that a HIIT protocol (4 min at 65–80% of VO_2 max followed by 3 min at 50–65% of VO_2 max for 8 weeks) decreases total and abdominal FM in old Zucker rats [56]. In a recent study performed using the same exercise protocol, our group demonstrated that after 10 weeks of exercise, total and epididymal FM were significantly reduced in obese Zucker rats that performed a HIIT program, but not a classical moderate intensity continuous training (MICT) program [11]. With the current model of obesity that better mimic real environmental conditions, we confirmed that a 12-week HIIT program limits weight and FM gain and decreases adipocyte size in the mesenteric and subcutaneous adipose tissues.

N-3 PUFA supplementation also may affect lipid metabolism, potentially promoting body composition changes [24]. Martins et al. showed that oral gavage with fish oil (three times per week at 2 g per kg body weight) decreases weight and FM gains in mice fed an obesogenic diet [57]. N-3 PUFA supplementation may modulate fatty acid oxidation and/or the secretion of several adipokines, such as leptin [24]. Leptin activates hypothalamic-mediated appetite suppression in response to caloric intake, but its activity is not restricted to this anorexigenic effect. Fatty acids might regulate the expression of the leptin gene and of other adipocyte-specific genes by modulating the regulatory activity of the peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) [58]. A decrease of PPAR γ activity stimulates body weight and FM loss and reduces food consumption [59]. Here, we did not observe any LO impact on body composition, despite the effective integration of n-3 PUFAs in erythrocyte cell membranes. The choice of supplementing the diet with a physiologic dose of n-3 PUFAs may partly explain these results because the 12-week LO intervention did not show any anorexigenic effect and did not increase plasma leptin levels (data not shown). LO supplementation did not potentiate HIIT-induced body composition changes. Thus, we can speculate that our training protocol prevents FM gain more efficiently than LO supplementation.

MPO, one of the active substances released by polymorph nuclear leucocytes, is considered a good indicator of systemic inflammation [60]. Interestingly, plasma MPO level was decreased in the LO supplemented groups (LO and HIIT + LO). N-3 PUFAs may reduce leucocyte adhesion and infiltration, and, consequently, systemic inflammation. These results are consistent with previous studies showing that plasma MPO level decreases after n-3 PUFA supplementation in patients with chronic kidney disease, and this might limit chronic inflammation [61]. Moreover, an olive oil-based diet with fish oil supplementation for 2 weeks before colitis induction with dextran sodium sulfate decreased MPO activity in colon [62]. On the other hand, we found that HIIT had no effect on plasma MPO, and its association with LO did not enhance LO effect on MPO concentration in the HIIT + LO group.

As obesity is associated with changes in the microbiota composition and structure, we then evaluated the impact of HIIT and/or LO supplementation on the microbiota associated with the intestinal mucosa. In our study, HIIT + LO supplementation modulated β -diversity of the mucosa-associated microbiota. Our analysis suggests that HIIT had the main effect on microbiota β -diversity, and that LO influences β -diversity only when associated with HIIT. On the other hand, α -diversity was comparable in the four groups. This means that HIIT changed the mucosa-associated microbiota composition without modifying its richness and evenness. The LO amount and/or the supplementation duration might have been not sufficient to alter the global composition of the gut microbiota. Moreover, our

supplementation with ALA makes difficult the comparison with previous studies that mainly used EPA and DHA supplementation [17–19,63]. Moreover, ground or extruded linseed studied as a matrix could affect differently the mucosa-associated microbiota compared with ALA intake through LO.

The analysis of specific features of the mucosa-associated microbiota highlighted several differences among the four groups. First, *Clostridiales* spp. abundance was significantly decreased only in the HIIT and HIIT + LO groups (but not in the LO group), and this was correlated with weight and FM gain and hepatic triglycerides. Turnbaugh et al., [64] found an increase in *Firmicutes* and *Clostridiales* spp. in individuals with obesity, and Ghosh et al. [17] reported that in mice fed an EPA + DHA-enriched HFD, a physiological intake of EPA and DHA decreases the *Clostridiales* spp. abundance. *Anaeroplasma* and *Cyanobacteria* YS2 were increased in the HIIT and HIIT + LO groups. There is no information on their abundance associated with physical activity and n-3 PUFAs. According to Beller et al. [65], *Anaeroplasma* could be a new potential anti-inflammatory probiotic for the treatment of chronic intestinal inflammation. *Prevotella* also was increased in the HIIT and HIIT + LO groups compared with the HFD and LO groups, and its abundance was negatively correlated with weight and FM gain. Petersen et al. [66] found that *Prevotella* abundance is increased in microbiota of competitive cyclists and this was correlated with the reported exercise time during an average week. In the literature, *Prevotella* has been associated with fiber-rich diets and carbohydrates [67,68] and its abundance may be lower in people following a Mediterranean diet, rich in n-3 PUFAs [69]. It could be interesting to assess the effect a HIIT program associated with a ground linseed-enriched diet (i.e., rich in fibers) on *Prevotella* abundance. Finally, *Oscillospira* abundance was significantly increased only in the HIIT + LO group. The interaction between physical activity and LO supplementation had a greater impact than HIIT or LO alone compared with HFD. Interestingly, *Oscillospira* abundance was negatively correlated with weight and FM gain, but not with FFM gain. In line with our results, different studies showed a negative correlation between *Oscillospira* and body mass index [70,71] and a positive correlation with leanness [72]. Moreover, Maillard et al. found that *Oscillospira* abundance is increased in microbiota of mice after spontaneous physical activity [73]. Finally, Petriz et al. [74], supported by Allen et al. [75], reported a correlation among *Oscillospira* abundance, lactate levels, and exercise intensity. Interestingly, Haro et al. [69] showed higher *Oscillospira* abundance in people with obesity following a Mediterranean diet. Thus, *Oscillospira* strains could be promising new generation probiotics in the context of obesity.

5. Conclusions

Obesity is a major public health problem worldwide. Identifying non-drug strategies to prevent and treat this pathology is essential. Our preclinical study using an animal model of obesity induced by a Western diet showed that physical activity plays a major role in limiting weight and FM gain, whereas a diet with a balanced n-6/n-3 PUFA ratio reduces systemic inflammation. HIIT and LO alone or in combination did not lead to major changes of the microbiota associated with the intestinal mucosa, but some bacterial types, particularly *Oscillospira*, were increased when LO and HIIT were combined. Our study also showed that HIIT associated with LO supplementation enhanced DHA conversion helping to achieve the recommended nutritional intakes. Thus, the combination of HIIT and α -linolenic acid seems favorable and could be proposed in the management of metabolic diseases, such as obesity.

Author Contributions: Conceptualization, N.B. (Nicolas Barnich) and N.B. (Nathalie Boisseau); data curation, C.P.; formal analysis, C.P. and B.C.; funding acquisition, N.B. (Nicolas Barnich) and N.B. (Nathalie Boisseau); investigation, C.P., F.C., B.C., M.D., F.M., I.W., L.C., F.D., M.E., N.B. (Nicolas Barnich), and N.B. (Nathalie Boisseau); methodology, F.C., L.C., N.B. (Nicolas Barnich), and N.B. (Nathalie Boisseau); project administration, N.B. (Nicolas Barnich) and N.B. (Nathalie Boisseau); supervision, N.B. (Nicolas Barnich) and N.B. (Nathalie Boisseau); validation, N.B. (Nicolas Barnich) and N.B. (Nathalie Boisseau); visualization, C.P.; writing—original draft, C.P.; writing—review and

editing, C.P., F.C., B.C., M.D., F.M., I.W., L.C., F.D., M.E., G.M., G.C., N.B. (Nicolas Barnich), and N.B. (Nathalie Boisseau). All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study was mainly funded by grants from Valorex. The authors are also supported by the Ministère de la Recherche et de la Technologie (M2iSH and AME2P Unit), Inserm (UMR 1071), INRAE (USC-2018), and by the French government IDEX-ISITE initiative 16-IDEX-0001 (CAP 20-25), I-SITE project (CAP 2025) of the University of Clermont Auvergne. Benoit Chassaing's laboratory is supported by a Starting Grant from the European Research Council (ERC) under the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme (grant agreement No. ERC-2018-StG-804135), a Chaire d'Excellence from IdEx Université de Paris-ANR-18-IDEX-0001, and an Innovator Award from the Kenneth Rainin Foundation.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of C2EA-02, Auvergne, France (APAFIS 16090-2018071208306750 on the 1 October 2018).

Acknowledgments: We thank the Installation Experimental de Nutrition (IEN) for animal care (INRAE, Theix, France) and the Centre Imagerie Cellulaire Santé (CICS) platform (Clermont Auvergne Université, Clermont-Ferrand, France). We also thank Jean-Paul Rigaudière (Unité de Nutrition Humaine, INRAE, Clermont-Ferrand, France) for his expert assistance in fatty acid analyses.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. WHO. Fact Sheet: Obesity and Overweight 2016. Available online: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (accessed on 23 March 2018).
2. Esser, N.; Legrand-Poels, S.; Piette, J.; Scheen, A.J.; Paquot, N. Inflammation as a Link between Obesity, Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **2014**, *105*, 141–150. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Després, J.-P.; Lemieux, I. Abdominal Obesity and Metabolic Syndrome. *Nature* **2006**, *444*, 881–887. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Gregor, M.F.; Hotamisligil, G.S. Inflammatory Mechanisms in Obesity. *Annu. Rev. Immunol.* **2011**, *29*, 415–445. [[CrossRef](#)]
5. Jakicic, J.M.; Rogers, R.J.; Davis, K.K.; Collins, K.A. Role of Physical Activity and Exercise in Treating Patients with Overweight and Obesity. *Clin. Chem.* **2018**, *64*, 99–107. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Hawley, J.A.; Hargreaves, M.; Joyner, M.J.; Zierath, J.R. Integrative Biology of Exercise. *Cell* **2014**, *159*, 738–749. [[CrossRef](#)]
7. Wewege, M.; van den Berg, R.; Ward, R.E.; Keech, A. The Effects of High-Intensity Interval Training vs. Moderate-Intensity Continuous Training on Body Composition in Overweight and Obese Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes. Rev. Off. J. Int. Assoc. Study Obes.* **2017**, *18*, 635–646. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Weston, M.; Taylor, K.L.; Batterham, A.M.; Hopkins, W.G. Effects of Low-Volume High-Intensity Interval Training (HIT) on Fitness in Adults: A Meta-Analysis of Controlled and Non-Controlled Trials. *Sports Med. Auckl. NZ* **2014**, *44*, 1005–1017. [[CrossRef](#)]
9. Maillard, F.; Pereira, B.; Boisseau, N. Effect of High-Intensity Interval Training on Total, Abdominal and Visceral Fat Mass: A Meta-Analysis. *Sports Med. Auckl. NZ* **2018**, *48*, 269–288. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Dupuit, M.; Maillard, F.; Pereira, B.; Marcelo, L.M.; Antonio, H.L.; Boisseau, N. Effect of High Intensity Interval Training on Body Composition in Women before and after Menopause: A Meta-Analysis. *Exp. Physiol.* **2020**. [[CrossRef](#)]
11. Maillard, F.; Vazeille, E.; Sauvanet, P.; Sirvent, P.; Combaret, L.; Sourdrille, A.; Chavanelle, V.; Bonnet, R.; Otero, Y.F.; Delcros, G.; et al. High Intensity Interval Training Promotes Total and Visceral Fat Mass Loss in Obese Zucker Rats without Modulating Gut Microbiota. *PLoS ONE* **2019**, *14*, e0214660. [[CrossRef](#)]
12. Wang, N.; Liu, Y.; Ma, Y.; Wen, D. High-Intensity Interval versus Moderate-Intensity Continuous Training: Superior Metabolic Benefits in Diet-Induced Obesity Mice. *Life Sci.* **2017**, *191*, 122–131. [[CrossRef](#)]
13. Marcinko, K.; Sikkema, S.R.; Samaan, M.C.; Kemp, B.E.; Fullerton, M.D.; Steinberg, G.R. High Intensity Interval Training Improves Liver and Adipose Tissue Insulin Sensitivity. *Mol. Metab.* **2015**, *4*, 903–915. [[CrossRef](#)]
14. Forbes, S.C.; Candow, D.G.; Smith-Ryan, A.E.; Hirsch, K.R.; Roberts, M.D.; VanDusseldorp, T.A.; Stratton, M.T.; Kaviani, M.; Little, J.P. Supplements and Nutritional Interventions to Augment High-Intensity Interval Training Physiological and Performance Adaptations—A Narrative Review. *Nutrients* **2020**, *12*, 390. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Calder, P.C. Omega-3 Fatty Acids and Inflammatory Processes: From Molecules to Man. *Biochem. Soc. Trans.* **2017**, *45*, 1105–1115. [[CrossRef](#)]
16. Albracht-Schulte, K.; Kalupahana, N.S.; Ramalingam, L.; Wang, S.; Rahman, S.M.; Robert-McComb, J.; Moustaid-Moussa, N. Omega-3 Fatty Acids in Obesity and Metabolic Syndrome: A Mechanistic Update. *J. Nutr. Biochem.* **2018**, *58*, 1–16. [[CrossRef](#)]
17. Ghosh, S.; Vivar, J.C.; Sarzynski, M.A.; Sung, Y.J.; Timmons, J.A.; Bouchard, C.; Rankinen, T. Integrative Pathway Analysis of a Genome-Wide Association Study of (V)O₂(max) Response to Exercise Training. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985* **2013**, *115*, 1343–1359. [[CrossRef](#)]
18. Caesar, R.; Tremaroli, V.; Kovatcheva-Datchary, P.; Cani, P.D.; Bäckhed, F. Crosstalk between Gut Microbiota and Dietary Lipids Aggravates WAT Inflammation through TLR Signaling. *Cell Metab.* **2015**, *22*, 658–668. [[CrossRef](#)]

19. Robertson, R.C.; Seira Oriach, C.; Murphy, K.; Moloney, G.M.; Cryan, J.F.; Dinan, T.G.; Ross, R.P.; Stanton, C. Deficiency of Essential Dietary N-3 PUFA Disrupts the Caecal Microbiome and Metabolome in Mice. *Br. J. Nutr.* **2017**, *118*, 959–970. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Pulkrabek, M.; Rhee, Y.; Gibbs, P.; Hall, C. Flaxseed- and Buckwheat-Supplemented Diets Altered Enterobacteriaceae Diversity and Prevalence in the Cecum and Feces of Obese Mice. *J. Diet. Suppl.* **2017**, *14*, 667–678. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Millman, J.; Okamoto, S.; Kimura, A.; Uema, T.; Higa, M.; Yonamine, M.; Namba, T.; Ogata, E.; Yamazaki, S.; Shimabukuro, M.; et al. Metabolically and Immunologically Beneficial Impact of Extra Virgin Olive and Flaxseed Oils on Composition of Gut Microbiota in Mice. *Eur. J. Nutr.* **2019**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Calder, P.C. Marine Omega-3 Fatty Acids and Inflammatory Processes: Effects, Mechanisms and Clinical Relevance. *Biochim. Biophys. Acta* **2015**, *1851*, 469–484. [[CrossRef](#)]
23. Calder, P.C. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Inflammatory Processes: Nutrition or Pharmacology? *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2013**, *75*, 645–662. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Rodríguez, M.; G Rebollar, P.; Mattioli, S.; Castellini, C. N-3 PUFA Sources (Precursor/Products): A Review of Current Knowledge on Rabbit. *Anim. Open Access J. MDPI* **2019**, *9*, 806. [[CrossRef](#)]
25. Everard, A.; Cani, P.D. Diabetes, Obesity and Gut Microbiota. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* **2013**, *27*, 73–83. [[CrossRef](#)]
26. Cani, P.D.; Delzenne, N.M. The Gut Microbiome as Therapeutic Target. *Pharmacol. Ther.* **2011**, *130*, 202–212. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Allen, J.M.; Mailing, L.J.; Niemi, G.M.; Moore, R.; Cook, M.D.; White, B.A.; Holscher, H.D.; Woods, J.A. Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2018**, *50*, 747–757. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Lamoureux, E.V.; Grandy, S.A.; Langille, M.G.I. Moderate Exercise Has Limited but Distinguishable Effects on the Mouse Microbiome. *mSystems* **2017**, *2*. [[CrossRef](#)]
29. Denou, E.; Marcinko, K.; Surette, M.G.; Steinberg, G.R.; Schertzer, J.D. High-Intensity Exercise Training Increases the Diversity and Metabolic Capacity of the Mouse Distal Gut Microbiota during Diet-Induced Obesity. *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.* **2016**, *310*, E982–E993. [[CrossRef](#)]
30. Luo, B.; Xiang, D.; Nieman, D.C.; Chen, P. The Effects of Moderate Exercise on Chronic Stress-Induced Intestinal Barrier Dysfunction and Antimicrobial Defense. *Brain. Behav. Immun.* **2014**, *39*, 99–106. [[CrossRef](#)]
31. Lam, Y.Y.; Ha, C.W.Y.; Campbell, C.R.; Mitchell, A.J.; Dinudom, A.; Oscarsson, J.; Cook, D.I.; Hunt, N.H.; Caterson, I.D.; Holmes, A.J.; et al. Increased Gut Permeability and Microbiota Change Associate with Mesenteric Fat Inflammation and Metabolic Dysfunction in Diet-Induced Obese Mice. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e34233. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Patterson, E.; O’ Doherty, R.M.; Murphy, E.F.; Wall, R.; O’ Sullivan, O.; Nilaweera, K.; Fitzgerald, G.F.; Cotter, P.D.; Ross, R.P.; Stanton, C. Impact of Dietary Fatty Acids on Metabolic Activity and Host Intestinal Microbiota Composition in C57BL/6j Mice. *Br. J. Nutr.* **2014**, *111*, 1905–1917. [[CrossRef](#)]
33. Folch, J.; Lees, M.; Sloane Stanley, G.H. A Simple Method for the Isolation and Purification of Total Lipides from Animal Tissues. *J. Biol. Chem.* **1957**, *226*, 497–509. [[CrossRef](#)]
34. Moilanen, T.; Nikkari, T. The Effect of Storage on the Fatty Acid Composition of Human Serum. *Clin. Chim. Acta Int. J. Clin. Chem.* **1981**, *114*, 111–116. [[CrossRef](#)]
35. Caporaso, J.G.; Lauber, C.L.; Walters, W.A.; Berg-Lyons, D.; Huntley, J.; Fierer, N.; Owens, S.M.; Betley, J.; Fraser, L.; Bauer, M.; et al. Ultra-High-Throughput Microbial Community Analysis on the Illumina HiSeq and MiSeq Platforms. *ISME J.* **2012**, *6*, 1621–1624. [[CrossRef](#)]
36. Caporaso, J.G.; Kuczynski, J.; Stombaugh, J.; Bittinger, K.; Bushman, F.D.; Costello, E.K.; Fierer, N.; Peña, A.G.; Goodrich, J.K.; Gordon, J.I.; et al. QIIME Allows Analysis of High-Throughput Community Sequencing Data. *Nat. Methods* **2010**, *7*, 335–336. [[CrossRef](#)]
37. Edgar, R.C. Search and Clustering Orders of Magnitude Faster than BLAST. *Bioinforma. Oxf. Engl.* **2010**, *26*, 2460–2461. [[CrossRef](#)]
38. McDonald, D.; Price, M.N.; Goodrich, J.; Nawrocki, E.P.; DeSantis, T.Z.; Probst, A.; Andersen, G.L.; Knight, R.; Hugenholtz, P. An Improved Greengenes Taxonomy with Explicit Ranks for Ecological and Evolutionary Analyses of Bacteria and Archaea. *ISME J.* **2012**, *6*, 610–618. [[CrossRef](#)]
39. Price, M.N.; Dehal, P.S.; Arkin, A.P. FastTree: Computing Large Minimum Evolution Trees with Profiles Instead of a Distance Matrix. *Mol. Biol. Evol.* **2009**, *26*, 1641–1650. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Lozupone, C.; Hamady, M.; Knight, R. UniFrac—an Online Tool for Comparing Microbial Community Diversity in a Phylogenetic Context. *BMC Bioinformatics* **2006**, *7*, 371. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Lozupone, C.; Knight, R. UniFrac: A New Phylogenetic Method for Comparing Microbial Communities. *Appl. Environ. Microbiol.* **2005**, *71*, 8228–8235. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Rios, J.L.; Bomhof, M.R.; Reimer, R.A.; Hart, D.A.; Collins, K.H.; Herzog, W. Protective Effect of Prebiotic and Exercise Intervention on Knee Health in a Rat Model of Diet-Induced Obesity. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 3893. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Iacobini, C.; Pugliese, G.; Blasetti Fantauzzi, C.; Federici, M.; Menini, S. Metabolically Healthy versus Metabolically Unhealthy Obesity. *Metabolism* **2019**, *92*, 51–60. [[CrossRef](#)]
44. San-Cristobal, R.; Navas-Carretero, S.; Martínez-González, M.Á.; Ordovas, J.M.; Martínez, J.A. Contribution of Macronutrients to Obesity: Implications for Precision Nutrition. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2020**, *16*, 305–320. [[CrossRef](#)]
45. Ling, C.; Rönn, T. Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* **2019**, *29*, 1028–1044. [[CrossRef](#)]


46. Rohde, K.; Keller, M.; la Cour Poulsen, L.; Blüher, M.; Kovacs, P.; Böttcher, Y. Genetics and Epigenetics in Obesity. *Metabolism* **2019**, *92*, 37–50. [CrossRef]
47. Nicolaidis, S. Environment and Obesity. *Metabolism* **2019**, *100S*, 153942. [CrossRef]
48. Gerbaix, M.; Metz, L.; Mac-Way, F.; Lavet, C.; Guillet, C.; Walrand, S.; Masgrau, A.; Vico, L.; Courteix, D. A Well-Balanced Diet Combined or Not with Exercise Induces Fat Mass Loss without Any Decrease of Bone Mass despite Bone Micro-Architecture Alterations in Obese Rat. *Bone* **2018**, *53*, 53. [CrossRef] [PubMed]
49. Naughton, S.S.; Mathai, M.L.; Hryciw, D.H.; McAinch, A.J. Linoleic Acid and the Pathogenesis of Obesity. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* **2016**, *125*, 90–99. [CrossRef] [PubMed]
50. Massiera, F.; Barbry, P.; Guesnet, P.; Joly, A.; Luquet, S.; Moreilhon-Brest, C.; Mohsen-Kanson, T.; Amri, E.-Z.; Ailhaud, G. A Western-like Fat Diet Is Sufficient to Induce a Gradual Enhancement in Fat Mass over Generations. *J. Lipid Res.* **2010**, *51*, 2352–2361. [CrossRef]
51. Pinel, A.; Pitois, E.; Rigaudiere, J.-P.; Jouve, C.; De Saint-Vincent, S.; Laillet, B.; Montaurier, C.; Huertas, A.; Morio, B.; Capel, F. EPA Prevents Fat Mass Expansion and Metabolic Disturbances in Mice Fed with a Western Diet. *J. Lipid Res.* **2016**, *57*, 1382–1397. [CrossRef]
52. Sullivan, B.L.; Williams, P.G.; Meyer, B.J. Biomarker Validation of a Long-Chain Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acid Food Frequency Questionnaire. *Lipids* **2006**, *41*, 845–850. [CrossRef] [PubMed]
53. Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du Travail (ANSES) Actualisation Des Apports Nutritionnels Conseillés Pour Les Acides Gras [French] 2011. Available online: <https://www.anses.fr/fr/system/files/DPR2011sa0280.pdf> (accessed on 26 February 2021).
54. Simopoulos, A.P. The Importance of the Ratio of Omega-6/Omega-3 Essential Fatty Acids. *Biomed. Pharmacother. Biomed. Pharmacother.* **2002**, *56*, 365–379. [CrossRef]
55. Karstoft, K.; Wallis, G.A.; Pedersen, B.K.; Solomon, T.P.J. The Effects of Interval- vs. Continuous Exercise on Excess Post-Exercise Oxygen Consumption and Substrate Oxidation Rates in Subjects with Type 2 Diabetes. *Metabolism* **2016**, *65*, 1316–1325. [CrossRef]
56. Kapravelou, G.; Martínez, R.; Andrade, A.M.; Nebot, E.; Camiletti-Moirón, D.; Aparicio, V.A.; Lopez-Jurado, M.; Aranda, P.; Arrebola, F.; Fernandez-Segura, E.; et al. Aerobic Interval Exercise Improves Parameters of Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Other Alterations of Metabolic Syndrome in Obese Zucker Rats. *Appl. Physiol. Nutr. Metab. Physiol. Appl. Nutr. Metab.* **2015**, *40*, 1242–1252. [CrossRef]
57. Martins, A.R.; Crisma, A.R.; Masi, L.N.; Amaral, C.L.; Marzuca-Nassr, G.N.; Bomfim, L.H.M.; Teodoro, B.G.; Queiroz, A.L.; Serdan, T.D.A.; Torres, R.P.; et al. Attenuation of Obesity and Insulin Resistance by Fish Oil Supplementation Is Associated with Improved Skeletal Muscle Mitochondrial Function in Mice Fed a High-Fat Diet. *J. Nutr. Biochem.* **2018**, *55*, 76–88. [CrossRef]
58. Kallen, C.B.; Lazar, M.A. Antidiabetic Thiazolidinediones Inhibit Leptin (Ob) Gene Expression in 3T3-L1 Adipocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1996**, *93*, 5793–5796. [CrossRef]
59. Harrington, W.W.; S Britt, C.; G Wilson, J.; O Milliken, N.; G Binz, J.; C Lobe, D.; R Oliver, W.; C Lewis, M.; M Ignar, D. The Effect of PPARalpha, PPARdelta, PPARgamma, and PPARpan Agonists on Body Weight, Body Mass, and Serum Lipid Profiles in Diet-Induced Obese AKR/J Mice. *PPAR Res.* **2007**, *2007*, 97125. [CrossRef]
60. Nicholls, S.J.; Hazen, S.L. Myeloperoxidase and Cardiovascular Disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2005**, *25*, 1102–1111. [CrossRef]
61. Barden, A.E.; Shinde, S.; Burke, V.; Puddey, I.B.; Beilin, L.J.; Irish, A.B.; Watts, G.F.; Mori, T.A. The Effect of N-3 Fatty Acids and Coenzyme Q10 Supplementation on Neutrophil Leukotrienes, Mediators of Inflammation Resolution and Myeloperoxidase in Chronic Kidney Disease. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* **2018**, *136*, 1–8. [CrossRef]
62. Camuesco, D.; Gálvez, J.; Nieto, A.; Comalada, M.; Rodríguez-Cabezas, M.E.; Concha, A.; Xaus, J.; Zarzuelo, A. Dietary Olive Oil Supplemented with Fish Oil, Rich in EPA and DHA (n-3) Polyunsaturated Fatty Acids, Attenuates Colonic Inflammation in Rats with DSS-Induced Colitis. *J. Nutr.* **2005**, *135*, 687–694. [CrossRef] [PubMed]
63. Costantini, L.; Molinari, R.; Farinon, B.; Merendino, N. Impact of Omega-3 Fatty Acids on the Gut Microbiota. *Int. J. Mol. Sci.* **2017**, *18*, 2645. [CrossRef] [PubMed]
64. Turnbaugh, P.J.; Bäckhed, F.; Fulton, L.; Gordon, J.I. Diet-Induced Obesity Is Linked to Marked but Reversible Alterations in the Mouse Distal Gut Microbiome. *Cell Host Microbe* **2008**, *3*, 213–223. [CrossRef]
65. Beller, A.; Kruglov, A.; Durek, P.; von Goetze, V.; Hoffmann, U.; Maier, R.; Heiking, K.; Siegmund, B.; Heinz, G.A.; Mashreghi, M.-F.; et al. P104 Anaeroplasm, a Potential Anti-Inflammatory Probiotic for the Treatment of Chronic Intestinal Inflammation. *Ann. Rheum. Dis.* **2019**, *78*, A45–A46. [CrossRef]
66. Petersen, L.M.; Bautista, E.J.; Nguyen, H.; Hanson, B.M.; Chen, L.; Lek, S.H.; Sodergren, E.; Weinstock, G.M. Community Characteristics of the Gut Microbiomes of Competitive Cyclists. *Microbiome* **2017**, *5*, 98. [CrossRef]
67. Sandberg, J.; Kovatcheva-Datchary, P.; Björck, I.; Bäckhed, F.; Nilsson, A. Abundance of Gut Prevotella at Baseline and Metabolic Response to Barley Prebiotics. *Eur. J. Nutr.* **2019**, *58*, 2365–2376. [CrossRef]
68. Vandeputte, D.; Kathagen, G.; D'hoë, K.; Vieira-Silva, S.; Valles-Colomer, M.; Sabino, J.; Wang, J.; Tito, R.Y.; De Commer, L.; Darzi, Y.; et al. Quantitative Microbiome Profiling Links Gut Community Variation to Microbial Load. *Nature* **2017**, *551*, 507–511. [CrossRef] [PubMed]

69. Haro, C.; Montes-Borrego, M.; Rangel-Zúñiga, O.A.; Alcalá-Díaz, J.F.; Gómez-Delgado, F.; Pérez-Martínez, P.; Delgado-Lista, J.; Quintana-Navarro, G.M.; Tinahones, F.J.; Landa, B.B.; et al. Two Healthy Diets Modulate Gut Microbial Community Improving Insulin Sensitivity in a Human Obese Population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2016**, *101*, 233–242. [[CrossRef](#)]
70. Tims, S.; Derom, C.; Jonkers, D.M.; Vlietinck, R.; Saris, W.H.; Kleerebezem, M.; de Vos, W.M.; Zoetendal, E.G. Microbiota Conservation and BMI Signatures in Adult Monozygotic Twins. *ISME J.* **2013**, *7*, 707–717. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
71. Garcia-Mantrana, I.; Selma-Royo, M.; Alcantara, C.; Collado, M.C. Shifts on Gut Microbiota Associated to Mediterranean Diet Adherence and Specific Dietary Intakes on General Adult Population. *Front. Microbiol.* **2018**, *9*, 890. [[CrossRef](#)]
72. Escobar, J.S.; Klotz, B.; Valdes, B.E.; Agudelo, G.M. The Gut Microbiota of Colombians Differs from That of Americans, Europeans and Asians. *BMC Microbiol.* **2014**, *14*, 311. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Maillard, F.; Vazeille, E.; Sauvanet, P.; Sirvent, P.; Bonnet, R.; Combaret, L.; Chausse, P.; Chevarin, C.; Otero, Y.F.; Delcros, G.; et al. Preventive Effect of Spontaneous Physical Activity on the Gut-Adipose Tissue in a Mouse Model That Mimics Crohn's Disease Susceptibility. *Cells* **2019**, *8*, 33. [[CrossRef](#)]
74. Petriz, B.A.; Castro, A.P.; Almeida, J.A.; Gomes, C.P.; Fernandes, G.R.; Kruger, R.H.; Pereira, R.W.; Franco, O.L. Exercise Induction of Gut Microbiota Modifications in Obese, Non-Obese and Hypertensive Rats. *BMC Genom.* **2014**, *15*, 511. [[CrossRef](#)]
75. Allen, J.M.; Berg Miller, M.E.; Pence, B.D.; Whitlock, K.; Nehra, V.; Gaskins, H.R.; White, B.A.; Fryer, J.D.; Woods, J.A. Voluntary and Forced Exercise Differentially Alters the Gut Microbiome in C57BL/6J Mice. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985* **2015**, *118*, 1059–1066. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

PUBLICATION N°2

Article

Beneficial Effects of High Intensity Interval Training and/or Linseed Oil Supplementation to Limit Obesity-Induced Oxidative Stress in High Fat Diet-Fed Rats

Carole Groussard ^{1,*}, Claire Plissonneau ^{2,3}, Laurie Josset ⁴, Frédéric Capel ⁵, Mathilde Mura ⁴, Etienne Gouraud ⁴, Guillaume Mairesse ⁶, Guillaume Chesneau ⁶, Nicolas Barnich ³, Vincent Pialoux ^{4,7,†} and Nathalie Boisseau ^{2,†}

- ¹ Laboratoire M2S-EA7470, Univ-Rennes, F-35000 Rennes, France
 - ² Laboratoire des Adaptations Métaboliques à l'Exercice en Conditions Physiologiques et Pathologiques (AME2P), CRNH Auvergne, Université Clermont Auvergne, F-63000 Clermont-Ferrand, France; claire.plissonneau@uca.fr (C.P.); nathalie.boisseau@uca.fr (N.B.)
 - ³ CRNH Auvergne, Microbes, Intestin, Inflammation et Susceptibilité de l'Hôte (M2iSH), USC-INRAE 2018, UMR 1071 Inserm/Université d'Auvergne, Université Clermont Auvergne, F-63000 Clermont-Ferrand, France; nicolas.barnich@uca.fr
 - ⁴ Team "Atherosclerosis, Thrombosis and Physical Activity", Laboratoire Interuniversitaire de Biologie de la Motricité (LIBM)-EA 7424, Université Lyon 1, F-69100 Lyon, France; laurie.josset@etu.univ-lyon1.fr (L.J.); mathilde.mura@univ-lyon1.fr (M.M.); etienne.gouraud@univ-lyon1.fr (E.G.); vincent.pialoux@univ-lyon1.fr (V.P.)
 - ⁵ Unité de Nutrition Humaine (UNH), CRNH Auvergne, Université Clermont Auvergne, INRAE, F-63000 Clermont-Ferrand, France; frederic.capel@inrae.fr
 - ⁶ Valorex, La Messayais, F-35210 Combourtille, France; g.mairesse@valorex.com (G.M.); g.chesneau@valorex.com (G.C.)
 - ⁷ Institut Universitaire de France, F-75231 Paris, France
- * Correspondence: carole.groussard@univ-rennes2.fr; Tel.: +33-2-99-14-17-71
† These two authors contributed equally to the study.



Citation: Groussard, C.; Plissonneau, C.; Josset, L.; Capel, F.; Mura, M.; Gouraud, E.; Mairesse, G.; Chesneau, G.; Barnich, N.; Pialoux, V.; et al. Beneficial Effects of High Intensity Interval Training and/or Linseed Oil Supplementation to Limit Obesity-Induced Oxidative Stress in High Fat Diet-Fed Rats. *Nutrients* **2021**, *13*, 3531. <https://doi.org/10.3390/nu13103531>

Academic Editor: Susanna Iossa

Received: 15 September 2021

Accepted: 29 September 2021

Published: 9 October 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: High-intensity interval training (HIIT) and linseed oil (LO) supplementation are effective strategies to reduce obesity-induced oxidative stress. Our aim was to determine whether the HIIT + LO combination prevents obesity-induced oxidative stress in high fat diet (HFD)-fed rats. HFD-fed 8-week-old, male, Wistar rats were subdivided in four groups: HFD, LO (2% of sunflower oil replaced with 2% of LO in the HFD), HIIT (4 days/week for 12 weeks), and HIIT + LO. Wistar rats fed a low-fat diet (LFD) were used as controls. Epididymal and subcutaneous adipose tissue, gastrocnemius muscle, liver, and plasma samples were collected to measure oxidative stress markers (AOPP, oxLDL), antioxidant (SOD, CAT, and GPx activities) and pro-oxidant (NOx and XO) enzyme activities. Compared with the LFD, the HFD altered the pro/antioxidant status in different tissues (increase of AOPP, oxLDL, SOD and catalase activities in plasma, and SOD activity increase in liver and decrease in adipose tissues) but not in gastrocnemius. LO upregulated CAT activity and decreased NOx in liver. HIIT alleviated HFD negative effects in liver by reducing SOD and NOx activities. Moreover, the HIIT + LO combination potentiated SOD activity upregulation in subcutaneous tissue. HIIT and LO supplementation have independent beneficial effects on the pro/antioxidant balance. Their association promotes SOD activity in subcutaneous adipose tissue.

Keywords: linseed oil supplementation; high intensity interval training; high fat diet; obesity; oxidative stress

1. Introduction

Obesity is a complex medical condition characterized by excess body fat, leading to impaired health and increased mortality [1]. Obesity is growing worldwide, in developed and also in developing countries. Its determinants are complex and of multifactorial origin [2].

Unhealthy dietary habits (i.e., high intake of energy-dense foods and low intake of food rich in micronutrients and bioactive compounds) [3] and physical inactivity/sedentary lifestyle [4] are the main causes of obesity. In the last few decades, the Western diet (characterized by high intake of processed foods, red meat, high-fat dairy products, high-sugar foods, and pre-packaged foods) has been a significant contributor to the growing rate of obesity that increases the risk of chronic diseases [5].

The excessive fat accumulation in adipose tissue increases reactive oxygen species (ROS) production through different mechanisms and subsequently promotes systemic oxidative stress (OS) [6,7] and cardiovascular complications [8,9]. OS occurs also in other tissues, such as skeletal muscle and liver, where ectopic fat accumulation promotes ROS production [10,11]. Moreover, recent studies showed that OS is not only a consequence of obesity, but could also trigger its onset and development. Indeed, ROS play a direct role in adipogenesis (by stimulating the deposition of adipose tissue, including preadipocyte proliferation, adipocyte differentiation and growth) [12], and OS modulates all factors involved in obesity, including genetics, sleep, gut microbiome, insulin, ghrelin, inflammation, adipokines, leptin, stress, and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis [13]. Thus, any strategy to reduce OS should have beneficial effects on obesity onset and also on the adverse consequences associated with obesity-induced OS [14].

Strategies to lower obesity-induced OS include physical activity programs (indirectly via weight loss and directly by increasing antioxidant enzyme activities), and antioxidant-rich diets [15]. A recent training modality, called “high intensity interval training” (HIIT), has proved its effectiveness for obesity management compared with the traditional “moderate intensity continuous training” (MICT) [16]. HIIT combines intense exercise of short duration intercalated with short aerobic recovery periods, and due to the reduced exercise duration and volume, it is more suitable for our modern lifestyle [17–19]. HIIT could exert more significant beneficial effects on abdominal and visceral fat mass (FM) in patients with overweight and obesity compared with MICT [8]. Moreover, we recently demonstrated that this training mode significantly reduces obesity-induced muscle and plasma OS markers in Zucker rats (*fa/fa*), a genetic model of obesity [20].

Concerning nutritional strategies to improve obesity-induced OS, linseed oil (LO) could be of interest. A recent systematic review of randomized controlled trials in patients with metabolic syndrome and related disorders demonstrated that LO supplementation significantly reduces malondialdehyde (MDA), a lipid peroxidation marker, and increases the total antioxidant capacity [21]. Among the different bioactive compounds contained in LO, alpha-linoleic acid (ALA; the most abundant) [22,23], phytosterols [24], antioxidant vitamins (especially γ -tocopherol and β -carotene; present at lower concentration), and phenolic compounds [25] have a strong antioxidant activity. Moreover, to counteract the deleterious effects of the Western diet, dietary oils with modified fatty acid profiles have been manufactured to improve fatty acid intake and limit the risk of chronic diseases [26]. LO inclusion in human diets improves the fatty acid profile [27].

The specific effects of HIIT and LO supplementation on the pro/antioxidant status in obesity are well established. However, to the best of our knowledge, no study has tested their effects when combined. As previous studies showed that in some cases, the intake of antioxidant compounds can potentiate some of the adaptations induced by training [28,29], the aim of this study was to evaluate the effects of a 12-week intervention program that included physical activity (HIIT), associated or not with LO supplementation (to equilibrate the ratio of n-6/n-3 polyunsaturated fatty acids, PUFAs), on the pro/antioxidant status. This was evaluated by measuring: (a) the three main antioxidant enzymes: superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), and glutathione peroxidase (GPx) that scavenge ROS, particularly superoxide and hydrogen peroxide; (b) the two main prooxidant enzymes: NADPH oxidase (NOx) and xanthine oxidase (XO) that produce superoxide anions; and (c) oxidative stress markers on lipids (MDA and oxidized low-density lipoprotein, oxLDL) and on proteins (advanced oxidation protein products (AOPP) in different tissues (epididymal and subcutaneous adipose tissues, muscle and plasma) in high fat diet (HFD)-fed Wistar

rats. We hypothesized that the physical activity program (HIIT) or LO supplementation would have beneficial effects on the pro/antioxidant status and that their combination might potentiate their effects to prevent obesity-induced oxidative stress in this rat model of obesity.

2. Materials and Methods

This study is a continuation of the work we previously published in *Nutrients* [30]. In the previous study, we determined whether HIIT and/or LO supplementation (to equilibrate the n-6/n-3 PUFA ratio) might prevent obesity disorders (i.e., body composition and metabolic disturbances), particularly by modulating the mucosa-associated microbiota. This second publication focuses on obesity induced-oxidative stress prevention using these two interventions (HIIT and/or LO supplementation).

2.1. Ethical Approval

The experimental protocol was approved by the local ethics committee (C2EA-02, Auvergne, France; APAFIS 16090-2018071208306750) and was in accordance with the current legislation on animal experimentation (European Directive 2010/63/EU on the protection of vertebrate animals used for experimental and scientific purposes). Moreover, the experiments were carried out according to the local animal welfare committee regulations.

2.2. Animal Model and Experimental Groups

Sixty (8-week-old) male Wistar rats were purchased from Charles River Laboratory (France). Animals were individually housed under standard conditions: constant temperature (22 ± 2 °C), free access to food and water, and reversed 12-h light/dark cycle.

Rats were fed either a low fat diet (LFD: $n = 12$; 11.5% of fat, 19.8% of protein and 68.7% of CHO) or an in-house HFD ($n = 48$; 43.3% of fat to induce obesity, including 4% of sunflower oil, 17.3% of protein and 39.4% of CHO) ad libitum prepared by INRAE (Jouy-en-Josas, France). Each HFD diet includes 4% of AIN93M Mineral mix and 1% of AIN93Vx Vitamin mix (Supplementary file).

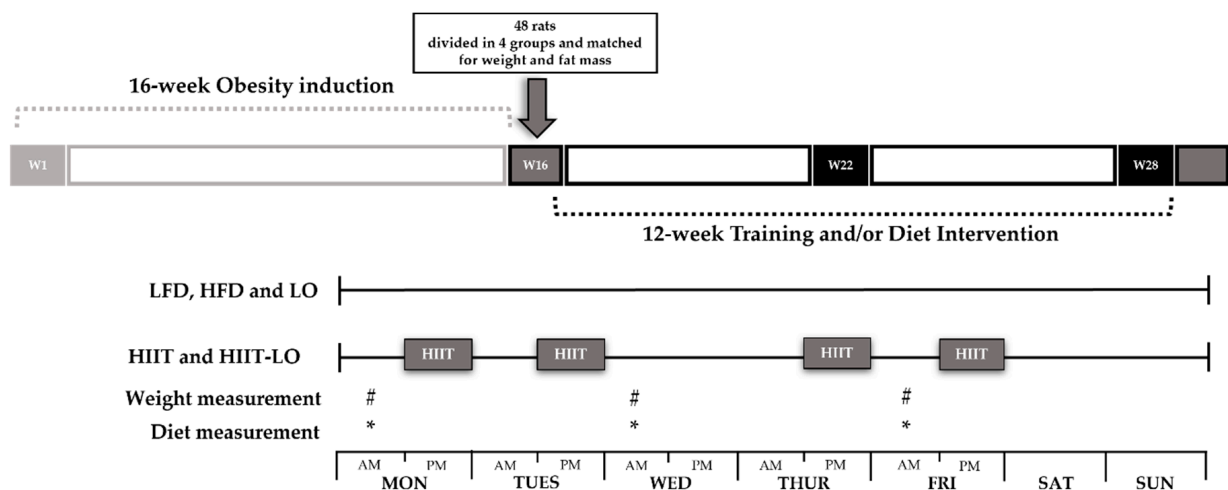
After 16 weeks, rats in the HFD group were randomly assigned to four groups matched for body weight and total FM: (i) HFD group ($n = 12$) without intervention (control), (ii) HIIT group ($n = 12$) that performed the exercise program, (iii) LO group ($n = 12$) that received LO supplementation, (iv) HIIT + LO group ($n = 12$) that performed the exercise program and received LO supplementation. The four groups continued to receive the same HFD as during phase 1 (Figure 1).

Body weight and the amount of food consumed by rats were recorded 3 days per week. Body composition was measured by MRI (Echo Medical Systems, Houston, TX, USA), and epididymal fat pads were weighed post mortem.

After 12 weeks and 48 h after the last exercise session, animals were euthanized by cervical dislocation before tissue harvesting. Whole blood samples were immediately centrifuged at $2000 \times g$ at 4 °C for 10 min to obtain plasma. Aliquots were stored at -80 °C until analysis. Gastrocnemius, liver and subcutaneous/epididymal adipose tissue samples were collected, weighed and immediately frozen in liquid nitrogen and stored at -80 °C until analyses.

2.3. LO Supplementation

The diet in the LO groups (LO and HIIT + LO) had the same composition as the HFD, but 2% of sunflower oil was replaced by 2% of LO. The composition of all diets was analyzed by gas chromatography to confirm their n-6/n-3 PUFA ratio, and are reported elsewhere [30].





	LFD (n = 12) (19.7% P, 68.7% CHO, 11.5% L)	HFD (17.3% P, 39.4% CHO, 43.3% L)			
		HFD (n = 12)	LO (n = 11)	HIIT (n = 8)	HIIT + LO (n = 9)
Diet	Standard	HFD only (n-6/n-3 PUFAs ratio = 29.43)	HFD + n-3 PUFAs (2% linseed oil) (n-6/n-3 PUFAs ratio = 2.97)	HFD (n-6/n-3 PUFAs ratio = 29.43)	HFD + n-3 PUFAs (2% linseed oil) (n-6/n-3 PUFAs ratio = 2.97)
Training	X	X	X	HIIT : 42 min; 4 times per week 6 sets x (3 min at 10 m.min ⁻¹ + 4 min at 18 m.min ⁻¹) 	

Figure 1. Experimental design of the study. Phase 1: rats were randomly assigned in two groups: LFD (n = 12) and HFD (n = 48) for 16 weeks. Phase 2: rats of the HFD group were divided in four groups (n = 12/group) matched for weight and fat mass: HFD, LO, HIIT, and HIIT + LO for 12 weeks. LFD: low-fat diet, HFD: high-fat diet, LO: linseed oil, HIIT: high-intensity interval training, PUFAs: polyunsaturated fatty acids, P: proteins, CHO: carbohydrates, L: lipids, W: weeks, #: weight measurement, *: Diet measurement.

2.4. Training Protocol

Two weeks before the training program initiation, rats in the HIIT (n = 12) and HIIT + LO (n = 12) groups were familiarized with the treadmill using a low intensity running protocol, as described previously [20]. The treadmill habituation protocol finished three days before the beginning of the experimental period to avoid acute interference with the baseline measurements. During this familiarization period, rats that refused to run spontaneously after the treadmill started (“no runners”) were excluded from the study.

For the training protocol (12 weeks), as described previously [20,30], animals ran on a treadmill especially designed for rats (Matsport, Clyon, France) and all sessions were performed during the dark cycle (active period).

Training was performed in a specific room at the same time in the afternoon. Animals underwent training always in the same order and on the same lane of the treadmill. Moreover, all animals, even those not training, were moved to the experimental room when other rats were training. All rats were present during all training sessions that lasted approximately two hours (four times per week).

Before each training session, animals in the HIIT groups performed a regular warm-up exercise at 10 m·min⁻¹ for 5 min, and then alternated 3 min at 10 m/min and 4 min at 18 m/min (6 sets; 4 times per week for 12 weeks; for a total of 42 min/training) (Figure 1).

Animals in the LFD and LO groups were managed identically as those in the HIIT groups, but without exercise, and were placed in the same room during the training sessions to account for the potential stress induced by environment changes.

Animals of the five groups had similar weights, body fat, and fasting glucose levels at baseline [30].

2.5. Biochemical Analyses

Adipose tissue gastrocnemius and liver samples were ground in liquid nitrogen, homogenized (10%, *w/v*) in 1X PBS/0.5 mM Ethylene Diamine Tetra Acetic Acid (EDTA) on ice, and centrifuged at $12,000\times g$ at 4 °C for 10 min. Homogenates were stored in aliquots at $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Total protein concentration was determined using the BCA Protein Assays Kit (Sigma, St. Louis, MO, USA) following the manufacturer's instructions. All the products used for oxidative stress, antioxidant and pro-oxidant marker measurements were from Sigma-Aldrich (Sigma, St. Louis, MO, USA), and spectrophotometric measurements were performed on a TECAN Infinite 2000 plate reader (Tecan, Männedorf, Switzerland). Results obtained for the adipose tissue and skeletal muscle samples were normalized to the total protein content to account for body weight variations during the experiment. Measurements were done in duplicates.

2.5.1. Oxidative Stress Markers

AOPP were determined according to the method by [31] using a spectrophotometer and calibrated with a chloramine-T solution that absorbs at 340 nm in the presence of potassium iodide. The absorbance was read at 340 nm. AOPP concentrations were expressed as $\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$ of proteins. The intra-assay coefficient of variation (CV) was 1.7%.

The plasma concentration of MDA, as thiobarbituric acid reactive substances, was determined by extracting the pink chromogen with n-butanol and measuring its absorbance at 532 nm by spectrophotometry using 1,1,3,3-tetraethoxypropan as standard, according to the method described by Ohkawa et al. [32]. The intra-assay CV was 1.6%.

OxLDL concentration was measured in plasma using the ELISA kit from Elabscience® (Elabscience, Houston, TX, USA), according to the manufacturers' recommendations. Absorbance was read at 450 nm.

2.5.2. Antioxidant System Markers

Plasma SOD activity was determined using the method by [33], based on the degree of SOD inhibition of the reaction between superoxide radicals, produced upon hypoxanthine oxidation by xanthine oxidase, and nitro blue tetrazolium (NTB). The formed blue formazan product was read at 560 nm for 5 min. SOD activity was expressed as $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$ of proteins. The intra-assay CV was 6.7%.

Plasma GPx activity was determined using a modified version of the method described by [34]. GPx activity is represented by the rate of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidation to NADP⁺ after addition of glutathione reductase, reduced glutathione and NADPH using H₂O₂ as substrate. NADPH extinction was read at 340 nm for 5 min. GPx activity was expressed as $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$ of proteins. The intra-assay CV was 3.9%.

Plasma CAT activity was determined using the method described by [35] with H₂O₂ as substrate, and formaldehyde as standard. Catalase activity was determined by monitoring formaldehyde formation rate (read at 540 nm for 20 min) induced by the reaction of methanol and H₂O₂ using catalase as enzyme. SOD activity was expressed as $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$ of proteins. The intra-assay CV was 4.1%.

2.5.3. Pro-Oxidant Enzymes

NOx and XO activities were determined in plasma, as previously described [36] by the reaction of NTB with superoxide produced by hypoxanthine or NADPH with XO and NOx, respectively. NOx and XO activities were calculated by measuring spectrophotometrically the kinetic of appearance of the complex formed by superoxide and NTB at 560 nm for 10 min. NOx and XO activities were expressed as $\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$ of proteins and the intra-assay CV were 3.6% and 3.5%, respectively.

2.6. Statistical Analysis

Results are expressed as the mean \pm standard deviation (SD). Statistical analyses were performed with the Statistica software (version 12) (Statsoft, Tulsa, OK, USA) and figures were prepared with GraphPad Prism 7.00. Normality was checked using the Kolmogorov–Smirnov’s test. The assumption of homogeneity of variance was assessed using the Bartlett F-test. In the absence of normal distribution or variance homoscedasticity, data were log-transformed before analysis. At the end of phase 2 (training and/or LO supplementation), the *t*-test was used to compare the two experimental groups (LFD vs. HFD) to determine any HFD effect. Moreover, a one-way ANOVA (with or without repeated measures) with the four experimental groups (HIIT, HIIT + LO, LO, HFD) was performed using the Newman–Keuls post hoc test to determine group effects. Moreover, a 2-way ANOVA was used to determine the main effect of exercise (HIIT), LO supplementation, and their interaction, on the HFD [37]. Spearman correlations were used to test relationships between variables. *p* values < 0.05 were considered statistically significant.

3. Results

Data concerning LO supplementation effects on blood n-3 PUFAs and body composition are described in a previous study [30] that assessed HIIT and/or LO supplementation contribution to obesity prevention and the potential impact of mucosa-associated microbiota in these adaptations. As reported, LO supplementation significantly increased the content of the n-3 PUFAs eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid in blood, confirming its efficiency.

In this previous study [30], weight was monitored during the 16 weeks of phase 1. Although the cumulative food intake (kcal) did not significantly differ between groups (HFD and LFD) during this phase, weight became significantly higher in the HFD group from week 14. In addition, at the end of phase 1 (week 16), total FM, but not fat-free mass, was significantly higher in the HFD than LFD group (75.0 ± 20.6 and 56.6 ± 14.0 g; $p < 0.05$). At the end of phase 2, body weight gain was much smaller in the HIIT and HIIT + LO groups than in the HFD and LO groups due to a lower FM gain in these two actively exercising groups ($p < 0.001$).

3.1. HFD Alters Plasma and Liver Pro/Antioxidant Status

Plasma pro/antioxidant status was significantly altered by the HFD (Table 1, Figure 2A–D). After 16 weeks of HFD, AOPP and oxLDL (oxidative stress markers) were increased (+46%, $p < 0.05$, and +114%, $p < 0.01$), respectively (Figure 2A,B), as well as SOD and catalase activities (antioxidant enzymes; +40% and +35%, respectively; $p < 0.05$) (Figure 2C,D). In the HFD group, SOD activity increased also in liver (+99%, $p < 0.001$) (Figure 2E), whereas it decreased in epididymal and subcutaneous adipose tissue samples (−56% and −30%, respectively; $p < 0.01$) (Figure 2F,G). No HFD effect was observed in gastrocnemius (Table 1).

3.2. LO Supplementation Exerts Beneficial Effects in Liver by Upregulating CAT Activity and by Decreasing NOx Activity

LO supplementation significantly increased CAT activity in liver by 27% ($p < 0.01$) and decreased NOx activity by 45% ($p < 0.001$) (Figure 3A,C). LO supplementation did not have any effect on the other pro/antioxidant markers in liver and also in plasma, gastrocnemius and adipose tissues (Table 2).

3.3. HIIT Alleviates HFD Negative Effects by Reducing SOD and NOx Activities in Liver

HIIT significantly decreased SOD activity in liver (−57% compared with the HFD group) to a similar level as in the LFD group (0.217 ± 0.092 in the LFD group and 0.186 ± 0.037 in the HIIT group) (Figure 3B). HIIT also significantly reduced NOx activity in liver (−38%; $p < 0.01$).

HIIT did not have any effect on the other pro/antioxidant markers in liver and muscle and adipose tissue (Table 2).

3.4. The HIIT and LO Combination Potentiates Their Effect on SOD Activity in Subcutaneous Adipose Tissue

HIIT and LO supplementation on their own did not alter SOD activity in the subcutaneous adipose tissue, but they had a positive synergistic effect when combined (+112%) (Figure 3D).

The HIIT and LO combination did not potentiate their single actions in liver, although on their own they showed significant specific effects: HIIT decreased NOx and SOD activities, and LO supplementation decreased NOx activity (Figure 3B,C).

No effect of HIIT and/or LO combination was observed in plasma and epididymal adipose tissue (Table 2).

Table 1. Pro/antioxidant markers in the LFD ($n = 12$) and HFD ($n = 12$) groups at the end of phase 2 (training and/or LO supplementation for 12 weeks).

	LFD	HFD	<i>p</i>
Plasma			
GPx ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)	0.22 ± 0.02	0.21 ± 0.02	0.08
Liver			
AOPP ($\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$)	3.40 ± 1.23	3.24 ± 1.06	0.73
MDA ($\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$)	0.21 ± 0.16	0.29 ± 0.21	0.31
XO ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)	0.14 ± 0.05	0.18 ± 0.05	0.07
NOx ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)	0.72 ± 0.39	0.83 ± 0.24	0.44
CAT ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)	0.20 ± 0.03	0.19 ± 0.01	0.89
GPx ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)	3.58 ± 1.68	2.94 ± 1.34	0.31
Muscle			
AOPP ($\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$)	9.51 ± 3.64	10.76 ± 8.01	0.96
MDA ($\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$)	0.92 ± 0.22	0.9 ± 0.23	0.80
XO ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)	11.46 ± 2.13	11.85 ± 3.02	0.73
NOx ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)	10.99 ± 3.03	9.38 ± 2.64	0.19
SOD ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)	3.85 ± 1.61	3.18 ± 1.90	0.38
CAT ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)	1.96 ± 0.43	2.10 ± 0.95	0.65
GPx ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)	109.57 ± 24.96	118.96 ± 43.00	0.54
Subcutaneous adipose tissue			
AOPP ($\mu\text{mol}\cdot\text{mg}^{-1}$)	2.13 ± 1.30	1.83 ± 0.87	0.68
MDA ($\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$)	4.42 ± 1.73	3.74 ± 1.79	0.35
XO ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)	2.27 ± 0.70	1.99 ± 0.40	0.24
NOx ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)	3.07 ± 0.70	2.67 ± 0.55	0.13
CAT ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)	1.83 ± 0.60	1.70 ± 0.39	0.55
GPx ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)	60.51 ± 22.90	49.29 ± 8.0	0.36
Epididymal adipose tissue			
AOPP ($\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$)	25.11 ± 38.97	15.53 ± 11.84	0.77
MDA ($\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$)	64.21 ± 67.60	26.47 ± 12.65	0.07
XO ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)	22.24 ± 9.56	23.57 ± 8.80	0.73
NOx ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)	22.54 ± 8.77	22.30 ± 7.52	0.85
CAT ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)	22.40 ± 16.38	12.95 ± 5.45	0.08
GPx ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)	119.56 ± 60.54	115.93 ± 57.36	0.88

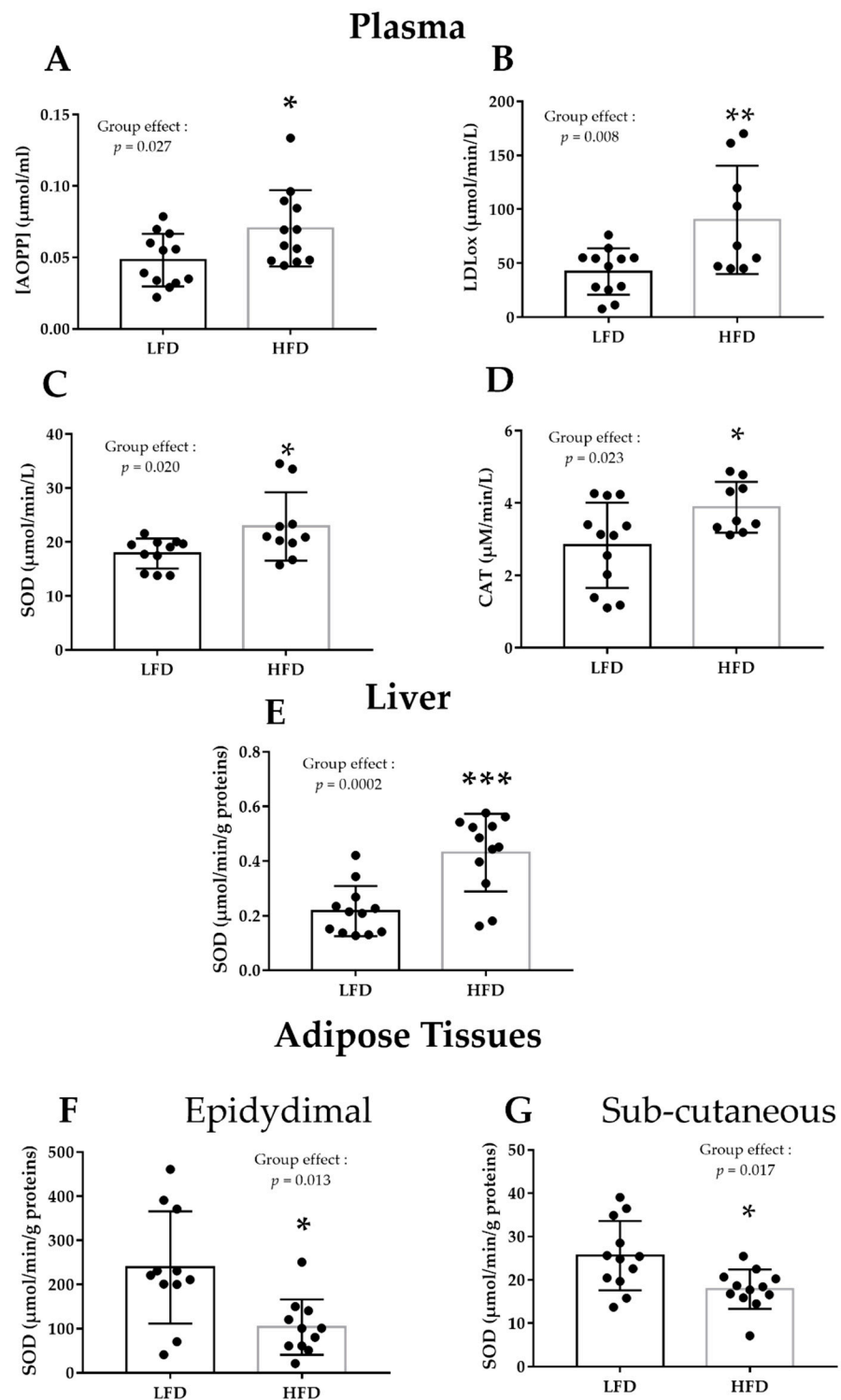
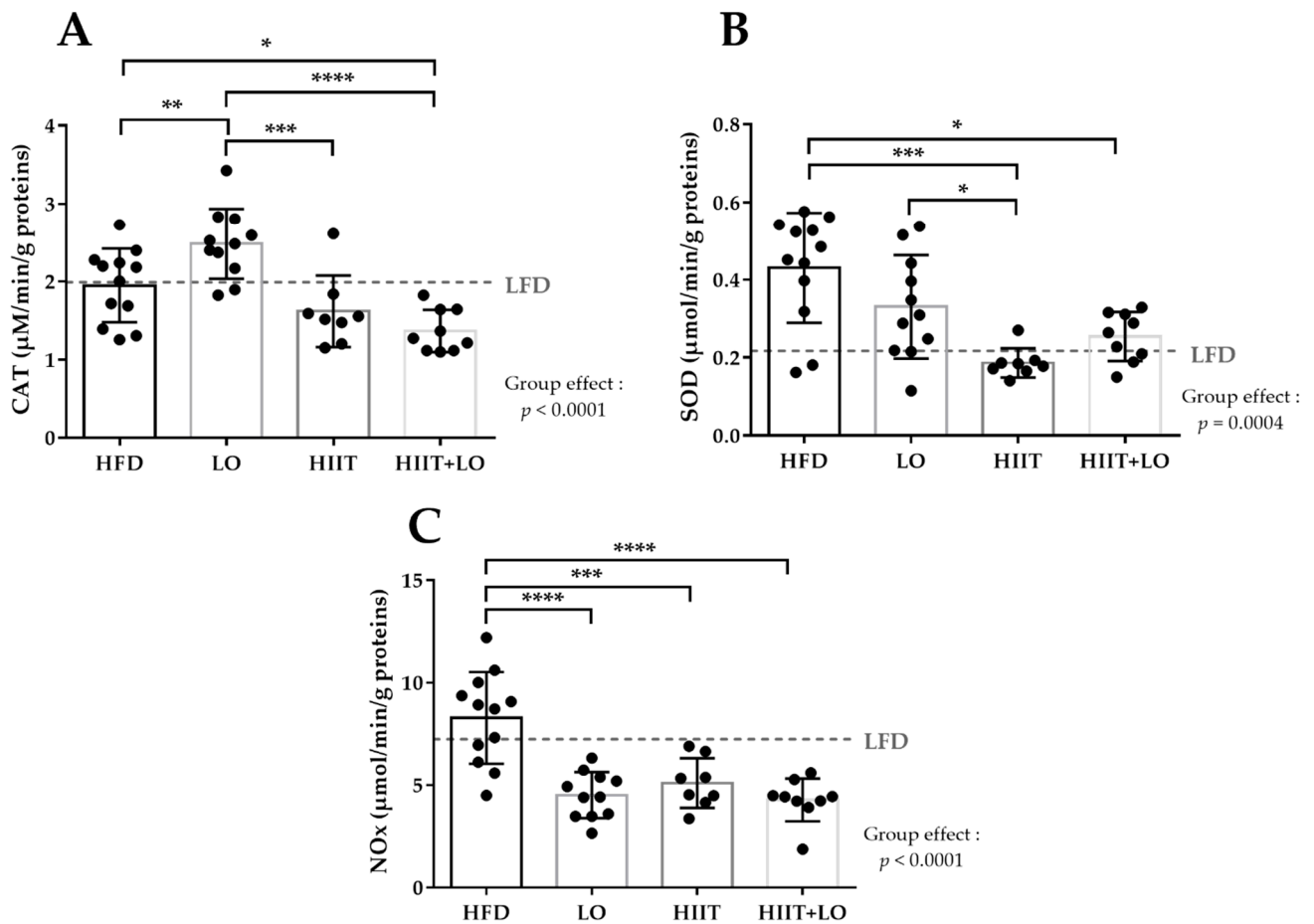


Figure 2. Pro/antioxidant markers in the LFD ($n = 12$) and HFD ($n = 12$) groups at the end of phase 2 (obesity induction with the HFD for 16 weeks). (A) Plasma AOPP concentration ($\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$), (B) plasma oxLDL activity ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$), (C) plasma SOD activity ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$), (D) plasma CAT activity ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$), (E) liver SOD activity ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$), and SOD activity ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{L}^{-1}$) in (F) epididymal (G) and subcutaneous adipose tissue in the LFD and HFD groups. Data are the mean \pm SD. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, compared with LFD (t -test). \bullet : indicates the measured values of the individual rats. AOPP: advanced oxidation protein products, CAT: catalase, HFD: high fat diet, HIIT: high-intensity interval training, LFD: low fat diet, oxLDL: oxidized low-density lipoprotein, SOD: superoxide dismutase.

Liver



Subcutaneous adipose tissue

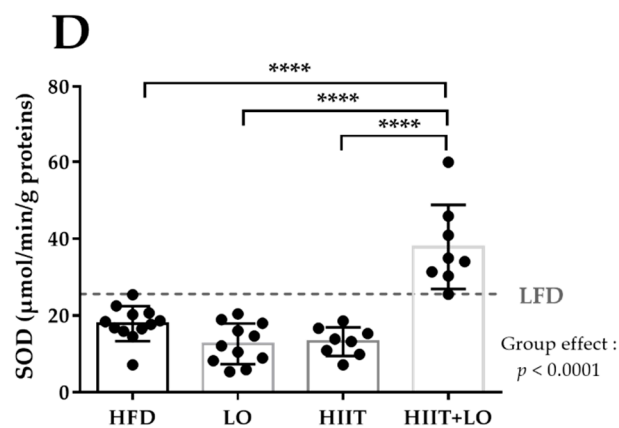


Figure 3. CAT (A), NOx (B), and SOD activities (C) in liver and SOD activity in subcutaneous adipose tissue (D) ($\mu\text{mol}^{-1}\cdot\text{min}\cdot\text{L}^{-1}$) in the HFD ($n = 12$), LO ($n = 11$), HIIT ($n = 8$), and HIIT + LO ($n = 9$) groups at the end of phase 2 (training and/or LO supplementation for 12 weeks). Data are the mean \pm SD. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$ (one-way ANOVA). •: indicates the measured values of the individual rats. CAT: catalase, NOx: NADPH oxidase, SOD: superoxide dismutase, LFD: level observed in rats fed the low fat diet.

Table 2. Pro/antioxidant markers in the HFD ($n = 12$), LO ($n = 11$), HIIT ($n = 8$), and HIIT + LO ($n = 9$) groups at the end of phase 2 (training and/or LO supplementation for 12 weeks). ^{a,b} Newman Keuls Post hoc test: means with the same letter indicate no significant difference. Any difference between two means carrying different.

	HFD ($n = 12$)	LO ($n = 11$)	HIIT ($n = 8$)	LO + HIIT ($n = 9$)	<i>p</i>
Liver					
AOPP ($\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$)	3.24 ± 1.06	3.40 ± 1.02	3.25 ± 1.40	2.98 ± 0.53	0.89
MDA ($\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$)	0.29 ± 0.21	0.25 ± 0.20	0.21 ± 0.17	0.23 ± 0.19	0.23
XO ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)	0.17 ± 0.05 ^{ab}	0.21 ± 0.05 ^b	0.14 ± 0.03 ^a	0.15 ± 0.04 ^a	0.007
GPx ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)	2.95 ± 1.34	3.17 ± 0.87	2.36 ± 0.79	2.41 ± 0.78	0.15
Plasma					
AOPP ($\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$)	0.07 ± 0.03	0.08 ± 0.04	0.08 ± 0.03	0.07 ± 0.02	0.82
CAT ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)	3.89 ± 0.70	4.07 ± 0.98	3.94 ± 0.68	3.56 ± 0.59	0.53
GPx ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)	0.21 ± 0.02	0.22 ± 0.02	0.22 ± 0.02	0.21 ± 0.02	0.74
Muscle					
AOPP ($\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$)	10.76 ± 8.01	9.10 ± 3.34	11.48 ± 7.31	10.48 ± 5.71	0.94
MDA ($\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$)	0.90 ± 0.23	0.90 ± 0.27	0.82 ± 0.33	1.00 ± 0.52	0.74
XO ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)	11.85 ± 3.02	11.85 ± 3.02	11.64 ± 4.22	10.92 ± 2.07	0.91
NOx ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)	9.38 ± 2.64	10.52 ± 3.46	11.21 ± 2.52	10.98 ± 2.09	0.48
SOD ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)	3.18 ± 1.90 ^{ab}	2.02 ± 0.92 ^b	4.14 ± 1.20 ^a	3.52 ± 0.875 ^{ab}	0.01
CAT ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)	2.10 ± 0.95	2.22 ± 0.86	2.63 ± 0.89	2.11 ± 0.71	0.55
GPx ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)	118.96 ± 43.00	115.81 ± 31.60	117.83 ± 40.40	100.28 ± 33.51	0.71
Subcutaneous adipose tissue					
AOPP ($\mu\text{mol}\cdot\text{mg}^{-1}$)	1.83 ± 0.87	1.64 ± 0.55	1.91 ± 1.03	1.52 ± 0.35	0.98
MDA ($\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$)	3.74 ± 1.79 ^a	3.35 ± 2.16 ^a	6.46 ± 3.69 ^a	5.95 ± 3.15 ^a	0.03
XO ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)	1.99 ± 0.40	1.79 ± 0.78	1.95 ± 0.49	1.83 ± 0.79	0.87
NOx ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)	2.67 ± 0.55	2.33 ± 0.91	2.82 ± 0.64	2.46 ± 0.90	0.52
CAT ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)	1.70 ± 0.39	1.52 ± 0.51	1.47 ± 0.28	1.52 ± 0.26	0.55
Epididymal adipose tissue					
AOPP ($\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$)	15.53 ± 11.84	15.64 ± 8.59	20.80 ± 9.40	16.41 ± 8.19	0.58
MDA ($\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$)	26.47 ± 12.65	29.07 ± 20.02	29.75 ± 14.10	30.58 ± 15.44	0.94
XO ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)	23.57 ± 8.80	25.75 ± 8.69	28.16 ± 7.48	28.63 ± 15.73	0.69
NOx ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)	22.30 ± 7.52	23.74 ± 8.16	25.39 ± 6.48	29.74 ± 14.44	0.44
CAT ($\mu\text{mol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$)	12.95 ± 5.45	15.71 ± 10.98	16.36 ± 8.10	19.00 ± 14.09	0.61

4. Discussion

This study is the first to compare the isolated and combined effects of two interventions (HIIT and LO supplementation) on the pro/antioxidant status of different tissues in HFD-fed Wistar rats. We hypothesized that HIIT or LO supplementation alone would have beneficial effects on the pro/antioxidant status and that their combination might potentiate these effects. As expected, HIIT and LO supplementation had independent beneficial effects on the pro/antioxidant balance in different tissues. HIIT alleviated HFD negative effects in liver by reducing SOD and NOx activities, and LO supplementation induced beneficial effects in liver by upregulating CAT activity and by decreasing NOx activity. The HIIT and LO combination potentiated their positive effect on SOD activity in the subcutaneous adipose tissue.

We chose a model of obesity induced by a Western-style diet, rather than a genetic model (e.g., Zucker rats) to better reflect the current causes of the global obesity epidemic. Indeed, despite the multifactorial etiology of obesity, its rate and incidence are increasing, suggesting that environmental and behavioral factors, particularly dietary factors, are the major contributors of obesity [38]. As expected, besides a significant increase of body weight and FM [30], the HFD increased systemic OS, as shown by the quantification of different pro/antioxidant markers in plasma [39–41]. Moreover, as previously shown, the HFD modified, but to a lesser extent, the pro/antioxidant status also in liver and adipose tissue [42,43].

LO has many beneficial effects on health, attributed to its composition. LO contains ALA (ω -3:18-3), linoleic acid (ω -6:18-2), and oleic acid (ω -9:18-1) as well as many other active and useful compounds, particularly phytochemical (phenolic acids and lignans) and tocopherols. Its antidiabetic, anti-inflammatory, anti-cancer, and cardioprotective actions are mainly attributed to ALA [44–47]. LO also contains phytosterols [24], antioxidant vitamins (especially γ -tocopherol and β -carotene, at lower concentration), lignans [48], and phenolic compounds [25] that contribute to its antioxidant properties, in addition to ALA [49]. Moreover, we previously showed that compared with sunflower oil, LO contains higher levels of n-3 PUFA and has a better n-6/n-3 PUFA ratio [30]. Therefore, LO can be an efficient and cheaper strategy to rebalance the n-6/n-3 PUFA ratio (instead of fish that is more expensive [50]).

In line with previous findings, we demonstrated that LO could upregulate the antioxidant enzyme CAT in liver, although in our study HFD did not affect this marker. This result is important because antioxidant enzymes constitute the cell defense system that plays a major role in lowering oxidative stress by scavenging ROS. Han et al. [51] demonstrated in Western-type diet-fed mice that LO consumption reduces liver ROS and serum and liver MDA and also increases antioxidant enzymes (e.g., glutathione level and SOD activity) in serum and liver. Furthermore, in rats with fructose-induced metabolic syndrome, LO protects against protein and lipid damage [52] by increasing the blood enzymatic antioxidant defenses. LO might increase liver CAT through upregulation of the gene encoding this enzyme, as demonstrated by Jangale et al. [53] in a rat model of type 2 diabetes, and by decreasing enzyme glycation and the formation of advanced glycation end products due to lower glycemia [54].

To our knowledge, we are the first to demonstrate the effect of LO supplementation on NOx activity. This multi-component complex is a key ROS producer in many cell types, including liver cells, by catalyzing reactions from molecular oxygen to superoxide anion. By lowering its activity in liver and consequently ROS production, LO supplementation exerted beneficial effects in HFD-fed rats. El Midaoui et al. [55] reported similar results in the aorta of glucose-fed rats after 5 weeks of argan oil supplementation, also rich in tocopherols. Concerning the molecular mechanisms involved in the NOx activity decrease, Shen et al. [56] demonstrated in a rat model of atherosclerosis that omega-3 fatty acids attenuate NOx activity by decreasing the mRNA and protein expression of the NOx subunits p47phox, gp91phox, and p67phox. Moreover, Richard et al. [57] showed that in human aortic endothelial cells, the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid decreases NOx4 expression and activity via group V phospholipases A2 and that these effects are mediated by extracellular signal-regulated kinase (ERK) and protein kinase C.

The discrepancies concerning LO supplementation effects on pro/antioxidant status markers among studies could be due to differences in the study design, such as rat models, supplementation duration, and LO formulations and dosages. Moreover, the specific mechanisms underlying the antioxidant action of LO have not been thoroughly investigated yet.

A growing body of evidences shows that HIIT is a time-efficient exercise mode for losing total and (intra)abdominal FM [8,58,59] and for reducing obesity-induced OS [20,28,60,61]. As already mentioned by [30], the 12-week HIIT program, but not LO supplementation, changed body composition (by limiting weight and FM gain and by decreasing adipocyte size in the mesenteric and subcutaneous adipose tissues only). Moreover, the HIIT program alleviated HFD negative effects in liver by reducing SOD activity, and also by decreasing the activity of the pro-oxidant enzyme NOx. In animals, very few studies have tested the effects of a HIIT program on obesity-induced OS [20,58,60,61]. Among those using HFD to induce obesity [58,60,61], there is no consensus on HIIT effect on the pro/antioxidant status because the HFD-induced OS alterations differed among studies. However, in all studies, including ours, HIIT corrected most of such alterations. In healthy people, moderate training [62] and more recently high intensity training [63,64] upregulate the activity of antioxidant enzymes through redox activation of NRF2 signaling.

In our study and in others [65], liver SOD activity was increased by the obesity state, probably through ROS overproduction (especially its substrate, superoxide anion) via several mechanisms described by Vincent et al. [66]. We could hypothesize that unlike in healthy subjects, HIIT did not activate SOD (which was already activated by obesity), but lowered and normalized its activity by decreasing the activity of the various pathways implicated in obesity-induced ROS production (thus reducing mitochondrial ROS production) and also by lowering inflammation that promotes OS. We also found that HIIT decreased hepatic NOx activity, which was not increased by HFD. Here again, to our knowledge, we are the first to show a positive effect of HIIT on NOx in liver in a model of obesity. Our result is consistent with Alves et al. [67] who reported that cardiac NOx expression is increased in fructose diet-fed mice and that HIIT decreases this response.

Finally, we hypothesized that LO supplementation and HIIT could potentiate their effects by normalizing the redox status in HFD-fed Wistar rats. The effects of the two combined interventions persisted (HIIT decreased liver SOD and NOx activities; LO decreased NOx activity), except for the increase in CAT activity induced by LO supplementation that disappeared when combined with training. The two interventions potentiated only SOD activity in subcutaneous fat. Indeed, on their own, LO and HIIT could not correct the HFD-induced decrease of SOD activity. Conversely, when combined, they increased SOD to a higher level than in control rats (LFD). Studies on the combined effects of antioxidant-based nutritional supplements and exercise training on the redox status are not unequivocal. In both healthy and pathological rodent models, some studies found beneficial and synergistic effects [68], but not others [69]. Moreover, some studies demonstrated that their combination attenuates and blunts their individual actions [70]. More molecular studies at the transcriptional level combining antioxidant supplementation and training are necessary to elucidate these protective mechanisms.

Concerning the main strengths of our study, this is the first work to assess the effects of the LO supplementation and HIIT combination. The potentiation of their effects on SOD is a key finding because SOD is a major antioxidant defense enzyme. This was also the first study to evaluate their effects on NOx, an important prooxidant enzyme that is upregulated in many tissue in obesity [71]. The reduction of its activity by the two treatments is important because it limits the production of superoxide anion that increases OS. In obesity, inflammation and OS are two self-perpetuating phenomena. The decrease in NOx activity by HIIT or LO supplementation helps to break this vicious circle [72].

Concerning the limitations, we did not study the expression and content of pro/antioxidant enzymes and the possible mechanism of action of the different treatments (signaling pathway activated by training for example). For practical reasons, training was not individualized in relation to the maximal aerobic speed of each rat. Although the individual intensity could have been theoretically different, leading to an intra-group variability in exercise intensity, the large number of rats ($n = 17$) included in each group should have limited this risk. Finally, it would have been interesting to monitor also the changes of these markers during the induction phase of obesity.

5. Conclusions

HIIT and LO supplementation had beneficial tissue-specific effects on the pro/antioxidant balance of obese rats. Although these strategies moderately corrected HFD deleterious effects in plasma, they exerted positive effects particularly in liver. Finally, the HIIT and LO supplementation combination potentiated SOD activity in subcutaneous adipose tissue. In the clinical practice, these two strategies for managing the redox status of obese patients can be proposed separately, but when used in combination, they might allow a synergistic action on SOD, one of the main antioxidant enzymes. In addition, our results suggest beneficial effects on the prooxidant/antioxidant balance. As ROS are involved in the development of cardiovascular diseases usually associated with obesity (e.g., atherosclerosis or hypertension), mainly via the activation of the prooxidant enzymes NOx and XO [73], the combination of LO supplementation and HIIT might be useful in

such conditions. Nevertheless, studies in specific animal models and then in patients are needed to confirm this hypothesis.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/nu13103531/s1>, Table S1: Diet composition.

Author Contributions: Conceptualization, N.B. (Nicolas Barnich) and N.B. (Nathalie Boisseau); Data curation, C.P.; Formal analysis, F.C. and V.P.; Funding acquisition, N.B. (Nicolas Barnich) and N.B. (Nathalie Boisseau); Investigation, C.P., N.B. (Nicolas Barnich) and N.B. (Nathalie Boisseau); Methodology, C.G., N.B. (Nicolas Barnich), V.P. and N.B. (Nathalie Boisseau); Project administration, N.B. (Nicolas Barnich) and N.B. (Nathalie Boisseau); Resources, L.J., M.M., E.G. and V.P.; Supervision, N.B. (Nicolas Barnich), V.P. and N.B. (Nathalie Boisseau); Validation, C.G., V.P. and N.B. (Nathalie Boisseau); Visualization, C.G.; Writing—original draft, C.G.; Writing—review & editing, C.G., C.P., L.J., F.C., M.M., E.G., G.M., G.C., N.B. (Nicolas Barnich), V.P. and N.B. (Nathalie Boisseau). All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by grants from Valorex. The authors are also supported by the Ministère de la Recherche et de la Technologie (M2iSH and AME2P Unit), Inserm (UMR 1071), INRAE (USC-2018) and by the French government IDEX-ISITE initiative 16-IDEX-0001 (CAP 20-25), I-SITE project (CAP 2025) of the University of Clermont Auvergne.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of C2EA-02, Auvergne, France (APAFIS 16090-2018071208306750 on the 1 October 2018).

Acknowledgments: We thank the Installation Experimental de Nutrition (IEN) for animal care (INRAE, Theix, France).

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Abbreviations

AOPP: advanced oxidation protein products, CAT: catalase, GPx: glutathione peroxidase, HFD: high-fat diet, HIIT: high-intensity interval training, LFD: low-fat diet, LO: linseed oil, NOx: NADPH oxidase, oxLDL: oxidized low density lipoprotein, SOD: superoxide dismutase, XO: xanthine oxidase.

References

1. Abdelaal, M.; le Roux, C.W.; Docherty, N.G. Morbidity and mortality associated with obesity. *Ann. Transl. Med.* **2017**, *5*, 161. [[CrossRef](#)]
2. Wright, S.M.; Aronne, L.J. Causes of obesity. *Abdom. Imaging* **2012**, *37*, 730–732. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Perez-Escamilla, R.; Obbagy, J.E.; Altman, J.M.; Essery, E.V.; McGrane, M.M.; Wong, Y.P.; Spahn, J.M.; Williams, C.L. Dietary energy density and body weight in adults and children: A systematic review. *J. Acad. Nutr. Diet.* **2012**, *112*, 671–684. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Jebb, S.A.; Moore, M.S. Contribution of a sedentary lifestyle and inactivity to the etiology of overweight and obesity: Current evidence and research issues. *Med. Sci. Sports Exerc.* **1999**, *31*, S534–S541. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Rakhra, V.; Galappaththy, S.L.; Bulchandani, S.; Cabandugama, P.K. Obesity and the Western Diet: How We Got Here. *Mo. Med.* **2020**, *117*, 536–538. [[PubMed](#)]
6. Manna, P.; Jain, S.K. Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* **2015**, *13*, 423–444. [[CrossRef](#)]
7. Hu, C.; Yuan, Y.V.; Kitts, D.D. Antioxidant activities of the flaxseed lignan secoisolariciresinol diglucoside, its aglycone secoisolariciresinol and the mammalian lignans enterodiol and enterolactone in vitro. *Food Chem. Toxicol.* **2007**, *45*, 2219–2227. [[CrossRef](#)]
8. Maillard, F.; Pereira, B.; Boisseau, N. Effect of High-Intensity Interval Training on Total, Abdominal and Visceral Fat Mass: A Meta-Analysis. *Sports Med.* **2018**, *48*, 269–288. [[CrossRef](#)]
9. Racil, G.; Coquart, J.B.; Elmontassar, W.; Haddad, M.; Goebel, R.; Chaouachi, A.; Amri, M.; Chamari, K. Greater effects of high-compared with moderate-intensity interval training on cardio-metabolic variables, blood leptin concentration and ratings of perceived exertion in obese adolescent females. *Biol. Sport* **2016**, *33*, 145–152. [[CrossRef](#)]
10. Rezzani, R.; Franco, C. Liver, Oxidative Stress and Metabolic Syndromes. *Nutrients* **2021**, *13*, 301. [[CrossRef](#)]
11. Sethi, J.K.; Vidal-Puig, A.J. Targeting fat to prevent diabetes. *Cell Metab.* **2007**, *5*, 323–325. [[CrossRef](#)]

12. Higuchi, M.; Dusting, G.J.; Peshavariya, H.; Jiang, F.; Hsiao, S.T.; Chan, E.C.; Liu, G.S. Differentiation of human adipose-derived stem cells into fat involves reactive oxygen species and Forkhead box O1 mediated upregulation of antioxidant enzymes. *Stem Cells Dev.* **2013**, *22*, 878–888. [[CrossRef](#)]
13. Tobore, T.O. Towards a comprehensive theory of obesity and a healthy diet: The causal role of oxidative stress in food addiction and obesity. *Behav. Brain Res.* **2020**, *384*, 112560. [[CrossRef](#)]
14. Huang, C.J.; McAllister, M.J.; Slusher, A.L.; Webb, H.E.; Mock, J.T.; Acevedo, E.O. Obesity-Related Oxidative Stress: The Impact of Physical Activity and Diet Manipulation. *Sports Med. Open* **2015**, *1*, 32. [[CrossRef](#)]
15. Vincent, H.K.; Innes, K.E.; Vincent, K.R. Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. *Diabetes Obes. Metab.* **2007**, *9*, 813–839. [[CrossRef](#)]
16. Keating, S.E.; Johnson, N.A.; Mielke, G.I.; Coombes, J.S. A systematic review and meta-analysis of interval training versus moderate-intensity continuous training on body adiposity. *Obes. Rev.* **2017**, *18*, 943–964. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Burgomaster, K.A.; Howarth, K.R.; Phillips, S.M.; Rakobowchuk, M.; Macdonald, M.J.; McGee, S.L.; Gibala, M.J. Similar metabolic adaptations during exercise after low volume sprint interval and traditional endurance training in humans. *J. Physiol.* **2008**, *586*, 151–160. [[CrossRef](#)]
18. Gibala, M.J.; Little, J.P.; Macdonald, M.J.; Hawley, J.A. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *J. Physiol.* **2012**, *590*, 1077–1084. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Gibala, M.J.; Little, J.P.; van Essen, M.; Wilkin, G.P.; Burgomaster, K.A.; Safdar, A.; Raha, S.; Tarnopolsky, M.A. Short-term sprint interval versus traditional endurance training: Similar initial adaptations in human skeletal muscle and exercise performance. *J. Physiol.* **2006**, *575*, 901–911. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Groussard, C.; Maillard, F.; Vazeille, E.; Barnich, N.; Sirvent, P.; Otero, Y.F.; Combaret, L.; Madeuf, E.; Sourdrille, A.; Delcros, G.; et al. Tissue-Specific Oxidative Stress Modulation by Exercise: A Comparison between MICT and HIIT in an Obese Rat Model. *Oxidative Med. Cell Longev.* **2019**, *2019*, 1965364. [[CrossRef](#)]
21. Tamtaji, O.R.; Milajerdi, A.; Reiner, Z.; Dadgostar, E.; Amirani, E.; Asemi, Z.; Mirsafaei, L.; Mansournia, M.A.; Dana, P.M.; Sadoughi, F.; et al. Effects of flaxseed oil supplementation on biomarkers of inflammation and oxidative stress in patients with metabolic syndrome and related disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Nutr. ESPEN* **2020**, *40*, 27–33. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Xie, N.; Zhang, W.; Li, J.; Liang, H.; Zhou, H.; Duan, W.; Xu, X.; Yu, S.; Zhang, H.; Yi, D. alpha-Linolenic acid intake attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury through anti-inflammatory and anti-oxidative stress effects in diabetic but not normal rats. *Arch. Med. Res.* **2011**, *42*, 171–181. [[CrossRef](#)]
23. Alessandri, C.; Pignatelli, P.; Loffredo, L.; Lenti, L.; Del Ben, M.; Carnevale, R.; Perrone, A.; Ferro, D.; Angelico, F.; Violi, F. Alpha-linolenic acid-rich wheat germ oil decreases oxidative stress and CD40 ligand in patients with mild hypercholesterolemia. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.* **2006**, *26*, 2577–2578. [[CrossRef](#)]
24. Grajzer, M.; Szmalcel, K.; Kuzminski, L.; Witkowski, M.; Kulma, A.; Prescha, A. Characteristics and Antioxidant Potential of Cold-Pressed Oils-Possible Strategies to Improve Oil Stability. *Foods* **2020**, *9*, 1630. [[CrossRef](#)]
25. Tuberoso, C.I.G.; Kowalczyk, A.; Sarritzu, E.; Cabras, P. Determination of antioxidant compounds and antioxidant activity in commercial oilseeds for food use. *Food Chem.* **2007**, *103*, 1494–1501. [[CrossRef](#)]
26. Simopoulos, A.P. An Increase in the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio Increases the Risk for Obesity. *Nutrients* **2016**, *8*, 128. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Oliveira, M.X.S.; Palma, A.S.V.; Reis, B.R.; Franco, C.S.R.; Marconi, A.P.S.; Shiozaki, F.A.; Reis, L.G.; Salles, M.S.V.; Netto, A.S. Inclusion of soybean and linseed oils in the diet of lactating dairy cows makes the milk fatty acid profile nutritionally healthier for the human diet. *PLoS ONE* **2021**, *16*, e0246357. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Menzies, K.J.; Singh, K.; Saleem, A.; Hood, D.A. Sirtuin 1-mediated effects of exercise and resveratrol on mitochondrial biogenesis. *J. Biol. Chem.* **2013**, *288*, 6968–6979. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Nogueira, L.; Ramirez-Sanchez, I.; Perkins, G.A.; Murphy, A.; Taub, P.R.; Ceballos, G.; Villarreal, F.J.; Hogan, M.C.; Malek, M.H. (-)-Epicatechin enhances fatigue resistance and oxidative capacity in mouse muscle. *J. Physiol.* **2011**, *589*, 4615–4631. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Plissonneau, C.; Capel, F.; Chassaing, B.; Dupuit, M.; Maillard, F.; Wawrzyniak, I.; Combaret, L.; Dutheil, F.; Etienne, M.; Mairesse, G.; et al. High-Intensity Interval Training and alpha-Linolenic Acid Supplementation Improve DHA Conversion and Increase the Abundance of Gut Mucosa-Associated Oscillospira Bacteria. *Nutrients* **2021**, *13*, 788. [[CrossRef](#)]
31. Witko-Sarsat, V.; Friedlander, M.; Capeillere-Blandin, C.; Nguyen-Khoa, T.; Nguyen, A.T.; Zingraff, J.; Jungers, P.; Descamps-Latscha, B. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int.* **1996**, *49*, 1304–1313. [[CrossRef](#)]
32. Ohkawa, H.; Ohishi, N.; Yagi, K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal. Biochem.* **1979**, *95*, 351–358. [[CrossRef](#)]
33. Oberley, L.W.; Spitz, D.R. Assay of superoxide dismutase activity in tumor tissue. *Methods Enzymol.* **1984**, *105*, 457–464.
34. Paglia, D.E.; Valentine, W.N. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J. Lab. Clin. Med.* **1967**, *70*, 158–169.
35. Johansson, L.H.; Borg, L.A. A spectrophotometric method for determination of catalase activity in small tissue samples. *Anal. Biochem.* **1988**, *174*, 331–336. [[CrossRef](#)]

36. Laouafa, S.; Ribon-Demars, A.; Marcouiller, F.; Roussel, D.; Bairam, A.; Pialoux, V.; Joseph, V. Estradiol Protects Against Cardiorespiratory Dysfunctions and Oxidative Stress in Intermittent Hypoxia. *Sleep* **2017**, *40*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Rios, J.L.; Bomhof, M.R.; Reimer, R.A.; Hart, D.A.; Collins, K.H.; Herzog, W. Protective effect of prebiotic and exercise intervention on knee health in a rat model of diet-induced obesity. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 3893. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Malik, V.S.; Willett, W.C.; Hu, F.B. Global obesity: Trends, risk factors and policy implications. *Nat. Rev. Endocrinol.* **2013**, *9*, 13–27. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Meng, R.; Zhu, D.L.; Bi, Y.; Yang, D.H.; Wang, Y.P. Anti-oxidative effect of apocynin on insulin resistance in high-fat diet mice. *Ann. Clin. Lab. Sci.* **2011**, *41*, 236–243. [[PubMed](#)]
40. Saiyasit, N.; Chunchai, T.; Apaijai, N.; Pratchayasakul, W.; Sripetchwandee, J.; Chattipakorn, N.; Chattipakorn, S.C. Chronic high-fat diet consumption induces an alteration in plasma/brain neurotensin signaling, metabolic disturbance, systemic inflammation/oxidative stress, brain apoptosis, and dendritic spine loss. *Neuropeptides* **2020**, *82*, 102047. [[CrossRef](#)]
41. Labban, R.S.M.; Alfawaz, H.A.; Alмнаazel, A.T.; Al-Muammar, M.N.; Bhat, R.S.; El-Ansary, A. Garcinia mangostana extract and curcumin ameliorate oxidative stress, dyslipidemia, and hyperglycemia in high fat diet-induced obese Wistar albino rats. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 7278. [[CrossRef](#)]
42. Valenzuela, R.; Espinosa, A.; Gonzalez-Manan, D.; D’Espessailles, A.; Fernandez, V.; Videla, L.A.; Tapia, G. N-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation significantly reduces liver oxidative stress in high fat induced steatosis. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e46400. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. de Oliveira, A.M.; de Freitas, A.F.S.; Costa, M.D.S.; Torres, M.; Castro, Y.A.A.; Almeida, A.M.R.; Paiva, P.M.G.; Carvalho, B.M.; Napoleao, T.H. *Pilosocereus gounellei* (Cactaceae) stem extract decreases insulin resistance, inflammation, oxidative stress, and cardio-metabolic risk in diet-induced obese mice. *J. Ethnopharmacol.* **2021**, *265*, 113327. [[CrossRef](#)]
44. Kaithwas, G.; Singh, P.; Bhatia, D. Evaluation of in vitro and in vivo antioxidant potential of polysaccharides from Aloe vera (*Aloe barbadensis* Miller) gel. *Drug Chem. Toxicol.* **2014**, *37*, 135–143. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Kaithwas, G.; Majumdar, D.K. Effect of *L. usitatissimum* (Flaxseed/Linseed) Fixed Oil against Distinct Phases of Inflammation. *ISRN Inflamm.* **2013**, *2013*, 735158. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Derbali, A.; Mnafgui, K.; Affes, M.; Derbali, F.; Hajji, R.; Gharsallah, N.; Allouche, N.; El Feki, A. Cardioprotective effect of linseed oil against isoproterenol-induced myocardial infarction in Wistar rats: A biochemical and electrocardiographic study. *J. Physiol. Biochem* **2015**, *71*, 281–288. [[CrossRef](#)]
47. Roy, S.; Rawat, A.K.; Sammi, S.R.; Devi, U.; Singh, M.; Gautam, S.; Yadav, R.K.; Rawat, J.K.; Singh, L.; Ansari, M.N.; et al. Alpha-linolenic acid stabilizes HIF-1 alpha and downregulates FASN to promote mitochondrial apoptosis for mammary gland chemoprevention. *Oncotarget* **2017**, *8*, 70049–70071. [[CrossRef](#)]
48. Hosseinian, F.S.; Muir, A.D.; Westcott, N.D.; Krol, E.S. Antioxidant capacity of flaxseed lignans in two model systems. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **2006**, *83*, 835. [[CrossRef](#)]
49. An, W.S.; Kim, H.J.; Cho, K.H.; Vaziri, N.D. Omega-3 fatty acid supplementation attenuates oxidative stress, inflammation, and tubulointerstitial fibrosis in the remnant kidney. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **2009**, *297*, F895–F903. [[CrossRef](#)]
50. Bhardwaj, K.; Verma, N.; Trivedi, R.K.; Bhardwaj, S.; Shukla, N. Significance of Ratio of Omega-3 and Omega-6 in Human Health with Special Reference to Flaxseed Oil. *Int. J. Biol. Chem.* **2016**, *10*, 1–6. [[CrossRef](#)]
51. Han, H.; Qiu, F.; Zhao, H.; Tang, H.; Li, X.; Shi, D. Dietary Flaxseed Oil Prevents Western-Type Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Apolipoprotein-E Knockout Mice. *Oxidative Med. Cell Longev.* **2017**, *2017*, 3256241. [[CrossRef](#)]
52. Pilar, B.; Gullich, A.; Oliveira, P.; Stroher, D.; Piccoli, J.; Manfredini, V. Protective Role of Flaxseed Oil and Flaxseed Lignan Secoisolariciresinol Diglucoside Against Oxidative Stress in Rats with Metabolic Syndrome. *J. Food Sci.* **2017**, *82*, 3029–3036. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Jangale, N.M.; Devarshi, P.P.; Dubal, A.A.; Ghule, A.E.; Koppikar, S.J.; Bodhankar, S.L.; Chougale, A.D.; Kulkarni, M.J.; Harsulkar, A.M. Dietary flaxseed oil and fish oil modulates expression of antioxidant and inflammatory genes with alleviation of protein glycation status and inflammation in liver of streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. *Food Chem.* **2013**, *141*, 187–195. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Jangale, N.M.; Devarshi, P.P.; Bansode, S.B.; Kulkarni, M.J.; Harsulkar, A.M. Dietary flaxseed oil and fish oil ameliorates renal oxidative stress, protein glycation, and inflammation in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *J. Physiol. Biochem.* **2016**, *72*, 327–336. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. El Midaoui, A.; Haddad, Y.; Couture, R. Beneficial effects of argan oil on blood pressure, insulin resistance, and oxidative stress in rat. *Nutrition* **2016**, *32*, 1132–1137. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. Shen, J.; Rastogi, R.; Guan, L.; Li, F.; Du, H.; Geng, X.; Ding, Y. Omega-3 fatty acid supplement reduces activation of NADPH oxidase in intracranial atherosclerosis stenosis. *Neurol. Res.* **2018**, *40*, 499–507. [[CrossRef](#)]
57. Richard, D.; Wolf, C.; Barbe, U.; Kefi, K.; Bausero, P.; Visioli, F. Docosahexaenoic acid down-regulates endothelial Nox 4 through a sPLA2 signalling pathway. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2009**, *389*, 516–522. [[CrossRef](#)]
58. Dupuit, M.; Chavanelle, V.; Chassaing, B.; Perriere, F.; Etienne, M.; Plissonneau, C.; Boscaro, A.; Barnich, N.; Pialoux, V.; Maugard, T.; et al. The TOTUM-63 Supplement and High-Intensity Interval Training Combination Limits Weight Gain, Improves Glycemic Control, and Influences the Composition of Gut Mucosa-Associated Bacteria in Rats on a High Fat Diet. *Nutrients* **2021**, *13*, 1569. [[CrossRef](#)]

59. Maillard, F.; Vazeille, E.; Sauvanet, P.; Sirvent, P.; Combaret, L.; Sourdrille, A.; Chavanelle, V.; Bonnet, R.; Otero, Y.F.; Delcros, G.; et al. High intensity interval training promotes total and visceral fat mass loss in obese Zucker rats without modulating gut microbiota. *PLoS ONE* **2019**, *14*, e0214660. [[CrossRef](#)]
60. Delwing-de Lima, D.; Ulbricht, A.; Werlang-Coelho, C.; Delwing-Dal Magro, D.; Joaquim, V.H.A.; Salamaia, E.M.; de Quevedo, S.R.; Desordi, L. Effects of two aerobic exercise training protocols on parameters of oxidative stress in the blood and liver of obese rats. *J. Physiol. Sci.* **2018**, *68*, 699–706. [[CrossRef](#)]
61. Pimenta, M.; Bringhamti, I.; Souza-Mello, V.; Dos Santos Mendes, I.K.; Aguila, M.B.; Mandarim-de-Lacerda, C.A. High-intensity interval training beneficial effects on body mass, blood pressure, and oxidative stress in diet-induced obesity in ovariectomized mice. *Life Sci.* **2015**, *139*, 75–82. [[CrossRef](#)]
62. Gomez-Cabrera, M.C.; Domenech, E.; Vina, J. Moderate exercise is an antioxidant: Upregulation of antioxidant genes by training. *Free. Radic. Biol. Med.* **2008**, *44*, 126–131. [[CrossRef](#)]
63. Ostrom, E.L.; Valencia, A.P.; Marcinek, D.J.; Traustadottir, T. High intensity muscle stimulation activates a systemic Nrf2-mediated redox stress response. *Free. Radic. Biol. Med.* **2021**, *172*, 82–89. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Done, A.J.; Newell, M.J.; Traustadottir, T. Effect of exercise intensity on Nrf2 signalling in young men. *Free. Radic. Res.* **2017**, *51*, 646–655. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Nakao, C.; Ookawara, T.; Sato, Y.; Kizaki, T.; Imazeki, N.; Matsubara, O.; Haga, S.; Suzuki, K.; Taniguchi, N.; Ohno, H. Extracellular superoxide dismutase in tissues from obese (ob/ob) mice. *Free. Radic. Res.* **2000**, *33*, 229–241. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Vincent, H.K.; Taylor, A.G. Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int. J. Obes. (Lond.)* **2006**, *30*, 400–418. [[CrossRef](#)]
67. Alves, R.; Suehiro, C.L.; Oliveira, F.G.; Frantz, E.D.C.; Medeiros, R.F.; Vieira, R.P.; Martins, M.A.; Lin, C.J.; Nobrega, A.; Toledo-Arruda, A.C. Aerobic exercise modulates cardiac NAD(P)H oxidase and the NRF2/KEAP1 pathway in a mouse model of chronic fructose consumption. *J. Appl. Physiol.* **2020**, *128*, 59–69. [[CrossRef](#)]
68. Veras, A.S.C.; Gomes, R.L.; Almeida Tavares, M.E.; Giometti, I.C.; Cardoso, A.; da Costa Aguiar Alves, B.; Lenquist, S.A.; Vanderlei, L.C.M.; Teixeira, G.R. Supplementation of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and aerobic exercise improve functioning, morphology, and redox balance in prostate obese rats. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 6282. [[CrossRef](#)]
69. Napoli, C.; Williams-Ignarro, S.; De Nigris, F.; Lerman, L.O.; Rossi, L.; Guarino, C.; Mansueto, G.; Di Tuoro, F.; Pignalosa, O.; De Rosa, G.; et al. Long-term combined beneficial effects of physical training and metabolic treatment on atherosclerosis in hypercholesterolemic mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 8797–8802. [[CrossRef](#)]
70. Gueritat, J.; Lefeuvre-Orfila, L.; Vincent, S.; Cretual, A.; Ravanat, J.L.; Gratas-Delamarche, A.; Rannou-Bekono, F.; Rebillard, A. Exercise training combined with antioxidant supplementation prevents the antiproliferative activity of their single treatment in prostate cancer through inhibition of redox adaptation. *Free. Radic. Biol. Med.* **2014**, *77*, 95–105. [[CrossRef](#)]
71. Jiang, F.; Lim, H.K.; Morris, M.J.; Prior, L.; Velkoska, E.; Wu, X.; Dusting, G.J. Systemic upregulation of NADPH oxidase in diet-induced obesity in rats. *Redox Rep.* **2011**, *16*, 223–229. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
72. Bondia-Pons, I.; Ryan, L.; Martinez, J.A. Oxidative stress and inflammation interactions in human obesity. *J. Physiol. Biochem.* **2012**, *68*, 701–711. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. Vogiatzi, G.; Tousoulis, D.; Stefanadis, C. The role of oxidative stress in atherosclerosis. *Hell. J. Cardiol.* **2009**, *50*, 402–409.

II - CONCLUSION

Notre étude préclinique utilisant un modèle animal d'obésité induite par un régime hyperlipidique a montré que l'activité physique jouait un rôle majeur dans la limitation de la prise de poids et de la masse grasse, alors qu'une complémentation en huile de lin, en rééquilibrant le ratio AGPI n-6/AGPI n-3 dans le régime, réduisait l'inflammation systémique. Notre étude a également montré que les groupes complémentés augmentaient l'incorporation des AGPI n-3 dans les érythrocytes. Cependant, nous avons aussi observé dans le groupe HIIT + LO, que l'incorporation en AGPI n-3 totaux et plus particulièrement en DHA étaient significativement supérieurs que dans le groupe LO sans HIIT. Le HIIT semble potentialiser la conversion et/ou l'incorporation en DHA dans les membranes phospholipidiques cellulaires. Nous avons aussi analysé le microbiote intestinal associé à la muqueuse colique et nous avons observé un effet majeur du HIIT sur la diversité β du microbiote intestinal. Cependant, quand le HIIT est associé au LO, la diversité β est significativement différente comparativement au HIIT seul. L'association HIIT et LO modulerait de façon spécifique le microbiote intestinal associé à la muqueuse. De plus, dans les groupes avec du HIIT, il a été montré une diminution de l'abondance de l'ordre *Clostridiales* spp., et une augmentation des abondances des genres *Prevotella* spp., *Anaeroplasma* spp. ainsi que *YS2* spp.. Ces variations du microbiote intestinal sont directement corrélées avec la composition corporelle dans cette étude, mais pas avec l'inflammation. Nous avons observé un effet synergique de l'association HIIT et LO, sur l'abondance d'*Oscillospira* spp.. Dans cette étude, nous avons aussi analysé des marqueurs de la balance pro/anti-oxydante. Nous avons montré une influence positive de HIIT et LO pour contrecarrer les effets néfastes du régime hyperlipidique, en particulier dans le foie. L'association de HIIT et LO a potentialisé l'activité de la superoxyde dismutase dans le tissu adipeux sous-cutané, principale enzyme anti-oxydante. En pratique clinique, l'association de ces deux stratégies hygiéno-diététiques semble favorable et pourrait être une piste thérapeutique prometteuse dans la prévention et la prise en charge de pathologies inflammatoires chroniques, telles que l'obésité.

ETUDE 2

**Effet préventif d'un régime complé­menté en graines de lin
extrudées sur le microbiote intestinal associé à la muqueuse et
la réponse inflammatoire à la suite d'une exposition bactérienne
chez des souris actives transgéniques CEABAC10
mimant la susceptibilité de la maladie de Crohn**

I - INTRODUCTION

La maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire de l'intestin (MICI) résultant d'une réponse immunitaire aberrante, d'une dysbiose du microbiote intestinal et du développement du « Creeping-fat », tissu adipeux viscéral néfaste, recouvrant l'intestin grêle et le côlon. Les patients atteints de MC sont génétiquement prédisposés et/ou sous l'influence de divers facteurs environnementaux, comme le régime occidental. L'implication de certaines bactéries, telles que les bactéries pathobiontes *Escherichia coli* adhérentes et invasives (AIEC) dans la MC a également été démontrée. Elles ont la capacité d'adhérer et d'envahir les cellules épithéliales intestinales. Une des stratégies de prise en charge de cette pathologie est d'essayer d'allonger le temps de rémission entre les crises ou diminuer l'intensité des phases de poussées, par des changements de style de vie, incluant la nutrition et l'activité physique. Les AGPI n-3 sont connus pour être anti-inflammatoires et pourraient aussi moduler de façon positive le microbiote intestinal. Les AGPI n-3 peuvent être apportés sous plusieurs formes dont la graine de lin, riche en ALA, en fibres, en lignanes et autres composants bioactifs. De plus, une activité physique régulière d'intensité modérée pourrait représenter une stratégie complémentaire à un apport en lin, en raison de ses effets anti-inflammatoires démontrés et de sa capacité à diminuer la masse grasse totale, y compris le tissu adipeux viscéral. Une association d'une activité physique spontanée et d'un apport en lin pourrait améliorer leurs effets bénéfiques sur la réponse à l'inflammation et sur la dysbiose du microbiote intestinal.

L'objectif de cette étude était d'évaluer les effets de 12 semaines d'une complémentation en lin, apportés sous deux formes différentes, huile (LS-O) et graine de lin extrudée TRADILIN® (LS-E), et d'une activité physique spontanée sur le microbiote intestinal associé à la muqueuse et la réponse inflammatoire à la suite d'une exposition bactérienne par des AIEC LF82 chez des souris transgéniques CEABAC10. Nous avons montré que la graine de lin extrudée avait un effet majeur sur la modulation de la composition du microbiote intestinal, conduisant à une augmentation de la production de butyrate par les animaux. De plus, à la suite de l'exposition bactérienne par la souche AIEC LF82, provenant de patients atteints de MC, nous avons montré que la concentration en lipocaline-2, marqueur de l'inflammation, était diminuée 6 jours post-challenge chez les souris ayant été complémentées en lin, indépendamment de la forme apportée comparativement au groupe HFD sans complémentation, montrant ainsi un effet anti-inflammatoire des AGPI n-3.

PUBLICATION N°3

Beneficial effects of linseed supplementation on gut inflammation and mucosa-associated microbiota in an active mouse model of Crohn's disease

Claire Plissonneau^{a,b}, Adeline Sivignon^a, Benoit Chassaing^c, Frederic Capel^d, Vincent Martin^{b,e}, Monique Etienne^b, Ivan Wawrzyniak^f, Pierre Chausse^g, Frederic Dutheil^h, Guillaume Mairesseⁱ, Guillaume Chesneauⁱ, Nathalie Boisseau^{b†} and Nicolas Barnich^{a†*}

^a Université Clermont Auvergne, M2iSH, UMR 1071 Inserm/Université Clermont Auvergne; USC-INRAE 2018, Microbes, Intestin, Inflammation et Susceptibilité de l'Hôte (M2iSH), CRNH Auvergne, Clermont-Ferrand, France.

^b Université Clermont Auvergne, Laboratoire des Adaptations Métaboliques à l'Exercice en conditions Physiologiques et Pathologiques (AME2P), CRNH Auvergne, Clermont-Ferrand, France.

^c Inserm U1016, team "Mucosal microbiota in chronic inflammatory diseases", CNRS UMR 8104, Université de Paris, Paris, France

^d Université Clermont Auvergne, INRAE, UNH, Unité de Nutrition Humaine, CRNH Auvergne, 63000 Clermont-Ferrand, France

^e Institut Universitaire de France, Paris, France.

^f Université Clermont Auvergne, LMGE, CNRS, Laboratoire Microorganismes: Génome et Environnement, Clermont-Ferrand, France.

^g Université Clermont Auvergne, LaPSCo, CNRS UMR 6024, Laboratoire de Psychologie Sociale et Cognitive, Clermont-Ferrand, France

^h Université Clermont Auvergne, , LaPSCo, CNRS UMR 6024, Physiological and Psychosocial Stress, University Hospital of Clermont-Ferrand, CHU Clermont-Ferrand, Preventive and Occupational Medicine, WittyFit, Clermont-Ferrand, France.

ⁱ Valorex, La Messayais, 35210 Combourtille

[†] Co-senior

*Corresponding author: Nicolas Barnich: nicolas.barnich@uca.fr

Beneficial effects of linseed supplementation on gut inflammation and mucosa-associated microbiota in an active mouse model of Crohn's disease

Abstract:

Western diet, rich in lipids and in n-6 polyunsaturated fatty acids (PUFAs), favors gut microbiota alterations and Crohn's disease (CD). The aim of this study was to assess the effects of rebalancing the n-6/n-3 PUFA ratio in CEABAC10 transgenic mice that mimic CD. Mice in individual cages with running wheels were randomized in three diet groups for 12 weeks: high-fat diet (HFD), HFD + linseed oil (HFD+LS-O) and HFD + extruded linseed (HFD+LS-E). Then, they were orally challenged once with the Adherent-Invasive *Escherichia coli* (AIEC) LF82 pathobiont, followed by evaluation of body composition, mucosa-associated microbiota composition, plasma lipopolysaccharides, fecal short-chain fatty acid production, and inflammatory marker levels at day 0 and day 6 post-challenge. After 12 weeks of diet, total energy intake and body composition were not different in the three groups. However, n-3 PUFA supplementation (LS-O and LS-E) prevented intestinal inflammation and reduced plasma lipopolysaccharide levels after the AIEC challenge. Fecal lipocalin-2 concentration was negatively associated with the voluntary physical activity level. Analysis of the mucosa-associated microbiota composition showed that the abundance of *Prevotella*, *Paraprevotella*, *Ruminococcus* and *Clostridiales* was higher in the HFD-LS-E group than in the HFD and HFD-LS-O groups. Butyrate levels also were higher in the HFD-LS-E group and were correlated with the Firmicutes/Proteobacteria ratio. This study demonstrates that n-3 PUFA supplementation (especially LS-E) had a beneficial health effect in an active mouse model of CD susceptibility. Additional studies are needed to better understand the matrix influence in the linseed supplementation effect.

Keywords: linseed, mucosa-associated microbiota, adherent-invasive *E.coli*, butyrate, inflammation.

Introduction

Crohn's disease (CD) is an inflammatory bowel disease. Although, the cause is unknown, many factors have been implicated in this pathology, such as genetic predisposition, environmental factors, immune system deregulation, and intestinal microbiota alterations¹. Indeed, in patients with CD, bacterial diversity is reduced: members of the Firmicutes phylum, such as *Faecalibacterium prausnitzii*, are decreased, whereas members of the Bacteroidetes and Proteobacteria phyla, especially *Enterobacteriaceae* among which *Escherichia coli*⁴⁻⁸, are increased. However, it is not clear whether this dysbiosis is a cause and/or a consequence of CD. At the subspecies level, adherent-invasive *E. coli* (AIEC) has been detected more frequently in ileal samples from patients with CD than in healthy controls⁹. AIEC can adhere to and invade intestinal epithelial cells, and they also survive and replicate within macrophages^{9,10}. Studies in CD animal models suggest an important role of AIEC in gut inflammation induction and/or maintenance¹¹⁻¹³. AIEC strains bind to mannosylated receptors, such as carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 6 (CEACAM6) that is abnormally expressed at the enterocyte surface in patients with CD¹⁴. AIEC colonization is CEACAM6- and type 1 pili-dependent and promotes intestinal inflammation¹¹, as observed in CEABAC10 transgenic mice that express human CEACAM6.

In patients with CD, the ratio of (intra)-abdominal subcutaneous adipose tissue to total adipose tissue is significantly higher than in healthy controls¹⁵. In CD, this visceral fat mass, called "creeping fat", surrounds the small intestine and colon and is metabolically active^{16,17}. It leads to the release of pro-inflammatory mediators, such as tumor necrosis factor alpha (TNF- α) and interleukine-6 (IL-6)^{18,19}. In CEABAC10 transgenic mice, the Western diet, which is considered a risk factor for CD development²¹, increases AIEC capacity to colonize the gut mucosa, and then to trigger inflammation²⁰. The Western diet is poor in fibers and rich in total fat, especially saturated fatty acids and n-6 polyunsaturated fatty acids (PUFAs), and also in

refined sugars and animal proteins. Animal models of diet-induced obesity and metabolic disorders demonstrated that high fat/high sugar diets increase the total fat mass (especially visceral fat mass), enhance metabolic disorders, favors a chronic low grade inflammation, and alter gut microbiota composition^{20,22,23}. Thus, environmental factors, including long-term lifestyle habits, which influence gut microbiota community and diversity^{24,25}, may trigger CD, and could be a relevant target in its management. In developed Western countries, n-3 PUFA intake is much lower than that of n-6 PUFAs^{26,27}. However, n-3 PUFAs exert beneficial effect on body composition, lipid profile, and the inflammation state in metabolic diseases^{28,29}. They can also promote the intestinal barrier function and integrity³⁰ and influence gut microbiota composition in these metabolic pathologies³¹⁻³³. A supplementation in n-3 PUFAs and a rebalance of n-6 PUFA intake could be a relevant strategy to manage chronic inflammation and dysbiosis in the remission/inactive phases of CD. For decades, marine products have been mainly used to evaluate the impact of n-3 PUFA supplementation, but currently, linseed, rich in α -linolenic acid (ALA, C18:3 n-3 PUFAs), is increasingly studied³². Linseed is a plant rich in ALA, lignans, especially secoisolariciresinol diglucoside (SDG), and other bioactive components. Therefore, besides n-3 PUFA beneficial effects, linseed, studied as a matrix with fatty acids, fibers, lignans and other bioactive components, may have a greater therapeutic effect on human health and CD prevention^{34,35}.

Moreover, regular moderate-intensity physical exercise could be a complementary therapy to rebalance the n-6/n-3 PUFA ratio due to its anti-inflammatory effects and its capacity to decrease total fat mass, including visceral adipose tissue³⁶⁻³⁸. Studies in animal models of intestinal inflammation highlighted the anti-inflammatory effect of voluntary exercise and spontaneous physical activity^{39,40}. Physical activity also prevents intestinal injury following bacterial infection and/or exposure to bacterial components⁴¹, and intestinal damage caused by the Western diet^{42,43}.

Therefore, the aim of this study was to assess the preventive effect of two forms of linseed supplementation (oil and extruded linseed, analyzed as a matrix) to rebalance the n-6/n-3 PUFA ratio in an active mouse model of CD susceptibility and fed a high fat diet (HFD). The study focused on inflammatory parameters and the composition/functionality of the mucosa-associated microbiota to determine the molecular mechanisms of linseed supplementation effect.

Results

Linseed supplementation does not modify body composition in active mice that mimic CD susceptibility.

First, 8-week-old male mice were randomly separated in three groups that were fed a HFD ($n = 16$), HFD with linseed oil (HFD-LS-O; $n = 16$), or HFD with extruded linseed (HFD-LS-E; $n = 16$) for 12 weeks. All mice had a running wheel in their individual cage and their spontaneous physical activity was continuously monitored (**Figure 1**). Food intake (g and Kcal) and spontaneous physical activity (average distance per day) were not different in the three groups during the 12 weeks (**Figure 2A-B**), as well as body weight changes and weight gain (assessed as fat mass and fat-free mass) (**Figure 2C-D**). Similarly, no difference was observed in the percentage of mesenteric and epididymal adipose tissues relative to the total fat mass (**Figure 2E-F**).

Linseed supplementation limits the AIEC-induced inflammation.

After 12 weeks of diet, 1% dextran sulfate sodium (DSS) was added in the drinking water to damage the intestinal epithelium, followed (after 3 days) by the oral challenge with the AIEC strain LF82 (10^9 bacteria/once) (Figure 1). Weight monitoring at day 0 (just before the challenge) and at day 1, 3 and 6 after the challenge did not find any difference in the three groups, indicating that the linseed supplementation did not influence AIEC-induced weight loss

(Figure 3A). Quantification of fecal lipocalin-2 by ELISA, a non-invasive, sensitive, dynamic, stable and cost-effective biomarker to monitor intestinal inflammation in mice⁴⁴, did not show any significant difference in the HFD and LS-O/HFD-LS-E groups at day 1 post-challenge, indicating a similar level of intestinal inflammation in the three groups at this time point. At day 6, fecal lipocalin-2 levels were significantly higher in the HFD group than in the LS-O/HFD-LS-E groups, suggesting that LS-O and HFD-LS-E supplementation limited AIEC-induced intestinal inflammation (**Figure 3B**). Fecal lipocalin-2 levels at day 6 were similar in the LS-O (pink triangles) and LS-E (green circles) groups, indicating that the limiting effect was independent of the matrix. The negative correlation ($p < 0.05$) between fecal lipocalin-2 concentrations and level of physical activity (mean distance in km per day) (**Figure 3C**) suggested that physical activity also contributed to limiting AIEC-induced intestinal inflammation.

As intestinal inflammation can lead to increased intestinal permeability (leaky gut), which is a major problem in inflammatory bowel disease, intestinal permeability was evaluated *in vivo* by measuring FITC-dextran 4kDa (exogenous molecule provided by oral gavage) in serum (at week 12) and lipopolysaccharides (LPS; bacterial component naturally present in the microbiota) in plasma (at day 7 post-challenge). FITC-dextran and LPS levels were comparable in the three groups (**Figure 3D-E**), indicating that the linseed supplementation did not have a major effect on the intestinal barrier function. These findings indicate that rebalancing the n-6/n-3 PUFA ratio is sufficient to limit intestinal inflammation, and protect against AIEC-induced intestinal inflammation.

Extruded linseed, as a matrix, has a greater effect on intestinal mucosa-associated microbiota diversity and composition.

HFD alters the gut microbiota composition, leading to dysbiosis that plays a central role in intestinal inflammation. At day 7 after the AIEC challenge, analysis of the colon mucosa

microbiota composition by 16S rRNA sequencing showed that the α -diversity (Shannon diversity index) tended to increase in the LS-E group compared with the HFD and LS-O groups (**Figure 4A**). Moreover, the alpha rarefaction curve showed a significant increase in operational taxonomic units (OTUs) in the LS-E group ($p < 0.05$) (**Figure 4B**), indicating that the addition of extruded linseed to the HFD diet had a beneficial effect on microbial species richness. Moreover, β -diversity analysis by principal coordinates analysis of the unweighted UniFrac distance matrices demonstrated that colon microbiota composition was changed only in the LS-E group compared with the HFD and LS-O groups ($p < 0.05$) (**Figure 4C**). These results indicate that addition of extruded linseed to the HFD diet had a stronger impact on the mucosa-associated microbiota composition than a similar rebalancing of the n-6/n-3 PUFAs ratio using linseed oil.

Concerning the abundance of specific microbiota phyla in the colon mucosa, Firmicutes tended to increase ($p = 0.064$) in both supplemented groups (LS-O and LS-E) (**Figure 5A**). Compared with the HFD group, linseed supplementation increased the Firmicutes/Proteobacteria ratio ($p = 0.03$), indicating that more than the overall amount, the lipid type (n-6 or n-3 PUFAs) influences microbiota functionality (**Figure 5B**). The analysis of composition of microbiomes (ANCOM) highlighted significant group differences for specific mucosa-associated microbiota species (**Figure 5C-F**). Indeed, in the LS-E group, the relative abundance of *Clostridiales* spp., *Paraprevotella* spp. and *Prevotella* spp. was significantly increased compared with the HFD and LS-O groups ($p < 0.05$) (**Figure 5C, D and F**) and that of *Ruminococcus* spp. compared with the HFD group ($p < 0.05$) (**Figure 5F**).

From a functional point of view, linseed supplementation may influence the balance of metabolites produced by the microbiota. Fecal butyrate, a major short-chain fatty acid (SCFA) produced by the microbiota (reflecting its fermentative activity and exerting beneficial effects at the intestinal level) tended to increase only in the LS-E group (**Figure 6A**), in line with the

observed increased percentage of SCFA-producing Firmicutes in this group. When only mice in which fecal butyrate could be detected were considered, their percentage was significantly higher in the HFD-LS-E group ($p < 0.0001$) (**Figure 6B**), indicating that extruded linseed supplementation improved the microbiota fermentative functionality. Furthermore, the level of fecal butyrate was positively correlated ($p=0.0163$) with the mucosa-associated Firmicutes/Proteobacteria ratio (**Figure 6C**).

Altogether, our data demonstrated that the mucosa-associated microbiota composition and function are positively modified when linseed is added to the HFD to rebalance the n-6/n-3 PUFA ratio. The linseed matrix seems important, as indicated by the greater effects observed with extruded linseed (LS-E group).

Discussion

The aim of the study was to determine whether two different forms of linseed supplementation (oil and extruded seeds as specific matrix) to rebalance n-6/n-3 PUFAs ratio in a HFD have a preventive effect in active mice that mimic CD susceptibility. In our experimental conditions, the two linseed forms limited gut inflammation after AIEC exposure, but only LS-E modulated the gut mucosa-associated microbiota diversity, increased the abundance of *Clostridiales*, *Prevotella* and *Ruminococcus* bacteria, and enhanced the production of beneficial metabolites, such as fecal butyrate.

In the present study, we chose to use the CEABAC10 transgenic mice fed a HFD and challenged with AIEC because we previously reported that this mouse model mimics what occurs in patients with CD²⁰. Indeed, in these mice, HFD induces gut microbiota composition changes and alters the host homeostasis by promoting AIEC encroachment²⁰. In addition, spontaneous physical activity in this model decreases total fat mass, improves glucose metabolism, and promotes healthy gut microbiota composition changes, with an increase in

SCFA-producing species belonging to the *Oscillospira* and *Ruminococcus* genera, linked to higher fecal levels of propionate and butyrate⁴⁰. Western diet is characterized by low fiber and high fat intakes, especially n-6 PUFAs and saturated and trans fatty acids, and this could explain the increase of total fat mass and chronic low-grade inflammation, and the gut microbiota dysbiosis^{26,45}. Therefore, here, we evaluated the impact of spontaneous physical activity combined with n-6/n-3 PUFA ratio rebalancing (using linseed, rich in n-3 PUFAs) on gut mucosa-associated microbiota in HFD-fed mice before and after AIEC-induced inflammation. We found that linseed supplementation (whatever the matrix) limited intestinal inflammation, evaluated using fecal lipocalin-2 as marker. It is known that n-3 PUFAs have anti-inflammatory properties, particularly after stimuli that promote inflammation⁴⁶. After 12 weeks of supplementation, n-3 PUFAs should have been incorporated in the phospholipidic cell membrane, to be released for conversion in “specialized pro-resolving mediators” in response to acute inflammation to indirectly inhibit the NF- κ B pathway⁴⁷. Long-term n-3 PUFA intake could be interesting for preventing acute intestinal inflammation, and for improving the resolution of acute inflammation. As CD is characterized by acute phases with inflammation, and periods of remission, our results also suggest that in the long term, n-6/n-3 PUFA rebalancing may decrease the susceptibility to relapse during re-exposure to AIEC and prolong periods of remission.

As CD is associated with detrimental changes in the microbiota composition and function, we then evaluated the impact of the two linseed forms (LS-O and LS-E) on the intestinal mucosa-associated microbiota in active HFD-fed CEABAC10 mice. LS-E modulated β -diversity and tended to increase α -diversity (i.e. Shannon index). Moreover, OTUs were significantly increased in the LS-E group compared with the HFD and LS-O groups, demonstrating a greater impact of LS-E supplementation on the gut mucosa-associated microbiota diversity. Thus, extruded linseed, as specific matrix that includes different

components (e.g. lignans and especially SDG and other bioactive components⁴⁸) had the major effect on the mucosa-associated microbiota compared.

Interestingly, at the phylum level, the Firmicutes/Proteobacteria ratio was increased in both linseed-supplemented groups. This is in favor of a less colitogenic microbiota, because Firmicutes contain many beneficial SCFA-producing species, whereas Proteobacteria have pro-inflammatory properties⁴⁹⁻⁵¹. The analysis of specific features of the mucosa-associated microbiota highlighted several differences in the three groups. First, *Clostridiales* spp. abundance was significantly increased in the LS-E group compared with the HFD and LS-O groups. Moreover, LS-E also induced an increase of the *Ruminococcus*, *Prevotella* and *Paraprevotella* genera. *Clostridiales* are increased in patients with obesity⁵², but linseed influence on *Clostridiales* abundance is not known, and several studies even reported a *Clostridiales* decrease after fish oil supplementation^{31,53,54}. Conversely, Zhu et al. showed an increase of *Clostridiales* in mice after gavage of eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) (60 mg). Therefore, *Clostridiales* abundance might be influenced by the n-3 PUFA type and dose⁵⁵. Interestingly, *Paraprevotella* is a succinate producer and may play a role in energy metabolism. To our knowledge, only few studies assessed *Paraprevotella* abundance in humans associated with physical activity, n-3 PUFA intake, and linseed supplementation. *Paraprevotella* abundance might be positively associated with lower body mass index, lower Mediterranean diet adherence, and lower physical activity levels⁵⁶. Moreover, *in vitro* experiments suggests that its abundance may be increased in sheep rumen after exposure to n-3-PUFAs (n-3 docosapentaenoic acid, EPA and DHA)⁵⁷. *Ruminococcus* is a genus that includes butyrate-producing species, and is less abundant in patients with CD⁵⁸. Li et al. reported a *Ruminococcus* genus increase after linseed oil supplementation⁵⁹. This effect may be due to other linseed components than n-3 PUFAs. Indeed, linseed includes ~1% of SDG, phytoestrogens that are metabolized by the gut microbiota to secoisolariciresinol (SECO),

and then to enterodiol and enterolactone that are bioactive polyphenolic components⁶⁰. The gut microbiota diversity and composition seem to be linked to the production⁶¹ and excretion of enterolactone and enterodiol^{62,63}. The relationship between SDG and gut microbiota has been investigated mainly to evaluate the role of bacterial species in SDG conversion^{61,64,65}. Some *Ruminococcus* species seem to play an important role in SDG biotransformation, such as *Ruminococcus gnavus*^{66,67}, *Ruminococcus bromii* and *Ruminococcus lactaris*⁶¹, or even *Ruminococcus albus* and *Ruminococcus flavefaciens*⁶⁵. Fuentealba *et al.* compared the effect of linseed flour and whole linseed on the digestive process *in vitro*. They found that SCFA production was increased by linseed flour due to a greater fermentation process⁶⁸. Thus, linseed flour may increase SDG release and enterodiol production compared with whole linseed. A recent study on the impact of whole linseed, linseed oil, or SDG supplementation in female mice⁶⁶ found that whole linseed is necessary for the complete SDG metabolization by the gut microbiota. Indeed, although the gut microbiota responds to specific dietary inputs (e.g. *R. gnavus* in a SDG-supplemented diet), the cooperative activities of a diverse microbiota are necessary to process linseed components. The authors also suggested that other unknown linseed components may be essential to optimize SDG digestion and conversion to enterodiol and enterolactone⁶⁶. In 1996, Rickard *et al.* also observed in rats that SDG is not entirely metabolized, unlike whole linseed⁶⁹. They hypothesized that another lignan precursor may exist in linseed. The *R. gnavus gus* gene encodes β -glucuronidase, an enzyme that plays a major role in the absorption and enterohepatic circulation of aglycone residues, such as lignans. Beaud *et al.* showed that SDG may stimulate *R. gnavus* growth by acting as a substrate⁶⁷. Only one randomized, placebo-controlled cross-over study analyzed the human gut microbiota composition following enterolactone and enterodiol supplementation⁶³, and found that enterolactone and enterodiol were linked to the gut microbiota composition. Moreover, the excretion of enterolactone and enterodiol was positively correlated with *Ruminococcaceae*

abundance⁶³. The authors also found transcriptomic differences between low and high enterolactone excreters, and suggested that enterolactone or other activities associated with the gut microbiota modulate the responses to a lignan-supplemented diet⁶³. On the other hand, *R. gnavus* may be associated with CD by producing inflammatory polysaccharides⁷⁰. More studies are needed to precisely determine *Ruminococcus* role, especially of *R. gnavus*, in CD.

We also found that in the LS-E group, the relative abundance of *Prevotella*, which is present in fiber-rich diets and carbohydrate-rich diets, was increased. The fibers and lignans contained in extruded linseed may have contributed to this increase. Schogor *et al.*, showed that *in vitro* and *in vivo*, *Prevotella* spp. may contribute to SDG conversion to SECO in the rumen of animals⁶⁵. Consistent with our data, Li *et al.* found an increase in *Prevotella* in the rumen of animals after a diet supplemented in linseed oil and propionate precursors⁵⁹. The linseed supplementation, as a matrix, may have stimulated *Prevotella* spp. growth. We previously reported that *Prevotella* increases in obese-induced Wistar rats after a 12-week high-intensity interval-training program⁷¹. Petersen *et al.* found that *Prevotella* abundance increase in the microbiota of competitive cyclists is correlated with the mean exercise time per week⁷². Conversely, here, we did not observe any correlation between mean spontaneous exercise distance and *Prevotella* abundance. This could be explained by the fact that mice performed spontaneous activity, and it has been reported that spontaneous and imposed exercise modulate differently the gut microbiota⁷³. Thus, it could be relevant in the future to assess the effect on *Prevotella* abundance of a controlled exercise modality, such as moderate intensity continuous training³⁷ or high intensity interval training⁷¹, combined with LS-E supplementation.

Conclusion

Our study shows that in active CEABAC10 mice challenged with AIEC to mimic CD susceptibility, rebalancing the n-6/n-3 PUFA ratio of the HFD by linseed supplementation, as a matrix, promotes colon mucosa-associated microbiota composition changes. The abundance of butyrate producers, such as the Clostridiales order and *Ruminococcus* genus that are considered health-related bacteria, was increased in the HFD-LS-E group. These findings suggest that in the long term, these microbiota modulations induced by extruded linseed, as a flour, may prevent the onset of chronic pathologies that involve dysbiosis in active individuals, and may extend the remission period in patients with CD.

Material and Methods

Animals

FVB/N female and heterozygous CEABAC10 transgenic male mice (Charles River Laboratories) were mated in specific pathogen-free conditions in the animal care facility of the University Clermont Auvergne (Clermont-Ferrand, France). At 4 weeks of age, animals were weaned and genotyped. Eight-week-old CEABAC10 males (n = 48) were selected and randomly assigned to the three groups: HFD (n = 16), HFD-LS-O (n = 16) and HFD-LS-E (n = 16). Animals were housed in individual cages with reversed light-dark cycle in a temperature-controlled room ($20 \pm 2^\circ\text{C}$). All animal procedures were approved by the local ethics committee (APAFIS 19400-2019022211242750).

Spontaneous Physical Activity

Mice (HFD, HFD-LS-E and HFD-LS-O groups) performed voluntary wheel running in their individual cage. To measure the covered distance, each wheel was monitored with a magnet and a sensor connected to a microcontroller digital input-output card (PIC18 4550

MICROCHIP). A card was programmed specifically for this use and allowed recording each passage of the magnet in front of the sensor. The information was sent back to a computer for processing and storage using a specific program written in G language (LABVIEW National Instrument). Data analysis with MATLAB (MathWorks®, CA, USA) allowed calculating the travelled distance (km). Exercise was recorded continuously, and cages were visually checked at least five times/week.

Diets

The diets were prepared by INRAE (Jouy-en-Josas, France). During the entire study, the HFD (i.e. a high fat/high sucrose diet as a paradigm of the Western diet) contained 43.3% of fat, 39.4% of carbohydrates and 17.3% of proteins, for a total energy amount of 468.40 kcal/100g and a n-6/n-3 PUFA ratio of 14.80 (**Table 1**). To prepare the oil or extruded linseed-supplemented diets, the n-6/n-3 PUFA ratio, the macronutrient percentage, and the total kcal/100 g were considered (**Table 1**). The diet of the HFD-LS-O group contained 41% of fat, 41% of carbohydrates and 18% of proteins, for a total energy amount of 468.40 kcal/100g and a n-6/n-3 PUFA ratio of 3.41. The diet of the HFD-LS-E group was similar, but included extruded linseed (Tradilin, Patent n°FR1760984). It contained 41% of fat, 41.7% of carbohydrates, and 18% of proteins, for a total energy amount of 460.44 kcal/100g and a n-6/n-3 PUFA ratio of 3.42 (**Table 1**). Extruded linseed is a matrix that includes other components listed in **Figure 7**.

Study design

Groups followed their own diet (HFD, HFD-LS-O and HFD-LS-E) during the entire protocol. Pair feeding was performed throughout the protocol to ensure that groups consumed the same food quantity. After 12 weeks, dextran sulfate sodium (1%) (MP biomedical, Irvin, CA, USA) was added to the drinking water. After three days, all mice were orally challenged

once with the AIEC LF82 strain (10^9 bacteria), isolated from a patient with CD. Seven days after, mice were euthanized by cervical dislocation (**Figure 1**).

Weight and body composition

Body composition (weight, fat mass and free-fat mass) was evaluated using an EchoMRI device (EchoMRI Medical System, Houston, TX, USA) at week 1, 6 and 12 before the oral challenge with the AIEC LF82 strain. Body weight was measured three times per week using a standard scale during the first 12 weeks, and then on infection day and at day 1, 3 and 6 post-challenge. Mesenteric and epididymal total adipose tissues were weighted post-mortem (day 7 post-challenge).

Inflammation markers

Feces were collected at day 1, day 3 and day 6 post-AIEC challenge. Samples were weighted, then disrupted in phosphate buffer saline (PBS). Lipocalin-2 was quantified with an ELISA kit (Biotechne, Minneapolis, MN, USA).

LPS activity in plasma samples was evaluated using HEK-Blue-mTLR4 cells (InvivoGen, San Diego, CA, USA). Briefly, 180 μ L of cell suspension (1.4×10^4 cells per mL of HEK-Blue Detection medium) (InvivoGen, San Diego, CA, USA) was added to 20 μ L of each diluted (1:10) plasma sample. LPS (InvivoGen, San Diego, CA, USA) was used as positive control and to calculate the standard range. Plates were incubated at 37°C in 5% CO₂ for 24 h, and alkaline phosphatase activity was measured at 620 nm.

Fecal short-chain fatty acid quantification

Weighted fecal samples were reconstituted in 200 μ L MilliQ® water, homogenized, incubated at 4°C for 2h, and then centrifuged at 12 000 g at 4°C for 15 min. Supernatants were weighted, saturated phosphotungstic acid (100 μ L for 1 g of fecal content) was added, and

samples were incubated at 4°C overnight. After centrifugation, SCFA concentrations (including butyrate, propionate and acetate) were determined by gas chromatography (Nelson 1020, Perkin-Elmer, St Quentin en Yvelines, France). Briefly, chromatographic separation was achieved on DB-FFAP columns (30 m × 250 µm, 0.25 µm). The inlet temperature was 250°C and the injection volume was 1 µL. The initial oven temperature was 100 °C, and then was ramped to 250 °C (10 °C/min) and held for 5 min. The carrier gas was helium at a constant flow of 7 mL/min. Samples were imported to the column using the split mode at a ratio of 10:1. Detection was performed with the FID method.

Intestinal permeability measurement: FITC-dextran

In vivo intestinal permeability was measured using FITC-dextran 4 kDa (FD4, Sigma, St. Louis, MO) at week 12 of the diet. Mice were orally challenged with 7.5 mg FD4 diluted in PBS for 5 hours before blood collection. Serum was separated by centrifugation (5000 g, 30 min) and FITC concentration was determined by fluorescence measurement.

Microbiota composition analyses

For genomic DNA extraction, mouse colon samples were lysed in proteinase K at 56°C in a shaking incubator overnight. DNA was extracted using the Nucleospin® Tissue kit (Macherey-Nagel, Germany). DNA concentration was determined with a Qubit™ fluorometer (Invitrogen), and the DNA quality was evaluated with a NanoDrop™ (Thermo Scientific) spectrophotometer (260/280 and 260/230 ratio). Region V4 of the 16S rRNA gene was PCR-amplified using forward and reverse primers that were designed with the Golay error-correcting scheme and used to tag PCR products from individual samples⁷⁴. The sequence of the composite forward primer 515F was: 5'-
AATGATACGGCGACCACCGAGATCTACACGCTXXXXXXXXXXXXTATGGTAATTGT
GTGYCAGCMGCCGCGGTAA-3'. The italicized sequence represents the 5' Illumina

adapter, the 12X sequence is the Golay barcode, the bold sequence is the primer pad, the italicized and bold nucleotide is the primer linker, and the underlined sequence is the conserved bacterial sequence. The sequence of the reverse primer 806R was: 5'-*CAAGCAGAAGACGGCATA***CGAGATAGTCAGCCAGCC**GGACTACNVGGGTWTCTAA*T*-3'. The italicized sequence is the 3' reverse complement sequence of the Illumina adapter, the bold sequence is the primer pad, the italicized and bold nucleotides are the primer linker, and the underlined sequence is the conserved bacterial sequence. PCR mixtures included the Hot Master PCR mix (Quantabio, Beverly, MA, USA), 0.2 μ M of each primer, and 10-100 ng of template. The reaction conditions were: 3 min at 95°C, followed by 30 cycles of 45s at 95°C, 60s at 50°C and 90s at 72°C on a BioRad thermocycler. PCR products were purified with Ampure magnetic purification beads (Agencourt, Brea, CA, USA) and visualized by gel electrophoresis. Products were then quantified (BIOTEK fluorescence spectrophotometer) using the Quant-iT PicoGreen dsDNA assay. A master DNA pool was generated from the purified products mixed in equimolar ratios. The pooled products were quantified using the Quant-iT PicoGreen dsDNA assay and then sequenced using an Illumina MiSeq sequencer (paired-end reads, 2 x 250 bp) at Cornell University, Ithaca.

Forward and reverse Illumina reads were joined using the fastq-join method, and sequences were demultiplexed and their quality filtered using the Quantitative Insights Into Microbial Ecology 2 (QIIME, version 2) software⁷⁵. QIIME default parameters were used for quality filtering: reads truncated at the first low-quality base were excluded if (1) there were >3 consecutive low-quality base calls, (2) <75% of the read length was made of consecutive high-quality base calls, (3) at least one uncalled base was present, (4) >1.5 errors were present in the barcode, (5) any Phred quality was <20, or (6) the length was <75 bases. Sequences were assigned to OTUs using the UCLUST algorithm⁷⁶ with a 97% threshold for pairwise identity (with the creation of new clusters for sequences that did not match the reference sequences) and

classified taxonomically using the Greengenes reference database 13_8⁷⁷. A single representative sequence for each OTU was aligned, and a phylogenetic tree was built using FastTree⁷⁸. The phylogenetic tree was used to compute the unweighted UniFrac distances between samples^{79,80}, and the rarefaction method to compare OTU abundances across samples. Principal coordinates analysis plots were used to assess the variation among groups (β -diversity).

Statistical analysis

All statistical analyses were performed with the Statistica software (version 12). Data were presented as the mean \pm standard deviation (SD). Normal data distribution was tested using the Kolmogorov–Smirnov test, and the homogeneity of variance with the F-test. Then, a *t*-test or a Mann Whitney test was performed to compare the two supplemented groups (HFD-LS-O + HFD-LS-E pooled together) vs. HFD. A one-way ANOVA or a Kruskal-Wallis test was used to compare post-mortem values in the three groups. One-way ANOVA with repeated measures was used to determine group (G) effects, time (T) effects, and T*G interactions. For repeated measures, in the absence of normal distribution or variance homoscedasticity, data were first log transformed. The Newman-Keuls post-hoc test was used for all ANOVA analyses. Categorical data were compared with the Chi-square test. Finally, Spearman correlations were used to test relationships between variables. Differences were considered significant when p-values <0.05.

Acknowledgments: We thank the Installation Experimental de Nutrition (IEN) for animal care (INRAE, Theix, France). The authors thank the Genom'IC sequencing platform.

Fundings : This study was mainly funded by grants from Valorex. The authors are also supported by the Ministère de la Recherche et de la Technologie (M2iSH and AME2P Unit), Inserm (UMR 1071), INRAE (USC-2018), and by the French government IDEX-ISITE initiative 16-IDEX-0001 (CAP 20-25), I-SITE project (CAP 2025) of the University of Clermont Auvergne. Benoit Chassaing's laboratory is supported by a Starting Grant from the European Research Council (ERC) under the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme (grant agreement No. ERC-2018-StG- 804135), a Chaire d'Excellence from IdEx Université de Paris - ANR-18-IDEX-0001, an Innovator Award from the Kenneth Rainin Foundation and the national program "Microbiote" from INSERM.

Conflicts of interest: The authors declare no conflict of interest

References

1. Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369:1641–57.
2. Harper PH, Lee EC, Kettlewell MG, Bennett MK, Jewell DP. Role of the faecal stream in the maintenance of Crohn's colitis. *Gut* 1985; 26:279–84.
3. Rutgeerts P, Goboos K, Peeters M, Hiele M, Penninckx F, Aerts R, Kerremans R, Vantrappen G. Effect of faecal stream diversion on recurrence of Crohn's disease in the neoterminal ileum. *Lancet* 1991; 338:771–4.
4. Baumgart M, Dogan B, Rishniw M, Weitzman G, Bosworth B, Yantiss R, Orsi RH, Wiedmann M, McDonough P, Kim SG, et al. Culture independent analysis of ileal mucosa reveals a selective increase in invasive *Escherichia coli* of novel phylogeny relative to depletion of Clostridiales in Crohn's disease involving the ileum. *ISME J* 2007; 1:403–18.
5. Manichanh C, Rigottier-Gois L, Bonnaud E, Gloux K, Pelletier E, Frangeul L, Nalin R, Jarrin C, Chardon P, Marteau P, et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut* 2006; 55:205–11.
6. Seksik P, Rigottier-Gois L, Gramet G, Sutren M, Pochart P, Marteau P, Jian R, Doré J. Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut* 2003; 52:237–42.
7. Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, Cosnes J, Corthier G, Marteau P, Doré J. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:1183–9.
8. Swidsinski A, Weber J, Loening-Baucke V, Hale LP, Lochs H. Spatial organization and composition of the mucosal flora in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Microbiol* 2005; 43:3380–9.
9. Darfeuille-Michaud A, Neut C, Barnich N, Lederman E, Di Martino P, Desreumaux P, Gambiez L, Joly B, Cortot A, Colombel JF. Presence of adherent *Escherichia coli*

- strains in ileal mucosa of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998; 115:1405–13.
10. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, Neut C, Glasser A-L, Barnich N, Bringer M-A, Swidsinski A, Beaugerie L, Colombel J-F. High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2004; 127:412–21.
 11. Carvalho FA, Barnich N, Sivignon A, Darcha C, Chan CHF, Stanners CP, Darfeuille-Michaud A. Crohn's disease adherent-invasive *Escherichia coli* colonize and induce strong gut inflammation in transgenic mice expressing human CEACAM. *J Exp Med* 2009; 206:2179–89.
 12. Chassaing B, Koren O, Carvalho FA, Ley RE, Gewirtz AT. AIEC pathobiont instigates chronic colitis in susceptible hosts by altering microbiota composition. *Gut* 2014; 63:1069–80.
 13. Schmitz JM, Tonkonogy SL, Dogan B, Leblond A, Whitehead KJ, Kim SC, Simpson KW, Sartor RB. Murine Adherent and Invasive *E. coli* Induces Chronic Inflammation and Immune Responses in the Small and Large Intestines of Monoassociated IL-10^{-/-} Mice Independent of Long Polar Fimbriae Adhesin A. *Inflammatory Bowel Diseases* 2019; 25:875–85.
 14. Barnich N, Carvalho FA, Glasser A-L, Darcha C, Jantscheff P, Allez M, Peeters H, Bommelaer G, Desreumaux P, Colombel J-F, et al. CEACAM6 acts as a receptor for adherent-invasive *E. coli*, supporting ileal mucosa colonization in Crohn disease. *J Clin Invest* 2007; 117:1566–74.
 15. Yadav DP, Madhusudhan KS, Kedia S, Sharma R, Pratap Mouli V, Bopanna S, Dhingra R, Pradhan R, Goyal S, Sreenivas V, et al. Development and validation of visceral fat quantification as a surrogate marker for differentiation of Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32:420–6.
 16. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. 1932. *Mt Sinai J Med* 2000; 67:263–8.
 17. Serena C, Keiran N, Madeira A, Maymó-Masip E, Ejarque M, Terrón-Puig M, Espin E, Martí M, Borrueal N, Guarner F, et al. Crohn's Disease Disturbs the Immune Properties of Human Adipose-Derived Stem Cells Related to Inflammasome Activation. *Stem Cell Reports* 2017; 9:1109–23.
 18. Desreumaux P, Ernst O, Geboes K, Gambiez L, Berrebi D, Müller-Alouf H, Hafraoui S, Emilie D, Ectors N, Peuchmaur M, et al. Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117:73–81.
 19. Drouet M, Dubuquoy L, Desreumaux P, Bertin B. Visceral fat and gut inflammation. *Nutrition* 2012; 28:113–7.
 20. Martinez-Medina M, Denizot J, Dreux N, Robin F, Billard E, Bonnet R, Darfeuille-Michaud A, Barnich N. Western diet induces dysbiosis with increased *E coli* in CEABAC10 mice, alters host barrier function favouring AIEC colonisation. *Gut* 2014; 63:116–24.
 21. Chapman-Kiddell CA, Davies PSW, Gillen L, Radford-Smith GL. Role of diet in the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16:137–51.
 22. Cani, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, Burcelin R. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes* 2008; 57:1470–81.
 23. Hildebrandt MA, Hoffmann C, Sherrill-Mix SA, Keilbaugh SA, Hamady M, Chen Y-Y, Knight R, Ahima RS, Bushman F, Wu GD. High-fat diet determines the composition of the murine gut microbiome independently of obesity. *Gastroenterology* 2009; 137:1716-1724.e1-2.

24. Valdes AM, Walter J, Segal E, Spector TD. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ* 2018; 361:k2179.
25. Rinninella E, Cintoni M, Raoul P, Lopetuso LR, Scaldaferri F, Pulcini G, Miggiano GAD, Gasbarrini A, Mele MC. Food Components and Dietary Habits: Keys for a Healthy Gut Microbiota Composition. *Nutrients* 2019; 11:E2393.
26. Simopoulos AP. An Increase in the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio Increases the Risk for Obesity. *Nutrients* 2016; 8:128.
27. Simopoulos AP. Human requirement for N-3 polyunsaturated fatty acids. *Poult Sci* 2000; 79:961–70.
28. Albracht-Schulte K, Kalupahana NS, Ramalingam L, Wang S, Rahman SM, Robert-McComb J, Moustaid-Moussa N. Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update. *J Nutr Biochem* 2018; 58:1–16.
29. Calder PC. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75:645–62.
30. Lam YY, Ha CWY, Campbell CR, Mitchell AJ, Dinudom A, Oscarsson J, Cook DI, Hunt NH, Caterson ID, Holmes AJ, et al. Increased gut permeability and microbiota change associate with mesenteric fat inflammation and metabolic dysfunction in diet-induced obese mice. *PLoS ONE* 2012; 7:e34233.
31. Ghosh S, DeCoffe D, Brown K, Rajendiran E, Estaki M, Dai C, Yip A, Gibson DL. Fish Oil Attenuates Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acid-Induced Dysbiosis and Infectious Colitis but Impairs LPS Dephosphorylation Activity Causing Sepsis. *PLoS ONE* 2013; 8:e55468.
32. Pulkrabek M, Rhee Y, Gibbs P, Hall C. Flaxseed- and Buckwheat-Supplemented Diets Altered Enterobacteriaceae Diversity and Prevalence in the Cecum and Feces of Obese Mice. *J Diet Suppl* 2017; 14:667–78.
33. Robertson RC, Seira Oriach C, Murphy K, Moloney GM, Cryan JF, Dinan TG, Ross RP, Stanton C. Deficiency of essential dietary n-3 PUFA disrupts the caecal microbiome and metabolome in mice. *Br J Nutr* 2017; 118:959–70.
34. Parikh M, Maddaford TG, Austria JA, Aliani M, Netticadan T, Pierce GN. Dietary Flaxseed as a Strategy for Improving Human Health. *Nutrients* 2019; 11.
35. Shafie SR, Wanyonyi S, Panchal SK, Brown L. Linseed Components Are More Effective Than Whole Linseed in Reversing Diet-Induced Metabolic Syndrome in Rats. *Nutrients* 2019; 11:E1677.
36. Hawley JA, Hargreaves M, Joyner MJ, Zierath JR. Integrative Biology of Exercise. *Cell* 2014; 159:738–49.
37. Maillard F, Pereira B, Boisseau N. Effect of High-Intensity Interval Training on Total, Abdominal and Visceral Fat Mass: A Meta-Analysis. *Sports Med* 2018; 48:269–88.
38. Dupuit M, Maillard F, Pereira B, Marcelo LM, Antonio HL, Boisseau N. Effect of high intensity interval training on body composition in women before and after menopause: A meta-analysis. *Experimental Physiology* 2020;
39. Allen, Higham SM, Mendham AE, Kastelein TE, Larsen PS, Duffield R. The effect of high-intensity aerobic interval training on markers of systemic inflammation in sedentary populations. *Eur J Appl Physiol* 2017; 117:1249–56.
40. Maillard F, Vazeille E, Sauvanet P, Sirvent P, Bonnet R, Combaret L, Chausse P, Chevarin C, Otero YF, Delcros G, et al. Preventive Effect of Spontaneous Physical Activity on the Gut-Adipose Tissue in a Mouse Model That Mimics Crohn's Disease Susceptibility. *Cells* 2019; 8:E33.
41. Peppler WT, Anderson ZG, MacRae LM, MacPherson REK, Wright DC. Habitual physical activity protects against lipopolysaccharide-induced inflammation in mouse adipose tissue. *Adipocyte* 2017; 6:1–11.

42. Evans CC, LePard KJ, Kwak JW, Stancukas MC, Laskowski S, Dougherty J, Moulton L, Glawe A, Wang Y, Leone V, et al. Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota in a mouse model of high fat diet-induced obesity. *PLoS ONE* 2014; 9:e92193.
43. Liu, Wang T, Zhou F, Wang Y, Xing J-W, Zhang S, Gu S-Z, Sang L-X, Dai C, Wang H-L. Voluntary exercise prevents colonic inflammation in high-fat diet-induced obese mice by up-regulating PPAR- γ activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2015; 459:475–80.
44. Chassaing B, Srinivasan G, Delgado MA, Young AN, Gewirtz AT, Vijay-Kumar M. Fecal lipocalin 2, a sensitive and broadly dynamic non-invasive biomarker for intestinal inflammation. *PLoS One* 2012; 7:e44328.
45. Cordain L, Eaton SB, Sebastian A, Mann N, Lindeberg S, Watkins BA, O'Keefe JH, Brand-Miller J. Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *Am J Clin Nutr* 2005; 81:341–54.
46. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans* 2017; 45:1105–15.
47. Calder PC. Eicosanoids. *Essays Biochem* 2020; 64:423–41.
48. Shim YY, Gui B, Arnison PG, Wang Y, Reaney MJT. Flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) bioactive compounds and peptide nomenclature: A review. *Trends in Food Science & Technology* 2014; 38:5–20.
49. Palmela C, Chevarin C, Xu Z, Torres J, Sevrin G, Hirten R, Barnich N, Ng SC, Colombel J-F. Adherent-invasive *Escherichia coli* in inflammatory bowel disease. *Gut* 2018; 67:574–87.
50. Louis P, Flint HJ. Formation of propionate and butyrate by the human colonic microbiota. *Environmental Microbiology* 2017; 19:29–41.
51. Mukhopadhyay I, Hansen R, El-Omar EM, Hold GL. IBD-what role do Proteobacteria play? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9:219–30.
52. Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-Induced Obesity Is Linked to Marked but Reversible Alterations in the Mouse Distal Gut Microbiome. *Cell Host & Microbe* 2008; 3:213–23.
53. Yu H-N, Zhu J, Pan W, Shen S-R, Shan W-G, Das UN. Effects of fish oil with a high content of n-3 polyunsaturated fatty acids on mouse gut microbiota. *Arch Med Res* 2014; 45:195–202.
54. Valle M, Mitchell PL, Pilon G, St-Pierre P, Varin T, Richard D, Vohl M-C, Jacques H, Delvin E, Levy E, et al. Cholecalciferol Supplementation Does Not Prevent the Development of Metabolic Syndrome or Enhance the Beneficial Effects of Omega-3 Fatty Acids in Obese Mice. *J Nutr* 2021; 151:1175–89.
55. Zhu X, Bi Z, Yang C, Guo Y, Yuan J, Li L, Guo Y. Effects of different doses of omega-3 polyunsaturated fatty acids on gut microbiota and immunity. *Food Nutr Res* 2021; 65.
56. Gallè F, Valeriani F, Cattaruzza MS, Gianfranceschi G, Liguori R, Antinozzi M, Mederer B, Liguori G, Romano Spica V. Mediterranean Diet, Physical Activity and Gut Microbiome Composition: A Cross-Sectional Study among Healthy Young Italian Adults. *Nutrients* 2020; 12:E2164.
57. Carreño D, Toral PG, Pinloche E, Belenguer A, Yáñez-Ruiz DR, Hervás G, McEwan NR, Newbold CJ, Frutos P. Rumen bacterial community responses to DPA, EPA and DHA in cattle and sheep: A comparative in vitro study. *Sci Rep* 2019; 9:11857.
58. Takahashi K, Nishida A, Fujimoto T, Fujii M, Shioya M, Imaeda H, Inatomi O, Bamba S, Sugimoto M, Andoh A. Reduced Abundance of Butyrate-Producing

- Bacteria Species in the Fecal Microbial Community in Crohn's Disease. *Digestion* 2016; 93:59–65.
59. Li XZ, Park BK, Shin JS, Choi SH, Smith SB, Yan CG. Effects of dietary linseed oil and propionate precursors on ruminal microbial community, composition, and diversity in Yanbian yellow cattle. *PLoS One* 2015; 10:e0126473.
 60. Landete JM, Arqués J, Medina M, Gaya P, de Las Rivas B, Muñoz R. Bioactivation of Phytoestrogens: Intestinal Bacteria and Health. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2016; 56:1826–43.
 61. Lagkouvardos I, Kläring K, Heinzmann SS, Platz S, Scholz B, Engel K-H, Schmitt-Kopplin P, Haller D, Rohn S, Skurk T, et al. Gut metabolites and bacterial community networks during a pilot intervention study with flaxseeds in healthy adult men. *Mol Nutr Food Res* 2015; 59:1614–28.
 62. Brito AF, Zang Y. A Review of Lignan Metabolism, Milk Enterolactone Concentration, and Antioxidant Status of Dairy Cows Fed Flaxseed. *Molecules* 2018; 24:E41.
 63. Lampe JW, Kim E, Levy L, Davidson LA, Goldsby JS, Miles FL, Navarro SL, Randolph TW, Zhao N, Ivanov I, et al. Colonic mucosal and exfoliome transcriptomic profiling and fecal microbiome response to a flaxseed lignan extract intervention in humans. *Am J Clin Nutr* 2019; 110:377–90.
 64. Clavel T, Lippman R, Gavini F, Doré J, Blaut M. *Clostridium saccharogumia* sp. nov. and *Lactonifactor longoviformis* gen. nov., sp. nov., two novel human faecal bacteria involved in the conversion of the dietary phytoestrogen secoisolariciresinol diglucoside. *Syst Appl Microbiol* 2007; 30:16–26.
 65. Schogor ALB, Huws SA, Santos GTD, Scollan ND, Hauck BD, Winters AL, Kim EJ, Petit HV. Ruminant *Prevotella* spp. may play an important role in the conversion of plant lignans into human health beneficial antioxidants. *PLoS One* 2014; 9:e87949.
 66. Taibi A, Ku M, Lin Z, Gargari G, Kubant A, Lepp D, Power KA, Guglielmetti S, Thompson LU, Comelli EM. Discriminatory and cooperative effects within the mouse gut microbiota in response to flaxseed and its oil and lignan components. *J Nutr Biochem* 2021; 98:108818.
 67. Beaud D, Tailliez P, Anba-Mondoloni J. Genetic characterization of the beta-glucuronidase enzyme from a human intestinal bacterium, *Ruminococcus gnavus*. *Microbiology (Reading)* 2005; 151:2323–30.
 68. Fuentealba C, Figuerola F, Estévez AM, Bastías JM, Muñoz O. Bioaccessibility of lignans from flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) determined by single-batch in vitro simulation of the digestive process. *J Sci Food Agric* 2014; 94:1729–38.
 69. Rickard SE, Orcheson LJ, Seidl MM, Luyengi L, Fong HH, Thompson LU. Dose-dependent production of mammalian lignans in rats and in vitro from the purified precursor secoisolariciresinol diglycoside in flaxseed. *J Nutr* 1996; 126:2012–9.
 70. Henke MT, Kenny DJ, Cassilly CD, Vlamakis H, Xavier RJ, Clardy J. *Ruminococcus gnavus*, a member of the human gut microbiome associated with Crohn's disease, produces an inflammatory polysaccharide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019; 116:12672–7.
 71. Plissonneau C, Capel F, Chassaing B, Dupuit M, Maillard F, Wawrzyniak I, Combaret L, Dutheil F, Etienne M, Mairesse G, et al. High-Intensity Interval Training and α -Linolenic Acid Supplementation Improve DHA Conversion and Increase the Abundance of Gut Mucosa-Associated *Oscillospira* Bacteria. *Nutrients* 2021; 13:788.
 72. Petersen LM, Bautista EJ, Nguyen H, Hanson BM, Chen L, Lek SH, Sodergren E, Weinstock GM. Community characteristics of the gut microbiomes of competitive cyclists. *Microbiome* 2017; 5:98.

73. Allen, Berg Miller ME, Pence BD, Whitlock K, Nehra V, Gaskins HR, White BA, Fryer JD, Woods JA. Voluntary and forced exercise differentially alters the gut microbiome in C57BL/6J mice. *J Appl Physiol* 2015; 118:1059–66.
74. Caporaso JG, Lauber CL, Walters WA, Berg-Lyons D, Huntley J, Fierer N, Owens SM, Betley J, Fraser L, Bauer M, et al. Ultra-high-throughput microbial community analysis on the Illumina HiSeq and MiSeq platforms. *ISME J* 2012; 6:1621–4.
75. Caporaso JG, Kuczynski J, Stombaugh J, Bittinger K, Bushman FD, Costello EK, Fierer N, Peña AG, Goodrich JK, Gordon JI, et al. QIIME allows analysis of high-throughput community sequencing data. *Nat Methods* 2010; 7:335–6.
76. Edgar RC. Search and clustering orders of magnitude faster than BLAST. *Bioinformatics* 2010; 26:2460–1.
77. McDonald D, Price MN, Goodrich J, Nawrocki EP, DeSantis TZ, Probst A, Andersen GL, Knight R, Hugenholtz P. An improved Greengenes taxonomy with explicit ranks for ecological and evolutionary analyses of bacteria and archaea. *The ISME Journal* 2012; 6:610–8.
78. Price MN, Dehal PS, Arkin AP. FastTree: computing large minimum evolution trees with profiles instead of a distance matrix. *Mol Biol Evol* 2009; 26:1641–50.
79. Lozupone C, Hamady M, Knight R. UniFrac--an online tool for comparing microbial community diversity in a phylogenetic context. *BMC Bioinformatics* 2006; 7:371.
80. Lozupone C, Knight R. UniFrac: a new phylogenetic method for comparing microbial communities. *Appl Environ Microbiol* 2005; 71:8228–35.

Table 1. Macronutrients (% kcal/100 g) in the three high-fat diets supplemented with linseed (HFD-LS-O or HFD-LS-E) or not (HFD) and their n-6/n-3 PUFA ratio.

	HFD (<i>n</i> = 16)	HFD-LS-O (<i>n</i> = 16)	HFD-LS-E (<i>n</i> = 16)
Proteins (%kcal)	19.04	19.04	19.44
Carbohydrates (%kcal)	40.61	40.61	40.13
Lipids (%kcal)	40.35	40.35	40.42
kcal/100 g	468.40	468.40	460.44
n-6/n-3 PUFA ratio	14.80	3.41	3.42

HFD (High-fat diet, *n* = 16), HFD-LS-O (linseed oil-supplemented HFD, *n* = 16) and HFD-LS-E (extruded linseed-supplemented HFD, *n* = 16).

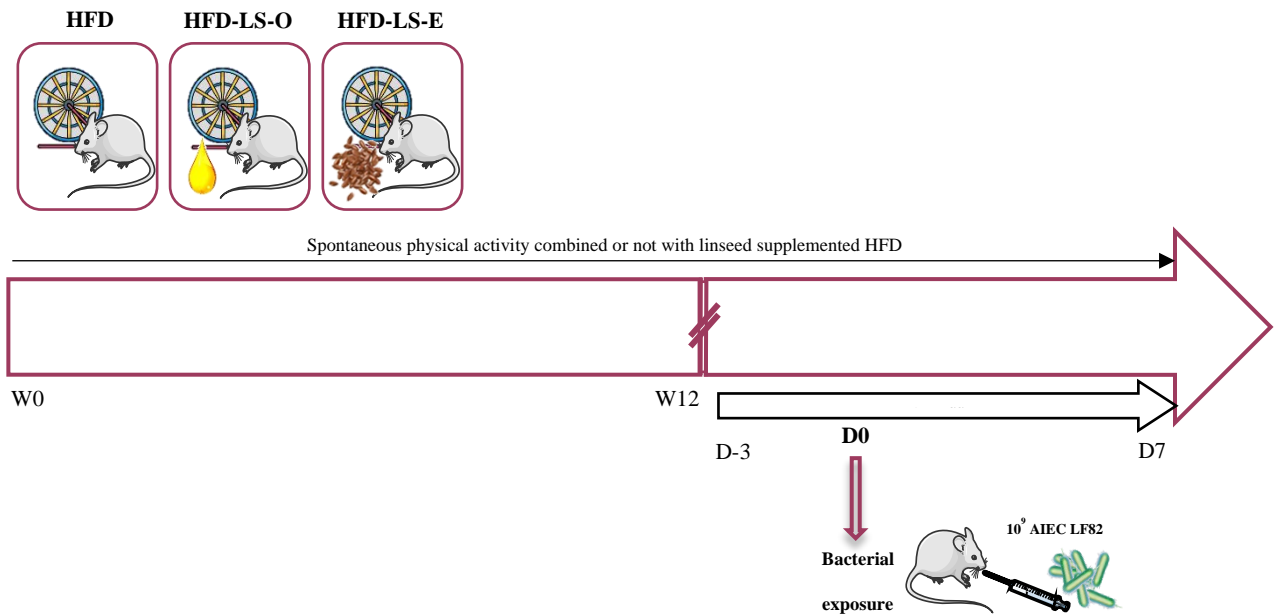


Figure 1. Study protocol. Eight-week-old mice were randomly divided in three groups that performed voluntary wheel running: HFD (High-fat diet, $n = 16$), HFD-LS-O (linseed oil-supplemented-HFD, $n = 16$) and HFD-LS-E (extruded linseed-supplemented-HFD, $n = 16$). The distance covered by wheel running was recorded continuously for 12 weeks. At the end of week 12 (W12), 1% dextran sulfate sodium (DSS) was added in the water of mice and after 3 days, mice were orally challenged with the adherent-invasive *E.coli* (AIEC) strain LF82 (once), and euthanized at day 7 after the challenge. Pair-feeding was performed during the first 12 weeks.

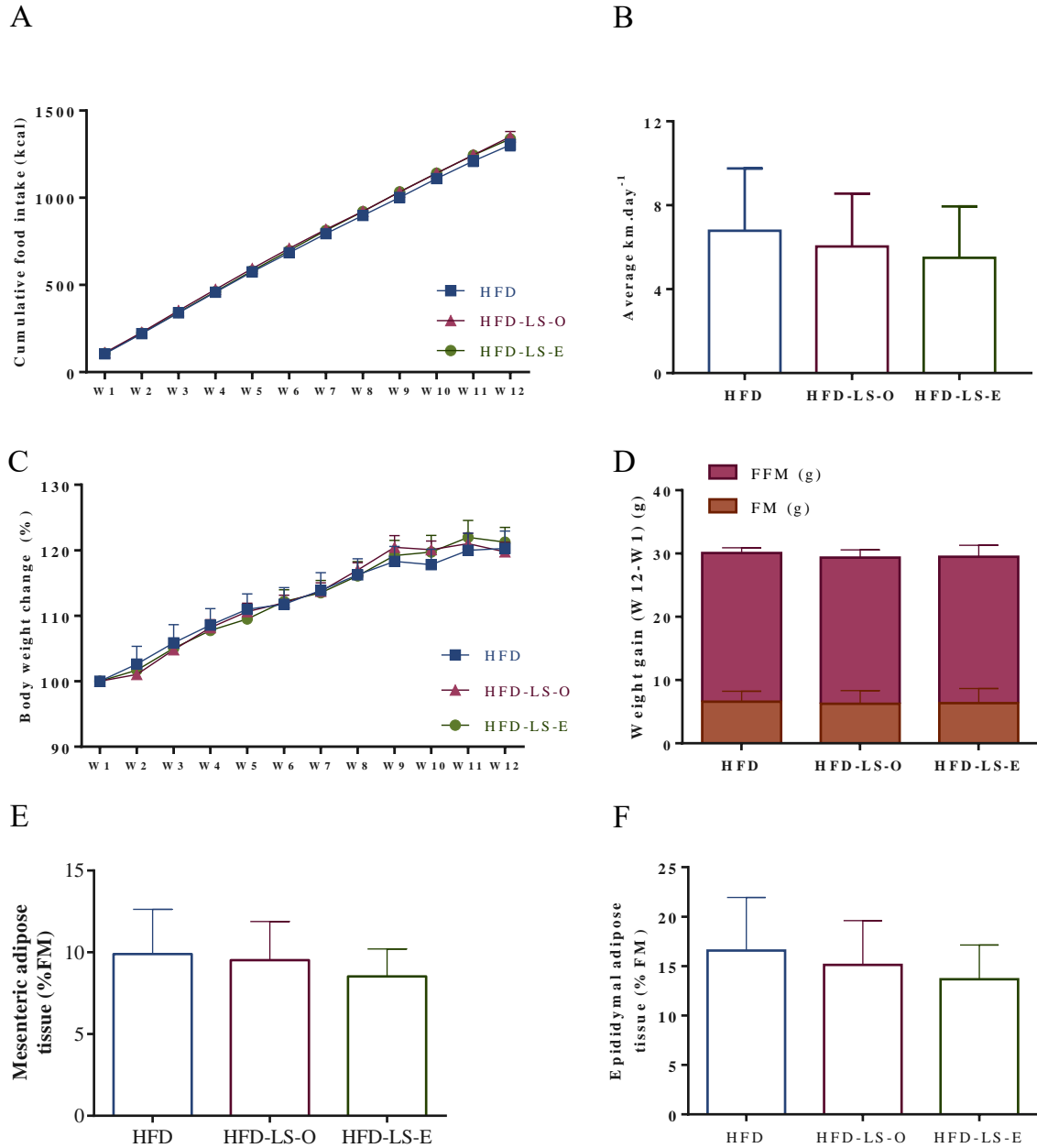


Figure 2. Effect of 12 weeks of voluntary physical activity and HFD diet, supplemented or not with linseed, on the cumulative food intake (kcal) (A), mean distance covered by wheel running (km.day⁻¹) (B), body weight changes (%) (C), weight gain (Week 12 – week 1): fat mass (FM) (g) and fat-free mass (FFM) (g) (D), mesenteric adipose tissue (%FM) (E), and

epididymal adipose tissue (%FM) (F) in the three groups. Data are the mean \pm SEM (A, C) or mean \pm SD (B, D, E and F).

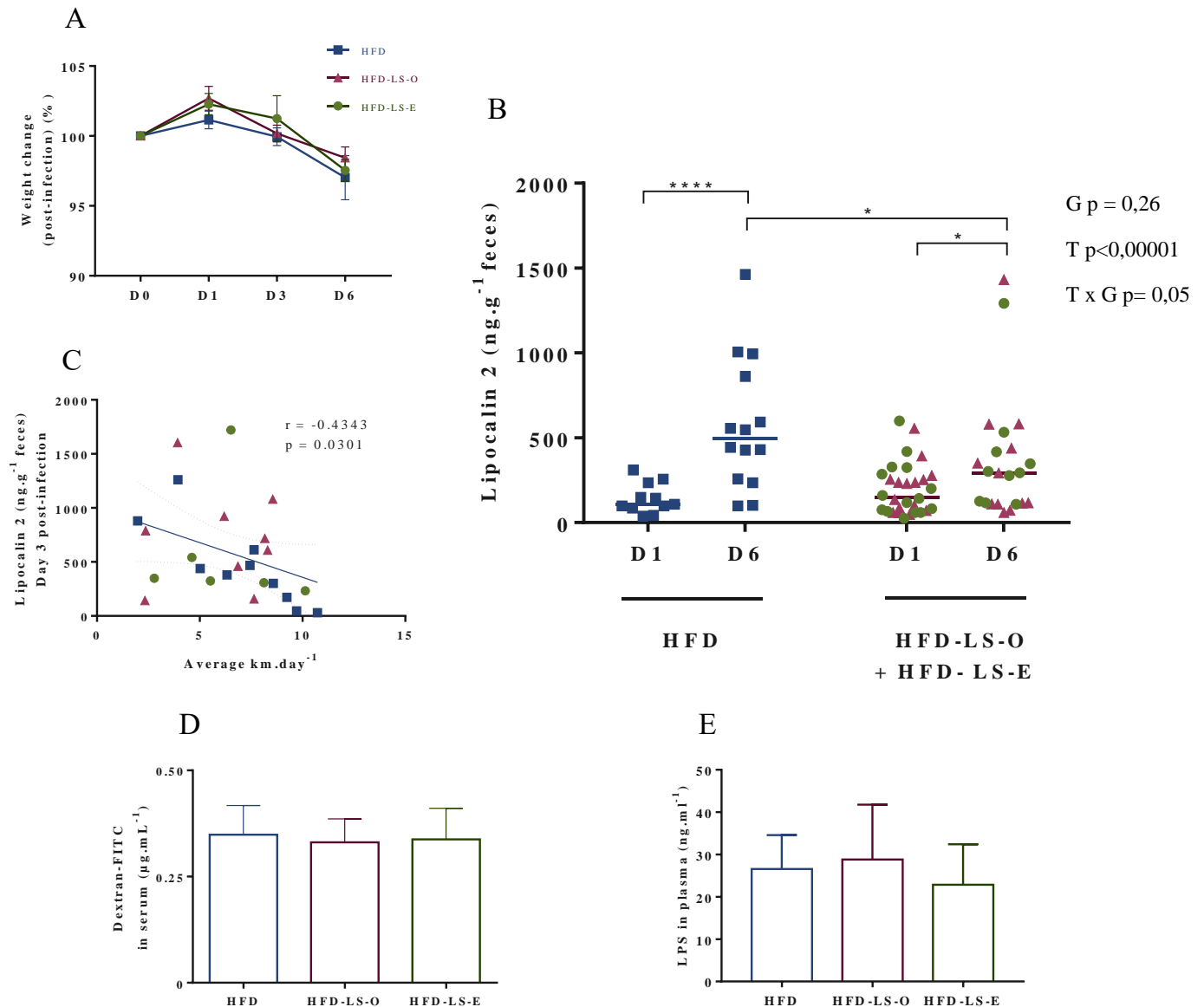


Figure 3. Weight change (%) after the oral challenge with the AIEC strain LF82 (A). Fecal lipocalin-2 concentration ($\mu\text{g.g}^{-1}$ feces) at day 1 (D1) and D6 post-challenge (B), and correlation between lipocalin-2 concentration ($\mu\text{g.g}^{-1}$ feces) at D3 post-challenge and mean wheel running distance (km) per day (C) in the three groups. Intestinal permeability was assessed by measuring FITC-dextran 4 kDa in the serum 5 hours after intragastric administration of 7.5 mg FITC-dextran ($n = 16$ mice/group) at week 12, before the AIEC

challenge (D). Plasma concentration ($\text{ng}\cdot\text{ml}^{-1}$) of active LPS 7 days post-AIEC pathobiont challenge (E). HFD-LS-O: pink triangles; HFD-LS-E green circles. * $p<0.05$, **** $p<0.0001$

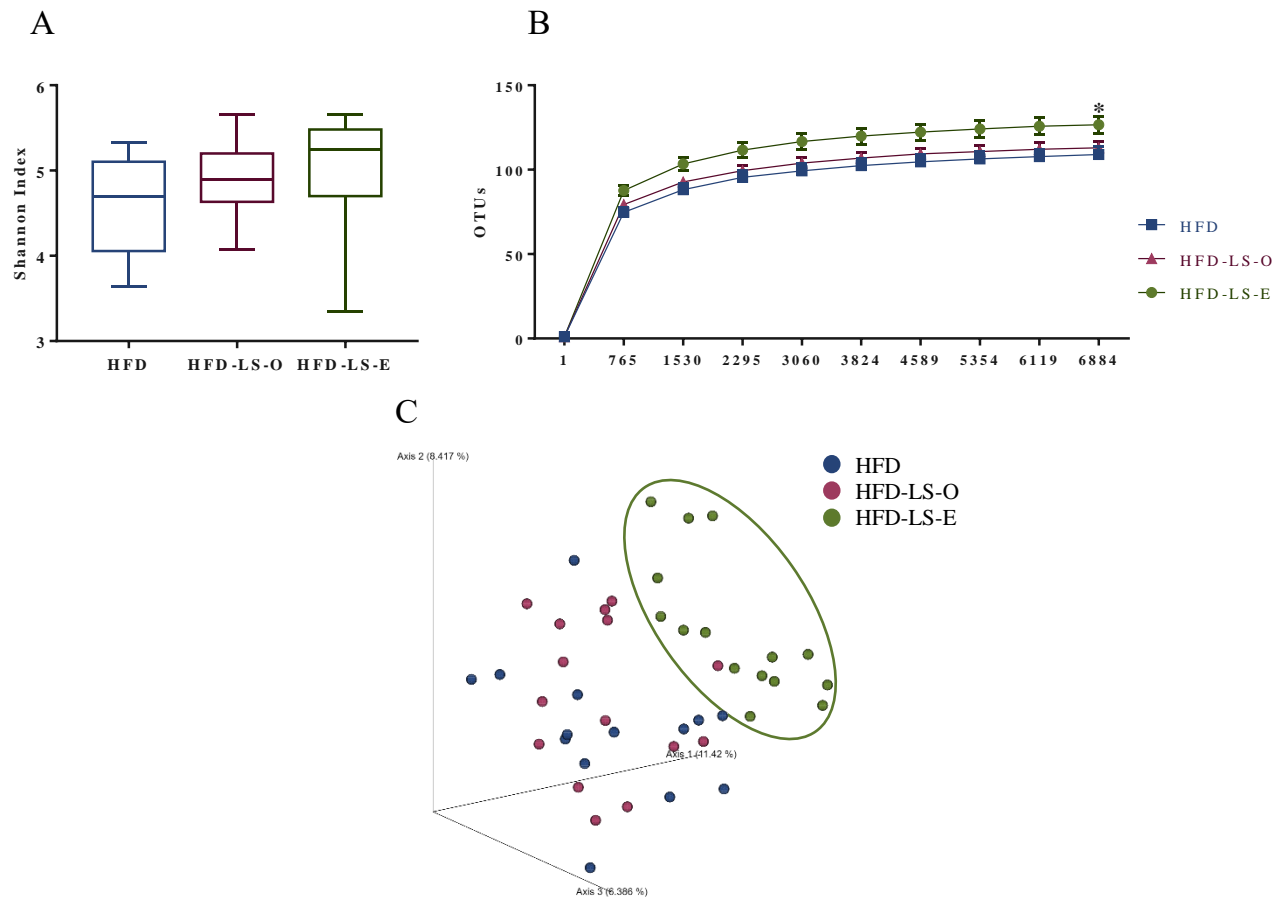


Figure 4. Mucosa-associated microbiota composition analyzed by 16S rRNA gene sequencing in DNA samples (Illumina MiSeq system) from HFD ($n = 14$), HFD-LS-O ($n = 15$) and HFD-LS-E ($n = 15$) colon samples collected at day 7 after oral challenge with the AIEC strain LF82. Shannon index (A), operational taxonomic units (OTUs) with a rarefaction depth of 6884 sequences (A), and unweighted Unifrac analysis (C). * $p<0.05$ (test?)

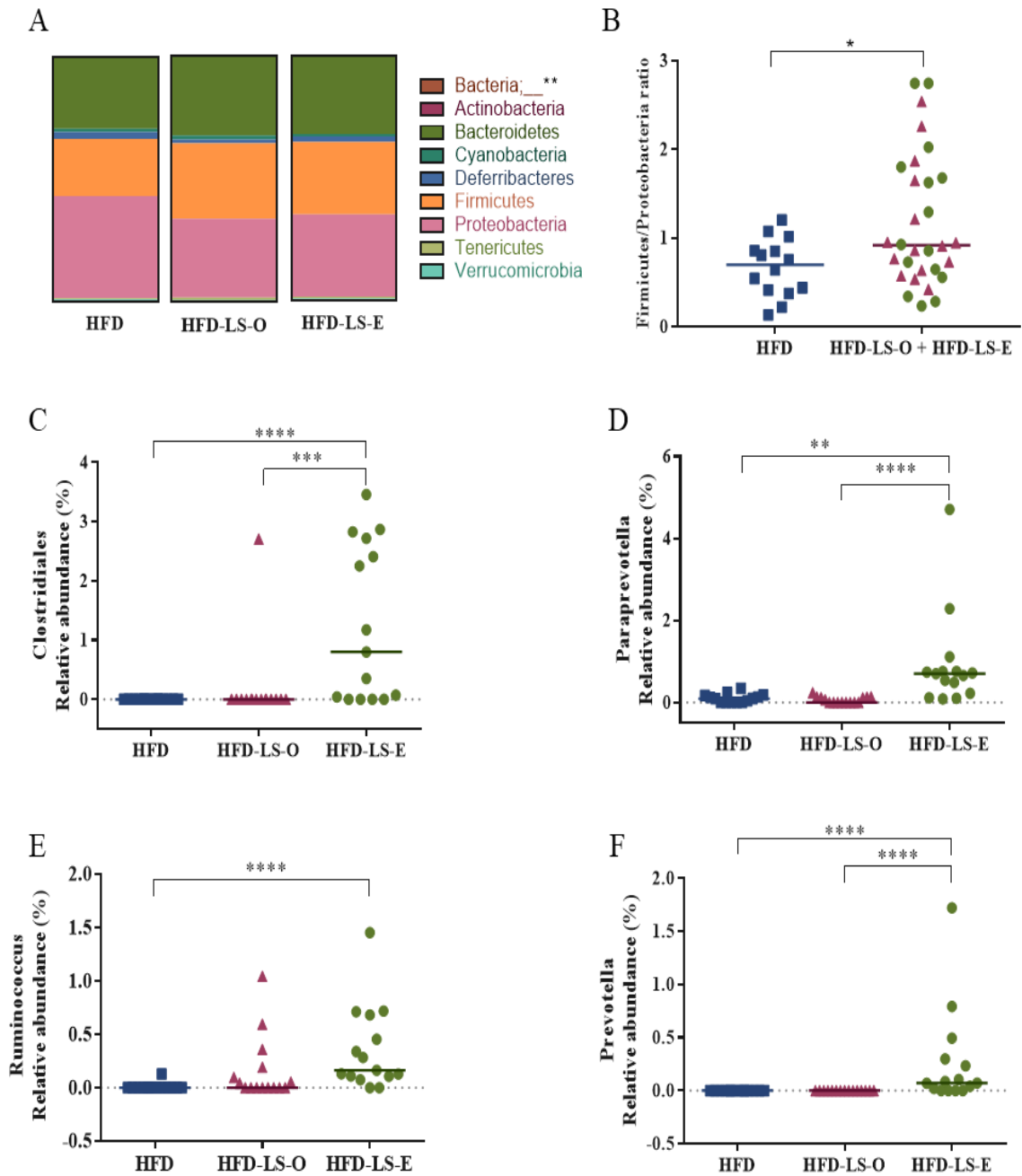


Figure 5. Composition of the mucosa-associated microbiota. Phylum distribution (%) (A), Firmicutes/Proteobacteria ratio (B), and relative abundance (%) of specific bacterial species in the mucosa-associated microbiota: *Clostridiales* (C), *Paraprevotella* spp. (D), *Ruminococcus* (E) and *Prevotella* (F). Colon samples from HFD ($n = 14$), HFD-LS-O ($n = 15$) and HFD-LS-

E ($n = 15$) mice collected at day 7 post-challenge with the AIEC strain LF82. * $p < 0.05$

** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$

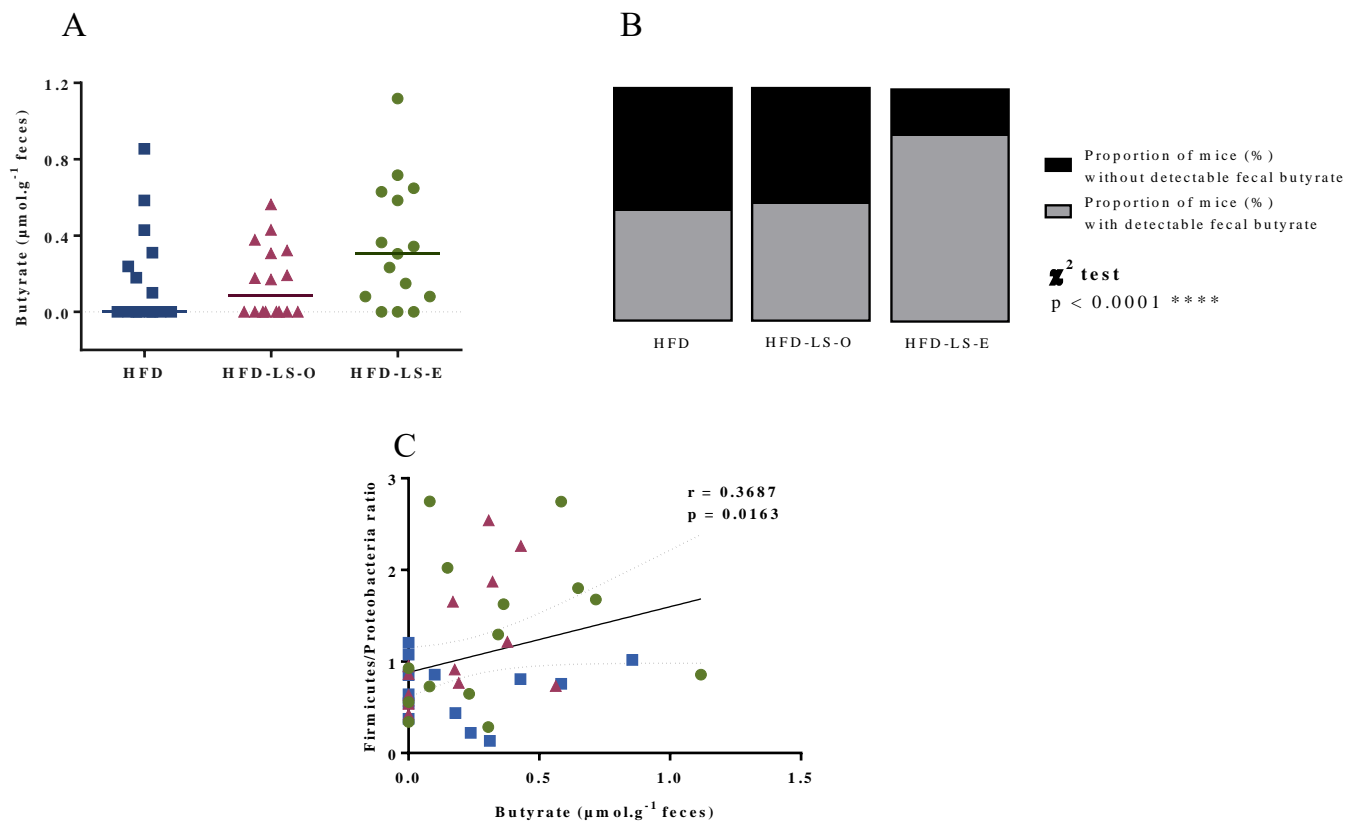


Figure 6. Fecal butyrate concentration ($\mu\text{mol.g}^{-1}$) (A), percentage of mice with detectable fecal butyrate in each group (B), and correlation between fecal butyrate concentration and Firmicutes/Proteobacteria ratio (C). HFD ($n = 14$), HFD-LS-O ($n = 15$) and HFD-LS-E ($n = 15$). **** $p < 0.0001$ (χ^2 test).

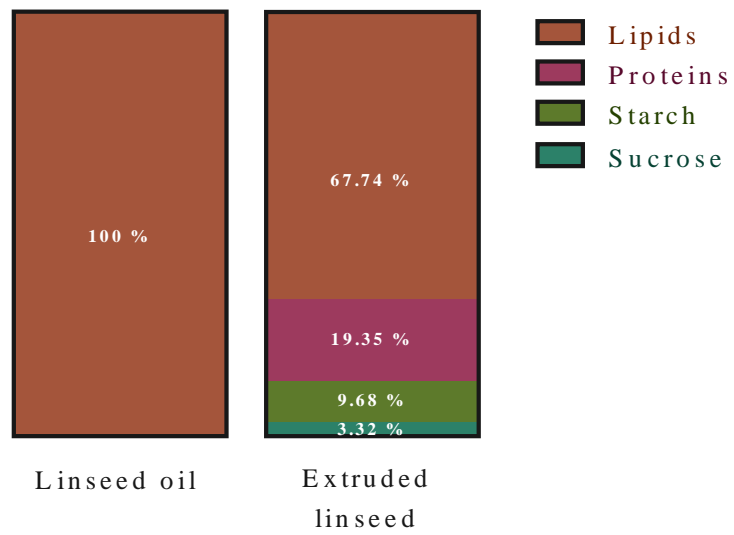


Figure 7. Macronutrient composition (%energy/100g) of linseed oil (Vigean®, Clion, France) and extruded linseed (Tradi-Mega; Tradilin, Patent n°FR1760984) used as supplements.

II - CONCLUSION

Notre étude préclinique sur l'effet préventif du lin, apporté sous deux formes différentes, huile (LS-O) et graines de lin extrudées TRADILIN® (LS-E), associé à une activité physique spontanée sur le modèle animal transgénique CEABAC10 mimant la susceptibilité de la maladie de Crohn a montré un effet majeur du LS-E comparativement au LS-O et au groupe contrôle sans complémentation HFD. Notre étude a tout d'abord montré un effet anti-inflammatoire des AGPI n-3 à la suite d'une exposition des souris aux bactéries pathobiontes AIEC LF82. En effet, quelque soit la forme d'apport, le marqueur inflammatoire de la lipocaline-2 dans les fèces était diminué, montrant ainsi un potentiel rôle des AGPI n-3 dans la résolution de l'inflammation aigue. Cette réponse inflammatoire n'est pas due à une amélioration de l'intégrité de la barrière intestinale, ce qui nous permet d'émettre l'hypothèse que les AGPI n-3 se sont incorporés dans les membranes de cellules épithéliales et à la suite de l'inflammation ont permis la production de médiateurs pro-résolution de l'inflammation, les SPMs. Les SPMs via leur action sur PPAR γ permettraient l'inhibition de la voie NF-kB, améliorant ainsi la réponse inflammatoire (Calder, 2017, 2020). Nous avons montré une modulation du microbiote intestinal associé à la muqueuse colique chez les souris du groupe LS-E, et plus précisément de la diversité β , ainsi qu'une tendance à l'augmentation de la diversité α . Cette complémentation en graines de lin extrudées a augmenté l'abondance des *Clostridiales* spp., *Prevotella* spp., *Paraprevotella* spp. ainsi que des *Ruminococcus* spp. Le genre *Ruminococcus* spp. contient des espèces bactériennes productrices de butyrate. Ceci est cohérent avec notre résultat montrant une plus grande proportion de souris dans le groupe LS-E produisant du butyrate fécal comparativement aux autres groupes. Les bactéries du groupe *Ruminococcus* spp. rentrent aussi en jeu dans la voie de métabolisation du SDG, lignane majoritaire de la graine de lin, tout comme *Prevotella* spp.. En pratique clinique, un apport en graines de lin extrudées pourrait avoir un effet favorable chez des patients diagnostiqués actifs, pratiquant une activité physique régulière dans la vie, et devenir stratégie prometteuse sur le long terme pour prévenir le développement de pathologies inflammatoires chroniques impliquant une dysbiose du microbiote dans la population générale, mais pourrait aussi prolonger les périodes de rémission chez les patients atteints de MC déjà diagnostiqués.

DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Les pathologies inflammatoires chroniques, telles que l'obésité et la maladie de Crohn, sont d'origine multifactorielle et ont vu leur prévalence fortement augmenter ces dernières décennies dans les pays développés, mais aussi dans les pays en voie de développement (OMS, 2007). Malgré des différences significatives entre ces deux pathologies, certains points communs physiopathologiques sont à noter, en particulier l'augmentation de la quantité du tissu adipeux viscéral connu pour être le tissu adipeux le plus néfaste pour la santé (Blüher, 2020; Karelis, 2008; Sam, 2018). Ce tissu adipeux viscéral prédispose, en effet, à une inflammation de bas grade, mais aussi à une dysbiose du microbiote intestinal (Cani, Delzenne, et al., 2008; Cani et al., 2007; Serena et al., 2017). Le microbiote intestinal exerce de nombreuses fonctions bénéfiques sur l'organisme lorsqu'il est en symbiose avec l'hôte (O'Hara & Shanahan, 2006; Shanahan et al., 2021). Les interactions entre l'hôte et son microbiote reflètent une co-évolution mutuelle où chacun tire profit de l'autre. Dans un certain nombre de pathologies, telles que l'obésité ou la maladie de Crohn, le microbiote devient dysbiotique et engendre des conséquences néfastes pour l'hôte (Bäckhed et al., 2007; Hold et al., 2014; Turnbaugh et al., 2006). Les facteurs environnementaux jouent un rôle primordial dans le développement et l'évolution de ces deux pathologies. La sédentarité, l'inactivité physique mais aussi des déséquilibres nutritionnels (aspects quantitatifs et qualitatifs) sont, en effet, des facteurs clés dans l'apparition et le développement de ces pathologies. Ainsi, des modifications du style de vie peuvent être bénéfiques et cela en prévention primaire, secondaire ou tertiaire.

Dans ce travail de thèse, en amont du travail expérimental, l'élaboration des régimes a représenté un point clé de notre méthodologie. En effet, nous souhaitons avoir des régimes complétés en AGPI n-3 (ie. à dose physiologique) et non supplémentés (ie a dose supra-physiologique) et surtout nous voulions ces régimes isoénergétiques entre eux et en comparaison avec notre régime HFD seul. Le choix de la dose physiologique s'imposait pour nous dans l'optique de transposer ces études pré-cliniques en future étude clinique. Nous avons donc décidé d'utiliser le ratio AGPI n-6/AGPI n-3 qui est un indicateur nutritionnel majeur (Simopoulos, 2002). En effet, il a été montré qu'un ratio AGPI n-6/AGPI n-3 élevé était lié au développement de l'obésité (Simopoulos, 2016). Les recommandations nutritionnelles pour la population française ont fixé un ratio AGPI n-6/AGPI n-3 inférieur à 4, comme ratio optimal pour potentialiser les effets bénéfiques pour la santé des AGPI n-3. En ne changeant que l'origine des acides gras apportés, par l'huile de lin, nous avons pu faire diminuer le ratio AGPI

n-6/AGPI n-3 sans moduler les apports en macronutriments. Dans le cas de la seconde étude faisant intervenir deux formes d'apport d'AGPI n-3 (huile ou graines de lin extrudées composées d'AGPI n-3 mais également d'autres nutriments), nous avons dû repenser les régimes pour maintenir au mieux l'aspect isoénergétique et ne faire varier que le ratio AGPI n-6/AGPI n-3, tout en restant en conditions physiologiques.

Pour valider l'assimilation par l'organisme de notre apport en acide α -linoléique (ALA), AGPI n-3 présent dans le lin, nous avons vérifié dans notre première étude la composition des acides gras (%) au sein des érythrocytes. La composition en acides gras des érythrocytes est reconnue comme un marqueur des apports lipidiques spécifiques sur le long terme (Sullivan et al., 2006). Les régimes riches en AGPI n-3 augmentent l'incorporation des AGPI n-3 dans les membranes des cellules, impactant ainsi la fluidité cellulaire (Cottin et al., 2011; M. Hashimoto & Hossain, 2018) mais aussi la microcirculation (Rustan & Drevon, 2005). L'incorporation des AGPI n-3 dans les membranes cellulaires est également connue pour améliorer la réponse à une inflammation aiguë (Calder, 2017). Les résultats de notre première étude indiquent une augmentation significative des AGPI n-3 totaux dans les érythrocytes des groupes complémentés, témoignant de ce fait de l'efficacité de notre régime. Ce résultat sera discuté plus en détail dans la suite de la discussion.

Ce travail de thèse avait pour objectif principal d'étudier les interrelations potentielles entre « composition corporelle, inflammation et microbiote intestinal », à partir de deux modèles de pathologies inflammatoires chroniques différentes : l'obésité et la maladie de Crohn, dans un contexte intégrant à la fois de l'activité physique et un rééquilibrage nutritionnel du rapport AGPI n-6/ AGPI n-3 à partir d'une complémentation en lin. Notre première étude a été réalisée dans l'objectif d'une intervention en prévention secondaire. Ce travail visait à étudier, chez des rats Wistar rendus obèses par un régime hyperlipidique, l'influence de la modalité d'exercice HIIT associée ou non à une complémentation en huile de lin, pendant 12 semaines, sur la triade « composition corporelle – inflammation – microbiote intestinal ». La deuxième étude ciblait quant à elle une prévention primaire dans un contexte de maladie de Crohn. L'objectif était d'étudier l'effet d'une activité physique spontanée associée à une complémentation en lin proposée sous deux formes : huile et graines de lin extrudées TRADILIN® en prévention d'une exposition bactérienne, chez des souris transgéniques CEABAC10, mimant la susceptibilité de la maladie de Crohn.

Pathologies chroniques inflammatoires

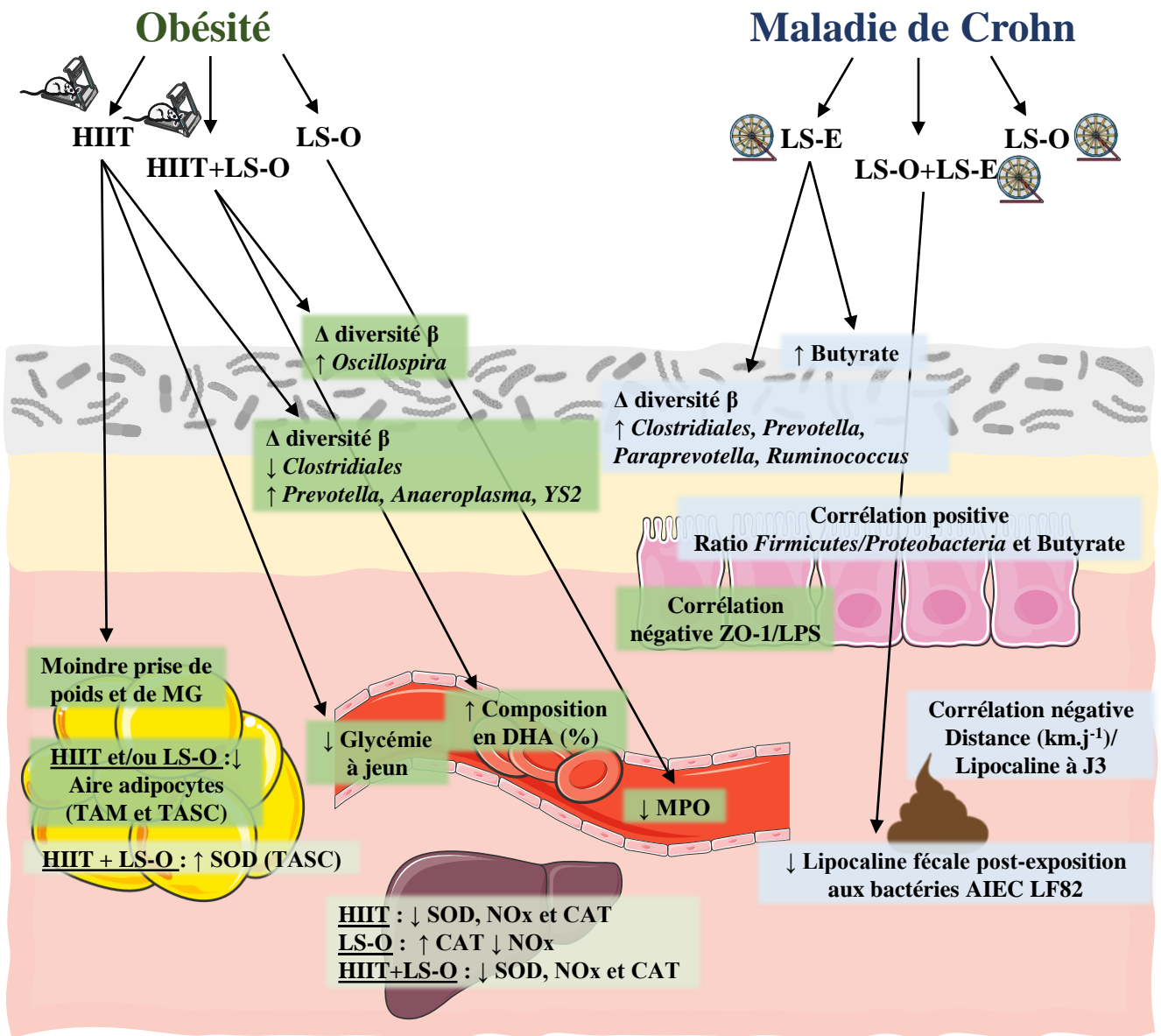


Figure 36 : Bilan du travail de thèse. Les résultats de ce travail ont montré un effet majeur de l'entraînement intermittent de haute intensité (HIIT) dans un modèle d'obésité, sur la composition corporelle, l'équilibre glycémique ainsi que sur la composition du microbiote intestinal associé à la muqueuse du côlon. Son association avec de l'huile de lin (LS-O), qui a eu des effets systémiques anti-inflammatoires, ont permis d'observer un effet sur le microbiote intestinal différent de HIIT seul. De plus, cette association a amélioré la composition en acide gras polyinsaturés (AGPI) n-3 dans les érythrocytes. Dans un modèle de MC, les résultats mettent en avant un effet anti-inflammatoire des AGPI n-3 quel que soit la forme de complémentation, huile de lin (LS-O) ou graine de lin extrudée TRADILIN® (LS-E) suite à une exposition bactérienne. Cependant, LS-E, contrairement à LS-O, a modulé la composition du microbiote intestinal, conduisant à une augmentation de la fermentation par le microbiote intestinal reflétée par l'augmentation de la proportion de souris produisant du butyrate. Ce travail de thèse apporte des résultats consolidant l'importance de la prévention des pathologies inflammatoires chroniques par la nutrition, et plus précisément la graine de lin et l'activité physique.

Δ : variation; AIEC : *Escherichia coli* adhérents et invasifs; CAT : catalase; DHA : acide docosahexaénoïque; LPS : lipopolysaccharides; MG : masse grasse; NO_x : Oxyde d'azote; SOD : Superoxyde dismutase; TAM : Tissu adipeux mésentérique; TASC : tissu adipeux sous-cutané; ZO-1 : Zonula occludens-1.

La discussion qui suit s'attache à repositionner nos résultats majeurs suivant les 3 critères principaux évalués : composition corporelle – inflammation – microbiote intestinal », puis d'essayer de relier entre eux les implications physiologiques observées avant de proposer des perspectives à court terme et long terme à ce travail.

La composition corporelle

Dans notre étude sur la prévention secondaire de l'obésité, nos résultats ont montré que notre régime hyperlipidique (HFD) de 16 semaines chez le rat Wistar de 8 semaines n'engendrait pas une réelle obésité, mais plutôt un surpoids associé à une moindre tolérance au glucose. Un régime plus « néfaste » (plus riche en gras et en sucres) aurait peut-être permis d'observer une obésité plus massive. À la suite de ce régime HFD, le même régime a été proposé aux 4 groupes randomisés (HFD, Huile de lin, HIIT, HIIT + Huile de lin), les régimes étant isoénergétiques mais différents au niveau du ratio AGPI n-6/AGPI n-3. Cette deuxième phase de notre étude a été menée sur 12 semaines d'intervention et montre un effet significatif du programme HIIT sur la prise de poids et de masse grasse ainsi que sur la glycémie à jeun. L'apport d'huile de lin n'a pas pu permettre d'obtenir ces effets. Cependant, malgré une absence d'effet de l'apport en AGPI n-3 sur la composition corporelle, l'huile de lin a, tout de même, diminué la taille des adipocytes du tissu adipeux mésentérique, tout comme a pu le faire le HIIT. Ces résultats sont en accord avec la littérature, qui montrent un effet des AGPI n-3 sur l'aire des adipocytes chez le rongeur (C.-Y. Chen et al., 2020; González-Ortiz et al., 2013; Hensler et al., 2011). Cette diminution de l'aire des adipocytes améliorerait la régulation du métabolisme énergétique et diminuerait la production de cytokines pro-inflammatoires (Stenkula & Erlanson-Albertsson, 2018). A ce jour, une seule publication a pu montrer un effet du HIIT sur la taille des adipocytes chez le rongeur (souris), montrant également une diminution de leur surface à la suite de 8 semaines d'entraînement (N. Wang et al., 2017). Ainsi, un programme d'HIIT ou un apport en huile de lin semble susceptible d'améliorer le profil métabolique en limitant le volume d'adipocytes à risque, ie. celui relevant du tissu adipeux « viscéral ». A noter que l'association HIIT + Huile de lin n'a pu amplifier ces effets.

Les résultats de notre seconde étude portant sur une prise en charge, en prévention primaire, de la maladie de Crohn n'ont pu confirmer un effet potentiel du lin (huile ou graines) sur la composition corporelle et cela malgré une activité physique spontanée concomitante. De

plus, nous n'avons pu corrélérer une moindre prise de masse grasse (totale ou méésentérique) avec la distance moyenne quotidienne parcourue par les animaux. Nos résultats contredisent à ce niveau une étude antérieure réalisée par nos laboratoires. En effet, Maillard et collaborateurs ont montré, sur le même modèle de souris CEABAC10, une corrélation négative entre la distance moyenne quotidienne parcourue et la prise de masse grasse totale et viscérale (Maillard et al., 2019) sans apport en lin. En comparant ces deux études, nous pouvons observer que le régime hyperlipidique (SAFE® 230 HF) donné aux souris CEABAC10 dans l'étude de Maillard et collaborateurs était composé de 58,7% de lipides et avec un apport total de 531,7 kcal/100g et que les souris ont couru en moyenne $3,58 \pm 0,39$ km par jour pendant les 12 semaines avant exposition bactérienne (Maillard et al., 2019). Dans notre étude, nos régimes étaient composés en moyenne de 40,4% de lipides avec un apport total de 468,4 kcal/100g et nos souris, tous groupes confondus (nous n'avons pas montré de différence significative sur ce paramètre), ont couru $6,17 \pm 2,66$ km par jour. Dans notre étude, notre régime était donc moins hyperlipidique que le régime SAFE® 230 HF et la distance moyenne parcourue par les souris, comparée à l'étude de Maillard et collaborateur, était plus élevée mais surtout plus hétérogène entre toutes les souris. Nous aurions pu avoir un effet plus marqué de l'activité physique spontanée considérant que le régime hyperlipidique dans notre étude n'était pas suffisamment « néfaste » pour avoir un effet sur la prise de poids et de masse grasse. Nous pourrions refaire notre étude en nous basant sur les apports nutritionnels du régime SAFE® 230 HF et y ajouter nos complémentations pour obtenir un potentiel effet plus marqué de l'activité physique spontanée et/ou du lin sur la composition corporelle.

Dans cette seconde étude, nous n'avons pas pu réaliser d'analyses histologiques pour juger de l'influence de nos régimes sur la taille des adipocytes, comme dans notre première étude. A poids similaires, une diminution de l'aire des adipocytes « viscéraux », pourrait engendrer une diminution de la production des cytokines pro-inflammatoires, ce qui serait un bénéfice pour le statut inflammatoire (Stenkula & Erlanson-Albertsson, 2018). Une comparaison huile de lin et graines de lin serait également intéressante dans le contexte de notre première étude dans ce travail de thèse.

En conclusion de cette première partie, nous avons montré que seul l'entraînement imposé de type HIIT a eu un effet significatif sur la prise de poids et de masse grasse. La complémentation en lin, indépendamment de sa forme, n'a pas modulé significativement la composition corporelle. Cependant, nous avons tout de même montré un effet bénéfique de

l'huile de lin sur l'aire des adipocytes mésentériques, adipocytes favorisant la production de cytokines pro-inflammatoires (Stenkula & Erlanson-Albertsson, 2018).

Statut Inflammatoire

Les résultats de notre 1^{ère} étude chez le rat ont montré que l'apport en huile de lin seule a eu un effet significatif sur l'inflammation systémique. Ces résultats sur l'apport en AGPI n-3 via le lin confirment de nombreuses études stipulant l'effet positif d'un apport nutritionnel en AGPI n-3 sur le statut inflammatoire dans un contexte de pathologies métaboliques (Calder, 2013, 2015b). A noter toutefois la difficulté pour analyser cette inflammation au niveau systémique et tissulaire (interleukines, TNF- α) puisque nous avons eu des résultats extrêmement hétérogènes entre les groupes et les animaux, mais également entre les différentes cytokines analysées et les différents tissus. Nous n'avons pas pu analyser correctement ces données.

Contrairement aux résultats parfois observés dans la littérature, nous n'avons pas observé d'effet anti-inflammatoire de l'entraînement de type HIIT sur les mêmes marqueurs (Khalafi et al., 2020; Maillard et al., 2019; Pedersen, 2017; Wang et al., 2017). Il est pourtant montré que l'entraînement de type HIIT peut, à long terme, diminuer l'inflammation chronique de bas grade par des mécanismes indirects en diminuant la masse grasse totale et viscérale et en favorisant la balance pro/anti-oxydante (Groussard et al., 2019; Maillard et al., 2019; Pedersen, 2017). La durée ou l'intensité de notre entraînement pourrait en partie expliquer ces disparités. A noter ici aussi une non-potentialisation de l'effet attendu dans le groupe HIIT + Huile de lin ce qui laisserait sous-entendre qu'un apport en huile de lin est plus efficace que l'entraînement lui-même sur des inflammations chroniques de bas grade relativement limitées (rats en surpoids et non obèses). Cependant, dans cette même étude, a été observé une augmentation plus importante des AGPI n-3 totaux et de l'acide docosahexaénoïque (DHA) dans les membranes des érythrocytes dans le groupe HIIT + Huile de lin que dans le groupe avec l'huile de lin sans exercice. Ainsi, le HIIT associé à un rééquilibrage AGPI n-6/AGPI n-3 semble augmenter l'incorporation et/ou la conversion en DHA dans les érythrocytes. Le DHA est un acide gras dit « semi-essentiel », bioactif, et même s'il peut être converti à partir d'ALA, il est tout de même recommandé chez l'Homme de l'apporter par l'alimentation en raison d'un faible taux de conversion entre ALA et DHA (ANSES, 2011). Améliorer la conversion d'ALA en DHA et/ou l'incorporation des AGPI n-3 par cette prise en charge HIIT + Huile de lin pourrait ainsi s'avérer très utile dans un contexte de pathologies inflammatoires chroniques.

Inflammation et balance pro/anti-oxydante sont intimement liées. Dans cette étude ont été dosés certains marqueurs de la balance pro/anti-oxydante. Les principaux effets de l'huile de lin et du HIIT ont été observés au niveau hépatique. Aucun effet additionnel des deux n'est à noter sur ce tissu alors qu'un effet additionnel est observé concernant l'activité de la SOD dans le tissu adipeux sous-cutané. Ainsi, le HIIT associé ou non à une complémentation en lin pourrait à nouveau s'avérer efficace dans un contexte de pathologies métaboliques et permettre, peut-être à plus long terme, de limiter l'inflammation chronique de bas grade et protéger le foie d'un stress oxydant.

Dans notre deuxième étude, après 12 semaines de régime HFD chez la souris CEABAC10 exposée ensuite aux bactéries pathobiontes AIEC (souche LF82), nous pouvons suspecter une moindre inflammation intestinale comme en témoigne les concentrations fécales en lipocaline-2 plus faibles dans les groupes HFD complémentés en huile et graines de lin extrudées (comparativement au groupe HFD seul). D'un point de vue mécanistique, nous pouvons émettre l'hypothèse de l'influence des AGPI n-3 et de leurs propriétés inflammatoires, nos trois groupes de souris réalisant une activité spontanée de même volume et intensité. Cependant, cette diminution de lipocaline-2 fécale n'est pas corrélée à un renforcement de l'intégrité de la barrière intestinale et de sa perméabilité. En effet, nous n'avons pas observé de différence entre les groupes concernant i) le LPS plasmatique et ii) la concentration de FITC-dextran dans le sérum.

En conclusion, nous avons montré un effet majeur du lin indépendamment de sa forme d'apport, l'huile ou la graine extrudée, étudiée comme matrice, sur les différents paramètres inflammatoires dans ces deux études. Nous pouvons émettre l'hypothèse que ce sont les AGPI n-3 présents, qui apportent ces propriétés anti-inflammatoires. Dans notre première étude de prévention secondaire de l'obésité, nous observons aussi une corrélation négative significative entre l'aire des adipocytes du tissu adipeux mésentérique et l'incorporation des AGPI n-3 dans les érythrocytes, ainsi qu'une corrélation ($p = 0.06$) avec le ratio AGPI n-6/AGPI n-3. Un apport en AGPI n-3, en s'incorporant dans les membranes phospholipidiques, pourrait donc jouer un rôle sur la taille des adipocytes, en diminuant leur aire, engendrant ainsi potentiellement une diminution de la production des cytokines pro-inflammatoires. Cependant, nous ne retrouvons pas de diminution du tissu adipeux mésentérique total dans les groupes complémenté avec de l'huile de lin. Nous retrouvons ce résultat avec le HIIT qui diminue aussi l'aire des adipocytes des tissus adipeux mésentérique et sous-cutané mais qui prévient, en plus, la prise de masse

grasse totale. Cependant, nous n'avons aucun effet du HIIT sur l'inflammation, contrairement aux effets sur la balance pro/anti-oxydante, intimement liée au statut inflammatoire. D'autres études sont nécessaires pour déterminer les mécanismes du HIIT et du lin, associé ou non sur le statut inflammatoire ainsi que sur la balance pro/anti-oxydante et leur lien avec la composition corporelle.

Le microbiote intestinal

Notre 1^{ère} étude a pu montrer un effet majeur du HIIT sur la diversité β du microbiote intestinal associé à la muqueuse. L'association HIIT + Huile de lin a aussi modulé spécifiquement la diversité β du microbiote intestinal comparativement au HIIT seul. Cependant, l'huile de lin seul n'a pas modulé le microbiote intestinal des animaux comparativement au groupe avec HFD. L'association HIIT + Huile de lin influence ainsi le microbiote intestinal de façon spécifique par rapport aux autres groupes. En analysant plus précisément le microbiote intestinal, par analyse ANCOM, nous avons observé une variation de quatre « features » spécifiques dans le groupe HIIT avec une diminution de *Clostridiales* spp., et une augmentation de *Prevotella* spp., *Anaeroplasma* spp. et *YS2* spp. Toutes ces abondances sont corrélées positivement (ou négativement pour *Clostridiales* spp.), avec la composition corporelle, incluant la variation de poids, de masse grasse et de masse maigre. Aucune corrélation n'existe avec l'inflammation ce qui laisse supposer que les interrelations de notre triade sont plus sensibles entre microbiote intestinale et composition corporelle.

Dans la littérature, l'augmentation de l'abondance des *Clostridiales* spp. est corrélée au degré d'obésité (Turnbaugh et al., 2008). Cependant, l'activité physique pourrait diminuer cette abondance, comme en témoigne l'étude de Choi et collaborateurs après 5 semaines d'activité physique spontanée réalisée chez des souris sauvages (Choi et al., 2013). Plusieurs études ont montré une influence des AGPI n-3 seuls sur l'abondance des *Clostridiales* spp. (Ghosh, Vivar, et al., 2013; Valle et al., 2021; Zhu et al., 2021). Ceci n'est pas retrouvé dans nos résultats témoignant ainsi de l'influence majeure de l'exercice. Le HIIT a également majoré l'abondance de *Prevotella* spp. dans notre étude. Ce résultat a déjà été mentionné dans la littérature comme en témoigne les données de Petersen et collaborateurs chez les cyclistes de haut-niveau (Petersen et al., 2017). Dans notre étude, *Oscillospira* spp. est le seul genre bactérien à avoir été augmenté par l'association HIIT + Huile de lin comparativement au HIIT ou à l'huile de lin seuls. *Oscillospira* spp. est un genre bactérien peu étudié à ce jour et très difficilement cultivable, appartenant au phylum des *Firmicutes* et à l'ordre des *Clostridiales* spp..

Oscillospira spp. est connu pour être un producteur de butyrate (Gophna et al., 2017). Cependant, nous n'avons pas observé d'augmentation des concentrations fécales en butyrate dans le groupe HIIT + Huile de lin. Il a été montré dans la littérature que l'abondance d'*Oscillospira* spp. était diminuée dans certaines pathologies inflammatoires (Gophna et al., 2017) et que son abondance était corrélée à la minceur (Escobar et al., 2014; Garcia-Mantrana et al., 2018). De plus, chez des sujets obèses, Haro et collaborateurs ont montré que l'abondance d'*Oscillospira* spp. augmentait avec un régime méditerranéen, riche en fibres, polyphénols, mais aussi riche en AGPI n-3 (Haro et al., 2016). Enfin, des études ont montré une augmentation d'*Oscillospira* spp. après une activité physique spontanée (Maillard et al., 2019) et une corrélation avec l'intensité de l'exercice (Allen et al., 2015; Petriz et al., 2014). Il est intéressant de noter que dans notre étude, ni le HIIT, ni l'huile de lin seuls n'ont eu d'effet sur l'abondance d'*Oscillospira* spp.. Avec l'avancée des techniques scientifiques, réussir à cultiver différentes souches bactériennes en routine d'*Oscillospira* spp. pourrait nous apporter de nouvelles réponses sur son influence sur l'hôte. *Oscillospira* spp. pourrait ainsi devenir un candidat pour une nouvelle génération de probiotiques.

Dans notre étude de prévention primaire de la maladie de Crohn, nous avons aussi analysé le microbiote intestinal associé à la muqueuse du côlon. Nous avons observé des variations concernant la composition et la diversité du microbiote intestinal, avec un effet majeur nutritionnel de la complémentation en graines de lin extrudées TRADILIN®. Nous n'avons cependant, pas observé de corrélation entre l'activité physique spontanée et le microbiote intestinal. En analysant plus précisément les abondances, nous observons une variation de quatre « features » spécifiques dans le groupe complémenté avec les graines de lin extrudées, *Clostridiales* spp., *Prevotella* spp., *Ruminococcus* spp. et *Paraprevotella* spp.. Nous n'avons pas observé de corrélation entre le microbiote intestinal, l'inflammation ou la composition corporelle.

Dans cette étude, l'augmentation de *Clostridiales* spp. pourrait être en partie expliquée par l'augmentation d'un genre en particulier, *Ruminococcus* spp.. L'influence de la graine de lin extrudée sur l'abondance de *Clostridiales* spp. n'est pas encore documentée à ce jour. Cependant, certaines études montrent des résultats controversés de l'apport d'AGPI n-3, particulièrement de EPA et DHA, sur l'abondance des *Clostridiales* (Ghosh, Vivar, et al., 2013; Valle et al., 2021; Yu et al., 2014; Zhu et al., 2021). Par ailleurs, *Ruminococcus* spp., est diminué chez les patients atteints de maladie de Crohn et certaines de ces espèces bactériennes

appartenant à ce genre sont productrices de butyrate (Takahashi et al., 2016). Ces résultats sont en accord avec notre étude montrant également une augmentation du nombre souris productrices de butyrate dans le groupe complétement en graines de lin extrudées comparativement aux deux autres groupes. Les composants autres que les AGPI n-3 présents dans les graines de lin pourraient aussi être responsables de l'augmentation de l'abondance de *Ruminococcus* spp.. En effet, certaines de ses espèces bactériennes semblent jouer un rôle important dans la métabolisation du diglucoside de secoisolariciresinol (SDG), lignane majoritaire de la graine de lin, comme *R. gnavus* (Beaud et al., 2005; Taibi et al., 2021), *R. bromii* et *R. lactaris* (Lagkouvardos et al., 2015), ou encore *R. albus* et *R. flavefaciens* (Schogor et al., 2014). Deux études, ont rapporté que la graine de lin entière était nécessaire à la métabolisation complète du SDG par le microbiote intestinal (Piazzi et al., 2014; Taibi et al., 2021). L'effet de l'abondance de *Ruminococcus* spp. et en particulier de *R. gnavus* reste controversée à ce jour et d'autres études sont encore nécessaires pour déterminer leurs rôles dans les pathologies inflammatoires chroniques et particulièrement la maladie de Crohn à localisation iléale.

Enfin, l'abondance du genre *Prevotella* spp. a été augmentée dans cette étude dans le groupe complétement en graines de lin extrudées. Dans des populations non occidentalisées, avec des régimes riches en fibres et en glucides, *Prevotella* spp. tend à être dominant dans le microbiote intestinal contrairement aux populations occidentalisées, avec le régime occidental, riche en glucides, lipides et pauvres en fibres (Brewster et al., 2019; Smits et al., 2017; Yatsunenکو et al., 2012). Cette diminution de l'abondance de *Prevotella* spp. dans ces populations soulève des questions sur les conséquences liées à la santé (Tett et al., 2019). Les graines de lin extrudées, composées de fibres et de lignanes, joueraient donc un rôle dans la stimulation de la croissance de *Prevotella* spp.. En effet, *Prevotella* spp. semble être bénéfique pour la santé avec un lien étroit avec la nutrition et les fibres, mais possède en même temps un potentiel pathogène opportuniste (Claus, 2019; Ley, 2016). Une compréhension claire du rôle de *Prevotella* spp. sur le métabolisme et dans la nutrition pourrait avoir d'importantes applications pour les humains, comme des prébiotiques ou des probiotiques. Caractériser des souches pourrait aider à clarifier le rôle de ce genre bactérien sur la santé et à élucider comment il peut affecter les changements de style de vie et dans quelle mesure ces changements ont un impact sur l'abondance et le rôle de ce genre. Dans cette deuxième étude sur la prévention primaire de la maladie de Crohn, nous avons donc montré un effet majeur bénéfique de la graine

Lin (huile ou graine) + HIIT

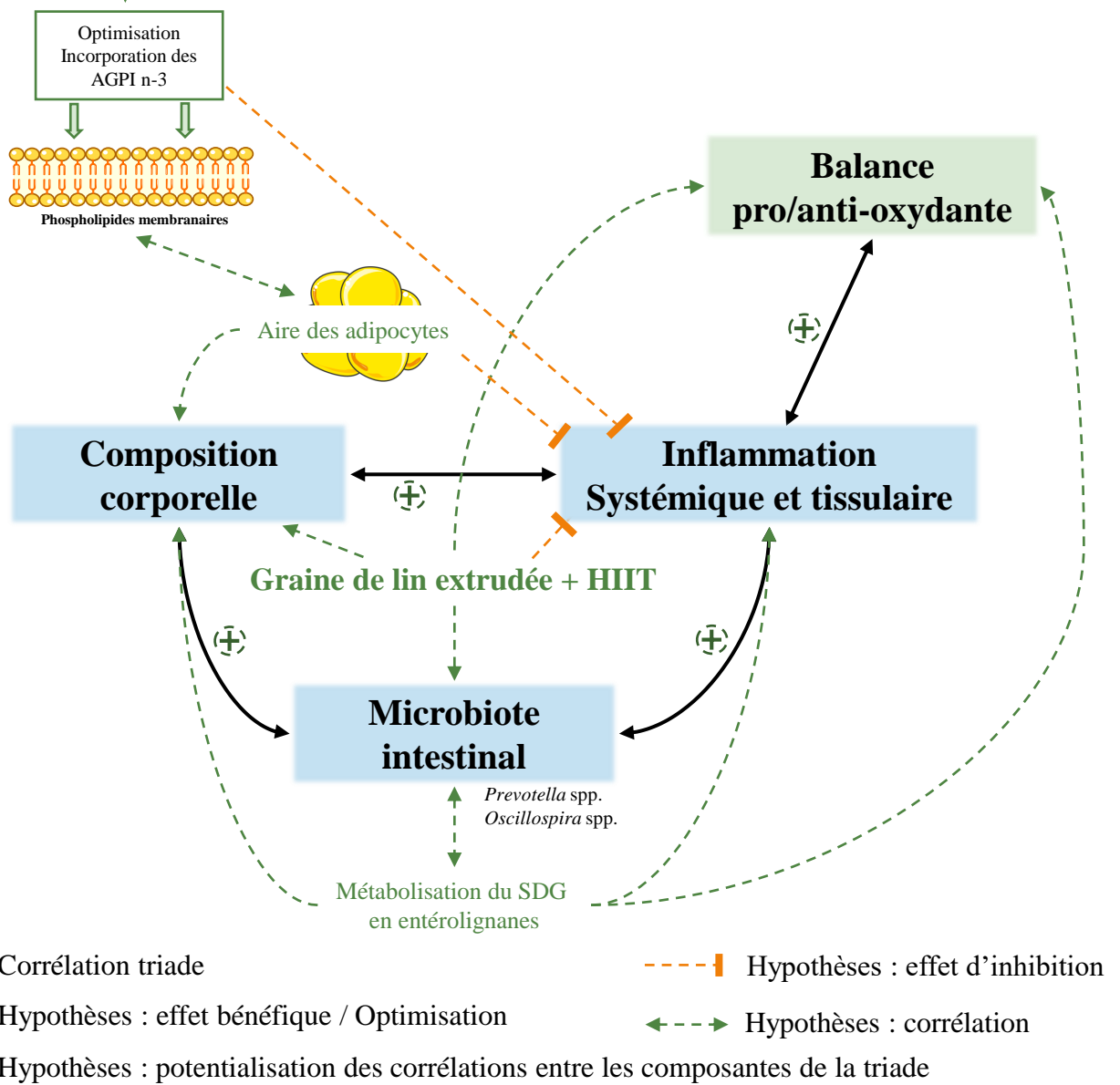


Figure 37 : Perspectives principales à court terme du travail de thèse. Les résultats de ce travail de thèse ont permis d'émettre l'hypothèse principale que l'association d'un entraînement intermittent de haute intensité (HIIT) et d'une complémentation en graines de lin extrudées (TRADILIN®) pourrait avoir un effet majoré bénéfique sur la triade « composition corporelle – inflammation – microbiote intestinal » en modulant le microbiote intestinal de façon positive, en diminuant la prise de poids et de masse grasse total et/ou viscérale et en inhibant l'inflammation systémique et tissulaire. La métabolisation du diglucoside secoisolaricirésinol (SDG), présent dans la graine de lin, en entéroliignanes pourrait être en partie responsable de la modulation du microbiote intestinal et les produits bioactifs de cette métabolisation pourraient avoir des effets biologiques bénéfiques sur la triade. L'association graines de lin extrudées et HIIT, mais aussi les produits bioactifs de la métabolisation du SDG pourraient impacter bénéfiquement la balance pro/anti-oxydante, intimement liée à l'inflammation et donc pourraient jouer dessus en la diminuant. Notre deuxième hypothèse est qu'une complémentation en lin, indépendamment de sa forme, associée à un entraînement de type HIIT, optimiserait l'incorporation des acides gras polyinsaturés (AGPI) n-3 dans les membranes phospholipidiques des cellules, ce qui pourrait inhiber l'inflammation en cas de stimulus mais pourrait aussi être corrélée à l'aire des adipocytes. Cette corrélation pourrait engendrer sur le long terme une diminution de la production des cytokines pro-inflammatoires par les tissus adipeux mais aussi diminuer leur masse totale.

de lin extrudée TRADILIN® comparativement à l'huile de lin sur la composition du microbiote intestinal.

Pour conclure sur ce travail de thèse, le HIIT et de la graine de lin extrudée TRADILIN® ont des effets similaires sur le microbiote intestinal associé à la muqueuse. Les effets du HIIT montrent une corrélation entre la composition du microbiote intestinal et la composition corporelle, résultat que nous ne retrouvons pas dans notre étude de prévention primaire de la maladie de Crohn. Cependant, nous n'observons pas de corrélations du microbiote intestinal avec les paramètres inflammatoires et la balance pro/anti-oxydante, malgré un effet bénéfique du HIIT sur cette dernière, comme discuté précédemment. L'huile de lin seule n'a pas eu d'effet sur le microbiote intestinal mais associé au HIIT, nous avons montré une augmentation de l'abondance d'*Oscillospira* spp.. Ce genre bactérien est aussi corrélé avec la composition corporelle dans l'étude de prévention secondaire, montrant ainsi que l'association HIIT et huile de lin peut moduler de façon spécifique le microbiote intestinal en étant toujours corrélée à la composition corporelle.

Les effets de la graine de lin extrudée semblent principalement liés à la métabolisation du SDG en entérolignanes. La graine de lin stimulerait la croissance des espèces bactériennes d'intérêts à sa dégradation et métabolisation. Cependant nous n'observons aucune relation entre le microbiote intestinal et l'inflammation dans cette étude de prévention primaire de la maladie de Crohn malgré un effet des AGPI n-3, sur l'inflammation, à la suite d'une exposition bactérienne. Des mécanismes indépendants entre l'inflammation et la modulation du microbiote intestinal semblent être mis en jeu dans cette étude de prévention primaire. Il serait ainsi pertinent d'étudier plus spécifiquement les effets du SDG et de sa métabolisation sur le long terme sur notre triade « composition corporelle – inflammation – microbiote intestinal ».

Perspectives à court terme et long terme de ce travail de thèse

Les résultats des deux études composants ce travail de thèse nous montrent que beaucoup de questions restent encore non résolues mais que l'activité physique et la nutrition sont liées et qu'il faudra dans le futur réussir à trouver l'équilibre entre les deux pour optimiser les interrelations « composition corporelle – inflammation – microbiote intestinal » dans un contexte de prévention et/ou de prise en charge des pathologies inflammatoires chroniques.

Nous pouvons tirer un certain nombre d'informations de ce travail de thèse (**Figure 37**). Tout d'abord, les complémentations dans les régimes. En effet, les effets du lin, quelle que soit

la forme d'apport, ont peut-être été effacés ou inhibés par le fait que les régimes soient hyperlipidiques. Chez des animaux en surpoids, la qualité et la quantité des apports lipidiques semblent donc être indissociables pour avoir des effets bénéfiques observables dans un contexte de pathologies inflammatoires chroniques. Ainsi, il serait pertinent de tester dans ces mêmes études, la complémentation en huile de lin et en graines de lin extrudées dans des régimes standards comparativement à des régimes hyperlipidiques. De plus, nous avons fait le choix dans les deux études de rester dans des conditions physiologiques de complémentation, en vue d'une potentielle transposition à l'humain avec un futur projet clinique, ce qui est un avantage mais aussi une limite de nos études. Il serait ainsi aussi intéressant de tester plusieurs doses, ou plusieurs ratios AGPI n-6/AGPI n-3, pour étudier un potentiel effet dose en conditions de pathologies inflammatoires chroniques. Nous pourrions aussi regarder leurs effets à plusieurs degrés d'obésité et donc d'atteintes métaboliques, mais aussi dans un contexte de maladie de Crohn, observer leurs effets sur la prévention des rechutes et l'intensité de ces dernières.

Outre la composition en macronutriments des régimes, les complémentations ont été faites sous deux formes différentes : l'huile de lin dans nos deux études, et la graine de lin extrudée dans la seconde étude concernant la prévention primaire de la maladie de Crohn. Indépendamment de sa forme, nous avons observé les effets anti-inflammatoires des AGPI n-3 dans nos deux études. Les effets anti-inflammatoires des AGPI n-3 pourraient être dus à leur incorporation supérieure dans les cellules dont les érythrocytes, comme nous l'avons montré dans notre première étude de prévention secondaire de l'obésité chez le rat. Dans cette même étude, nous avons montré une potentialisation de l'incorporation des AGPI n-3 totaux et particulièrement du DHA par le HIIT. Le HIIT semble ainsi augmenter l'incorporation et/ou la conversion en DHA dans les érythrocytes. Nous pourrions refaire le même protocole expérimental de prévention secondaire mais en ajoutant des recueils de sang tout au long des 12 semaines d'intervention. Nous pourrions ainsi suivre la composition en acides gras des érythrocytes (reflétant la prise alimentaire sur le long terme) et dans le plasma (prise alimentaire sur les derniers jours), ce qui nous permettrait de suivre un potentiel effet du HIIT sur les flux lipidiques. Il serait aussi intéressant d'analyser la composition en AGPI n-3 dans les membranes phospholipidiques des autres tissus, notamment le muscle, pour voir si nous retrouvons le même effet que dans les érythrocytes. Cela pourrait nous apporter de nouvelles informations sur l'utilisation des lipides à l'exercice et post-exercice. Il serait intéressant de regarder, dans ce contexte de complémentation, si les AGPI n-3 à l'exercice sont autant mobilisés et oxydés que

les autres lipides ou s'ils sont préservés et donc incorporés dans les membranes phospholipidiques pour leurs propriétés anti-inflammatoires. Nous pourrions ainsi essayer d'expliquer l'augmentation de l'incorporation des AGPI n-3 totaux dans les érythrocytes dans la première étude de ce travail de thèse. En parallèle des flux lipidiques, il serait aussi intéressant de quantifier l'expression des gènes codant des enzymes de la voie de conversion des AGPI n-3 et de doser leur activité au niveau hépatique. En effet, le HIIT pourrait augmenter l'incorporation, comme décrit ci-dessus, mais pourrait aussi augmenter l'expression génique des enzymes de la voie de conversion des AGPI n-3 ou leur activité permettant ainsi une meilleure conversion de ALA en EPA et DHA. Nous pourrions ainsi, en situation de pathologies inflammatoires chroniques chez l'Homme, associer les AGPI n-3 et le HIIT pour optimiser les propriétés anti-inflammatoires des AGPI n-3, en parallèle de celles de l'activité physique régulière sur le long terme, ce qui serait bénéfique pour la santé.

De même, nous pourrions refaire ce protocole expérimental de prévention secondaire de l'obésité, chez le rat avec un programme HIIT et un régime complémenté en graines de lin extrudées, en plus du régime en huile de lin, pour comparer leurs effets. En effet, nous avons montré des effets majeurs dans notre étude de prévention primaire de la graine de lin extrudée dans notre deuxième étude sur le modèle mimant la maladie de Crohn, étudiée comme matrice, sur le microbiote intestinal. Nous pourrions ainsi le tester en prévention secondaire pour étudier ses effets. En effet, dans cette deuxième étude, la graine de lin extrudée a eu l'effet majeur sur la composition du microbiote intestinal. Associé à du HIIT, les effets pourraient être potentialisés et la modulation du microbiote intestinal pourrait être encore plus bénéfique pour l'hôte. Cette modulation du microbiote intestinal pourrait également avoir des effets positifs sur la composition corporelle et diminuer l'inflammation chronique de bas grade.

L'effet de la graine de lin extrudée sur la composition du microbiote intestinal pourrait résulter de l'effet d'un ou plusieurs de ses composés. En effet, la graine de lin est riche en AGPI n-3, et plus particulièrement ALA, mais est aussi est riche en lignanes, tel que le SDG, un phytoœstrogène, mais aussi d'autres composés bioactifs. Plusieurs études ont montré que l'apport de graines de lin sous forme de farine serait plus pertinent par rapport à de la graine de lin entière ou broyée d'un point de vue nutritionnel (Fuentealba et al., 2014; Taibi et al., 2021). En effet, la libération du SDG sous cette forme serait optimisée et conduirait à une augmentation de sa métabolisation. Nous pourrions dans les deux mêmes protocoles expérimentaux de ce travail de thèse étudier et comparer les effets de graines de lin, broyées ou extrudées sous forme

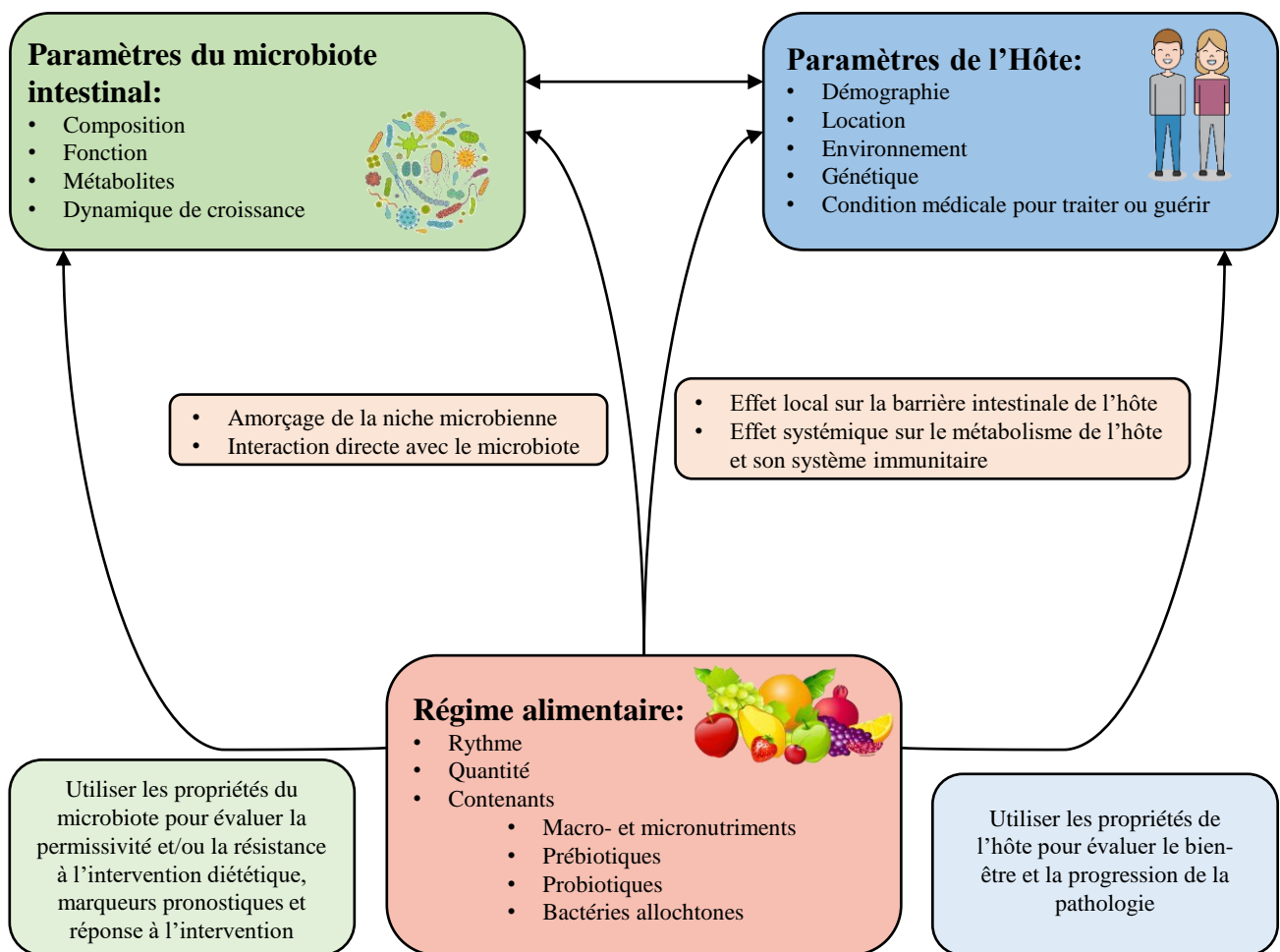


Figure 38 : Principes thérapeutiques utilisant l'axe alimentation-microbiote. L'alimentation interagit avec « l'holobionte » chez l'humain de façon spécifique. L'obtention de plusieurs paramètres de l'hôte et de son propre microbiote peut aider à concevoir des interventions diététiques. Ces interventions peuvent être utilisées de manière prophylactique ou sous forme de traitement. Ce changement de paradigme entre nutrition « généralisée » à « personnalisée » mérite des réévaluations périodiques des paramètres de l'hôte et du microbiote intestinal, car ils sont susceptibles de changer constamment suivant la variation de l'intervention alimentaire mais aussi aux changements environnementaux. (d'après de Zmora et al., 2019)

de farine, de l'huile de lin, du SDG isolé mais aussi de la graine de lin extrudée dépourvue de ses lipides (« defatted ») tout cela associé à un programme d'exercice de type HIIT. Nous pourrions ainsi étudier les effets individuels de chacun dans le but de déterminer leurs rôles spécifiques sur la triade « composition corporelle - inflammation - microbiote intestinal » et de voir si les effets sont optimisés quand la graine de lin est entière et extrudée sous forme de farine. Il serait pertinent de déterminer si l'association du HIIT et de la graine de lin extrudée augmente aussi de façon synergique l'abondance d'*Oscillospira* spp., comme nous l'avons montré dans notre étude de prévention secondaire de l'obésité. Il serait aussi intéressant de regarder si nous obtenons un effet synergique du HIIT et de la graine de lin extrudée sur l'abondance de *Prevotella* spp., puisque nous avons montré des effets similaires sur ce genre bactérien individuellement dans nos deux études. Le HIIT et la graine de lin extrudée semblent impacter de façon similaire et bénéfique la composition du microbiote intestinal. Les associer pourrait nous apporter de nouvelles réponses sur les relations entre le microbiote intestinal, l'inflammation et la composition corporelle.

Ce travail de thèse n'est qu'une prémisse du travail à encore effectuer pour améliorer et optimiser la prévention des pathologies inflammatoires chroniques et leur prise en charge, tout en tenant compte de l'inter-individualité entre chaque patient. De plus en plus d'études s'intéressent à la personnalisation des prises en charge des pathologies (Asnicar et al., 2021; Kolodziejczyk et al., 2019; Zmora et al., 2019). Il semblerait que l'individualisation des stratégies hygiéno-diététiques soient l'avenir des prises en charge de pathologies inflammatoires chroniques, c'est ce que l'on nomme « médecine de précision » (**Figure 38**). Cependant, cette individualisation ne sera possible que quand nous comprendrons vraiment tous les liens de causes à effets dans la triade « composition corporelle, inflammation et microbiote intestinal » et quand nous déterminerons comment l'activité physique et la nutrition influencent ces paramètres afin de permettre une prise en charge avec un programme nutritionnel et d'activité physique spécifique pour chaque patient, en fonction de sa pathologie, de ses symptômes, de son style de vie, de sa composition corporelle, de son statut inflammatoire, de son microbiote intestinal, mais aussi de sa génétique, pour optimiser la prise en charge des pathologies, éviter les rechutes et améliorer le niveau de vie.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- Abdelhamid, A. S., Brown, T. J., Brainard, J. S., Biswas, P., Thorpe, G. C., Moore, H. J., Deane, K. H., AlAbdulghafoor, F. K., Summerbell, C. D., Worthington, H. V., Song, F., & Hooper, L. (2018). Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *11*, CD003177. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003177.pub4>
- Abe, T., Song, J. S., Bell, Z. W., Wong, V., Spitz, R. W., Yamada, Y., & Loenneke, J. P. (2021). Comparisons of calorie restriction and structured exercise on reductions in visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue : A systematic review. *European Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.1038/s41430-021-00942-1>
- Afrasyabi, S., Marandi, S. M., & Kargarfard, M. (2019). The effects of high intensity interval training on appetite management in individuals with type 2 diabetes : Influenced by participants weight. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, *18*(1), 107-117. <https://doi.org/10.1007/s40200-019-00396-0>
- Agus, A., Denizot, J., Thévenot, J., Martinez-Medina, M., Massier, S., Sauvanet, P., Bernalier-Donadille, A., Denis, S., Hofman, P., Bonnet, R., Billard, E., & Barnich, N. (2016). Western diet induces a shift in microbiota composition enhancing susceptibility to Adherent-Invasive E. coli infection and intestinal inflammation. *Scientific Reports*, *6*, 19032. <https://doi.org/10.1038/srep19032>
- Ahtiainen, J. P., Walker, S., Peltonen, H., Holviala, J., Sillanpää, E., Karavirta, L., Sallinen, J., Mikkola, J., Valkeinen, H., Mero, A., Hulmi, J. J., & Häkkinen, K. (2016). Heterogeneity in resistance training-induced muscle strength and mass responses in men and women of different ages. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, *38*(1), 10. <https://doi.org/10.1007/s11357-015-9870-1>
- Ailhaud, G., Massiera, F., Weill, P., Legrand, P., Alessandri, J.-M., & Guesnet, P. (2006). Temporal changes in dietary fats : Role of n-6 polyunsaturated fatty acids in excessive adipose tissue development and relationship to obesity. *Progress in Lipid Research*, *45*(3), 203-236. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2006.01.003>
- Ajabnoor, S. M., Thorpe, G., Abdelhamid, A., & Hooper, L. (2020). Long-term effects of increasing omega-3, omega-6 and total polyunsaturated fats on inflammatory bowel disease and markers of inflammation : A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Nutrition*. <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02413-y>
- Akira, S. (2006). TLR signaling. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, *311*, 1-16. https://doi.org/10.1007/3-540-32636-7_1
- Aldiss, P., Lewis, J. E., Lupini, I., Bloor, I., Chavoshinejad, R., Boocock, D. J., Miles, A. K., Ebling, F. J. P., Budge, H., & Symonds, M. E. (2020). Exercise Training in Obese Rats Does Not Induce Browning at Thermoneutrality and Induces a Muscle-Like Signature in Brown Adipose Tissue. *Frontiers in Endocrinology*, *11*, 97. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00097>
- Allen, Berg Miller, M. E., Pence, B. D., Whitlock, K., Nehra, V., Gaskins, H. R., White, B. A., Fryer, J. D., & Woods, J. A. (2015). Voluntary and forced exercise differentially alters the gut microbiome in C57BL/6J mice. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *118*(8), 1059-1066. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01077.2014>
- Allen, Higham, S. M., Mendham, A. E., Kastelein, T. E., Larsen, P. S., & Duffield, R. (2017). The effect of high-intensity aerobic interval training on markers of systemic inflammation in sedentary populations. *European Journal of Applied Physiology*, *117*(6), 1249-1256. <https://doi.org/10.1007/s00421-017-3613-1>
- Allen, Mailing, L. J., Cohrs, J., Salmonson, C., Fryer, J. D., Nehra, V., Hale, V. L., Kashyap, P., White, B. A., & Woods, J. A. (2018). Exercise training-induced modification of the gut microbiota persists after microbiota colonization and attenuates the response to chemically-induced colitis in gnotobiotic mice. *Gut Microbes*, *9*(2), 115-130. <https://doi.org/10.1080/19490976.2017.1372077>
- Allen, Mailing, L. J., Niemi, G. M., Moore, R., Cook, M. D., White, B. A., Holscher, H. D., & Woods, J. A. (2018). Exercise Alters Gut Microbiota Composition and Function in Lean and Obese Humans. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *50*(4), 747-757. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001495>
- Almallah, Y. Z., El-Tahir, A., Heys, S. D., Richardson, S., & Eremin, O. (2000). Distal procto-colitis and n-3 polyunsaturated fatty acids : The mechanism(s) of natural cytotoxicity inhibition. *European Journal of Clinical Investigation*, *30*(1), 58-65. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.2000.00581.x>
- Almallah, Y. Z., Richardson, S., O'Hanrahan, T., Mowat, N. A., Brunt, P. W., Sinclair, T. S., Ewen, S., Heys, S. D., & Eremin, O. (1998). Distal procto-colitis, natural cytotoxicity, and essential fatty acids. *The American Journal of Gastroenterology*, *93*(5), 804-809. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.229_a.x

- Almeida, A., Nayfach, S., Boland, M., Strozzi, F., Beracochea, M., Shi, Z. J., Pollard, K. S., Sakharova, E., Parks, D. H., Hugenholtz, P., Segata, N., Kyrpides, N. C., & Finn, R. D. (2021). A unified catalog of 204,938 reference genomes from the human gut microbiome. *Nature Biotechnology*, *39*(1), 105-114. <https://doi.org/10.1038/s41587-020-0603-3>
- Almoussa, A. A., Meurens, F., Krol, E. S., & Alcorn, J. (2018). Linoorbitides and enterolactone mitigate inflammation-induced oxidative stress and loss of intestinal epithelial barrier integrity. *International Immunopharmacology*, *64*, 42-51. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.08.012>
- Alves Luzia, L., Mendes Aldrighi, J., Teixeira Damasceno, N. R., Rodrigues Sampaio, G., Aparecida Manólio Soares, R., Tande Silva, I., De Queiroz Mello, A. P., Ferreira Carioca, A. A., & Ferraz da Silva Torres, E. A. (2015). FISH OIL AND VITAMIN E CHANGE LIPID PROFILES AND ANTI-LDL-ANTIBODIES IN TWO DIFFERENT ETHNIC GROUPS OF WOMEN TRANSITIONING THROUGH MENOPAUSE. *Nutricion Hospitalaria*, *32*(1), 165-174. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.1.9079>
- Amar, J., Chabo, C., Waget, A., Klopp, P., Vachoux, C., Bermúdez-Humarán, L. G., Smirnova, N., Bergé, M., Sulpice, T., Lahtinen, S., Ouwehand, A., Langella, P., Rautonen, N., Sansonetti, P. J., & Burcelin, R. (2011). Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes : Molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Molecular Medicine*, *3*(9), 559-572. <https://doi.org/10.1002/emmm.201100159>
- Andoh, A., Tsujikawa, T., Ishizuka, I., Araki, Y., Sasaki, M., Koyama, S., & Fujiyama, Y. (2003). N-3 fatty acid-rich diet prevents early response of interleukin-6 elevation in trinitrobenzene sulfonic acid-induced enteritis. *International Journal of Molecular Medicine*, *12*(5), 721-725.
- Andreato, L. V., Branco, B. H. M., & Esteves, J. V. (2019). Does moderate-intensity continuous training result in greater total energy expenditure compared to high-intensity interval training? *Journal of Sports Sciences*, *37*(11), 1314-1315. <https://doi.org/10.1080/02640414.2018.1544536>
- Anhê, F. F., Varin, T. V., Le Barz, M., Desjardins, Y., Levy, E., Roy, D., & Marette, A. (2015). Gut Microbiota Dysbiosis in Obesity-Linked Metabolic Diseases and Prebiotic Potential of Polyphenol-Rich Extracts. *Current Obesity Reports*, *4*(4), 389-400. <https://doi.org/10.1007/s13679-015-0172-9>
- ANSES. (2011). *Actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras [French]*.
- ANSES. (2016). *Actualisation des repères du PNNS - Révisions des repères relatifs à l'activité physique et à la sédentarité*.
- Aouadi, M., Tencerova, M., Vangala, P., Yawe, J. C., Nicoloso, S. M., Amano, S. U., Cohen, J. L., & Czech, M. P. (2013). Gene silencing in adipose tissue macrophages regulates whole-body metabolism in obese mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *110*(20), 8278-8283. <https://doi.org/10.1073/pnas.1300492110>
- Arner, P. (1997). Regional adiposity in man. *The Journal of Endocrinology*, *155*(2), 191-192. <https://doi.org/10.1677/joe.0.1550191>
- Arney, B. E., Foster, C., & Porcari, J. (2019). EPOC : IS IT REAL? DOES IT MATTER? *ACSM's Health & Fitness Journal*, *23*(4), 9-13. <https://doi.org/10.1249/FIT.0000000000000487>
- Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D. R., Fernandes, G. R., Tap, J., Bruls, T., Batto, J.-M., Bertalan, M., Borruel, N., Casellas, F., Fernandez, L., Gautier, L., Hansen, T., Hattori, M., Hayashi, T., Kleerebezem, M., ... Bork, P. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, *473*(7346), 174-180. <https://doi.org/10.1038/nature09944>
- Asmat, U., Abad, K., & Ismail, K. (2016). Diabetes mellitus and oxidative stress-A concise review. *Saudi Pharmaceutical Journal: SPJ: The Official Publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, *24*(5), 547-553. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.03.013>
- Asnicar, F., Berry, S. E., Valdes, A. M., Nguyen, L. H., Piccinno, G., Drew, D. A., Leeming, E., Gibson, R., Le Roy, C., Khatib, H. A., Francis, L., Mazidi, M., Mompeo, O., Valles-Colomer, M., Tett, A., Beghini, F., Dubois, L., Bazzani, D., Thomas, A. M., ... Segata, N. (2021). Microbiome connections with host metabolism and habitual diet from 1,098 deeply phenotyped individuals. *Nature Medicine*, *27*(2), 321-332. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01183-8>

- Astorino, T. A., & Schubert, M. M. (2018). Changes in fat oxidation in response to various regimes of high intensity interval training (HIIT). *European Journal of Applied Physiology*, *118*(1), 51-63. <https://doi.org/10.1007/s00421-017-3756-0>
- Astorino, T. A., Schubert, M. M., Palumbo, E., Stirling, D., & McMillan, D. W. (2013). Effect of two doses of interval training on maximal fat oxidation in sedentary women. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *45*(10), 1878-1886. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3182936261>
- Aya, V., Flórez, A., Perez, L., & Ramírez, J. D. (2021). Association between physical activity and changes in intestinal microbiota composition: A systematic review. *PloS One*, *16*(2), e0247039. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247039>
- Azimi, T., Nasiri, M. J., Chirani, A. S., Pouriran, R., & Dabiri, H. (2018). The role of bacteria in the inflammatory bowel disease development: A narrative review. *APMIS: Acta Pathologica, Microbiologica, et Immunologica Scandinavica*, *126*(4), 275-283. <https://doi.org/10.1111/apm.12814>
- Azuma, K., & Matsumoto, H. (2017). Potential Universal Application of High-intensity Interval Training from Athletes and Sports Lovers to Patients. *The Keio Journal of Medicine*, *66*(2), 19-24. <https://doi.org/10.2302/kjm.2016-0006-IR>
- Baasch-Skytte, T., Lemgart, C. T., Oehlschläger, M. H., Petersen, P. E., Hostrup, M., Bangsbo, J., & Gunnarsson, T. P. (2020). Efficacy of 10-20-30 training versus moderate-intensity continuous training on HbA1c, body composition and maximum oxygen uptake in male patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, *22*(5), 767-778. <https://doi.org/10.1111/dom.13953>
- Bäckhed, F., Ding, H., Wang, T., Hooper, L. V., Koh, G. Y., Nagy, A., Semenkovich, C. F., & Gordon, J. I. (2004). The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*(44), 15718-15723. <https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101>
- Bäckhed, F., Manchester, J. K., Semenkovich, C. F., & Gordon, J. I. (2007). Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(3), 979-984. <https://doi.org/10.1073/pnas.0605374104>
- Banni, S., & Di Marzo, V. (2010). Effect of dietary fat on endocannabinoids and related mediators: Consequences on energy homeostasis, inflammation and mood. *Molecular Nutrition & Food Research*, *54*(1), 82-92. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900516>
- Barnich, N., Carvalho, F. A., Glasser, A.-L., Darcha, C., Jantscheff, P., Allez, M., Peeters, H., Bommelaer, G., Desreumaux, P., Colombel, J.-F., & Darfeuille-Michaud, A. (2007). CEACAM6 acts as a receptor for adherent-invasive E. coli, supporting ileal mucosa colonization in Crohn disease. *The Journal of Clinical Investigation*, *117*(6), 1566-1574. <https://doi.org/10.1172/JCI30504>
- Barnich, N., & Darfeuille-Michaud, A. (2010). Abnormal CEACAM6 expression in Crohn disease patients favors gut colonization and inflammation by adherent-invasive E. coli. *Virulence*, *1*(4), 281-282. <https://doi.org/10.4161/viru.1.4.11510>
- Barreau, F., Meinzer, U., Chareyre, F., Berrebi, D., Niwa-Kawakita, M., Dussaillant, M., Foligne, B., Ollendorff, V., Heyman, M., Bonacorsi, S., Lesuffleur, T., Sterkers, G., Giovannini, M., & Hugot, J.-P. (2007). CARD15/NOD2 is required for Peyer's patches homeostasis in mice. *PloS One*, *2*(6), e523. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0000523>
- Bartlett, J. D., Close, G. L., MacLaren, D. P. M., Gregson, W., Drust, B., & Morton, J. P. (2011). High-intensity interval running is perceived to be more enjoyable than moderate-intensity continuous exercise: Implications for exercise adherence. *Journal of Sports Sciences*, *29*(6), 547-553. <https://doi.org/10.1080/02640414.2010.545427>
- Barton, W., Penney, N. C., Cronin, O., Garcia-Perez, I., Molloy, M. G., Holmes, E., Shanahan, F., Cotter, P. D., & O'Sullivan, O. (2018). The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. *Gut*, *67*(4), 625-633. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313627>
- Batacan, R. B., Duncan, M. J., Dalbo, V. J., Tucker, P. S., & Fenning, A. S. (2017). Effects of high-intensity interval training on cardiometabolic health: A systematic review and meta-analysis of intervention studies. *British Journal of Sports Medicine*, *51*(6), 494-503. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2015-095841>

- Batra, A., Heimesaat, M. M., Bereswill, S., Fischer, A., Glauben, R., Kunkel, D., Scheffold, A., Erben, U., Kühl, A., Loddenkemper, C., Lehr, H.-A., Schumann, M., Schulzke, J.-D., Zeitz, M., & Siegmund, B. (2012). Mesenteric fat—Control site for bacterial translocation in colitis? *Mucosal Immunology*, *5*(5), 580-591. <https://doi.org/10.1038/mi.2012.33>
- Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2007). Inflammatory bowel disease : Clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet (London, England)*, *369*(9573), 1641-1657. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60751-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60751-X)
- Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2012). Crohn's disease. *Lancet (London, England)*, *380*(9853), 1590-1605. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60026-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60026-9)
- Beaud, D., Tailliez, P., & Anba-Mondoloni, J. (2005). Genetic characterization of the beta-glucuronidase enzyme from a human intestinal bacterium, *Ruminococcus gnavus*. *Microbiology (Reading, England)*, *151*(Pt 7), 2323-2330. <https://doi.org/10.1099/mic.0.27712-0>
- Begley, M., Gahan, C. G. M., & Hill, C. (2005). The interaction between bacteria and bile. *FEMS Microbiology Reviews*, *29*(4), 625-651. <https://doi.org/10.1016/j.femsre.2004.09.003>
- Berer, K., Gerdes, L. A., Cekanaviciute, E., Jia, X., Xiao, L., Xia, Z., Liu, C., Klotz, L., Stauffer, U., Baranzini, S. E., Kümpfel, T., Hohlfeld, R., Krishnamoorthy, G., & Wekerle, H. (2017). Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *114*(40), 10719-10724. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711233114>
- Berge, J., Hjelmestaeth, J., Hertel, J. K., Gjevestad, E., Småstuen, M. C., Johnson, L. K., Martins, C., Andersen, E., Helgerud, J., & Støren, Ø. (2021). Effect of Aerobic Exercise Intensity on Energy Expenditure and Weight Loss in Severe Obesity-A Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, *29*(2), 359-369. <https://doi.org/10.1002/oby.23078>
- Berge, Ramsvik, M. S., Bohov, P., Svardal, A., Nordrehaug, J. E., Rostrup, E., Bruheim, I., & Bjørndal, B. (2015). Krill oil reduces plasma triacylglycerol level and improves related lipoprotein particle concentration, fatty acid composition and redox status in healthy young adults—A pilot study. *Lipids in Health and Disease*, *14*, 163. <https://doi.org/10.1186/s12944-015-0162-7>
- Bergman, E. N. (1990). Energy contributions of volatile fatty acids from the gastrointestinal tract in various species. *Physiological Reviews*, *70*(2), 567-590. <https://doi.org/10.1152/physrev.1990.70.2.567>
- Bermon, S., Petriz, B., Kajéniené, A., Prestes, J., Castell, L., & Franco, O. L. (2015). The microbiota : An exercise immunology perspective. *Exercise Immunology Review*, *21*, 70-79.
- Bernalier-Donadille, A. (2010). [Fermentative metabolism by the human gut microbiota]. *Gastroenterologie Clinique Et Biologique*, *34 Suppl 1*, S16-22. [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(10\)70016-6](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(10)70016-6)
- Bernklev, T., Jahnsen, J., Lygren, I., Henriksen, M., Vatn, M., & Moum, B. (2005). Health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease measured with the short form-36 : Psychometric assessments and a comparison with general population norms. *Inflammatory Bowel Diseases*, *11*(10), 909-918. <https://doi.org/10.1097/01.mib.0000179467.01748.99>
- Bertholdt, L., Gudiksen, A., Stankiewicz, T., Villesen, I., Tybirk, J., van Hall, G., Bangsbo, J., Plomgaard, P., & Pilegaard, H. (2018). Impact of training state on fasting-induced regulation of adipose tissue metabolism in humans. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *124*(3), 729-740. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00664.2017>
- Bertrand, C., Pignalosa, A., Wanecq, E., Rancoule, C., Batut, A., Deleruyelle, S., Lionetti, L., Valet, P., & Castan-Laurell, I. (2013). Effects of dietary eicosapentaenoic acid (EPA) supplementation in high-fat fed mice on lipid metabolism and apelin/APJ system in skeletal muscle. *PloS One*, *8*(11), e78874. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078874>
- Besten, G. den, Bleeker, A., Gerding, A., Eunen, K. van, Havinga, R., Dijk, T. H. van, Oosterveer, M. H., Jonker, J. W., Groen, A. K., Reijngoud, D.-J., & Bakker, B. M. (2015). Short-Chain Fatty Acids Protect Against High-Fat Diet-Induced Obesity via a PPAR γ -Dependent Switch From Lipogenesis to Fat Oxidation. *Diabetes*, *64*(7), 2398-2408. <https://doi.org/10.2337/db14-1213>
- Bidu, C., Escoula, Q., Bellenger, S., Spor, A., Galan, M., Geissler, A., Bouchot, A., Dardevet, D., Morio, B., Cani, P. D., Lagrost, L., Narce, M., & Bellenger, J. (2018). The Transplantation of ω 3 PUFA-Altered Gut Microbiota of

- fat-1 Mice to Wild-Type Littermates Prevents Obesity and Associated Metabolic Disorders. *Diabetes*, 67(8), 1512-1523. <https://doi.org/10.2337/db17-1488>
- Bilski, J., Brzozowski, B., Mazur-Bialy, A., Sliwowski, Z., & Brzozowski, T. (2014). The role of physical exercise in inflammatory bowel disease. *BioMed Research International*, 2014, 429031. <https://doi.org/10.1155/2014/429031>
- Bilski, J., Mazur-Bialy, A. I., Brzozowski, B., Magierowski, M., Jasnos, K., Krzysiek-Maczka, G., Urbanczyk, K., Ptak-Belowska, A., Zwolinska-Wcislo, M., Mach, T., & Brzozowski, T. (2015). Moderate exercise training attenuates the severity of experimental rodent colitis : The importance of crosstalk between adipose tissue and skeletal muscles. *Mediators of Inflammation*, 2015, 605071. <https://doi.org/10.1155/2015/605071>
- Bilski, J., Mazur-Bialy, A., Wojcik, D., Surmiak, M., Magierowski, M., Sliwowski, Z., Pajdo, R., Kwiecien, S., Danielak, A., Ptak-Belowska, A., & Brzozowski, T. (2019). Role of Obesity, Mesenteric Adipose Tissue, and Adipokines in Inflammatory Bowel Diseases. *Biomolecules*, 9(12). <https://doi.org/10.3390/biom9120780>
- Biscetti, F., Nardella, E., Cecchini, A. L., Flex, A., & Landolfi, R. (2020). Biomarkers of vascular disease in diabetes : The adipose-immune system cross talk. *Internal and Emergency Medicine*, 15(3), 381-393. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02270-6>
- Biswas, Petnicki-Ocwieja, T., & Kobayashi, K. S. (2012). Nod2 : A key regulator linking microbiota to intestinal mucosal immunity. *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*, 90(1), 15-24. <https://doi.org/10.1007/s00109-011-0802-y>
- Biswas, S. K. (2016). Does the Interdependence between Oxidative Stress and Inflammation Explain the Antioxidant Paradox? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 5698931. <https://doi.org/10.1155/2016/5698931>
- Bjursell, M., Xu, X., Admyre, T., Böttcher, G., Lundin, S., Nilsson, R., Stone, V. M., Morgan, N. G., Lam, Y. Y., Storlien, L. H., Lindén, D., Smith, D. M., Bohlooly-Y, M., & Oscarsson, J. (2014). The Beneficial Effects of n-3 Polyunsaturated Fatty Acids on Diet Induced Obesity and Impaired Glucose Control Do Not Require Gpr120. *PLOS ONE*, 9(12), e114942. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114942>
- Blachier, F., Mariotti, F., Huneau, J. F., & Tomé, D. (2007). Effects of amino acid-derived luminal metabolites on the colonic epithelium and physiopathological consequences. *Amino Acids*, 33(4), 547-562. <https://doi.org/10.1007/s00726-006-0477-9>
- Blasco-Baque, V., Garidou, L., Pomié, C., Escoula, Q., Loubieres, P., Le Gall-David, S., Lemaitre, M., Nicolas, S., Klopp, P., Waget, A., Azalbert, V., Colom, A., Bonnaure-Mallet, M., Kemoun, P., Serino, M., & Burcelin, R. (2017). Periodontitis induced by Porphyromonas gingivalis drives periodontal microbiota dysbiosis and insulin resistance via an impaired adaptive immune response. *Gut*, 66(5), 872-885. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309897>
- Bloomer, R. J., Larson, D. E., Fisher-Wellman, K. H., Galpin, A. J., & Schilling, B. K. (2009). Effect of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acid on resting and exercise-induced inflammatory and oxidative stress biomarkers : A randomized, placebo controlled, cross-over study. *Lipids in Health and Disease*, 8, 36. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-8-36>
- Blüher, M. (2020). Metabolically Healthy Obesity. *Endocrine Reviews*, 41(3). <https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa004>
- Blüher, M., Engeli, S., Klötting, N., Berndt, J., Fasshauer, M., Bátkai, S., Pacher, P., Schön, M. R., Jordan, J., & Stumvoll, M. (2006). Dysregulation of the peripheral and adipose tissue endocannabinoid system in human abdominal obesity. *Diabetes*, 55(11), 3053-3060. <https://doi.org/10.2337/db06-0812>
- Blundell, J. E., Gibbons, C., Caudwell, P., Finlayson, G., & Hopkins, M. (2015). Appetite control and energy balance : Impact of exercise. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 16 Suppl 1, 67-76. <https://doi.org/10.1111/obr.12257>
- Bolinder, J., Kager, L., Ostman, J., & Arner, P. (1983). Differences at the receptor and postreceptor levels between human omental and subcutaneous adipose tissue in the action of insulin on lipolysis. *Diabetes*, 32(2), 117-123. <https://doi.org/10.2337/diab.32.2.117>

- Børsheim, E., & Bahr, R. (2003). Effect of exercise intensity, duration and mode on post-exercise oxygen consumption. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 33(14), 1037-1060. <https://doi.org/10.2165/00007256-200333140-00002>
- Borthakur, A., Priyamvada, S., Kumar, A., Natarajan, A. A., Gill, R. K., Alrefai, W. A., & Dudeja, P. K. (2012). A novel nutrient sensing mechanism underlies substrate-induced regulation of monocarboxylate transporter-1. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 303(10), G1126-G1133. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00308.2012>
- Bosco, N., Brahmabhatt, V., Oliveira, M., Martin, F.-P., Lichti, P., Raymond, F., Mansourian, R., Metairon, S., Pace-Asciak, C., Bastic Schmid, V., Rezzi, S., Haller, D., & Benyacoub, J. (2013). Effects of increase in fish oil intake on intestinal eicosanoids and inflammation in a mouse model of colitis. *Lipids in Health and Disease*, 12(1), 81. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-12-81>
- Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., Rasbach, K. A., Boström, E. A., Choi, J. H., Long, J. Z., Kajimura, S., Zingaretti, M. C., Vind, B. F., Tu, H., Cinti, S., Højlund, K., Gygi, S. P., & Spiegelman, B. M. (2012). A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481(7382), 463-468. <https://doi.org/10.1038/nature10777>
- Bottoms, L., Leighton, D., Carpenter, R., Anderson, S., Langmead, L., Ramage, J., Faulkner, J., Coleman, E., Fairhurst, C., Seed, M., & Tew, G. (2019). Affective and enjoyment responses to 12 weeks of high intensity interval training and moderate continuous training in adults with Crohn's disease. *PLoS One*, 14(9), e0222060. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222060>
- Boudeau, J., Barnich, N., & Darfeuille-Michaud, A. (2001). Type 1 pili-mediated adherence of Escherichia coli strain LF82 isolated from Crohn's disease is involved in bacterial invasion of intestinal epithelial cells. *Molecular Microbiology*, 39(5), 1272-1284. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2001.02315.x>
- Boulouvar, S., Michelet, X., Duquette, D., Alvarez, D., Hogan, A. E., Dold, C., O'Connor, D., Stutte, S., Tavakkoli, A., Winters, D., Exley, M. A., O'Shea, D., Brenner, M. B., von Andrian, U., & Lynch, L. (2017). Adipose Type One Innate Lymphoid Cells Regulate Macrophage Homeostasis through Targeted Cytotoxicity. *Immunity*, 46(2), 273-286. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.01.008>
- Boutagy, N. E., McMillan, R. P., Frisard, M. I., & Hulver, M. W. (2016). Metabolic endotoxemia with obesity : Is it real and is it relevant? *Biochimie*, 124, 11-20. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.06.020>
- Boutcher, S. H. (2011). High-intensity intermittent exercise and fat loss. *Journal of Obesity*, 2011, 868305. <https://doi.org/10.1155/2011/868305>
- Boyd, J. C., Simpson, C. A., Jung, M. E., & Gurd, B. J. (2013). Reducing the intensity and volume of interval training diminishes cardiovascular adaptation but not mitochondrial biogenesis in overweight/obese men. *PLoS One*, 8(7), e68091. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068091>
- Braun, K., Oeckl, J., Westermeier, J., Li, Y., & Klingenspor, M. (2018). Non-adrenergic control of lipolysis and thermogenesis in adipose tissues. *The Journal of Experimental Biology*, 221(Pt Suppl 1), jeb165381. <https://doi.org/10.1242/jeb.165381>
- Bredella, M. A. (2017). Sex Differences in Body Composition. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1043, 9-27. https://doi.org/10.1007/978-3-319-70178-3_2
- Bressa, C., Bailén-Andrino, M., Pérez-Santiago, J., González-Soltero, R., Pérez, M., Montalvo-Lominchar, M. G., Maté-Muñoz, J. L., Domínguez, R., Moreno, D., & Larrosa, M. (2017). Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. *PLoS One*, 12(2), e0171352. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171352>
- Brewster, R., Tamburini, F. B., Asiimwe, E., Oduaran, O., Hazelhurst, S., & Bhatt, A. S. (2019). Surveying Gut Microbiome Research in Africans : Toward Improved Diversity and Representation. *Trends in Microbiology*, 27(10), 824-835. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.05.006>
- Brignardello, J., Morales, P., Diaz, E., Romero, J., Brunser, O., & Gotteland, M. (2010). Pilot study : Alterations of intestinal microbiota in obese humans are not associated with colonic inflammation or disturbances of barrier function. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 32(11-12), 1307-1314. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04475.x>

- Brolinson, P. G., & Elliott, D. (2007). Exercise and the immune system. *Clinics in Sports Medicine*, 26(3), 311-319. <https://doi.org/10.1016/j.csm.2007.04.011>
- Brooks, G. A., & Mercier, J. (1994). Balance of carbohydrate and lipid utilization during exercise: The « crossover » concept. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 76(6), 2253-2261. <https://doi.org/10.1152/jap.1994.76.6.2253>
- Brossard, N., Croset, M., Lecerf, J., Pachiaudi, C., Normand, S., Chirouze, V., Macovschi, O., Riou, J. P., Tayot, J. L., & Lagarde, M. (1996). Metabolic fate of an oral tracer dose of [13C]docosahexaenoic acid triglycerides in the rat. *The American Journal of Physiology*, 270(4 Pt 2), R846-854. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1996.270.4.R846>
- Brown, Goldsworthy, S. M., Barnes, A. A., Eilert, M. M., Tcheang, L., Daniels, D., Muir, A. I., Wigglesworth, M. J., Kinghorn, I., Fraser, N. J., Pike, N. B., Strum, J. C., Steplewski, K. M., Murdock, P. R., Holder, J. C., Marshall, F. H., Szekeres, P. G., Wilson, S., Ignar, D. M., ... Dowell, S. J. (2003). The Orphan G Protein-coupled Receptors GPR41 and GPR43 Are Activated by Propionate and Other Short Chain Carboxylic Acids*. *Journal of Biological Chemistry*, 278(13), 11312-11319. <https://doi.org/10.1074/jbc.M211609200>
- Brown, Sadarangani, M., & Finlay, B. B. (2013). The role of the immune system in governing host-microbe interactions in the intestine. *Nature Immunology*, 14(7), 660-667. <https://doi.org/10.1038/ni.2611>
- Brownlee, M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414(6865), 813-820. <https://doi.org/10.1038/414813a>
- Brun, J. F., Malatesta, D., & Sartorio, A. (2012). Maximal lipid oxidation during exercise: A target for individualizing endurance training in obesity and diabetes? *Journal of Endocrinological Investigation*, 35(7), 686-691. <https://doi.org/10.3275/8466>
- Buchheit, M., & Laursen, P. B. (2013). High-intensity interval training, solutions to the programming puzzle. Part II: Anaerobic energy, neuromuscular load and practical applications. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 43(10), 927-954. <https://doi.org/10.1007/s40279-013-0066-5>
- Buckinx, F., Marcangeli, V., Pinheiro Carvalho, L., Dulac, M., Hajj Boutros, G., Gouspillou, G., Gaudreau, P., Morais, J., Noirez, P., & Aubertin-Leheudre, M. (2019). Initial Dietary Protein Intake Influence Muscle Function Adaptations in Older Men and Women Following High-Intensity Interval Training Combined with Citrulline. *Nutrients*, 11(7), E1685. <https://doi.org/10.3390/nu11071685>
- Buechler, C., Feder, S., Haberl, E. M., & Aslanidis, C. (2019). Chemerin Isoforms and Activity in Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(5). <https://doi.org/10.3390/ijms20051128>
- Buisson, A., Bringer, M.-A., Barnich, N., & Vazeille, E. (2016). Macrophages Versus Escherichia coli: A Decisive Fight in Crohn's Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(12), 2943-2955. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000946>
- Burdge, G. C., & Calder, P. C. (2005). Conversion of alpha-linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reproduction, Nutrition, Development*, 45(5), 581-597. <https://doi.org/10.1051/rnd:2005047>
- Burdge, G. C., & Wootton, S. A. (2002). Conversion of alpha-linolenic acid to eicosapentaenoic, docosapentaenoic and docosahexaenoic acids in young women. *The British Journal of Nutrition*, 88(4), 411-420. <https://doi.org/10.1079/BJN2002689>
- Burhans, M. S., Hagman, D. K., Kuzma, J. N., Schmidt, K. A., & Kratz, M. (2018). Contribution of Adipose Tissue Inflammation to the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. *Comprehensive Physiology*, 9(1), 1-58. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170040>
- Burrello, C., Giuffrè, M. R., Macandog, A. D., Diaz-Basabe, A., Cribiù, F. M., Lopez, G., Borgo, F., Nezi, L., Caprioli, F., Vecchi, M., & Facciotti, F. (2019). Fecal Microbiota Transplantation Controls Murine Chronic Intestinal Inflammation by Modulating Immune Cell Functions and Gut Microbiota Composition. *Cells*, 8(6), 517. <https://doi.org/10.3390/cells8060517>
- Byrne, C. S., Chambers, E. S., Preston, T., Tedford, C., Brignardello, J., Garcia-Perez, I., Holmes, E., Wallis, G. A., Morrison, D. J., & Frost, G. S. (2019). Effects of Inulin Propionate Ester Incorporated into Palatable Food Products on Appetite and Resting Energy Expenditure: A Randomised Crossover Study. *Nutrients*, 11(4). <https://doi.org/10.3390/nu11040861>

- Caballero-Franco, C., Keller, K., De Simone, C., & Chadee, K. (2007). The VSL#3 probiotic formula induces mucin gene expression and secretion in colonic epithelial cells. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, 292(1), G315-322. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00265.2006>
- Caesar, R., Tremaroli, V., Kovatcheva-Datchary, P., Cani, P. D., & Bäckhed, F. (2015). Crosstalk between Gut Microbiota and Dietary Lipids Aggravates WAT Inflammation through TLR Signaling. *Cell Metabolism*, 22(4), 658-668. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.07.026>
- Cai, H., & Harrison, D. G. (2000). Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases : The role of oxidant stress. *Circulation Research*, 87(10), 840-844. <https://doi.org/10.1161/01.res.87.10.840>
- Calder, P. C. (2012). Mechanisms of action of (n-3) fatty acids. *The Journal of Nutrition*, 142(3), 592S-599S. <https://doi.org/10.3945/jn.111.155259>
- Calder, P. C. (2013). Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes : Nutrition or pharmacology? *British Journal of Clinical Pharmacology*, 75(3), 645-662. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2012.04374.x>
- Calder, P. C. (2015a). Marine omega-3 fatty acids and inflammatory processes : Effects, mechanisms and clinical relevance. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1851(4), 469-484. <https://doi.org/10.1016/j.bbailip.2014.08.010>
- Calder, P. C. (2015b). Functional Roles of Fatty Acids and Their Effects on Human Health. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 39(1 Suppl), 18S-32S. <https://doi.org/10.1177/0148607115595980>
- Calder, P. C. (2017). Omega-3 fatty acids and inflammatory processes : From molecules to man. *Biochemical Society Transactions*, 45(5), 1105-1115. <https://doi.org/10.1042/BST20160474>
- Calder, P. C. (2020). Eicosanoids. *Essays in Biochemistry*, 64(3), 423-441. <https://doi.org/10.1042/EBC20190083>
- Campbell, & Wisniewski, P. J. (2017). Exercise is a Novel Promoter of Intestinal Health and Microbial Diversity. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, 45(1), 41-47. <https://doi.org/10.1249/JES.0000000000000096>
- Campos-Rodríguez, R., Godínez-Victoria, M., Arciniega-Martínez, I. M., Reséndiz-Albor, A. A., Reyna-Garfias, H., Cruz-Hernández, T. R., & Drago-Serrano, M. E. (2016). Protective Effect of Moderate Exercise for BALB/c Mice with Salmonella Typhimurium Infection. *International Journal of Sports Medicine*, 37(1), 63-70. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1559697>
- Cani, Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., Neyrinck, A. M., Fava, F., Tuohy, K. M., Chabo, C., Waget, A., Delmée, E., Cousin, B., Sulpice, T., Chamontin, B., Ferrières, J., Tanti, J.-F., Gibson, G. R., Casteilla, L., ... Burcelin, R. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 56(7), 1761-1772. <https://doi.org/10.2337/db06-1491>
- Cani, Bibiloni, R., Knauf, C., Waget, A., Neyrinck, A. M., Delzenne, N. M., & Burcelin, R. (2008). Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*, 57(6), 1470-1481. <https://doi.org/10.2337/db07-1403>
- Cani, Delzenne, N. M., Amar, J., & Burcelin, R. (2008). Role of gut microflora in the development of obesity and insulin resistance following high-fat diet feeding. *Pathologie-Biologie*, 56(5), 305-309. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2007.09.008>
- Cani, P. D. (2018). Human gut microbiome: Hopes, threats and promises. *Gut*, 67(9), 1716-1725. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316723>
- Cani, P. D., & de Vos, W. M. (2017). Next-Generation Beneficial Microbes : The Case of Akkermansia muciniphila. *Frontiers in Microbiology*, 8, 1765. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01765>
- Caplan, M. S., Russell, T., Xiao, Y., Amer, M., Kaup, S., & Jilling, T. (2001). Effect of polyunsaturated fatty acid (PUFA) supplementation on intestinal inflammation and necrotizing enterocolitis (NEC) in a neonatal rat model. *Pediatric Research*, 49(5), 647-652. <https://doi.org/10.1203/00006450-200105000-00007>
- Carbajo-Pescador, S., Porras, D., García-Mediavilla, M. V., Martínez-Flórez, S., Juárez-Fernández, M., Cuevas, M. J., Mauriz, J. L., González-Gallego, J., Nistal, E., & Sánchez-Campos, S. (2019). Beneficial effects of exercise on gut microbiota functionality and barrier integrity, and gut-liver crosstalk in an in vivo model of early obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Disease Models & Mechanisms*, 12(5), dmm039206. <https://doi.org/10.1242/dmm.039206>

- Cario, E., & Podolsky, D. K. (2000). Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease. *Infection and Immunity*, 68(12), 7010-7017. <https://doi.org/10.1128/iai.68.12.7010-7017.2000>
- Cario, E., & Podolsky, D. K. (2005). Intestinal epithelial TOLLerance versus inTOLLerance of commensals. *Molecular Immunology*, 42(8), 887-893. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2004.12.002>
- Caruso, R., Warner, N., Inohara, N., & Núñez, G. (2014). NOD1 and NOD2: Signaling, host defense, and inflammatory disease. *Immunity*, 41(6), 898-908. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.12.010>
- Carvalho, F. A., Aitken, J. D., Vijay-Kumar, M., & Gewirtz, A. T. (2012). Toll-like receptor-gut microbiota interactions: Perturb at your own risk! *Annual Review of Physiology*, 74, 177-198. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020911-153330>
- Carvalho, F. A., Barnich, N., Sauvanet, P., Darcha, C., Gelot, A., & Darfeuille-Michaud, A. (2008). Crohn's disease-associated Escherichia coli LF82 aggravates colitis in injured mouse colon via signaling by flagellin. *Inflammatory Bowel Diseases*, 14(8), 1051-1060. <https://doi.org/10.1002/ibd.20423>
- Carvalho, F. A., Barnich, N., Sivignon, A., Darcha, C., Chan, C. H. F., Stanners, C. P., & Darfeuille-Michaud, A. (2009). Crohn's disease adherent-invasive Escherichia coli colonize and induce strong gut inflammation in transgenic mice expressing human CEACAM. *The Journal of Experimental Medicine*, 206(10), 2179-2189. <https://doi.org/10.1084/jem.20090741>
- Cassidy, S., Thoma, C., Houghton, D., & Trenell, M. I. (2017). High-intensity interval training: A review of its impact on glucose control and cardiometabolic health. *Diabetologia*, 60(1), 7-23. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4106-1>
- Castoldi, A., Naffah de Souza, C., Câmara, N. O. S., & Moraes-Vieira, P. M. (2015). The Macrophage Switch in Obesity Development. *Frontiers in Immunology*, 6, 637. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00637>
- Catrysse, L., & van Loo, G. (2018). Adipose tissue macrophages and their polarization in health and obesity. *Cellular Immunology*, 330, 114-119. <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2018.03.001>
- Ceniccola, G. D., Castro, M. G., Piovacari, S. M. F., Horie, L. M., Corrêa, F. G., Barrere, A. P. N., & Toledo, D. O. (2019). Current technologies in body composition assessment: Advantages and disadvantages. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 62, 25-31. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.11.028>
- Cerdá, B., Pérez, M., Pérez-Santiago, J. D., Tornero-Aguilera, J. F., González-Soltero, R., & Larrosa, M. (2016). Gut Microbiota Modification: Another Piece in the Puzzle of the Benefits of Physical Exercise in Health? *Frontiers in Physiology*, 7, 51. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00051>
- Chambers, E. S., Byrne, C. S., Morrison, D. J., Murphy, K. G., Preston, T., Tedford, C., Garcia-Perez, I., Fountana, S., Serrano-Contreras, J. I., Holmes, E., Reynolds, C. J., Roberts, J. F., Boyton, R. J., Altmann, D. M., McDonald, J. A. K., Marchesi, J. R., Akbar, A. N., Riddell, N. E., Wallis, G. A., & Frost, G. S. (2019). Dietary supplementation with inulin-propionate ester or inulin improves insulin sensitivity in adults with overweight and obesity with distinct effects on the gut microbiota, plasma metabolome and systemic inflammatory responses: A randomised cross-over trial. *Gut*, 68(8), 1430-1438. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318424>
- Chambers, E. S., Morrison, D. J., & Frost, G. (2015). Control of appetite and energy intake by SCFA: What are the potential underlying mechanisms? *Proceedings of the Nutrition Society*, 74(3), 328-336. <https://doi.org/10.1017/S0029665114001657>
- Chambers, E. S., Viardot, A., Psichas, A., Morrison, D. J., Murphy, K. G., Zac-Varghese, S. E. K., MacDougall, K., Preston, T., Tedford, C., Finlayson, G. S., Blundell, J. E., Bell, J. D., Thomas, E. L., Mt-Isa, S., Ashby, D., Gibson, G. R., Kolida, S., Dhillo, W. S., Bloom, S. R., ... Frost, G. (2015). Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut*, 64(11), 1744-1754. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307913>
- Chang, Y.-H., Yang, H.-Y., & Shun, S.-C. (2021). Effect of exercise intervention dosage on reducing visceral adipose tissue: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Obesity (2005)*, 45(5), 982-997. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00767-9>
- Charpentier, C., Chan, R., Salameh, E., Mbodji, K., Ueno, A., Coëffier, M., Guérin, C., Ghosh, S., Savoye, G., & Marion-Letellier, R. (2018). Dietary n-3 PUFA May Attenuate Experimental Colitis. *Mediators of Inflammation*, 2018, 8430614. <https://doi.org/10.1155/2018/8430614>

- Charrier, C., Duncan, G. J., Reid, M. D., Rucklidge, G. J., Henderson, D., Young, P., Russell, V. J., Aminov, R. I., Flint, H. J., & Louis, P. (2006). A novel class of CoA-transferase involved in short-chain fatty acid metabolism in butyrate-producing human colonic bacteria. *Microbiology (Reading, England)*, *152*(Pt 1), 179-185. <https://doi.org/10.1099/mic.0.28412-0>
- Chassaing, B., & Darfeuille-Michaud, A. (2011). [The interaction of Crohn's disease-associated *Escherichia coli* to Peyer's patches of the intestinal mucosa involves long polar fimbriae]. *Medecine Sciences: M/S*, *27*(6-7), 572-573. <https://doi.org/10.1051/medsci/2011276003>
- Chassaing, B., Etienne-Mesmin, L., Bonnet, R., & Darfeuille-Michaud, A. (2013). Bile salts induce long polar fimbriae expression favouring Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli* interaction with Peyer's patches. *Environmental Microbiology*, *15*(2), 355-371. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2012.02824.x>
- Chassaing, B., Ley, R. E., & Gewirtz, A. T. (2014). Intestinal epithelial cell toll-like receptor 5 regulates the intestinal microbiota to prevent low-grade inflammation and metabolic syndrome in mice. *Gastroenterology*, *147*(6), 1363-1377.e17. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.08.033>
- Chassaing, B., Srinivasan, G., Delgado, M. A., Young, A. N., Gewirtz, A. T., & Vijay-Kumar, M. (2012). Fecal lipocalin 2, a sensitive and broadly dynamic non-invasive biomarker for intestinal inflammation. *PloS One*, *7*(9), e44328. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044328>
- Chassard, C., Scott, K. P., Marquet, P., Martin, J. C., Del'homme, C., Dapoigny, M., Flint, H. J., & Bernalier-Donadille, A. (2008). Assessment of metabolic diversity within the intestinal microbiota from healthy humans using combined molecular and cultural approaches. *FEMS Microbiology Ecology*, *66*(3), 496-504. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2008.00595.x>
- Chavanelle, V., Boisseau, N., Otero, Y. F., Combaret, L., Dardevet, D., Montaurier, C., Delcros, G., Peltier, S. L., & Sirvent, P. (2017). Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on glycaemic control and skeletal muscle mitochondrial function in db/db mice. *Scientific Reports*, *7*(1), 204. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00276-8>
- Chen, C.-Y., Su, C.-W., & Kang, J. X. (2020). Endogenous Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids Reduce the Number and Differentiation of White Adipocyte Progenitors in Mice. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, *28*(2), 235-240. <https://doi.org/10.1002/oby.22626>
- Chen, J., Zhu, Y., Zhang, W., Peng, X., Zhou, J., Li, F., Han, B., Liu, X., Ou, Y., & Yu, X. (2018). Delphinidin induced protective autophagy via mTOR pathway suppression and AMPK pathway activation in HER-2 positive breast cancer cells. *BMC Cancer*, *18*, 342. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4231-y>
- Chervy, M., Barnich, N., & Denizot, J. (2020). Adherent-Invasive *E. coli*: Update on the Lifestyle of a Troublemaker in Crohn's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, *21*(10). <https://doi.org/10.3390/ijms21103734>
- Chiang, & Ferrell, J. M. (2020). Bile acid receptors FXR and TGR5 signaling in fatty liver diseases and therapy. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, *318*(3), G554-G573. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00223.2019>
- Chiang, & Serhan, C. N. (2017). Structural elucidation and physiologic functions of specialized pro-resolving mediators and their receptors. *Molecular Aspects of Medicine*, *58*, 114-129. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.03.005>
- Chien, Y.-W., Peng, H.-C., Chen, Y.-L., Pai, M.-H., Wang, H.-Y., Chuang, H.-L., & Yang, S.-C. (2017). Different Dietary Proportions of Fish Oil Regulate Inflammatory Factors but Do Not Change Intestinal Tight Junction ZO-1 Expression in Ethanol-Fed Rats. *Mediators of Inflammation*, *2017*, e5801768. <https://doi.org/10.1155/2017/5801768>
- Chimerel, C., Emery, E., Summers, D. K., Keyser, U., Gribble, F. M., & Reimann, F. (2014). Bacterial metabolite indole modulates incretin secretion from intestinal enteroendocrine L cells. *Cell Reports*, *9*(4), 1202-1208. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.10.032>
- Cho, I., & Blaser, M. J. (2012). The human microbiome : At the interface of health and disease. *Nature Reviews. Genetics*, *13*(4), 260-270. <https://doi.org/10.1038/nrg3182>

- Cho, J., Kim, D., & Kang, H. (2020). Exercise Preconditioning Attenuates the Response to Experimental Colitis and Modifies Composition of Gut Microbiota in Wild-Type Mice. *Life (Basel, Switzerland)*, *10*(9), E200. <https://doi.org/10.3390/life10090200>
- Choi, J. J., Eum, S. Y., Rampersaud, E., Daunert, S., Abreu, M. T., & Toborek, M. (2013). Exercise attenuates PCB-induced changes in the mouse gut microbiome. *Environmental Health Perspectives*, *121*(6), 725-730. <https://doi.org/10.1289/ehp.1306534>
- Chouchani, E. T., & Kajimura, S. (2019). Metabolic adaptation and maladaptation in adipose tissue. *Nature Metabolism*, *1*(2), 189-200. <https://doi.org/10.1038/s42255-018-0021-8>
- Chouchani, E. T., Kazak, L., & Spiegelman, B. M. (2019). New Advances in Adaptive Thermogenesis : UCP1 and Beyond. *Cell Metabolism*, *29*(1), 27-37. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.11.002>
- Cinti, S., Mitchell, G., Barbatelli, G., Murano, I., Ceresi, E., Faloia, E., Wang, S., Fortier, M., Greenberg, A. S., & Obin, M. S. (2005). Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *Journal of Lipid Research*, *46*(11), 2347-2355. <https://doi.org/10.1194/jlr.M500294-JLR200>
- Claesson, M. J., Jeffery, I. B., Conde, S., Power, S. E., O'Connor, E. M., Cusack, S., Harris, H. M. B., Coakley, M., Lakshminarayanan, B., O'Sullivan, O., Fitzgerald, G. F., Deane, J., O'Connor, M., Harnedy, N., O'Connor, K., O'Mahony, D., van Sinderen, D., Wallace, M., Brennan, L., ... O'Toole, P. W. (2012). Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*, *488*(7410), 178-184. <https://doi.org/10.1038/nature11319>
- Clària, J., Dalli, J., Yacoubian, S., Gao, F., & Serhan, C. N. (2012). Resolvin D1 and resolvin D2 govern local inflammatory tone in obese fat. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, *189*(5), 2597-2605. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1201272>
- Clària, J., López-Vicario, C., Rius, B., & Titos, E. (2017). Pro-resolving actions of SPM in adipose tissue biology. *Molecular Aspects of Medicine*, *58*, 83-92. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.03.004>
- Clària, J., Nguyen, B. T., Madenci, A. L., Ozaki, C. K., & Serhan, C. N. (2013). Diversity of lipid mediators in human adipose tissue depots. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, *304*(12), C1141-1149. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00351.2012>
- Clark, J. E. (2015). Diet, exercise or diet with exercise : Comparing the effectiveness of treatment options for weight-loss and changes in fitness for adults (18-65 years old) who are overfat, or obese; systematic review and meta-analysis. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, *14*, 31. <https://doi.org/10.1186/s40200-015-0154-1>
- Clarke, S. F., Murphy, E. F., O'Sullivan, O., Lucey, A. J., Humphreys, M., Hogan, A., Hayes, P., O'Reilly, M., Jeffery, I. B., Wood-Martin, R., Kerins, D. M., Quigley, E., Ross, R. P., O'Toole, P. W., Molloy, M. G., Falvey, E., Shanahan, F., & Cotter, P. D. (2014). Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*, *63*(12), 1913-1920. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306541>
- Claus, S. P. (2019). The Strange Case of Prevotella copri : Dr. Jekyll or Mr. Hyde? *Cell Host & Microbe*, *26*(5), 577-578. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.10.020>
- Clavel, T., Borrmann, D., Braune, A., Doré, J., & Blaut, M. (2006). Occurrence and activity of human intestinal bacteria involved in the conversion of dietary lignans. *Anaerobe*, *12*(3), 140-147. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2005.11.002>
- Clavel, T., Henderson, G., Alpert, C.-A., Philippe, C., Rigottier-Gois, L., Doré, J., & Blaut, M. (2005). Intestinal bacterial communities that produce active estrogen-like compounds enterodiol and enterolactone in humans. *Applied and Environmental Microbiology*, *71*(10), 6077-6085. <https://doi.org/10.1128/AEM.71.10.6077-6085.2005>
- Clavel, T., Henderson, G., Engst, W., Doré, J., & Blaut, M. (2006). Phylogeny of human intestinal bacteria that activate the dietary lignan secoisolariciresinol diglucoside. *FEMS Microbiology Ecology*, *55*(3), 471-478. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2005.00057.x>
- Clavel, T., Lippman, R., Gavini, F., Doré, J., & Blaut, M. (2007). Clostridium saccharogumia sp. Nov. And Lactonifactor longoviformis gen. Nov., sp. Nov., two novel human faecal bacteria involved in the conversion of the dietary phytoestrogen secoisolariciresinol diglucoside. *Systematic and Applied Microbiology*, *30*(1), 16-26. <https://doi.org/10.1016/j.syapm.2006.02.003>

- Coffey, J. C., & O'Leary, D. P. (2016). The mesentery : Structure, function, and role in disease. *The Lancet. Gastroenterology & Hepatology*, *1*(3), 238-247. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30026-7](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30026-7)
- Colberg, S. R., Sigal, R. J., Yardley, J. E., Riddell, M. C., Dunstan, D. W., Dempsey, P. C., Horton, E. S., Castorino, K., & Tate, D. F. (2016). Physical Activity/Exercise and Diabetes : A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, *39*(11), 2065-2079. <https://doi.org/10.2337/dc16-1728>
- Connelly, T. M., Juza, R. M., Sangster, W., Sehgal, R., Tappouni, R. F., & Messaris, E. (2014). Volumetric fat ratio and not body mass index is predictive of ileocelectomy outcomes in Crohn's disease patients. *Digestive Surgery*, *31*(3), 219-224. <https://doi.org/10.1159/000365359>
- Cook, M. D., Martin, S. A., Williams, C., Whitlock, K., Wallig, M. A., Pence, B. D., & Woods, J. A. (2013). Forced treadmill exercise training exacerbates inflammation and causes mortality while voluntary wheel training is protective in a mouse model of colitis. *Brain, Behavior, and Immunity*, *33*, 46-56. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.05.005>
- Cook, & Sellin. (1998). Review article : Short chain fatty acids in health and disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *12*(6), 499-507. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.1998.00337.x>
- Cornier, M.-A., Després, J.-P., Davis, N., Grossniklaus, D. A., Klein, S., Lamarche, B., Lopez-Jimenez, F., Rao, G., St-Onge, M.-P., Towfighi, A., Poirier, P., American Heart Association Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, Council on Cardiovascular Disease in the Young, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, & Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, and Stroke Council. (2011). Assessing adiposity : A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, *124*(18), 1996-2019. <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e318233bc6a>
- Corsini, E., Dell'Agli, M., Facchi, A., De Fabiani, E., Lucchi, L., Boraso, M. S., Marinovich, M., & Galli, C. L. (2010). Enterodiol and enterolactone modulate the immune response by acting on nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) signaling. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *58*(11), 6678-6684. <https://doi.org/10.1021/jf100471n>
- Cottin, S. C., Sanders, T. A., & Hall, W. L. (2011). The differential effects of EPA and DHA on cardiovascular risk factors. *The Proceedings of the Nutrition Society*, *70*(2), 215-231. <https://doi.org/10.1017/S0029665111000061>
- Crohn, B. B., Ginzburg, L., & Oppenheimer, G. D. (2000). Regional ileitis : A pathologic and clinical entity. 1932. *The Mount Sinai Journal of Medicine, New York*, *67*(3), 263-268.
- Cronin, O., Barton, W., Moran, C., Sheehan, D., Whiston, R., Nugent, H., McCarthy, Y., Molloy, C. B., O'Sullivan, O., Cotter, P. D., Molloy, M. G., & Shanahan, F. (2019). Moderate-intensity aerobic and resistance exercise is safe and favorably influences body composition in patients with quiescent Inflammatory Bowel Disease : A randomized controlled cross-over trial. *BMC Gastroenterology*, *19*(1), 29. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-0952-x>
- Crovesy, L., Ostrowski, M., Ferreira, D. M. T. P., Rosado, E. L., & Soares-Mota, M. (2017). Effect of Lactobacillus on body weight and body fat in overweight subjects : A systematic review of randomized controlled clinical trials. *International Journal of Obesity*, *41*(11), 1607-1614. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.161>
- Cypess, A. M., Lehman, S., Williams, G., Tal, I., Rodman, D., Goldfine, A. B., Kuo, F. C., Palmer, E. L., Tseng, Y.-H., Doria, A., Kolodny, G. M., & Kahn, C. R. (2009). Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *The New England Journal of Medicine*, *360*(15), 1509-1517. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810780>
- Daak, A. A., Elderderly, A. Y., Elbashir, L. M., Mariniello, K., Mills, J., Scarlett, G., Elbashir, M. I., & Ghebremeskel, K. (2015). Omega 3 (n-3) fatty acids down-regulate nuclear factor-kappa B (NF-κB) gene and blood cell adhesion molecule expression in patients with homozygous sickle cell disease. *Blood Cells, Molecules & Diseases*, *55*(1), 48-55. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2015.03.014>
- D'Acquisto, F., May, M. J., & Ghosh, S. (2002). Inhibition of nuclear factor kappa B (NF-B) : An emerging theme in anti-inflammatory therapies. *Molecular Interventions*, *2*(1), 22-35. <https://doi.org/10.1124/mi.2.1.22>
- Daenen, K., Andries, A., Mekahli, D., Van Schepdael, A., Jouret, F., & Bammens, B. (2019). Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, *34*(6), 975-991. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4005-4>

- Danforth, E. (2000). Failure of adipocyte differentiation causes type II diabetes mellitus? *Nature Genetics*, 26(1), 13. <https://doi.org/10.1038/79111>
- Darfeuille-Michaud, A., Boudeau, J., Bulois, P., Neut, C., Glasser, A.-L., Barnich, N., Bringer, M.-A., Swidsinski, A., Beaugerie, L., & Colombel, J.-F. (2004). High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 127(2), 412-421. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.04.061>
- Darfeuille-Michaud, A., Neut, C., Barnich, N., Lederman, E., Di Martino, P., Desreumaux, P., Gambiez, L., Joly, B., Cortot, A., & Colombel, J. F. (1998). Presence of adherent *Escherichia coli* strains in ileal mucosa of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*, 115(6), 1405-1413. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(98\)70019-8](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(98)70019-8)
- Day, E. A., Ford, R. J., & Steinberg, G. R. (2017). AMPK as a Therapeutic Target for Treating Metabolic Diseases. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 28(8), 545-560. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.05.004>
- De Hertogh, G., Aerssens, J., Geboes, K. P., & Geboes, K. (2008). Evidence for the involvement of infectious agents in the pathogenesis of Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology*, 14(6), 845-852. <https://doi.org/10.3748/wjg.14.845>
- De Nardi, A. T., Tolves, T., Lenzi, T. L., Signori, L. U., & Silva, A. M. V. da. (2018). High-intensity interval training versus continuous training on physiological and metabolic variables in prediabetes and type 2 diabetes : A meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 137, 149-159. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.12.017>
- De Preter, V., Arijs, I., Windey, K., Vanhove, W., Vermeire, S., Schuit, F., Rutgeerts, P., & Verbeke, K. (2012). Impaired butyrate oxidation in ulcerative colitis is due to decreased butyrate uptake and a defect in the oxidation pathway. *Inflammatory Bowel Diseases*, 18(6), 1127-1136. <https://doi.org/10.1002/ibd.21894>
- De Preter, V., Geboes, K. P., Bulteel, V., Vandermeulen, G., Suenart, P., Rutgeerts, P., & Verbeke, K. (2011). Kinetics of butyrate metabolism in the normal colon and in ulcerative colitis : The effects of substrate concentration and carnitine on the β -oxidation pathway. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 34(5), 526-532. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04757.x>
- De Schryver, A. M., Keulemans, Y. C., Peters, H. P., Akkermans, L. M., Smout, A. J., De Vries, W. R., & van Berge-Henegouwen, G. P. (2005). Effects of regular physical activity on defecation pattern in middle-aged patients complaining of chronic constipation. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 40(4), 422-429. <https://doi.org/10.1080/00365520510011641>
- De Vadder, F., Kovatcheva-Datchary, P., Goncalves, D., Vinera, J., Zitoun, C., Duchamp, A., Bäckhed, F., & Mithieux, G. (2014). Microbiota-generated metabolites promote metabolic benefits via gut-brain neural circuits. *Cell*, 156(1-2), 84-96. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.016>
- de Bus, I., Witkamp, R., Zuilhof, H., Albada, B., & Balvers, M. (2019). The role of n-3 PUFA-derived fatty acid derivatives and their oxygenated metabolites in the modulation of inflammation. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 144, 106351. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2019.106351>
- DeFilippis, E. M., Tabani, S., Warren, R. U., Christos, P. J., Bosworth, B. P., & Scherl, E. J. (2016). Exercise and Self-Reported Limitations in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Digestive Diseases and Sciences*, 61(1), 215-220. <https://doi.org/10.1007/s10620-015-3832-4>
- de Groot, R. H. M., Emmett, R., & Meyer, B. J. (2019). Non-dietary factors associated with n-3 long-chain PUFA levels in humans—A systematic literature review. *The British Journal of Nutrition*, 121(7), 793-808. <https://doi.org/10.1017/S0007114519000138>
- Deighton, K., Karra, E., Batterham, R. L., & Stensel, D. J. (2013). Appetite, energy intake, and PYY3-36 responses to energy-matched continuous exercise and submaximal high-intensity exercise. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition Et Metabolisme*, 38(9), 947-952. <https://doi.org/10.1139/apnm-2012-0484>
- de Koning, L., Merchant, A. T., Pogue, J., & Anand, S. S. (2007). Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events : Meta-regression analysis of prospective studies. *European Heart Journal*, 28(7), 850-856. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm026>
- Del-Río-Navarro, B. E., Miranda-Lora, A. L., Huang, F., Hall-Mondragon, M. S., & Leija-Martínez, J. J. (2019). Effect of supplementation with omega-3 fatty acids on hypertriglyceridemia in pediatric patients with obesity.

Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM, 32(8), 811-819. <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0409>

den Besten, G., Lange, K., Havinga, R., van Dijk, T. H., Gerding, A., van Eunen, K., Müller, M., Groen, A. K., Hooiveld, G. J., Bakker, B. M., & Reijngoud, D.-J. (2013). Gut-derived short-chain fatty acids are vividly assimilated into host carbohydrates and lipids. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 305(12), G900-G910. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00265.2013>

Denizot, J., Sivignon, A., Barreau, F., Darcha, C., Chan, H. F. C., Stanners, C. P., Hofman, P., Darfeuille-Michaud, A., & Barnich, N. (2012). Adherent-invasive *Escherichia coli* induce claudin-2 expression and barrier defect in CEABAC10 mice and Crohn's disease patients. *Inflammatory Bowel Diseases*, 18(2), 294-304. <https://doi.org/10.1002/ibd.21787>

Denou, E., Lolmède, K., Garidou, L., Pomie, C., Chabo, C., Lau, T. C., Fullerton, M. D., Nigro, G., Zakaroff-Girard, A., Luche, E., Garret, C., Serino, M., Amar, J., Courtney, M., Cavallari, J. F., Henriksbo, B. D., Barra, N. G., Foley, K. P., McPhee, J. B., ... Schertzer, J. D. (2015). Defective NOD2 peptidoglycan sensing promotes diet-induced inflammation, dysbiosis, and insulin resistance. *EMBO Molecular Medicine*, 7(3), 259-274. <https://doi.org/10.15252/emmm.201404169>

de Oliveira Neves, V. G., de Oliveira, D. T., Oliveira, D. C., Oliveira Perucci, L., Dos Santos, T. A. P., da Costa Fernandes, I., de Sousa, G. G., Barboza, N. R., & Guerra-Sá, R. (2020). High-sugar diet intake, physical activity, and gut microbiota crosstalk: Implications for obesity in rats. *Food Science & Nutrition*, 8(10), 5683-5695. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1842>

Després, J.-P., & Lemieux, I. (2006). Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*, 444(7121), 881-887. <https://doi.org/10.1038/nature05488>

Desreumaux, P., Ernst, O., Geboes, K., Gambiez, L., Berrebi, D., Müller-Alouf, H., Hafraoui, S., Emilie, D., Ectors, N., Peuchmaur, M., Cortot, A., Capron, M., Auwerx, J., & Colombel, J. F. (1999). Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 117(1), 73-81. [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(99\)70552-4](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(99)70552-4)

Devkota, S., Wang, Y., Musch, M. W., Leone, V., Fehlner-Peach, H., Nadimpalli, A., Antonopoulos, D. A., Jabri, B., & Chang, E. B. (2012). Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in *Il10^{-/-}* mice. *Nature*, 487(7405), 104-108. <https://doi.org/10.1038/nature11225>

Dickinson, B. C., & Chang, C. J. (2011). Chemistry and biology of reactive oxygen species in signaling or stress responses. *Nature Chemical Biology*, 7(8), 504-511. <https://doi.org/10.1038/nchembio.607>

DiMenna, F. J., & Arad, A. D. (2018). Exercise as « precision medicine » for insulin resistance and its progression to type 2 diabetes: A research review. *BMC Sports Science, Medicine & Rehabilitation*, 10, 21. <https://doi.org/10.1186/s13102-018-0110-8>

D'Inca, R., Varnier, M., Mestriner, C., Martines, D., D'Odorico, A., & Sturniolo, G. C. (1999). Effect of moderate exercise on Crohn's disease patients in remission. *Italian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 31(3), 205-210.

Ding, Z., Wu, X.-R., Remer, E. M., Lian, L., Stocchi, L., Li, Y., McCullough, A., Remzi, F. H., & Shen, B. (2016). Association between high visceral fat area and postoperative complications in patients with Crohn's disease following primary surgery. *Colorectal Disease: The Official Journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*, 18(2), 163-172. <https://doi.org/10.1111/codi.13128>

Dobrian, A. D., Lazar, V., Sinescu, C., Mincu, D., & Simionescu, M. (2000). Diabetic state induces lipid loading and altered expression and secretion of lipoprotein lipase in human monocyte-derived macrophages. *Atherosclerosis*, 153(1), 191-201. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(00\)00398-1](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(00)00398-1)

Domenichiello, A. F., Kitson, A. P., & Bazinet, R. P. (2015). Is docosahexaenoic acid synthesis from α -linolenic acid sufficient to supply the adult brain? *Progress in Lipid Research*, 59, 54-66. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2015.04.002>

Donnelly, J. E., Blair, S. N., Jakicic, J. M., Manore, M. M., Rankin, J. W., Smith, B. K., & American College of Sports Medicine. (2009). American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 41(2), 459-471. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181949333>

- Dorelli, B., Gallè, F., De Vito, C., Duranti, G., Iachini, M., Zaccarin, M., Preziosi Standoli, J., Ceci, R., Romano, F., Liguori, G., Romano Spica, V., Sabatini, S., Valeriani, F., & Cattaruzza, M. S. (2021). Can Physical Activity Influence Human Gut Microbiota Composition Independently of Diet? A Systematic Review. *Nutrients*, *13*(6), 1890. <https://doi.org/10.3390/nu13061890>
- Dossi, C. G., Tapia, G. S., Espinosa, A., Videla, L. A., & D'Espessailles, A. (2014). Reversal of high-fat diet-induced hepatic steatosis by n-3 LCPUFA: Role of PPAR- α and SREBP-1c. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, *25*(9), 977-984. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.04.011>
- Douglas, J. A., Deighton, K., Atkinson, J. M., Sari-Sarraf, V., Stensel, D. J., & Atkinson, G. (2016). Acute Exercise and Appetite-Regulating Hormones in Overweight and Obese Individuals: A Meta-Analysis. *Journal of Obesity*, *2016*, 2643625. <https://doi.org/10.1155/2016/2643625>
- Drouet, M., Dubuquoy, L., Desreumaux, P., & Bertin, B. (2012). Visceral fat and gut inflammation. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, *28*(2), 113-117. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.09.009>
- Duboc, H., Rajca, S., Rainteau, D., Benarous, D., Maubert, M.-A., Quervain, E., Thomas, G., Barbu, V., Humbert, L., Despras, G., Bridonneau, C., Dumetz, F., Grill, J.-P., Masliah, J., Beaugerie, L., Cosnes, J., Chazouillères, O., Poupon, R., Wolf, C., ... Seksik, P. (2013). Connecting dysbiosis, bile-acid dysmetabolism and gut inflammation in inflammatory bowel diseases. *Gut*, *62*(4), 531-539. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302578>
- Dudele, A., Fischer, C. W., Elfving, B., Wegener, G., Wang, T., & Lund, S. (2015). Chronic exposure to low doses of lipopolysaccharide and high-fat feeding increases body mass without affecting glucose tolerance in female rats. *Physiological Reports*, *3*(11). <https://doi.org/10.14814/phy2.12584>
- Dumych, T., Bridot, C., Gouin, S. G., Lensink, M. F., Paryzhak, S., Szunerits, S., Blossey, R., Bilyy, R., Bouckaert, J., & Krammer, E.-M. (2018). A Novel Integrated Way for Deciphering the Glycan Code for the FimH Lectin. *Molecules (Basel, Switzerland)*, *23*(11). <https://doi.org/10.3390/molecules23112794>
- Duncan, S. H., Louis, P., & Flint, H. J. (2004). Lactate-utilizing bacteria, isolated from human feces, that produce butyrate as a major fermentation product. *Applied and Environmental Microbiology*, *70*(10), 5810-5817. <https://doi.org/10.1128/AEM.70.10.5810-5817.2004>
- Dupuit, M., Chavanelle, V., Chassaing, B., Perriere, F., Etienne, M., Plissonneau, C., Boscaro, A., Barnich, N., Pialoux, V., Maugard, T., Le Joubioux, F., Peltier, S., Sirvent, P., Otero, Y. F., & Boisseau, N. (2021). The TOTUM-63 Supplement and High-Intensity Interval Training Combination Limits Weight Gain, Improves Glycemic Control, and Influences the Composition of Gut Mucosa-Associated Bacteria in Rats on a High Fat Diet. *Nutrients*, *13*(5), 1569. <https://doi.org/10.3390/nu13051569>
- Dupuit, M., Maillard, F., Pereira, B., Marcelo, L. M., Antonio, H. L., & Boisseau, N. (2020). Effect of high intensity interval training on body composition in women before and after menopause: A meta-analysis. *Experimental Physiology*. <https://doi.org/10.1113/EP088654>
- Durk, R. P., Castillo, E., Márquez-Magaña, L., Grosicki, G. J., Bolter, N. D., Lee, C. M., & Bagley, J. R. (2019). Gut Microbiota Composition Is Related to Cardiorespiratory Fitness in Healthy Young Adults. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, *29*(3), 249-253. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2018-0024>
- Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., Gill, S. R., Nelson, K. E., & Relman, D. A. (2005). Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science (New York, N.Y.)*, *308*(5728), 1635-1638. <https://doi.org/10.1126/science.1110591>
- Egan, B., Carson, B. P., Garcia-Roves, P. M., Chibalin, A. V., Sarsfield, F. M., Barron, N., McCaffrey, N., Moyna, N. M., Zierath, J. R., & O'Gorman, D. J. (2010). Exercise intensity-dependent regulation of peroxisome proliferator-activated receptor coactivator-1 mRNA abundance is associated with differential activation of upstream signalling kinases in human skeletal muscle. *The Journal of Physiology*, *588*(Pt 10), 1779-1790. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.188011>
- Egert, S., Lindenmeier, M., Harnack, K., Krome, K., Erbersdobler, H. F., Wahrburg, U., & Somoza, V. (2012). Margarines fortified with α -linolenic acid, eicosapentaenoic acid, or docosahexaenoic acid alter the fatty acid composition of erythrocytes but do not affect the antioxidant status of healthy adults. *The Journal of Nutrition*, *142*(9), 1638-1644. <https://doi.org/10.3945/jn.112.161802>
- Egert, S., Somoza, V., Kannenberg, F., Fobker, M., Krome, K., Erbersdobler, H. F., & Wahrburg, U. (2007). Influence of three rapeseed oil-rich diets, fortified with alpha-linolenic acid, eicosapentaenoic acid or docosahexaenoic acid on the composition and oxidizability of low-density lipoproteins: Results of a controlled

- study in healthy volunteers. *European Journal of Clinical Nutrition*, 61(3), 314-325. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602523>
- Ehses, J. A., Meier, D. T., Wueest, S., Rytka, J., Boller, S., Wielinga, P. Y., Schraenen, A., Lemaire, K., Debray, S., Van Lommel, L., Pospisilik, J. A., Tschopp, O., Schultze, S. M., Malipiero, U., Esterbauer, H., Ellingsgaard, H., Rützi, S., Schuit, F. C., Lutz, T. A., ... Donath, M. Y. (2010). Toll-like receptor 2-deficient mice are protected from insulin resistance and beta cell dysfunction induced by a high-fat diet. *Diabetologia*, 53(8), 1795-1806. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1747-3>
- El Homsy, M., Ducroc, R., Claustre, J., Jourdan, G., Gertler, A., Estienne, M., Bado, A., Scoazec, J.-Y., & Plaisancié, P. (2007). Leptin modulates the expression of secreted and membrane-associated mucins in colonic epithelial cells by targeting PKC, PI3K, and MAPK pathways. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, 293(1), G365-373. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00091.2007>
- Elangovan, S., Pathania, R., Ramachandran, S., Ananth, S., Padia, R. N., Lan, L., Singh, N., Martin, P. M., Hawthorn, L., Prasad, P. D., Ganapathy, V., & Thangaraju, M. (2014). The Niacin/Butyrate Receptor GPR109A Suppresses Mammary Tumorigenesis by Inhibiting Cell Survival. *Cancer Research*, 74(4), 1166-1178. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-13-1451>
- Ellingsgaard, H., Hauselmann, I., Schuler, B., Habib, A. M., Baggio, L. L., Meier, D. T., Eppler, E., Bouzakri, K., Wueest, S., Muller, Y. D., Hansen, A. M. K., Reinecke, M., Konrad, D., Gassmann, M., Reimann, F., Halban, P. A., Gromada, J., Drucker, D. J., Gribble, F. M., ... Donath, M. Y. (2011). Interleukin-6 enhances insulin secretion by increasing glucagon-like peptide-1 secretion from L cells and alpha cells. *Nature Medicine*, 17(11), 1481-1489. <https://doi.org/10.1038/nm.2513>
- Empey, L. R., Jewell, L. D., Garg, M. L., Thomson, A. B. R., Clandinin, M. T., & Fedorak, R. N. (1991). Fish oil-enriched diet is mucosal protective against acetic acid-induced colitis in rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 69(4), 480-487. <https://doi.org/10.1139/y91-072>
- Engeli, S., Böhnke, J., Feldpausch, M., Gorzelnik, K., Janke, J., Bártkai, S., Pacher, P., Harvey-White, J., Luft, F. C., Sharma, A. M., & Jordan, J. (2005). Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes*, 54(10), 2838-2843. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.10.2838>
- Escobar, J. S., Klotz, B., Valdes, B. E., & Agudelo, G. M. (2014). The gut microbiota of Colombians differs from that of Americans, Europeans and Asians. *BMC Microbiology*, 14, 311. <https://doi.org/10.1186/s12866-014-0311-6>
- Estaki, M., Pither, J., Baumeister, P., Little, J. P., Gill, S. K., Ghosh, S., Ahmadi-Vand, Z., Marsden, K. R., & Gibson, D. L. (2016). Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions. *Microbiome*, 4(1), 42. <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0189-7>
- Estienne, A., Bongrani, A., Reverchon, M., Ramé, C., Ducluzeau, P.-H., Froment, P., & Dupont, J. (2019). Involvement of Novel Adipokines, Chemerin, Visfatin, Resistin and Apelin in Reproductive Functions in Normal and Pathological Conditions in Humans and Animal Models. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18). <https://doi.org/10.3390/ijms20184431>
- Evans, C. C., LePard, K. J., Kwak, J. W., Stancukas, M. C., Laskowski, S., Dougherty, J., Moulton, L., Glawe, A., Wang, Y., Leone, V., Antonopoulos, D. A., Smith, D., Chang, E. B., & Ciancio, M. J. (2014). Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota in a mouse model of high fat diet-induced obesity. *PloS One*, 9(3), e92193. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092193>
- Everard, A., Geurts, L., Caesar, R., Van Hul, M., Matamoros, S., Duparc, T., Denis, R. G. P., Cochez, P., Pierard, F., Castel, J., Bindels, L. B., Plovier, H., Robine, S., Muccioli, G. G., Renauld, J.-C., Dumoutier, L., Delzenne, N. M., Luquet, S., Bäckhed, F., & Cani, P. D. (2014). Intestinal epithelial MyD88 is a sensor switching host metabolism towards obesity according to nutritional status. *Nature Communications*, 5, 5648. <https://doi.org/10.1038/ncomms6648>
- Evero, N., Hackett, L. C., Clark, R. D., Phelan, S., & Hagobian, T. A. (2012). Aerobic exercise reduces neuronal responses in food reward brain regions. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 112(9), 1612-1619. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01365.2011>
- Fan, Y., & Pedersen, O. (2021). Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nature Reviews. Microbiology*, 19(1), 55-71. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-0433-9>

- Fang, & Judd, R. L. (2018). Adiponectin Regulation and Function. *Comprehensive Physiology*, 8(3), 1031-1063. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170046>
- Fang, Xue, H., Chen, X., Chen, K., & Ling, W. (2019). Supplementation with Sodium Butyrate Modulates the Composition of the Gut Microbiota and Ameliorates High-Fat Diet-Induced Obesity in Mice. *The Journal of Nutrition*, 149(5), 747-754. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy324>
- Favennec, M., Hennart, B., Caiazzo, R., Leloire, A., Yengo, L., Verbanck, M., Arredouani, A., Marre, M., Pigeyre, M., Bessede, A., Guillemin, G. J., Chinetti, G., Staels, B., Pattou, F., Balkau, B., Allorge, D., Froguel, P., & Poulain-Godefroy, O. (2015). The kynurenine pathway is activated in human obesity and shifted toward kynurenine monoxygenase activation. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 23(10), 2066-2074. <https://doi.org/10.1002/oby.21199>
- Fayh, A. P. T., Borges, K., Cunha, G. S., Krause, M., Rocha, R., de Bittencourt, P. I. H., Moreira, J. C. F., Friedman, R., da Silva Rossato, J., Fernandes, J. R., & Reischak-Oliveira, A. (2018). Effects of n-3 fatty acids and exercise on oxidative stress parameters in type 2 diabetic : A randomized clinical trial. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 15, 18. <https://doi.org/10.1186/s12970-018-0222-2>
- Feagan, B. G., Sandborn, W. J., Mittmann, U., Bar-Meir, S., D'Haens, G., Bradette, M., Cohen, A., Dallaire, C., Ponich, T. P., McDonald, J. W. D., Hébuterne, X., Paré, P., Klvana, P., Niv, Y., Ardizzone, S., Alexeeva, O., Rostom, A., Kiudelis, G., Spleiss, J., ... Rutgeerts, P. (2008). Omega-3 free fatty acids for the maintenance of remission in Crohn disease: The EPIC Randomized Controlled Trials. *JAMA*, 299(14), 1690-1697. <https://doi.org/10.1001/jama.299.14.1690>
- Feng, Q., Chen, W.-D., & Wang, Y.-D. (2018). Gut Microbiota : An Integral Moderator in Health and Disease. *Frontiers in Microbiology*, 9, 151. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00151>
- Fernandes, J., Su, W., Rahat-Rozenbloom, S., Wolever, T. M. S., & Comelli, E. M. (2014). Adiposity, gut microbiota and faecal short chain fatty acids are linked in adult humans. *Nutrition & Diabetes*, 4, e121. <https://doi.org/10.1038/nutd.2014.23>
- Figueiredo, V. C., de Salles, B. F., & Trajano, G. S. (2018). Volume for Muscle Hypertrophy and Health Outcomes : The Most Effective Variable in Resistance Training. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 48(3), 499-505. <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0793-0>
- Fink, C., Karagiannides, I., Bakirtzi, K., & Pothoulakis, C. (2012). Adipose tissue and inflammatory bowel disease pathogenesis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 18(8), 1550-1557. <https://doi.org/10.1002/ibd.22893>
- Fitzgerald, K. A., & Kagan, J. C. (2020). Toll-like Receptors and the Control of Immunity. *Cell*, 180(6), 1044-1066. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.041>
- Fiuza-Luces, C., Delmiro, A., Soares-Miranda, L., González-Murillo, Á., Martínez-Palacios, J., Ramírez, M., Lucia, A., & Morán, M. (2014). Exercise training can induce cardiac autophagy at end-stage chronic conditions : Insights from a graft-versus-host-disease mouse model. *Brain, Behavior, and Immunity*, 39, 56-60. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.11.007>
- Flachs, P., Horakova, O., Brauner, P., Rossmeisl, M., Pecina, P., Franssen-van Hal, N., Ruzickova, J., Sponarova, J., Drahota, Z., Vlcek, C., Keijer, J., Houstek, J., & Kopecky, J. (2005). Polyunsaturated fatty acids of marine origin upregulate mitochondrial biogenesis and induce beta-oxidation in white fat. *Diabetologia*, 48(11), 2365-2375. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1944-7>
- Flachs, P., Rossmeisl, M., & Kopecky, J. (2014). The effect of n-3 fatty acids on glucose homeostasis and insulin sensitivity. *Physiological Research*, 63(Suppl 1), S93-118. <https://doi.org/10.33549/physiolres.932715>
- Flachs, P., Rühl, R., Hensler, M., Janovska, P., Zouhar, P., Kus, V., Macek Jilkova, Z., Papp, E., Kuda, O., Svobodova, M., Rossmeisl, M., Tsenov, G., Mohamed-Ali, V., & Kopecky, J. (2011). Synergistic induction of lipid catabolism and anti-inflammatory lipids in white fat of dietary obese mice in response to calorie restriction and n-3 fatty acids. *Diabetologia*, 54(10), 2626-2638. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2233-2>
- Ford, J. D., Huang, K. S., Wang, H. B., Davin, L. B., & Lewis, N. G. (2001). Biosynthetic pathway to the cancer chemopreventive secoisolariciresinol diglucoside-hydroxymethyl glutaryl ester-linked lignan oligomers in flax (*Linum usitatissimum*) seed. *Journal of Natural Products*, 64(11), 1388-1397. <https://doi.org/10.1021/np010367x>

- Foright, R. M., Presby, D. M., Sherk, V. D., Kahn, D., Checkley, L. A., Giles, E. D., Bergouignan, A., Higgins, J. A., Jackman, M. R., Hill, J. O., & MacLean, P. S. (2018). Is regular exercise an effective strategy for weight loss maintenance? *Physiology & Behavior*, *188*, 86-93. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.01.025>
- Francisco, V., Ruiz-Fernández, C., Pino, J., Mera, A., González-Gay, M. A., Gómez, R., Lago, F., Mobasheri, A., & Gualillo, O. (2019). Adipokines : Linking metabolic syndrome, the immune system, and arthritic diseases. *Biochemical Pharmacology*, *165*, 196-206. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.03.030>
- Francois, M. E., & Little, J. P. (2015). Effectiveness and safety of high-intensity interval training in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Spectrum: A Publication of the American Diabetes Association*, *28*(1), 39-44. <https://doi.org/10.2337/diaspect.28.1.39>
- Frank, D. N., St Amand, A. L., Feldman, R. A., Boedeker, E. C., Harpaz, N., & Pace, N. R. (2007). Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(34), 13780-13785. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706625104>
- Franklin, C. L., & Ericsson, A. C. (2017). Microbiota and reproducibility of rodent models. *Lab Animal*, *46*(4), 114-122. <https://doi.org/10.1038/labani.1222>
- Freeland, K. R., & Wolever, T. M. S. (2010). Acute effects of intravenous and rectal acetate on glucagon-like peptide-1, peptide YY, ghrelin, adiponectin and tumour necrosis factor- α . *British Journal of Nutrition*, *103*(3), 460-466. <https://doi.org/10.1017/S0007114509991863>
- Frost, G., Sleeth, M. L., Sahuri-Arisoylu, M., Lizarbe, B., Cerdan, S., Brody, L., Anastasovska, J., Ghourab, S., Hankir, M., Zhang, S., Carling, D., Swann, J. R., Gibson, G., Viardot, A., Morrison, D., Louise Thomas, E., & Bell, J. D. (2014). The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nature Communications*, *5*, 3611. <https://doi.org/10.1038/ncomms4611>
- Fuentealba, C., Figuerola, F., Estévez, A. M., Bastías, J. M., & Muñoz, O. (2014). Bioaccessibility of lignans from flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) determined by single-batch in vitro simulation of the digestive process. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, *94*(9), 1729-1738. <https://doi.org/10.1002/jsfa.6482>
- Fujimoto, T., Imaeda, H., Takahashi, K., Kasumi, E., Bamba, S., Fujiyama, Y., & Andoh, A. (2013). Decreased abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* in the gut microbiota of Crohn's disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, *28*(4), 613-619. <https://doi.org/10.1111/jgh.12073>
- Fujimura, K. E., Slusher, N. A., Cabana, M. D., & Lynch, S. V. (2010). Role of the gut microbiota in defining human health. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, *8*(4), 435-454. <https://doi.org/10.1586/eri.10.14>
- Fulop, T., Tessier, D., & Carpentier, A. (2006). The metabolic syndrome. *Pathologie-Biologie*, *54*(7), 375-386. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2006.07.002>
- Furrie, E., Macfarlane, S., Thomson, G., Macfarlane, G. T., Microbiology & Gut Biology Group, & Tayside Tissue & Tumour Bank. (2005). Toll-like receptors-2, -3 and -4 expression patterns on human colon and their regulation by mucosal-associated bacteria. *Immunology*, *115*(4), 565-574. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2005.02200.x>
- Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., Iwaki, M., Yamada, Y., Nakajima, Y., Nakayama, O., Makishima, M., Matsuda, M., & Shimomura, I. (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*, *114*(12), 1752-1761. <https://doi.org/10.1172/JCI21625>
- Gadaleta, R. M., van Erpecum, K. J., Oldenburg, B., Willemsen, E. C. L., Renooij, W., Murzilli, S., Klomp, L. W. J., Siersema, P. D., Schipper, M. E. I., Danese, S., Penna, G., Laverny, G., Adorini, L., Moschetta, A., & van Mil, S. W. C. (2011). Farnesoid X receptor activation inhibits inflammation and preserves the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. *Gut*, *60*(4), 463-472. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.212159>
- Gaesser, G. A., Angadi, S. S., & Sawyer, B. J. (2011). Exercise and diet, independent of weight loss, improve cardiometabolic risk profile in overweight and obese individuals. *The Physician and Sportsmedicine*, *39*(2), 87-97. <https://doi.org/10.3810/psm.2011.05.1898>
- Gaesser, G. A., & Brooks, G. A. (1984). Metabolic bases of excess post-exercise oxygen consumption : A review. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *16*(1), 29-43.
- Gaitán, J. M., Eichner, N. Z. M., Gilbertson, N. M., Heiston, E. M., Weltman, A., & Malin, S. K. (2019). Two Weeks of Interval Training Enhances Fat Oxidation during Exercise in Obese Adults with Prediabetes. *Journal of Sports Science & Medicine*, *18*(4), 636-644.

- Gajendran, M., Loganathan, P., Catinella, A. P., & Hashash, J. G. (2018). A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-Month: DM*, *64*(2), 20-57. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.07.001>
- Gao, Z., Yin, J., Zhang, J., Ward, R. E., Martin, R. J., Lefevre, M., Cefalu, W. T., & Ye, J. (2009). Butyrate improves insulin sensitivity and increases energy expenditure in mice. *Diabetes*, *58*(7), 1509-1517. <https://doi.org/10.2337/db08-1637>
- Garcia-Mantrana, I., Selma-Royo, M., Alcantara, C., & Collado, M. C. (2018). Shifts on Gut Microbiota Associated to Mediterranean Diet Adherence and Specific Dietary Intakes on General Adult Population. *Frontiers in Microbiology*, *9*, 890. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00890>
- Garg, S. K., Velayos, F. S., & Kisiel, J. B. (2017). Intestinal and Nonintestinal Cancer Risks for Patients with Crohn's Disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, *46*(3), 515-529. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.05.006>
- Garidou, L., Pomié, C., Klopp, P., Waget, A., Charpentier, J., Aloulou, M., Giry, A., Serino, M., Stenman, L., Lahtinen, S., Dray, C., Iacovoni, J. S., Courtney, M., Collet, X., Amar, J., Servant, F., Lelouvier, B., Valet, P., Eberl, G., ... Burcelin, R. (2015). The Gut Microbiota Regulates Intestinal CD4 T Cells Expressing ROR γ t and Controls Metabolic Disease. *Cell Metabolism*, *22*(1), 100-112. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.06.001>
- Gatt, K., Schembri, J., Katsanos, K. H., Christodoulou, D., Karmiris, K., Kopylov, U., Pontas, C., Koutroubakis, I. E., Foteinogiannopoulou, K., Fabian, A., Molnar, T., Zammit, D., Fragaki, M., Balomenos, D., Zingboim, N., Ben Horin, S., Mantzaris, G. J., & Ellul, P. (2019). Inflammatory Bowel Disease [IBD] and Physical Activity : A Study on the Impact of Diagnosis on the Level of Exercise Amongst Patients With IBD. *Journal of Crohn's & Colitis*, *13*(6), 686-692. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjy214>
- Gaudier, E., Jarry, A., Blottière, H. M., de Coppet, P., Buisine, M. P., Aubert, J. P., Laboisce, C., Cherbut, C., & Hoebler, C. (2004). Butyrate specifically modulates MUC gene expression in intestinal epithelial goblet cells deprived of glucose. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, *287*(6), G1168-1174. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00219.2004>
- Genser, L., Aguanno, D., Soula, H. A., Dong, L., Trystram, L., Assmann, K., Salem, J.-E., Vaillant, J.-C., Oppert, J.-M., Laugerette, F., Michalski, M.-C., Wind, P., Rousset, M., Brot-Laroche, E., Leturque, A., Clément, K., Thenet, S., & Poitou, C. (2018). Increased jejunal permeability in human obesity is revealed by a lipid challenge and is linked to inflammation and type 2 diabetes. *The Journal of Pathology*, *246*(2), 217-230. <https://doi.org/10.1002/path.5134>
- Gentile, C. L., & Weir, T. L. (2018). The gut microbiota at the intersection of diet and human health. *Science (New York, N.Y.)*, *362*(6416), 776-780. <https://doi.org/10.1126/science.aau5812>
- Geypens, B., Claus, D., Evenepoel, P., Hiele, M., Maes, B., Peeters, M., Rutgeerts, P., & Ghoo, Y. (1997). Influence of dietary protein supplements on the formation of bacterial metabolites in the colon. *Gut*, *41*(1), 70-76. <https://doi.org/10.1136/gut.41.1.70>
- Ghosh, S., DeCoffe, D., Brown, K., Rajendiran, E., Estaki, M., Dai, C., Yip, A., & Gibson, D. L. (2013). Fish Oil Attenuates Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acid-Induced Dysbiosis and Infectious Colitis but Impairs LPS Dephosphorylation Activity Causing Sepsis. *PLoS ONE*, *8*(2), e55468. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055468>
- Ghosh, S., Vivar, J. C., Sarzynski, M. A., Sung, Y. J., Timmons, J. A., Bouchard, C., & Rankinen, T. (2013). Integrative pathway analysis of a genome-wide association study of (V)O₂max response to exercise training. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *115*(9), 1343-1359. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01487.2012>
- Gibala, M. J., & Little, J. P. (2020). Physiological basis of brief vigorous exercise to improve health. *The Journal of Physiology*, *598*(1), 61-69. <https://doi.org/10.1113/JP276849>
- Gibala, M. J., Little, J. P., Macdonald, M. J., & Hawley, J. A. (2012). Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *The Journal of Physiology*, *590*(5), 1077-1084. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2011.224725>
- Gildea, N., McDermott, A., Rocha, J., O'Shea, D., Green, S., & Egaña, M. (2021). Time course of changes in $\dot{V}O_{2peak}$ and O₂ extraction during ramp cycle exercise following HIIT versus moderate-intensity continuous training in type 2 diabetes. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *320*(5), R683-R696. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00318.2020>

- Gillam, M., Noto, A., Zahradka, P., & Taylor, C. G. (2009). Improved n-3 fatty acid status does not modulate insulin resistance in fa/fa Zucker rats. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, *81*(5-6), 331-339. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2009.09.008>
- Gillen, J. B., & Gibala, M. J. (2018). Interval training: A time-efficient exercise strategy to improve cardiometabolic health. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition Et Metabolisme*, *43*(10), iii-iv. <https://doi.org/10.1139/apnm-2018-0453>
- Gillen, J. B., Martin, B. J., MacInnis, M. J., Skelly, L. E., Tarnopolsky, M. A., & Gibala, M. J. (2016). Twelve Weeks of Sprint Interval Training Improves Indices of Cardiometabolic Health Similar to Traditional Endurance Training despite a Five-Fold Lower Exercise Volume and Time Commitment. *PloS One*, *11*(4), e0154075. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154075>
- Gilroy, D. W., & Bishop-Bailey, D. (2019). Lipid mediators in immune regulation and resolution. *British Journal of Pharmacology*, *176*(8), 1009-1023. <https://doi.org/10.1111/bph.14587>
- Girardin, S. E., Boneca, I. G., Viala, J., Chamaillard, M., Labigne, A., Thomas, G., Philpott, D. J., & Sansonetti, P. J. (2003). Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *The Journal of Biological Chemistry*, *278*(11), 8869-8872. <https://doi.org/10.1074/jbc.C200651200>
- Goffredo, M., Mass, K., Parks, E. J., Wagner, D. A., McClure, E. A., Graf, J., Savoye, M., Pierpont, B., Cline, G., & Santoro, N. (2016). Role of Gut Microbiota and Short Chain Fatty Acids in Modulating Energy Harvest and Fat Partitioning in Youth. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *101*(11), 4367-4376. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-1797>
- Golozoubova, V., Cannon, B., & Nedergaard, J. (2006). UCP1 is essential for adaptive adrenergic nonshivering thermogenesis. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, *291*(2), E350-357. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00387.2005>
- Gomes, A. C., Hoffmann, C., & Mota, J. F. (2018). The human gut microbiota: Metabolism and perspective in obesity. *Gut Microbes*, *9*(4), 308-325. <https://doi.org/10.1080/19490976.2018.1465157>
- González-Ortiz, G., Sala, R., Cánovas, E., Abed, N., & Barroeta, A. C. (2013). Consumption of dietary n-3 fatty acids decreases fat deposition and adipocyte size, but increases oxidative susceptibility in broiler chickens. *Lipids*, *48*(7), 705-717. <https://doi.org/10.1007/s11745-013-3785-3>
- González-Pérez, A., Horrillo, R., Ferré, N., Gronert, K., Dong, B., Morán-Salvador, E., Titos, E., Martínez-Clemente, M., López-Parra, M., Arroyo, V., & Clària, J. (2009). Obesity-induced insulin resistance and hepatic steatosis are alleviated by omega-3 fatty acids: A role for resolvins and protectins. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, *23*(6), 1946-1957. <https://doi.org/10.1096/fj.08-125674>
- Goodrich, J. K., Waters, J. L., Poole, A. C., Sutter, J. L., Koren, O., Blekhman, R., Beaumont, M., Van Treuren, W., Knight, R., Bell, J. T., Spector, T. D., Clark, A. G., & Ley, R. E. (2014). Human genetics shape the gut microbiome. *Cell*, *159*(4), 789-799. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.09.053>
- Gophna, U., Konikoff, T., & Nielsen, H. B. (2017). Oscillospira and related bacteria—From metagenomic species to metabolic features. *Environmental Microbiology*, *19*(3), 835-841. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13658>
- Granata, C., Oliveira, R. S. F., Little, J. P., Renner, K., & Bishop, D. J. (2016). Mitochondrial adaptations to high-volume exercise training are rapidly reversed after a reduction in training volume in human skeletal muscle. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, *30*(10), 3413-3423. <https://doi.org/10.1096/fj.201500100R>
- Greer, B. K., Sirithienthad, P., Moffatt, R. J., Marcello, R. T., & Panton, L. B. (2015). EPOC Comparison Between Isocaloric Bouts of Steady-State Aerobic, Intermittent Aerobic, and Resistance Training. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, *86*(2), 190-195. <https://doi.org/10.1080/02701367.2014.999190>
- Grewal, T., Enrich, C., Rentero, C., & Buechler, C. (2019). Annexins in Adipose Tissue: Novel Players in Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(14). <https://doi.org/10.3390/ijms20143449>
- Grochowska, M., Wojnar, M., & Radkowski, M. (2018). The gut microbiota in neuropsychiatric disorders. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, *78*(2), 69-81.
- Groenbaek, T., & Vissing, K. (2017). Impact of Resistance Training on Skeletal Muscle Mitochondrial Biogenesis, Content, and Function. *Frontiers in Physiology*, *8*, 713. <https://doi.org/10.3389/fphys.2017.00713>

- Grønn, M., Christensen, E., Hagve, T. A., & Christophersen, B. O. (1991). Peroxisomal retroconversion of docosahexaenoic acid (22:6(n-3)) to eicosapentaenoic acid (20:5(n-3)) studied in isolated rat liver cells. *Biochimica Et Biophysica Acta*, *1081*(1), 85-91. [https://doi.org/10.1016/0005-2760\(91\)90254-f](https://doi.org/10.1016/0005-2760(91)90254-f)
- Groussard, C., Maillard, F., Vazeille, E., Barnich, N., Sirvent, P., Otero, Y. F., Combaret, L., Madeuf, E., Sourdrille, A., Delcros, G., Etienne, M., Teixeira, A., Sauvanet, P., Pialoux, V., & Boisseau, N. (2019). Tissue-Specific Oxidative Stress Modulation by Exercise : A Comparison between MICT and HIIT in an Obese Rat Model. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2019*, 1-11. <https://doi.org/10.1155/2019/1965364>
- Guelfi, K. J., Donges, C. E., & Duffield, R. (2013). Beneficial effects of 12 weeks of aerobic compared with resistance exercise training on perceived appetite in previously sedentary overweight and obese men. *Metabolism: Clinical and Experimental*, *62*(2), 235-243. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.08.002>
- Guesnet, P., Alessandri, J.-M., Astorg, P., Pifferi, F., & Laviolle, M. (2005). Les rôles physiologiques majeurs exercés par les acides gras polyinsaturés (AGPI). *Oléagineux, Corps gras, Lipides*, *12*(5-6), 333-343. <https://doi.org/10.1051/ocl.2005.0333>
- Gulhane, M., Murray, L., Lourie, R., Tong, H., Sheng, Y. H., Wang, R., Kang, A., Schreiber, V., Wong, K. Y., Magor, G., Denman, S., Begun, J., Florin, T. H., Perkins, A., Cuív, P. Ó., McGuckin, M. A., & Hasnain, S. Z. (2016). High Fat Diets Induce Colonic Epithelial Cell Stress and Inflammation that is Reversed by IL-22. *Scientific Reports*, *6*, 28990. <https://doi.org/10.1038/srep28990>
- Gummesson, A., Carlsson, L. M. S., Storlien, L. H., Bäckhed, F., Lundin, P., Löfgren, L., Stenlöf, K., Lam, Y. Y., Fagerberg, B., & Carlsson, B. (2011). Intestinal permeability is associated with visceral adiposity in healthy women. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, *19*(11), 2280-2282. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.251>
- Gurd, B. J., Perry, C. G. R., Heigenhauser, G. J. F., Spriet, L. L., & Bonen, A. (2010). High-intensity interval training increases SIRT1 activity in human skeletal muscle. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquée, Nutrition Et Metabolisme*, *35*(3), 350-357. <https://doi.org/10.1139/H10-030>
- Hajianfar, H., Paknahad, Z., & Bahonar, A. (2013). The effect of omega-3 supplements on antioxidant capacity in patients with type 2 diabetes. *International Journal of Preventive Medicine*, *4*(Suppl 2), S234-238.
- Halberg, N., Khan, T., Trujillo, M. E., Wernstedt-Asterholm, I., Attie, A. D., Sherwani, S., Wang, Z. V., Landskroner-Eiger, S., Dineen, S., Magalang, U. J., Brekken, R. A., & Scherer, P. E. (2009). Hypoxia-inducible factor 1alpha induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue. *Molecular and Cellular Biology*, *29*(16), 4467-4483. <https://doi.org/10.1128/MCB.00192-09>
- Halfvarson, J., Jess, T., Magnuson, A., Montgomery, S. M., Orholm, M., Tysk, C., Binder, V., & Järnerot, G. (2006). Environmental factors in inflammatory bowel disease : A co-twin control study of a Swedish-Danish twin population. *Inflammatory Bowel Diseases*, *12*(10), 925-933. <https://doi.org/10.1097/01.mib.0000228998.29466.ac>
- Hamer, H. M., Jonkers, D., Venema, K., Vanhoutvin, S., Troost, F. J., & Brummer, R.-J. (2008). Review article : The role of butyrate on colonic function. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *27*(2), 104-119. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03562.x>
- Hanwell, H. E. C., Kay, C. D., Lampe, J. W., Holub, B. J., & Duncan, A. M. (2009). Acute fish oil and soy isoflavone supplementation increase postprandial serum (n-3) polyunsaturated fatty acids and isoflavones but do not affect triacylglycerols or biomarkers of oxidative stress in overweight and obese hypertriglyceridemic men. *The Journal of Nutrition*, *139*(6), 1128-1134. <https://doi.org/10.3945/jn.109.105171>
- Hardie, D. G. (2018). Keeping the home fires burning† : AMP-activated protein kinase. *Journal of the Royal Society Interface*, *15*(138), 20170774. <https://doi.org/10.1098/rsif.2017.0774>
- Harms, M., & Seale, P. (2013). Brown and beige fat : Development, function and therapeutic potential. *Nature Medicine*, *19*(10), 1252-1263. <https://doi.org/10.1038/nm.3361>
- Haro, C., Montes-Borrego, M., Rangel-Zúñiga, O. A., Alcalá-Díaz, J. F., Gómez-Delgado, F., Pérez-Martínez, P., Delgado-Lista, J., Quintana-Navarro, G. M., Tinahones, F. J., Landa, B. B., López-Miranda, J., Camargo, A., & Pérez-Jiménez, F. (2016). Two Healthy Diets Modulate Gut Microbial Community Improving Insulin Sensitivity in a Human Obese Population. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *101*(1), 233-242. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3351>
- Hase, K., Kawano, K., Nochi, T., Pontes, G. S., Fukuda, S., Ebisawa, M., Kadokura, K., Tobe, T., Fujimura, Y., Kawano, S., Yabashi, A., Waguri, S., Nakato, G., Kimura, S., Murakami, T., Iimura, M., Hamura, K., Fukuoka,

- S.-I., Lowe, A. W., ... Ohno, H. (2009). Uptake through glycoprotein 2 of FimH(+) bacteria by M cells initiates mucosal immune response. *Nature*, *462*(7270), 226-230. <https://doi.org/10.1038/nature08529>
- Hashimoto, M., & Hossain, S. (2018). Fatty Acids : From Membrane Ingredients to Signaling Molecules. In *Biochemistry and Health Benefits of Fatty Acids*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.80430>
- Hashimoto, S., Uto, H., Kanmura, S., Sakiyama, T., Oku, M., Iwashita, Y., Ibusuki, R., Sasaki, F., Ibusuki, K., Takami, Y., Moriuchi, A., Oketani, M., Ido, A., & Tsubouchi, H. (2012). Human neutrophil peptide-1 aggravates dextran sulfate sodium-induced colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, *18*(4), 667-675. <https://doi.org/10.1002/ibd.21855>
- Hassan, A., Ibrahim, A., Mbodji, K., Coëffier, M., Ziegler, F., Bounoure, F., Chardigny, J.-M., Skiba, M., Savoye, G., Déchelotte, P., & Marion-Letellier, R. (2010). An α -linolenic acid-rich formula reduces oxidative stress and inflammation by regulating NF- κ B in rats with TNBS-induced colitis. *The Journal of Nutrition*, *140*(10), 1714-1721. <https://doi.org/10.3945/jn.109.119768>
- Hawley, J. A. (2020). Microbiota and muscle highway—Two way traffic. *Nature Reviews Endocrinology*, *16*(2), 71-72. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0291-6>
- Heintz-Buschart, A., Pandey, U., Wicke, T., Sixel-Döring, F., Janzen, A., Sittig-Wiegand, E., Trenkwald, C., Oertel, W. H., Mollenhauer, B., & Wilmes, P. (2018). The nasal and gut microbiome in Parkinson's disease and idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, *33*(1), 88-98. <https://doi.org/10.1002/mds.27105>
- Helfer, G., & Wu, Q.-F. (2018). Chemerin : A multifaceted adipokine involved in metabolic disorders. *The Journal of Endocrinology*, *238*(2), R79-R94. <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0174>
- Hellmann, J., Tang, Y., Kosuri, M., Bhatnagar, A., & Spite, M. (2011). Resolvin D1 decreases adipose tissue macrophage accumulation and improves insulin sensitivity in obese-diabetic mice. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, *25*(7), 2399-2407. <https://doi.org/10.1096/fj.10-178657>
- Henke, M. T., Kenny, D. J., Cassilly, C. D., Vlamakis, H., Xavier, R. J., & Clardy, J. (2019). Ruminococcus gnavus, a member of the human gut microbiome associated with Crohn's disease, produces an inflammatory polysaccharide. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *116*(26), 12672-12677. <https://doi.org/10.1073/pnas.1904099116>
- Hensler, M., Bardova, K., Jilkova, Z. M., Wahli, W., Meztger, D., Chambon, P., Kopecky, J., & Flachs, P. (2011). The inhibition of fat cell proliferation by n-3 fatty acids in dietary obese mice. *Lipids in Health and Disease*, *10*(1), 128. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-10-128>
- Hernández Morante, J. J., Díaz Soler, I., Muñoz, J. S. G., Sánchez, H. P., Barberá Ortega, M. D. C., Martínez, C. M., & Morillas Ruiz, J. M. (2020). Moderate Weight Loss Modifies Leptin and Ghrelin Synthesis Rhythms but Not the Subjective Sensations of Appetite in Obesity Patients. *Nutrients*, *12*(4), E916. <https://doi.org/10.3390/nu12040916>
- Herzig, S., & Shaw, R. J. (2018). AMPK : Guardian of metabolism and mitochondrial homeostasis. *Nature reviews. Molecular cell biology*, *19*(2), 121-135. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.95>
- Hillier, K., Jewell, R., Dorrell, L., & Smith, C. L. (1991). Incorporation of fatty acids from fish oil and olive oil into colonic mucosal lipids and effects upon eicosanoid synthesis in inflammatory bowel disease. *Gut*, *32*(10), 1151-1155. <https://doi.org/10.1136/gut.32.10.1151>
- Himmelfarb, J. (2004). Linking oxidative stress and inflammation in kidney disease : Which is the chicken and which is the egg? *Seminars in Dialysis*, *17*(6), 449-454. <https://doi.org/10.1111/j.0894-0959.2004.17605.x>
- Hirasawa, A. (2015). [Free Fatty Acid Receptor Family : A New Therapeutic Target for Metabolic Diseases]. *Yakugaku Zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, *135*(6), 769-777. <https://doi.org/10.1248/yakushi.14-00250-2>
- Hold, G. L., Smith, M., Grange, C., Watt, E. R., El-Omar, E. M., & Mukhopadhy, I. (2014). Role of the gut microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis : What have we learnt in the past 10 years? *World Journal of Gastroenterology*, *20*(5), 1192-1210. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i5.1192>
- Holloway, G. P., Jain, S. S., Bezaire, V., Han, X. X., Glatz, J. F. C., Luiken, J. J. F. P., Harper, M.-E., & Bonen, A. (2009). FAT/CD36-null mice reveal that mitochondrial FAT/CD36 is required to upregulate mitochondrial fatty

- acid oxidation in contracting muscle. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 297(4), R960-967. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.91021.2008>
- Holten, M. K., Zacho, M., Gaster, M., Juel, C., Wojtaszewski, J. F. P., & Dela, F. (2004). Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 53(2), 294-305. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.2.294>
- Hong, Y.-H., Nishimura, Y., Hishikawa, D., Tsuzuki, H., Miyahara, H., Gotoh, C., Choi, K.-C., Feng, D. D., Chen, C., Lee, H.-G., Katoh, K., Roh, S.-G., & Sasaki, S. (2005). Acetate and Propionate Short Chain Fatty Acids Stimulate Adipogenesis via GPCR43. *Endocrinology*, 146(12), 5092-5099. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0545>
- Hopkins, M., Blundell, J., Halford, J., King, N., & Finlayson, G. (2000). The Regulation of Food Intake in Humans. In K. R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, G. Chrousos, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, A. Grossman, J. M. Hershman, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, E. A. McGee, ... D. P. Wilson (Éds.), *Endotext*. MDText.com, Inc. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278931/>
- Hoshino, K., Takeuchi, O., Kawai, T., Sanjo, H., Ogawa, T., Takeda, Y., Takeda, K., & Akira, S. (1999). Cutting edge: Toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: evidence for TLR4 as the Lps gene product. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 162(7), 3749-3752.
- Hosseini, E., Grootaert, C., Verstraete, W., & Van de Wiele, T. (2011). Propionate as a health-promoting microbial metabolite in the human gut. *Nutrition Reviews*, 69(5), 245-258. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2011.00388.x>
- Hosseini, Z., Marinello, M., Decker, C., Sansbury, B. E., Sadhu, S., Gerlach, B. D., Bossardi Ramos, R., Adam, A. P., Spite, M., & Fredman, G. (2021). Resolvin D1 Enhances Necroptotic Cell Clearance Through Promoting Macrophage Fatty Acid Oxidation and Oxidative Phosphorylation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 41(3), 1062-1075. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.120.315758>
- Houslay, M. D., & Milligan, G. (1997). Tailoring cAMP-signalling responses through isoform multiplicity. *Trends in Biochemical Sciences*, 22(6), 217-224. [https://doi.org/10.1016/S0968-0004\(97\)01050-5](https://doi.org/10.1016/S0968-0004(97)01050-5)
- Houstis, N., Rosen, E. D., & Lander, E. S. (2006). Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature*, 440(7086), 944-948. <https://doi.org/10.1038/nature04634>
- Hove, H., & Mortensen, P. B. (1995). Influence of intestinal inflammation (IBD) and small and large bowel length on fecal short-chain fatty acids and lactate. *Digestive Diseases and Sciences*, 40(6), 1372-1380. <https://doi.org/10.1007/BF02065554>
- Hudert, C. A., Weylandt, K. H., Lu, Y., Wang, J., Hong, S., Dignass, A., Serhan, C. N., & Kang, J. X. (2006). Transgenic mice rich in endogenous omega-3 fatty acids are protected from colitis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(30), 11276-11281. <https://doi.org/10.1073/pnas.0601280103>
- Hudson, B. D., Due-Hansen, M. E., Christiansen, E., Hansen, A. M., Mackenzie, A. E., Murdoch, H., Pandey, S. K., Ward, R. J., Marquez, R., Tikhonova, I. G., Ulven, T., & Milligan, G. (2013). Defining the Molecular Basis for the First Potent and Selective Orthosteric Agonists of the FFA2 Free Fatty Acid Receptor*. *Journal of Biological Chemistry*, 288(24), 17296-17312. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.455337>
- Hung, A. M., Booker, C., Ellis, C. D., Siew, E. D., Graves, A. J., Shintani, A., Abumrad, N. N., Himmelfarb, J., & Ikizler, T. A. (2015). Omega-3 fatty acids inhibit the up-regulation of endothelial chemokines in maintenance hemodialysis patients. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 30(2), 266-274. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfu283>
- Hurley, J. C. (1995). Endotoxemia: Methods of detection and clinical correlates. *Clinical Microbiology Reviews*, 8(2), 268-292. <https://doi.org/10.1128/CMR.8.2.268-292.1995>
- Ichimura, A., Hirasawa, A., Poulain-Godefroy, O., Bonnefond, A., Hara, T., Yengo, L., Kimura, I., Leloire, A., Liu, N., Iida, K., Choquet, H., Besnard, P., Lecoeur, C., Vivequin, S., Ayukawa, K., Takeuchi, M., Ozawa, K., Tauber, M., Maffei, C., ... Froguel, P. (2012). Dysfunction of lipid sensor GPR120 leads to obesity in both mouse and human. *Nature*, 483(7389), 350-354. <https://doi.org/10.1038/nature10798>
- Imhann, F., Vich Vila, A., Bonder, M. J., Fu, J., Gevers, D., Visschedijk, M. C., Spekhorst, L. M., Alberts, R., Franke, L., van Dullemen, H. M., Ter Steege, R. W. F., Huttenhower, C., Dijkstra, G., Xavier, R. J., Festen, E. A. M., Wijmenga, C., Zhernakova, A., & Weersma, R. K. (2018). Interplay of host genetics and gut microbiota

- underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease. *Gut*, 67(1), 108-119. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312135>
- Islam, Fukiya, S., Hagio, M., Fujii, N., Ishizuka, S., Ooka, T., Ogura, Y., Hayashi, T., & Yokota, A. (2011). Bile acid is a host factor that regulates the composition of the cecal microbiota in rats. *Gastroenterology*, 141(5), 1773-1781. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.07.046>
- Islam, Townsend, L. K., McKie, G. L., Medeiros, P. J., Gurd, B. J., & Hazell, T. J. (2017). Potential involvement of lactate and interleukin-6 in the appetite-regulatory hormonal response to an acute exercise bout. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 123(3), 614-623. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00218.2017>
- Ismail, I., Keating, S. E., Baker, M. K., & Johnson, N. A. (2012). A systematic review and meta-analysis of the effect of aerobic vs. Resistance exercise training on visceral fat. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 13(1), 68-91. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00931.x>
- Isolauro, E. (2017). Microbiota and Obesity. *Nestle Nutrition Institute Workshop Series*, 88, 95-105. <https://doi.org/10.1159/000455217>
- Itariu, B. K., Zeyda, M., Hochbrugger, E. E., Neuhofer, A., Prager, G., Schindler, K., Bohdjalian, A., Mascher, D., Vangala, S., Schranz, M., Krebs, M., Bischof, M. G., & Stulnig, T. M. (2012). Long-chain n-3 PUFAs reduce adipose tissue and systemic inflammation in severely obese nondiabetic patients : A randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 96(5), 1137-1149. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.037432>
- Item, F., & Konrad, D. (2012). Visceral fat and metabolic inflammation : The portal theory revisited. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 13 Suppl 2, 30-39. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2012.01035.x>
- Ivy, J. L. (2004). Muscle insulin resistance amended with exercise training : Role of GLUT4 expression. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 36(7), 1207-1211.
- Iwasaki, K., Harada, N., Sasaki, K., Yamane, S., Iida, K., Suzuki, K., Hamasaki, A., Nasteska, D., Shibue, K., Joo, E., Harada, T., Hashimoto, T., Asakawa, Y., Hirasawa, A., & Inagaki, N. (2015). Free fatty acid receptor GPR120 is highly expressed in enteroendocrine K cells of the upper small intestine and has a critical role in GIP secretion after fat ingestion. *Endocrinology*, 156(3), 837-846. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1653>
- Jahnel, J., Fickert, P., Hauer, A. C., Högenauer, C., Avian, A., & Trauner, M. (2014). Inflammatory bowel disease alters intestinal bile acid transporter expression. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 42(9), 1423-1431. <https://doi.org/10.1124/dmd.114.058065>
- Jakobsson, H. E., Rodríguez-Piñero, A. M., Schütte, A., Ermund, A., Boysen, P., Bemark, M., Sommer, F., Bäckhed, F., Hansson, G. C., & Johansson, M. E. V. (2015). The composition of the gut microbiota shapes the colon mucus barrier. *EMBO Reports*, 16(2), 164-177. <https://doi.org/10.15252/embr.201439263>
- Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., & Nageshwar Reddy, D. (2015). Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology*, 21(29), 8787-8803. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>
- Jang, L.-G., Choi, G., Kim, S.-W., Kim, B.-Y., Lee, S., & Park, H. (2019). The combination of sport and sport-specific diet is associated with characteristics of gut microbiota : An observational study. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 16(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s12970-019-0290-y>
- Jelleyman, C., Yates, T., O'Donovan, G., Gray, L. J., King, J. A., Khunti, K., & Davies, M. J. (2015). The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance : A meta-analysis. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 16(11), 942-961. <https://doi.org/10.1111/obr.12317>
- Jeon, S.-M. (2016). Regulation and function of AMPK in physiology and diseases. *Experimental & Molecular Medicine*, 48(7), e245. <https://doi.org/10.1038/emm.2016.81>
- Ji, Y., Sun, S., Shrestha, N., Darragh, L. B., Shirakawa, J., Xing, Y., He, Y., Carboneau, B. A., Kim, H., An, D., Ma, M., Oberholzer, J., Soleimanpour, S. A., Gannon, M., Liu, C., Naji, A., Kulkarni, R. N., Wang, Y., Kersten, S., & Qi, L. (2019). Toll-like receptors TLR2 and TLR4 block the replication of pancreatic β cells in diet-induced obesity. *Nature Immunology*, 20(6), 677-686. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0396-z>

- Jin, J.-S., Zhao, Y.-F., Nakamura, N., Akao, T., Kakiuchi, N., Min, B.-S., & Hattori, M. (2007). Enantioselective dehydroxylation of enterodiol and enterolactone precursors by human intestinal bacteria. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 30(11), 2113-2119. <https://doi.org/10.1248/bpb.30.2113>
- Jogl, G., Hsiao, Y.-S., & Tong, L. (2004). Structure and function of carnitine acyltransferases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1033, 17-29. <https://doi.org/10.1196/annals.1320.002>
- Jones, P. D., Kappelman, M. D., Martin, C. F., Chen, W., Sandler, R. S., & Long, M. D. (2015). Exercise decreases risk of future active disease in patients with inflammatory bowel disease in remission. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(5), 1063-1071. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000333>
- Joossens, M., Huys, G., Cnockaert, M., De Preter, V., Verbeke, K., Rutgeerts, P., Vandamme, P., & Vermeire, S. (2011). Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut*, 60(5), 631-637. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.223263>
- Joyce, S. A., & Gahan, C. G. M. (2014). The gut microbiota and the metabolic health of the host. *Current Opinion in Gastroenterology*, 30(2), 120-127. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000039>
- Jump, D. B., Botolin, D., Wang, Y., Xu, J., Christian, B., & Demeure, O. (2005). Fatty acid regulation of hepatic gene transcription. *The Journal of Nutrition*, 135(11), 2503-2506. <https://doi.org/10.1093/jn/135.11.2503>
- Jung, Bourne, J. E., Beauchamp, M. R., Robinson, E., & Little, J. P. (2015). High-intensity interval training as an efficacious alternative to moderate-intensity continuous training for adults with prediabetes. *Journal of Diabetes Research*, 2015, 191595. <https://doi.org/10.1155/2015/191595>
- Jung, D., Fantin, A. C., Scheurer, U., Fried, M., & Kullak-Ublick, G. A. (2004). Human ileal bile acid transporter gene ASBT (SLC10A2) is transactivated by the glucocorticoid receptor. *Gut*, 53(1), 78-84. <https://doi.org/10.1136/gut.53.1.78>
- Kabeerdoss, J., Sankaran, V., Pugazhendhi, S., & Ramakrishna, B. S. (2013). Clostridium leptum group bacteria abundance and diversity in the fecal microbiota of patients with inflammatory bowel disease : A case-control study in India. *BMC Gastroenterology*, 13, 20. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-20>
- Kahn, C. R., Wang, G., & Lee, K. Y. (2019). Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation*, 129(10), 3990-4000. <https://doi.org/10.1172/JCI129187>
- Kaliannan, K., Wang, B., Li, X.-Y., Kim, K.-J., & Kang, J. X. (2015). A host-microbiome interaction mediates the opposing effects of omega-6 and omega-3 fatty acids on metabolic endotoxemia. *Scientific Reports*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/srep11276>
- Kandori, H., Hirayama, K., Takeda, M., & Doi, K. (1996). Histochemical, lectin-histochemical and morphometrical characteristics of intestinal goblet cells of germfree and conventional mice. *Experimental Animals*, 45(2), 155-160. <https://doi.org/10.1538/expanim.45.155>
- Kang, J. X. (2005). From fat to fat-1 : A tale of omega-3 fatty acids. *The Journal of Membrane Biology*, 206(2), 165-172. <https://doi.org/10.1007/s00232-005-0790-3>
- Kang, J. X. (2007). Fat-1 transgenic mice : A new model for omega-3 research. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 77(5-6), 263-267. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2007.10.010>
- Karelis, A. D. (2008). Metabolically healthy but obese individuals. *Lancet (London, England)*, 372(9646), 1281-1283. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61531-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61531-7)
- Karlsson, T., Rask-Andersen, M., Pan, G., Höglund, J., Wadelius, C., Ek, W. E., & Johansson, Å. (2019). Contribution of genetics to visceral adiposity and its relation to cardiovascular and metabolic disease. *Nature Medicine*, 25(9), 1390-1395. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0563-7>
- Karstoft, K., Wallis, G. A., Pedersen, B. K., & Solomon, T. P. J. (2016). The effects of interval- vs. Continuous exercise on excess post-exercise oxygen consumption and substrate oxidation rates in subjects with type 2 diabetes. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 65(9), 1316-1325. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.05.017>
- Kasbi Chadli, F., Andre, A., Prieur, X., Loirand, G., Meynier, A., Krempf, M., Nguyen, P., & Ouguerram, K. (2012). N-3 PUFA prevent metabolic disturbances associated with obesity and improve endothelial function in golden Syrian hamsters fed with a high-fat diet. *The British Journal of Nutrition*, 107(9), 1305-1315. <https://doi.org/10.1017/S0007114511004387>

- Kasimay, O., Güzel, E., Gemici, A., Abdyli, A., Sulovari, A., Ercan, F., & Yeğen, B. C. (2006). Colitis-induced oxidative damage of the colon and skeletal muscle is ameliorated by regular exercise in rats : The anxiolytic role of exercise. *Experimental Physiology*, *91*(5), 897-906. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2006.034439>
- Kawai, T., & Akira, S. (2007). TLR signaling. *Seminars in Immunology*, *19*(1), 24-32. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2006.12.004>
- Keaney, J. F., Larson, M. G., Vasani, R. S., Wilson, P. W. F., Lipinska, I., Corey, D., Massaro, J. M., Sutherland, P., Vita, J. A., Benjamin, E. J., & Framingham Study. (2003). Obesity and systemic oxidative stress : Clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *23*(3), 434-439. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000058402.34138.11>
- Keating, S. E., Johnson, N. A., Mielke, G. I., & Coombes, J. S. (2017). A systematic review and meta-analysis of interval training versus moderate-intensity continuous training on body adiposity. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, *18*(8), 943-964. <https://doi.org/10.1111/obr.12536>
- Keely, S., Kelly, C. J., Weissmueller, T., Burgess, A., Wagner, B. D., Robertson, C. E., Harris, J. K., & Colgan, S. P. (2012). Activated fluid transport regulates bacterial-epithelial interactions and significantly shifts the murine colonic microbiome. *Gut Microbes*, *3*(3), 250-260. <https://doi.org/10.4161/gmic.20529>
- Kelsall, B. L. (2008). A focus on dendritic cells and macrophages as key regulators of mucosal immunity. *Mucosal Immunology*, *1*(6), 423-424. <https://doi.org/10.1038/mi.2008.66>
- Kenny, D. J., Plichta, D. R., Shungin, D., Koppel, N., Hall, A. B., Fu, B., Vasani, R. S., Shaw, S. Y., Vlamakis, H., Balskus, E. P., & Xavier, R. J. (2020). Cholesterol Metabolism by Uncultured Human Gut Bacteria Influences Host Cholesterol Level. *Cell Host & Microbe*, *28*(2), 245-257.e6. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.05.013>
- Keohane, D. M., Woods, T., O'Connor, P., Underwood, S., Cronin, O., Whiston, R., O'Sullivan, O., Cotter, P., Shanahan, F., & Molloy, M. G. M. (2019). Four men in a boat : Ultra-endurance exercise alters the gut microbiome. *Journal of Science and Medicine in Sport*, *22*(9), 1059-1064. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2019.04.004>
- Kern, T., Blond, M. B., Hansen, T. H., Rosenkilde, M., Quist, J. S., Gram, A. S., Ekstrøm, C. T., Hansen, T., & Stallknecht, B. (2020). Structured exercise alters the gut microbiota in humans with overweight and obesity-A randomized controlled trial. *International Journal of Obesity (2005)*, *44*(1), 125-135. <https://doi.org/10.1038/s41366-019-0440-y>
- Kessler, H. S., Sisson, S. B., & Short, K. R. (2012). The potential for high-intensity interval training to reduce cardiometabolic disease risk. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, *42*(6), 489-509. <https://doi.org/10.2165/11630910-000000000-00000>
- Khalafi, M., Mohebbi, H., Symonds, M. E., Karimi, P., Akbari, A., Tabari, E., Faridnia, M., & Moghaddami, K. (2020). The Impact of Moderate-Intensity Continuous or High-Intensity Interval Training on Adipogenesis and Browning of Subcutaneous Adipose Tissue in Obese Male Rats. *Nutrients*, *12*(4). <https://doi.org/10.3390/nu12040925>
- Khalafi, M., & Symonds, M. E. (2020). The impact of high-intensity interval training on inflammatory markers in metabolic disorders : A meta-analysis. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. <https://doi.org/10.1111/sms.13754>
- Khalili, H., Everhov, Å. H., Halfvarson, J., Ludvigsson, J. F., Askling, J., Myrelid, P., Söderling, J., Olen, O., Neovius, M., & SWIBREG Group. (2020). Healthcare use, work loss and total costs in incident and prevalent Crohn's disease and ulcerative colitis : Results from a nationwide study in Sweden. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *52*(4), 655-668. <https://doi.org/10.1111/apt.15889>
- Khan, I., Ullah, N., Zha, L., Bai, Y., Khan, A., Zhao, T., Che, T., & Zhang, C. (2019). Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD) : Cause or Consequence? IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, *8*(3). <https://doi.org/10.3390/pathogens8030126>
- Khan, Ullman, T. A., Ford, A. C., Abreu, M. T., Abadir, A., Abadir, A., Marshall, J. K., Talley, N. J., & Moayyedi, P. (2011). Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease : A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, *106*(4), 661-673. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.72>

- Khanna, S., & Raffals, L. E. (2017). The Microbiome in Crohn's Disease : Role in Pathogenesis and Role of Microbiome Replacement Therapies. *Gastroenterology Clinics of North America*, 46(3), 481-492. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2017.05.004>
- Kiecolt-Glaser, J. K., Epel, E. S., Belury, M. A., Andridge, R., Lin, J., Glaser, R., Malarkey, W. B., Hwang, B. S., & Blackburn, E. (2013). Omega-3 fatty acids, oxidative stress, and leukocyte telomere length : A randomized controlled trial. *Brain, Behavior, and Immunity*, 28, 16-24. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.09.004>
- Kim, Choi, Y., Choi, Y.-H., & Park, T. (2012). Obesity activates toll-like receptor-mediated proinflammatory signaling cascades in the adipose tissue of mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 23(2), 113-122. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.10.012>
- Kim, & Ho, S. B. (2010). Intestinal goblet cells and mucins in health and disease : Recent insights and progress. *Current Gastroenterology Reports*, 12(5), 319-330. <https://doi.org/10.1007/s11894-010-0131-2>
- Kim, Pham, M., Luttrell, I., Bannerman, D. D., Tupper, J., Thaler, J., Hawn, T. R., Raines, E. W., & Schwartz, M. W. (2007). Toll-like receptor-4 mediates vascular inflammation and insulin resistance in diet-induced obesity. *Circulation Research*, 100(11), 1589-1596. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.106.142851>
- Kim, & Spector, A. A. (2013). Synaptamide, endocannabinoid-like derivative of docosahexaenoic acid with cannabinoid-independent function. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 88(1), 121-125. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2012.08.002>
- Kimura, Ozawa, K., Inoue, D., Imamura, T., Kimura, K., Maeda, T., Terasawa, K., Kashihara, D., Hirano, K., Tani, T., Takahashi, T., Miyauchi, S., Shioi, G., Inoue, H., & Tsujimoto, G. (2013). The gut microbiota suppresses insulin-mediated fat accumulation via the short-chain fatty acid receptor GPR43. *Nature Communications*, 4, 1829. <https://doi.org/10.1038/ncomms2852>
- Kimura, Takahashi, N., Lin, S., Goto, T., Murota, K., Nakata, R., Inoue, H., & Kawada, T. (2013). DHA attenuates postprandial hyperlipidemia via activating PPAR α in intestinal epithelial cells. *Journal of Lipid Research*, 54(12), 3258-3268. <https://doi.org/10.1194/jlr.M034942>
- King, N. A., Burley, V. J., & Blundell, J. E. (1994). Exercise-induced suppression of appetite : Effects on food intake and implications for energy balance. *European Journal of Clinical Nutrition*, 48(10), 715-724.
- King, N. A., Hopkins, M., Caudwell, P., Stubbs, R. J., & Blundell, J. E. (2008). Individual variability following 12 weeks of supervised exercise : Identification and characterization of compensation for exercise-induced weight loss. *International Journal of Obesity (2005)*, 32(1), 177-184. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803712>
- Kirkhus, B., Lamglait, A., Eilertsen, K.-E., Falch, E., Haider, T., Vik, H., Hoem, N., Hagve, T.-A., Basu, S., Olsen, E., Seljeflot, I., Nyberg, L., Elind, E., & Ulven, S. M. (2012). Effects of similar intakes of marine n-3 fatty acids from enriched food products and fish oil on cardiovascular risk markers in healthy human subjects. *The British Journal of Nutrition*, 107(9), 1339-1349. <https://doi.org/10.1017/S0007114511004508>
- Klebl, F. H., Olsen, J. E., Jain, S., & Doe, W. F. (2001). Expression of macrophage-colony stimulating factor in normal and inflammatory bowel disease intestine. *The Journal of Pathology*, 195(5), 609-615. <https://doi.org/10.1002/path.991>
- Knights, D., Lassen, K. G., & Xavier, R. J. (2013). Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis : Linking host genetics and the microbiome. *Gut*, 62(10), 1505-1510. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-303954>
- Kojta, I., Chacińska, M., & Błachnio-Zabielska, A. (2020). Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. *Nutrients*, 12(5). <https://doi.org/10.3390/nu12051305>
- Kolodziejczyk, A. A., Zheng, D., & Elinav, E. (2019). Diet-microbiota interactions and personalized nutrition. *Nature Reviews. Microbiology*, 17(12), 742-753. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0256-8>
- Kondo, T., Kishi, M., Fushimi, T., & Kaga, T. (2009). Acetic acid upregulates the expression of genes for fatty acid oxidation enzymes in liver to suppress body fat accumulation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(13), 5982-5986. <https://doi.org/10.1021/jf900470c>
- Kong, Sun, S., Liu, M., & Shi, Q. (2016). Short-Term High-Intensity Interval Training on Body Composition and Blood Glucose in Overweight and Obese Young Women. *Journal of Diabetes Research*, 2016, 4073618. <https://doi.org/10.1155/2016/4073618>

- Kong, Y., Zhang, S., Wu, R., Su, X., Peng, D., Zhao, M., & Su, Y. (2019). New insights into different adipokines in linking the pathophysiology of obesity and psoriasis. *Lipids in Health and Disease*, *18*(1), 171. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1115-3>
- Kostic, A. D., Gevers, D., Siljander, H., Vatanen, T., Hyötyläinen, T., Hämäläinen, A.-M., Peet, A., Tillmann, V., Pöhö, P., Mattila, I., Lähdesmäki, H., Franzosa, E. A., Vaarala, O., de Goffau, M., Harmsen, H., Ilonen, J., Virtanen, S. M., Clish, C. B., Orešič, M., ... Xavier, R. J. (2015). The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host & Microbe*, *17*(2), 260-273. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.01.001>
- Kraemer, F. B., & Shen, W.-J. (2002). Hormone-sensitive lipase : Control of intracellular tri-(di-)acylglycerol and cholesteryl ester hydrolysis. *Journal of Lipid Research*, *43*(10), 1585-1594. <https://doi.org/10.1194/jlr.r200009-jlr200>
- Kraus, D., & Peschel, A. (2006). Molecular mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial peptides. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, *306*, 231-250. https://doi.org/10.1007/3-540-29916-5_9
- Kredel, L. I., Batra, A., Stroh, T., Köhl, A. A., Zeitz, M., Erben, U., & Siegmund, B. (2013). Adipokines from local fat cells shape the macrophage compartment of the creeping fat in Crohn's disease. *Gut*, *62*(6), 852-862. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301424>
- Kredel, L. I., & Siegmund, B. (2014). Adipose-tissue and intestinal inflammation—Visceral obesity and creeping fat. *Frontiers in Immunology*, *5*, 462. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00462>
- Kris-Etherton, P. M., Harris, W. S., Appel, L. J., & AHA Nutrition Committee. American Heart Association. (2003). Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease : New recommendations from the American Heart Association. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *23*(2), 151-152. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000057393.97337.ae>
- Kriss, M., Hazleton, K. Z., Nusbacher, N. M., Martin, C. G., & Lozupone, C. A. (2018). Low diversity gut microbiota dysbiosis : Drivers, functional implications and recovery. *Current Opinion in Microbiology*, *44*, 34-40. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2018.07.003>
- Kuda, O. (2017). Bioactive metabolites of docosahexaenoic acid. *Biochimie*, *136*, 12-20. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2017.01.002>
- Kuo, L.-H., Tsai, P.-J., Jiang, M.-J., Chuang, Y.-L., Yu, L., Lai, K.-T. A., & Tsai, Y.-S. (2011). Toll-like receptor 2 deficiency improves insulin sensitivity and hepatic insulin signalling in the mouse. *Diabetologia*, *54*(1), 168-179. <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1931-5>
- Lagkouvardos, I., Kläring, K., Heinzmann, S. S., Platz, S., Scholz, B., Engel, K.-H., Schmitt-Kopplin, P., Haller, D., Rohn, S., Skurk, T., & Clavel, T. (2015). Gut metabolites and bacterial community networks during a pilot intervention study with flaxseeds in healthy adult men. *Molecular Nutrition & Food Research*, *59*(8), 1614-1628. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500125>
- Lalia, A. Z., Johnson, M. L., Jensen, M. D., Hames, K. C., Port, J. D., & Lanza, I. R. (2015). Effects of Dietary n-3 Fatty Acids on Hepatic and Peripheral Insulin Sensitivity in Insulin-Resistant Humans. *Diabetes Care*, *38*(7), 1228-1237. <https://doi.org/10.2337/dc14-3101>
- Lamas, B., Richard, M. L., Leducq, V., Pham, H.-P., Michel, M.-L., Da Costa, G., Bridonneau, C., Jegou, S., Hoffmann, T. W., Natividad, J. M., Brot, L., Taleb, S., Couturier-Maillard, A., Nion-Larmurier, I., Merabtene, F., Seksik, P., Bourrier, A., Cosnes, J., Ryffel, B., ... Sokol, H. (2016). CARD9 impacts colitis by altering gut microbiota metabolism of tryptophan into aryl hydrocarbon receptor ligands. *Nature Medicine*, *22*(6), 598-605. <https://doi.org/10.1038/nm.4102>
- Lambert, J. E., Myslicki, J. P., Bomhof, M. R., Belke, D. D., Shearer, J., & Reimer, R. A. (2015). Exercise training modifies gut microbiota in normal and diabetic mice. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, *40*(7), 749-752. <https://doi.org/10.1139/apnm-2014-0452>
- Lamers, C. R., de Roos, N. M., & Witteman, B. J. M. (2020). The association between inflammatory potential of diet and disease activity : Results from a cross-sectional study in patients with inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterology*, *20*(1), 316. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01435-4>
- Lampe, J. W., Kim, E., Levy, L., Davidson, L. A., Goldsby, J. S., Miles, F. L., Navarro, S. L., Randolph, T. W., Zhao, N., Ivanov, I., Kaz, A. M., Damman, C., Hockenbery, D. M., Hullar, M. A. J., & Chapkin, R. S. (2019).

- Colonic mucosal and exfoliome transcriptomic profiling and fecal microbiome response to a flaxseed lignan extract intervention in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 110(2), 377-390. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy325>
- Landeo, M. F., Tuero, C., Valentí, V., Bilbao, I., de la Higuera, M., & Frühbeck, G. (2019). Relevance of Leptin and Other Adipokines in Obesity-Associated Cardiovascular Risk. *Nutrients*, 11(11). <https://doi.org/10.3390/nu11112664>
- Landete, J. M., Arqués, J., Medina, M., Gaya, P., de Las Rivas, B., & Muñoz, R. (2016). Bioactivation of Phytoestrogens: Intestinal Bacteria and Health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 56(11), 1826-1843. <https://doi.org/10.1080/10408398.2013.789823>
- Large, V., & Arner, P. (1998). Regulation of lipolysis in humans. Pathophysiological modulation in obesity, diabetes, and hyperlipidaemia. *Diabetes & Metabolism*, 24(5), 409-418.
- Larsen, P., Marino, F., Melehan, K., Guelfi, K. J., Duffield, R., & Skein, M. (2019). High-intensity interval exercise induces greater acute changes in sleep, appetite-related hormones, and free-living energy intake than does moderate-intensity continuous exercise. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquée, Nutrition Et Metabolisme*, 44(5), 557-566. <https://doi.org/10.1139/apnm-2018-0503>
- Lau, D. C. W., Douketis, J. D., Morrison, K. M., Hramiak, I. M., Sharma, A. M., & Ur, E. (2007). Lignes directrices canadiennes de 2006 sur la prise en charge et la prévention de l'obésité chez les adultes et les enfants [sommaire]. *CMAJ*, 176(8), SF1-SF14. <https://doi.org/10.1503/cmaj.070264>
- Laurans, M., Dalla Francesca, K., Volatron, F., Izzet, G., Guerin, D., Vuillaume, D., Lenfant, S., & Proust, A. (2018). Molecular signature of polyoxometalates in electron transport of silicon-based molecular junctions. *Nanoscale*, 10(36), 17156-17165. <https://doi.org/10.1039/c8nr04946g>
- Laurens, C., de Glisezinski, I., Larrouy, D., Harant, I., & Moro, C. (2020). Influence of Acute and Chronic Exercise on Abdominal Fat Lipolysis: An Update. *Frontiers in Physiology*, 11, 575363. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.575363>
- Lavelle, A., & Sokol, H. (2020). Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 17(4), 223-237. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0258-z>
- Le Chatelier, E., Nielsen, T., Qin, J., Prifti, E., Hildebrand, F., Falony, G., Almeida, M., Arumugam, M., Batto, J.-M., Kennedy, S., Leonard, P., Li, J., Burgdorf, K., Grarup, N., Jørgensen, T., Brandslund, I., Nielsen, H. B., Juncker, A. S., Bertalan, M., ... Pedersen, O. (2013). Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*, 500(7464), 541-546. <https://doi.org/10.1038/nature12506>
- Le Poul, E., Loison, C., Struyf, S., Springael, J.-Y., Lannoy, V., Decobecq, M.-E., Brezillon, S., Dupriez, V., Vassart, G., Van Damme, J., Parmentier, M., & Detheux, M. (2003). Functional Characterization of Human Receptors for Short Chain Fatty Acids and Their Role in Polymorphonuclear Cell Activation*. *Journal of Biological Chemistry*, 278(28), 25481-25489. <https://doi.org/10.1074/jbc.M301403200>
- LeBlanc, J. G., Chain, F., Martín, R., Bermúdez-Humarán, L. G., Courau, S., & Langella, P. (2017). Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria. *Microbial Cell Factories*, 16(1), 79. <https://doi.org/10.1186/s12934-017-0691-z>
- Lee, Ivester, P., Hester, A. G., Sergeant, S., Case, L. D., Morgan, T., Kouba, E. O., & Chilton, F. H. (2014). The impact of polyunsaturated fatty acid-based dietary supplements on disease biomarkers in a metabolic syndrome/diabetes population. *Lipids in Health and Disease*, 13, 196. <https://doi.org/10.1186/1476-511X-13-196>
- Lee, & Schroeder, E. C. (2016). Resistance training improves cardiovascular health in postmenopausal women. *Menopause (New York, N.Y.)*, 23(11), 1162-1164. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000758>
- Legeret, C., Mählmann, L., Gerber, M., Kalak, N., Köhler, H., Holsboer-Trachsler, E., Brand, S., & Furlano, R. (2019). Favorable impact of long-term exercise on disease symptoms in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *BMC Pediatrics*, 19(1), 297. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1680-7>
- Lemos, T., & Gallagher, D. (2017). Current body composition measurement techniques. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, 24(5), 310-314. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000360>
- Levitt, M. D., & Levitt, D. G. (2020). Quantitative Evaluation of D-Lactate Pathophysiology: New Insights into the Mechanisms Involved and the Many Areas in Need of Further Investigation. *Clinical and Experimental Gastroenterology*, 13, 321-337. <https://doi.org/10.2147/CEG.S260600>

- Ley, R. E. (2016). Gut microbiota in 2015: Prevotella in the gut: choose carefully. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 13(2), 69-70. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.4>
- Ley, R. E., Hamady, M., Lozupone, C., Turnbaugh, P. J., Ramey, R. R., Bircher, J. S., Schlegel, M. L., Tucker, T. A., Schrenzel, M. D., Knight, R., & Gordon, J. I. (2008). Evolution of mammals and their gut microbes. *Science (New York, N.Y.)*, 320(5883), 1647-1651. <https://doi.org/10.1126/science.1155725>
- Ley, R. E., Turnbaugh, P. J., Klein, S., & Gordon, J. I. (2006). Microbial ecology: Human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 444(7122), 1022-1023. <https://doi.org/10.1038/4441022a>
- Li, H., Zhu, Y., Zhao, F., Song, S., Li, Y., Xu, X., Zhou, G., & Li, C. (2017). Fish oil, lard and soybean oil differentially shape gut microbiota of middle-aged rats. *Scientific Reports*, 7(1), 826. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-00969-0>
- Li, Jia, H., Cai, X., Zhong, H., Feng, Q., Sunagawa, S., Arumugam, M., Kultima, J. R., Prifti, E., Nielsen, T., Juncker, A. S., Manichanh, C., Chen, B., Zhang, W., Levenez, F., Wang, J., Xu, X., Xiao, L., Liang, S., ... MetaHIT Consortium. (2014). An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nature Biotechnology*, 32(8), 834-841. <https://doi.org/10.1038/nbt.2942>
- Li, Li, B., Li, M., & Speakman, J. R. (2019). Switching on the furnace: Regulation of heat production in brown adipose tissue. *Molecular Aspects of Medicine*, 68, 60-73. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2019.07.005>
- Li, M., van Esch, B. C. A. M., Wagenaar, G. T. M., Garssen, J., Folkerts, G., & Henricks, P. A. J. (2018). Pro- and anti-inflammatory effects of short chain fatty acids on immune and endothelial cells. *European Journal of Pharmacology*, 831, 52-59. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.05.003>
- Liang, H., & Ward, W. F. (2006). PGC-1 α : A key regulator of energy metabolism. *Advances in Physiology Education*, 30(4), 145-151. <https://doi.org/10.1152/advan.00052.2006>
- Lin, H. V., Frassetto, A., Kowalik, E. J., Nawrocki, A. R., Lu, M. M., Kosinski, J. R., Hubert, J. A., Szeto, D., Yao, X., Forrest, G., & Marsh, D. J. (2012). Butyrate and propionate protect against diet-induced obesity and regulate gut hormones via free fatty acid receptor 3-independent mechanisms. *PLoS One*, 7(4), e35240. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035240>
- Ling, C., & Rönn, T. (2019). Epigenetics in Human Obesity and Type 2 Diabetes. *Cell Metabolism*, 29(5), 1028-1044. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.03.009>
- Lippert, K., Kedenko, L., Antonielli, L., Kedenko, I., Gemeier, C., Leitner, M., Kautzky-Willer, A., Paulweber, B., & Hackl, E. (2017). Gut microbiota dysbiosis associated with glucose metabolism disorders and the metabolic syndrome in older adults. *Beneficial Microbes*, 8(4), 545-556. <https://doi.org/10.3920/BM2016.0184>
- Little, J. P., Safdar, A., Bishop, D., Tarnopolsky, M. A., & Gibala, M. J. (2011). An acute bout of high-intensity interval training increases the nuclear abundance of PGC-1 α and activates mitochondrial biogenesis in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 300(6), R1303-1310. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00538.2010>
- Liu, Dong, G., Zhao, X., Huang, Z., Li, P., & Zhang, H. (2020). Post-exercise Effects and Long-Term Training Adaptations of Hormone Sensitive Lipase Lipolysis Induced by High-Intensity Interval Training in Adipose Tissue of Mice. *Frontiers in Physiology*, 11, 535722. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.535722>
- Liu, Wang, S., You, Y., Meng, M., Zheng, Z., Dong, M., Lin, J., Zhao, Q., Zhang, C., Yuan, X., Hu, T., Liu, L., Huang, Y., Zhang, L., Wang, D., Zhan, J., Jong Lee, H., Speakman, J. R., & Jin, W. (2015). Brown Adipose Tissue Transplantation Reverses Obesity in Ob/Ob Mice. *Endocrinology*, 156(7), 2461-2469. <https://doi.org/10.1210/en.2014-1598>
- Liu, Wang, T., Zhou, F., Wang, Y., Xing, J.-W., Zhang, S., Gu, S.-Z., Sang, L.-X., Dai, C., & Wang, H.-L. (2015). Voluntary exercise prevents colonic inflammation in high-fat diet-induced obese mice by up-regulating PPAR- γ activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 459(3), 475-480. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.02.047>
- Liu, Yeo, H. C., Doniger, S. J., & Ames, B. N. (1997). Assay of aldehydes from lipid peroxidation: Gas chromatography-mass spectrometry compared to thiobarbituric acid. *Analytical Biochemistry*, 245(2), 161-166. <https://doi.org/10.1006/abio.1996.9990>

- Liu, Zhu, L., Li, P.-J., Li, N., & Xu, Y.-B. (2019). Effectiveness of high-intensity interval training on glycemic control and cardiorespiratory fitness in patients with type 2 diabetes : A systematic review and meta-analysis. *Aging Clinical and Experimental Research*, *31*(5), 575-593. <https://doi.org/10.1007/s40520-018-1012-z>
- Longo, M., Zatterale, F., Naderi, J., Parrillo, L., Formisano, P., Raciti, G. A., Beguinot, F., & Miele, C. (2019). Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(9). <https://doi.org/10.3390/ijms20092358>
- Loonen, L. M. P., Stolte, E. H., Jaklofsky, M. T. J., Meijerink, M., Dekker, J., van Baarlen, P., & Wells, J. M. (2014). REG3 γ -deficient mice have altered mucus distribution and increased mucosal inflammatory responses to the microbiota and enteric pathogens in the ileum. *Mucosal Immunology*, *7*(4), 939-947. <https://doi.org/10.1038/mi.2013.109>
- Lopez-Huertas, E. (2012). The effect of EPA and DHA on metabolic syndrome patients : A systematic review of randomised controlled trials. *The British Journal of Nutrition*, *107* Suppl 2, S185-194. <https://doi.org/10.1017/S0007114512001572>
- Lopez-Siles, M., Enrich-Capó, N., Aldeguer, X., Sabat-Mir, M., Duncan, S. H., Garcia-Gil, L. J., & Martinez-Medina, M. (2018). Alterations in the Abundance and Co-occurrence of Akkermansia muciniphila and Faecalibacterium prausnitzii in the Colonic Mucosa of Inflammatory Bowel Disease Subjects. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, *8*, 281. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00281>
- Lorente-Cebrián, S., Costa, A. G. V., Navas-Carretero, S., Zabala, M., Laiglesia, L. M., Martínez, J. A., & Moreno-Aliaga, M. J. (2015). An update on the role of omega-3 fatty acids on inflammatory and degenerative diseases. *Journal of Physiology and Biochemistry*, *71*(2), 341-349. <https://doi.org/10.1007/s13105-015-0395-y>
- Lorente-Cebrián, S., Costa, A. G. V., Navas-Carretero, S., Zabala, M., Martínez, J. A., & Moreno-Aliaga, M. J. (2013). Role of omega-3 fatty acids in obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular diseases : A review of the evidence. *Journal of Physiology and Biochemistry*, *69*(3), 633-651. <https://doi.org/10.1007/s13105-013-0265-4>
- Lorenz-Meyer, H., Bauer, P., Nicolay, C., Schulz, B., Purrmann, J., Fleig, W. E., Scheurlen, C., Koop, I., Pudel, V., & Carr, L. (1996). Omega-3 fatty acids and low carbohydrate diet for maintenance of remission in Crohn's disease. A randomized controlled multicenter trial. Study Group Members (German Crohn's Disease Study Group). *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, *31*(8), 778-785. <https://doi.org/10.3109/00365529609010352>
- Loudon, C. P., Corroll, V., Butcher, J., Rawsthorne, P., & Bernstein, C. N. (1999). The effects of physical exercise on patients with Crohn's disease. *The American Journal of Gastroenterology*, *94*(3), 697-703. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.00939.x>
- Lu, Y., Fan, C., Li, P., Lu, Y., Chang, X., & Qi, K. (2016). Short Chain Fatty Acids Prevent High-fat-diet-induced Obesity in Mice by Regulating G Protein-coupled Receptors and Gut Microbiota. *Scientific Reports*, *6*, 37589. <https://doi.org/10.1038/srep37589>
- Luck, H., Tsai, S., Chung, J., Clemente-Casares, X., Ghazarian, M., Revelo, X. S., Lei, H., Luk, C. T., Shi, S. Y., Surendra, A., Copeland, J. K., Ahn, J., Prescott, D., Rasmussen, B. A., Chng, M. H. Y., Engleman, E. G., Girardin, S. E., Lam, T. K. T., Croitoru, K., ... Winer, D. A. (2015). Regulation of obesity-related insulin resistance with gut anti-inflammatory agents. *Cell Metabolism*, *21*(4), 527-542. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.03.001>
- Lumeng, C. N., Bodzin, J. L., & Saltiel, A. R. (2007). Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *The Journal of Clinical Investigation*, *117*(1), 175-184. <https://doi.org/10.1172/JCI29881>
- Ma, T. Y., Iwamoto, G. K., Hoa, N. T., Akotia, V., Pedram, A., Boivin, M. A., & Said, H. M. (2004). TNF-alpha-induced increase in intestinal epithelial tight junction permeability requires NF-kappa B activation. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, *286*(3), G367-376. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00173.2003>
- Määttänen, P., Lurz, E., Botts, S. R., Wu, R. Y., Yeung, C. W., Li, B., Abiff, S., Johnson-Henry, K. C., Lepp, D., Power, K. A., Pierro, A., Surette, M. E., & Sherman, P. M. (2018). Ground flaxseed reverses protection of a reduced-fat diet against Citrobacter rodentium-induced colitis. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, *315*(5), G788-G798. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00101.2018>
- Macfarlane, G. T., & Macfarlane, S. (2012). Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health. *Journal of AOAC International*, *95*(1), 50-60. https://doi.org/10.5740/jaoacint.sge_macfarlane

- Machiels, K., Joossens, M., Sabino, J., De Preter, V., Arijs, I., Eeckhaut, V., Ballet, V., Claes, K., Van Immerseel, F., Verbeke, K., Ferrante, M., Verhaegen, J., Rutgeerts, P., & Vermeire, S. (2014). A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*, *63*(8), 1275-1283. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-304833>
- Macia, L., Tan, J., Vieira, A. T., Leach, K., Stanley, D., Luong, S., Maruya, M., Ian McKenzie, C., Hijikata, A., Wong, C., Binge, L., Thorburn, A. N., Chevalier, N., Ang, C., Marino, E., Robert, R., Offermanns, S., Teixeira, M. M., Moore, R. J., ... Mackay, C. R. (2015). Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome. *Nature Communications*, *6*(1), 6734. <https://doi.org/10.1038/ncomms7734>
- MacInnis, M. J., & Gibala, M. J. (2017). Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. *The Journal of Physiology*, *595*(9), 2915-2930. <https://doi.org/10.1113/JP273196>
- MacLean, P. S., Blundell, J. E., Mennella, J. A., & Batterham, R. L. (2017). Biological control of appetite : A daunting complexity. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, *25 Suppl 1*, S8-S16. <https://doi.org/10.1002/oby.21771>
- Maddux, B. A., See, W., Lawrence, J. C., Goldfine, A. L., Goldfine, I. D., & Evans, J. L. (2001). Protection against oxidative stress-induced insulin resistance in rat L6 muscle cells by micromolar concentrations of alpha-lipoic acid. *Diabetes*, *50*(2), 404-410. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.2.404>
- Magkos, F., Hjorth, M. F., & Astrup, A. (2020). Diet and exercise in the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews. Endocrinology*, *16*(10), 545-555. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0381-5>
- Magro, D. O., Kotze, P. G., Martinez, C. A. R., Camargo, M. G., Guadagnini, D., Calixto, A. R., Vasques, A. C. J., Ayrizono, M. de L. S., Geloneze, B., Pareja, J. C., Saad, M. J., & Coy, C. S. R. (2017). Changes in serum levels of lipopolysaccharides and CD26 in patients with Crohn's disease. *Intestinal Research*, *15*(3), 352-357. <https://doi.org/10.5217/ir.2017.15.3.352>
- Mailing, L. J., Allen, J. M., Buford, T. W., Fields, C. J., & Woods, J. A. (2019). Exercise and the Gut Microbiome : A Review of the Evidence, Potential Mechanisms, and Implications for Human Health. *Exercise and Sport Sciences Reviews*, *47*(2), 75-85. <https://doi.org/10.1249/JES.0000000000000183>
- Maillard, F., Pereira, B., & Boisseau, N. (2018). Effect of High-Intensity Interval Training on Total, Abdominal and Visceral Fat Mass : A Meta-Analysis. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, *48*(2), 269-288. <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0807-y>
- Maillard, F., Vazeille, E., Sauvanet, P., Sirvent, P., Bonnet, R., Combaret, L., Chausse, P., Chevarin, C., Otero, Y. F., Delcros, G., Chavanelle, V., Boisseau, N., & Barnich, N. (2019). Preventive Effect of Spontaneous Physical Activity on the Gut-Adipose Tissue in a Mouse Model That Mimics Crohn's Disease Susceptibility. *Cells*, *8*(1), E33. <https://doi.org/10.3390/cells8010033>
- Maillard, F., Vazeille, E., Sauvanet, P., Sirvent, P., Combaret, L., Sourdrille, A., Chavanelle, V., Bonnet, R., Otero, Y. F., Delcros, G., Barnich, N., & Boisseau, N. (2019). High intensity interval training promotes total and visceral fat mass loss in obese Zucker rats without modulating gut microbiota. *PLoS ONE*, *14*(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214660>
- Marcel, Y. L., Christiansen, K., & Holman, R. T. (1968). The preferred metabolic pathway from linoleic acid to arachidonic acid in vitro. *Biochimica Et Biophysica Acta*, *164*(1), 25-34. [https://doi.org/10.1016/0005-2760\(68\)90067-2](https://doi.org/10.1016/0005-2760(68)90067-2)
- Marchesi, J. R., Holmes, E., Khan, F., Kochhar, S., Scanlan, P., Shanahan, F., Wilson, I. D., & Wang, Y. (2007). Rapid and noninvasive metabonomic characterization of inflammatory bowel disease. *Journal of Proteome Research*, *6*(2), 546-551. <https://doi.org/10.1021/pr060470d>
- Marcobal, A., Southwick, A. M., Earle, K. A., & Sonnenburg, J. L. (2013). A refined palate : Bacterial consumption of host glycans in the gut. *Glycobiology*, *23*(9), 1038-1046. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwt040>
- Marion-Letellier, R., Butler, M., Déchelotte, P., Playford, R. J., & Ghosh, S. (2008). Comparison of cytokine modulation by natural peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands with synthetic ligands in intestinal-like Caco-2 cells and human dendritic cells—Potential for dietary modulation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in intestinal inflammation. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *87*(4), 939-948. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.939>

- Marquet, P., Duncan, S. H., Chassard, C., Bernalier-Donadille, A., & Flint, H. J. (2009). Lactate has the potential to promote hydrogen sulphide formation in the human colon. *FEMS Microbiology Letters*, 299(2), 128-134. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2009.01750.x>
- Marra, M., Sammarco, R., De Lorenzo, A., Iellamo, F., Siervo, M., Pietrobelli, A., Donini, L. M., Santarpia, L., Cataldi, M., Pasanisi, F., & Contaldo, F. (2019). Assessment of Body Composition in Health and Disease Using Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) and Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA) : A Critical Overview. *Contrast Media & Molecular Imaging*, 2019, 3548284. <https://doi.org/10.1155/2019/3548284>
- Marseglia, L., Manti, S., D'Angelo, G., Nicotera, A., Parisi, E., Di Rosa, G., Gitto, E., & Arrigo, T. (2014). Oxidative stress in obesity : A critical component in human diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(1), 378-400. <https://doi.org/10.3390/ijms16010378>
- Marteau, P., & Chaput, U. (2011). Bacteria as trigger for chronic gastrointestinal disorders. *Digestive Diseases (Basel, Switzerland)*, 29(2), 166-171. <https://doi.org/10.1159/000323879>
- Martinez, N., Kilpatrick, M. W., Salomon, K., Jung, M. E., & Little, J. P. (2015). Affective and Enjoyment Responses to High-Intensity Interval Training in Overweight-to-Obese and Insufficiently Active Adults. *Journal of Sport & Exercise Psychology*, 37(2), 138-149. <https://doi.org/10.1123/jsep.2014-0212>
- Martínez-Fernández, L., González-Muniesa, P., Laiglesia, L. M., Sáinz, N., Prieto-Hontoria, P. L., Escoté, X., Odriozola, L., Corrales, F. J., Arbones-Mainar, J. M., Martínez, J. A., & Moreno-Aliaga, M. J. (2017). Maresin 1 improves insulin sensitivity and attenuates adipose tissue inflammation in ob/ob and diet-induced obese mice. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 31(5), 2135-2145. <https://doi.org/10.1096/fj.201600859R>
- Martínez-Fernández, L., Laiglesia, L. M., Huerta, A. E., Martínez, J. A., & Moreno-Aliaga, M. J. (2015). Omega-3 fatty acids and adipose tissue function in obesity and metabolic syndrome. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 121(Pt A), 24-41. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2015.07.003>
- Martinez-Huenchullan, S. F., Tam, C. S., Ban, L. A., Ehrenfeld-Slater, P., McLennan, S. V., & Twigg, S. M. (2020). Skeletal muscle adiponectin induction in obesity and exercise. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 102, 154008. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.154008>
- Martinez-Medina, M., Aldeguer, X., Lopez-Siles, M., González-Huix, F., López-Oliu, C., Dahbi, G., Blanco, J. E., Blanco, J., Garcia-Gil, L. J., & Darfeuille-Michaud, A. (2009). Molecular diversity of Escherichia coli in the human gut : New ecological evidence supporting the role of adherent-invasive E. coli (AIEC) in Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 15(6), 872-882. <https://doi.org/10.1002/ibd.20860>
- Martinez-Medina, M., Denizot, J., Dreux, N., Robin, F., Billard, E., Bonnet, R., Darfeuille-Michaud, A., & Barnich, N. (2014). Western diet induces dysbiosis with increased E coli in CEABAC10 mice, alters host barrier function favouring AIEC colonisation. *Gut*, 63(1), 116-124. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304119>
- Martinez-Medina, M., Naves, P., Blanco, J., Aldeguer, X., Blanco, J. E., Blanco, M., Ponte, C., Soriano, F., Darfeuille-Michaud, A., & Garcia-Gil, L. J. (2009). Biofilm formation as a novel phenotypic feature of adherent-invasive Escherichia coli (AIEC). *BMC Microbiology*, 9, 202. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-202>
- Martins, C., Aschehoug, I., Ludviksen, M., Holst, J., Finlayson, G., Wisloff, U., Morgan, L., King, N., & Kulseng, B. (2017). High-Intensity Interval Training, Appetite, and Reward Value of Food in the Obese. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 49(9), 1851-1858. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001296>
- Martins, C., Kulseng, B., King, N. A., Holst, J. J., & Blundell, J. E. (2010). The effects of exercise-induced weight loss on appetite-related peptides and motivation to eat. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 95(4), 1609-1616. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2082>
- Martins, C., Kulseng, B., Rehfeld, J. F., King, N. A., & Blundell, J. E. (2013). Effect of chronic exercise on appetite control in overweight and obese individuals. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 45(5), 805-812. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e31827d1618>
- Martland, R., Mondelli, V., Gaughran, F., & Stubbs, B. (2020). Can high-intensity interval training improve physical and mental health outcomes? A meta-review of 33 systematic reviews across the lifespan. *Journal of Sports Sciences*, 38(4), 430-469. <https://doi.org/10.1080/02640414.2019.1706829>
- Maslowski, K. M., Vieira, A. T., Ng, A., Kranich, J., Sierro, F., Di Yu, Schilter, H. C., Rolph, M. S., Mackay, F., Artis, D., Xavier, R. J., Teixeira, M. M., & Mackay, C. R. (2009). Regulation of inflammatory responses by gut

- microbiota and chemoattractant receptor GPR43. *Nature*, 461(7268), 1282-1286. <https://doi.org/10.1038/nature08530>
- Matheus, V. A., Monteiro, L., Oliveira, R. B., Maschio, D. A., & Collares-Buzato, C. B. (2017). Butyrate reduces high-fat diet-induced metabolic alterations, hepatic steatosis and pancreatic beta cell and intestinal barrier dysfunctions in prediabetic mice. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)*, 242(12), 1214-1226. <https://doi.org/10.1177/1535370217708188>
- Matsumoto, M., Inoue, R., Tsukahara, T., Ushida, K., Chiji, H., Matsubara, N., & Hara, H. (2008). Voluntary running exercise alters microbiota composition and increases n-butyrate concentration in the rat cecum. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 72(2), 572-576. <https://doi.org/10.1271/bbb.70474>
- Mattioni Maturana, F., Martus, P., Zipfel, S., & NIEß, A. M. (2021). Effectiveness of HIIE versus MICT in Improving Cardiometabolic Risk Factors in Health and Disease : A Meta-analysis. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 53(3), 559-573. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002506>
- Mazur, W. M., Uehara, M., Wähälä, K., & Adlercreutz, H. (2000). Phyto-oestrogen content of berries, and plasma concentrations and urinary excretion of enterolactone after a single strawberry-meal in human subjects. *The British Journal of Nutrition*, 83(4), 381-387.
- Mazur-Bialy, A. I., Bilski, J., Wojcik, D., Brzozowski, B., Surmiak, M., Hubalewska-Mazgaj, M., Chmura, A., Magierowski, M., Magierowska, K., Mach, T., & Brzozowski, T. (2017). Beneficial Effect of Voluntary Exercise on Experimental Colitis in Mice Fed a High-Fat Diet : The Role of Irisin, Adiponectin and Proinflammatory Biomarkers. *Nutrients*, 9(4), E410. <https://doi.org/10.3390/nu9040410>
- McArthur, S., Juban, G., Gobbetti, T., Desgeorges, T., Theret, M., Gondin, J., Toller-Kawahisa, J. E., Reutelingsperger, C. P., Chazaud, B., Perretti, M., & Mounier, R. (s. d.). Annexin A1 drives macrophage skewing to accelerate muscle regeneration through AMPK activation. *The Journal of Clinical Investigation*, 130(3), 1156-1167. <https://doi.org/10.1172/JCI124635>
- McNamara, J. R., Warnick, G. R., & Cooper, G. R. (2006). A brief history of lipid and lipoprotein measurements and their contribution to clinical chemistry. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 369(2), 158-167. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2006.02.041>
- McNeil, J., Cadieux, S., Finlayson, G., Blundell, J. E., & Doucet, É. (2015). The effects of a single bout of aerobic or resistance exercise on food reward. *Appetite*, 84, 264-270. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2014.10.018>
- Meconi, S., Vercellone, A., Levillain, F., Payré, B., Al Saati, T., Capilla, F., Desreumaux, P., Darfeuille-Michaud, A., & Altare, F. (2007). Adherent-invasive Escherichia coli isolated from Crohn's disease patients induce granulomas in vitro. *Cellular Microbiology*, 9(5), 1252-1261. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2006.00868.x>
- Medzhitov, R., & Janeway, C. (2000). Innate immune recognition : Mechanisms and pathways. *Immunological Reviews*, 173, 89-97. <https://doi.org/10.1034/j.1600-065x.2000.917309.x>
- Metcalf, R. S., Babraj, J. A., Fawcner, S. G., & Vollaard, N. B. J. (2012). Towards the minimal amount of exercise for improving metabolic health : Beneficial effects of reduced-exertion high-intensity interval training. *European Journal of Applied Physiology*, 112(7), 2767-2775. <https://doi.org/10.1007/s00421-011-2254-z>
- Metherel, A. H., Chouinard-Watkins, R., Trépanier, M.-O., Lacombe, R. J. S., & Bazinet, R. P. (2017). Retroconversion is a minor contributor to increases in eicosapentaenoic acid following docosahexaenoic acid feeding as determined by compound specific isotope analysis in rat liver. *Nutrition & Metabolism*, 14, 75. <https://doi.org/10.1186/s12986-017-0230-2>
- Miguet, M., Fillon, A., Khammassi, M., Masurier, J., Julian, V., Pereira, B., Lambert, C., Boirie, Y., Duclos, M., Blundell, J. E., Finlayson, G., & Thivel, D. (2018). Appetite, energy intake and food reward responses to an acute High Intensity Interval Exercise in adolescents with obesity. *Physiology & Behavior*, 195, 90-97. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.07.018>
- Mika, A., Van Treuren, W., González, A., Herrera, J. J., Knight, R., & Fleshner, M. (2015). Exercise is More Effective at Altering Gut Microbial Composition and Producing Stable Changes in Lean Mass in Juvenile versus Adult Male F344 Rats. *PloS One*, 10(5), e0125889. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125889>
- Miles, E. A., & Calder, P. C. (1998). Modulation of immune function by dietary fatty acids. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 57(2), 277-292. <https://doi.org/10.1079/pns19980042>

- Milligan, G., Alvarez-Curto, E., Hudson, B. D., Prihandoko, R., & Tobin, A. B. (2017). FFA4/GPR120 : Pharmacology and Therapeutic Opportunities. *Trends in Pharmacological Sciences*, 38(9), 809-821. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2017.06.006>
- Min, Y., Ma, X., Sankaran, K., Ru, Y., Chen, L., Baiocchi, M., & Zhu, S. (2019). Sex-specific association between gut microbiome and fat distribution. *Nature Communications*, 10(1), 2408. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10440-5>
- Mirza, A., Forbes, J. D., Zhu, F., Bernstein, C. N., Van Domselaar, G., Graham, M., Waubant, E., & Tremlett, H. (2020). The multiple sclerosis gut microbiota : A systematic review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 37, 101427. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101427>
- Mitchell, C. M., Davy, B. M., Hulver, M. W., Neilson, A. P., Bennett, B. J., & Davy, K. P. (2019). Does Exercise Alter Gut Microbial Composition? A Systematic Review. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 51(1), 160-167. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001760>
- Mizuta, K., Matoba, A., Shibata, S., Masaki, E., & Emala Sr, C. W. (2019). Obesity-induced asthma : Role of free fatty acid receptors. *Japanese Dental Science Review*, 55(1), 103-107. <https://doi.org/10.1016/j.jdsr.2019.07.002>
- Moniz, S. C., Islam, H., & Hazell, T. J. (2020). Mechanistic and methodological perspectives on the impact of intense interval training on post-exercise metabolism. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 30(4), 638-651. <https://doi.org/10.1111/sms.13610>
- Monteleone, I., Rizzo, A., Sarra, M., Sica, G., Sileri, P., Biancone, L., MacDonald, T. T., Pallone, F., & Monteleone, G. (2011). Aryl hydrocarbon receptor-induced signals up-regulate IL-22 production and inhibit inflammation in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology*, 141(1), 237-248, 248.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.007>
- Moreno-Aliaga, M. J., Lorente-Cebrián, S., & Martínez, J. A. (2010). Regulation of adipokine secretion by n-3 fatty acids. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 69(3), 324-332. <https://doi.org/10.1017/S0029665110001801>
- Moro, C., Polak, J., Hejnova, J., Klimcakova, E., Crampes, F., Stich, V., Lafontan, M., & Berlan, M. (2006). Atrial natriuretic peptide stimulates lipid mobilization during repeated bouts of endurance exercise. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 290(5), E864-869. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00348.2005>
- Morrison, D. J., & Preston, T. (2016). Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*, 7(3), 189-200. <https://doi.org/10.1080/19490976.2015.1134082>
- Motiani, K. K., Savolainen, A. M., Toivanen, J., Eskelinen, J.-J., Yli-Karjanmaa, M., Virtanen, K. A., Saunavaara, V., Heiskanen, M. A., Parkkola, R., Haaparanta-Solin, M., Solin, O., Savisto, N., Löyttyniemi, E., Knuuti, J., Nuutila, P., Kalliokoski, K. K., & Hannukainen, J. C. (2019). Effects of short-term sprint interval and moderate-intensity continuous training on liver fat content, lipoprotein profile, and substrate uptake : A randomized trial. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 126(6), 1756-1768. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00900.2018>
- Mozaffari, H., Daneshzad, E., Larijani, B., Bellissimo, N., & Azadbakht, L. (2020). Dietary intake of fish, n-3 polyunsaturated fatty acids, and risk of inflammatory bowel disease : A systematic review and meta-analysis of observational studies. *European Journal of Nutrition*, 59(1), 1-17. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-01901-0>
- Mozaffarian, D., Lemaitre, R. N., King, I. B., Song, X., Huang, H., Sacks, F. M., Rimm, E. B., Wang, M., & Siscovick, D. S. (2013). Plasma phospholipid long-chain ω -3 fatty acids and total and cause-specific mortality in older adults : A cohort study. *Annals of Internal Medicine*, 158(7), 515-525. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-7-201304020-00003>
- Mujico, J. R., Baccan, G. C., Gheorghe, A., Díaz, L. E., & Marcos, A. (2013). Changes in gut microbiota due to supplemented fatty acids in diet-induced obese mice. *The British Journal of Nutrition*, 110(4), 711-720. <https://doi.org/10.1017/S0007114512005612>
- Muñoz, O., Fuentealba, C., Ampuero, D., Figuerola, F., & Estévez, A. M. (2018). The effect of *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus casei* on the in vitro bioaccessibility of flaxseed lignans (*Linum usitatissimum* L.). *Food & Function*, 9(4), 2426-2432. <https://doi.org/10.1039/C8FO00390D>
- Munukka, E., Ahtiainen, J. P., Puigbó, P., Jalkanen, S., Pahlkala, K., Keskitalo, A., Kujala, U. M., Pietilä, S., Hollmén, M., Elo, L., Huovinen, P., D'Auria, G., & Pekkala, S. (2018). Six-Week Endurance Exercise Alters Gut

- Metagenome That Is not Reflected in Systemic Metabolism in Over-weight Women. *Frontiers in Microbiology*, 9, 2323. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02323>
- Muredda, L., Kępczyńska, M. A., Zaibi, M. S., Alomar, S. Y., & Trayhurn, P. (2018). IL-1 β and TNF α inhibit GPR120 (FFAR4) and stimulate GPR84 (EX33) and GPR41 (FFAR3) fatty acid receptor expression in human adipocytes: Implications for the anti-inflammatory action of n-3 fatty acids. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 124(2), 97-108. <https://doi.org/10.1080/13813455.2017.1364774>
- Nagasumi, K., Esaki, R., Iwachidow, K., Yasuhara, Y., Ogi, K., Tanaka, H., Nakata, M., Yano, T., Shimakawa, K., Taketomi, S., Takeuchi, K., Odaka, H., & Kaisho, Y. (2009). Overexpression of GPR40 in Pancreatic β -Cells Augments Glucose-Stimulated Insulin Secretion and Improves Glucose Tolerance in Normal and Diabetic Mice. *Diabetes*, 58(5), 1067-1076. <https://doi.org/10.2337/db08-1233>
- Nakajima, A., Nakatani, A., Hasegawa, S., Irie, J., Ozawa, K., Tsujimoto, G., Suganami, T., Itoh, H., & Kimura, I. (2017). The short chain fatty acid receptor GPR43 regulates inflammatory signals in adipose tissue M2-type macrophages. *PLOS ONE*, 12(7), e0179696. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0179696>
- Nakajima, A., Vogelzang, A., Maruya, M., Miyajima, M., Murata, M., Son, A., Kuwahara, T., Tsuruyama, T., Yamada, S., Matsuura, M., Nakase, H., Peterson, D. A., Fagarasan, S., & Suzuki, K. (2018). IgA regulates the composition and metabolic function of gut microbiota by promoting symbiosis between bacteria. *The Journal of Experimental Medicine*, 215(8), 2019-2034. <https://doi.org/10.1084/jem.20180427>
- Nakamura, S., Takamura, T., Matsuzawa-Nagata, N., Takayama, H., Misu, H., Noda, H., Nabemoto, S., Kurita, S., Ota, T., Ando, H., Miyamoto, K.-I., & Kaneko, S. (2009). Palmitate induces insulin resistance in H4IIEC3 hepatocytes through reactive oxygen species produced by mitochondria. *The Journal of Biological Chemistry*, 284(22), 14809-14818. <https://doi.org/10.1074/jbc.M901488200>
- Nakatani, Y., Kaneto, H., Kawamori, D., Hatazaki, M., Miyatsuka, T., Matsuoka, T.-A., Kajimoto, Y., Matsuhisa, M., Yamasaki, Y., & Hori, M. (2004). Modulation of the JNK pathway in liver affects insulin resistance status. *The Journal of Biological Chemistry*, 279(44), 45803-45809. <https://doi.org/10.1074/jbc.M406963200>
- Nay, K., Jollet, M., Goustard, B., Baati, N., Vernus, B., Pontones, M., Lefeuvre-Orfila, L., Bendavid, C., Rué, O., Mariadassou, M., Bonnieu, A., Ollendorff, V., Lepage, P., Derbré, F., & Koechlin-Ramonatxo, C. (2019). Gut bacteria are critical for optimal muscle function: A potential link with glucose homeostasis. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 317(1), E158-E171. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00521.2018>
- NCGC UK & National Collaborating Centre for Primary Care (UK). (2006). *Obesity: The Prevention, Identification, Assessment and Management of Overweight and Obesity in Adults and Children*. National Institute for Health and Clinical Excellence (UK). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63696/>
- Nedergaard, J., & Cannon, B. (2018). Brown adipose tissue as a heat-producing thermoeffector. *Handbook of Clinical Neurology*, 156, 137-152. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63912-7.00009-6>
- Neeland, I. J., Ross, R., Després, J.-P., Matsuzawa, Y., Yamashita, S., Shai, I., Seidell, J., Magni, P., Santos, R. D., Arsenault, B., Cuevas, A., Hu, F. B., Griffin, B., Zambon, A., Barter, P., Fruchart, J.-C., Eckel, R. H., International Atherosclerosis Society, & International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity. (2019). Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: A position statement. *The Lancet. Diabetes & Endocrinology*, 7(9), 715-725. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30084-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30084-1)
- Nenseter, M. S., & Drevon, C. A. (1996). Dietary polyunsaturates and peroxidation of low density lipoprotein. *Current Opinion in Lipidology*, 7(1), 8-13. <https://doi.org/10.1097/00041433-199602000-00003>
- Netea, M. G., Kullberg, B. J., de Jong, D. J., Franke, B., Sprong, T., Naber, T. H. J., Drenth, J. P. H., & Van der Meer, J. W. M. (2004). NOD2 mediates anti-inflammatory signals induced by TLR2 ligands: Implications for Crohn's disease. *European Journal of Immunology*, 34(7), 2052-2059. <https://doi.org/10.1002/eji.200425229>
- Neuhof, A., Zeyda, M., Mascher, D., Itariu, B. K., Murano, I., Leitner, L., Hochbrugger, E. E., Fraisl, P., Cinti, S., Serhan, C. N., & Stulnig, T. M. (2013). Impaired local production of proresolving lipid mediators in obesity and 17-HDHA as a potential treatment for obesity-associated inflammation. *Diabetes*, 62(6), 1945-1956. <https://doi.org/10.2337/db12-0828>
- Ng, V., Millard, W., Lebrun, C., & Howard, J. (2007). Low-intensity exercise improves quality of life in patients with Crohn's disease. *Clinical Journal of Sport Medicine: Official Journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*, 17(5), 384-388. <https://doi.org/10.1097/JSM.0b013e31802b4fda>

- Nguyen, H. T. T., Dalmasso, G., Müller, S., Carrière, J., Seibold, F., & Darfeuille-Michaud, A. (2014). Crohn's disease-associated adherent invasive *Escherichia coli* modulate levels of microRNAs in intestinal epithelial cells to reduce autophagy. *Gastroenterology*, *146*(2), 508-519. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.10.021>
- Ni, J., Wu, G. D., Albenberg, L., & Tomov, V. T. (2017). Gut microbiota and IBD: Causation or correlation? *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, *14*(10), 573-584. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.88>
- Nicholls, D. G., Bernson, V. S., & Heaton, G. M. (1978). The identification of the component in the inner membrane of brown adipose tissue mitochondria responsible for regulating energy dissipation. *Experientia Supplementum*, *32*, 89-93. https://doi.org/10.1007/978-3-0348-5559-4_9
- Nicolaidis, S. (2019). Environment and obesity. *Metabolism: Clinical and Experimental*, *100S*, 153942. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.07.006>
- Nie, Y., Hu, J., & Yan, X. (2015). Cross-talk between bile acids and intestinal microbiota in host metabolism and health. *Journal of Zhejiang University. Science. B*, *16*(6), 436-446. <https://doi.org/10.1631/jzus.B1400327>
- Nielsen, Guo, Z., Johnson, C. M., Hensrud, D. D., & Jensen, M. D. (2004). Splanchnic lipolysis in human obesity. *The Journal of Clinical Investigation*, *113*(11), 1582-1588. <https://doi.org/10.1172/JCI21047>
- Nielsen, Jessen, N., Jørgensen, J. O. L., Møller, N., & Lund, S. (2014). Dissecting adipose tissue lipolysis: Molecular regulation and implications for metabolic disease. *Journal of Molecular Endocrinology*, *52*(3), R199-222. <https://doi.org/10.1530/JME-13-0277>
- Nigro, G., Rossi, R., Commere, P.-H., Jay, P., & Sansonetti, P. J. (2014). The cytosolic bacterial peptidoglycan sensor Nod2 affords stem cell protection and links microbes to gut epithelial regeneration. *Cell Host & Microbe*, *15*(6), 792-798. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.05.003>
- NIH. (1991). NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Annals of Internal Medicine*, *115*(12), 956-961.
- Nikolaus, S., Schulte, B., Al-Massad, N., Thieme, F., Schulte, D. M., Bethge, J., Rehman, A., Tran, F., Aden, K., Häsler, R., Moll, N., Schütze, G., Schwarz, M. J., Waetzig, G. H., Rosenstiel, P., Krawczak, M., Szymczak, S., & Schreiber, S. (2017). Increased Tryptophan Metabolism Is Associated With Activity of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*, *153*(6), 1504-1516.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.08.028>
- Nilsson, N. E., Kotarsky, K., Owman, C., & Olde, B. (2003). Identification of a free fatty acid receptor, FFA2R, expressed on leukocytes and activated by short-chain fatty acids. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *303*(4), 1047-1052. [https://doi.org/10.1016/S0006-291X\(03\)00488-1](https://doi.org/10.1016/S0006-291X(03)00488-1)
- Nishida, A., Inoue, R., Inatomi, O., Bamba, S., Naito, Y., & Andoh, A. (2018). Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clinical Journal of Gastroenterology*, *11*(1), 1-10. <https://doi.org/10.1007/s12328-017-0813-5>
- Nishino, K., Nishida, A., Inoue, R., Kawada, Y., Ohno, M., Sakai, S., Inatomi, O., Bamba, S., Sugimoto, M., Kawahara, M., Naito, Y., & Andoh, A. (2018). Analysis of endoscopic brush samples identified mucosa-associated dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Journal of Gastroenterology*, *53*(1), 95-106. <https://doi.org/10.1007/s00535-017-1384-4>
- Norling, L. V., Dalli, J., Flower, R. J., Serhan, C. N., & Perretti, M. (2012). Resolvin D1 limits PMN recruitment to inflammatory loci: Receptor dependent actions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, *32*(8), 1970-1978. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.249508>
- Nyhlin, H., Merrick, M. V., & Eastwood, M. A. (1994). Bile acid malabsorption in Crohn's disease and indications for its assessment using SeHCAT. *Gut*, *35*(1), 90-93. <https://doi.org/10.1136/gut.35.1.90>
- O'Brien, C. L., Bringer, M.-A., Holt, K. E., Gordon, D. M., Dubois, A. L., Barnich, N., Darfeuille-Michaud, A., & Pavli, P. (2017). Comparative genomics of Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli*. *Gut*, *66*(8), 1382-1389. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-311059>
- Ogura, Y., Lala, S., Xin, W., Smith, E., Dowds, T. A., Chen, F. F., Zimmermann, E., Tretiakova, M., Cho, J. H., Hart, J., Greenson, J. K., Keshav, S., & Nuñez, G. (2003). Expression of NOD2 in Paneth cells: A possible link to Crohn's ileitis. *Gut*, *52*(11), 1591-1597. <https://doi.org/10.1136/gut.52.11.1591>
- Oh, D. Y., & Olefsky, J. M. (2012). Omega 3 fatty acids and GPR120. *Cell Metabolism*, *15*(5), 564-565. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.009>

- Oh, D. Y., Talukdar, S., Bae, E. J., Imamura, T., Morinaga, H., Fan, W., Li, P., Lu, W. J., Watkins, S. M., & Olefsky, J. M. (2010). GPR120 is an omega-3 fatty acid receptor mediating potent anti-inflammatory and insulin-sensitizing effects. *Cell*, *142*(5), 687-698. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.07.041>
- O'Hara, A. M., & Shanahan, F. (2006). The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Reports*, *7*(7), 688-693. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7400731>
- Ohira, H., Fujioka, Y., Katagiri, C., Mamoto, R., Aoyama-Ishikawa, M., Amako, K., Izumi, Y., Nishiumi, S., Yoshida, M., Usami, M., & Ikeda, M. (2013). Butyrate Attenuates Inflammation and Lipolysis Generated by the Interaction of Adipocytes and Macrophages. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, *20*(5), 425-442. <https://doi.org/10.5551/jat.15065>
- Ohrström, M., Jansson, O., Wohlfart, B., & Ekelund, M. (2004). Working capacity and resting energy expenditure after ileal pouch-anal anastomosis. *The British Journal of Surgery*, *91*(5), 618-624. <https://doi.org/10.1002/bjs.4519>
- Okamoto, T., Morino, K., Ugi, S., Nakagawa, F., Lemecha, M., Ida, S., Ohashi, N., Sato, D., Fujita, Y., & Maegawa, H. (2019). Microbiome potentiates endurance exercise through intestinal acetate production. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, *316*(5), E956-E966. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00510.2018>
- Okla, M., Kim, J., Koehler, K., & Chung, S. (2017). Dietary Factors Promoting Brown and Beige Fat Development and Thermogenesis. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, *8*(3), 473-483. <https://doi.org/10.3945/an.116.014332>
- Olefsky, J. M., & Glass, C. K. (2010). Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annual Review of Physiology*, *72*, 219-246. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021909-135846>
- Oliphant, K., & Allen-Vercoe, E. (2019). Macronutrient metabolism by the human gut microbiome: Major fermentation by-products and their impact on host health. *Microbiome*, *7*(1), 91. <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0704-8>
- Olney, N., Wertz, T., LaPorta, Z., Mora, A., Serbas, J., & Astorino, T. A. (2018). Comparison of Acute Physiological and Psychological Responses Between Moderate-Intensity Continuous Exercise and Three Regimes of High-Intensity Interval Training. *Journal of Strength and Conditioning Research*, *32*(8), 2130-2138. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000002154>
- Olusi, S. O. (2002). Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity*, *26*(9), 1159-1164. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802066>
- OMS. (2018). *Physical Activity Guidelines for Americans, 2nd edition*. 118.
- OMS, O. mondiale de la S. B. régional de l'Europe. (2007). *Le défi de l'obésité dans la région européenne de l'OMS et les stratégies de lutte: Résumé*. Organisation mondiale de la Santé. Bureau régional de l'Europe. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/326512>
- Ortiz-Alvarez, L., Xu, H., & Martinez-Tellez, B. (2020). Influence of Exercise on the Human Gut Microbiota of Healthy Adults: A Systematic Review. *Clinical and Translational Gastroenterology*, *11*(2), e00126. <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000126>
- Ostaff, M. J., Stange, E. F., & Wehkamp, J. (2013). Antimicrobial peptides and gut microbiota in homeostasis and pathology. *EMBO Molecular Medicine*, *5*(10), 1465-1483. <https://doi.org/10.1002/emmm.201201773>
- Ostman, J., Arner, P., Engfeldt, P., & Kager, L. (1979). Regional differences in the control of lipolysis in human adipose tissue. *Metabolism: Clinical and Experimental*, *28*(12), 1198-1205. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(79\)90131-8](https://doi.org/10.1016/0026-0495(79)90131-8)
- Ottestad, I., Vogt, G., Retterstøl, K., Myhrstad, M. C., Haugen, J.-E., Nilsson, A., Ravn-Haren, G., Nordvi, B., Brønner, K. W., Andersen, L. F., Holven, K. B., & Ulven, S. M. (2012). Oxidised fish oil does not influence established markers of oxidative stress in healthy human subjects: A randomised controlled trial. *The British Journal of Nutrition*, *108*(2), 315-326. <https://doi.org/10.1017/S0007114511005484>
- Ottman, N., Geerlings, S. Y., Aalvink, S., de Vos, W. M., & Belzer, C. (2017). Action and function of Akkermansia muciniphila in microbiome ecology, health and disease. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, *31*(6), 637-642. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.10.001>

- Pærregaard, S. I., Agerholm, M., Serup, A. K., Ma, T., Kiens, B., Madsen, L., Kristiansen, K., & Jensen, B. A. H. (2016). FFAR4 (GPR120) Signaling Is Not Required for Anti-Inflammatory and Insulin-Sensitizing Effects of Omega-3 Fatty Acids. *Mediators of Inflammation*, 2016, 1536047. <https://doi.org/10.1155/2016/1536047>
- Paeschke, A., Erben, U., Kredel, L. I., Kühn, A. A., & Siegmund, B. (2017). Role of visceral fat in colonic inflammation: From Crohn's disease to diverticulitis. *Current Opinion in Gastroenterology*, 33(1), 53-58. <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000324>
- Palmela, C., Chevarin, C., Xu, Z., Torres, J., Sevrin, G., Hirten, R., Barnich, N., Ng, S. C., & Colombel, J.-F. (2018). Adherent-invasive Escherichia coli in inflammatory bowel disease. *Gut*, 67(3), 574-587. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314903>
- Panissa, V. L. G., Fukuda, D. H., Staibano, V., Marques, M., & Franchini, E. (2021). Magnitude and duration of excess of post-exercise oxygen consumption between high-intensity interval and moderate-intensity continuous exercise: A systematic review. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 22(1), e13099. <https://doi.org/10.1111/obr.13099>
- Park, H.-K., & Ahima, R. S. (2015). Physiology of leptin: Energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 64(1), 24-34. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.08.004>
- Park, J., Langmead, C. J., & Riddy, D. M. (2020). New Advances in Targeting the Resolution of Inflammation: Implications for Specialized Pro-Resolving Mediator GPCR Drug Discovery. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 3(1), 88-106. <https://doi.org/10.1021/acspsci.9b00075>
- Park, J.-S., Holloszy, J. O., Kim, K., & Koh, J.-H. (2020). Exercise Training-Induced PPAR β Increases PGC-1 α Protein Stability and Improves Insulin-Induced Glucose Uptake in Rodent Muscles. *Nutrients*, 12(3), E652. <https://doi.org/10.3390/nu12030652>
- Park, Park, J. Y., & Yu, R. (2005). Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 69(1), 29-35. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2004.11.007>
- Parnell, J. A., & Reimer, R. A. (2009). Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *The American journal of clinical nutrition*, 89(6), 1751-1759. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27465>
- Pasternak, B. A., D'Mello, S., Jurickova, I. I., Han, X., Willson, T., Flick, L., Petiniot, L., Uozumi, N., Divanovic, S., Traurnicht, A., Bonkowski, E., Kugathasan, S., Karp, C. L., & Denson, L. A. (2010). Lipopolysaccharide exposure is linked to activation of the acute phase response and growth failure in pediatric Crohn's disease and murine colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 16(5), 856-869. <https://doi.org/10.1002/ibd.21132>
- Pastor Rojo, O., López San Román, A., Albéniz Arbizu, E., de la Hera Martínez, A., Ripoll Sevillano, E., & Albillos Martínez, A. (2007). Serum lipopolysaccharide-binding protein in endotoxemic patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 13(3), 269-277. <https://doi.org/10.1002/ibd.20019>
- Patterson, E., O'Doherty, R. M., Murphy, E. F., Wall, R., O'Sullivan, O., Nilaweera, K., Fitzgerald, G. F., Cotter, P. D., Ross, R. P., & Stanton, C. (2014). Impact of dietary fatty acids on metabolic activity and host intestinal microbiota composition in C57BL/6J mice. *The British Journal of Nutrition*, 111(11), 1905-1917. <https://doi.org/10.1017/S0007114514000117>
- Patterson, E., Wall, R., Lisai, S., Ross, R. P., Dinan, T. G., Cryan, J. F., Fitzgerald, G. F., Banni, S., Quigley, E. M., Shanahan, F., & Stanton, C. (2017). Bifidobacterium breve with α -linolenic acid alters the composition, distribution and transcription factor activity associated with metabolism and absorption of fat. *Scientific Reports*, 7, 43300. <https://doi.org/10.1038/srep43300>
- Paul, G., Schäffler, A., Neumeier, M., Fürst, A., Bataille, F., Buechler, C., Müller-Ladner, U., Schölmerich, J., Rogler, G., & Herfarth, H. (2006). Profiling adipocytokine secretion from creeping fat in Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 12(6), 471-477. <https://doi.org/10.1097/00054725-200606000-00005>
- Pavlisova, J., Bardova, K., Stankova, B., Tvrzicka, E., Kopecky, J., & Rossmeisl, M. (2016). Corn oil versus lard: Metabolic effects of omega-3 fatty acids in mice fed obesogenic diets with different fatty acid composition. *Biochimie*, 124, 150-162. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.07.001>
- Pedersen, B. K. (2017). Anti-inflammatory effects of exercise: Role in diabetes and cardiovascular disease. *European Journal of Clinical Investigation*, 47(8), 600-611. <https://doi.org/10.1111/eci.12781>

- Pédrono, F., Blanchard, H., Kloareg, M., D'andréa, S., Daval, S., Rioux, V., & Legrand, P. (2010). The fatty acid desaturase 3 gene encodes for different FADS3 protein isoforms in mammalian tissues. *Journal of Lipid Research*, *51*(3), 472-479. <https://doi.org/10.1194/jlr.M000588>
- Peng, L., Li, Z.-R., Green, R. S., Holzman, I. R., & Lin, J. (2009). Butyrate enhances the intestinal barrier by facilitating tight junction assembly via activation of AMP-activated protein kinase in Caco-2 cell monolayers. *The Journal of Nutrition*, *139*(9), 1619-1625. <https://doi.org/10.3945/jn.109.104638>
- Peppler, W. T., Anderson, Z. G., MacRae, L. M., MacPherson, R. E. K., & Wright, D. C. (2017). Habitual physical activity protects against lipopolysaccharide-induced inflammation in mouse adipose tissue. *Adipocyte*, *6*(1), 1-11. <https://doi.org/10.1080/21623945.2016.1259778>
- Pérez-Martin, A., Dumortier, M., Raynaud, E., Brun, J. F., Fédou, C., Bringer, J., & Mercier, J. (2001). Balance of substrate oxidation during submaximal exercise in lean and obese people. *Diabetes & Metabolism*, *27*(4 Pt 1), 466-474.
- Perry, C. G. R., Heigenhauser, G. J. F., Bonen, A., & Spriet, L. L. (2008). High-intensity aerobic interval training increases fat and carbohydrate metabolic capacities in human skeletal muscle. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquée, Nutrition Et Metabolisme*, *33*(6), 1112-1123. <https://doi.org/10.1139/H08-097>
- Peters, H. P., De Vries, W. R., Vanberge-Henegouwen, G. P., & Akkermans, L. M. (2001). Potential benefits and hazards of physical activity and exercise on the gastrointestinal tract. *Gut*, *48*(3), 435-439. <https://doi.org/10.1136/gut.48.3.435>
- Petersen, L. M., Bautista, E. J., Nguyen, H., Hanson, B. M., Chen, L., Lek, S. H., Sodergren, E., & Weinstock, G. M. (2017). Community characteristics of the gut microbiomes of competitive cyclists. *Microbiome*, *5*(1), 98. <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0320-4>
- Pettersson, H., Risérus, U., McMonagle, J., Gulseth, H. L., Tierney, A. C., Morange, S., Helal, O., Shaw, D. I., Ruano, J. A., López-Miranda, J., Kieć-Wilk, B., Gołabek, I., Blaak, E. E., Saris, W. H. M., Drevon, C. A., Lovegrove, J. A., Roche, H. M., & Basu, S. (2010). Effects of dietary fat modification on oxidative stress and inflammatory markers in the LIPGENE study. *The British Journal of Nutrition*, *104*(9), 1357-1362. <https://doi.org/10.1017/S000711451000228X>
- Petnicki-Ocwieja, T., Hrcir, T., Liu, Y.-J., Biswas, A., Hudcovic, T., Tlaskalova-Hogenova, H., & Kobayashi, K. S. (2009). Nod2 is required for the regulation of commensal microbiota in the intestine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(37), 15813-15818. <https://doi.org/10.1073/pnas.0907722106>
- Petridou, A., Siopi, A., & Mougios, V. (2018). Exercise in the Management of Obesity. *Metabolism: Clinical and Experimental*. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.009>
- Petriz, B. A., Castro, A. P., Almeida, J. A., Gomes, C. P., Fernandes, G. R., Kruger, R. H., Pereira, R. W., & Franco, O. L. (2014). Exercise induction of gut microbiota modifications in obese, non-obese and hypertensive rats. *BMC Genomics*, *15*, 511. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-511>
- Pettinelli, P., Del Pozo, T., Araya, J., Rodrigo, R., Araya, A. V., Smok, G., Csendes, A., Gutierrez, L., Rojas, J., Korn, O., Maluenda, F., Diaz, J. C., Rencoret, G., Braghetto, I., Castillo, J., Poniachik, J., & Videla, L. A. (2009). Enhancement in liver SREBP-1c/PPAR-alpha ratio and steatosis in obese patients: Correlations with insulin resistance and n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid depletion. *Biochimica Et Biophysica Acta*, *1792*(11), 1080-1086. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2009.08.015>
- Peyrin-Biroulet, L., Chamaillard, M., Gonzalez, F., Beclin, E., Decourcelle, C., Antunes, L., Gay, J., Neut, C., Colombel, J.-F., & Desreumaux, P. (2007). Mesenteric fat in Crohn's disease: A pathogenetic hallmark or an innocent bystander? *Gut*, *56*(4), 577-583. <https://doi.org/10.1136/gut.2005.082925>
- Peyrin-Biroulet, L., Harmsen, W. S., Tremaine, W. J., Zinsmeister, A. R., Sandborn, W. J., & Loftus, E. V. (2012). Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970-2004). *The American Journal of Gastroenterology*, *107*(11), 1693-1701. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.298>
- Peyrin-Biroulet, L., Sandborn, W., Sands, B. E., Reinisch, W., Bemelman, W., Bryant, R. V., D'Haens, G., Dotan, I., Dubinsky, M., Feagan, B., Fiorino, G., Geary, R., Krishnareddy, S., Lakatos, P. L., Loftus, E. V., Marteau, P., Munkholm, P., Murdoch, T. B., Ordás, I., ... Colombel, J.-F. (2015). Selecting Therapeutic Targets in

- Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *The American Journal of Gastroenterology*, 110(9), 1324-1338. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.233>
- Pham, D.-V., & Park, P.-H. (2020). Recent insights on modulation of inflammasomes by adipokines: A critical event for the pathogenesis of obesity and metabolism-associated diseases. *Archives of Pharmacal Research*, 43(10), 997-1016. <https://doi.org/10.1007/s12272-020-01274-7>
- Phillips, K. J. (2019). Beige Fat, Adaptive Thermogenesis, and Its Regulation by Exercise and Thyroid Hormone. *Biology*, 8(3). <https://doi.org/10.3390/biology8030057>
- Philpott, D. J., & Viala, J. (2004). Towards an understanding of the role of NOD2/CARD15 in the pathogenesis of Crohn's disease. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, 18(3), 555-568. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2003.12.004>
- Pi, J., Bai, Y., Zhang, Q., Wong, V., Floering, L. M., Daniel, K., Reece, J. M., Deeney, J. T., Andersen, M. E., Corkey, B. E., & Collins, S. (2007). Reactive oxygen species as a signal in glucose-stimulated insulin secretion. *Diabetes*, 56(7), 1783-1791. <https://doi.org/10.2337/db06-1601>
- Piazzì, G., D'Argenio, G., Prossomariti, A., Lembo, V., Mazzone, G., Candela, M., Biagi, E., Brigidi, P., Vitaglione, P., Fogliano, V., D'Angelo, L., Fazio, C., Munarini, A., Belluzzi, A., Ceccarelli, C., Chieco, P., Balbi, T., Loadman, P. M., Hull, M. A., ... Ricciardiello, L. (2014). Eicosapentaenoic acid free fatty acid prevents and suppresses colonic neoplasia in colitis-associated colorectal cancer acting on Notch signaling and gut microbiota. *International Journal of Cancer*, 135(9), 2004-2013. <https://doi.org/10.1002/ijc.28853>
- Pike, L. J. (2003). Lipid rafts: Bringing order to chaos. *Journal of Lipid Research*, 44(4), 655-667. <https://doi.org/10.1194/jlr.R200021-JLR200>
- Pillard, F., Moro, C., Harant, I., Garrigue, E., Lafontan, M., Berlan, M., Crampes, F., de Glisezinski, I., & Rivière, D. (2007). Lipid oxidation according to intensity and exercise duration in overweight men and women. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 15(9), 2256-2262. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.268>
- Ploeger, H., Obeid, J., Nguyen, T., Takken, T., Issenman, R., de Greef, M., & Timmons, B. (2012). Exercise and inflammation in pediatric Crohn's disease. *International Journal of Sports Medicine*, 33(8), 671-679. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1304323>
- Png, C. W., Lindén, S. K., Gilshenan, K. S., Zoetendal, E. G., McSweeney, C. S., Sly, L. I., McGuckin, M. A., & Florin, T. H. J. (2010). Mucolytic bacteria with increased prevalence in IBD mucosa augment in vitro utilization of mucin by other bacteria. *The American Journal of Gastroenterology*, 105(11), 2420-2428. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.281>
- Polak, J., Moro, C., Klimcakova, E., Hejnova, J., Majercik, M., Viguerie, N., Langin, D., Lafontan, M., Stich, V., & Berlan, M. (2005). Dynamic strength training improves insulin sensitivity and functional balance between adrenergic alpha 2A and beta pathways in subcutaneous adipose tissue of obese subjects. *Diabetologia*, 48(12), 2631-2640. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-0003-8>
- Poon, E. T.-C., Wongpipit, W., Ho, R. S.-T., & Wong, S. H.-S. (2021). Interval training versus moderate-intensity continuous training for cardiorespiratory fitness improvements in middle-aged and older adults: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Sports Sciences*, 1-10. <https://doi.org/10.1080/02640414.2021.1912453>
- Poreba, M., Mostowik, M., Siniarski, A., Golebiowska-Wiatrak, R., Malinowski, K. P., Haberka, M., Konduracka, E., Nessler, J., Undas, A., & Gajos, G. (2017). Treatment with high-dose n-3 PUFAs has no effect on platelet function, coagulation, metabolic status or inflammation in patients with atherosclerosis and type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology*, 16(1), 50. <https://doi.org/10.1186/s12933-017-0523-9>
- Power, K. A., Lepp, D., Zarepoor, L., Monk, J. M., Wu, W., Tsao, R., & Liu, R. (2016). Dietary flaxseed modulates the colonic microenvironment in healthy C57Bl/6 male mice which may alter susceptibility to gut-associated diseases. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 28, 61-69. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.09.028>
- Priyadarshini, M., Kotlo, K. U., Dudeja, P. K., & Layden, B. T. (2018). Role of Short Chain Fatty Acid Receptors in Intestinal Physiology and Pathophysiology. *Comprehensive Physiology*, 8(3), 1091-1115. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170050>
- Pulkrabek, M., Rhee, Y., Gibbs, P., & Hall, C. (2017). Flaxseed- and Buckwheat-Supplemented Diets Altered Enterobacteriaceae Diversity and Prevalence in the Cecum and Feces of Obese Mice. *Journal of Dietary Supplements*, 14(6), 667-678. <https://doi.org/10.1080/19390211.2017.1305477>

- Purdum, T., Kravitz, L., Dokladny, K., & Mermier, C. (2018). Understanding the factors that effect maximal fat oxidation. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, *15*, 3. <https://doi.org/10.1186/s12970-018-0207-1>
- Qadir, R., Sculthorpe, N. F., Todd, T., & Brown, E. C. (2021). Effectiveness of Resistance Training and Associated Program Characteristics in Patients at Risk for Type 2 Diabetes : A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Medicine - Open*, *7*(1), 38. <https://doi.org/10.1186/s40798-021-00321-x>
- Qin, L., Yao, Z.-Q., Chang, Q., Zhao, Y.-L., Liu, N.-N., Zhu, X.-S., Liu, Q.-Q., Wang, L.-F., Yang, A.-G., Gao, C.-F., & Li, J.-T. (2017). Swimming attenuates inflammation, oxidative stress, and apoptosis in a rat model of dextran sulfate sodium-induced chronic colitis. *Oncotarget*, *8*(5), 7391-7404. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14080>
- Qin, Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., Nielsen, T., Pons, N., Levenez, F., Yamada, T., Mende, D. R., Li, J., Xu, J., Li, S., Li, D., Cao, J., Wang, B., Liang, H., Zheng, H., ... Wang, J. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, *464*(7285), 59-65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>
- Queipo-Ortuño, M. I., Seoane, L. M., Murri, M., Pardo, M., Gomez-Zumaquero, J. M., Cardona, F., Casanueva, F., & Tinahones, F. J. (2013). Gut microbiota composition in male rat models under different nutritional status and physical activity and its association with serum leptin and ghrelin levels. *PLoS One*, *8*(5), e65465. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065465>
- Quévrain, E., Maubert, M. A., Michon, C., Chain, F., Marquant, R., Tailhades, J., Miquel, S., Carlier, L., Bermúdez-Humarán, L. G., Pigneur, B., Lequin, O., Kharrat, P., Thomas, G., Rainteau, D., Aubry, C., Breyner, N., Afonso, C., Lavielle, S., Grill, J.-P., ... Seksik, P. (2016). Identification of an anti-inflammatory protein from *Faecalibacterium prausnitzii*, a commensal bacterium deficient in Crohn's disease. *Gut*, *65*(3), 415-425. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307649>
- Quinton, P. M. (2010). Birth of mucus. *American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology*, *298*(1), L13-14. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00358.2009>
- Rakoff-Nahoum, S., Paglino, J., Eslami-Varzaneh, F., Edberg, S., & Medzhitov, R. (2004). Recognition of commensal microflora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis. *Cell*, *118*(2), 229-241. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.07.002>
- Ramos, J. S., Dalleck, L. C., Borrani, F., Beetham, K. S., Wallen, M. P., Mallard, A. R., Clark, B., Gomersall, S., Keating, S. E., Fassett, R. G., & Coombes, J. S. (2017). Low-Volume High-Intensity Interval Training Is Sufficient to Ameliorate the Severity of Metabolic Syndrome. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, *15*(7), 319-328. <https://doi.org/10.1089/met.2017.0042>
- Ramos-Romero, S., Hereu, M., Molinar-Toribio, E., Almajano, M. P., Méndez, L., Medina, I., Taltavull, N., Romeu, M., Nogués, M. R., & Torres, J. L. (2017). Effects of the combination of ω -3 PUFAs and proanthocyanidins on the gut microbiota of healthy rats. *Food Research International (Ottawa, Ont.)*, *97*, 364-371. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.04.024>
- Rao, S., Pandey, A., Garg, S., Park, B., Mayo, H., Després, J.-P., Kumbhani, D., de Lemos, J. A., & Neeland, I. J. (2019). Effect of Exercise and Pharmacological Interventions on Visceral Adiposity : A Systematic Review and Meta-analysis of Long-term Randomized Controlled Trials. *Mayo Clinic Proceedings*, *94*(2), 211-224. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.09.019>
- Raso, T., Crivellaro, S., Chirillo, M. G., Pais, P., Gaia, E., & Savoia, D. (2011). Analysis of *Escherichia coli* isolated from patients affected by Crohn's disease. *Current Microbiology*, *63*(2), 131-137. <https://doi.org/10.1007/s00284-011-9947-8>
- Rebuffé-Scrive, M., Andersson, B., Olbe, L., & Björntorp, P. (1989). Metabolism of adipose tissue in intraabdominal depots of nonobese men and women. *Metabolism: Clinical and Experimental*, *38*(5), 453-458. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(89\)90198-4](https://doi.org/10.1016/0026-0495(89)90198-4)
- Rehman, A., Sina, C., Gavriloiva, O., Häslér, R., Ott, S., Baines, J. F., Schreiber, S., & Rosenstiel, P. (2011). Nod2 is essential for temporal development of intestinal microbial communities. *Gut*, *60*(10), 1354-1362. <https://doi.org/10.1136/gut.2010.216259>

- Reifen, R., Karlinsky, A., Stark, A. H., Berkovich, Z., & Nyska, A. (2015). α -Linolenic acid (ALA) is an anti-inflammatory agent in inflammatory bowel disease. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 26(12), 1632-1640. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.08.006>
- Reljic, D., Frenk, F., Herrmann, H. J., Neurath, M. F., & Zopf, Y. (2020). Low-volume high-intensity interval training improves cardiometabolic health, work ability and well-being in severely obese individuals: A randomized-controlled trial sub-study. *Journal of Translational Medicine*, 18(1), 419. <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02592-6>
- Renaville, B., Mullen, A., Moloney, F., Larondelle, Y., Schneider, Y.-J., & Roche, H. M. (2006). Eicosapentaenoic acid and 3,10 dithia stearic acid inhibit the desaturation of trans-vaccenic acid into cis-9, trans-11-conjugated linoleic acid through different pathways in Caco-2 and T84 cells. *The British Journal of Nutrition*, 95(4), 688-695. <https://doi.org/10.1079/bjn20061717>
- Rettedal, E. A., Cree, J. M. E., Adams, S. E., MacRae, C., Skidmore, P. M. L., Cameron-Smith, D., Gant, N., Blenkinsop, C., & Merry, T. L. (2020). Short-term high-intensity interval training exercise does not affect gut bacterial community diversity or composition of lean and overweight men. *Experimental Physiology*, 105(8), 1268-1279. <https://doi.org/10.1113/EP088744>
- Rhee, Y., & Brunt, A. (2011). Flaxseed supplementation improved insulin resistance in obese glucose intolerant people: A randomized crossover design. *Nutrition Journal*, 10, 44. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-10-44>
- Richard, D., Kefi, K., Barbe, U., Bausero, P., & Visioli, F. (2008). Polyunsaturated fatty acids as antioxidants. *Pharmacological Research*, 57(6), 451-455. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2008.05.002>
- Rickard, S. E., Orcheson, L. J., Seidl, M. M., Luyengi, L., Fong, H. H., & Thompson, L. U. (1996). Dose-dependent production of mammalian lignans in rats and in vitro from the purified precursor secoisolariciresinol diglycoside in flaxseed. *The Journal of Nutrition*, 126(8), 2012-2019. <https://doi.org/10.1093/jn/126.8.2012>
- Ridlon, J. M., Kang, D.-J., & Hylemon, P. B. (2006). Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria. *Journal of Lipid Research*, 47(2), 241-259. <https://doi.org/10.1194/jlr.R500013-JLR200>
- Rius, B., López-Vicario, C., González-Pérez, A., Morán-Salvador, E., García-Alonso, V., Clària, J., & Titos, E. (2012). Resolution of inflammation in obesity-induced liver disease. *Frontiers in Immunology*, 3, 257. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00257>
- Roda, G., Chien Ng, S., Kotze, P. G., Argollo, M., Panaccione, R., Spinelli, A., Kaser, A., Peyrin-Biroulet, L., & Danese, S. (2020). Crohn's disease. *Nature Reviews. Disease Primers*, 6(1), 22. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0156-2>
- Rogero, M. M., & Calder, P. C. (2018). Obesity, Inflammation, Toll-Like Receptor 4 and Fatty Acids. *Nutrients*, 10(4). <https://doi.org/10.3390/nu10040432>
- Rohde, K., Keller, M., la Cour Poulsen, L., Blüher, M., Kovacs, P., & Böttcher, Y. (2019). Genetics and epigenetics in obesity. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 92, 37-50. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.007>
- Romero-Arenas, S., Martínez-Pascual, M., & Alcaraz, P. E. (2013). Impact of resistance circuit training on neuromuscular, cardiorespiratory and body composition adaptations in the elderly. *Aging and Disease*, 4(5), 256-263. <https://doi.org/10.14336/AD.2013.0400256>
- Romijn, J. A., Coyle, E. F., Sidossis, L. S., Gastaldelli, A., Horowitz, J. F., Endert, E., & Wolfe, R. R. (1993). Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *The American Journal of Physiology*, 265(3 Pt 1), E380-391. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1993.265.3.E380>
- Rondini, E. A., & Granneman, J. G. (2020). Single cell approaches to address adipose tissue stromal cell heterogeneity. *The Biochemical Journal*, 477(3), 583-600. <https://doi.org/10.1042/BCJ20190467>
- Rosella, O., Sinclair, A., & Gibson, P. R. (2000). Polyunsaturated fatty acids reduce non-receptor-mediated transcellular permeation of protein across a model of intestinal epithelium in vitro. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 15(6), 626-631. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1746.2000.02215.x>
- Rosen, E. D., & Spiegelman, B. M. (2014). What We Talk About When We Talk About Fat. *Cell*, 156(1), 20-44. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.12.012>

- Rosenwald, M., Perdikari, A., Rüllicke, T., & Wolfrum, C. (2013). Bi-directional interconversion of brite and white adipocytes. *Nature Cell Biology*, *15*(6), 659-667. <https://doi.org/10.1038/ncb2740>
- Ross, R., Soni, S., & Houle, S. A. (2020). Negative Energy Balance Induced by Exercise or Diet : Effects on Visceral Adipose Tissue and Liver Fat. *Nutrients*, *12*(4). <https://doi.org/10.3390/nu12040891>
- Rossmeisl, M., Jilkova, Z. M., Kuda, O., Jelenik, T., Medrikova, D., Stankova, B., Kristinsson, B., Haraldsson, G. G., Svensen, H., Stoknes, I., Sjövall, P., Magnusson, Y., Balvers, M. G. J., Verhoeckx, K. C. M., Tvrzicka, E., Bryhn, M., & Kopecky, J. (2012). Metabolic effects of n-3 PUFA as phospholipids are superior to triglycerides in mice fed a high-fat diet: Possible role of endocannabinoids. *PLoS One*, *7*(6), e38834. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038834>
- Rugbeer, N., Constantinou, D., & Torres, G. (2021). Comparison of High-Intensity Training Versus Moderate-Intensity Continuous Training on Cardiorespiratory Fitness and Body Fat Percentage in Persons With Overweight or Obesity : A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Physical Activity & Health*, *18*(5), 610-623. <https://doi.org/10.1123/jpah.2020-0335>
- Russo, L., & Lumeng, C. N. (2018). Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. *Immunology*, *155*(4), 407-417. <https://doi.org/10.1111/imm.13002>
- Russomando, L., Bono, V., Mancini, A., Terracciano, A., Cozzolino, F., Imperlini, E., Orrù, S., Alfieri, A., & Buono, P. (2020). The Effects of Short-Term High-Intensity Interval Training and Moderate Intensity Continuous Training on Body Fat Percentage, Abdominal Circumference, BMI and VO2max in Overweight Subjects. *Journal of Functional Morphology and Kinesiology*, *5*(2), E41. <https://doi.org/10.3390/jfkm5020041>
- Rustan, A. C., & Drevon, C. A. (2005). Fatty Acids : Structures and Properties. In *ELS*. American Cancer Society. <https://doi.org/10.1038/npng.els.0003894>
- Ruzickova, J., Rossmeisl, M., Prazak, T., Flachs, P., Sponarova, J., Veck, M., Tvrzicka, E., Bryhn, M., & Kopecky, J. (2004). Omega-3 PUFA of marine origin limit diet-induced obesity in mice by reducing cellularity of adipose tissue. *Lipids*, *39*(12), 1177-1185.
- Ryan, P. M., Stanton, C., & Caplice, N. M. (2017). Bile acids at the cross-roads of gut microbiome-host cardiometabolic interactions. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, *9*, 102. <https://doi.org/10.1186/s13098-017-0299-9>
- Sabag, A., Little, J. P., & Johnson, N. A. (2021). Low-volume high-intensity interval training for cardiometabolic health. *The Journal of Physiology*. <https://doi.org/10.1113/JP281210>
- Saffarian, A., Touchon, M., Mulet, C., Tournebize, R., Passet, V., Brisse, S., Rocha, E. P. C., Sansonetti, P. J., & Pédrón, T. (2017). Comparative genomic analysis of Acinetobacter strains isolated from murine colonic crypts. *BMC Genomics*, *18*(1), 525. <https://doi.org/10.1186/s12864-017-3925-x>
- Saito, M., Matsushita, M., Yoneshiro, T., & Okamatsu-Ogura, Y. (2020). Brown Adipose Tissue, Diet-Induced Thermogenesis, and Thermogenic Food Ingredients : From Mice to Men. *Frontiers in Endocrinology*, *11*, 222. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00222>
- Saito, M., Okamatsu-Ogura, Y., Matsushita, M., Watanabe, K., Yoneshiro, T., Nio-Kobayashi, J., Iwanaga, T., Miyagawa, M., Kameya, T., Nakada, K., Kawai, Y., & Tsujisaki, M. (2009). High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans : Effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes*, *58*(7), 1526-1531. <https://doi.org/10.2337/db09-0530>
- Salminen, A., Hyttinen, J. M. T., & Kaarniranta, K. (2011). AMP-activated protein kinase inhibits NF-κB signaling and inflammation : Impact on healthspan and lifespan. *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)*, *89*(7), 667-676. <https://doi.org/10.1007/s00109-011-0748-0>
- Sam, S. (2018). Differential effect of subcutaneous abdominal and visceral adipose tissue on cardiometabolic risk. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, *33*(1). <https://doi.org/10.1515/hmbci-2018-0014>
- Samuel, B. S., Shaito, A., Motoike, T., Rey, F. E., Backhed, F., Manchester, J. K., Hammer, R. E., Williams, S. C., Crowley, J., Yanagisawa, M., & Gordon, J. I. (2008). Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *105*(43), 16767-16772. <https://doi.org/10.1073/pnas.0808567105>

- Sanchez-Delgado, G., Martinez-Tellez, B., Olza, J., Aguilera, C. M., Gil, Á., & Ruiz, J. R. (2015). Role of Exercise in the Activation of Brown Adipose Tissue. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 67(1), 21-32. <https://doi.org/10.1159/000437173>
- San-Cristobal, R., Navas-Carretero, S., Martínez-González, M. Á., Ordovas, J. M., & Martínez, J. A. (2020). Contribution of macronutrients to obesity : Implications for precision nutrition. *Nature Reviews. Endocrinology*, 16(6), 305-320. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0346-8>
- Sandborn, W. J. (2014). Crohn's disease evaluation and treatment : Clinical decision tool. *Gastroenterology*, 147(3), 702-705. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.022>
- Sankoda, A., Harada, N., Iwasaki, K., Yamane, S., Murata, Y., Shibue, K., Thewjitcharoen, Y., Suzuki, K., Harada, T., Kanemaru, Y., Shimazu-Kuwahara, S., Hirasawa, A., & Inagaki, N. (2017). Long-Chain Free Fatty Acid Receptor GPR120 Mediates Oil-Induced GIP Secretion Through CCK in Male Mice. *Endocrinology*, 158(5), 1172-1180. <https://doi.org/10.1210/en.2017-00090>
- Sansonetti, P. J. (2011). To be or not to be a pathogen : That is the mucosally relevant question. *Mucosal Immunology*, 4(1), 8-14. <https://doi.org/10.1038/mi.2010.77>
- Santos, N. C., Silva, A. C., Castanho, M. A. R. B., Martins-Silva, J., & Saldanha, C. (2003). Evaluation of lipopolysaccharide aggregation by light scattering spectroscopy. *Chembiochem: A European Journal of Chemical Biology*, 4(1), 96-100. <https://doi.org/10.1002/cbic.200390020>
- Sasaki, M., Sitaraman, S. V., Babbin, B. A., Gerner-Smidt, P., Ribot, E. M., Garrett, N., Alpern, J. A., Akyildiz, A., Theiss, A. L., Nusrat, A., & Klapproth, J.-M. A. (2007). Invasive Escherichia coli are a feature of Crohn's disease. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*, 87(10), 1042-1054. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3700661>
- Saxena, A., Fletcher, E., Larsen, B., Baliga, M. S., Durstine, J. L., & Fayad, R. (2012). Effect of exercise on chemically-induced colitis in adiponectin deficient mice. *Journal of Inflammation (London, England)*, 9(1), 30. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-9-30>
- Schaun, G. Z., Alberton, C. L., Ribeiro, D. O., & Pinto, S. S. (2017). Acute effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training sessions on cardiorespiratory parameters in healthy young men. *European Journal of Applied Physiology*, 117(7), 1437-1444. <https://doi.org/10.1007/s00421-017-3636-7>
- Scheiman, J., Luber, J. M., Chavkin, T. A., MacDonald, T., Tung, A., Pham, L.-D., Wibowo, M. C., Wurth, R. C., Punthambaker, S., Tierney, B. T., Yang, Z., Hattab, M. W., Avila-Pacheco, J., Clish, C. B., Lessard, S., Church, G. M., & Kostic, A. D. (2019). Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism. *Nature Medicine*, 25(7), 1104-1109. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0485-4>
- Schipke, J., Vital, M., Schnapper-Isl, A., Pieper, D. H., & Mühlfeld, C. (2019). Spermidine and Voluntary Activity Exert Differential Effects on Sucrose- Compared with Fat-Induced Systemic Changes in Male Mice. *The Journal of Nutrition*, 149(3), 451-462. <https://doi.org/10.1093/jn/nxy272>
- Schjerve, I. E., Tyldum, G. A., Tjønnå, A. E., Stølen, T., Loennechen, J. P., Hansen, H. E. M., Haram, P. M., Heinrich, G., Bye, A., Najjar, S. M., Smith, G. L., Slørdahl, S. A., Kemi, O. J., & Wisløff, U. (2008). Both aerobic endurance and strength training programmes improve cardiovascular health in obese adults. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 115(9), 283-293. <https://doi.org/10.1042/CS20070332>
- Schluter, J., Peled, J. U., Taylor, B. P., Markey, K. A., Smith, M., Taur, Y., Niehus, R., Staffas, A., Dai, A., Fontana, E., Amoretti, L. A., Wright, R. J., Morjaria, S., Fenelus, M., Pessin, M. S., Chao, N. J., Lew, M., Bohannon, L., Bush, A., ... Xavier, J. B. (2020). The gut microbiota is associated with immune cell dynamics in humans. *Nature*, 588(7837), 303-307. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2971-8>
- Schmidt, Smith, N. J., Christiansen, E., Tikhonova, I. G., Grundmann, M., Hudson, B. D., Ward, R. J., Drewke, C., Milligan, G., Kostenis, E., & Ulven, T. (2011). Selective Orthosteric Free Fatty Acid Receptor 2 (FFA2) Agonists: IDENTIFICATION OF THE STRUCTURAL AND CHEMICAL REQUIREMENTS FOR SELECTIVE ACTIVATION OF FFA2 VERSUS FFA3*. *Journal of Biological Chemistry*, 286(12), 10628-10640. <https://doi.org/10.1074/jbc.M110.210872>
- Schmidt, Stahl, F., Mutz, K.-O., Scheper, T., Hahn, A., & Schuchardt, J. P. (2012). Transcriptome-based identification of antioxidative gene expression after fish oil supplementation in normo- and dyslipidemic men. *Nutrition & Metabolism*, 9(1), 45. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-9-45>

- Schneeberger, M., Everard, A., Gómez-Valadés, A. G., Matamoros, S., Ramírez, S., Delzenne, N. M., Gomis, R., Claret, M., & Cani, P. D. (2015). Akkermansia muciniphila inversely correlates with the onset of inflammation, altered adipose tissue metabolism and metabolic disorders during obesity in mice. *Scientific Reports*, *5*, 16643. <https://doi.org/10.1038/srep16643>
- Schogor, A. L. B., Huws, S. A., Santos, G. T. D., Scollan, N. D., Hauck, B. D., Winters, A. L., Kim, E. J., & Petit, H. V. (2014). Ruminal Prevotella spp. May play an important role in the conversion of plant lignans into human health beneficial antioxidants. *PLoS One*, *9*(4), e87949. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087949>
- Schots, P. C., Jansen, K. M., Mrazek, J., Pedersen, A. M., Olsen, R. L., & Larsen, T. S. (2020). Obesity-induced alterations in the gut microbiome in female mice fed a high-fat diet are antagonized by dietary supplementation with a novel, wax ester-rich, marine oil. *Nutrition Research (New York, N.Y.)*, *83*, 94-107. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.09.002>
- Schreiber, S., Nikolaus, S., & Hampe, J. (1998). Activation of nuclear factor kappa B inflammatory bowel disease. *Gut*, *42*(4), 477-484. <https://doi.org/10.1136/gut.42.4.477>
- Schwartz, A., Taras, D., Schäfer, K., Beijer, S., Bos, N. A., Donus, C., & Hardt, P. D. (2010). Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, *18*(1), 190-195. <https://doi.org/10.1038/oby.2009.167>
- Scorletti, E., & Byrne, C. D. (2018). Omega-3 fatty acids and non-alcoholic fatty liver disease: Evidence of efficacy and mechanism of action. *Molecular Aspects of Medicine*, *64*, 135-146. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.03.001>
- Scott, E. M., Gaywood, I., & Scott, B. B. (2000). Guidelines for osteoporosis in coeliac disease and inflammatory bowel disease. British Society of Gastroenterology. *Gut*, *46 Suppl 1*, i1-8. https://doi.org/10.1136/gut.46.suppl_1.i1
- Scott, Gratz, S. W., Sheridan, P. O., Flint, H. J., & Duncan, S. H. (2013). The influence of diet on the gut microbiota. *Pharmacological Research*, *69*(1), 52-60. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.10.020>
- Sealy, L., & Chalkley, R. (1978). The effect of sodium butyrate on histone modification. *Cell*, *14*(1), 115-121. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(78\)90306-9](https://doi.org/10.1016/0092-8674(78)90306-9)
- Sears, B., Mary, P., & Asish, K. S. (2021). Dietary Technologies to Optimize Healing from Injury-Induced Inflammation. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, *20*(2), 123-131.
- Sears, B., & Saha, A. K. (2021). Dietary Control of Inflammation and Resolution. *Frontiers in Nutrition*, *8*, 709435. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.709435>
- Seeger, W. A., Thieringer, J., Esters, P., Allmendinger, B., Stein, J., Schulze, H., & Dignass, A. (2020). Moderate endurance and muscle training is beneficial and safe in patients with quiescent or mildly active Crohn's disease. *United European Gastroenterology Journal*, *8*(7), 804-813. <https://doi.org/10.1177/2050640620936383>
- Seksik, P., Lepage, P., de la Cochetière, M.-F., Bourreille, A., Sutren, M., Galmiche, J.-P., Doré, J., & Marteau, P. (2005). Search for localized dysbiosis in Crohn's disease ulcerations by temporal temperature gradient gel electrophoresis of 16S rRNA. *Journal of Clinical Microbiology*, *43*(9), 4654-4658. <https://doi.org/10.1128/JCM.43.9.4654-4658.2005>
- Seksik, P., Rigottier-Gois, L., Gramet, G., Sutren, M., Pochart, P., Marteau, P., Jian, R., & Doré, J. (2003). Alterations of the dominant faecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon. *Gut*, *52*(2), 237-242. <https://doi.org/10.1136/gut.52.2.237>
- Seo, J. B., Riopel, M., Cabrales, P., Huh, J. Y., Bandyopadhyay, G. K., Andreyev, A. Yu., Murphy, A. N., Beeman, S. C., Smith, G. I., Klein, S., Lee, Y. S., & Olefsky, J. M. (2019). Knockdown of Ant2 Reduces Adipocyte Hypoxia And Improves Insulin Resistance in Obesity. *Nature metabolism*, *1*(1), 86-97. <https://doi.org/10.1038/s42255-018-0003-x>
- Septhri, S., Khafipour, E., Bernstein, C. N., Coombes, B. K., Pilar, A. V., Karmali, M., Ziebell, K., & Krause, D. O. (2011). Characterization of Escherichia coli isolated from gut biopsies of newly diagnosed patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, *17*(7), 1451-1463. <https://doi.org/10.1002/ibd.21509>
- Septhri, S., Kotlowski, R., Bernstein, C. N., & Krause, D. O. (2007). Microbial diversity of inflamed and noninflamed gut biopsy tissues in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, *13*(6), 675-683. <https://doi.org/10.1002/ibd.20101>

- Serena, C., Keiran, N., Madeira, A., Maymó-Masip, E., Ejarque, M., Terrón-Puig, M., Espin, E., Martí, M., Borruel, N., Guarner, F., Menacho, M., Zorzano, A., Millan, M., Fernández-Veledo, S., & Vendrell, J. (2017). Crohn's Disease Disturbs the Immune Properties of Human Adipose-Derived Stem Cells Related to Inflammasome Activation. *Stem Cell Reports*, 9(4), 1109-1123. <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2017.07.014>
- Serhan, C. N. (2005). Mediator lipidomics. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 77(1-4), 4-14. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2004.09.016>
- Serhan, C. N. (2014). Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology. *Nature*, 510(7503), 92-101. <https://doi.org/10.1038/nature13479>
- Serhan, C. N., Chiang, N., & Van Dyke, T. E. (2008). Resolving inflammation : Dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. *Nature Reviews. Immunology*, 8(5), 349-361. <https://doi.org/10.1038/nri2294>
- Seth, A., Yan, F., Polk, D. B., & Rao, R. K. (2008). Probiotics ameliorate the hydrogen peroxide-induced epithelial barrier disruption by a PKC- and MAP kinase-dependent mechanism. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, 294(4), G1060-1069. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00202.2007>
- Shanahan, F., Ghosh, T. S., & O'Toole, P. W. (2021). The Healthy Microbiome—What Is the Definition of a Healthy Gut Microbiome? *Gastroenterology*, 160(2), 483-494. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.09.057>
- Shapiro, H., Kolodziejczyk, A. A., Halstuch, D., & Elinav, E. (2018). Bile acids in glucose metabolism in health and disease. *The Journal of Experimental Medicine*, 215(2), 383-396. <https://doi.org/10.1084/jem.20171965>
- Shawki, A., & McCole, D. F. (2017). Mechanisms of Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction by Adherent-Invasive Escherichia coli. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 3(1), 41-50. <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2016.10.004>
- Shen, T.-C. D. (2017). Diet and Gut Microbiota in Health and Disease. *Nestle Nutrition Institute Workshop Series*, 88, 117-126. <https://doi.org/10.1159/000455220>
- Shewale, S. V., Brown, A. L., Bi, X., Boudyguina, E., Sawyer, J. K., Alexander-Miller, M. A., & Parks, J. S. (2017). In vivo activation of leukocyte GPR120/FFAR4 by PUFAs has minimal impact on atherosclerosis in LDL receptor knockout mice. *Journal of Lipid Research*, 58(1), 236-246. <https://doi.org/10.1194/jlr.M072769>
- Shi, Lai, X., Ye, L., Chen, K., Cao, Z., Gong, W., Jin, L., Wang, C., Liu, M., Liao, Y., Wang, J. M., & Zhou, N. (2017). Activated niacin receptor HCA2 inhibits chemoattractant-mediated macrophage migration via Gβγ/PKC/ERK1/2 pathway and heterologous receptor desensitization. *Scientific Reports*, 7(1), 42279. <https://doi.org/10.1038/srep42279>
- Shi, Li, N., Duan, X., & Niu, H. (2017). Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Military Medical Research*, 4, 14. <https://doi.org/10.1186/s40779-017-0122-9>
- Shirvani, H., & Arabzadeh, E. (2020). Metabolic cross-talk between skeletal muscle and adipose tissue in high-intensity interval training vs. Moderate-intensity continuous training by regulation of PGC-1α. *Eating and Weight Disorders: EWD*, 25(1), 17-24. <https://doi.org/10.1007/s40519-018-0491-4>
- Sies, H. (2015). Oxidative stress : A concept in redox biology and medicine. *Redox Biology*, 4, 180-183. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2015.01.002>
- Silvestri, C., & Di Marzo, V. (2013). The endocannabinoid system in energy homeostasis and the etiopathology of metabolic disorders. *Cell Metabolism*, 17(4), 475-490. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.03.001>
- Sim, A. Y., Wallman, K. E., Fairchild, T. J., & Guelfi, K. J. (2014). High-intensity intermittent exercise attenuates ad-libitum energy intake. *International Journal of Obesity (2005)*, 38(3), 417-422. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.102>
- Simão, A. N. C., Lozovoy, M. A. B., & Dichi, I. (2014). Effect of soy product kinako and fish oil on serum lipids and glucose metabolism in women with metabolic syndrome. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 30(1), 112-115. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.05.024>
- Simopoulos, A. P. (2002). The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 56(8), 365-379.
- Simopoulos, A. P. (2016). An Increase in the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio Increases the Risk for Obesity. *Nutrients*, 8(3), 128. <https://doi.org/10.3390/nu8030128>

- Sinha, S. R., Haileselassie, Y., Nguyen, L. P., Tropini, C., Wang, M., Becker, L. S., Sim, D., Jarr, K., Spear, E. T., Singh, G., Namkoong, H., Bittinger, K., Fischbach, M. A., Sonnenburg, J. L., & Habtezion, A. (2020). Dysbiosis-Induced Secondary Bile Acid Deficiency Promotes Intestinal Inflammation. *Cell Host & Microbe*, *27*(4), 659-670.e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.01.021>
- Skelly, L. E., Andrews, P. C., Gillen, J. B., Martin, B. J., Percival, M. E., & Gibala, M. J. (2014). High-intensity interval exercise induces 24-h energy expenditure similar to traditional endurance exercise despite reduced time commitment. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition Et Metabolisme*, *39*(7), 845-848. <https://doi.org/10.1139/apnm-2013-0562>
- Smits, S. A., Leach, J., Sonnenburg, E. D., Gonzalez, C. G., Lichtman, J. S., Reid, G., Knight, R., Manjurano, A., Chagalucha, J., Elias, J. E., Dominguez-Bello, M. G., & Sonnenburg, J. L. (2017). Seasonal cycling in the gut microbiome of the Hadza hunter-gatherers of Tanzania. *Science (New York, N.Y.)*, *357*(6353), 802-806. <https://doi.org/10.1126/science.aan4834>
- So, S. S. Y., Yeung, C. H. C., Schooling, C. M., & El-Nezami, H. (2020). Targeting bile acid metabolism in obesity reduction: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, *21*(7), e13017. <https://doi.org/10.1111/obr.13017>
- Sobotta, M. C., Liou, W., Stöcker, S., Talwar, D., Oehler, M., Ruppert, T., Scharf, A. N. D., & Dick, T. P. (2015). Peroxiredoxin-2 and STAT3 form a redox relay for H₂O₂ signaling. *Nature Chemical Biology*, *11*(1), 64-70. <https://doi.org/10.1038/nchembio.1695>
- Sokol, H., Pigneur, B., Watterlot, L., Lakhdari, O., Bermúdez-Humarán, L. G., Gratadoux, J.-J., Blugeon, S., Bridonneau, C., Furet, J.-P., Corthier, G., Grangette, C., Vasquez, N., Pochart, P., Trugnan, G., Thomas, G., Blottière, H. M., Doré, J., Marteau, P., Seksik, P., & Langella, P. (2008). Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *105*(43), 16731-16736. <https://doi.org/10.1073/pnas.0804812105>
- Song, B., Zhong, Y. Z., Zheng, C. B., Li, F. N., Duan, Y. H., & Deng, J. P. (2019). Propionate alleviates high-fat diet-induced lipid dysmetabolism by modulating gut microbiota in mice. *Journal of Applied Microbiology*, *127*(5), 1546-1555. <https://doi.org/10.1111/jam.14389>
- Spadaro, L., Magliocco, O., Spampinato, D., Piro, S., Oliveri, C., Alagona, C., Papa, G., Rabuazzo, A. M., & Purrello, F. (2008). Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, *40*(3), 194-199. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2007.10.003>
- Spencer, M., Finlin, B. S., Unal, R., Zhu, B., Morris, A. J., Shipp, L. R., Lee, J., Walton, R. G., Adu, A., Erfani, R., Campbell, M., McGehee, R. E., Peterson, C. A., & Kern, P. A. (2013). Omega-3 Fatty Acids Reduce Adipose Tissue Macrophages in Human Subjects With Insulin Resistance. *Diabetes*, *62*(5), 1709-1717. <https://doi.org/10.2337/db12-1042>
- Srivastava, S., & Veech, R. L. (2019). Brown and Brite : The Fat Soldiers in the Anti-obesity Fight. *Frontiers in Physiology*, *10*, 38. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00038>
- Stagaman, K., Cepon-Robins, T. J., Liebert, M. A., Gildner, T. E., Urlacher, S. S., Madimenos, F. C., Guillemin, K., Snodgrass, J. J., Sugiyama, L. S., & Bohannon, B. J. M. (2018). Market Integration Predicts Human Gut Microbiome Attributes across a Gradient of Economic Development. *MSystems*, *3*(1). <https://doi.org/10.1128/mSystems.00122-17>
- Stange, E. F., & Schroeder, B. O. (2019). Microbiota and mucosal defense in IBD : An update. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, *13*(10), 963-976. <https://doi.org/10.1080/17474124.2019.1671822>
- Starowicz, K. M., Cristino, L., Matias, I., Capasso, R., Racioppi, A., Izzo, A. A., & Di Marzo, V. (2008). Endocannabinoid dysregulation in the pancreas and adipose tissue of mice fed with a high-fat diet. *Obesity (Silver Spring, Md.)*, *16*(3), 553-565. <https://doi.org/10.1038/oby.2007.106>
- Stenkula, K. G., & Erlanson-Albertsson, C. (2018). Adipose cell size : Importance in health and disease. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *315*(2), R284-R295. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00257.2017>

- Stenman, L. K., Holma, R., & Korpela, R. (2012). High-fat-induced intestinal permeability dysfunction associated with altered fecal bile acids. *World Journal of Gastroenterology*, 18(9), 923-929. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i9.923>
- Stoddart, L. A., Smith, N. J., Jenkins, L., Brown, A. J., & Milligan, G. (2008). Conserved Polar Residues in Transmembrane Domains V, VI, and VII of Free Fatty Acid Receptor 2 and Free Fatty Acid Receptor 3 Are Required for the Binding and Function of Short Chain Fatty Acids*. *Journal of Biological Chemistry*, 283(47), 32913-32924. <https://doi.org/10.1074/jbc.M805601200>
- Stojanov, S., Berlec, A., & Štrukelj, B. (2020). The Influence of Probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes Ratio in the Treatment of Obesity and Inflammatory Bowel disease. *Microorganisms*, 8(11), 1715. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111715>
- Stolarczyk, E. (2017). Adipose tissue inflammation in obesity : A metabolic or immune response? *Current Opinion in Pharmacology*, 37, 35-40. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.08.006>
- Stubbs, R. J., Hughes, D. A., Johnstone, A. M., Whybrow, S., Horgan, G. W., King, N., & Blundell, J. (2004). Rate and extent of compensatory changes in energy intake and expenditure in response to altered exercise and diet composition in humans. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 286(2), R350-358. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00196.2003>
- Stutts, W. C. (2002). Physical activity determinants in adults. Perceived benefits, barriers, and self efficacy. *AAOHN Journal: Official Journal of the American Association of Occupational Health Nurses*, 50(11), 499-507.
- Sullivan, B. L., Williams, P. G., & Meyer, B. J. (2006). Biomarker validation of a long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acid food frequency questionnaire. *Lipids*, 41(9), 845-850. <https://doi.org/10.1007/s11745-006-5039-0>
- Sultana, R. N., Sabag, A., Keating, S. E., & Johnson, N. A. (2019). The Effect of Low-Volume High-Intensity Interval Training on Body Composition and Cardiorespiratory Fitness : A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 49(11), 1687-1721. <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01167-w>
- Sun, M., Wu, W., Liu, Z., & Cong, Y. (2017). Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases. *Journal of Gastroenterology*, 52(1), 1-8. <https://doi.org/10.1007/s00535-016-1242-9>
- Suzuki. (2020). Regulation of the intestinal barrier by nutrients : The role of tight junctions. *Animal Science Journal*, 91(1), e13357. <https://doi.org/10.1111/asj.13357>
- Suzuki, K., Ito, Y., Ochiai, J., Kusuhara, Y., Hashimoto, S., Tokudome, S., Kojima, M., Wakai, K., Toyoshima, H., Tamakoshi, K., Watanabe, Y., Hayakawa, N., Maruta, M., Watanabe, M., Kato, K., Ohta, Y., Tamakoshi, A., & JACC Study Group. (2003). Relationship between obesity and serum markers of oxidative stress and inflammation in Japanese. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 4(3), 259-266.
- Taibi, A., Ku, M., Lin, Z., Gargari, G., Kubant, A., Lepp, D., Power, K. A., Guglielmetti, S., Thompson, L. U., & Comelli, E. M. (2021). Discriminatory and cooperative effects within the mouse gut microbiota in response to flaxseed and its oil and lignan components. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 98, 108818. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108818>
- Takahashi, K., Nishida, A., Fujimoto, T., Fujii, M., Shioya, M., Imaeda, H., Inatomi, O., Bamba, S., Sugimoto, M., & Andoh, A. (2016). Reduced Abundance of Butyrate-Producing Bacteria Species in the Fecal Microbial Community in Crohn's Disease. *Digestion*, 93(1), 59-65. <https://doi.org/10.1159/000441768>
- Takaishi, H., Matsuki, T., Nakazawa, A., Takada, T., Kado, S., Asahara, T., Kamada, N., Sakuraba, A., Yajima, T., Higuchi, H., Inoue, N., Ogata, H., Iwao, Y., Nomoto, K., Tanaka, R., & Hibi, T. (2008). Imbalance in intestinal microflora constitution could be involved in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *International Journal of Medical Microbiology: IJMM*, 298(5-6), 463-472. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2007.07.016>
- Takamura, T., Harama, D., Fukumoto, S., Nakamura, Y., Shimokawa, N., Ishimaru, K., Ikegami, S., Makino, S., Kitamura, M., & Nakao, A. (2011). Lactobacillus bulgaricus OLL1181 activates the aryl hydrocarbon receptor pathway and inhibits colitis. *Immunology and Cell Biology*, 89(7), 817-822. <https://doi.org/10.1038/icb.2010.165>
- Talanian, J. L., Galloway, S. D. R., Heigenhauser, G. J. F., Bonen, A., & Spriet, L. L. (2007). Two weeks of high-intensity aerobic interval training increases the capacity for fat oxidation during exercise in women. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 102(4), 1439-1447. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01098.2006>

- Talanian, J. L., Holloway, G. P., Snook, L. A., Heigenhauser, G. J. F., Bonen, A., & Spriet, L. L. (2010). Exercise training increases sarcolemmal and mitochondrial fatty acid transport proteins in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, 299(2), E180-188. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00073.2010>
- Tam, J., Cinar, R., Liu, J., Godlewski, G., Wesley, D., Jourdan, T., Szanda, G., Mukhopadhyay, B., Chedester, L., Liow, J.-S., Innis, R. B., Cheng, K., Rice, K. C., Deschamps, J. R., Chorvat, R. J., McElroy, J. F., & Kunos, G. (2012). Peripheral cannabinoid-1 receptor inverse agonism reduces obesity by reversing leptin resistance. *Cell Metabolism*, 16(2), 167-179. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.07.002>
- Tan, R., Nederveen, J. P., Gillen, J. B., Joanisse, S., Parise, G., Tarnopolsky, M. A., & Gibala, M. J. (2018). Skeletal muscle fiber-type-specific changes in markers of capillary and mitochondrial content after low-volume interval training in overweight women. *Physiological Reports*, 6(5). <https://doi.org/10.14814/phy2.13597>
- Tang, W., Yao, X., Xia, F., Yang, M., Chen, Z., Zhou, B., & Liu, Q. (2018). Modulation of the Gut Microbiota in Rats by Hupan Qingzhi Tablets during the Treatment of High-Fat-Diet-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 7261619. <https://doi.org/10.1155/2018/7261619>
- Tchernof, A., Bélanger, C., Morisset, A.-S., Richard, C., Mailloux, J., Laberge, P., & Dupont, P. (2006). Regional differences in adipose tissue metabolism in women : Minor effect of obesity and body fat distribution. *Diabetes*, 55(5), 1353-1360. <https://doi.org/10.2337/db05-1439>
- Tchernof, A., & Després, J.-P. (2013). Pathophysiology of human visceral obesity : An update. *Physiological Reviews*, 93(1), 359-404. <https://doi.org/10.1152/physrev.00033.2011>
- Tedesco, L., Valerio, A., Dossena, M., Cardile, A., Ragni, M., Pagano, C., Pagotto, U., Carruba, M. O., Vettor, R., & Nisoli, E. (2010). Cannabinoid receptor stimulation impairs mitochondrial biogenesis in mouse white adipose tissue, muscle, and liver : The role of eNOS, p38 MAPK, and AMPK pathways. *Diabetes*, 59(11), 2826-2836. <https://doi.org/10.2337/db09-1881>
- Teixeira, T. F. S., Collado, M. C., Ferreira, C. L. L. F., Bressan, J., & Peluzio, M. do C. G. (2012). Potential mechanisms for the emerging link between obesity and increased intestinal permeability. *Nutrition Research (New York, N.Y.)*, 32(9), 637-647. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2012.07.003>
- Teodoro, J. S., Zouhar, P., Flachs, P., Bardova, K., Janovska, P., Gomes, A. P., Duarte, F. V., Varela, A. T., Rolo, A. P., Palmeira, C. M., & Kopecký, J. (2014). Enhancement of brown fat thermogenesis using chenodeoxycholic acid in mice. *International Journal of Obesity (2005)*, 38(8), 1027-1034. <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.230>
- Tett, A., Huang, K. D., Asnicar, F., Fehlner-Peach, H., Pasolli, E., Karcher, N., Armanini, F., Manghi, P., Bonham, K., Zolfo, M., De Filippis, F., Magnabosco, C., Bonneau, R., Lusingu, J., Amuasi, J., Reinhard, K., Rattei, T., Boulund, F., Engstrand, L., ... Segata, N. (2019). The Prevotella copri Complex Comprises Four Distinct Clades Underrepresented in Westernized Populations. *Cell Host & Microbe*, 26(5), 666-679.e7. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2019.08.018>
- Tew, G. A., Jones, K., & Mikočka-Walus, A. (2016). Physical Activity Habits, Limitations, and Predictors in People with Inflammatory Bowel Disease : A Large Cross-sectional Online Survey. *Inflammatory Bowel Diseases*, 22(12), 2933-2942. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000962>
- Tew, G. A., Leighton, D., Carpenter, R., Anderson, S., Langmead, L., Ramage, J., Faulkner, J., Coleman, E., Fairhurst, C., Seed, M., & Bottoms, L. (2019). High-intensity interval training and moderate-intensity continuous training in adults with Crohn's disease : A pilot randomised controlled trial. *BMC Gastroenterology*, 19(1), 19. <https://doi.org/10.1186/s12876-019-0936-x>
- Thangaraju, M., Cresci, G. A., Liu, K., Ananth, S., Gnanaprakasam, J. P., Browning, D. D., Mellinger, J. D., Smith, S. B., Digby, G. J., Lambert, N. A., Prasad, P. D., & Ganapathy, V. (2009). GPR109A Is a G-protein-Coupled Receptor for the Bacterial Fermentation Product Butyrate and Functions as a Tumor Suppressor in Colon. *Cancer Research*, 69(7), 2826-2832. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-4466>
- Thibault, R., Blachier, F., Darcy-Vrillon, B., de Coppet, P., Bourreille, A., & Segain, J.-P. (2010). Butyrate utilization by the colonic mucosa in inflammatory bowel diseases : A transport deficiency. *Inflammatory Bowel Diseases*, 16(4), 684-695. <https://doi.org/10.1002/ibd.21108>
- Thivel, D., Isacco, L., Montaurier, C., Boirie, Y., Duché, P., & Morio, B. (2012). The 24-h energy intake of obese adolescents is spontaneously reduced after intensive exercise : A randomized controlled trial in calorimetric chambers. *PLoS One*, 7(1), e29840. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029840>

- Thomas, G., Songsorn, P., Gorman, A., Brackenridge, B., Cullen, T., Fitzpatrick, B., Metcalfe, R. S., & Vollaard, N. B. J. (2020). Reducing training frequency from 3 or 4 sessions/week to 2 sessions/week does not attenuate improvements in maximal aerobic capacity with reduced-exertion high-intensity interval training (REHIT). *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism = Physiologie Appliquee, Nutrition Et Metabolisme*, 45(6), 683-685. <https://doi.org/10.1139/apnm-2019-0750>
- Thum, J. S., Parsons, G., Whittle, T., & Astorino, T. A. (2017). High-Intensity Interval Training Elicits Higher Enjoyment than Moderate Intensity Continuous Exercise. *PloS One*, 12(1), e0166299. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166299>
- Ticinesi, A., Nouvenne, A., Cerundolo, N., Catania, P., Prati, B., Tana, C., & Meschi, T. (2019). Gut Microbiota, Muscle Mass and Function in Aging: A Focus on Physical Frailty and Sarcopenia. *Nutrients*, 11(7), 1633. <https://doi.org/10.3390/nu11071633>
- Tilg, H., Adolph, T. E., Gerner, R. R., & Moschen, A. R. (2018). The Intestinal Microbiota in Colorectal Cancer. *Cancer Cell*, 33(6), 954-964. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.004>
- Tiraby, C., & Langin, D. (2003). Conversion from white to brown adipocytes: A strategy for the control of fat mass? *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 14(10), 439-441. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2003.10.001>
- Titos, E., & Clària, J. (2013). Omega-3-derived mediators counteract obesity-induced adipose tissue inflammation. *Prostaglandins & Other Lipid Mediators*, 107, 77-84. <https://doi.org/10.1016/j.prostaglandins.2013.05.003>
- Titos, E., Rius, B., González-Pérez, A., López-Vicario, C., Morán-Salvador, E., Martínez-Clemente, M., Arroyo, V., & Clària, J. (2011). Resolvin D1 and its precursor docosahexaenoic acid promote resolution of adipose tissue inflammation by eliciting macrophage polarization toward an M2-like phenotype. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 187(10), 5408-5418. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100225>
- Tjønnå, A. E., Stølen, T. O., Bye, A., Volden, M., Slørdahl, S. A., Odegård, R., Skogvoll, E., & Wisløff, U. (2009). Aerobic interval training reduces cardiovascular risk factors more than a multitreatment approach in overweight adolescents. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 116(4), 317-326. <https://doi.org/10.1042/CS20080249>
- Todoric, J., Löffler, M., Huber, J., Bilban, M., Reimers, M., Kadl, A., Zeyda, M., Waldhäusl, W., & Stulnig, T. M. (2006). Adipose tissue inflammation induced by high-fat diet in obese diabetic mice is prevented by n-3 polyunsaturated fatty acids. *Diabetologia*, 49(9), 2109-2119. <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0300-x>
- Todorov, H., Kollar, B., Bayer, F., Brandão, I., Mann, A., Mohr, J., Pontarollo, G., Formes, H., Stauber, R., Kittner, J. M., Endres, K., Watzer, B., Nockher, W. A., Sommer, F., Gerber, S., & Reinhardt, C. (2020). α -Linolenic Acid-Rich Diet Influences Microbiota Composition and Villus Morphology of the Mouse Small Intestine. *Nutrients*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/nu12030732>
- Torres, J., Mehandru, S., Colombel, J.-F., & Peyrin-Biroulet, L. (2017). Crohn's disease. *Lancet (London, England)*, 389(10080), 1741-1755. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31711-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31711-1)
- Touré, A., & Xueming, X. (2010). Flaxseed Lignans: Source, Biosynthesis, Metabolism, Antioxidant Activity, Bio-Active Components, and Health Benefits. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 9(3), 261-269. <https://doi.org/10.1111/j.1541-4337.2009.00105.x>
- Tourniaire, F., Romier-Crouzet, B., Lee, J. H., Marcotorchino, J., Gouranton, E., Salles, J., Malezet, C., Astier, J., Darmon, P., Blouin, E., Walrand, S., Ye, J., & Landrier, J.-F. (2013). Chemokine Expression in Inflamed Adipose Tissue Is Mainly Mediated by NF- κ B. *PloS One*, 8(6), e66515. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066515>
- Tsiloulis, T., Carey, A. L., Bayliss, J., Canny, B., Meex, R. C. R., & Watt, M. J. (2018). No evidence of white adipocyte browning after endurance exercise training in obese men. *International Journal of Obesity (2005)*, 42(4), 721-727. <https://doi.org/10.1038/ijo.2017.295>
- Tu, W. C., Cook-Johnson, R. J., James, M. J., Mühlhäusler, B. S., & Gibson, R. A. (2010). Omega-3 long chain fatty acid synthesis is regulated more by substrate levels than gene expression. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids*, 83(2), 61-68. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2010.04.001>
- Tucker, W. J., Angadi, S. S., & Gaesser, G. A. (2016). Excess Postexercise Oxygen Consumption After High-Intensity and Sprint Interval Exercise, and Continuous Steady-State Exercise. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 30(11), 3090-3097. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000001399>

- Türk, Y., Theel, W., Kasteleyn, M. J., Franssen, F. M. E., Hiemstra, P. S., Rudolphus, A., Taube, C., & Braunstahl, G. J. (2017). High intensity training in obesity : A Meta-analysis. *Obesity Science & Practice*, 3(3), 258-271. <https://doi.org/10.1002/osp4.109>
- Turnbaugh, P. J., Bäckhed, F., Fulton, L., & Gordon, J. I. (2008). Diet-Induced Obesity Is Linked to Marked but Reversible Alterations in the Mouse Distal Gut Microbiome. *Cell Host & Microbe*, 3(4), 213-223. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2008.02.015>
- Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, 444(7122), 1027-1031. <https://doi.org/10.1038/nature05414>
- Tye, H., Yu, C.-H., Simms, L. A., de Zoete, M. R., Kim, M. L., Zakrzewski, M., Penington, J. S., Harapas, C. R., Souza-Fonseca-Guimaraes, F., Wockner, L. F., Preaudet, A., Mielke, L. A., Wilcox, S. A., Ogura, Y., Corr, S. C., Kanojia, K., Kouremenos, K. A., De Souza, D. P., McConville, M. J., ... Masters, S. L. (2018). NLRP1 restricts butyrate producing commensals to exacerbate inflammatory bowel disease. *Nature Communications*, 9(1), 3728. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06125-0>
- Ulven, S. M., Kirkhus, B., Lamglait, A., Basu, S., Elind, E., Haider, T., Berge, K., Vik, H., & Pedersen, J. I. (2011). Metabolic effects of krill oil are essentially similar to those of fish oil but at lower dose of EPA and DHA, in healthy volunteers. *Lipids*, 46(1), 37-46. <https://doi.org/10.1007/s11745-010-3490-4>
- Vague, J. (1947). La différenciation sexuelle : Facteur déterminant des formes de l'obésité. *La Presse Medicale*, 55(30), 339.
- Vague, J. (1996). The degree of masculine differentiation of obesities : A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. 1956. *Obesity Research*, 4(2), 204-212. <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1996.tb00536.x>
- Valle, M., Mitchell, P. L., Pilon, G., St-Pierre, P., Varin, T., Richard, D., Vohl, M.-C., Jacques, H., Delvin, E., Levy, E., Gagnon, C., Bazinet, L., & Marette, A. (2021). Cholecalciferol Supplementation Does Not Prevent the Development of Metabolic Syndrome or Enhance the Beneficial Effects of Omega-3 Fatty Acids in Obese Mice. *The Journal of Nutrition*, 151(5), 1175-1189. <https://doi.org/10.1093/jn/nxab002>
- van der Beek, C. M., Canfora, E. E., Lenaerts, K., Troost, F. J., Damink, S. W. M. O., Holst, J. J., Masclee, A. A. M., Dejong, C. H. C., & Blaak, E. E. (2016). Distal, not proximal, colonic acetate infusions promote fat oxidation and improve metabolic markers in overweight/obese men. *Clinical Science (London, England: 1979)*, 130(22), 2073-2082. <https://doi.org/10.1042/CS20160263>
- Van Gaal, L. F., Vertommen, J., & De Leeuw, I. H. (1998). The in vitro oxidizability of lipoprotein particles in obese and non-obese subjects. *Atherosclerosis*, 137 Suppl, S39-44. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(97\)00316-x](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(97)00316-x)
- Vandeputte, D., Kathagen, G., D'hoë, K., Vieira-Silva, S., Valles-Colomer, M., Sabino, J., Wang, J., Tito, R. Y., De Commer, L., Darzi, Y., Vermeire, S., Falony, G., & Raes, J. (2017). Quantitative microbiome profiling links gut community variation to microbial load. *Nature*, 551(7681), 507-511. <https://doi.org/10.1038/nature24460>
- van Langenberg, D. R., Papandony, M. C., & Gibson, P. R. (2015). Sleep and physical activity measured by accelerometry in Crohn's disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 41(10), 991-1004. <https://doi.org/10.1111/apt.13160>
- van Marken Lichtenbelt, W. D., Vanhommerig, J. W., Smulders, N. M., Drossaerts, J. M. A. F. L., Kemerink, G. J., Bouvy, N. D., Schrauwen, P., & Teule, G. J. J. (2009). Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *The New England Journal of Medicine*, 360(15), 1500-1508. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808718>
- Vaughn, B. P., Vatanen, T., Allegretti, J. R., Bai, A., Xavier, R. J., Korzenik, J., Gevers, D., Ting, A., Robson, S. C., & Moss, A. C. (2016). Increased Intestinal Microbial Diversity following Fecal Microbiota Transplant for Active Crohn's Disease. *Inflammatory bowel diseases*, 22(9), 2182-2190. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000893>
- Vavassori, P., Mencarelli, A., Renga, B., Distrutti, E., & Fiorucci, S. (2009). The bile acid receptor FXR is a modulator of intestinal innate immunity. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 183(10), 6251-6261. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0803978>

- Vazeille, E., Buisson, A., Bringer, M.-A., Goutte, M., Ouchchane, L., Hugot, J.-P., de Vallée, A., Barnich, N., Bommelaer, G., & Darfeuille-Michaud, A. (2015). Monocyte-derived macrophages from Crohn's disease patients are impaired in the ability to control intracellular adherent-invasive *Escherichia coli* and exhibit disordered cytokine secretion profile. *Journal of Crohn's & Colitis*, *9*(5), 410-420. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv053>
- Veleba, J., Kopecky, J., Janovska, P., Kuda, O., Horakova, O., Malinska, H., Kazdova, L., Oliyarnyk, O., Skop, V., Trnovska, J., Hajek, M., Skoch, A., Flachs, P., Bardova, K., Rossmeisl, M., Olza, J., de Castro, G. S., Calder, P. C., Gardlo, A., ... Pelikanova, T. (2015). Combined intervention with pioglitazone and n-3 fatty acids in metformin-treated type 2 diabetic patients : Improvement of lipid metabolism. *Nutrition & Metabolism*, *12*, 52. <https://doi.org/10.1186/s12986-015-0047-9>
- Vella, C. A., Taylor, K., & Drummer, D. (2017). High-intensity interval and moderate-intensity continuous training elicit similar enjoyment and adherence levels in overweight and obese adults. *European Journal of Sport Science*, *17*(9), 1203-1211. <https://doi.org/10.1080/17461391.2017.1359679>
- Verheggen, R. J. H. M., Maessen, M. F. H., Green, D. J., Hermus, A. R. M. M., Hopman, M. T. E., & Thijssen, D. H. T. (2016). A systematic review and meta-analysis on the effects of exercise training versus hypocaloric diet : Distinct effects on body weight and visceral adipose tissue. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, *17*(8), 664-690. <https://doi.org/10.1111/obr.12406>
- Véricel, E., Colas, R., Calzada, C., Lê, Q. H., Feugier, N., Cugnet, C., Vidal, H., Laville, M., Moulin, P., & Lagarde, M. (2015). Moderate oral supplementation with docosahexaenoic acid improves platelet function and oxidative stress in type 2 diabetic patients. *Thrombosis and Haemostasis*, *114*(2), 289-296. <https://doi.org/10.1160/TH14-12-1003>
- Vermeire, S., Joossens, M., Verbeke, K., Wang, J., Machiels, K., Sabino, J., Ferrante, M., Van Assche, G., Rutgeerts, P., & Raes, J. (2016). Donor Species Richness Determines Faecal Microbiota Transplantation Success in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's & Colitis*, *10*(4), 387-394. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv203>
- Vijay, J., Gauthier, M.-F., Biswell, R. L., Louiselle, D. A., Johnston, J. J., Cheung, W. A., Belden, B., Pramatarova, A., Biertho, L., Gibson, M., Simon, M.-M., Djambazian, H., Staffa, A., Bourque, G., Laitinen, A., Nystedt, J., Vohl, M.-C., Fraser, J. D., Pastinen, T., ... Grundberg, E. (2020). Single-cell analysis of human adipose tissue identifies depot and disease specific cell types. *Nature Metabolism*, *2*(1), 97-109. <https://doi.org/10.1038/s42255-019-0152-6>
- Vijay-Kumar, M., Aitken, J. D., Carvalho, F. A., Cullender, T. C., Mwangi, S., Srinivasan, S., Sitaraman, S. V., Knight, R., Ley, R. E., & Gewirtz, A. T. (2010). Metabolic syndrome and altered gut microbiota in mice lacking Toll-like receptor 5. *Science (New York, N.Y.)*, *328*(5975), 228-231. <https://doi.org/10.1126/science.1179721>
- Vilaseca, J., Salas, A., Guarner, F., Rodríguez, R., Martínez, M., & Malagelada, J. R. (1990). Dietary fish oil reduces progression of chronic inflammatory lesions in a rat model of granulomatous colitis. *Gut*, *31*(5), 539-544. <https://doi.org/10.1136/gut.31.5.539>
- Vincentini, O., Quaranta, M. G., Viora, M., Agostoni, C., & Silano, M. (2011). Docosahexaenoic acid modulates in vitro the inflammation of celiac disease in intestinal epithelial cells via the inhibition of cPLA2. *Clinical Nutrition*, *30*(4), 541-546. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.02.007>
- Vitali, A., Murano, I., Zingaretti, M. C., Frontini, A., Ricquier, D., & Cinti, S. (2012). The adipose organ of obesity-prone C57BL/6J mice is composed of mixed white and brown adipocytes. *Journal of Lipid Research*, *53*(4), 619-629. <https://doi.org/10.1194/jlr.M018846>
- Vollaard, N. B. J., & Metcalfe, R. S. (2017). Research into the Health Benefits of Sprint Interval Training Should Focus on Protocols with Fewer and Shorter Sprints. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, *47*(12), 2443-2451. <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0727-x>
- Wahlström, A., Sayin, S. I., Marschall, H.-U., & Bäckhed, F. (2016). Intestinal Crosstalk between Bile Acids and Microbiota and Its Impact on Host Metabolism. *Cell Metabolism*, *24*(1), 41-50. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.005>
- Wajchenberg, B. L. (2000). Subcutaneous and visceral adipose tissue : Their relation to the metabolic syndrome. *Endocrine Reviews*, *21*(6), 697-738. <https://doi.org/10.1210/edrv.21.6.0415>
- Walker, Duncan, S. H., McWilliam Leitch, E. C., Child, M. W., & Flint, H. J. (2005). PH and peptide supply can radically alter bacterial populations and short-chain fatty acid ratios within microbial communities from the human

- colon. *Applied and Environmental Microbiology*, 71(7), 3692-3700. <https://doi.org/10.1128/AEM.71.7.3692-3700.2005>
- Walker, Williams, H. R. T., Kane, S. P., Mawdsley, J. E., Arnold, J., McNeil, I., Thomas, H. J. W., Teare, J. P., Hart, A. L., Pitcher, M. C. L., Walters, J. R. F., Marshall, S. E., & Orchard, T. R. (2011). Differences in inflammatory bowel disease phenotype between South Asians and Northern Europeans living in North West London, UK. *The American Journal of Gastroenterology*, 106(7), 1281-1289. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.85>
- Wall, R., Ross, R. P., Fitzgerald, G. F., & Stanton, C. (2010). Fatty acids from fish: The anti-inflammatory potential of long-chain omega-3 fatty acids. *Nutrition Reviews*, 68(5), 280-289. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2010.00287.x>
- Walter, J., & Ley, R. (2011). The human gut microbiome: Ecology and recent evolutionary changes. *Annual Review of Microbiology*, 65, 411-429. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-090110-102830>
- Walther, B., Karl, J. P., Booth, S. L., & Boyaval, P. (2013). Menaquinones, bacteria, and the food supply: The relevance of dairy and fermented food products to vitamin K requirements. *Advances in Nutrition (Bethesda, Md.)*, 4(4), 463-473. <https://doi.org/10.3945/an.113.003855>
- Wammers, M., Schupp, A.-K., Bode, J. G., Ehling, C., Wolf, S., Deenen, R., Köhrer, K., Häussinger, D., & Graf, D. (2018). Reprogramming of pro-inflammatory human macrophages to an anti-inflammatory phenotype by bile acids. *Scientific Reports*, 8(1), 255. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18305-x>
- Wander, R. C., & Du, S. H. (2000). Oxidation of plasma proteins is not increased after supplementation with eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72(3), 731-737. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.3.731>
- Wanders, D., Graff, E. C., & Judd, R. L. (2012). Effects of high fat diet on GPR109A and GPR81 gene expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 425(2), 278-283. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.07.082>
- Wang, He, Y., Yu, D., Jin, L., Gong, X., & Zhang, B. (2020). Perilla oil regulates intestinal microbiota and alleviates insulin resistance through the PI3K/AKT signaling pathway in type-2 diabetic KKAY mice. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 135, 110965. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110965>
- Wang, Ma, X.-Q., Yang, D.-H., Guo, Z.-R., Liu, G.-R., Zhao, G.-X., Tang, J., Zhang, Y.-N., Ma, M., Cai, S.-Q., Ku, B.-S., & Liu, S.-L. (2010). Production of enterodiol from defatted flaxseeds through biotransformation by human intestinal bacteria. *BMC Microbiology*, 10(1), 115. <https://doi.org/10.1186/1471-2180-10-115>
- Wang, Mascher, H., Psilander, N., Blomstrand, E., & Sahlin, K. (2011). Resistance exercise enhances the molecular signaling of mitochondrial biogenesis induced by endurance exercise in human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, 111(5), 1335-1344. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00086.2011>
- Wang, N., Liu, Y., Ma, Y., & Wen, D. (2017). High-intensity interval versus moderate-intensity continuous training: Superior metabolic benefits in diet-induced obesity mice. *Life Sciences*, 191, 122-131. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2017.08.023>
- Wang, Ota, N., Manzanillo, P., Kates, L., Zavala-Solorio, J., Eidenschenk, C., Zhang, J., Lesch, J., Lee, W. P., Ross, J., Diehl, L., van Bruggen, N., Kolumam, G., & Ouyang, W. (2014). Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes. *Nature*, 514(7521), 237-241. <https://doi.org/10.1038/nature13564>
- Wang, & Seale, P. (2016). Control of brown and beige fat development. *Nature Reviews. Molecular Cell Biology*, 17(11), 691-702. <https://doi.org/10.1038/nrm.2016.96>
- Wang, Wang, P.-Y., Wang, X., Wan, Y.-L., & Liu, Y.-C. (2012). Butyrate enhances intestinal epithelial barrier function via up-regulation of tight junction protein Claudin-1 transcription. *Digestive Diseases and Sciences*, 57(12), 3126-3135. <https://doi.org/10.1007/s10620-012-2259-4>
- Wang, Z., Xiao, G., Yao, Y., Guo, S., Lu, K., & Sheng, Z. (2006). The role of bifidobacteria in gut barrier function after thermal injury in rats. *The Journal of Trauma*, 61(3), 650-657. <https://doi.org/10.1097/01.ta.0000196574.70614.27>
- Wang, Zhang, H., Ma, H., Lu, B., Wang, J., Li, Y., & Li, J. (2008). Inhibitory effect of dietary n-3 polyunsaturated fatty acids to intestinal IL-15 expression is associated with reduction of TCRalpha+CD8alpha+CD8beta-

- intestinal intraepithelial lymphocytes. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 19(7), 475-481. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2007.06.008>
- Wang, Zhao, X.-Y., & Lin, J. D. (2015). The brown fat secretome : Metabolic functions beyond thermogenesis. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 26(5), 231-237. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2015.03.002>
- Warren, A., Howden, E. J., Williams, A. D., Fell, J. W., & Johnson, N. A. (2009). Postexercise fat oxidation : Effect of exercise duration, intensity, and modality. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 19(6), 607-623. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.19.6.607>
- Watanabe, T., Asano, N., Murray, P. J., Ozato, K., Tailor, P., Fuss, I. J., Kitani, A., & Strober, W. (2008). Muramyl dipeptide activation of nucleotide-binding oligomerization domain 2 protects mice from experimental colitis. *The Journal of Clinical Investigation*, 118(2), 545-559. <https://doi.org/10.1172/JCI33145>
- Watanabe, T., Kitani, A., Murray, P. J., & Strober, W. (2004). NOD2 is a negative regulator of Toll-like receptor 2-mediated T helper type 1 responses. *Nature Immunology*, 5(8), 800-808. <https://doi.org/10.1038/ni1092>
- Way, K. L., Sabag, A., Sultana, R. N., Baker, M. K., Keating, S. E., Lanting, S., Gerofi, J., Chuter, V. H., Caterson, I. D., Twigg, S. M., & Johnson, N. A. (2020). The effect of low-volume high-intensity interval training on cardiovascular health outcomes in type 2 diabetes : A randomised controlled trial. *International Journal of Cardiology*, 320, 148-154. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.06.019>
- Wehkamp, J., Harder, J., Weichenthal, M., Schwab, M., Schäffeler, E., Schlee, M., Herrlinger, K. R., Stallmach, A., Noack, F., Fritz, P., Schröder, J. M., Bevins, C. L., Fellermann, K., & Stange, E. F. (2004). NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal alpha-defensin expression. *Gut*, 53(11), 1658-1664. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.032805>
- Wehkamp, J., Salzman, N. H., Porter, E., Nuding, S., Weichenthal, M., Petras, R. E., Shen, B., Schaeffeler, E., Schwab, M., Linzmeier, R., Feathers, R. W., Chu, H., Lima, H., Fellermann, K., Ganz, T., Stange, E. F., & Bevins, C. L. (2005). Reduced Paneth cell alpha-defensins in ileal Crohn's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(50), 18129-18134. <https://doi.org/10.1073/pnas.0505256102>
- Wehkamp, J., Stange, E. F., & Fellermann, K. (2009). Defensin-immunology in inflammatory bowel disease. *Gastroenterologie Clinique Et Biologique*, 33 Suppl 3, S137-144. [https://doi.org/10.1016/S0399-8320\(09\)73149-5](https://doi.org/10.1016/S0399-8320(09)73149-5)
- Wells, J. M., Rossi, O., Meijerink, M., & van Baarlen, P. (2011). Epithelial crosstalk at the microbiota-mucosal interface. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108 Suppl 1, 4607-4614. <https://doi.org/10.1073/pnas.1000092107>
- Weston, M., Taylor, K. L., Batterham, A. M., & Hopkins, W. G. (2014). Effects of low-volume high-intensity interval training (HIT) on fitness in adults : A meta-analysis of controlled and non-controlled trials. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, 44(7), 1005-1017. <https://doi.org/10.1007/s40279-014-0180-z>
- Wewege, M., van den Berg, R., Ward, R. E., & Keech, A. (2017). The effects of high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on body composition in overweight and obese adults : A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 18(6), 635-646. <https://doi.org/10.1111/obr.12532>
- Wijendran, V., Brenna, J. T., Wang, D. H., Zhu, W., Meng, D., Ganguli, K., Kothapalli, K. S. D., Requena, P., Innis, S., & Walker, W. A. (2015). Long-chain polyunsaturated fatty acids attenuate the IL-1 β -induced proinflammatory response in human fetal intestinal epithelial cells. *Pediatric Research*, 78(6), 626-633. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.154>
- Wilcox, C., Turner, J., & Green, J. (2014). Systematic review : The management of chronic diarrhoea due to bile acid malabsorption. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 39(9), 923-939. <https://doi.org/10.1111/apt.12684>
- Willing, B., Halfvarson, J., Dicksved, J., Rosenquist, M., Järnerot, G., Engstrand, L., Tysk, C., & Jansson, J. K. (2009). Twin studies reveal specific imbalances in the mucosa-associated microbiota of patients with ileal Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 15(5), 653-660. <https://doi.org/10.1002/ibd.20783>
- Willis, L. H., Slentz, C. A., Bateman, L. A., Shields, A. T., Piner, L. W., Bales, C. W., Houmard, J. A., & Kraus, W. E. (2012). Effects of aerobic and/or resistance training on body mass and fat mass in overweight or obese adults. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 113(12), 1831-1837. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01370.2011>

- Windey, K., De Preter, V., & Verbeke, K. (2012). Relevance of protein fermentation to gut health. *Molecular Nutrition & Food Research*, 56(1), 184-196. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201100542>
- Wingfield, H. L., Smith-Ryan, A. E., Melvin, M. N., Roelofs, E. J., Trexler, E. T., Hackney, A. C., Weaver, M. A., & Ryan, E. D. (2015). The acute effect of exercise modality and nutrition manipulations on post-exercise resting energy expenditure and respiratory exchange ratio in women : A randomized trial. *Sports Medicine - Open*, 1(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s40798-015-0010-3>
- Witkowski, M., Weeks, T. L., & Hazen, S. L. (2020). Gut Microbiota and Cardiovascular Disease. *Circulation Research*, 127(4), 553-570. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.316242>
- Wlodarska, M., Luo, C., Kolde, R., d'Hennezel, E., Annand, J. W., Heim, C. E., Krastel, P., Schmitt, E. K., Omar, A. S., Creasey, E. A., Garner, A. L., Mohammadi, S., O'Connell, D. J., Abubucker, S., Arthur, T. D., Franzosa, E. A., Huttenhower, C., Murphy, L. O., Haiser, H. J., ... Xavier, R. J. (2017). Indoleacrylic Acid Produced by Commensal Peptostreptococcus Species Suppresses Inflammation. *Cell Host & Microbe*, 22(1), 25-37.e6. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.06.007>
- Wong, de Souza, R., Kendall, C. W. C., Emam, A., & Jenkins, D. J. A. (2006). Colonic health : Fermentation and short chain fatty acids. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 40(3), 235-243. <https://doi.org/10.1097/00004836-200603000-00015>
- Wong, & Yu, J. (2019). Gut microbiota in colorectal cancer : Mechanisms of action and clinical applications. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 16(11), 690-704. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0209-8>
- Wood, G., Murrell, A., van der Touw, T., & Smart, N. (2019). HIIT is not superior to MICT in altering blood lipids : A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*, 5(1), e000647. <https://doi.org/10.1136/bmjsem-2019-000647>
- Woodman, R. J., Mori, T. A., Burke, V., Puddey, I. B., Watts, G. F., & Beilin, L. J. (2002). Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on glycemic control, blood pressure, and serum lipids in type 2 diabetic patients with treated hypertension. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 76(5), 1007-1015. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.5.1007>
- Woods, S. C., Gotoh, K., & Clegg, D. J. (2003). Gender differences in the control of energy homeostasis. *Experimental Biology and Medicine (Maywood, N.J.)*, 228(10), 1175-1180. <https://doi.org/10.1177/153537020322801012>
- World Health Organization (Éd.). (2003). *Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases : Report of a WHO-FAO Expert Consultation ; [Joint WHO-FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition, and the Prevention of Chronic Diseases, 2002, Geneva, Switzerland]*. World Health Organization.
- World Health Organization. (2016). *Fact sheet : Obesity and Overweight*. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- Wormgoor, S. G., Dalleck, L. C., Zinn, C., Borotkanics, R., & Harris, N. K. (2018). High-Intensity Interval Training Is Equivalent to Moderate-Intensity Continuous Training for Short- and Medium-Term Outcomes of Glucose Control, Cardiometabolic Risk, and Microvascular Complication Markers in Men With Type 2 Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, 9, 475. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00475>
- Woting, A., Clavel, T., Loh, G., & Blaut, M. (2010). Bacterial transformation of dietary lignans in gnotobiotic rats. *FEMS Microbiology Ecology*, 72(3), 507-514. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2010.00863.x>
- Wright, E. K., Kamm, M. A., Teo, S. M., Inouye, M., Wagner, J., & Kirkwood, C. D. (2015). Recent advances in characterizing the gastrointestinal microbiome in Crohn's disease : A systematic review. *Inflammatory Bowel Diseases*, 21(6), 1219-1228. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000382>
- Wu, Boström, Sparks, L. M., Ye, L., Choi, J. H., Giang, A.-H., Khandekar, M., Virtanen, K. A., Nuutila, P., Schaart, G., Huang, K., Tu, H., van Marken Lichtenbelt, W. D., Hoeks, J., Enerbäck, S., Schrauwen, P., & Spiegelman, B. M. (2012). Beige adipocytes are a distinct type of thermogenic fat cell in mouse and human. *Cell*, 150(2), 366-376. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.05.016>
- Wu, Xu, B., Fan, W., Zhu, X., Wang, G., & Zhang, A. (2013). Adiponectin protects Leydig cells against proinflammatory cytokines by suppressing the nuclear factor- κ B signaling pathway. *The FEBS Journal*, 280(16), 3920-3927. <https://doi.org/10.1111/febs.12391>

- Wullaert, A., Bonnet, M. C., & Pasparakis, M. (2011). NF- κ B in the regulation of epithelial homeostasis and inflammation. *Cell Research*, *21*(1), 146-158. <https://doi.org/10.1038/cr.2010.175>
- Xiao, Liu, C., Qin, Q., Zhang, Y., Wang, X., Zhang, J., Odle, J., Lin, X., Hu, C.-A. A., & Liu, Y. (2020). EPA and DHA attenuate deoxynivalenol-induced intestinal porcine epithelial cell injury and protect barrier function integrity by inhibiting necroptosis signaling pathway. *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, *34*(2), 2483-2496. <https://doi.org/10.1096/fj.201902298R>
- Xiao, Tang, L., Yuan, F., Zhu, W., Zhang, S., Liu, Z., Geng, Y., Qiu, X., Zhang, Y., & Su, L. (2013). Eicosapentaenoic acid enhances heat stress-impaired intestinal epithelial barrier function in Caco-2 cells. *PLoS One*, *8*(9), e73571. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0073571>
- Xiao, Yuan, F., Geng, Y., Qiu, X., Liu, Z., Lu, J., Tang, L., Zhang, Y., & Su, L. (2015). EICOSAPENTAENOIC ACID ENHANCES HEATSTROKE-IMPAIRED INTESTINAL EPITHELIAL BARRIER FUNCTION IN RATS. *Shock (Augusta, Ga.)*, *44*(4), 348-356. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000417>
- Xu, Y.-H., Gao, C.-L., Guo, H.-L., Zhang, W.-Q., Huang, W., Tang, S.-S., Gan, W.-J., Xu, Y., Zhou, H., & Zhu, Q. (2018). Sodium butyrate supplementation ameliorates diabetic inflammation in db/db mice. *The Journal of Endocrinology*, *238*(3), 231-244. <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0137>
- Xue, W., Fan, Z., Li, L., Lu, J., Zhai, Y., & Zhao, J. (2019). The chemokine system and its role in obesity. *Journal of Cellular Physiology*, *234*(4), 3336-3346. <https://doi.org/10.1002/jcp.27293>
- Yadav, D. P., Madhusudhan, K. S., Kedia, S., Sharma, R., Pratap Mouli, V., Bopanna, S., Dhingra, R., Pradhan, R., Goyal, S., Sreenivas, V., Vikram, N. K., Makharia, G., & Ahuja, V. (2017). Development and validation of visceral fat quantification as a surrogate marker for differentiation of Crohn's disease and intestinal tuberculosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, *32*(2), 420-426. <https://doi.org/10.1111/jgh.13535>
- Yan, Y., Jiang, W., Spinetti, T., Tardivel, A., Castillo, R., Bourquin, C., Guarda, G., Tian, Z., Tschopp, J., & Zhou, R. (2013). Omega-3 fatty acids prevent inflammation and metabolic disorder through inhibition of NLRP3 inflammasome activation. *Immunity*, *38*(6), 1154-1163. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.05.015>
- Yang, J., Martínez, I., Walter, J., Keshavarzian, A., & Rose, D. J. (2013). In vitro characterization of the impact of selected dietary fibers on fecal microbiota composition and short chain fatty acid production. *Anaerobe*, *23*, 74-81. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2013.06.012>
- Yang, J., & Rose, D. J. (2014). Long-term dietary pattern of fecal donor correlates with butyrate production and markers of protein fermentation during in vitro fecal fermentation. *Nutrition Research*, *34*(9), 749-759. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2014.08.006>
- Yang, Qiao, Z., Xu, Z., Wang, X., Deng, Q., Chen, W., & Huang, F. (2021). Algal Oil Rich in Docosahexaenoic Acid Alleviates Intestinal Inflammation Induced by Antibiotics Associated with the Modulation of the Gut Microbiome and Metabolome. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *69*(32), 9124-9136. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.0c07323>
- Yang, Shi, Y., Wiklund, P., Tan, X., Wu, N., Zhang, X., Tikkanen, O., Zhang, C., Munukka, E., & Cheng, S. (2017). The Association between Cardiorespiratory Fitness and Gut Microbiota Composition in Premenopausal Women. *Nutrients*, *9*(8), E792. <https://doi.org/10.3390/nu9080792>
- Yang, Yu, T., Huang, X., Bilotta, A. J., Xu, L., Lu, Y., Sun, J., Pan, F., Zhou, J., Zhang, W., Yao, S., Maynard, C. L., Singh, N., Dann, S. M., Liu, Z., & Cong, Y. (2020). Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity. *Nature Communications*, *11*(1), 4457. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-18262-6>
- Yao, J., Lu, Y., Zhi, M., Hu, P., Wu, W., & Gao, X. (2017). Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids ameliorate Crohn's disease in rats by modulating the expression of PPAR- γ /NFAT. *Molecular Medicine Reports*, *16*(6), 8315-8322. <https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7673>
- Yatsunencko, T., Rey, F. E., Manary, M. J., Trehan, I., Dominguez-Bello, M. G., Contreras, M., Magris, M., Hidalgo, G., Baldassano, R. N., Anokhin, A. P., Heath, A. C., Warner, B., Reeder, J., Kuczynski, J., Caporaso, J. G., Lozupone, C. A., Lauber, C., Clemente, J. C., Knights, D., ... Gordon, J. I. (2012). Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, *486*(7402), 222-227. <https://doi.org/10.1038/nature11053>

- Yu, H.-N., Zhu, J., Pan, W., Shen, S.-R., Shan, W.-G., & Das, U. N. (2014). Effects of fish oil with a high content of n-3 polyunsaturated fatty acids on mouse gut microbiota. *Archives of Medical Research*, *45*(3), 195-202. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2014.03.008>
- Yung, J. H. M., & Giacca, A. (2020). Role of c-Jun N-terminal Kinase (JNK) in Obesity and Type 2 Diabetes. *Cells*, *9*(3). <https://doi.org/10.3390/cells9030706>
- Zatterale, F., Longo, M., Naderi, J., Raciti, G. A., Desiderio, A., Miele, C., & Beguinot, F. (2019). Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Frontiers in Physiology*, *10*, 1607. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01607>
- Zellner, C., Pullinger, C. R., Aouizerat, B. E., Frost, P. H., Kwok, P.-Y., Malloy, M. J., & Kane, J. P. (2005). Variations in human HM74 (GPR109B) and HM74A (GPR109A) niacin receptors. *Human Mutation*, *25*(1), 18-21. <https://doi.org/10.1002/humu.20121>
- Zhang, Tong, T. K., Kong, Z., Shi, Q., Liu, Y., & Nie, J. (2021). Exercise training-induced visceral fat loss in obese women : The role of training intensity and modality. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, *31*(1), 30-43. <https://doi.org/10.1111/sms.13803>
- Zhang, Zou, G., Li, B., Du, X., Sun, Z., & Jiang, Y. S. and X. (2020). *Fecal Microbiota Transplantation (FMT) Alleviates Experimental Colitis in Mice by Gut Microbiota Regulation*. *30*(8), 1132-1141. <https://doi.org/10.4014/jmb.2002.02044>
- Zhao, Kwon, M.-J., Huang, S., Lee, J. Y., Fukase, K., Inohara, N., & Hwang, D. H. (2007). Differential Modulation of Nods Signaling Pathways by Fatty Acids in Human Colonic Epithelial HCT116 Cells*. *Journal of Biological Chemistry*, *282*(16), 11618-11628. <https://doi.org/10.1074/jbc.M608644200>
- Zhao, Shi, P., Sun, Y., Sun, J., Dong, J.-N., Wang, H.-G., Zuo, L.-G., Gong, J.-F., Li, Y., Gu, L.-L., Li, N., Li, J.-S., & Zhu, W.-M. (2015). DHA protects against experimental colitis in IL-10-deficient mice associated with the modulation of intestinal epithelial barrier function. *The British Journal of Nutrition*, *114*(2), 181-188. <https://doi.org/10.1017/S0007114515001294>
- Zhao, Wang, H., Shi, P., Wang, W., & Sun, Y. (2017). GPR120, a potential therapeutic target for experimental colitis in IL-10 deficient mice. *Oncotarget*, *8*(5), 8397-8405. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14210>
- Zhu, Bi, Z., Yang, C., Guo, Y., Yuan, J., Li, L., & Guo, Y. (2021). Effects of different doses of omega-3 polyunsaturated fatty acids on gut microbiota and immunity. *Food & Nutrition Research*, *65*. <https://doi.org/10.29219/fnr.v65.6263>
- Zhu, Y.-J., Wang, C., Song, G., Zang, S.-S., Liu, Y.-X., & Li, L. (2015). Toll-like receptor-2 and -4 are associated with hyperlipidemia. *Molecular Medicine Reports*, *12*(6), 8241-8246. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4465>
- Zhuang, P., Shou, Q., Wang, W., He, L., Wang, J., Chen, J., Zhang, Y., & Jiao, J. (2018). Essential Fatty Acids Linoleic Acid and α -Linolenic Acid Sex-Dependently Regulate Glucose Homeostasis in Obesity. *Molecular Nutrition & Food Research*, *62*(17), 1800448. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201800448>
- Zhuang, Zhang, Y., Shou, Q., Li, H., Zhu, Y., He, L., Chen, J., & Jiao, J. (2020). Eicosapentaenoic and Docosahexaenoic Acids Differentially Alter Gut Microbiome and Reverse High-Fat Diet-Induced Insulin Resistance. *Molecular Nutrition & Food Research*, *64*(10), e1900946. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201900946>
- Zmora, N., Suez, J., & Elinav, E. (2019). You are what you eat : Diet, health and the gut microbiota. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *16*(1), 35-56. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0061-2>
- Zoico, E., Rubele, S., De Caro, A., Nori, N., Mazzali, G., Fantin, F., Rossi, A., & Zamboni, M. (2019). Brown and Beige Adipose Tissue and Aging. *Frontiers in Endocrinology*, *10*, 368. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00368>
- Zore, T., Palafox, M., & Reue, K. (2018). Sex differences in obesity, lipid metabolism, and inflammation-A role for the sex chromosomes? *Molecular Metabolism*, *15*, 35-44. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.04.003>
- Zou, J., Chassaing, B., Singh, V., Pellizzon, M., Ricci, M., Fythe, M. D., Kumar, M. V., & Gewirtz, A. T. (2018). Fiber-Mediated Nourishment of Gut Microbiota Protects against Diet-Induced Obesity by Restoring IL-22-Mediated Colonic Health. *Cell Host & Microbe*, *23*(1), 41-53.e4. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.11.003>
- Zouhal, H., Ben Abderrahman, A., Khodamoradi, A., Saeidi, A., Jayavel, A., Hackney, A. C., Laher, I., Algotar, A. M., & Jabbour, G. (2020). Effects of physical training on anthropometrics, physical and physiological capacities

in individuals with obesity : A systematic review. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 21(9), e13039. <https://doi.org/10.1111/obr.13039>

Zubkova, E. S., Beloglazova, I. B., Makarevich, P. I., Boldyreva, M. A., Sukhareva, O. Y., Shestakova, M. V., Dergilev, K. V., Parfyonova, Y. V., & Menshikov, M. Y. (2016). Regulation of Adipose Tissue Stem Cells Angiogenic Potential by Tumor Necrosis Factor-Alpha. *Journal of Cellular Biochemistry*, 117(1), 180-196. <https://doi.org/10.1002/jcb.25263>

Zúñiga, J., Cancino, M., Medina, F., Varela, P., Vargas, R., Tapia, G., Videla, L. A., & Fernández, V. (2011). N-3 PUFA supplementation triggers PPAR- α activation and PPAR- α /NF- κ B interaction : Anti-inflammatory implications in liver ischemia-reperfusion injury. *PloS One*, 6(12), e28502. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028502>

Zuo, T., Kamm, M. A., Colombel, J.-F., & Ng, S. C. (2018). Urbanization and the gut microbiota in health and inflammatory bowel disease. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 15(7), 440-452. <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0003-z>

Zuo, T., & Ng, S. C. (2018). The Gut Microbiota in the Pathogenesis and Therapeutics of Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Microbiology*, 9, 2247. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02247>

RESUME

La prévention primaire et secondaire des pathologies inflammatoires chroniques telles que l'obésité et la maladie de Crohn (MC) reposent majoritairement sur des mesures hygiéno-diététiques incluant l'activité physique et la nutrition. Dans le cadre de ce travail de thèse, l'objectif principal était d'étudier l'influence de modalités d'exercice - exercice imposé de type intermittent de haute intensité (HIIT) ou activité de roue spontanée - associé à un apport en lin, riche en acides gras polyinsaturés (AGPI) n-3, sur les interrelations « composition corporelle – inflammation – microbiote intestinal » dans un contexte de pathologies inflammatoires chroniques (obésité, MC) sur modèles murins. Le deuxième objectif était d'étudier spécifiquement deux formes de lin, à travers la graine ou l'huile, afin de déterminer si la matrice de la graine de lin extrudée pouvait avoir des effets qui lui sont propres. Nos résultats indiquent qu'un programme de type HIIT est efficace pour prévenir la prise de poids et de masse grasse, et que le lin, indépendamment de sa forme, diminue l'inflammation. Nos travaux ont également montré un effet majeur du HIIT et de la graine de lin extrudée (TRADILIN, Valorex®) sur la modulation de la composition du microbiote intestinal associé à la muqueuse. Certaines de ces variations étaient corrélées aux modulations de la composition corporelle mais non à l'inflammation. Nos travaux ont montré spécifiquement un effet synergique du HIIT et de l'huile de lin sur l'abondance d'*Oscillospira* spp. et sur la conversion de l'acide α -linoléique en acide docosahexaénoïque. En conclusion, nos résultats montrent qu'un apport en lin, et particulièrement sous forme de graines extrudées, associé à une activité physique imposée et suffisamment intense, pourraient être efficace dans la prévention et/ou la prise en charge des pathologies inflammatoires chroniques telles que l'obésité et la MC. Les interrelations « composition corporelle – inflammation – microbiote intestinal », restent toutefois à approfondir et les mécanismes sous-jacents à explorer.

ABSTRACT

Primary and secondary prevention of chronic inflammatory disorders, such as obesity and Crohn's disease (CD), rely mainly on hygiene and dietary measures, including physical activity and nutrition. The main objective of this thesis was to study the influence of two exercise modalities, high intensity interval training (HIIT) and spontaneous wheel running activity, associated with dietary supplementation of linseed (rich in n-3 polyunsaturated fatty acids) on the "body composition - inflammation - intestinal microbiota" interrelationships in mouse models of obesity and CD. The second objective was to specifically study two forms of linseed supplementation (extruded seeds or oil) to determine whether the extruded linseed matrix could have effects on its own. Our results indicate that a HIIT program is effective in preventing weight and fat mass gain, and that linseed supplementation, regardless of its form, decreases inflammation. Our work also show a major effect of HIIT and extruded linseed (TRADILIN, Valorex®) on the composition of the mucosa-associated gut microbiota. Some of these gut microbiota variations were correlated with changes in body composition, but not with inflammation markers. Our analysis specifically found a synergistic effect of HIIT and linseed oil on the abundance of *Oscillospira* spp. and on the conversion of α -linolenic acid to docosahexaenoic acid. In conclusion, our results show that linseed supplementation, particularly in the form of extruded seeds, associated with an imposed and sufficiently intense physical activity, could be effective for preventing and/or managing chronic inflammatory disorders, such as obesity and CD. Conversely, the body composition - inflammation - intestinal microbiota interrelationships and the underlying mechanisms need to be further explored.