

# Microbiotique et Applications Cliniques

01 décembre 2021,  
Marseille



**Philippe Halfon** MD, PhD  
Chef de Pôle de Médecine Interne  
et Maladies Infectieuses



# Le microbiote et les pathologies associées, interprétation, implications cliniques et nouvelles prises en charge

- **Objectifs :**

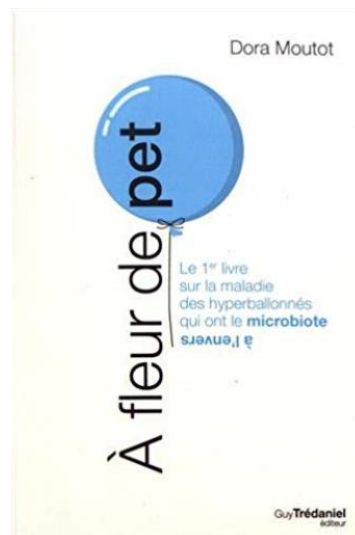
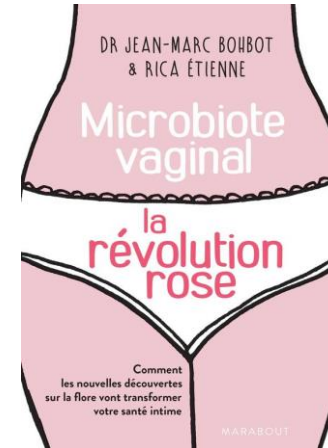
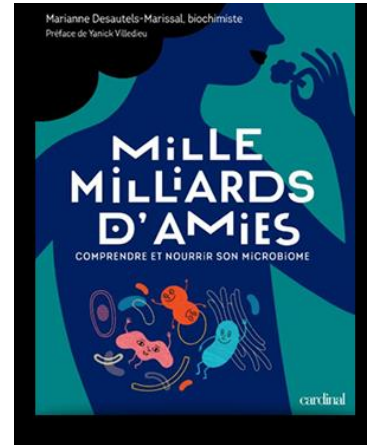
- *Définir le principe de fonctionnement du microbiote et le rôle de l'alimentation*
- *Définir les notions d'eubiose et de dysbiose*
- *Repérer l'implication du microbiote dans la genèse de certaines maladies chroniques ex: (obésité, diabète, cancers...)*
- *Conduire les modalités de modifications du microbiote à des fins thérapeutiques : connaître les principes et les indications de la transplantation fécale*

Que dit la science « digestée » par les patients



# Que dit la science « digestée » par les patients

## Des livres, des sites et des tracas...



### Happybiote te fait kiffer ton cycle

8 mars 2019

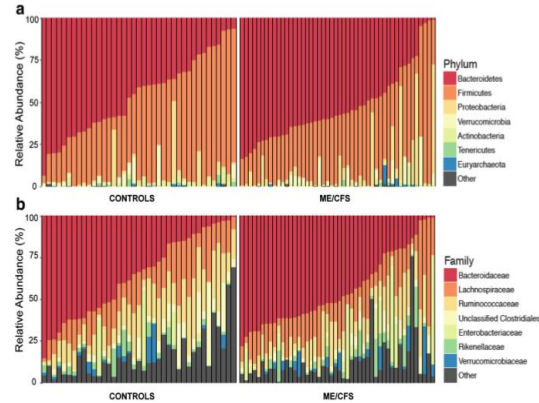
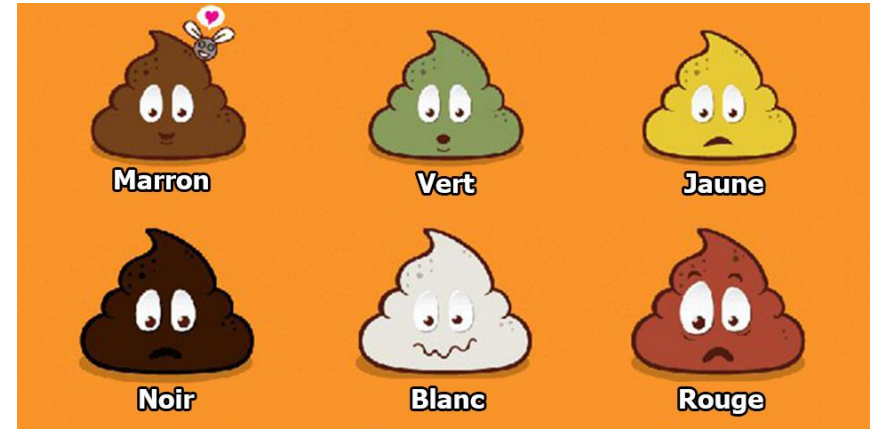
Tags Catégories



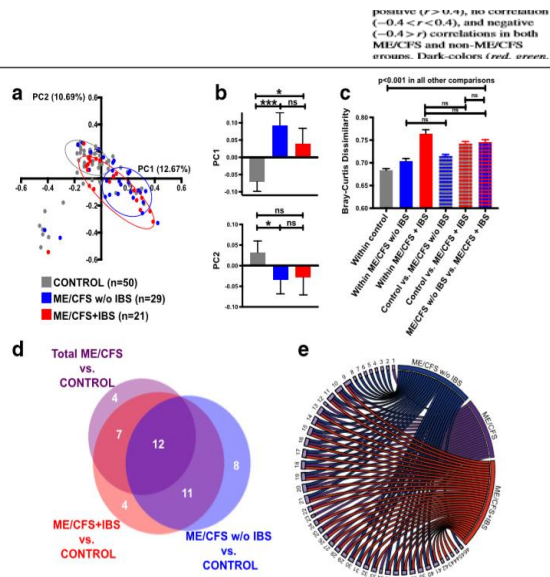
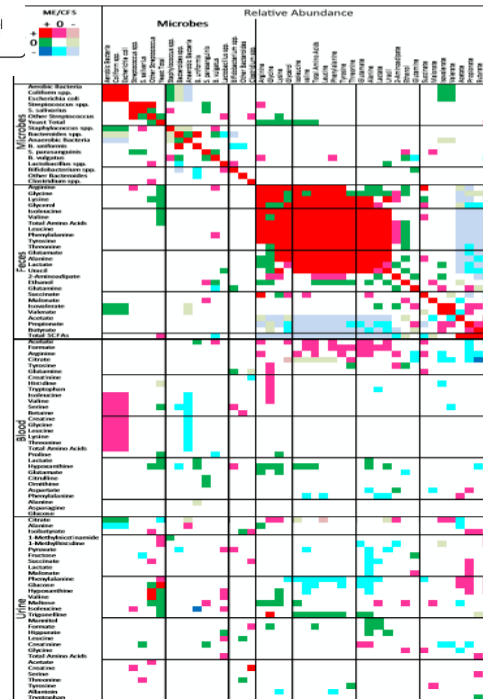
# Médecins

versus

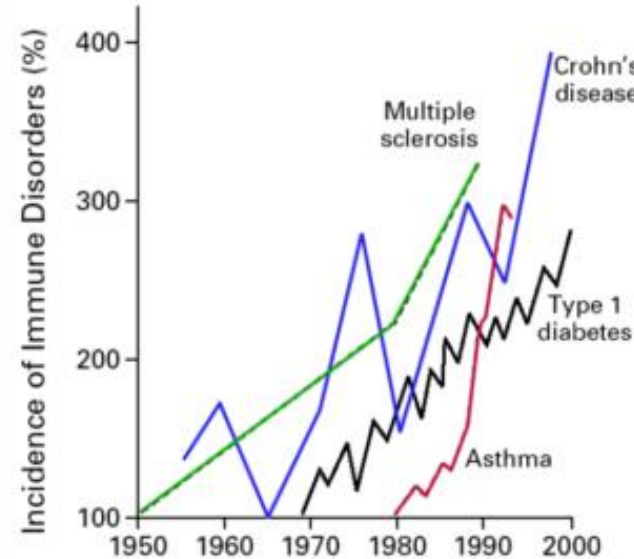
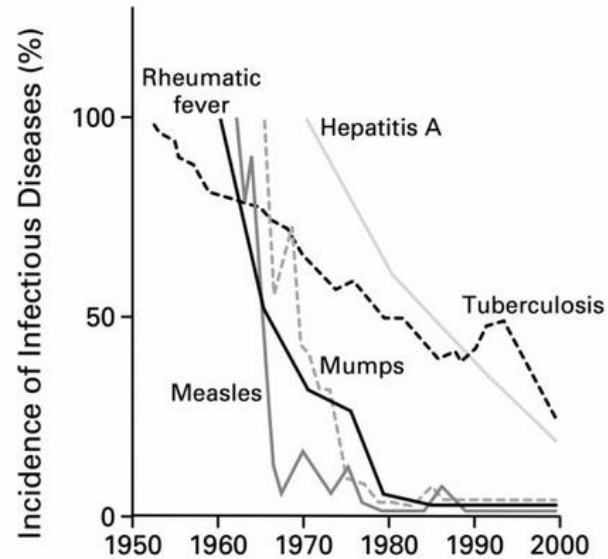
# patients



**Fig. 4** Composition of the gut microbiome of healthy individuals and ME/CFS patients. Relative abundance of phylum-level (a) and family-level (b) gut microbial taxa

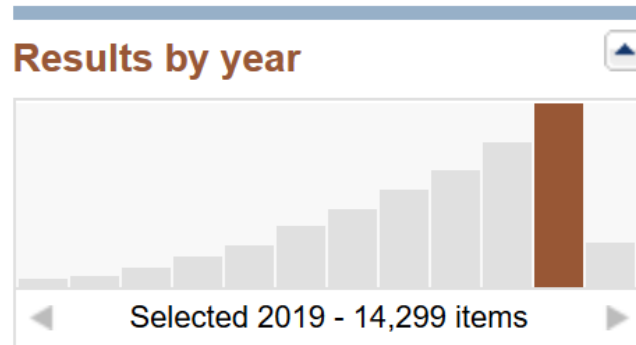


# Des mauvaises bactéries aux bonnes bactéries...

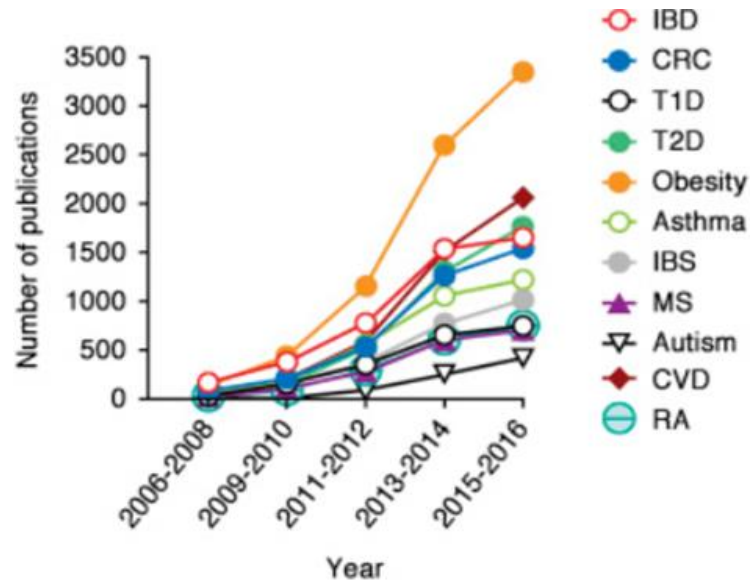
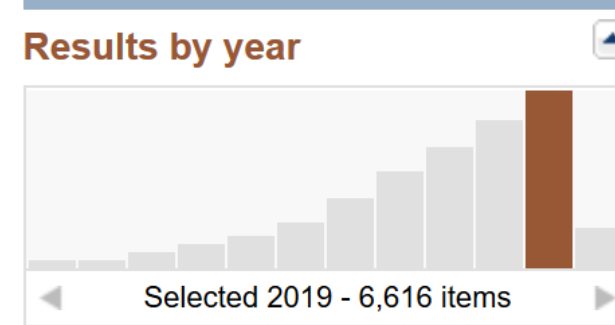


# Une révolution ?

## Microbiome



## Gut microbiota



Buttó, L. F., & Haller, D. (2017). Functional relevance of microbiome signatures: The correlation era requires tools for consolidation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 139(4), 1092-1098.

NIH U.S. National Library of Medicine  
*ClinicalTrials.gov*

Find Studies ▾ About Studies ▾ Subn

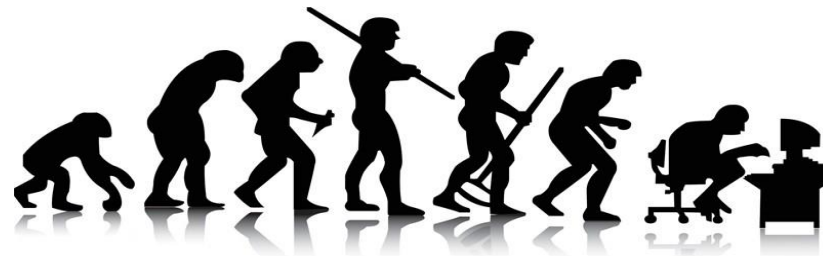
Home > Search Results

[Modify Search](#) [Start Over](#)

2437 Studies found for: **microbiota**

Also searched for **Microbial Communities**. [See Search Details](#)

# Une réalité : l'homme a évolué



- Système de santé (nombreux traitements)
- Nutrition (industrialisée)
- Activité physique (sédentaire)
- Mesure d'hygiènes et de prévention vis-à-vis des agents infectieux
- Hypothèse de l'hygiène????

>100 000 000 000 000 Bactéries

- Microbiotes appauvris (on est plus sensible aux agressions environnementales)
- Pathogènes multi-résistants



## Glossary

**Biomarker sequencing:** The process of cataloguing microbes in a mixed-species community through analysis of sequence variation in a single ubiquitous gene.

**Holobiont:** The totality of organisms in a given ecosystem (e.g., the shared human and microbial ecosystem); also called a superorganism.

**Metabolome:** The complete set of small-molecule chemicals found in a biologic sample.

**Metagenome:** All the genetic material present in an environmental sample, consisting of the genomes of many individual organisms.

**Methanogenic archaea:** Methane-producing microbes of the ancient Archaea kingdom.

**Microbiome:** The collection of all genomes of microbes in an ecosystem.

**Microbiota:** The microbes that collectively inhabit a given ecosystem.

**Pathobionts:** Typically benign endogenous microbes with the capacity, under altered ecosystem conditions, to elicit pathogenesis.

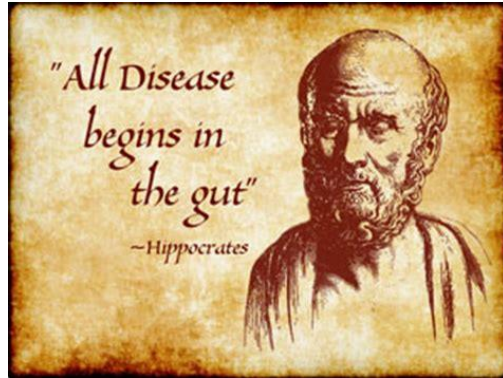
**Prebiotics:** Nutritional substrates that promote the growth of microbes that confer health benefits in the host.

**Probiotics:** Live microbes that confer health benefits when administered in adequate amounts in the host.

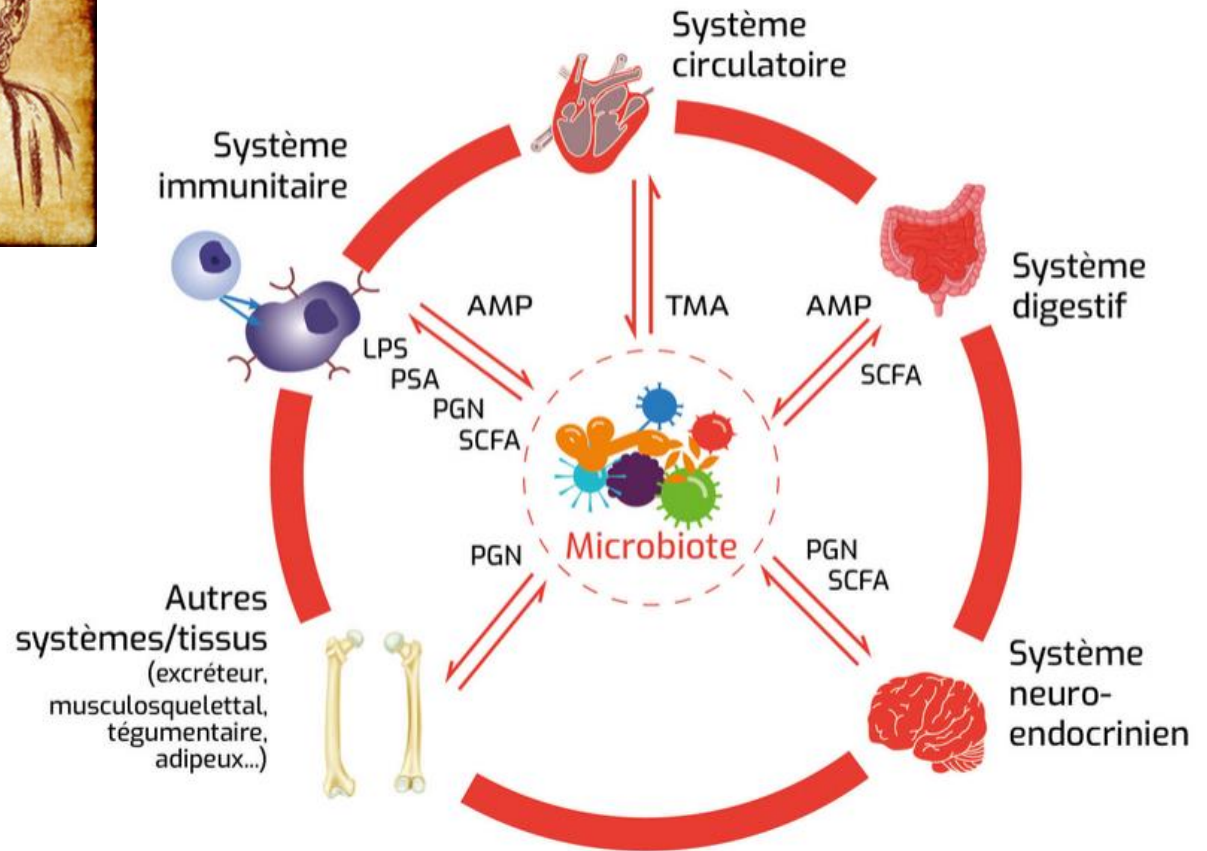
**Synbiotics:** Formulations consisting of a combination of prebiotics and probiotics.

# Microbiote et maladies chroniques

- Obésité/Diabète
- Cancer
- Digestif
- Auto immunité
- Neurologie
- Fatigue



1. Infections
2. Cancers
3. Auto-immunité
4. Intolérance et allergie
5. Troubles métaboliques
6. Troubles neurodégénératifs
7. Facteurs psychologiques/stress



Les " quorum signals " sont des signaux moléculaires envoyés par les bactéries à leurs congénères.

Les acronymes AMP, LPS, PGN, SCFA, TMA désignent des métabolites, c'est-à-dire des produits intermédiaires qui se forment dans l'organisme au cours d'un processus métabolique.

# Microbiote et obésité



- Obésité: IMC>30
- Alimentation :
  - Consommation excessive de nourriture en comparaison de la dépense énergétique
- Part de génétique
  - Oui mais
- Le microbiote aussi joue un rôle

microbiote sujets obèses différent des individus minces

Rôle de l'inflammation

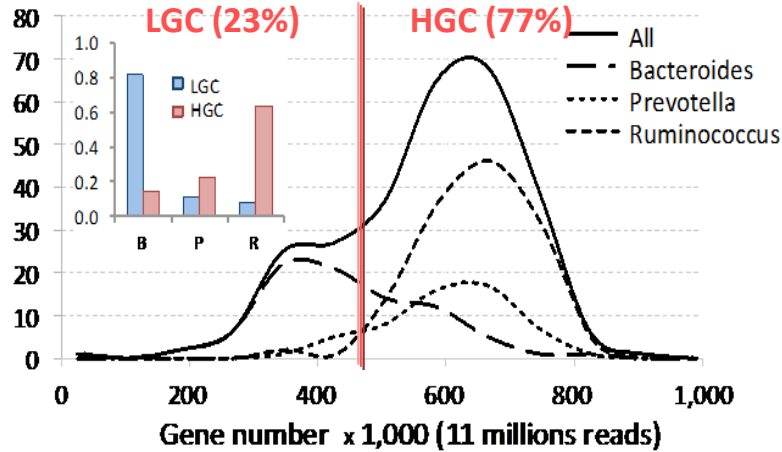
Rôle du microbiote dans la faim



# Microbiome : biomarqueur d'aggravation ?...

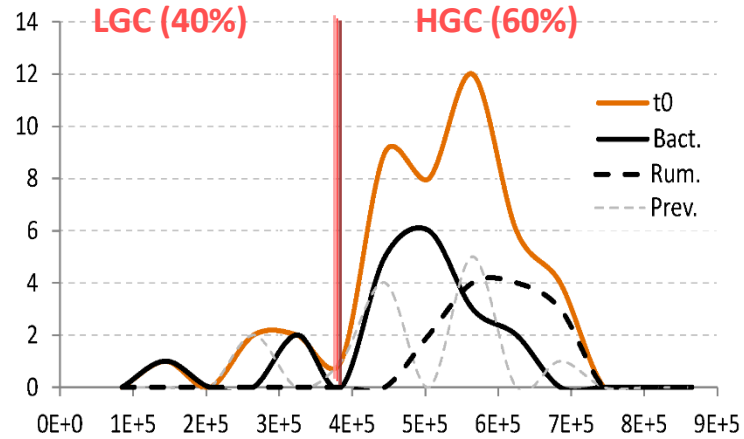
## METAHIT

292 subjects (lean & obese)



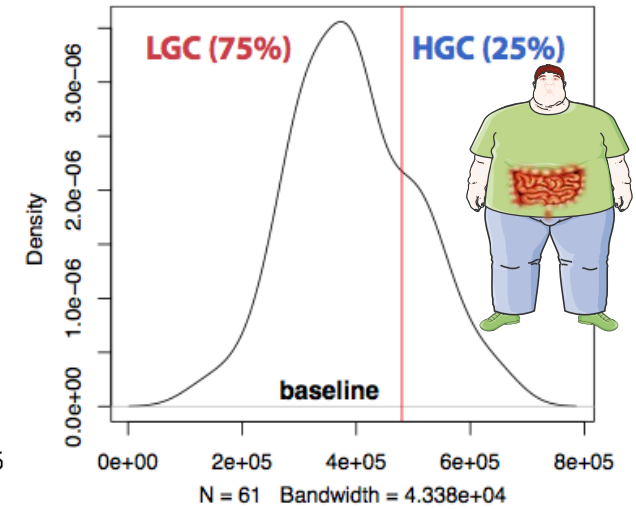
## Micro-Obese

49 subjects (overweight & obese)

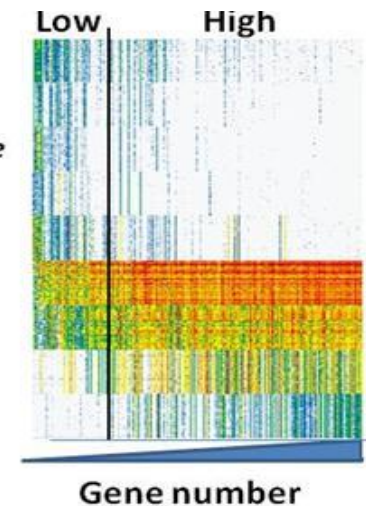


## MicroBaria

61 sujets (bariatric candidates)



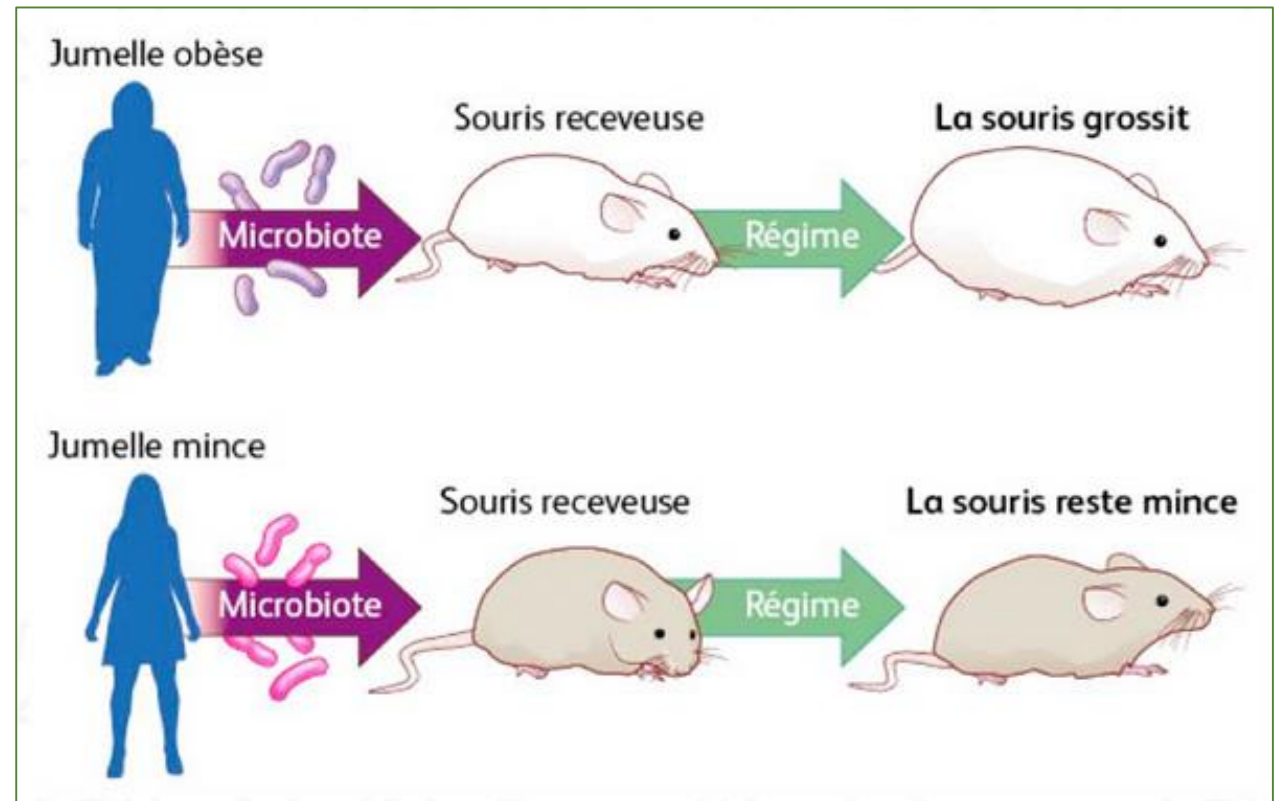
*Cl. bolteae*  
*Cl. symbiosum*  
*Cl. clostridioforme*  
*Cl. ramosum*  
*R. gnavus*  
*F. prausnitzii*  
*R. inulinivorans*  
*Co. eutactus*  
*M. smithii*

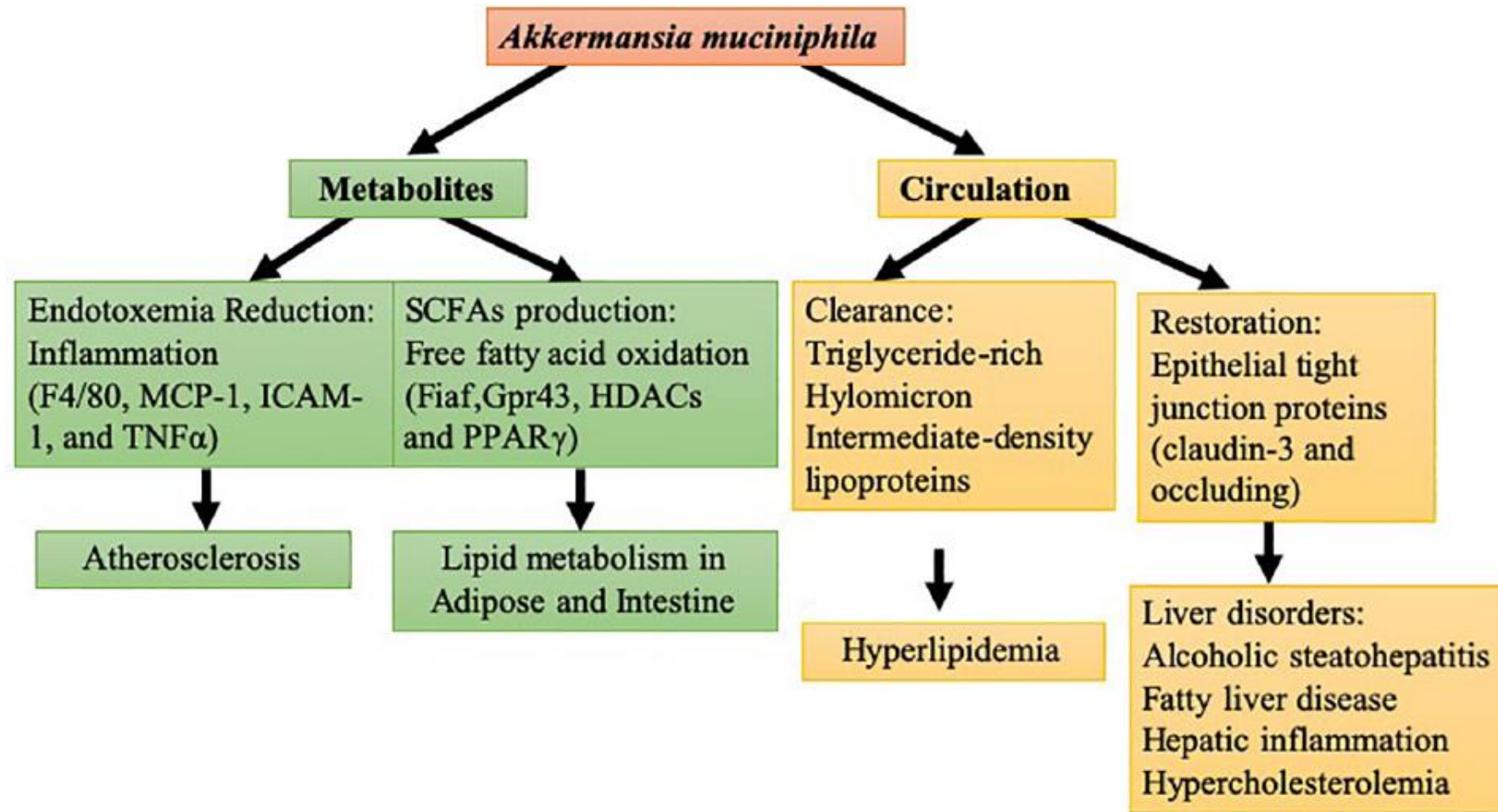


# Microbiote et obésité

Les études chez la souris se vérifient chez l'homme

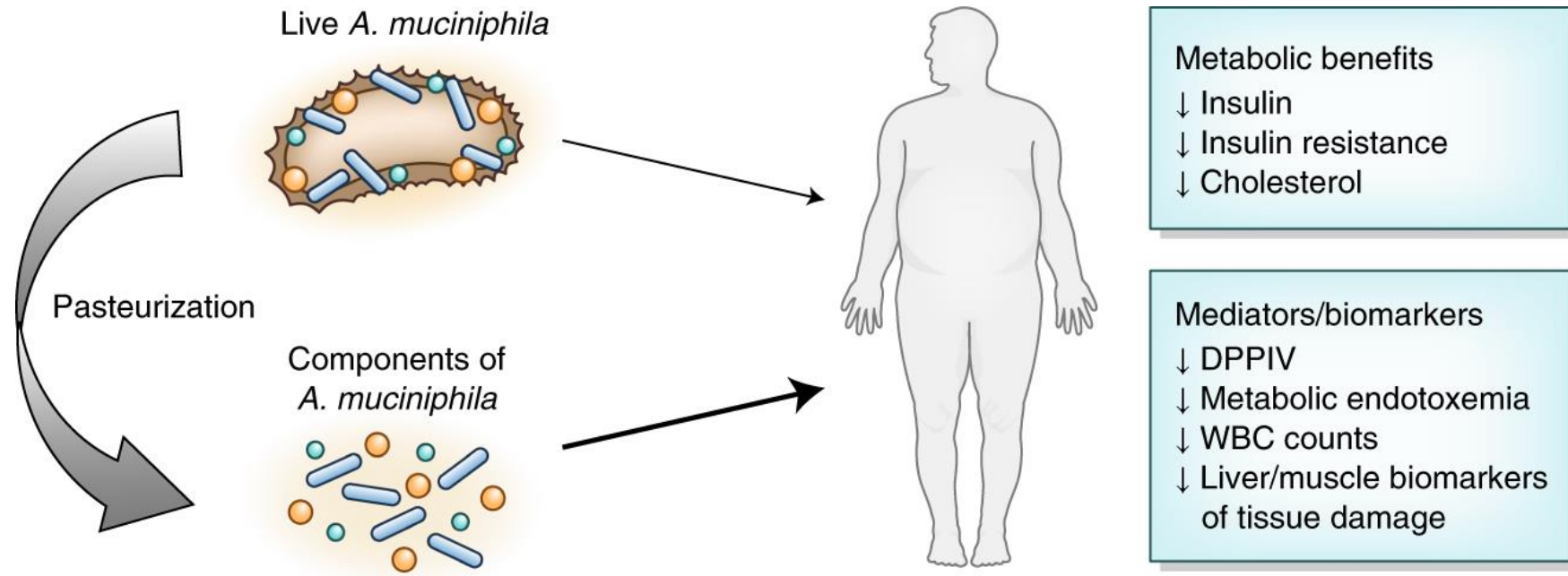
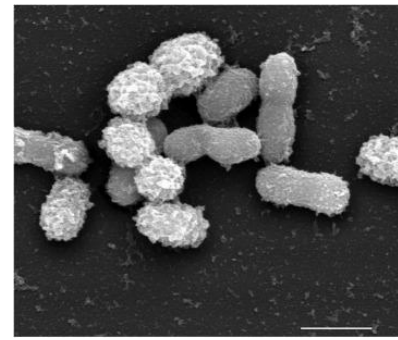
- En 2013, l'équipe de Gordon montre que ce phénomène est applicable à l'homme. Le microbiote de deux jumelles (l'une mince, l'autre obèse) est transplanté à des souris axéniques. Les souris receveuse ont produit le même phénotype que leur donneuse démontrant ainsi le **caractère transmissible de l'obésité**.





**FIGURE 1** | Molecular modulation of *A. muciniphila* in lipid and liver disorder: in yellow are the circulation mechanisms of *A. muciniphila* in hyperlipidemia and liver disorder. In green are the metabolite mechanisms of *A. muciniphila* in lipid metabolism in tissue and atherosclerosis.

# Akkermansia Muciniphila et obésité



Depommier C, Everard A, Druart C, et al. *Supplementation with Akkermansia muciniphila in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study.* *Nat Med.* 2019. doi: 10.1038/s41591-019-0495-2.



**TABLE 1** | Overview of *A. muciniphila* and its associated biomarkers in clinical studies of obesity.

Ref.	Participation	Intervention or Observation	Study Period	Results
(Medina-Vera et al., 2019)	81 Patients with T2DM	A reduced-energy diet	3 months	Dietary portfolio consumption increased levels of <i>A. muciniphila</i> and improved glycaemic control, dyslipidaemia, and inflammation.
(Roshanravan et al., 2017)	60 patients, overweight and with obese diabetes	600mg/d butyrate, 10 g/d inulin powder, both inulin and butyrate or placebo	45 days	Supplementation of insulin and butyrate can increase <i>A. muciniphila</i> , and butyrate decreases TNF- $\alpha$ mRNA expression, hs-CRP, MDA, and diastolic blood pressure levels.
(Walker et al., 2019)	28 obese men with metabolic syndrome	1 g polyphenol resveratrol orally twice daily or placebo	35 days	Polyphenol resveratrol improves glucose homeostasis and increases the abundance of <i>A. muciniphila</i> .
(Allin et al., 2018)	134 Danish adults with prediabetes and 134 healthy controls	Observation		The abundance of the mucin-degrading bacterium <i>A. muciniphila</i> obviously decreased in prediabetes.
(Dao et al., 2016)	49 adults, overweight and obese	6-week calorie restriction	12 weeks	<i>A. muciniphila</i> abundance improved fasting plasma glucose, plasma triglycerides, and body fat distribution.
(Khan et al., 2018)	43 hypercholesterolemic patients and 19 healthy controls	27 patients with Atorvastatin treatment	2 years	Atorvastatin treatment increased the abundance of <i>A. muciniphila</i> .
(Liu et al., 2017)	70 female patients with T2DM and 70 healthy females.	Observation		Decreased <i>A. muciniphila</i> was associated with fasting blood glucose and urine glucose.
(Collado et al., 2010, 2012; Santacruz et al., 2010)	16 infants with obese mother and 256 infants of normal mothers as control	Observation		Prevalence of <i>A. muciniphila</i> was lower in control infants with normal mothers.
(De La Cuesta-Zuluaga et al., 2017)	28 participants with diabetes and 84 healthy controls	Metformin		Diabetes patients taking metformin had a higher relative abundance of <i>A. muciniphila</i> compared with healthy control.
(Palleja et al., 2016)	13 morbidly obese patients	Roux-en-Y gastric bypass (RYGB)	12 months	RYGB changed the relative abundances of 31 species, including <i>A. muciniphila</i> , within the first 3 months. These abundance changes can be maintained for 9 months.
(Brahe et al., 2015)	53 women with obesity	Observation		140 metagenomic species, including <i>A. muciniphila</i> , were correlated with metabolic markers.
(Yassour et al., 2016; Cortez et al., 2018)	21 patients with T2DM	Duodenal-jejunal bypass surgery medical care	12 months	The level of gut <i>A. muciniphila</i> in the surgery group increased.
(Depommier et al., 2019)	32 participants, overweight/obese insulin-resistant	Oral supplementation of $10^{10}$ <i>A. muciniphila</i> bacteria, either live or pasteurized	3 months	<i>A. muciniphila</i> decreased body weight and reduced the levels of the relevant blood markers for liver dysfunction and inflammation, while the overall gut microbiome structure was unaffected.

# Microbiote et cancer

# Microbiote et cancer

## ***Rôle du microbiote dans la survenue de cancer***

- Altération de l'architecture et des fonctions de l'épithélium intestinal
- Sénescence cellulaire induite par le microbiote
- Interaction entre microbiote et système immunitaire de l'hôte
- Capacité du microbiote à induire des lésions de l'ADN et une instabilité génomique

## ***Rôle du microbiote dans la modulation de l'efficacité et la toxicité des traitements en oncologie***

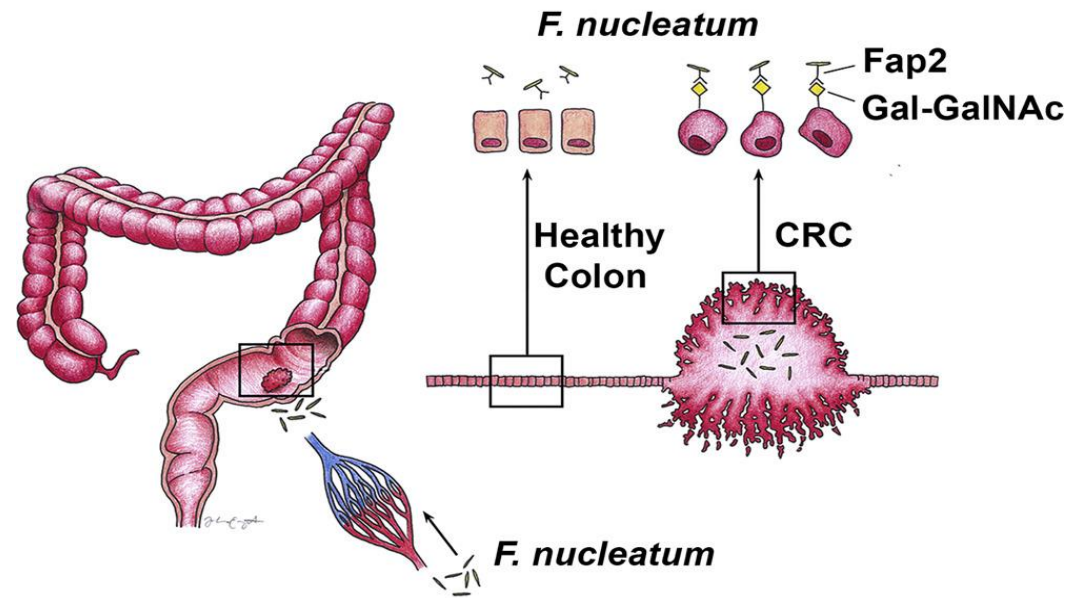
- Chimiothérapie
- Radiothérapie
- Immunothérapie

## ***Perspectives de l'analyse du microbiote pour la prévention primaire et secondaire et modulation du microbiote dans le traitement du cancer chez l'homme***

Pour citer cet article : Chapelet G, Boureau AS, Montassier E, Le Bastard Q, Batard E, Lepelletier D, Berrut G, de Decker L. Apport de l'analyse du microbiote intestinal pour améliorer la prise en charge oncologique chez le sujet âgé. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2019 ; 17(1) :20-30  
doi:10.1684/pnv.2019.0783

# Fap2 Mediates *Fusobacterium nucleatum* Colorectal Adenocarcinoma Enrichment by Binding to Tumor-Expressed Gal-GalNAc

Jawad Abe et al. *Cell Host & Microbe* Volume 20, Issue 2, Pages 215-225

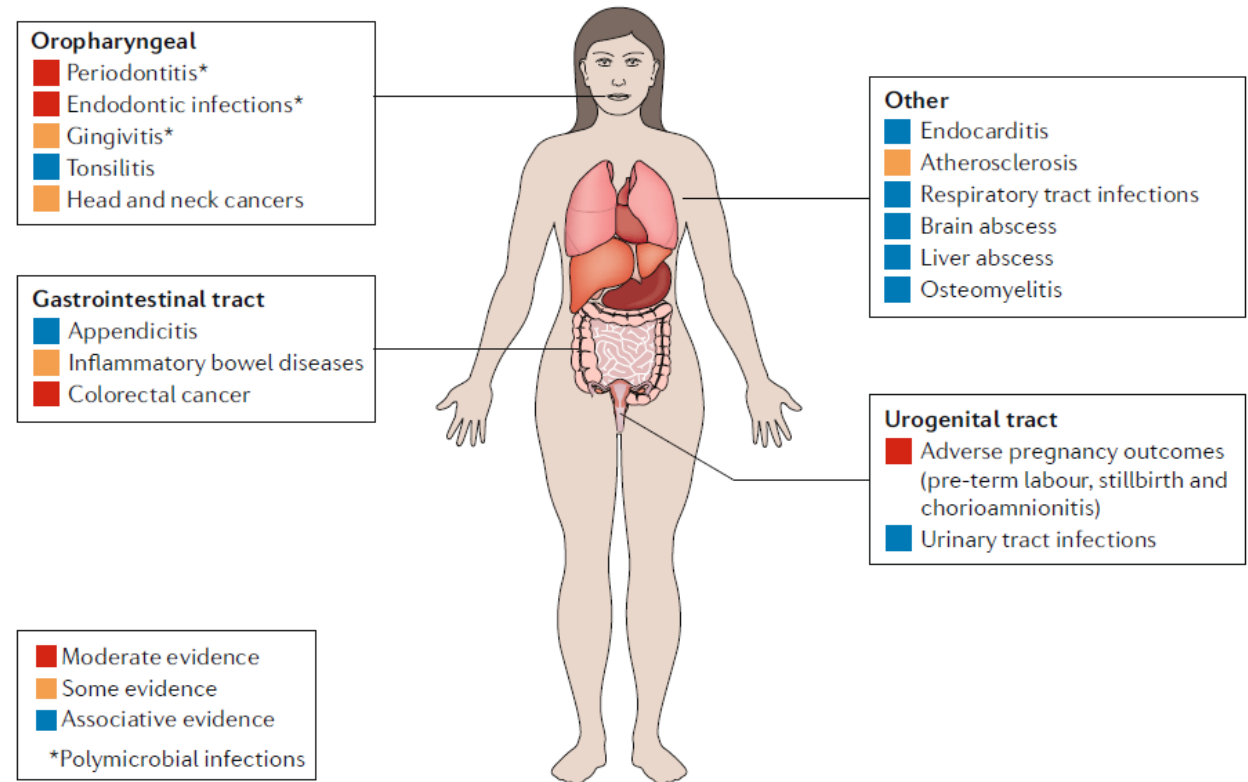


We identify a host factor D-galactose- $\beta$ (1-3)-N-acetyl-D-galactosamine (Gal-GalNAc) and a microbial protein, Fap2, that explicates fusobacterial enrichment in CRC. Herein, we show that Fap2 plays a critical role in mediating fusobacterial CRC enrichment by binding to the carbohydrate moiety Gal-GalNAc, which is overexpressed in human colorectal adenocarcinoma and metastases.

# *Fusobacterium nucleatum* est impliqué dans la cancérogénèse colorectale et inhibe la réponse anti-tumorale.

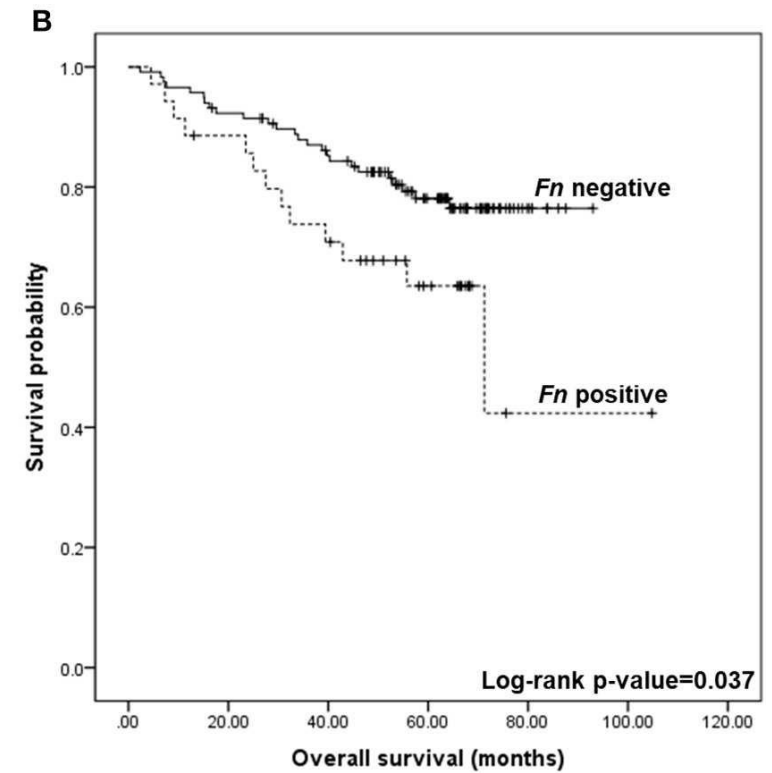
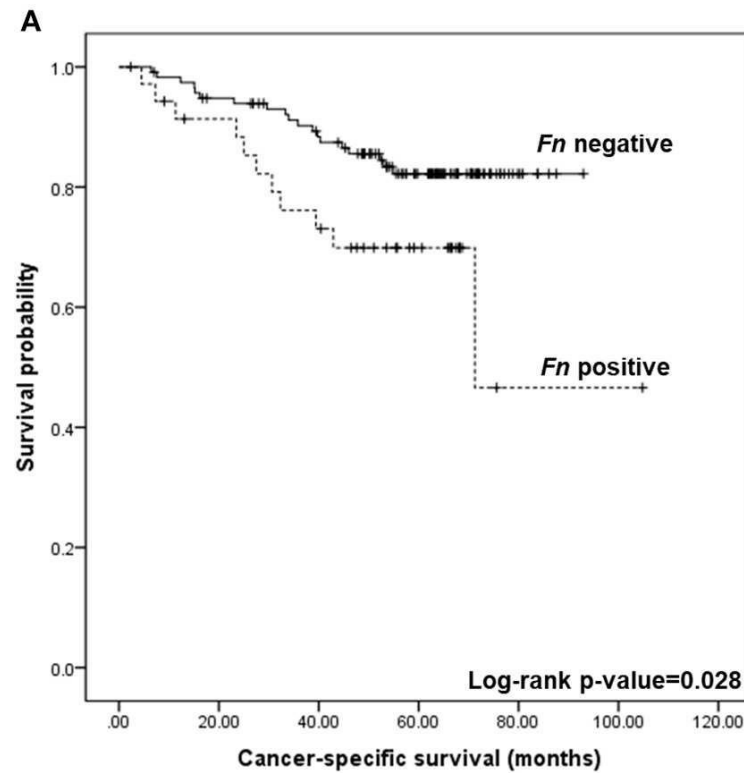
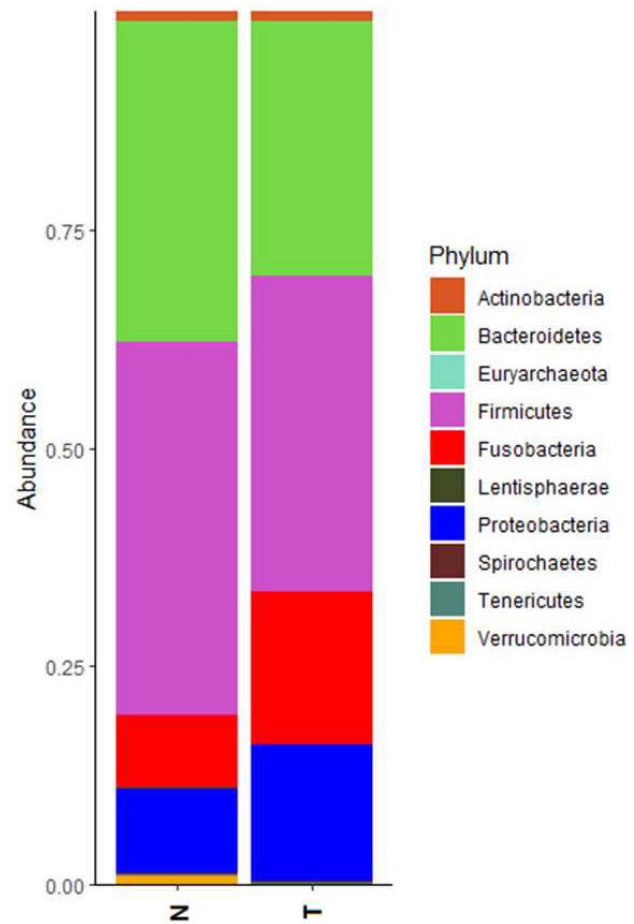
- *F. nucleatum* Yu et coll. (2017) ont démontré que les patients présentant une grande abondance de *Fusobacterium Nucleatum* avait une **augmentation du risque de récurrence de cancer et une probabilité de décès 3,7 fois plus élevée** que les patients ayant une faible abondance de la bactérie.
- Mima et coll. (2016) ont mis en évidence d'une relation entre la quantité de *Fusobacterium Nucleatum* et **le stade tumoral, la différenciation de la tumeur, la localisation de la tumeur** (en fonction des 4 segments du colon) **et le statut MSI**.

## Pathologies associées à *Fusobacterium nucleatum*



Brennan, C. A., & Garrett, W. S. (2018). *Fusobacterium nucleatum*—symbiont, opportunist and oncobacterium. *Nature Reviews Microbiology*, 1.

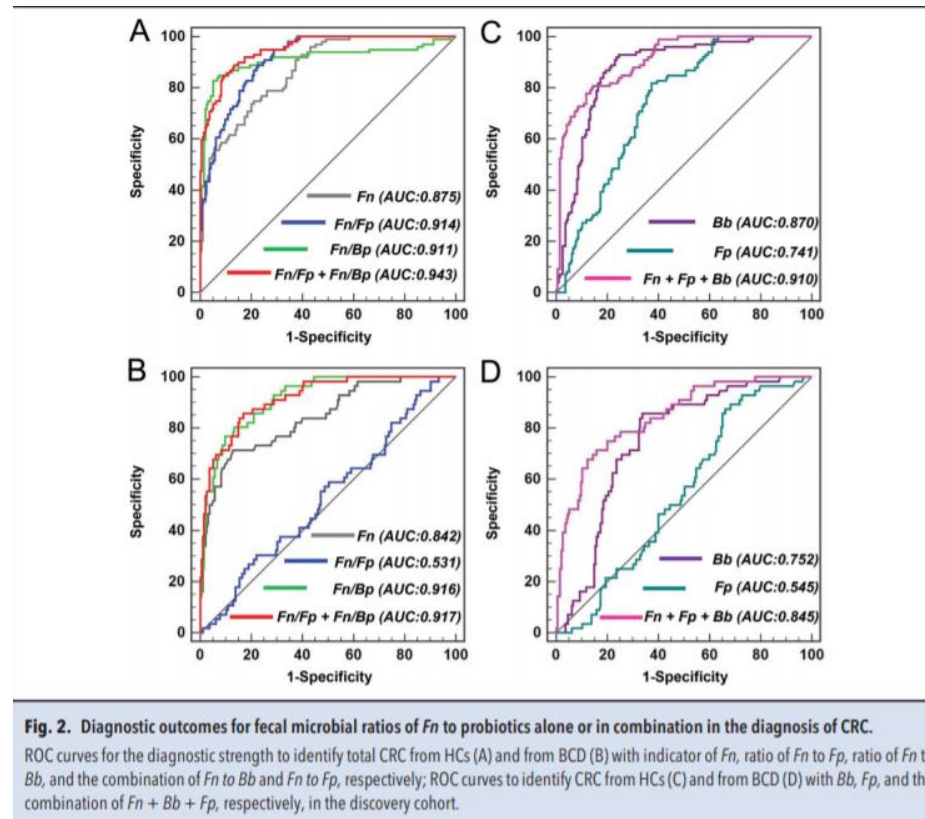
# Impact du *Fusobacterium nucleatum* et et profil microbiotique dans le Cancer colorectal



# A Simple and Novel Fecal Biomarker for Colorectal Cancer: Ratio of *Fusobacterium Nucleatum* to Probiotics Populations, Based on Their Antagonistic Effect

Clinical Chemistry 2018

Songhe Guo,<sup>1†</sup> Linfang Li,<sup>2†</sup> Banglao Xu,<sup>3†</sup> Manghui Li,<sup>4</sup> Qiuyao Zeng,<sup>2</sup> Han Xiao,<sup>1</sup> Ying Xue,<sup>1</sup> Yixian Wu,<sup>1</sup> Yidan Wang,<sup>5</sup> Wanli Liu,<sup>2\*</sup> and Ge Zhang<sup>1\*</sup>



Fn: *Fusobacterium Nucleatum*

Fp : *Faecalibacterium prausnitzii*

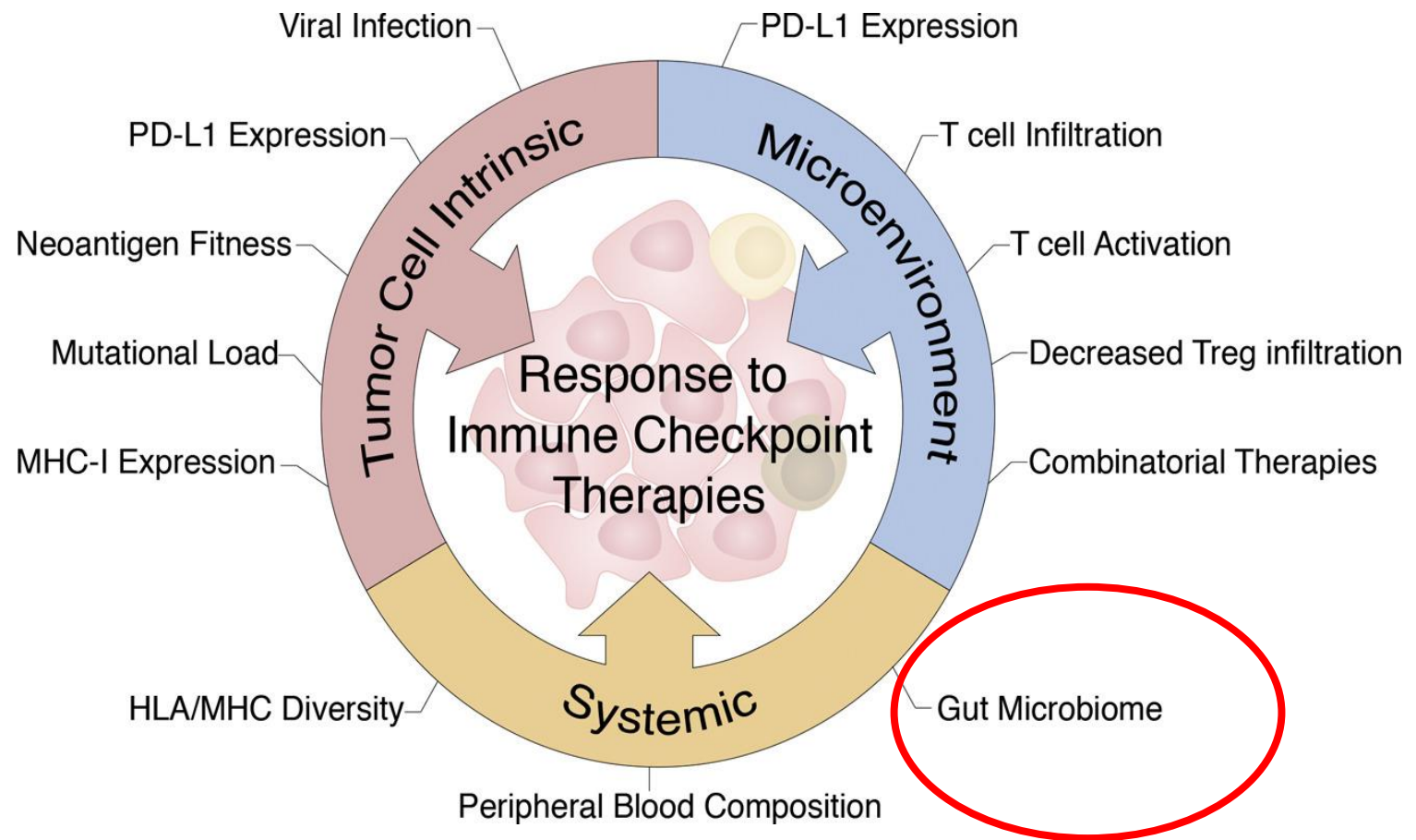
Bp: *Bifidobacterium* genus

The ratio of *Fn* to the important probiotics *Fp* and *Bb* was identified as a valuable biomarker for screening early CRC.

# Modulation du microbiome Toxicité/Efficacité

## Immune Check-Point Inhibiteurs

Keeping Tumors in Check: A Mechanistic Review of Clinical Response and Resistance to Immune Checkpoint Blockade in Cancer

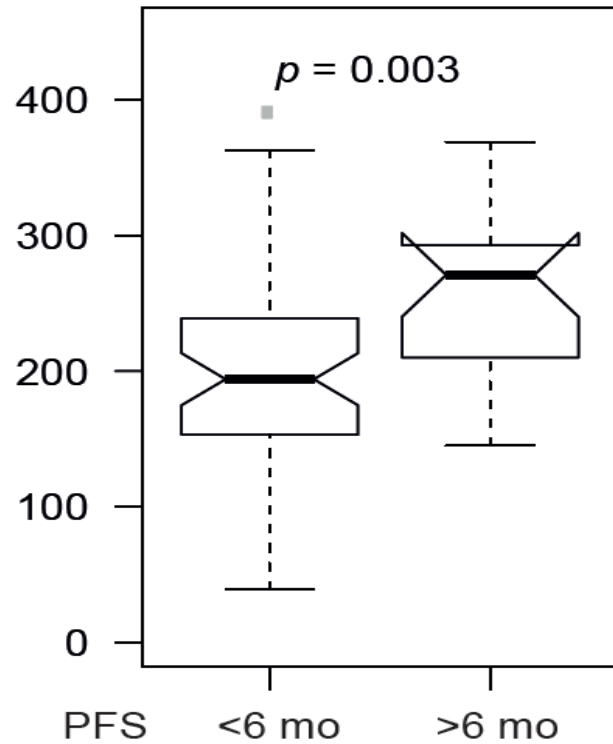




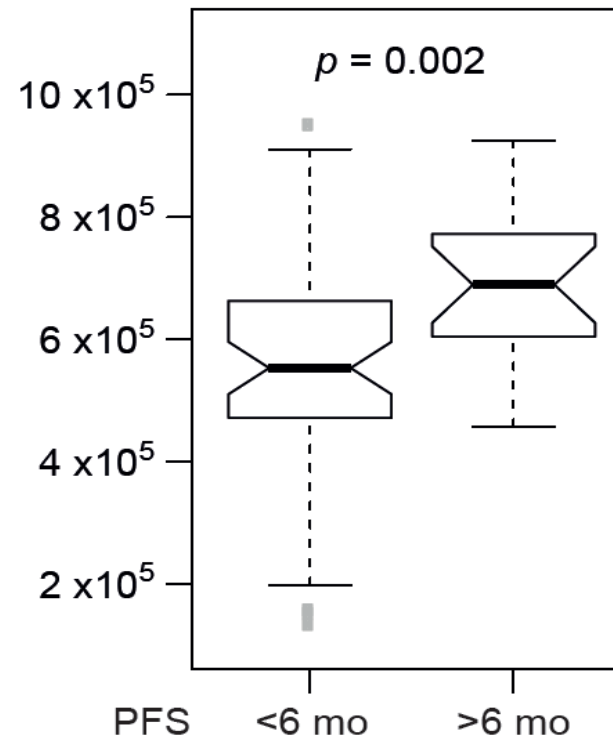
# Progression-free survival (PFS) is favored by higher microbiome richness at baseline in cancer patients

## Diversity matters:

Metagenomic species count

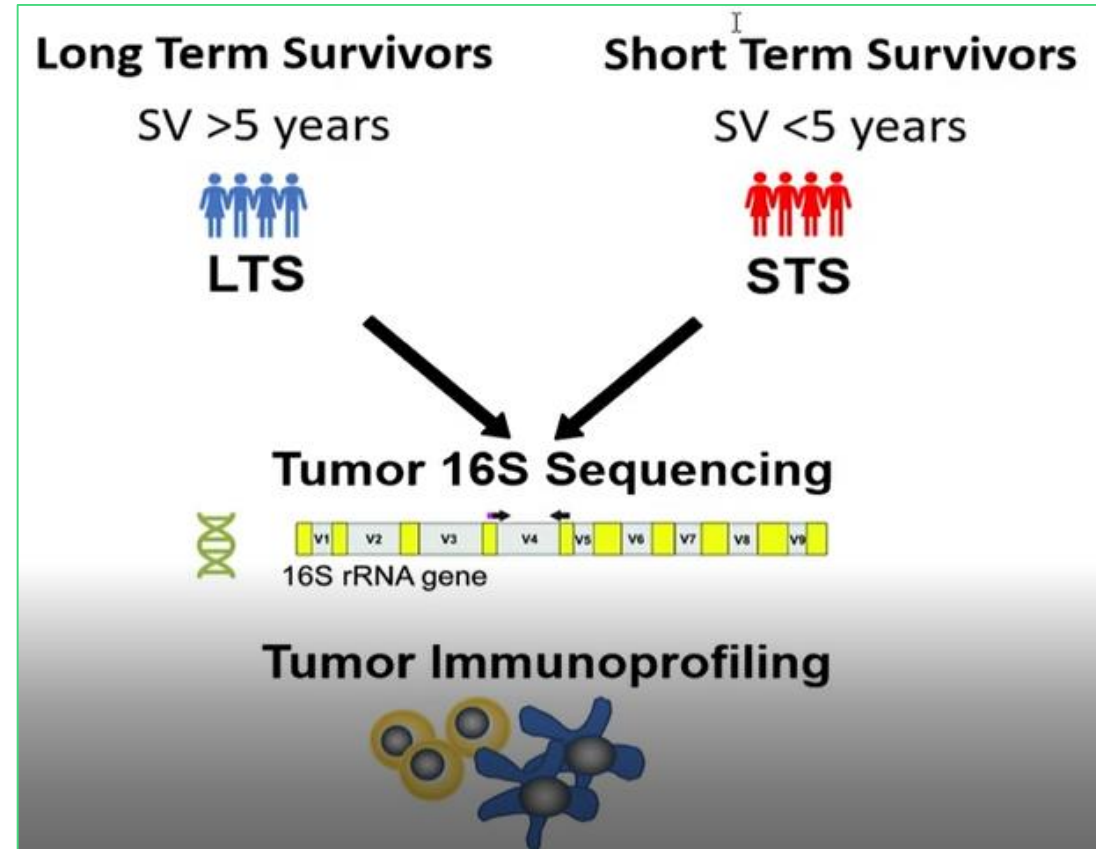


Gene count



# Cancer du Pancréas : survie

- 2 cohortes comparées
  - UT MD Anderson Cancer Center (MDACC) in Houston, Texas
  - Johns Hopkins Hospital (JHH) in Baltimore, Maryland
- 2 sous-groupes évalués
  - 21+15 LTS (survie moyenne à 10.1 ans post-chirurgie)
  - 22 STS (survie moyenne à 1.6 ans post-chirurgie)
- 2 facteurs étudiés
  - La composition microbiotique (tumeur + digestif)
  - Le profil immunitaire
- Transplantation fécale
  - Sur modèle murin



LTS: long term survivors  
STS: short term survivors

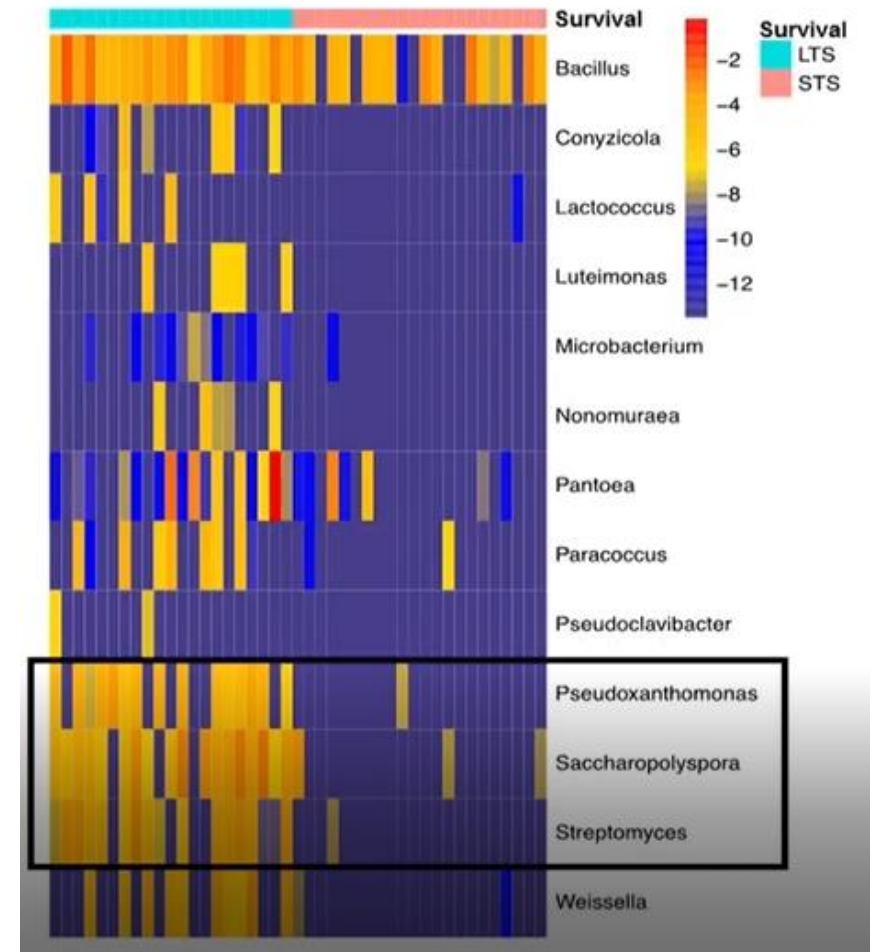
# Biodiversité et signature tumorale caractéristique

## Résultats

- Une **forte biodiversité** du microbiote est retrouvée chez les **LTS (long term survivors)** (indépendamment du traitement, IMC et de la prise d'antibiotiques)
- LTS et STS (short term survivors) ont des **signatures microbiotiques** qui diffèrent
- **Populations biomarqueurs** : ↗ des *Pseudoxanthomonas*, *Saccharopolyspora*, *Streptomyces* et *Bacillus clausii* chez les LTS (populations prédictives d'un bon pronostic)

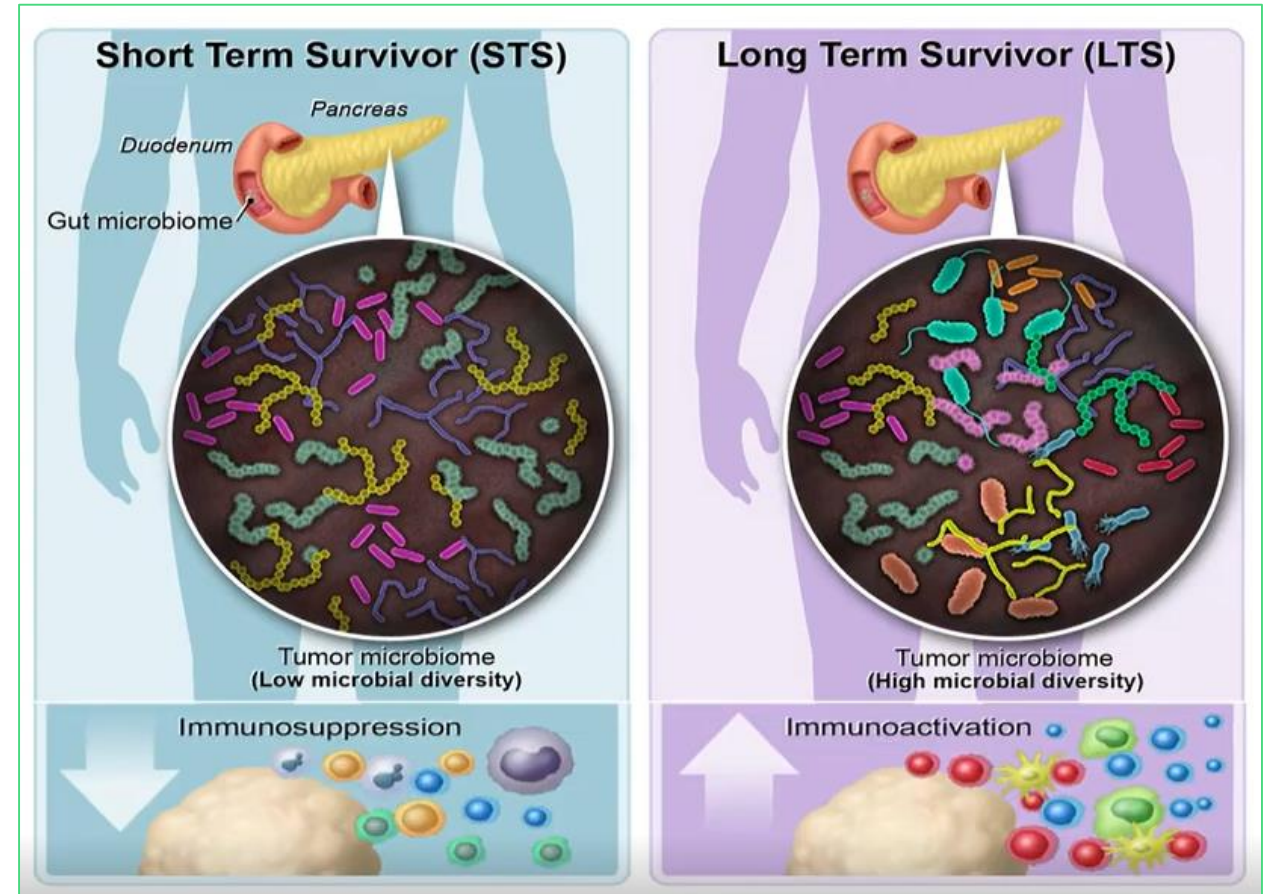
La biodiversité apparaît comme un facteur favorable de survie

La signature microbienne tumorale pourrait être utilisée comme biomarqueur de survie (post-chirurgie)



# La diversité bactérienne module l'immunité tumorale

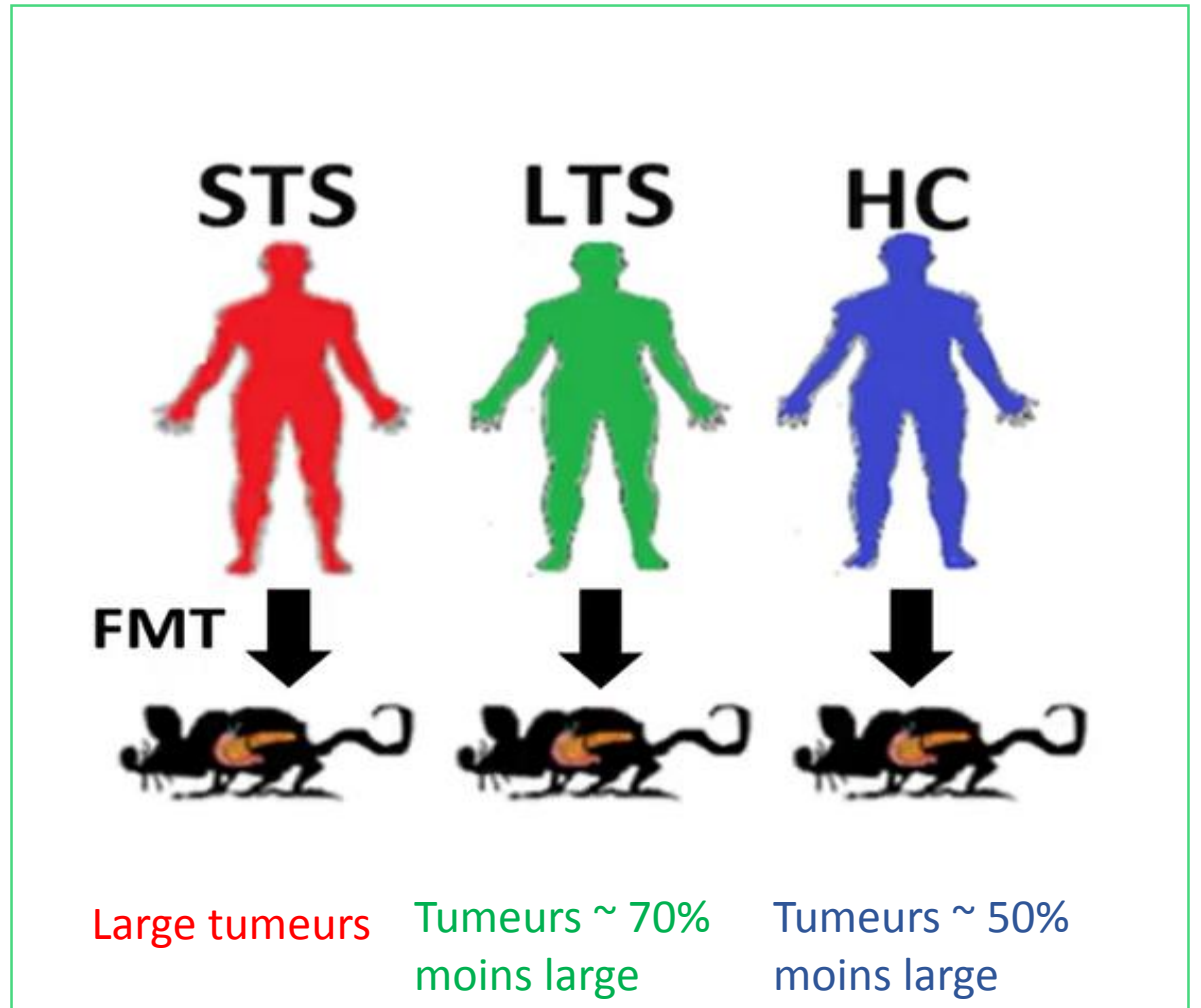
- Les **LTS** présentent une **meilleure activation de leur système immunitaire** en comparaison des STS qui ont plus de signaux immunosuppresseurs.
- ↗ de **lymphocytes T** (en particulier les CD8, impliquées dans la réponse anti-cancéreuse) dans les tumeurs des **LTS**
- Corrélation entre **l'infiltration des lymphocytes T** tumoraux, la **biodiversité** et la présence des **populations biomarqueurs**.



La biodiversité et les populations biomarqueurs favoriseraient le recrutement et l'activation des CD8 et contribueraient au niveau de la tumeur à une réponse immunitaire anti-cancéreuse.

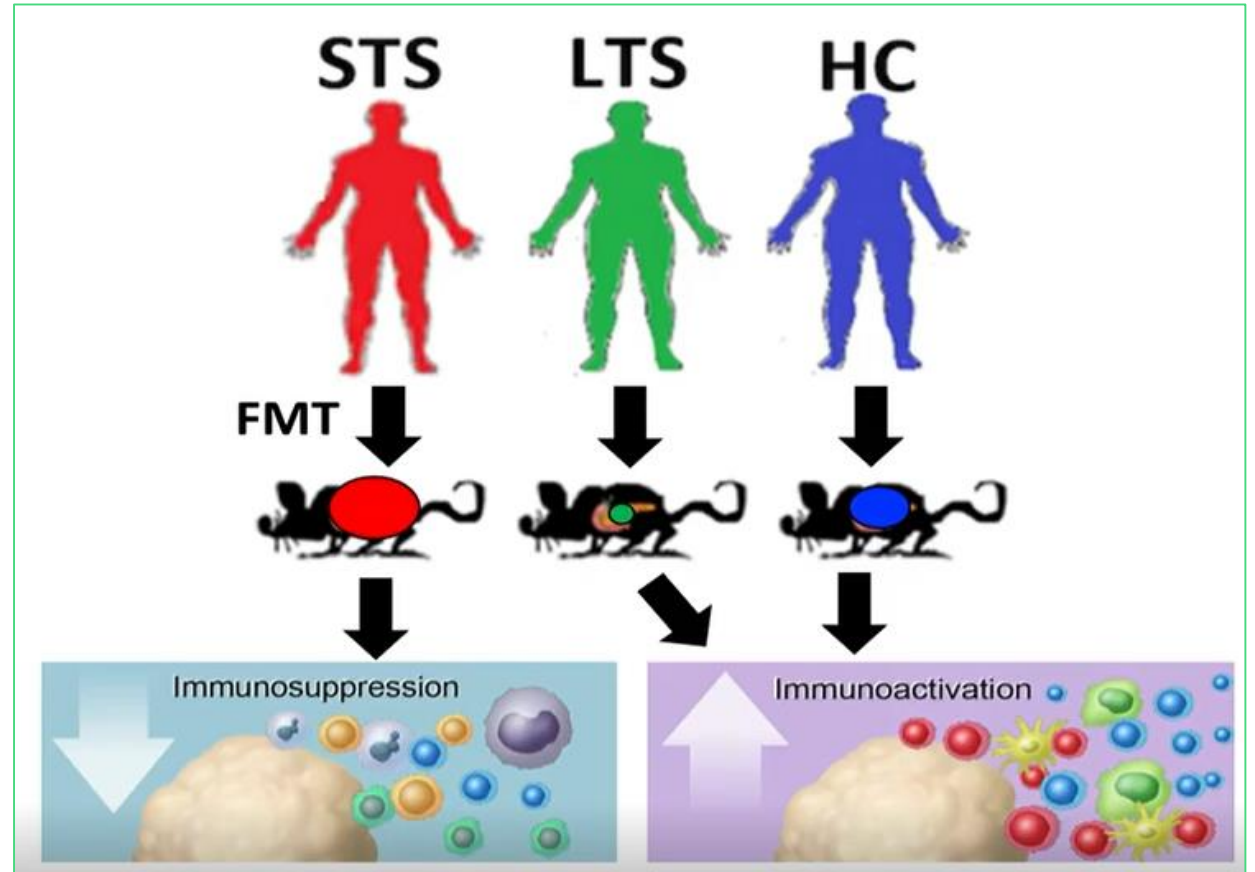
# Le microbiote module la croissance tumorale

- Transplantation fécale de l'homme à des souris
  - Les souris ont reçu une antibiothérapie
  - Les souris présentent une tumeur pancréatique (inoculée)
- Les souris qui ont reçu une transplantation provenant de patients STS ont des tumeurs plus larges en comparaison des deux autres groupes transplantés.



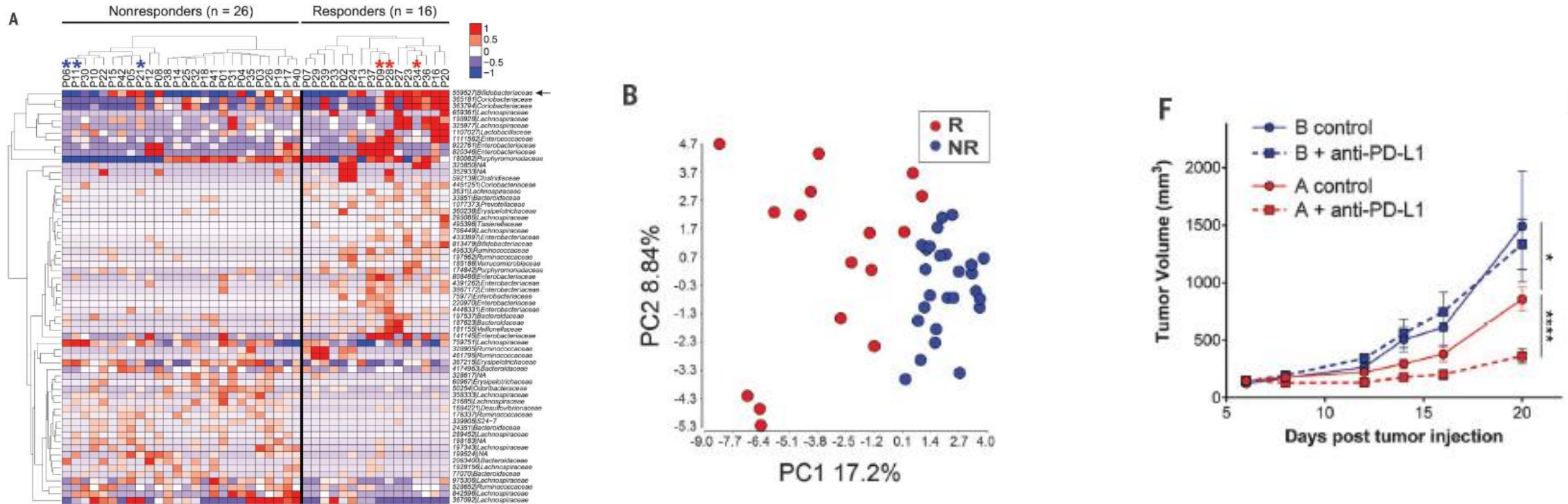
# Le microbiote module la réponse immunitaire

- Le profil immunitaire est également retranscrit chez la souris après transplantation



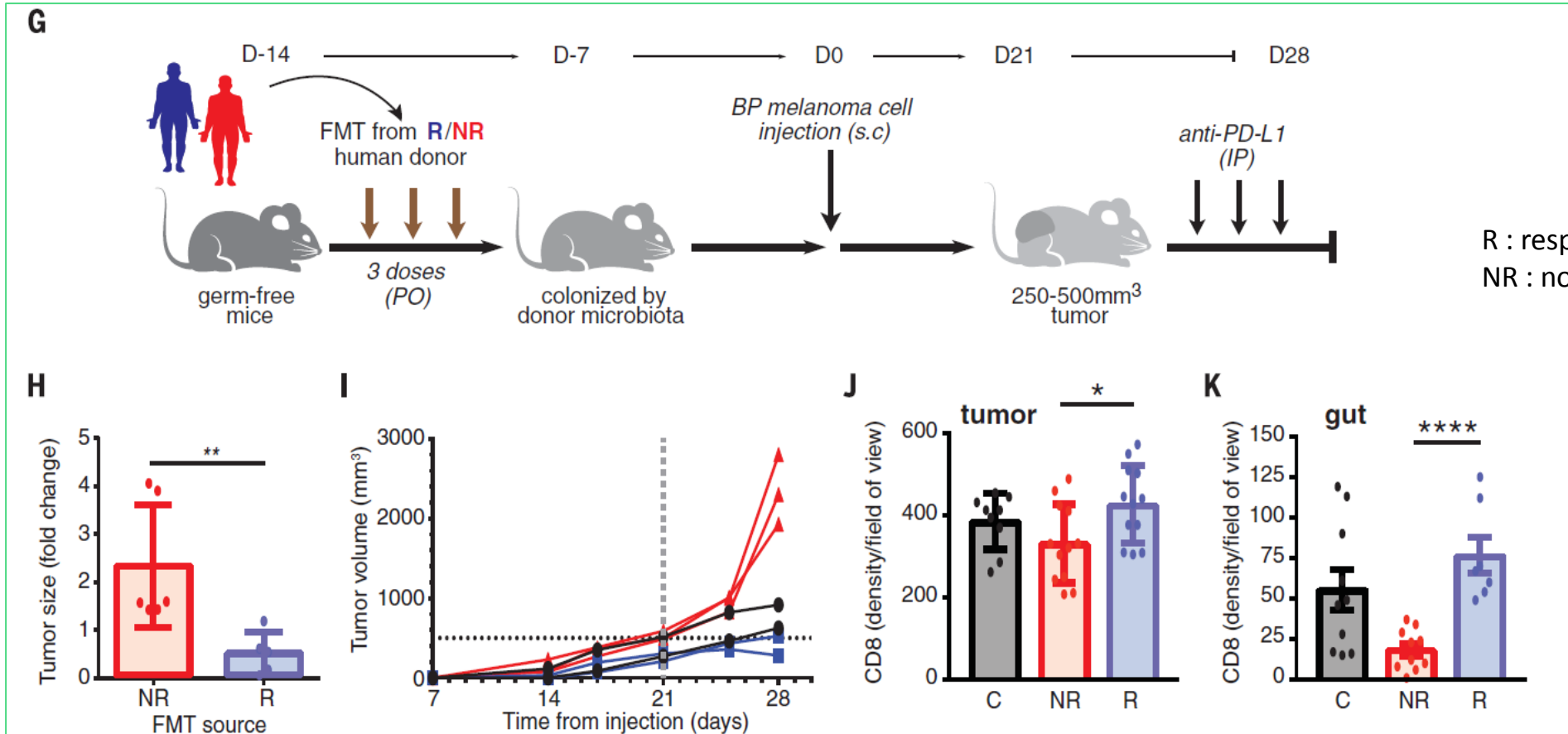
## The commensal microbiome is associated with anti-PD-1 efficacy in metastatic melanoma patients

Vyara Matson,<sup>1\*</sup> Jessica Fessler,<sup>1\*</sup> Riyue Bao,<sup>2,3\*</sup> Tara Chongsuwat,<sup>4</sup> Yuanyuan Zha,<sup>4</sup> Maria-Luisa Alegre,<sup>4</sup> Jason J. Luke,<sup>4</sup> Thomas F. Gajewski<sup>1,4†</sup>



# Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients

Gopalakrishnan, V., Spencer, C. N., Nezi, L., Reuben, A., Andrews, M. C., Karpinets, T. V., ... & Cogdill, A. P. (2018). Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science*, 359(6371), 97-103.



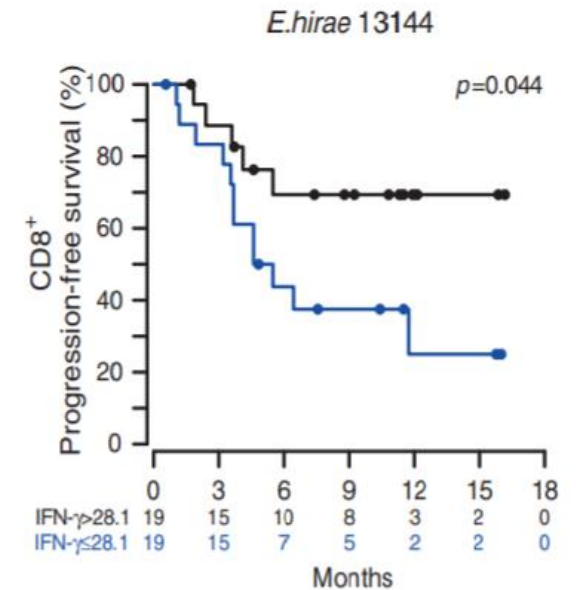
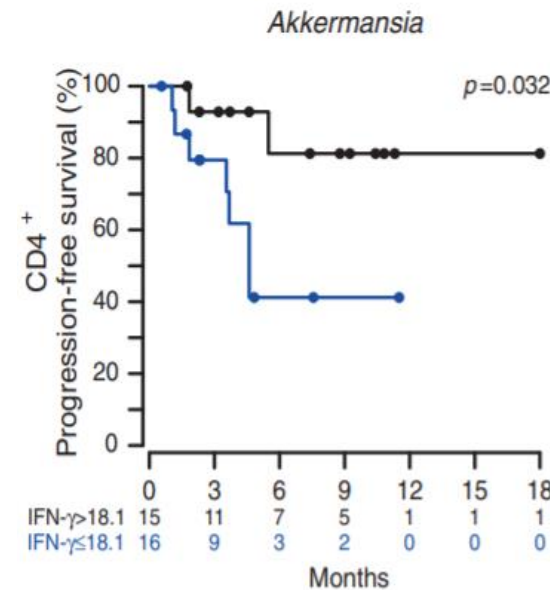
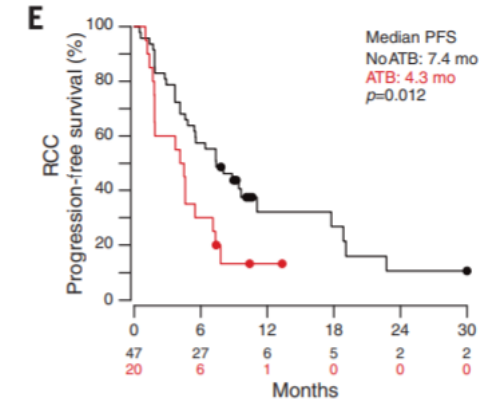
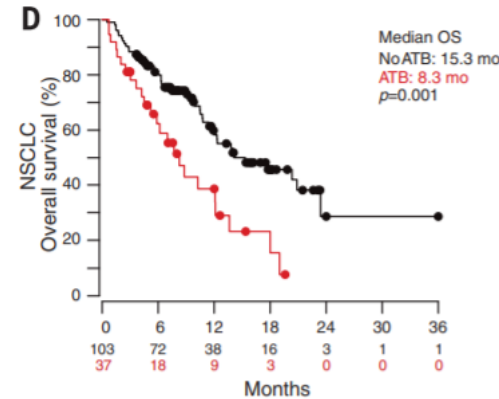
*Un microbiote favorable prédispose à une meilleure réponse anti-tumorale*

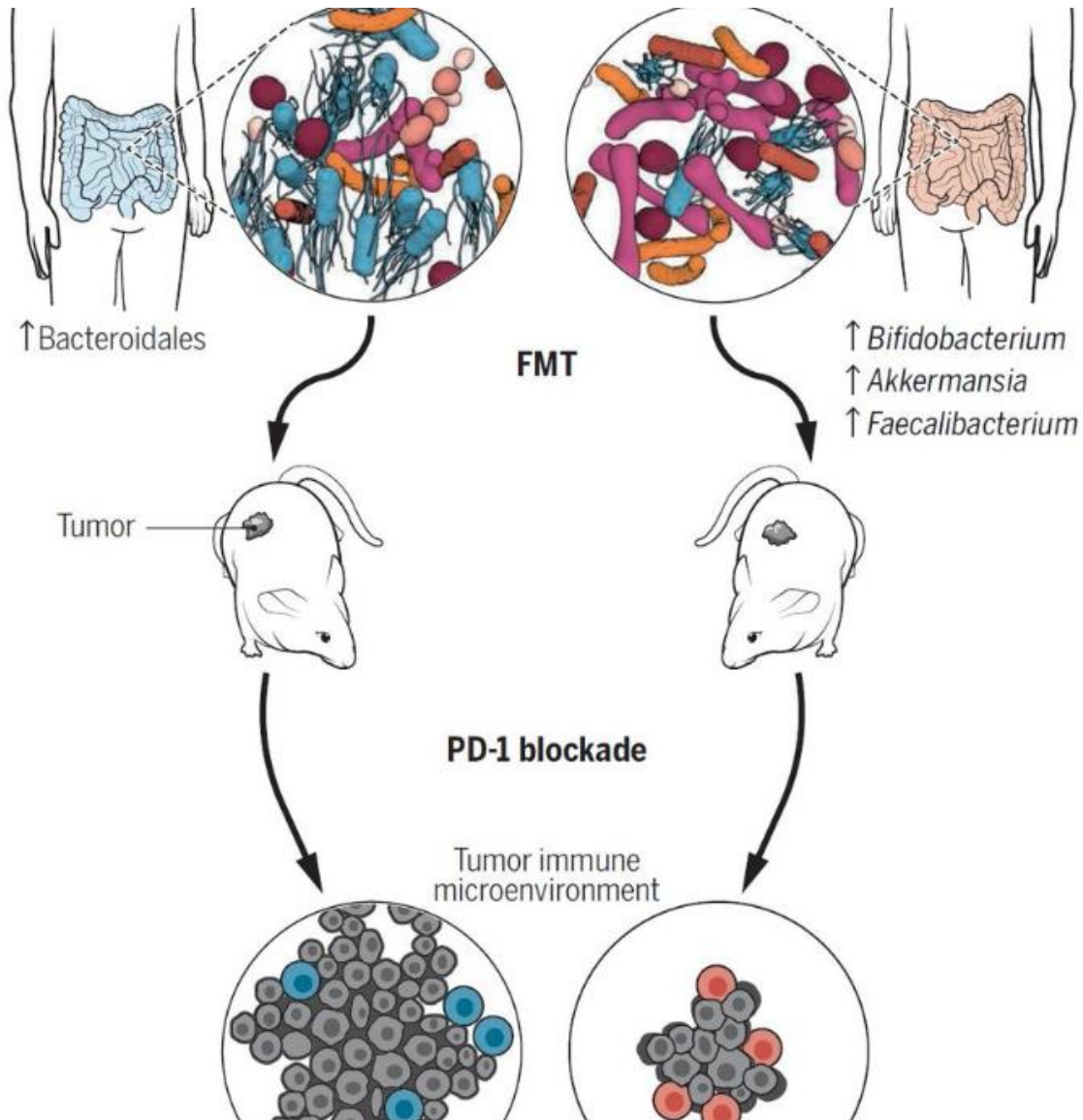


# Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors

Routy, B., Le Chatelier, E., Derosa, L., Duong, C. P., Alou, M. T., Daillère, R., ... & Fidelle, M. (2018). Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science*, **359**(6371), 91-97.

- La prise d'ATB est associée à une **mauvaise réponse aux anti-PD1**
- Impact négatif sur la survie
- La présence d'*Akkermansia muciniphila* et *Enterococcus hirae* est associé à une **meilleure réponse au traitement**
- La transplantation de microbiotes fécaux de patients répondeurs aux anti-PD1 à des souris sans germes ou traitées par ATB a amélioré les effets antitumoraux de l'immunothérapie.
- La transplantation de microbiotes fécaux de patients non répondeurs n'entraînait pas d'effet positif mais la supplémentation orale d'*Akkermansia muciniphila* seul (ou combiné à *Enterococcus hirae*) post-TMF a restauré l'efficacité du blocage de PD1.





## The gut microbiome and anti-PD-1 outcomes

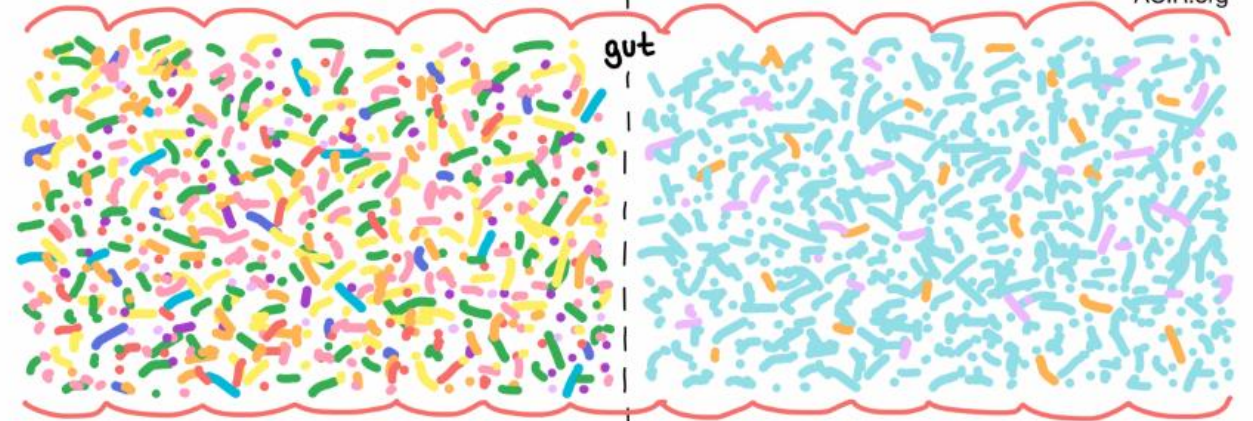
### Favorable

High diversity  
 High proportion of  
*Faecalibacterium* (G)  
*A. muciniphila* (R)  
 and *E. hirae* (R)

### unfavorable

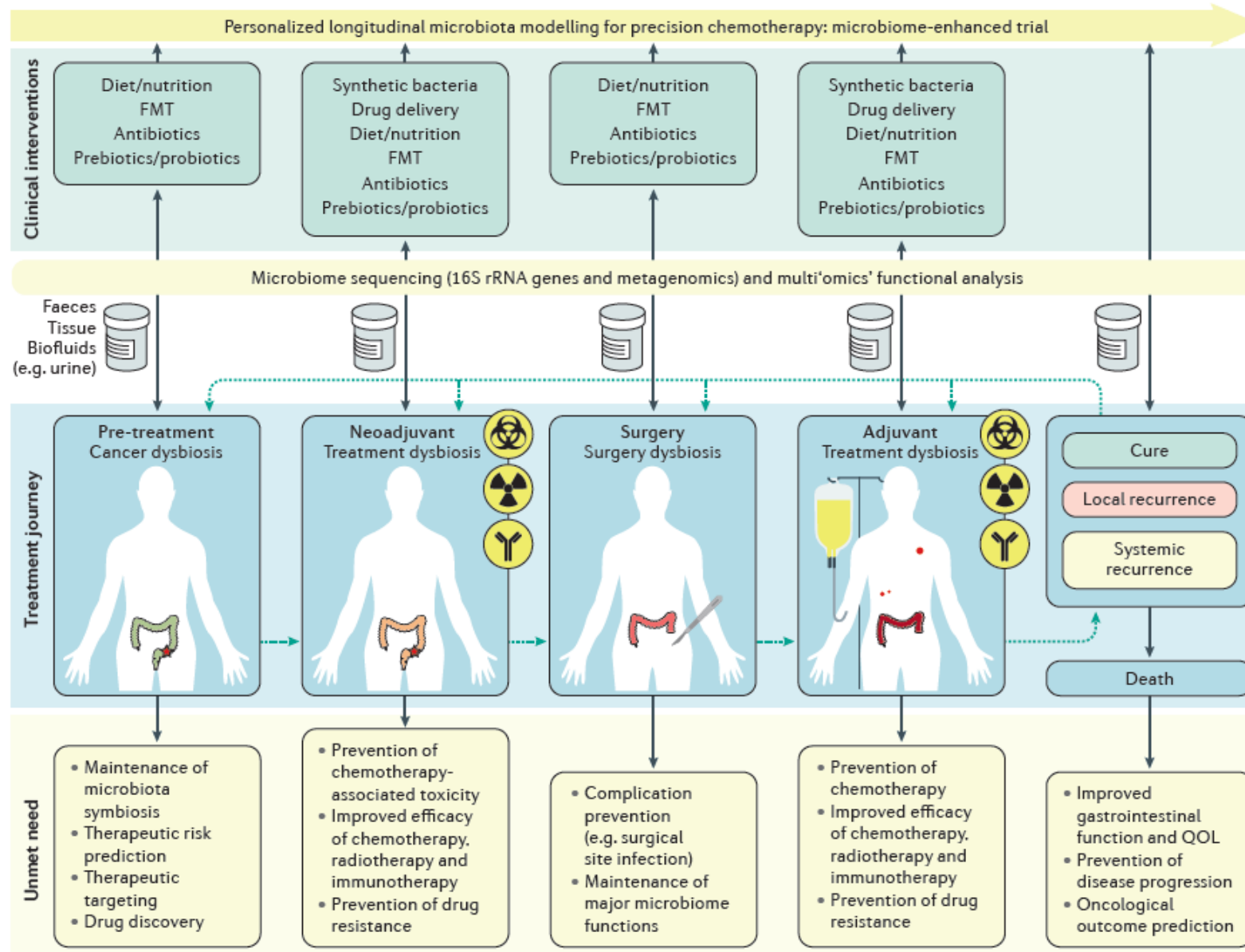
Low diversity/  
 Antibiotic use  
 High proportion of  
*Bacteroidales* (G)

ACIR.org



Findings by Routy et al. (R) and Gopalakrishnan et al. (G)

# Cancer



# Bactéries « onco-microbiotiques » capables de renforcer les effets des traitements anticancéreux

- **Immunothérapie**

- **PDL1**

- Bifidobacterium*

Sivan, A., Corrales, L., Hubert, N., Williams, J. B., Aquino-Michaels, K., Earley, Z. M., ... & Chang, E. B. (2015). Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*, 350(6264), 1084-1089. .

- **CTLA-4**

- Faecalibacterium* et autres Firmicutes

Chaput, N., Lepage, P., Coutzac, C., Soularue, E., Le Roux, K., Monot, C., ... & Vaysse, T. (2017). Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Annals of Oncology*, 28(6), 1368-1379.

- **Chimiothérapie (cyclophosphamide)**

- *Enterococcus hirae*

- *Barnesiella intestinihominis*

Daillère, R., Vétizou, M., Waldschmitt, N., Yamazaki, T., Isnard, C., Poirier-Colame, V., ... & Routy, B. (2016). Enterococcus hirae and Barnesiella intestinihominis facilitate cyclophosphamide-induced therapeutic immunomodulatory effects. *Immunity*, 45(4), 931-943.

# Select ongoing and planned Clinical trial modulating the Gut Microbiota in the context of immunotherapy

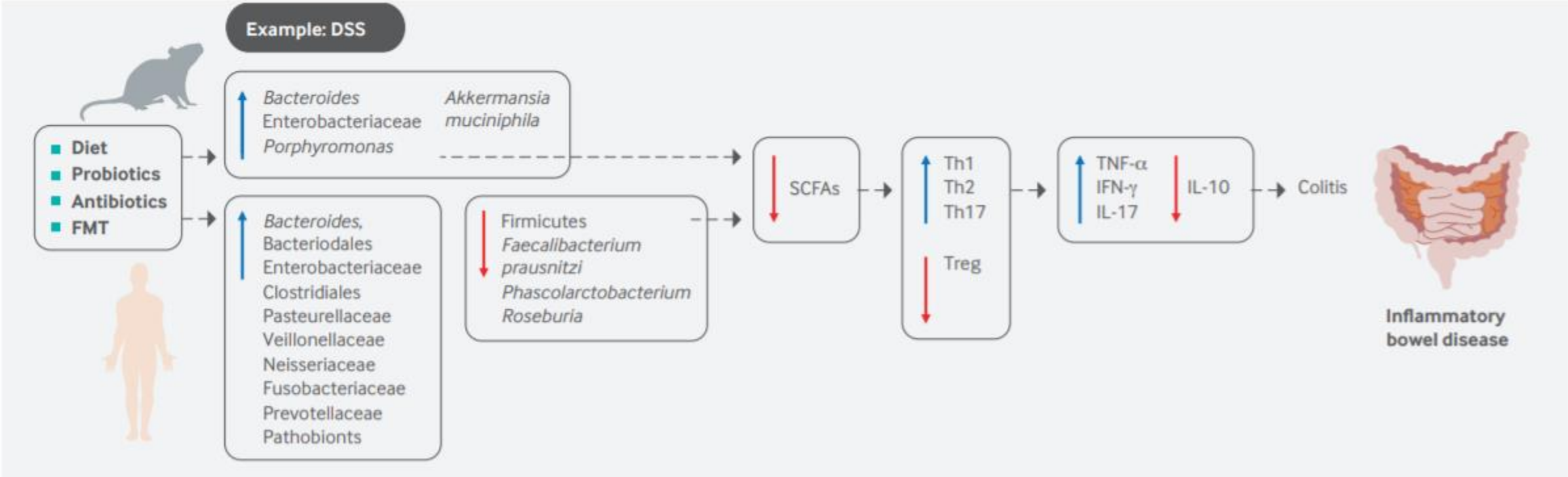
Study	Study type	Patient population	Location
NCT03353402	FMT from CPI responders	Pts with metastatic melanoma resistant to CPI	Israel , Sheba
NCT03341143	FMT from Healthy donor	Pts with unresectable or metastatic melanoma	Canada , lawson Health
NCT03772899	FMT from CPI responders or bacterial consortia	Pts with advance metastatic melanoma	United states ( MD Anderson)
NCT03819296	FMT from Healthy donor	Pts with advance metastatic melanoma or genourinary malignancy with CPI-related colitis	United states ( MD Anderson)
NCT03686202	Bacterail consortia/mixture of live strains cultured from healthy donneor Met-4	Pts with advance solid tumor	Canada University Health Network

# Cancer et microbiote Intestinal

- Le microbiote est un marqueur émergeant à considérer dans la genèse de la pathogénicité de certains cancers
- Il peut influencer la réponse et la toxicité des CPI et autres thérapies anti-cancéreuse
- Le microbiote est modifiable et cela ouvre la porte à de nouvelles cibles et armes thérapeutiques pour améliorer la réponse au traitement
- De nombreuses études cliniques sont en cours d'investigation évaluant la modulation du microbiome au travers de la TMF, régimes , consortium bactérien autour de l'immunothérapie

# Microbiote et maladies de l'intestin

# Microbiote et MICI



Cite this as: *BMJ* 2018;360:j5145  
 doi: 10.1136/bmj.j5145



# Microbiote et SII

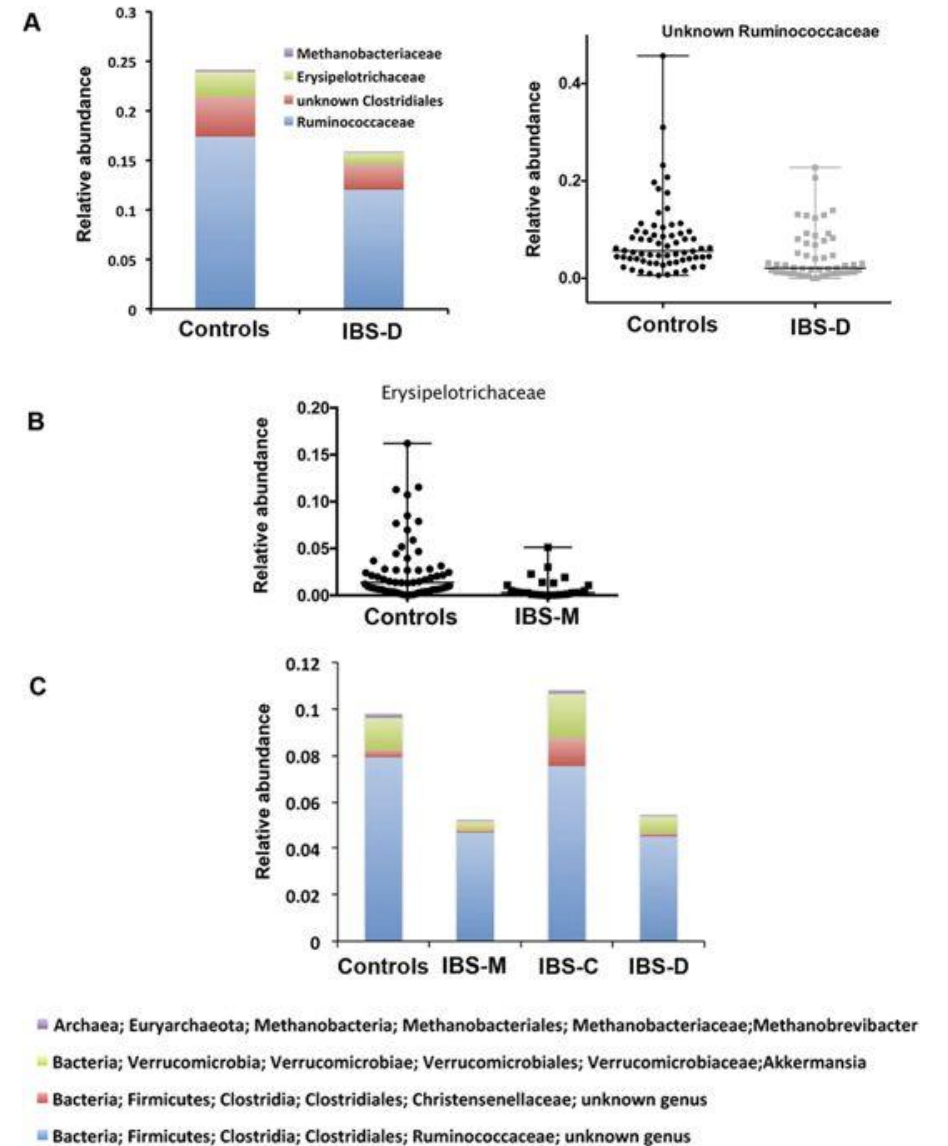
- **Pozuelo et al, 2015** : comparaison entre patients IBS (n=113) et contrôles (i= 66), 2 TP (à 1mois d'intervalle) asymptomatiques
- Diminution de la biodiversité (accentué chez IBS-D)
- Différence au niveau des phyla entre les deux groupes

IBS vs contrôle: IBS = ↑Bacteroidetes, ↓Firmicutes, Tendericutes

IBS sous-types vs contrôle : différences également observées au niveau des familles et espèces pour IBS-D++ et IBS-M mais pas IBS-C

## Tendances

- **Changements du microbiote digestif associés à des altérations fonctionnelles impliquées dans le SII** (trouble de la motilité gastrique, hypersensibilité viscérale, désordre psychologique)
- Des altérations du microbiote (en particulier pour le type IBS-D), mais **pas de signature bien définie (grande variabilité des altérations)**
- La dysbioses dans le SII est souvent caractérisée par une **diminution de la diversité et une instabilité des phyla prédominants**. Les facteurs qui contribuent à ce déséquilibre: alimentation, stress, infection, antibiothérapies, activation immunitaire et inflammation

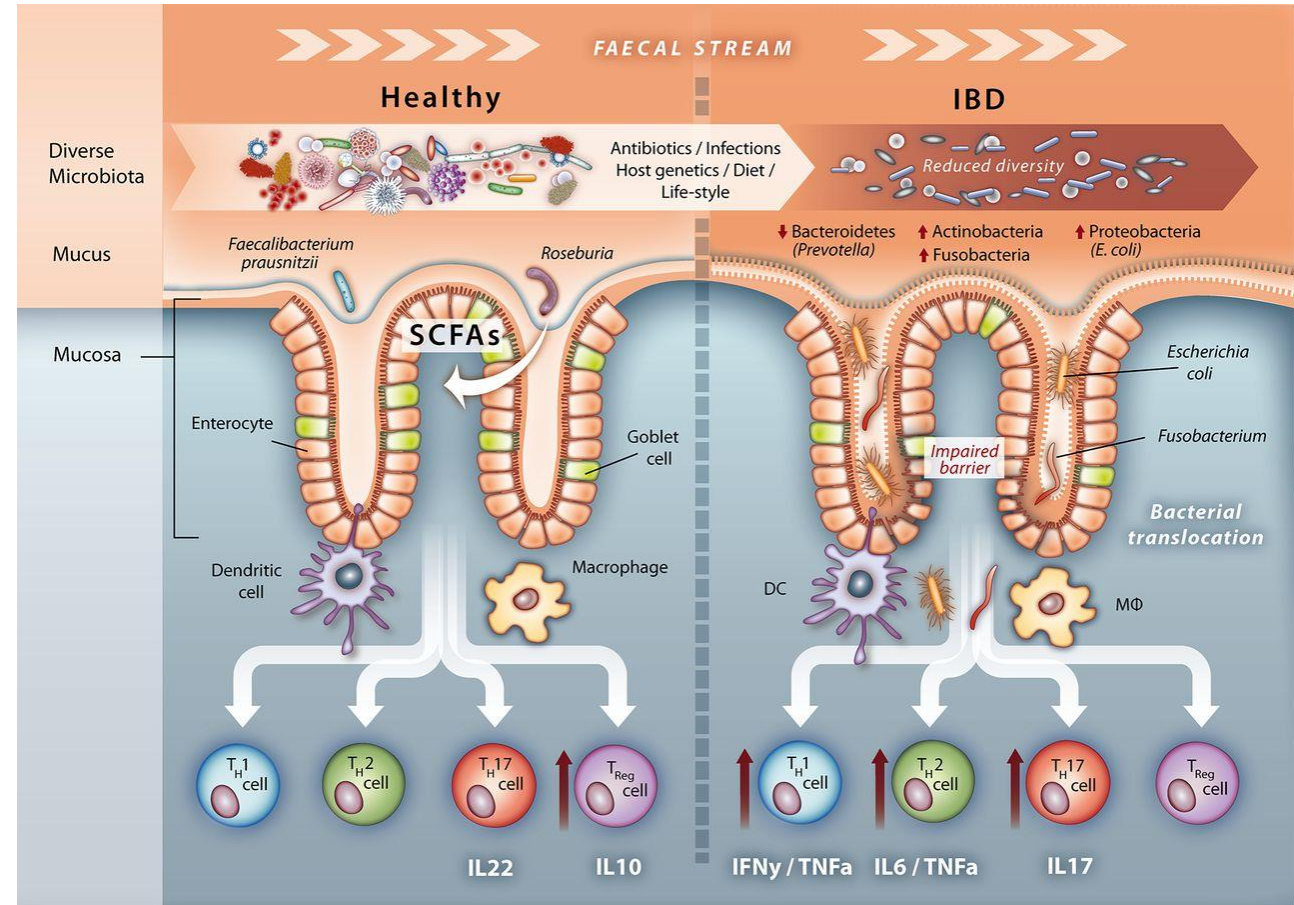
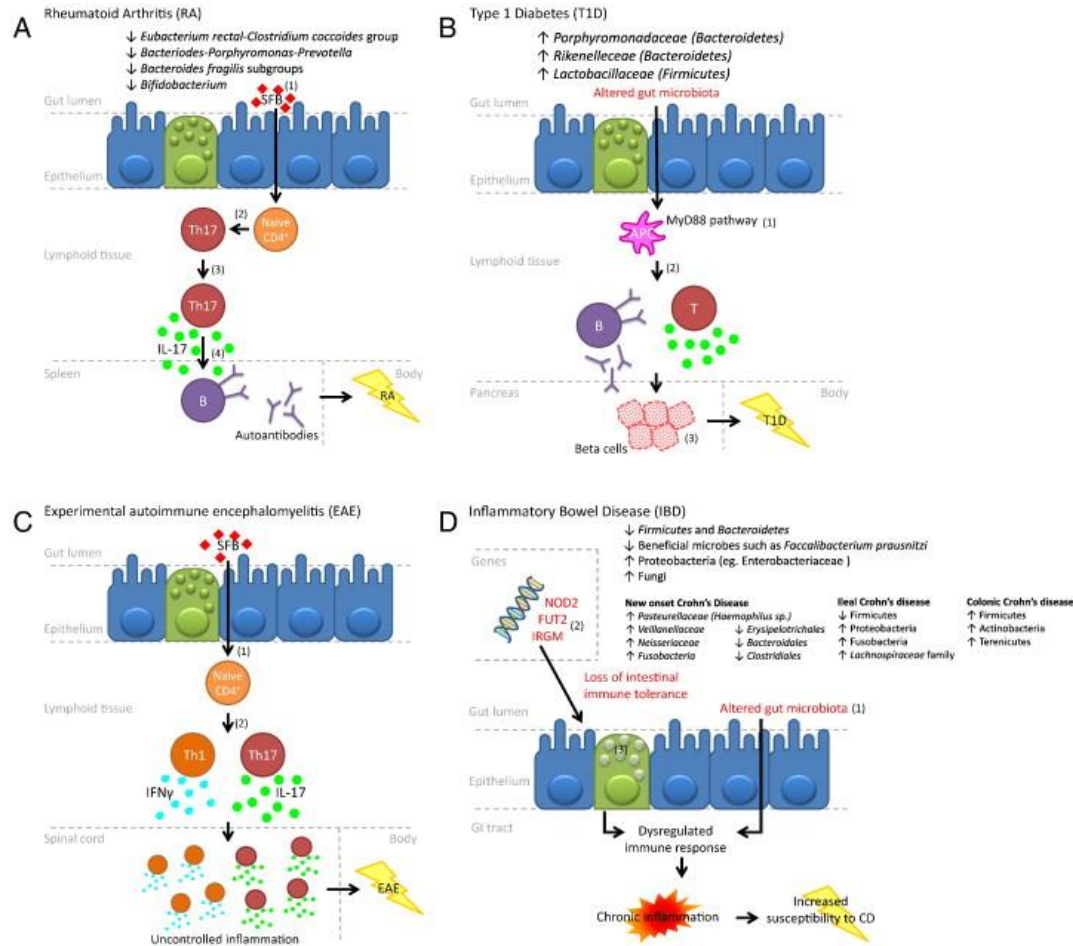


Pozuelo, M., Panda, S., Santiago, A., Mendez, S., Accarino, A., Santos, J., ... & Manichanh, C. (2015). Reduction of butyrate-and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Scientific reports*, 5, 12693.

# Microbiote et maladies auto immunes

# Maladies auto-immunes

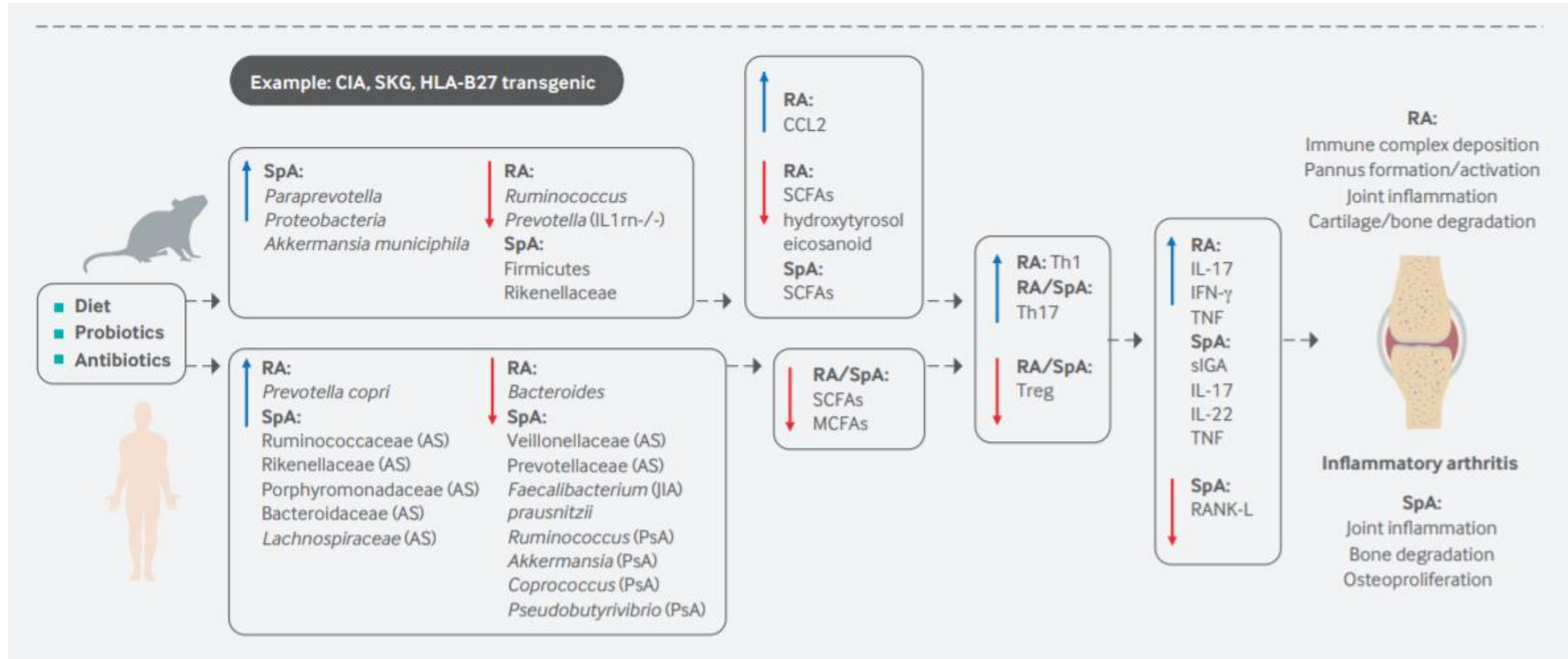
- De nombreuses études démontrent une implication du microbiote dans le développement des maladies auto-immunes. Des altérations caractéristiques ont également été corrélées à la progression de la maladie et sévérité des symptômes.



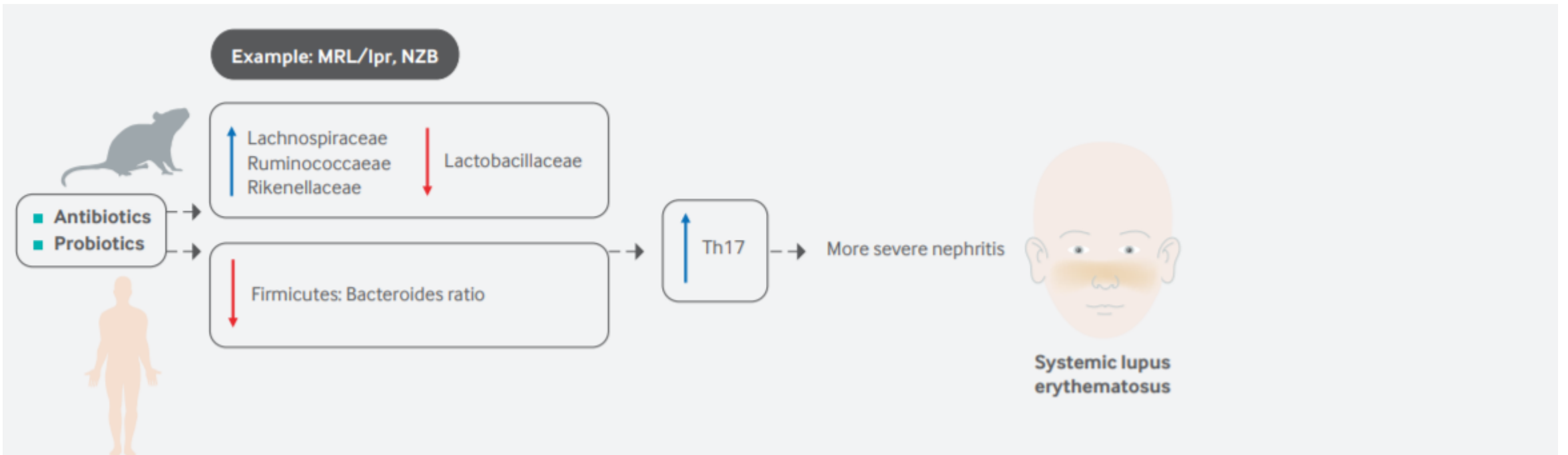
Cénit, M. C., Matzaraki, V., Tigchelaar, E. F., & Zhernakova, A. (2014). Rapidly expanding knowledge on the role of the gut microbiome in health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 1842(10), 1981-1992.

Sommer, F., Rühlemann, M. C., Bang, C., Höppner, M., Rehman, A., Kaleta, C., ... & Krauss-Etschmann, S. (2017). Microbiomarkers in inflammatory bowel diseases: caveats come with caviar. *Gut*, 66(10), 1734-1738.

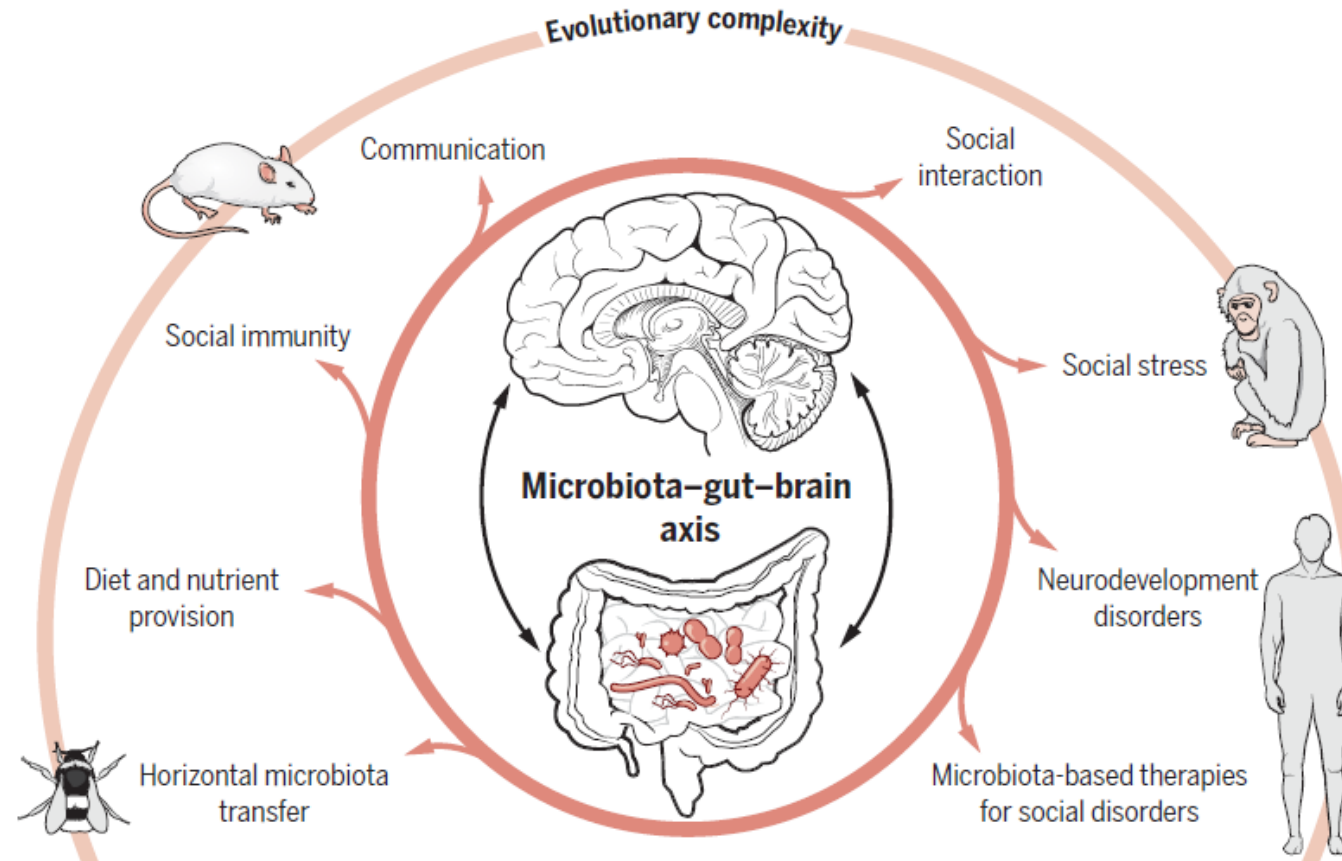
# Microbiote et Polyarthrite rhumatoïde (RA)/SPA



# Microbiote et lupus

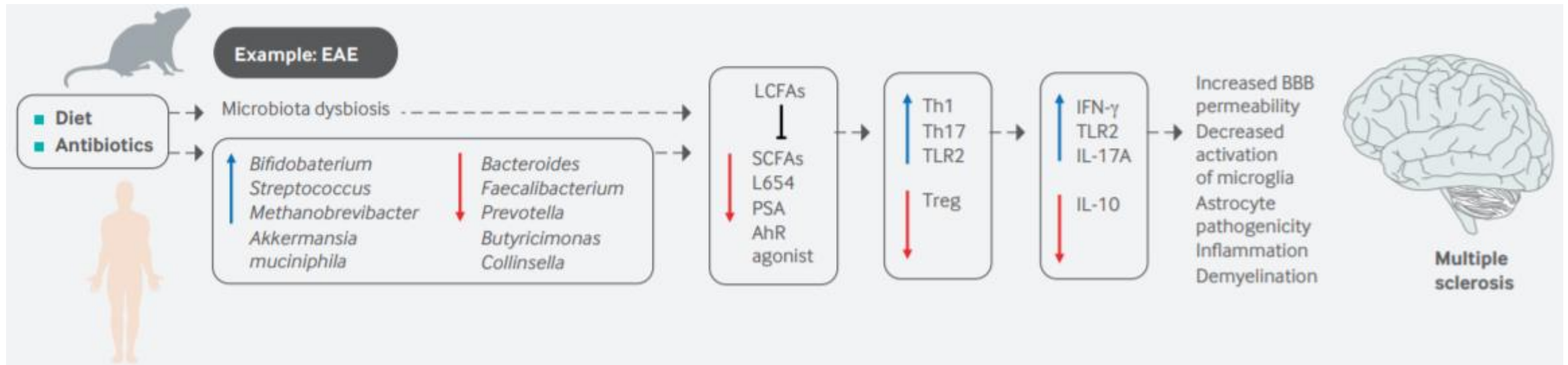


# Microbiote et maladies neurologiques



**The relationship between the microbiota-gut-brain axis and social behavior.** The bidirectional pathway between the gut microbiota and the central nervous system, the microbiota-gut-brain axis, influences various complex aspects of social behavior across the animal kingdom. Some animals have evolved their own unique relationship with their gut microbiota that may assist them in interacting with conspecifics. The relationship between the gut microbiota and social behavior may help to explain social deficits observed in conditions such as autism spectrum disorders (ASDs) and could potentially lead to the development of new therapies for such conditions.

# Microbiote et sclérose en plaque





# Maladie de Parkinson

## Implications of the Gut Microbiome in Parkinson's Disease

Mohamed Elfil, MD,<sup>1\*</sup> Serageldin Kamel, MD,<sup>1</sup> Mohamed Kandil, MD,<sup>1</sup> Brian B. Koo, MD,<sup>1,2,3</sup> and Sara M. Schaefer, MD, MHS-Med Ed<sup>1</sup>

### Dysbiose :

↗ Lactobacillaceae/Enterobacteriaceae /Enterococcaceae, ↘ *Lachnospiraceae*

### - Neurotransmetteurs:

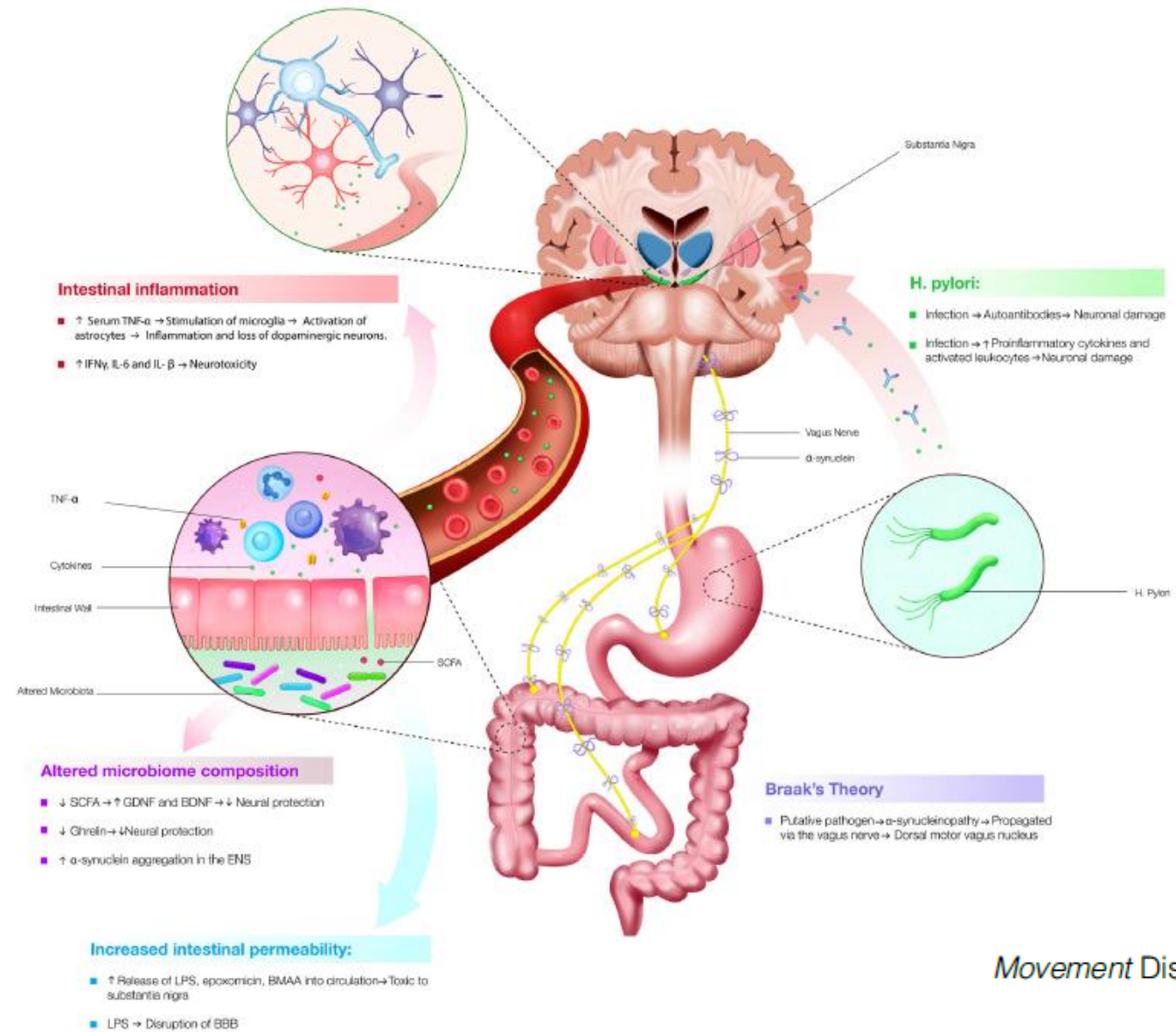
↘ SCFA,  
↗ agrégation  $\alpha$ -synucléine dans cerveau

### - Perméabilité intestinale :

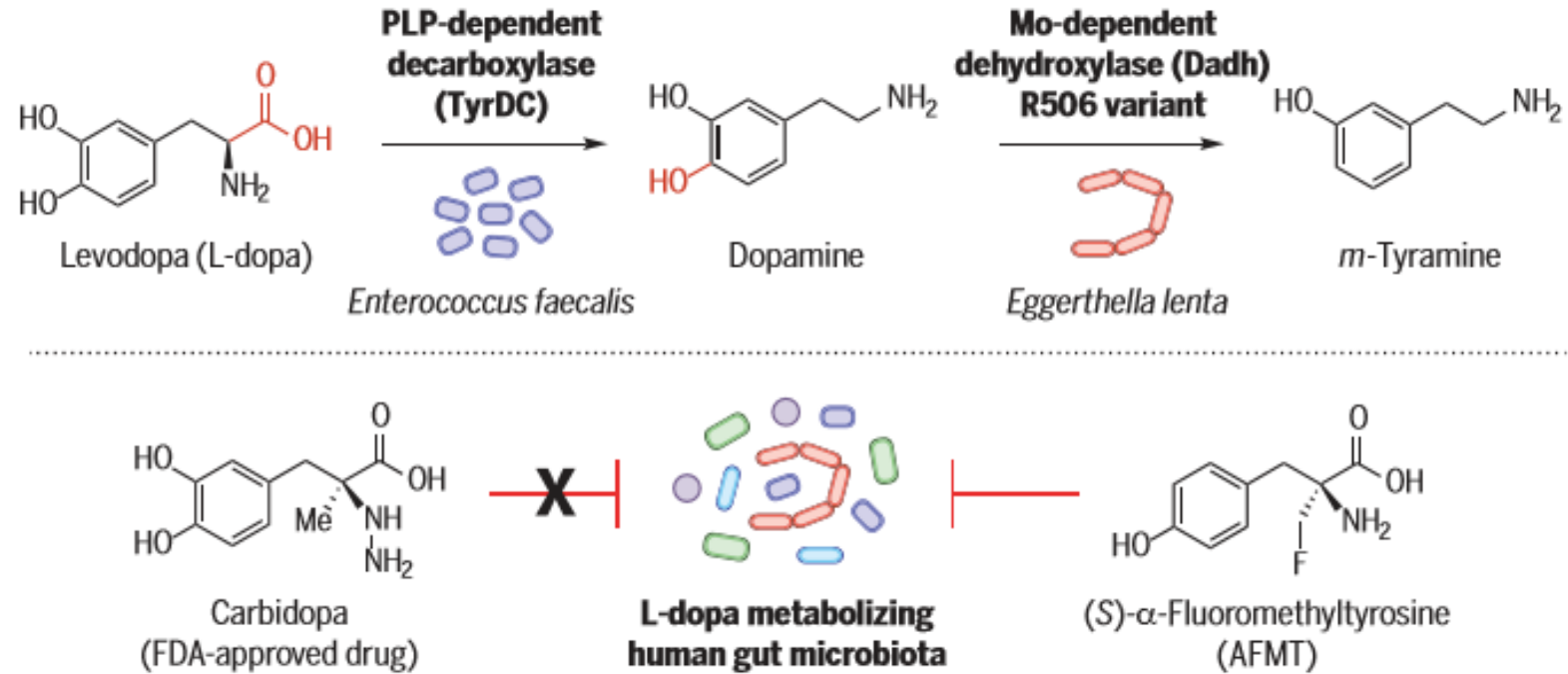
↗ LPS → altération BHE

### - Inflammation intestinale:

↗ TNF  $\alpha$ /IFN $\gamma$ ....



# Maladie de Parkinson



**Gut microbes metabolize the Parkinson's drug L-dopa.** Decarboxylation of L-dopa by *E. faecalis* TyrDC and human AADC likely limits drug availability and contributes to side effects. *E. lenta* dehydroxylates dopamine produced from L-dopa using a molybdenum-dependent enzyme. Although the host-targeted drug carbidopa did not affect gut bacterial L-dopa decarboxylation, AFMT inhibited this activity in complex human gut microbiotas.

**Table 4. Relative Abundance of Bacterial Phyla in Blood and Stool Samples from ME/CFS Patients and Health Controls.**

Phyla	Blood Samples <sup>a</sup>		Stool Samples <sup>b</sup>	
	ME/CFS Patients	Controls	ME/CFS Patients	Controls
<i>Actinobacteria</i>	10.52%	10.80%	0.58% <sup>c</sup>	1.06%
<i>Bacteroidetes</i>	17.84%	22.38%	27.71%	22.43%
<i>Firmicutes</i>	9.52%	7.89%	58.40%	65.29%
Other	7.97%	8.55%	9.71%	9.11%
<i>Proteobacteria</i>	54.14%	50.38%	3.59%	2.12%

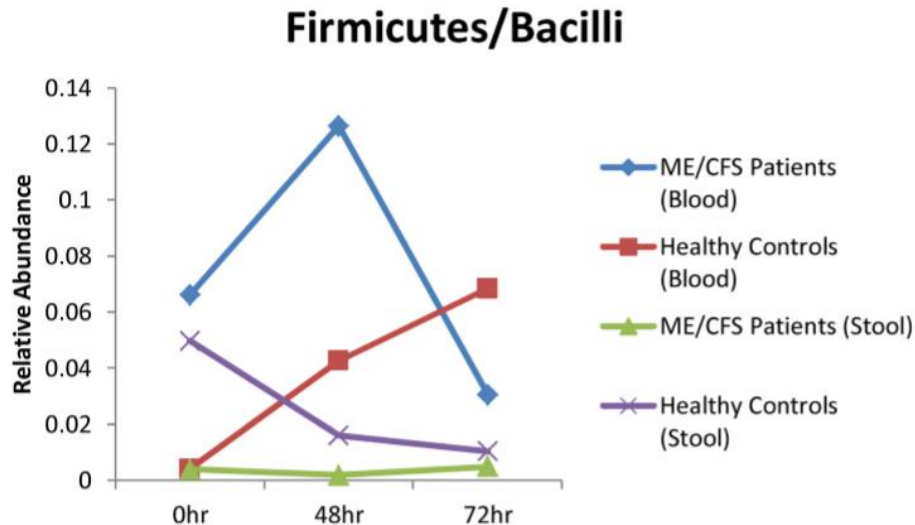
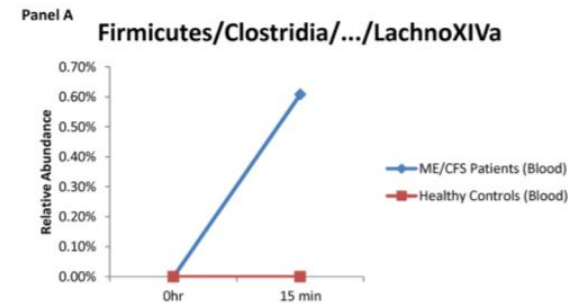


Fig 2. Changes in the relative abundance of *Firmicutes/Bacilli* in blood and stool samples before (0 hr) and after maximal exercise.



These findings suggest a role for an altered gut microbiome and increased bacterial translocation following exercise in ME/CFS patients that may account for the profound post-exertional malaise experienced by ME/CFS patients.

Condition or disease (For example: breast cancer)

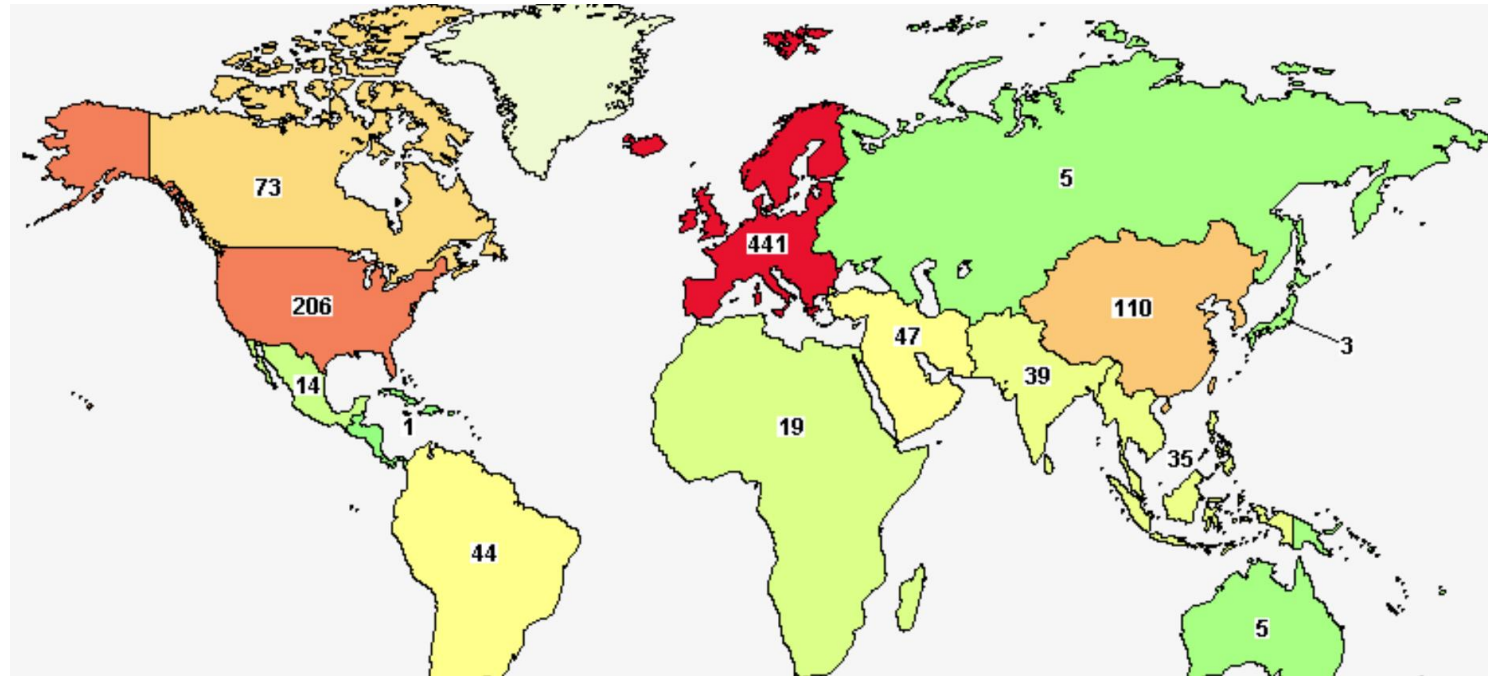
probiotic

X

Other terms (For example: NCT number, drug name, investigator name)

Showing: 1-100 of 1,168 studies 100 studies per page

Row	Saved	Status
-----	-------	--------



Completed

[Using Probiotics to Reactivate Tumor Suppressor Genes in Colon Cancer](#)

Completed

[The Effects of Mechnikov Probiotics on Symptom and Surgical Outcome](#)

Not yet recruiting

[Probiotics Combined With Standard Chemotherapy Plus Targeted Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer](#)

Completed

[Prevention of Irinotecan Induced Diarrhea by Probiotics](#)

Completed

[Probiotics In Colorectal Cancer Patients](#)

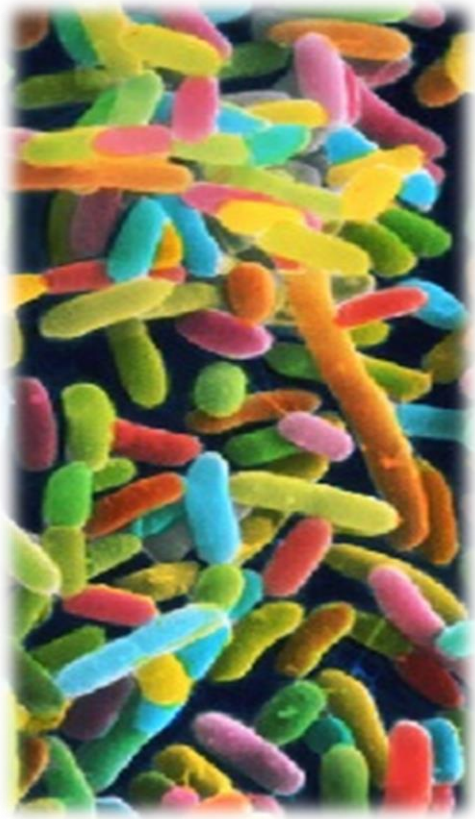
Completed

[Impact of Probiotics in Modulation of Intestinal Microbiota](#)

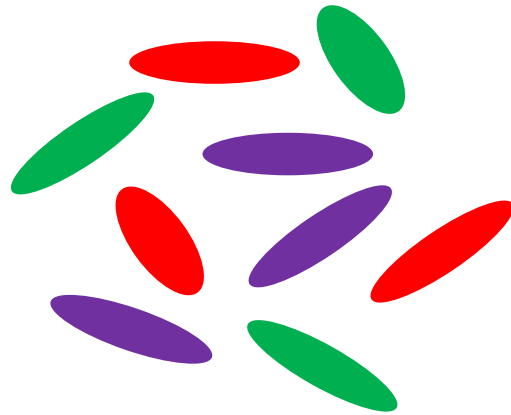
6 Studies found for: **cancer colon | probiotic**

Also searched for **Neoplasm** and **Colonic**. [See Search Details](#)

# Conclusion : Microbiote Therapeutic tool



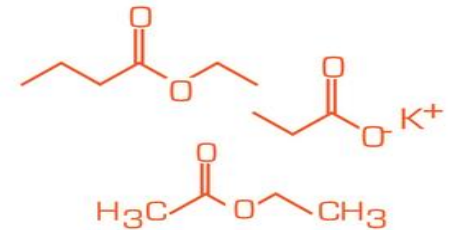
**FMT**



**Consortium**



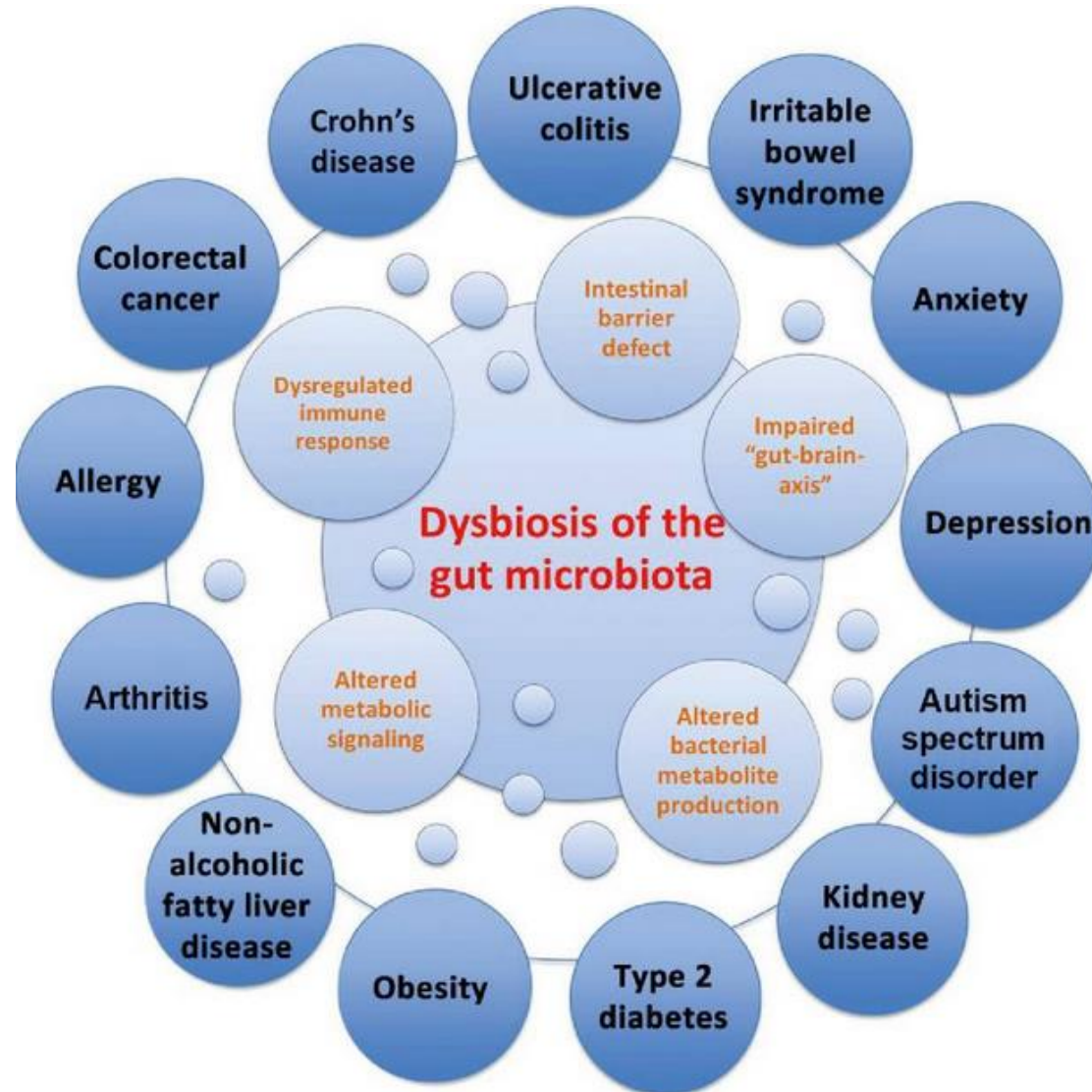
**Single strain**



**Postbiotics**

**Next generation Probiotics**

# Conclusion



Microbiote est impliqués dans de **nombreuses maladies chroniques**

Une perturbation peut avoir des **répercussions directes** (altérations de la composition) **ou indirecte** (modulation des voies métaboliques) avec des conséquences variées

↗ **signatures et biomarqueurs** sont identifiés dans diverses pathologies

- pronostique, diagnostique
- prévention
- réponses aux traitements

Beaucoup de **facteurs confondants** altérant les signatures et les réponses aux traitements

Futur:

Ouvre la porte à une **médecine personnalisée**: modulation, réparation, TMF ...

# La greffe fécale nous sauvera tous

Cancers, diabète, parkinson, SEP, infections... Les miracles de la transplantation fécale !

