

Revue générale

Microbiote et DMLA : un lien plus que complexe

RÉSUMÉ : La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la première cause de déficience visuelle chez les patients de plus de 65 ans et la prévalence devrait augmenter d'ici 2040. Son évolution peut mener à une forme atrophique ou néovasculaire. Des études récentes suggèrent un lien entre le microbiote intestinal et la DMLA via un axe intestin-rétine, où un déséquilibre du microbiote (dysbiose) favorise l'inflammation et la progression de la maladie.

L'alimentation modifie le microbiote et joue également un rôle clé dans la DMLA. En effet, un régime méditerranéen pourrait réduire les risques, tandis qu'un régime obésogène les accroît. Des nutriments comme les oméga 3 et les antioxydants influencent aussi le microbiote et pourraient protéger contre la DMLA.

Enfin, des études montrent des différences dans la composition bactérienne des patients atteints, ainsi que des polymorphismes génétiques, notamment du facteur H du complément, qui sont liés à la DMLA et au microbiote.



**E. LUTHY², C. CREUZOT-GARCHER^{1,2},
M.-A. BRINGER², N. ACAR²,
A.-M. BRON^{1,2}, P.-H. GABRIELLE^{1,2}**

¹ Eye and nutrition research group, Centre des sciences du goût et de l'alimentation, AgroSup Dijon, CNRS, INRAE, Université Bourgogne Franche-Comté, DIJON.

² Service d'Ophtalmologie, centre hospitalier universitaire, DIJON.

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), maladie chronique et dégénérative, est la première cause de déficience visuelle chez les personnes âgées de 65 ans et plus dans les pays industrialisés. Les projections mondiales, pour 2040, prévoient un doublement de sa prévalence avec 14,9 à 21,5 millions de cas pour la DMLA précoce, et 3,9 à 4,8 millions de cas pour la DMLA avancée [1].

Le stade précoce de la maladie ou maculopathie liée à l'âge (MLA), est caractérisé par la présence de dépôts de déchets cellulaires et notamment de lipides non digérés entre l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) et la choroïde, appelés drusen. La maladie peut ensuite évoluer vers une forme atrophique, caractérisée par une dégénérescence des photorécepteurs et de l'EPR, et/ou une forme exsudative, caractérisée par la formation de néovaisseaux provenant de la choriocapillaire, suscitant un passage de liquide et/ou de sang dans et sous la

rétine. La forme néovasculaire est traitée par injection intravitréenne d'anti-VEGF, cependant, aucun traitement efficace n'est actuellement disponible pour la forme atrophique.

L'approche préventive ainsi que le contrôle des facteurs de risque est alors un axe essentiel de prise en charge. Bien que des facteurs de risque tels que le tabagisme, l'obésité, les maladies cardiovasculaires ainsi que des polymorphismes génétiques aient été identifiés, sa pathogénie reste mal comprise.

Axe intestin-rétine

Le **microbiote intestinal** est défini comme l'ensemble des micro-organismes et de leurs entités génétiques qui colonisent le tractus gastro-intestinal humain. Lorsque la composition est équilibrée, il existe une relation de **symbiose entre l'hôte et le microbiote**, maintenant l'homéostasie intestinale. Ainsi,

Revue générale

le microbiote est impliqué dans des fonctions essentielles comme le métabolisme des nutriments, l'inhibition d'agents pathogènes et la régulation immunitaire.

Depuis quelques années, notre équipe (laboratoire CEil, signalisation et nutrition de l'INRAE de Dijon) s'intéresse aux conséquences systémiques d'une dérégulation du microbiote intestinal, appelée **dysbiose**. Cette dysbiose peut provoquer l'apparition et l'évolution de diverses pathologies systémiques : maladies métaboliques, stéatose hépatique, maladies cardiovasculaires ou neurologiques... Elle peut également susciter des pathologies oculaires. L'homéostasie

intestinale semble essentielle pour maintenir un niveau d'inflammation non pathologique.

Lorsque la composition du microbiote et le rapport de diverses bactéries sont modifiés, l'intégrité de la couche épithéliale intestinale est altérée. Elle laisse ainsi passer dans la circulation sanguine des molécules responsables d'une inflammation de bas grade, d'une modification de l'architecture des lipides rétiens, d'une altération de l'angiogenèse et du renouvellement cellulaire rétinien retrouvés dans diverses maladies oculaires inflammatoires, telles que l'uvéïte, la rétinopathie diabétique et la DMLA

soutenant le concept d'un axe "intestin-rétine" (**fig. 1**) [2].

Alimentation, microbiote et DMLA

Le surpoids et l'obésité font partie des facteurs de risque de DMLA. En effet, il a été mis en évidence qu'un **régime méditerranéen pouvait diminuer le risque de DMLA de 41 %** [3], alors qu'une étude publiée en 2023 dans *Science* montre qu'un régime obésogène pourrait perturber l'architecture de l'ADN des cellules inflammatoires de l'œil, contribuant ainsi au développement de la DMLA [4].

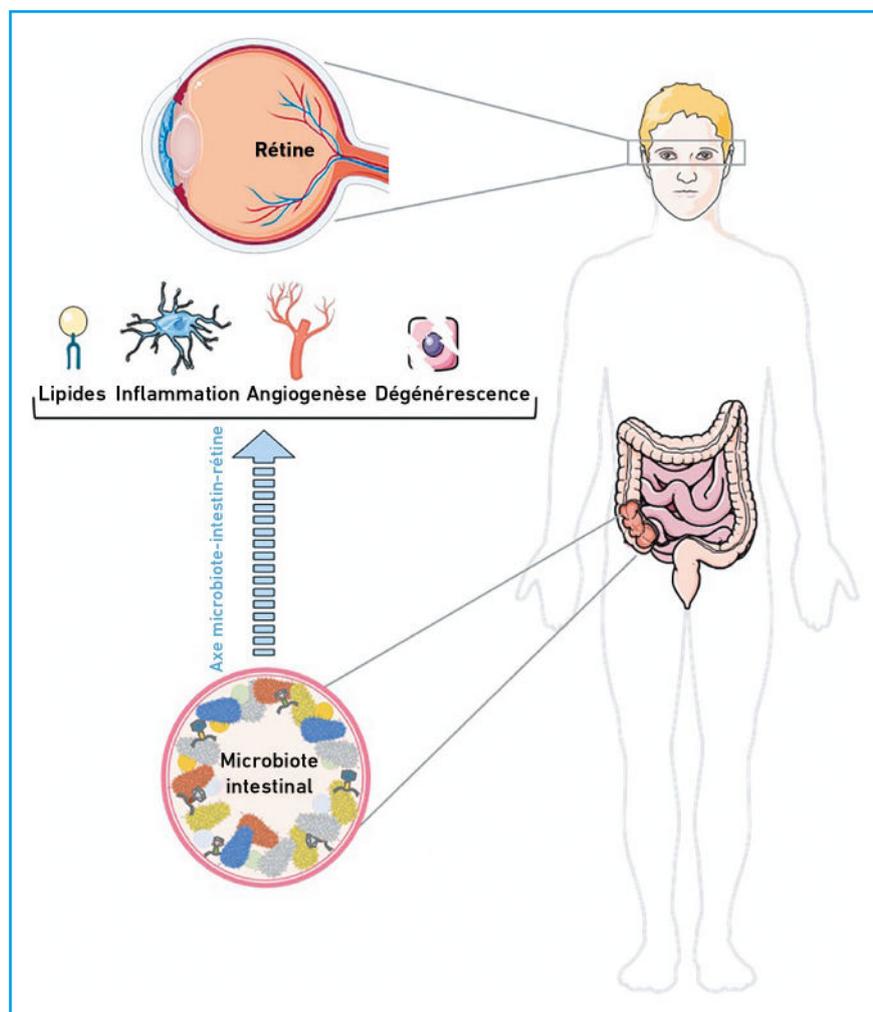


Fig. 1 : Axe microbiote-intestin-rétine. Influence du microbiote sur l'intégration des lipides, l'inflammation, l'angiogenèse et le renouvellement cellulaire rétinien. D'après Bringer *et al.*

L'alimentation et l'obésité influencent également la composition du microbiote intestinal : des études montrent une diminution de l'abondance des *Bacteroidetes* et une augmentation proportionnelle de *Firmicutes* chez des souris obèses ou chez des souris sauvages soumises à un régime obésogène [5, 6]. De plus, un régime riche en sucres ou en graisses, la consommation d'édulcorants et un régime pauvre en fibres entraînent une augmentation de la perméabilité épithéliale intestinale, responsable du passage de métabolites et de lipopolysaccharides entraînant une obésité, une résistance à l'insuline et des maladies métaboliques [7]. Comme un cercle vicieux, un rôle central est également attribué au microbiote dans l'apparition de l'obésité et des maladies métaboliques. Dans l'étude de Rabot *et al.*, les souris C57BL/6J sans germe, c'est-à-dire sans microbiote intestinal soumis à un régime riche en graisses, ne présentent ni prise de poids, ni hypercholestérolémie, ni intolérance à l'insuline en comparaison avec les souris de type sauvage [8].

Afin de relier au mieux le rôle du microbiote soumis à un régime alimentaire riche en graisses dans la DMLA, l'équipe d'Andriessen *et al.* a soumis des souris C57BL/6J sans germe à un régime alimentaire équilibré ou à un régime riche en matières grasses, puis les souris ont

Revue générale

été soumises à un modèle de photocoagulation induite par laser, où la perforation de la membrane de Bruch initie le développement de néovaisseaux choroïdiens (modèle de DMLA néovasculaire). Les auteurs ont montré **une augmentation significative de 60 % de la taille des néovaisseaux chorio-rétiniens** chez les souris nourries au régime obésogène en comparaison avec le régime équilibré [9].

Pour prévenir l'impact de notre mode de vie sur la DMLA, l'étude AREDS2 a montré qu'une supplémentation orale en vitamines C et E et en minéraux antioxydants, notamment en zinc, en lutéine/zéaxanthine et en acides gras oméga 3, pouvait réduire le risque de développer une DMLA avancée [10]. Bien que les mécanismes de protection de ces composés ne soient pas complètement compris, leur interconnexion avec le microbiote intestinal ne fait aucun doute.

Des études récentes ont exploré **l'impact de la vitamine C, de la vitamine E et du zinc sur le microbiote intestinal**, révélant des effets significatifs sur sa composition et son activité métabolique. Connues pour leurs propriétés antioxydantes, la vitamine C et la vitamine E influencent positivement le microbiote intestinal. Des recherches indiquent qu'une supplémentation en vitamine C et E peut augmenter l'abondance de certains phyla bactériens bénéfiques [11].

D'un autre côté, les oméga 3, et notamment l'acide docosahexaénoïque, sont connus pour leur importance dans la rétine et leur rôle protecteur dans la DMLA [12]. Mais les oméga 3 peuvent exercer également une action positive en inversant la composition du microbiote, en augmentant la production de composés anti-inflammatoires et en aidant à maintenir l'intégrité de la paroi intestinale [13]. L'équipe de Lapaquette *et al.* a observé, dans un modèle murin, qu'une supplémentation en *Lactobacillus helveticus* souche VEL12193 – une bactérie notamment utilisée dans l'affinage du comté – pouvait non seulement

moduler la composition du microbiote intestinal, mais aussi **influencer le profil lipidique de la rétine**. Cette modulation se traduit par une diminution des acides gras saturés et mono-insaturés, au profit d'une augmentation des acides gras polyinsaturés à longue chaîne de la famille des oméga 3 et oméga 6 [14]. De plus, certaines études montrent qu'une supplémentation en oméga 3 pourrait diminuer l'inflammation induite par les lipopolysaccharides [15, 16]. Il semble donc que cibler le microbiote intestinal par des changements alimentaires pourrait être bénéfique dans la DMLA.

Dysbiose et DMLA

Bien que le microbiote intestinal soit composé de nombreux phyla, les quatre majoritaires sont les *Firmicutes* (principalement Gram positif), les *Bacteroidetes* (principalement Gram négatif), les *Actinobacteria* et les *Proteobacteria*. Ces dernières années, plusieurs études ont montré que les populations bactériennes des patients atteints de DMLA étaient **différentes de celles de témoins sains**. Lin et ses collègues ont retrouvé une abondance accrue de *Prevotella*, *Holdemanella*, *Desulfovibrio*, mais une réduction de l'abondance de *Oscillospira*, *Blautia* et *Dorea* chez les sujets atteints de DMLA par rapport aux sujets témoins [17].

Il a été montré que les bactéries type *Prevotella* stimulent l'inflammation des muqueuses et la réponse immunitaire des lymphocytes T auxiliaires de type 17 [18], tout comme *Desulfovibrio* entraîne chez des souris exemptes de germe une altération de l'architecture colique par activation de la réponse immunitaire [19].

En 2020, l'équipe de Zysset-Burri *et al.* a réalisé une analyse métagénomique de 57 patients atteints de DMLA exsudative et de 58 témoins sains. Elle a retrouvé une abondance plus importante de la classe *Negativicutes* chez les sujets

atteints, alors que le genre *Oscillibacter* et l'espèce *Bacteroides* présentaient une prévalence significativement plus élevée chez les témoins. De plus, les patients atteints de DMLA présentaient une **augmentation du rapport *Firmicutes/Bacteroides*** comme les souris obèses ou soumises à un régime obésogène [20]. Parmi l'espèce *Firmicutes* se trouve notamment la classe *Clostridia*, associée à un risque accru de DMLA dans une autre étude [21]. Ces différentes études montrent que la composition du microbiote pourrait jouer un rôle dans le développement de la DMLA.

Inflammation, microbiote et rétine

La dysbiose du microbiote intestinal contribue à l'établissement et au **renforcement d'un environnement inflammatoire** favorisant le développement de la DMLA. Une étude a permis de mieux comprendre la relation entre microbiote, rétine et inflammation. L'équipe a effectué un séquençage d'ARN à haut débit de la rétine de souris sans germe, c'est-à-dire sans microbiote intestinal, et de souris sans pathogène spécifique, puis a induit une néovascularisation choroïdienne par laser. On retrouve 660 gènes exprimés différemment entre les deux populations, notamment des **gènes impliqués dans la régulation de l'angiogenèse, l'activité des récepteurs aux cytokines et la réponse inflammatoire**. Les souris du groupe sans germe avaient une diminution significative de la taille des lésions néovasculaires induites et de l'infiltration microgliale autour du néovaisseau par rapport au groupe classique. Ces résultats permettent de mieux appréhender le lien intestin-rétine dans la DMLA [22].

Le système du complément semble également jouer un rôle important dans le lien qui unit le microbiote et la rétine. Les polymorphismes du facteur H du complément (*complement factor H*, CFH), et plus particulièrement le poly-

POINTS FORTS

- **Axe intestin-rétine**: une altération du microbiote (dysbiose) entraîne une inflammation de bas grade, une modification de l'architecture des lipides rétinien, une altération de l'angiogenèse et du renouvellement cellulaire favorisant des pathologies oculaires telles que le glaucome, l'uvéite et la DMLA.
- Il existe un cercle vicieux entre une alimentation riche en graisses, l'obésité et le microbiote, conduisant à un surrisque de DMLA.
- Des modifications dans la composition des phyla bactériens du microbiote intestinal sont retrouvés chez les patients atteints de DMLA.
- Une dysbiose intestinale entraîne une inflammation de bas grade, facteur clé du développement de la DMLA.
- Des stratégies thérapeutiques futures par supplémentation orale de pré- ou probiotiques sont en cours de recherche.

morphisme Y402H, sont des facteurs de risque connus de DMLA [23]. L'équipe de Zysset-Burri *et al.* s'est penchée sur l'interdépendance entre ces **polymorphismes génétiques et les altérations du microbiote** pouvant conduire au développement de la DMLA. Dans cette étude, la classe *des Negativicutes* a été identifiée comme un biomarqueur potentiel de la DMLA et, de plus, était corrélée positivement avec le CFH. Alors que la classe *Bacteroides* était considérée comme protectrice et corrélée négativement avec le CFH [20].

En ce qui concerne l'immunité adaptative, l'équipe d'Andriessen *et al.* a examiné comment le microbiote intestinal affecte l'angiogenèse pathologique dans la néovascularisation choroïdienne induite par l'obésité. Ils ont montré que l'altération de la perméabilité intestinale par un régime riche en graisse était responsable d'une inflammation systémique de bas grade, caractérisée par une production élevée de cytokines inflammatoires telles que l'IL-6, l'IL-1 β , le TNF α et le VEGF-A [9]. Plusieurs études récentes montrent que le microbiote intestinal influence de manière significative la modulation des cellules

Th17 qui semblent jouer un rôle dans le développement de maladies oculaires inflammatoires telles que l'uvéite et le glaucome [24, 25]. Ce mécanisme est encore peu étudié dans la DMLA mais pourrait être une autre voie d'exploration intéressante.

Il a été démontré qu'une altération du microbiote pouvait entraîner le passage de lipopolysaccharides (LPS), molécules pro-inflammatoires provenant de la paroi des bactéries Gram négatif, appelés également endotoxines. Ces molécules entraînent une inflammation de bas grade par activation de la voie du *toll-like-receptor 4* [26]. Une étude prospective récente a retrouvé une association entre l'augmentation de ces molécules et l'incidence de la DMLA précoce [27].

Notre équipe a également réalisé une étude préliminaire qui a inclus 102 patients atteints de DMLA et 102 témoins sains. Après analyses multivariées, les patients atteints de DMLA présentaient une **augmentation significative du taux de lipopolysaccharide (LPS) plasmatiques** en comparaison avec les témoins sains. En outre,

plusieurs études *in vitro* ont examiné l'effet des endotoxines sur les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien. Partant du principe que l'inflammation et l'expression élevée de la protéine HTRA1 sont des facteurs de risque connus pour la DMLA, Pan et ses collaborateurs ont montré que l'inflammation induite par le LPS augmente l'expression de la sérine protéase HTRA1, du facteur NF- κ B et de la protéine-p65 dans des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien 19 (ARPE-19) [28].

Feng *et al.* ont également rapporté que le prétraitement intravitréen aux LPS accélérât la formation de néovaisseaux choroïdiens dans un modèle murin de DMLA néovasculaire en augmentant l'expression des récepteurs 4 et 7 des chimiokines CXC dans les cellules endothéliales de la choroïde et de la rétine [29]. Ainsi, les LPS semblent activer les voies de signalisation inflammatoires impliquées dans la destruction des cellules de l'EPR et la formation de néovaisseau choroïdien.

Conclusion

Les arguments en faveur d'un axe intestin-rétine dans la DMLA s'étoffent sur plusieurs thèmes de recherche depuis quelques années. Même si toutes les voies métaboliques et les impacts entre tous ces facteurs ne sont pas encore totalement élucidés, ils sont parfaitement résumés dans la revue de la littérature développée par l'équipe de Bringer *et al.* publiée en 2022 [2].

BIBLIOGRAPHIE

1. COLIJN JM, BUITENDIJK GHS, PROKOFYEVA E *et al.* Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe. *Ophthalmology*, 2017;124:1753-1763.
2. BRINGER MA, GABRIELLE PH, BRON AM *et al.* The gut microbiota in retinal diseases. *Exp Eye Res*, 2022;214:108867.

Revue générale

3. MERLE B, DELYFER MN, KOROBELNIK JF *et al.* Dietary omega-3 fatty acids and the risk for age-related maculopathy: the Alienor Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011;52:6004-6011.
4. HATA M, ANDRIESEN E *et al.* Past history of obesity triggers persistent epigenetic changes in innate immunity and exacerbates neuroinflammation. *Science*, 2023;379:45-62.
5. LEY RE, BÄCKHED F, TURNBAUGH P *et al.* Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005; 102:11070-5.
6. LEY RE, TURNBAUGH PJ, KLEIN S *et al.* Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, 2006; 444:1022-1023.
7. CUEVAS-SIERRA A, RAMOS-LOPEZ O, RIEZU-BOJ JI *et al.* Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Adv Nutr Bethesda Md*, 2019;10:S17-30.
8. RABOT S, MEMBREZ M, BRUNEAU A *et al.* Germ-free C57BL/6J mice are resistant to high-fat-diet-induced insulin resistance and have altered cholesterol metabolism. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*, 2010;24:4948-4959.
9. ANDRIESEN EM, WILSON AM, MAWAMBO G *et al.* Gut microbiota influences pathological angiogenesis in obesity-driven choroidal neovascularization. *EMBO Mol Med*, 2016;8:1366-1379.
10. AREDS2 RESEARCH GROUP, CHEW EY, CLEMONS T *et al.* The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): study design and baseline characteristics (AREDS2 report number 1). *Ophthalmology*, 2012;119:2282-2289.
11. LI XY, MENG L, SHEN L *et al.* Regulation of gut microbiota by vitamin C, vitamin E and β -carotene. *Food Res Int Ott*, 2023;169:112749.
12. JIANG H, SHI X, FAN Y *et al.* Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acids and fish intake and risk of age-related macular degeneration. *Clin Nutr*, 2021; 40:5662-5673.
13. COSTANTINI L, MOLINARI R, FARINON B *et al.* Impact of Omega-3 Fatty Acids on the Gut Microbiota. *Int J Mol Sci*, 2017;18:2645.
14. LAPAQUETTE P, TERRAT S, PROUKHNITZKY L *et al.* Long-term intake of *Lactobacillus helveticus* enhances bioavailability of omega-3 fatty acids in the mouse retina. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2024;10:4.
15. LIU YH, LI XY, CHEN CY *et al.* Omega-3 fatty acid intervention suppresses lipopolysaccharide-induced inflammation and weight loss in mice. *Mar Drugs*, 2015;13:1026-1036.
16. KIECOLT-GLASER JK, BELURY MA, ANDRIDGE R *et al.* Omega-3 supplementation lowers inflammation and anxiety in medical students: a randomized controlled trial. *Brain Behav Immun*, 2011;25:1725-1734.
17. LIN P, McCLINTIC SM, NADEEM U *et al.* A Review of the Role of the Intestinal Microbiota in Age-Related Macular Degeneration. *J Clin Med*, 2021;10:2072.
18. LARSEN JM. The immune response to Prevotella bacteria in chronic inflammatory disease. *Immunology*, 2017;151:363-374.
19. FIGLIUOLO VR, DOS SANTOS LM, ABALO A *et al.* Sulfate-reducing bacteria stimulate gut immune responses and contribute to inflammation in experimental colitis. *Life Sci*, 2017;189:29-38.
20. ZYSSET-BURRI DC, KELLER I, BERGER LE *et al.* Associations of the intestinal microbiome with the complement system in neovascular age-related macular degeneration. *NPJ Genomic Med*, 2020;5:34.
21. ROWAN S, TAYLOR A. Gut microbiota modify risk for dietary glycemia-induced age-related macular degeneration. *Gut Microbes*, 2018;9:452-457.
22. ZHANG JY, XIE B, BARBA H *et al.* Absence of Gut Microbiota Is Associated with RPE/Choroid Transcriptomic Changes Related to Age-Related Macular Degeneration Pathobiology and Decreased Choroidal Neovascularization. *Int J Mol Sci*, 2022; 23:9676.
23. FRITSCHÉ LG, IGL W, BAILEY JNC *et al.* A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet*, 2016;48:134-143.
24. HORAI R, ZÁRATE-BLADÉS CR, DILLENBURG-PILLA P *et al.* Microbiota-Dependent Activation of an Autoreactive T Cell Receptor Provokes Autoimmunity in an Immunologically Privileged Site. *Immunity*, 2015;43:343-353.
25. WANG L, WEI X. T Cell-Mediated Autoimmunity in Glaucoma Neurodegeneration. *Front Immunol*, 2021;12:803485.
26. CANI PD, AMAR J, IGLESIAS MA *et al.* Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, 2007;56:1761-1772.
27. LARSEN PP, FÉART C, PAIS DE BARROS JP *et al.* Association of Age-Related Macular Degeneration with a Blood Biomarker of Lipopolysaccharide, a Gut Bacterial Proinflammatory Toxin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023;64:47.
28. PAN S, LIU M, XU H *et al.* Lipopolysaccharide Activating NF- κ B Signaling by Regulates HTRA1 Expression in Human Retinal Pigment Epithelial Cells. *Mol Basel Switz*, 2023;28:2236.
29. FENG Y, FAN, GUO H, YUAN F *et al.* Lipopolysaccharide Promotes Choroidal Neovascularization by Up-Regulation of CXCR4 and CXCR7 Expression in Choroid Endothelial Cell. *PloS One*, 2015;10:e0136175.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.