



HAL
open science

Microbiote intestinal et pathologies oculaires

Amir Bono

► **To cite this version:**

Amir Bono. Microbiote intestinal et pathologies oculaires. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04147291

HAL Id: dumas-04147291

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04147291>

Submitted on 30 Jun 2023

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTÉ DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 26 JUIN 2023

PAR

MONSIEUR **Amir BONO**

Né le 29 AOÛT 1993 à MARSEILLE

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE : MICROBIOTE INTESTINAL ET
PATHOLOGIES OCULAIRES**

JURY :

Président : Professeur Philippe PICCERELLE

Membres : Docteur Véronique ANDRIEU

Docteur Michel BARSOUM

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI
Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	--

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie

Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint

Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant

Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier

Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant

Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Philippe PICCERELLE,

Tout d'abord, je vous remercie d'avoir accepté de présider mon jury. Je vous remercie également pour votre bienveillance durant ces années d'études. Je suis heureux de continuer à travailler avec vous et avec le laboratoire de galénique de la faculté sur de nombreux projets.

À Madame le Docteur Véronique ANDRIEU,

Tout d'abord, je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse. Je vous remercie également pour vos précieux conseils lors de la préparation de cette thèse et ceux prodigués lors de nos discussions réglementaires régulières sur les projets auxquels nous participons.

À Monsieur le Docteur Michel BARSOUM,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie du jury, c'est un honneur pour moi de te compter parmi les jurés et parmi mes amis pour finaliser cette étape importante. Je te remercie également pour tes conseils lors de la préparation de cette thèse.

À mes parents,

Je vous remercie pour les valeurs que vous m'avez transmises qui m'ont permis de devenir ce que je suis. Je vous remercie de m'avoir permis de réaliser des études supérieures ce qui me permet aujourd'hui de soutenir cette thèse.

À ma sœur,

Ton abnégation, ton ambition et ta réussite nous rendent fiers. Je te remercie pour ton soutien sans faille.

À Pauline,

Je te remercie pour la lumière que tu m'apportes. Tu éclaires ma vie.

À tous mes amis,

Je vous remercie pour les moments passés ensemble et les autres à venir. Chacun d'entre vous m'a aidé à grandir.

À Martine, Claude, Adrien et Nicolas Claret,

Je vous remercie pour la confiance accordée et pour l'esprit d'innovation qui vous caractérise et que vous transmettez à vos collaborateurs.

À Hayette et Marwan,

Je vous remercie pour l'aide apportée lors de la rédaction de cette thèse. Votre expertise de médecin ophtalmologiste m'a été précieuse.

À Caroline,

Je te remercie pour ton professionnalisme, ton ouverture d'esprit et ta gentillesse. L'idée du sujet de cette thèse est issue de nos échanges et du travail démarré ensemble.

À tous mes collègues,

Je vous remercie pour votre gentillesse, votre soutien et pour nos bons moments.

À Dieu.

« Quand tu auras désappris à espérer, je t'apprendrai à vouloir »

Sénèque, Lettre à Lucilius.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

TABLE DES MATIÈRES

Abréviations	13
Liste des figures	15
Liste des tableaux	17
Partie 1 : Le microbiote intestinal	1
I) Introduction	1
1) Origine du microbiote intestinal.....	1
2) Diversité du microbiote intestinal	2
3) Composition du microbiote intestinal	2
II) Histologie de la paroi digestive.....	4
1) Structure histologique de la paroi digestive	4
2) Épithélium intestinal	5
3) Cellules de Paneth	6
4) Cellules caliciformes	6
5) Cellules entéro-endocrines	6
6) Tissu lymphoïde associé au tube digestif	8
III) Répartition du microbiote dans le tube digestif	11
1) Microbiote de l'estomac	11
2) Microbiote de l'intestin grêle	11
3) Microbiote du côlon	11

IV) Système immunitaire intestinal	12
1) Immunité innée.....	12
2) Immunité adaptative	17
V) Fonctions du microbiote intestinal.....	21
1) Protection	21
2) Métabolisme	23
3) Immunité	27
4) Production de neurotransmetteurs	30
VI) Dysbiose	34
1) Caractérisation.....	34
2) Étiologie	35
3) Physiopathologie	39
4) Pathologies associées	43
5) Traitements.....	43
Partie 2 : Œil et immunité	49
I) Surface oculaire.....	49
1) Anatomie de la surface oculaire	49
2) Peptides antimicrobiens.....	51
3) Tissu lymphoïde associé aux muqueuses de l'œil.....	52
4) Microbiote de la surface oculaire	53

II) Chambre antérieure et segment postérieur.....	55
1) Chambre antérieure	55
2) Segment postérieur.....	56
3) Privilège immunitaire.....	57
4) Microbiote intraoculaire.....	58
III) L'axe intestin – œil.....	61
1) Associations entre l'intestin et les pathologies oculaires.....	61
2) Axe intestin-surface oculaire.....	63
3) Axe intestin-rétine.....	67
Partie 3 : Pathologies oculaires et microbiote intestinal.....	69
I) Chalazion et microbiote intestinal.....	69
1) Épidémiologie.....	69
2) Étiologie.....	69
3) Physiopathologie.....	71
4) Traitements.....	72
5) Microbiote intestinal et oculaire.....	72
6) Conclusion.....	75
II) Sècheresse oculaire et microbiote intestinal.....	76
1) Épidémiologie.....	76
2) Étiologie.....	77

3) Physiopathologie	78
4) Traitements	79
5) Microbiote intestinal	80
6) Conclusion.....	85
III) Conjonctivite allergique saisonnière et microbiote intestinal.....	86
1) Épidémiologie	86
2) Étiologie	86
3) Physiopathologie	86
4) Traitements	88
5) Microbiote intestinal	89
6) Conclusion.....	91
IV) Uvéites auto-immunes et microbiote intestinal	92
1) Épidémiologie	92
2) Étiologie	92
3) Physiopathologie	93
4) Traitements	94
5) Microbiote intestinal	98
6) Conclusion.....	103
V) Dégénérescence maculaire liée à l'âge et microbiote intestinal	105
1) Épidémiologie	105

2) Étiologie	105
3) Physiopathologie	107
4) Traitements	109
5) Microbiote intestinal	112
6) Conclusion.....	117
VI) Rétinopathie diabétique et microbiote intestinal	119
1) Épidémiologie	119
2) Étiologie	120
3) Physiopathologie	120
4) Traitements	122
5) Microbiote intestinal	124
6) Conclusion.....	128
Partie 4 : Discussion	131
I) Liens entre microbiote intestinal et pathologies oculaires	131
II) Limitations et améliorations à venir	132
III) Stratégies thérapeutiques futures	136
Références bibliographiques	139

ABRÉVIATIONS

Termes	Définitions
α -MSH	Hormone mélanotrope (<i>melanocyte-stimulating hormone</i>)
AGCC	Acides gras à chaîne courte
ALA	Acide alpha-linolénique
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
Anti-SSA et Anti-SSB	Auto-anticorps présents dans la maladie de Sjögren
ARN	Acide ribonucléique
BAFF	Facteur d'activation des lymphocytes B (<i>cytokine B-cell activating factor</i>)
BALT	Tissu lymphoïde associé aux bronches (<i>bronchus-associated lymphoid tissue</i>)
CALT	Tissu lymphoïde associé à la conjonctive (<i>conjunctiva-associated lymphoid tissue</i>)
CCK	Cholécystokinine
CD4	Cluster de différenciation 4
CD8	Cluster de différenciation 8
CFH	Facteur H (<i>complement factor H</i>)
UFC	Colonie formant unité
CPA	Cellule présentatrice de l'antigène
CRYY	Gène/protéine y lié au récepteur du complément 1 (<i>complement receptor 1-related gene/protein y</i>)
DAF	Facteur accélérant le déclin (<i>decay-accelerating factor</i>)
DHA	Acide docosahexaénoïque
DMLA	Dégénérescence maculaire liée à l'âge
EALT	Tissu lymphoïde associé à l'œil (<i>eye-associated lymphoid tissue</i>)
EMA	Agence Européenne du Médicament (<i>European Medicines Agency</i>)
EPA	Acide eicosapentaénoïque (<i>eicosapentaenoic acid</i>)
GALT	Tissu lymphoïde associé à l'intestin (<i>gut-associated lymphoid tissue</i>)
GIP	Peptide insulinothrompe dépendant du glucose (<i>gastric inhibitory peptide</i>)
HLA	Antigènes des leucocytes humain (<i>Human Leukocyte Antigen</i>)
ICAM-1	Glycoprotéine intermembranaire (<i>InterCellular Adhesion Molecule 1</i>)
I-FABP	Protéine de liaison aux acides gras intestinaux

IFN	Interféron
IgA	Immunoglobuline A
IgE	Immunoglobuline E
IgG	Immunoglobuline G
IgM	Immunoglobuline M
IL	Interleukine
LBP	Protéine de liaison aux lipopolysaccharides
LPS	Lipopolysaccharide
MALT	Tissu lymphoïde associé à la muqueuse (<i>mucosa-associated lymphoid tissue</i>)
MICI	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
NALT	Tissu lymphoïde associé à la muqueuse nasale (<i>nasal-associated lymphoid tissue</i>)
NF-κB	Facteur de transcription nucléaires <i>nuclear factor-kappa B</i>
NK	Cellule <i>Natural Killer</i>
PAMP	Motif moléculaire associé aux pathogènes (<i>pathogen associated molecular pattern</i>)
PDGF	Facteur de croissance dérivé des plaquettes (<i>platelet-derived growth factor</i>)
PD-L1	Ligand de mort programmé 1 (<i>programmed death-ligand 1</i>)
PRGC	Peptide relié au gène de la calcitonine
PSA	Polysaccharide capsulaire bactérien
REG3	Protéine-3 dérivée d'îlots
TH	Lymphocyte T auxiliaire (<i>helper</i>)
TGFβ1 TGFβ2	Facteurs de croissance transformant (<i>transforming growth factors</i>)
TGR5	Récepteur des acides biliaires lié à la membrane
TJ	Jonctions serrées (<i>tight junction</i>)
TLR	Récepteurs Toll-like (<i>Toll-like receptor</i>)
TMAO	Triméthylamine-N-oxyde
TMF	Transplantation de microbiote fécal
TNF	Facteur de nécrose tumoral
Treg	Lymphocyte T régulateur
TSP-1	Thrombospondines 1
VIP	Polypeptide vasoactif intestinal (<i>vasoactive intestinal polypeptide</i>)

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Histologie de la paroi digestive (Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive - Illustration de Carole Fumat).....	5
Figure 2 : Organes lymphoïdes primaires et secondaires.....	10
Figure 3 : Chaîne trophique de dégradation des glucides dans le côlon	24
Figure 4 : L'hyperperméabilité de l'épithélium intestinal causé par l'atteinte des jonctions serrées permet le passage paracellulaire et transcellulaire des microorganismes pathogènes et des allergènes alimentaires (74)	40
Figure 5 : Représentation schématique des principaux éléments de la barrière intestinale	42
Figure 6 : Tissu lymphoïde associé à la conjonctive (142) (artiste: Elaine Kurie)	52
Figure 7 : Anatomie du segment postérieur de l'œil (illustration Horus Pharma).....	56
Figure 8 : Bactéries présentes dans les échantillons d'humeur aqueuse avec une abondance relative moyenne d'au moins 1 %.....	59
Figure 9 : Incidence de la dysbiose intestinale induite par antibiothérapie sur les symptômes de sécheresse oculaire chez la souris	64
Figure 10 : Incidence du microbiote intestinal sur la cicatrisation cornéenne chez la souris ..	65
Figure 11 : Hypothèse proposée pour expliquer l'axe intestin – surface oculaire (adaptée de <i>Trujillo-Vargas et al.</i>)	66
Figure 12 : Mécanismes mis en évidence lors du transfert de microbiote intestinal entre souris jeunes et âgées (adapté de <i>Parker et al.</i>)	67
Figure 13 : Physiopathologie du chalazion (118).....	71
Figure 14 : Diagramme des groupes de patients	73

Figure 15 : Abondance relative des genres bactériens chez des patients atteints de sécheresse oculaire (DES), des patients atteints de la maladie de Sjögren (SS) et du groupe contrôle - issu de <i>Moon et al.</i>	84
Figure 16 : Conjonctivite allergique saisonnière (<i>McDermott et al.</i> – Artiste : Elaine Kurie) 87	
Figure 17 : Hypothèse du déclenchement de l’uvéïte auto-immune par le microbiote intestinal (adapté de <i>Horai et al.</i>)	98
Figure 18 : Dégénérescence maculaire liée à l’âge	109
Figure 19 : Différences retrouvées au niveau du microbiote intestinal entre les patients atteints de DMLA et les témoins sains (d’après <i>Zinkernagel et al.</i>).....	114
Figure 20 : Représentation de l'abondance relative du microbiote intestinal des souris nourries avec un régime pauvre ou riche en graisses, et l’influence de la néomycine (d’après <i>Andriessen et al.</i>).....	115
Figure 21 : La dysbiose induite par un régime riche en graisses augmenterait la perméabilité intestinale, l'endotoxémie métabolique et l'inflammation locale et systémique et contribuerait à l'exacerbation de la néovascularisation choroïdienne (adapté de <i>Andriessen et al.</i>).	116
Figure 22 : Dysbiose intestinale et DMLA (adapté de <i>Lin et al.</i>)	118
Figure 23 : Hypothèses des liens entre le microbiote intestinal et la rétinopathie diabétique	128

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Familles, cellules productrices et activités des cytokines	14
Tableau 2 : Les récepteurs Toll-like (TLR) et leurs ligands	15
Tableau 3 : Les acteurs de l'immunité adaptative à médiation cellulaire	18
Tableau 4 : Bactéries productrices de dopamine et de noradrénaline	31
Tableau 5 : Bactéries productrices de sérotonine	32
Tableau 6 : Bactéries productrices de GABA	33
Tableau 7 : Mécanismes qui entrent en jeu dans le privilège immunitaire de l'œil.....	58
Tableau 8 : Altération du microbiote intestinal et pathologies oculaires	62
Tableau 9 : Présentation des résultats de l'étude <i>Filipelli et al.</i>	74
Tableau 10 : Résumé des études cliniques réalisées par <i>Chisari et al.</i>	81
Tableau 11 : Principales étiologies des uvéites non infectieuses chez l'adulte en Europe occidentale.....	93

I) INTRODUCTION

Le microbiote se définit comme un écosystème qui comprend l'ensemble des êtres unicellulaires hébergés dans le tube digestif, principalement des bactéries mais aussi des virus, des champignons, des parasites et des archées.

Le tube digestif contient environ 10^{14} microorganismes. Ces microorganismes sont répartis en 160 espèces bactériennes, pour un individu donné. Des milliers d'espèces ont été identifiées dans différentes cohortes humaines (1).

Le microbiote intestinal est propre à chaque individu et est stable dans le temps.

1) ORIGINE DU MICROBIOTE INTESTINAL

La colonisation de l'intestin humain par des microorganismes commence dès la naissance. Lors de l'accouchement, les nourrissons sont exposés à une population microbienne diverse. L'accouchement par voie basse favorise la colonisation par des microorganismes maternels d'origine vaginale et fécale tels que *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Prevotella* et *Enterobacter*. Le nombre de *Bifidobacterium* et de *Bacteroides* colonisant l'intestin du nourrisson est moindre lors d'un accouchement par césarienne par rapport à des nourrissons nés par voie basse (2).

Au cours de la première année de vie, suite à la première colonisation, la composition du microbiote intestinal est relativement simple mais très variable d'un individu à l'autre (3). Entre 2 et 4 ans, le microbiote intestinal se stabilise sur le plan fonctionnel et commence à ressembler à celui d'un jeune adulte.

Une fois en place, la composition du microbiote intestinal est stable dans le temps en ce qui concerne les grands groupes bactériens et les espèces dominantes. Pour les populations sous-dominantes (minoritaires), des changements apparaissent au cours du temps. Des facteurs environnementaux peuvent induire des changements majeurs au sein du microbiote intestinal, notamment la prise d'antibiotiques par voie orale, les modifications du régime alimentaire ou bien les infections intestinales (4).

2) DIVERSITÉ DU MICROBIOTE INTESTINAL

La diversité alpha (ou richesse spécifique), est une mesure de la biodiversité de tout ou partie d'un écosystème. Elle désigne le nombre d'espèces présentes dans un milieu donné.

La diversité bêta est une mesure de la biodiversité qui consiste à comparer la diversité des espèces entre écosystèmes ou le long de gradients environnementaux. Cela suppose de comparer le nombre de taxons qui sont uniques à chacun des écosystèmes. C'est le taux de variation en composition d'espèces dans l'ensemble des habitats ou parmi des communautés. C'est une mesure quantitative de la diversité des communautés des environnements changeants.

En résumé, les mesures de diversité alpha sont considérées comme une statistique récapitulative d'une seule population (diversité intra-échantillon), tandis que les mesures de diversité bêta sont des estimations de similitude ou de dissemblance entre des populations (diversité inter-échantillons).

Une grande partie de cette diversité reste inexpliquée, bien que le régime alimentaire, l'environnement, la génétique de l'hôte et l'exposition microbienne précoce soient tous impliqués (5).

3) COMPOSITION DU MICROBIOTE INTESTINAL

Le microbiote intestinal se définit par deux phylums bactériens majoritaires : les Firmicutes et les Bacteroidetes, qui constituent environ 90 % de la population totale (60–75 % et 30–40 % respectivement). Les autres phylums bactériens présents dans l'intestin humain sont les Actinobacteria, les Pseudomonadota, les Verrucomicrobia, les Fusobacteria, les Cyanobacteria et les Spirochaetes.

Le phylum des Firmicutes se compose majoritairement de bactéries appartenant à la classe des Bacilli qui inclut l'ordre des Lactobacillales lui-même incluant le genre *Lactobacillus* et les espèces *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus* qui sont utilisés comme probiotiques. Le phylum des Firmicutes se compose également de la classe des Clostridia qui inclut par exemple le genre *Ruminococcus* et le genre *Faecalibacterium* (incluant l'espèce *Faecalibacterium prausnitzii*).

Le phylum des Bacteroidetes se compose de plusieurs espèces de *Bacteroides*, dont *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides ovatus*, et *Bacteroides caccae*.

Le phylum des Actinobacteria inclut le genre *Bifidobacterium* dont l'espèce la plus représentative est *Bifidobacterium bifidum*, qui prédomine dans l'intestin du nouveau-né. De nombreuses espèces sont utilisées comme probiotiques, plus particulièrement *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium lactis* et *Bifidobacterium longum* (6).

Le phylum des Verrucomicrobia inclut le genre *Akkermansia*, et l'espèce *Akkermansia muciniphila*. Le phylum des Pseudomonadota inclut la famille des Entérobactéries et le genre *Escherichia*.

II) HISTOLOGIE DE LA PAROI DIGESTIVE

La muqueuse gastro-intestinale constitue une barrière où des millions de microorganismes et d'antigènes environnementaux entrent en contact étroit avec le système immunitaire de l'hôte (7).

La muqueuse gastro-intestinale agit comme une barrière semi-perméable qui permet l'absorption des nutriments et la détection immunitaire. La muqueuse gastro-intestinale limite le transport d'antigènes et de microorganismes potentiellement nocifs. Cette action est obtenue grâce à l'interaction entre les composants structurels et les interactions moléculaires au niveau de la muqueuse intestinale, qui agissent de manière dynamique pour maintenir l'intégrité intestinale et l'homéostasie immunitaire.

1) STRUCTURE HISTOLOGIQUE DE LA PAROI DIGESTIVE

En partant de la lumière du tube digestif, la paroi digestive se divise en plusieurs parties :

- la muqueuse constituée de l'épithélium, du chorion (ou lamina propria) et de la musculaire muqueuse. L'épithélium est constitué de cellules juxtaposées et jointives. À l'interface entre l'épithélium et le chorion se trouve la membrane basale. Le chorion correspond au tissu conjonctif lâche contenant des lymphocytes et des plasmocytes. La musculaire muqueuse est constituée des cellules musculaires lisses ;
- la sous-muqueuse, tissu conjonctif contenant des vaisseaux sanguins et lymphatiques (follicules lymphoïdes et cellules lymphoïdes dispersées). On y retrouve le plexus nerveux de Meissner ;
- la musculuse, constituée de différentes couches de cellules musculaires lisses. Entre les deux couches de la musculuse se trouve le plexus nerveux myentérique d'Auerbach et les cellules de Cajal qui contrôlent le rythme du péristaltisme ;
- l'adventice, tissu conjonctif souvent riche en adipocytes (8).

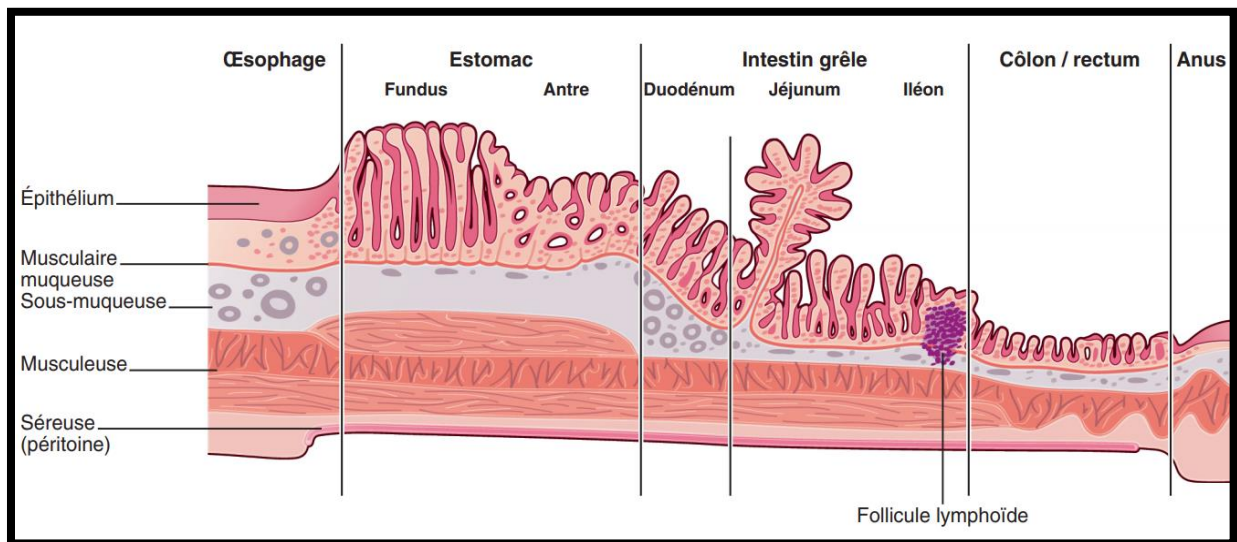


Figure 1 : Histologie de la paroi digestive (Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive - Illustration de Carole Fumat)

2) ÉPITHÉLIUM INTESTINAL

L'épithélium intestinal a pour rôle la digestion et l'absorption des nutriments ainsi que la défense contre les agressions de l'environnement. Des hormones sont sécrétées par des cellules spécialisées dites « neuroendocrines » présentes dans l'épithélium tapissant l'estomac et l'intestin.

L'épithélium intestinal est une barrière physique et chimique :

- La barrière physique se compose de jonctions serrées entre les cellules épithéliales (villosités), empêchant la diffusion de molécules et de pathogènes, et de la couche de mucus synthétisée par les cellules caliciformes.
- La barrière chimique se compose de molécules antimicrobiennes synthétisées par les cellules épithéliales qui détruisent ou inhibent la croissance des microorganismes pathogènes.

3) CELLULES DE PANETH

Les cellules de Paneth sont des cellules exocrines qui ont une importance majeure car elles sécrètent des substances antimicrobiennes dans la lumière intestinale.

Les cellules de Paneth sont situées dans les cryptes de l'épithélium intestinal. Les cellules de Paneth se distinguent facilement par leurs granules acidophiles proéminents qui contiennent de nombreuses protéines et peptides antimicrobiens. Ils comprennent les α -défensines, le lysozyme, la phospholipase sécrétoire A2, le facteur de nécrose tumoral (TNF), les immunoglobulines A (IgA) et les lipokines (9). Ils sont sécrétés pour moduler le microbiote intestinal et médier la réponse inflammatoire. Les cellules de Paneth contribuent donc à la défense de la barrière muqueuse intestinale (10).

4) CELLULES CALICIFORMES

Les cellules caliciformes représentent 4 à 16% des cellules épithéliales de l'intestin. Le nombre de ces cellules est croissant, de l'intestin proximal jusqu'au côlon. La morphologie des cellules caliciformes est façonnée par les granules de mucine situés sous la membrane apicale. Les cellules caliciformes synthétisent les mucines sécrétoires et les mucines liées à la membrane épithéliale qui composent le mucus intestinal. Les mucines sont des glycoprotéines hautement glycosylées, avec des structures protéiques riches en sérine et thréonine, qui sont liées à des chaînes latérales oligosaccharidiques. La couche de mucus intestinal forme un réseau compact, visqueux et perméable, qui fournit la première ligne de défense de l'intestin (11).

5) CELLULES ENTÉRO-ENDOCRINES

Les cellules entéro-endocrines intestinales constituent 1% de l'épithélium intestinal et sont présentes le long du tractus intestinal. Les cellules entéro-endocrines sont responsables de la sécrétion de différents neuromédiateurs digestifs. Ces cellules sont proches des terminaisons vagales, qui sont la cible de ces neuromédiateurs.

Les neuromédiateurs sont libérés à la suite de la détection d'un type de macronutriment dans la lumière intestinale. Il est possible de citer la cholécystokinine (CCK), le peptide insulino-trope dépendant du glucose (GIP), la sécrétine et la sérotonine.

La CCK est un polypeptide qui active la sécrétion pancréatique du trypsinogène, du chymotrypsinogène, de l'amylase et de la lipase. Ces enzymes permettent de catalyser la dégradation des protéines, des glucides et des lipides. La sécrétion de la CCK est stimulée par les peptides et les acides gras du bol alimentaire. La CCK potentialise l'action de la sécrétine. La CCK agit en tant que médiateur de la satiété (effet anorexigène) via les récepteurs de la CCK présents à travers le système nerveux central (12).

Le peptide insulino-trope dépendant du glucose (GIP) est un peptide de 42 acides aminés sécrété au niveau du duodénum en période post-prandiale en présence de glucose et de lipides. Il ralentit la vidange gastrique, stimule la sécrétion d'insuline au niveau du pancréas et inhibe la synthèse du glucagon (13).

La sécrétine est une hormone peptidique de 27 acides aminés qui est produite au niveau du duodénum après stimulation par le pH acide de la lumière intestinale. Elle freine la sécrétion d'acide chlorhydrique et active la sécrétion des bicarbonates pancréatiques (14,15).

Au-delà de leurs rôles, les cellules entéro-endocrines détectent les microorganismes pathogènes via l'expression des récepteurs *Toll-like* (TLR). Elles détectent également les microorganismes du microbiote intestinal de l'hôte via l'expression de récepteurs spécifiques pour les métabolites produits par les bactéries commensales. Les TLR reconnaissent les motifs moléculaires « conservés » des microorganismes commensaux, afin de maintenir la tolérance immunitaire et d'induire une réponse inflammatoire contre les agents pathogènes (16).

Les médiateurs sécrétés par les cellules entéro-endocrines influencent indirectement les réponses immunitaires via l'activation des nerfs vagues afférents. En réponse à la présence d'agents pathogènes et de métabolites microbiens, les cellules entéro-endocrines sécrètent des hormones peptidiques et des cytokines dans le milieu (17).

6) TISSU LYMPHOÏDE ASSOCIÉ AU TUBE DIGESTIF

L'intestin dispose de tissus lymphoïdes connus sous le nom de tissus lymphoïdes associés à l'intestin (*gut-associated lymphoid tissues* ou GALT). Ces tissus font partie de la famille des tissus lymphoïdes associés à une muqueuse (*mucosa-associated lymphoid tissues* ou MALT) qui comprend notamment :

- le tissu lymphoïde associé à la conjonctive (*conjunctival-associated lymphoid tissue* : CALT)
- le tissu lymphoïde associé à la muqueuse nasale (*nasal-associated lymphoid tissue* : NALT)
- le tissu lymphoïde associé aux bronches (*bronchus-associated lymphoid tissue* : BALT)

Le tissu lymphoïde associé à l'intestin comprend les plaques de Peyer, les ganglions lymphatiques mésentériques, les follicules lymphoïdes isolés et les lymphocytes intra-épithéliaux diffus (18).

Les tissus lymphoïdes associés à l'intestin permettent de détecter et de protéger l'hôte contre des agents exogènes comme les bactéries et les antigènes alimentaires. Ces tissus sont des sites où les lymphocytes B prolifèrent, sont activés et se différencient en plasmocytes afin de produire des immunoglobulines A (IgA) spécifiques, procurant une protection en réponse aux antigènes du non-soi (19).

Les différentes cellules formant le tissu lymphoïde associé à la muqueuse intestinale sont présentées ci-après.

Les plaques de Peyer sont des organes lymphoïdes bien délimités et formés d'agrégats de follicules lymphoïdes primaires et secondaires se trouvant dans le chorion de la muqueuse de la partie terminale de l'iléon. Ces follicules comprennent un centre germinatif, composé principalement de lymphocytes B, entouré par des lymphocytes T, et des cellules présentatrices de l'antigène (CPA) comme les cellules dendritiques et les macrophages. Le follicule est délimité par un dôme de cellules épithéliales, entre lesquelles sont enchâssées des cellules M.

Les cellules M appartiennent aux plaques de Peyer. Elles présentent des microvésicules et ont une forme particulière permettant un contact étroit avec les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes au niveau de leurs membranes basales. Ces cellules informatives sont adhésives et captent de manière sélective les microparticules antigéniques,

qui parviennent à leur contact. Elles permettent l'échantillonnage des antigènes intestinaux et la détection des microorganismes par les CPA. Après stimulation antigénique, les lymphocytes B se différencient en plasmocytes producteurs d'immunoglobulines spécifiques (19).

Les ganglions lymphatiques mésentériques sont des structures lymphoïdes organisées, regroupées aux jonctions des vaisseaux lymphatiques et qui contiennent des lymphocytes, des macrophages et des cellules dendritiques. La lymphe de l'épithélium et de la lamina propria apportent les antigènes intestinaux vers les ganglions mésentériques. Le cortex se compose de lymphocytes B disposés en follicules lymphoïdes. Le paracortex se compose de lymphocytes T et de cellules dendritiques. Lorsqu'un antigène est apporté par la lymphe dans les ganglions, il est capté par les cellules dendritiques et présenté aux lymphocytes T pour induire leur différenciation.

Les tissus lymphoïdes diffus sont des groupes de cellules lymphoïdes peu organisés et présents dans la lamina propria. À la différence des ganglions lymphatiques mésentériques et des plaques de Peyer, ces structures ne se développent qu'après la naissance, lorsque l'intestin est colonisé par les bactéries (20). Les follicules lymphoïdes isolés jouent un rôle similaire à celui des plaques de Peyer mais ne contiennent qu'un seul follicule de lymphocytes B ainsi qu'un faible nombre de lymphocytes T et de cellules dendritiques.

Les lymphocytes intra-épithéliaux sont des cellules lymphoïdes enchâssées entre les cellules épithéliales et dispersées dans différentes régions du tractus gastro-intestinal. Ce tissu est principalement composé de lymphocytes T impliqués dans le maintien de l'homéostasie intestinale (21).

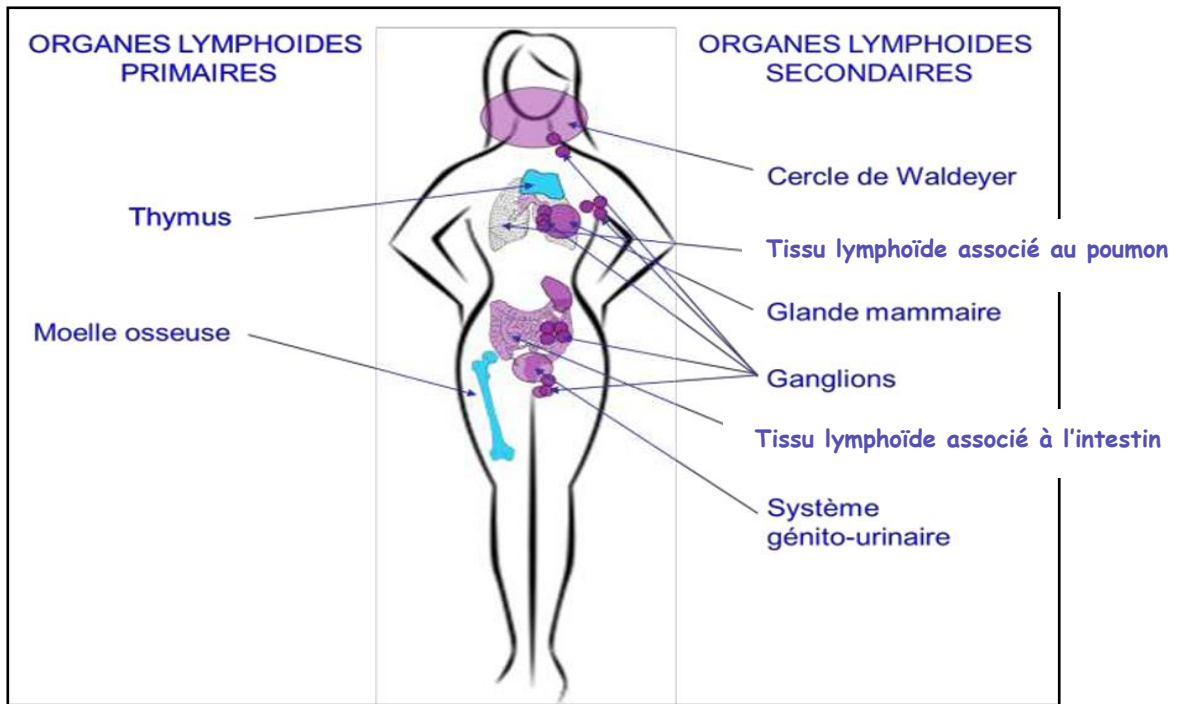


Figure 2 : Organes lymphoïdes primaires et secondaires

III) RÉPARTITION DU MICROBIOTE DANS LE TUBE DIGESTIF

Le nombre et la diversité des microorganismes rencontrés augmentent sur toute la longueur du tractus gastro-intestinal.

1) MICROBIOTE DE L'ESTOMAC

Le nombre de microorganismes dans l'estomac varie entre 10^1 – 10^3 UFC / g. Les phylums majeurs présents dans l'estomac sont classés en proportion décroissante ci-après : Actinobacteria, Firmicutes, Fusobacteria et Pseudomonadota. Au niveau du genre, l'estomac humain sain est dominé par *Lactobacillus*, *Streptococcus* et *Prevotella* (8,22).

2) MICROBIOTE DE L'INTESTIN GRÊLE

Le nombre de microorganismes dans l'intestin grêle varie entre 10^3 – 10^8 UFC / g. Les phylums majeurs mis en évidence dans l'intestin grêle humain sont classés en proportion décroissante ci-après : Firmicutes, Bacteriodetes, Actinobacteria, Pseudomonadota et Fusobacteria. Au niveau du genre, l'intestin grêle humain est dominé par *Lactobacillus*, *Streptococcus* et *Enterobacteriaceae* (8).

3) MICROBIOTE DU CÔLON

Le nombre de microorganismes du côlon varie entre 10^9 – 10^{12} UFC / g. Les phylums majeurs détectés dans le côlon humain sont classés en proportion décroissante ci-après: Firmicutes et Bacteriodetes. Au niveau du genre, le côlon humain est dominé par *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus* et *Bifidobacterium* (8).

IV) SYSTÈME IMMUNITAIRE INTESTINAL

Le système immunitaire muqueux est situé aux interfaces de l'organisme avec l'environnement. Il est le contact de première ligne avec les agents infectieux et les antigènes. Le système immunitaire intestinal se différencie en deux composantes : l'immunité innée et l'immunité adaptative.

1) IMMUNITÉ INNÉE

L'immunité innée correspond à une réponse constitutive d'action immédiate, non spécifique de l'agent pathogène donc non adaptative. Elle repose sur une distinction globale du soi et du non-soi. L'immunité innée fournit une réponse immédiatement recrutée en attendant que l'immunité adaptative devienne opérationnelle. Elle repose sur des mécanismes humoraux (complément, cytokines, protéines de la phase aiguë de l'inflammation...) et cellulaires (cellules à fonction phagocytaire ou lytique, telles que les polynucléaires, les cellules NK pour « *Natural Killer* » et les macrophages). L'activation de l'immunité innée constitue la réponse inflammatoire.

A) BARRIÈRES PHYSIQUES

La couche de mucus et les jonctions serrées sont les premières lignes de défense de l'intestin. La couche de mucus recouvre l'épithélium intestinal et forme un réseau compact visqueux et perméable. La couche de mucus forme la première ligne de défense contre les antigènes alimentaires, l'attachement et l'invasion microbienne, mais permet le transport de nutriments. L'épaisseur de la couche de mucus et son renouvellement rapide participent au maintien physique de la barrière (23) (24).

Les jonctions serrées sont composées de plusieurs protéines transmembranaires et cytosoliques, dont l'occludine, la claudine, la zonula occludens, la tricelluline, la cinguline et les molécules d'adhésions jonctionnelles, qui interagissent les unes avec les autres, ainsi qu'avec le cytosquelette, et forment une architecture complexe qui empêche la diffusion de molécules et

de pathogènes (45). Les jonctions serrées limitent la perméabilité paracellulaire et forment une entité dynamique qui module l'intégrité de la barrière intestinale.

B) CYTOKINES PRO-INFLAMMATOIRES

Les cytokines sont de petites protéines sécrétées par les cellules en réponse à divers stimuli. Elles sont impliquées à la fois dans les réactions immunitaires et inflammatoires. Lors de la réponse immunitaire, elles assurent la communication entre les cellules immunes et l'orientation de la réponse en fonction de la nature du signal détecté. Les cytokines participent à la régulation de la réponse inflammatoire, par exemple via le recrutement et l'activation de macrophages et de cellules dendritiques. Elles permettent le contrôle direct de la réplication virale par la production d'interférons. Enfin, les cytokines modulent les capacités fonctionnelles de nombreux types cellulaires et jouent un rôle essentiel au cours du développement de la réponse immune en contrôlant l'activation, la prolifération, la différenciation et l'apoptose des lymphocytes. Les cytokines participent au contrôle du profil de réponse adaptative (orientation des lymphocytes vers les profils Th1/Th2/Treg) et à l'activation des lymphocytes (25).

Le TNF- α est une cytokine produite par les macrophages, les cellules dendritiques résidentes et les mastocytes. Le TNF- α stimule l'expression de molécules d'adhérence et la production de chimiokines permettant le recrutement des polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, monocytes ou des cellules NK vers le site inflammatoire (26).

L'interleukine 6 (IL-6) est produite par les macrophages et les cellules dendritiques ainsi que par les cellules endothéliales en cas d'inflammation. Elle entraîne localement l'activation des phagocytes et la modification de l'endothélium favorisant la perméabilité vasculaire. Elle favorise le recrutement de monocytes sanguins vers les tissus lors de la phase aiguë de l'inflammation (26).

Les interférons (IFN- α , IFN- β ou IFN- γ) induisent la production de l'IL-12 qui va activer les cellules NK à partir de la circulation périphérique, entraînant une amplification de la réponse immunitaire antibactérienne.

Tableau 1 : Familles, cellules productrices et activités des cytokines

Famille	Cytokines	Cellules productrices	Activités
Interférons	IFN γ	Cellules T et NK	Activation des macrophages, expression augmentée des molécules du CMH, commutation de classe des Ig, suppression des cellules Th2
	IFN α et IFN β (IFN de type I)	Leucocytes, fibroblastes	Activité antivirale, augmentation de l'expression du CMH de classe I
Famille du TNF	TNF α	Macrophages, cellules NK et T	Inflammation locale, activation endothéliale
	TNF β	Cellules T et B	Destruction tissulaire, activation des Th17, activation endothéliale
	CD40L (ligand de CD40)	Cellules T, mastocytes	Activation des cellules B, commutation de classe
	FasL (ligand de Fas)	Cellules T	Apoptose (lyse de contact non sécrétoire)
Hématopoïétines	IL-1	Macrophages, cellules épithéliales	Fièvre, activation des macrophages, induction de la production de cytokines par différents types cellulaires
	IL-2	Cellules T	Prolifération et différenciation des cellules T, activation des lymphocytes T cytotoxiques
	IL-4	Cellules T, mastocytes	Activation des cellules B, sélection isotypique IgE, IgG1, suppression des cellules Th1, induction de la différenciation des cellules T CD4 ⁺ en cellules de type Th2
	IL-6	Macrophages, cellules endothéliales, cellules T	Production de protéines de l'inflammation, fièvre, croissance et différenciation des cellules T (Th17), stimulation de la croissance des plasmocytes
	IL-10	Cellules T régulatrices Tr1	Immunorégulation, inhibition de la synthèse de cytokines, suppression de clones T autoréactifs
	IL-12	Cellules présentatrices d'antigènes, cellules dendritiques et macrophages	Induction de la différenciation des cellules T CD4 ⁺ en cellules de type Th1, activation des cellules NK
	IL-17	Cellules T CD4 ⁺	Recrutement des granulocytes, amplification de la réaction inflammatoire locale, destruction tissulaire
	IL-21	Lymphocytes Th folliculaires	Activation des cellules B
	IL-23	Monocytes, cellules dendritiques et macrophages	Induction de la différenciation des cellules T CD4 ⁺ en cellules de type Th17
	TGF β	Cellules T régulatrices Tr1	Immunorégulation, réduction de la production de cytokines inflammatoires, suppression de clones T autoréactifs

C) PEPTIDES ANTIMICROBIENS

Les peptides antimicrobiens participent à l'immunité innée. Ils sont libérés par les cellules de Paneth et par les polynucléaires neutrophiles.

Le lysozyme est une protéine globulaire possédant une activité bactériolytique (27). Les lysozymes ont la capacité d'hydrolyser les polymères de la paroi cellulaire des bactéries (notamment Gram-positives), de la paroi cellulaire des champignons et des levures (28).

La phospholipase A2 appartient à une famille d'enzymes qui possède une activité bactéricide directe contre des bactéries Gram-positives comme *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Listeria monocytogenes* et *Bacillus anthracis* grâce à l'hydrolyse des membranes phospholipidiques. La phospholipase A2 exerce également un effet bactéricide sur les bactéries Gram-négatives, qui nécessite la présence de cofacteurs (29).

Les α -défensines et cathélicidines sont des peptides qui exercent des activités antimicrobiennes à large spectre par perméabilisation membranaire (30). L'activité antimicrobienne porte sur les

bactéries Gram-positives et Gram-négatives, les champignons, les virus et les protozoaires. Elles sécrètent également de l'oxyde nitrique (NO) qui est toxique pour les bactéries extracellulaires (31).

Les REG3- α sont des peptides de la superfamille des lectines de type C qui sont sécrétés dans la lumière intestinale et exercent des activités antimicrobiennes sur les bactéries Gram-positives par perméabilisation membranaire (32).

D) RÉCEPTEURS DE L'IMMUNITÉ INNÉE

Les récepteurs des cellules de l'immunité innée sont capables de reconnaître les motifs associés aux pathogènes (*pathogen associated molecular pattern* ou PAMP). Il s'agit de motifs moléculaires spécifiques appartenant à une classe de microorganisme. Par exemple, le lipopolysaccharide (LPS), l'ARN double brin et la flagelline sont respectivement les signatures moléculaires des bactéries à Gram-négatives, des virus à ARN et des bactéries flagellées. Les TLR sont les récepteurs les mieux caractérisés (33) (34). Les TLR sont exprimés dans les CPA et dans les cellules épithéliales. Les TLR sont activés par des motifs bactériens spécifiques aboutissant à la production de cytokines (35).

Tableau 2 : Les récepteurs Toll-like (TLR) et leurs ligands

TLR	Cellules	Ligands	
		Motifs reconnus	Agents
TLR1	Monocytes/macrophages, sous-populations de cellules dendritiques, lymphocytes	Lipopeptides tri-acétylés	Bactéries
TLR2	Monocytes/macrophages, sous-populations de cellules dendritiques, mastocytes	Divers glycolipides, diverses lipoprotéines, peptidoglycanes, HSP70, ADN viral double brin	Bactéries à gram positif, cellules de l'hôte, agents fongiques, virus
TLR3	Cellules dendritiques, lymphocytes B		Virus
TLR4	Monocytes/macrophages, sous-populations de cellules dendritiques, mastocytes, épithélium intestinal	Lipopolysaccharides Diverses HSP, autres molécules (hôte)	Bactéries à gram négatif Bactéries et cellules de l'hôte
TLR5	Monocytes/macrophages, sous-populations de cellules dendritiques, épithélium intestinal	Flagelline	Bactéries
TLR6	Monocytes/macrophages, sous-populations de cellules dendritiques, mastocytes	Diverses lipoprotéines	Mycoplasme
TLR7	Monocytes/macrophages, sous-populations de cellules dendritiques, lymphocytes B	ARN viral simple brin Imidazoquinoline, loxoribine, broprimine	Virus Composés synthétiques
TLR8	Monocytes/macrophages, sous-populations de cellules dendritiques, mastocytes	ARN simple brin	Virus Autre ?
TLR9	Monocytes/macrophages, sous-populations de cellules dendritiques, lymphocytes B	Motifs CpG méthylés de l'ADN	Bactéries

E) CELLULES DE L'IMMUNITÉ INNÉE

Les cellules de Paneth libèrent de nombreuses protéines et peptides antimicrobiens sécrétés pour médier la réponse inflammatoire notamment : les α -défensines, le lysozyme, la phospholipase sécrétoire A2, le TNF, les immunoglobulines A et les lipokines (9). Elles sont situées dans les cryptes de l'épithélium intestinal.

Les CPA (cellules dendritiques et macrophages) sont présentes dans la lamina propria. Ces cellules ont un rôle d'intermédiaire entre l'immunité innée et l'immunité adaptative (36). Les cellules dendritiques intestinales résidentes sont des cellules sentinelles présentes dans les tissus périphériques. Les cellules dendritiques permettent l'échantillonnage des antigènes de la lumière intestinale via des dendrites. Les macrophages sont présents dans le chorion (lamina propria), couche de tissu conjonctif sous-jacente à l'épithélium, ainsi que dans les couches plus profondes de la paroi intestinale, telles que la sous-muqueuse et la musculuse. L'activation des récepteurs présents à la surface du macrophage permet l'élimination des microorganismes par phagocytose ou par destruction via la production de formes réactives de l'oxygène ou de peptides antimicrobiens. L'activation des récepteurs permet également le recrutement rapide de nouveaux effecteurs cellulaires comme les polynucléaires neutrophiles et les monocytes grâce à la production de facteurs chimiotactiques (prostaglandines, leucotriènes, facteur d'activation plaquettaire et chimiokines) qui attirent les cellules, et de cytokines pro-inflammatoires qui favorisent l'activation endothéliale et le passage trans-endothélial des leucocytes (transcytose).

Les cellules NK sont dispersées dans l'épithélium intestinal. Elles entrent en contact avec les nombreux antigènes issus des microorganismes commensaux ou pathogènes. Elles possèdent une activité cytotoxique contre des cibles infectées par des pathogènes intracellulaires ou des virus. Les mécanismes de cytotoxicité comprennent la lyse sécrétoire via la libération de perforines et de granzymes, ainsi que la lyse de contact (38). Dans l'intestin, les cellules NK interagissent avec les cellules épithéliales, les fibroblastes, les macrophages, les cellules dendritiques et les lymphocytes T, et contribuent ainsi au maintien de l'homéostasie immunitaire et au développement de réponses immunitaires efficaces.

Les polynucléaires neutrophiles quittent le flux sanguin en franchissant la barrière endothéliale, puis cheminent au niveau de la matrice extracellulaire afin de migrer à travers l'épithélium. Une fois recrutés au niveau de l'intestin, les polynucléaires neutrophiles sont activés *in situ* et contribuent à l'élimination des microorganismes soit par phagocytose soit en produisant des

facteurs cytotoxiques solubles. De plus, les neutrophiles synthétisent des chimiokines et des cytokines pro-inflammatoires, amplifiant ainsi le recrutement cellulaire local (37).

2) IMMUNITÉ ADAPTATIVE

La réponse immunitaire adaptative est une réponse plus spécifique au pathogène et plus puissante. Cette réponse se divise en immunité adaptative à médiation cellulaire et une immunité adaptative à médiation humorale. Les plaques de Peyer et les tissus lymphoïdes isolés sont les principaux sites inducteurs de l'immunité adaptative intestinale. Les cellules épithéliales qui les composent sont appelées les cellules M. Ces cellules M permettent un contact étroit avec les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes au niveau de leurs membranes basales.

A) IMMUNITÉ ADAPTATIVE À MÉDIATION CELLULAIRE

Les acteurs principaux de l'immunité adaptative à médiation cellulaire sont les lymphocytes T. Lors d'un contact avec un agent pathogène, les cellules dendritiques présentent les antigènes aux lymphocytes T (sous la forme de peptides associés aux complexes majeurs d'histocompatibilité de type I ou de type II). Cette étape se déroule dans les organes lymphoïdes secondaires comme les plaques de Peyer au niveau de l'intestin.

Les lymphocytes T CD4 (aussi appelés lymphocytes auxiliaires ou lymphocytes Th *helper*) sécrètent des cytokines qui participent à l'activation de la réponse adaptative tandis que les lymphocytes T CD8 acquièrent la capacité à reconnaître spécifiquement les cellules infectées afin de les détruire par lyse. Les lymphocytes T CD4 jouent un rôle central dans le déclenchement et le maintien de la réponse adaptative. La réponse adaptative à médiation cellulaire s'exerce suite à une infection par un virus ou un microorganisme intracellulaire. Les acteurs de l'immunité adaptative à médiation cellulaire sont décrits dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Les acteurs de l'immunité adaptative à médiation cellulaire

Cellules dendritiques activées	Présentation des peptides antigéniques aux lymphocytes T naïfs dans les organes lymphoïdes périphériques (ganglions, rate), producteurs d'IL-12
Lymphocytes T CD4 ⁺ auxiliaires (<i>helpers</i>)	Lymphocytes Th1 : coopérations cellulaires et activation des lymphocytes CD8 ⁺ , des macrophages, production de cytokines (IL-2, IFN γ) et commutation de classe des Ig
	Lymphocytes Th2 : coopérations cellulaires et activation des lymphocytes B, production de cytokines (IL-4, IL-5, IL-6, IL-13) et commutation de classe des Ig
	Lymphocytes Th17 : production d'IL-17, amplification de la réaction inflammatoire aiguë locale, chimiotactisme pour polynucléaires neutrophiles au site d'infection
	Lymphocytes Th folliculaires : activation thymodépendante des lymphocytes B dans les follicules B des organes lymphoïdes
Lymphocytes T cytotoxiques	Lymphocytes T CD8 ⁺ cytotoxiques : cellule cible spécifique (restriction par TCR-peptide-CMH classe I) et lyse sécrétoire (granzymes, perforines)
	Lymphocytes T CD4 ⁺ cytotoxiques : cellule cible spécifique (restriction par TCR-peptide-CMH classe II) et lyse non sécrétoire (Fas-FasL et TNF α -TNFR1)
	Lymphocytes NKT CD4 ⁺ : reconnaissance par TCR restreint aux antigènes glycolipidiques présentés par un CMH de classe I non polymorphe (CD1), production cytokinique (IL-4, IFN γ) et immunomodulation Th1 <i>versus</i> Th2
Lymphocytes T régulateurs naturels	Lymphocytes T CD4 ⁺ CD25 ⁺ Foxp3 ⁺ : suppression contact-dépendante (anergie, délétion)
Lymphocytes T régulateurs induits	Lymphocytes Tr1 : suppression contact-dépendante, producteurs d'IL-10 à activité anti-inflammatoire
	Lymphocytes Th3 : suppression contact-dépendante, producteurs de TGF β à activité anti-inflammatoire

B) IMMUNITÉ ADAPTATIVE À MÉDIATION HUMORALE

La réponse immunitaire adaptative met en œuvre les anticorps produits par les lymphocytes B. Le rôle de la réponse immunitaire humorale est de permettre la destruction des microorganismes et de prévenir ainsi la dissémination des infections. Le lymphocyte B produit des anticorps spécifiques après activation et transformation en plasmocyte. Il existe cinq classes d'anticorps, IgG, IgA, IgM, IgD et IgE, qui diffèrent par leurs structures et leurs fonctions.

Les anticorps forment dans leur ensemble une famille de protéines plasmatiques nommées immunoglobulines. La molécule d'immunoglobuline se fixe spécifiquement sur des molécules de surface du pathogène qui a induit la réponse immunitaire. Ensuite, l'immunoglobuline

recrute des cellules ou des molécules capables de détruire le pathogène contre lequel elle est dirigée.

Les premiers anticorps produits lors de la réponse immunitaire à médiation humorale sont des IgM de faible affinité, avec une structure de grande taille, confinant ce type d'immunoglobulines au sang circulant.

Les anticorps de la classe des IgG sont de petite taille et diffusent aisément de la circulation vers les tissus afin de protéger le milieu extracellulaire. Les IgG jouent un rôle central dans la réponse immunitaire humorale avec une capacité à reconnaître et à se lier à de très nombreux antigènes ainsi qu'à leur capacité à interagir avec les molécules effectrices. Les IgG neutralisent les agents pathogènes et toxines en se liant à leurs principales protéines de surface, empêchant ainsi la pénétration dans les cellules et la réplication. Les IgG se lient et recouvrent la surface de l'agent pathogène et permettent la phagocytose par les macrophages et les polynucléaires neutrophiles. Les IgG sont également capables d'activer la cascade du complément (38).

Les IgA sécrétoires représentent le composant humoral prépondérant et caractéristique des tissus lymphoïdes associés à une muqueuse. Les principaux sites de synthèse et de sécrétion des IgA sont l'intestin, le poumon, le lait maternel, les larmes et la salive. Les IgA sécrétoires sont la combinaison d'IgA dimériques synthétisées par les plasmocytes de la lamina propria des muqueuses. L'association des dimères est réalisée lors d'un phénomène de transcytose permettant aux IgA dimériques présentes au pôle basolatéral des cellules épithéliales intestinales, d'être internalisées et libérées au pôle apical sous forme d'IgA sécrétoires complètes dans la lumière intestinale. Les IgA forment de larges complexes immuns qui tapissent la surface des muqueuses afin de capter les antigènes et empêcher leur entrée dans le tissu qu'elles protègent. Les IgA reconnaissent et éliminent les virus lors de leur passage dans les cellules épithéliales (25).

Les IgE sont des médiateurs des réactions allergiques de type I pouvant interagir à la fois avec l'antigène, avec les basophiles sanguins et les mastocytes tissulaires. Les IgE initient un processus qui entraîne la libération d'histamine et d'héparine, qui augmente la perméabilité vasculaire et favorise la contraction des muscles lisses. Les IgE jouent un rôle essentiel dans l'hypersensibilité de type I, qui se manifeste dans diverses pathologies allergiques, telles que les allergies alimentaires, l'asthme allergique, les sinusites, la rhinite allergique et dans certains cas de dermatite atopique et d'urticaire chronique (39). Les IgE sont présentes à la surface des

mastocytes situés sous la peau, les muqueuses et le long des vaisseaux du tissu conjonctif. Les IgE sont présentes à très faibles concentrations dans le sang.

C) ÉTAPES DE L'IMMUNITÉ ADAPTATIVE AU NIVEAU INTESTINAL

La première étape de l'immunité adaptative est la capture des antigènes de la lumière intestinale grâce aux plaques de Peyer et aux nodules lymphoïdes isolés, soit par les cellules dendritiques ou directement par les cellules épithéliales. Les lymphocytes naïfs T et B sont ainsi activés et sélectionnés. Les lymphocytes B prolifèrent et constituent le centre germinatif des nodules isolés ou des plaques de Peyer. Les ganglions mésentériques contribuent également à cette réponse immunitaire spécifique. Il s'en suit l'activation et l'expansion clonale de lymphocytes B, l'acquisition de l'isotype d'immunoglobuline et le début de la maturation cellulaire grâce à l'action des lymphocytes T auxiliaires.

Les lymphocytes activés migrent par voie lymphatique vers les ganglions mésentériques où se poursuit l'expansion clonale et où se produit la maturation cellulaire en plasmoblastes (apparition d'IgA intracytoplasmique). Les plasmoblastes à IgA se rendent par voie sanguine dans le chorion de la muqueuse intestinale et achèvent leur différenciation de plasmoblastes en plasmocytes. Ces plasmocytes sécrètent sur place les IgA sous forme de dimère. Les IgA sont sécrétées par les entérocytes par endocytose basolatérale puis exocytose apicale (40).

V) FONCTIONS DU MICROBIOTE INTESTINAL

Le microbiote intestinal exerce des fonctions bénéfiques pour l'hôte. Les principales fonctions du microbiote intestinal sont la protection de l'intestin contre la colonisation par les espèces pathogènes, le métabolisme des substrats, la synthèse de nutriments essentiels, le développement et la maturation du système immunitaire et la production de neurotransmetteurs.

1) PROTECTION

Le microbiote intestinal joue un rôle protecteur par la création d'une barrière de défense et par la compétition avec les espèces pathogènes.

A) BARRIÈRE DE DÉFENSE

Le microbiote intestinal interagit avec les mucines de la couche de mucus qui est la première barrière de défense de l'intestin. La dégradation et le renouvellement de la couche de mucus est possible grâce au péristaltisme et au clivage enzymatique par des enzymes microbiennes (41).

Le mucus intestinal représente un habitat sélectif naturel pour le microbiote intestinal, notamment pour des microorganismes particuliers appelés « microorganismes associés au mucus ». Les Firmicutes sont plus abondants dans la couche de mucus que les Bacteroidetes. La muqueuse est enrichie en bactéries des familles Lachnospiraceae et Ruminococcaceae, et des espèces *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum* et *Akkermansia muciniphila* (41).

Les mucines servent de nutriments pour les bactéries mucolytiques. Les bactéries mucolytiques sont capables de cataboliser les glycanes grâce à leurs enzymes glycosidases. Le microbiote intestinal permet la synthèse de polysaccharides, de glucosylcéramides, d'acides nucléiques et de protéines structurelles. Des acides gras à chaînes courtes (AGCC) sont libérés au cours du processus de fermentation. Les AGCC sont ensuite absorbés et utilisés par les colonocytes comme source d'énergie. *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bifidobacterium bifidum*, *Bacteroides fragilis*, *Ruminococcus gnavus* et *Ruminococcus torques* sont les principales bactéries catabolisant les mucines. La bactérie *Akkermansia muciniphila*

est aujourd'hui la mieux décrite. *Allobaculum* et *Erysipelotrichidae* ont la capacité d'induire une couche de mucus interne non pénétrable (42).

Le microbiote intestinal interagit avec les jonctions serrées de l'épithélium intestinal. Les AGCC sont essentiels au maintien de l'intégrité de la barrière intestinale. Le butyrate influence l'expression des protéines des jonctions serrées, notamment les protéines claudine-2, occludine, cinguline et zonula occludens. Le butyrate (AGCC) promeut le maintien des jonctions serrées via une régulation positive de la protéine claudine-1 et réduit ainsi la translocation bactérienne (43). Les AGCC sont produits par les bactéries des genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Roseburia* et *Prevotella*.

A l'inverse, les cytokines pro-inflammatoires comme l'IFN- γ et le TNF- α perturbent les protéines des jonctions serrées et augmentent la perméabilité membranaire (44). Ces cytokines pro-inflammatoires sont sécrétées en cas de déséquilibre du microbiote intestinal (dysbiose).

B) COMPÉTITION AVEC LES PATHOGÈNES

Le microbiote intestinal commensal est en compétition avec les bactéries pathogènes pour les nutriments et les sites d'attachement. La production de substances antimicrobiennes par les bactéries commensales, appelées les bactériocines, permettent de limiter la prolifération de bactéries pathogènes (45).

Les bactériocines sont un groupe de peptides antimicrobiens dirigés contre des bactéries Gram-positives et Gram-négatives. Ces peptides sont produits par diverses espèces bactériennes, en particulier les bactéries lactiques des genres *Pediococcus*, *Leuconostoke*, *Weissella*, *Lactococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Carnobacterium*, *Propionibacterium*, *Aerococcus*, *Tetragenococcus*, *Oenococcus* et *Bifidobacterium*. Les bactériocines sont divisées en trois grandes classes.

Les bactériocines de classe I (lantibiotiques, labyrinthopeptines et sanctibiotiques) sont de petits peptides modifiés après traduction. Les bactériocines de classe II (pédiocines) sont de petits peptides thermostables et non modifiés après traduction. Les bactériocines de classe III (lysostaphine, entérolysine A ou bactériolysines) sont des peptides plus volumineux (supérieurs à 10 kilodaltons) et sont thermolabiles (46).

Par exemple, la nisine est une bactériocine de classe I, produite par la bactérie lactique *Lactococcus lactis* et se caractérise par une activité antibactérienne à large spectre contre les bactéries Gram-positives (47).

2) MÉTABOLISME

Le microbiote intestinal joue un rôle indispensable dans le métabolisme des substrats, dans l'absorption des nutriments essentiels et permet de fournir de l'énergie aux colonocytes.

A) SYNTHÈSE DE MÉTABOLITES INDISPENSABLES

Le microbiote intestinal contribue à la synthèse et l'absorption de métabolites indispensables à l'hôte. La thiamine, le folate, la biotine, la riboflavine et l'acide pantothénique sont des vitamines hydrosolubles qui sont abondantes dans l'alimentation, mais qui sont également synthétisées par les bactéries intestinales (*Bacteroides*, *Bifidobacterium* et *Enterococcus*). La moitié des besoins quotidiens en vitamine K est fournie par le microbiote intestinal (48).

B) MÉTABOLISME DES GLUCIDES

Les glucides sont la principale source de carbone et d'énergie pour les microorganismes du côlon. Différents groupes de microorganismes du microbiote colique participent à la dégradation anaérobie des glucides fermentescibles (présents dans les céréales, les fruits et les légumes).

Le microbiote commensal forme une chaîne trophique conduisant à la transformation des polysides complexes en métabolites fermentaires. L'hydrolyse des polysides complexes en fragments de petites tailles (osides et oligosides) est assurée par des bactéries dites fibrolytiques (appartenant aux genres *Bacteroides* et *Bifidobacterium*) qui possèdent plusieurs types d'hydrolases (polysaccharidases et glycosidases) non synthétisées par les cellules eucaryotes humaines.

Les bactéries glycolytiques (des genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Propionibacterium*, *Eubacterium*, *Lactobacillus*, *Clostridium*, *Roseburia* et *Prevotella*) participent ensuite à la

deuxième phase en utilisant la glycolyse pour obtenir les produits finaux de la fermentation que sont les AGCC (acétate, propionate, butyrate).

Certaines espèces bactériennes produisent des métabolites intermédiaires (lactate, formate et succinate) qui sont transformés ensuite en produits finaux de la fermentation.

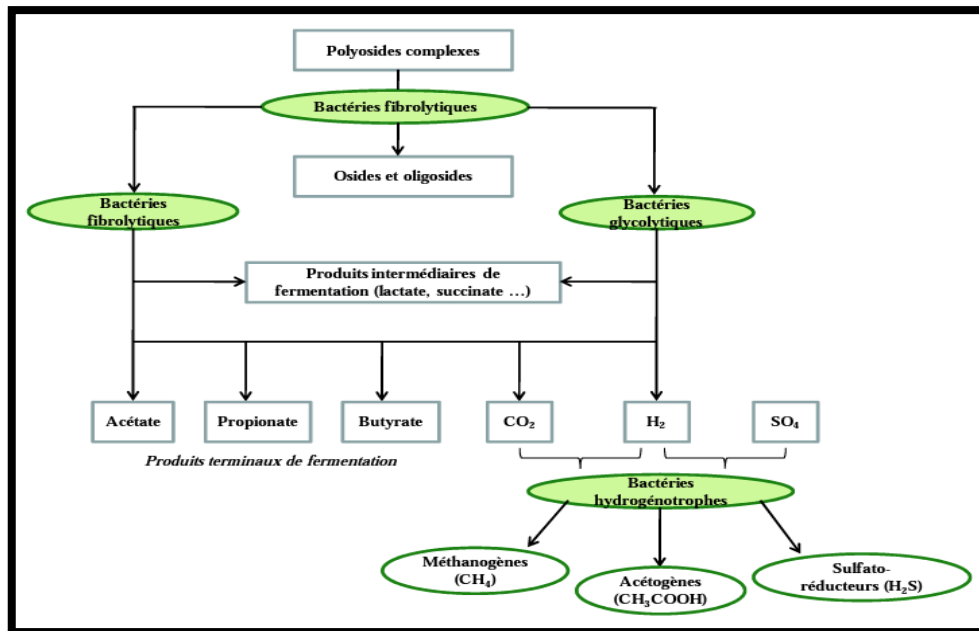


Figure 3 : Chaîne trophique de dégradation des glucides dans le côlon

La fermentation des glucides par le microbiote du côlon aboutit principalement à la formation d'AGCC et de gaz. Au niveau du côlon, l'acétate, le propionate et le butyrate représentent 85% à 95% des AGCC totaux. La quasi-totalité des AGCC produits dans le côlon sont absorbés au niveau de l'épithélium colique et sont métabolisés localement et à distance.

Au niveau local, les AGCC apportent de l'énergie, stimulent l'absorption colique de sodium, favorisent l'absorption du sodium et de l'eau, réduisent le pH du côlon, inhibent la croissance des bactéries pathogènes, stimulent la croissance et la prolifération des cellules épithéliales de l'intestin et du côlon. Les AGCC exercent des propriétés d'immunomodulatrices par la stimulation des lymphocytes T régulateurs dans la muqueuse intestinale (45).

Les AGCC passent dans la circulation et fournissent de l'énergie à l'ensemble de l'organisme. L'acétate est métabolisé par les cellules du foie (50% à 70%), par les muscles lisses et squelettiques et par le cerveau, représentant ainsi une source importante d'énergie. Le butyrate

est capable d'activer PPAR γ et d'entraîner de larges effets anti-inflammatoires dans de nombreux types de cellules (49).

C) MÉTABOLISME DES LIPIDES

Le microbiote intestinal participe au métabolisme et à l'absorption des lipides et des vitamines liposolubles. Les lipides qui rejoignent le côlon ont trois origines : le bol alimentaire, la desquamation des cellules épithéliales coliques et les lipides bactériens.

Les acides gras non absorbés dans l'intestin grêle sont métabolisés par le microbiote du côlon par des phénomènes d'hydrolyse, d'oxydation, de réduction et d'hydroxylation.

Le cholestérol colique est métabolisé en coprostanol par le microbiote intestinal, mais n'est pas absorbé et est donc éliminé dans les fèces.

Les acides biliaires sont des produits de transformation du cholestérol par le foie. Ils sont conjugués et sont réabsorbés dans l'iléon terminal puis retournent vers le foie via le système porte, avant d'être à nouveau sécrétés dans la bile (cycle entérohépatique des acides biliaires). Environ 5% des acides biliaires sécrétés dans la bile parviennent au côlon et y sont métabolisés par le microbiote intestinal (notamment par *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* et *Bacteroides*), en acides biliaires secondaires selon des réactions de déconjugaison, d'oxydation et d'épimérisation. La déconjugaison augmente l'hydrophobie des acides biliaires permettant l'absorption passive. Les acides cholique et chénodésoxycholique (acides biliaires primaires) sont transformés en acides désoxycholique et lithocholique (acides biliaires secondaires) par les bactéries du microbiote colique.

Les hormones stéroïdes et les xénobiotiques suivent les mêmes voies métaboliques avec conjugaison hépatique, déconjugaison bactérienne colique et circulation entérohépatique (45).

D) MÉTABOLISME DES PROTÉINES

Les protéines sont la principale source d'azote dans le côlon. Les bactéries coliques sont capables d'hydrolyser les protéines afin d'utiliser l'azote et le carbone. Les bactéries coliques des genres *Bacteroides*, *Prevotella*, *Clostridium*, *Streptococcus*, *Veillonella*, *Megasphaera*,

Acidaminococcus et *Selenomonas* possèdent une activité protéasique permettant l'hydrolyse des protéines (50).

Les peptides obtenus à la suite de l'hydrolyse sont directement métabolisés permettant la libération d'acides aminés libres qui seront utilisés par d'autres bactéries. Certaines bactéries utilisent les acides aminés comme source d'énergie principale alors que d'autres utilisent les acides aminés uniquement comme source d'azote.

La voie réductrice de désamination est la voie la plus empruntée par les bactéries du microbiote colique pour la fermentation des acides aminés. Cette chaîne de réactions aboutit à la formation d'AGCC (acétate, propionate, butyrate), d'ammoniac et d'autres composés comme des phénols, des acides dicarboxyliques et des acides gras ramifiés (isobutyrate et isovalérate notamment).

Les composés phénoliques et indoliques toxiques, issus de la dégradation des acides aminés aromatiques (tyrosine, tryptophane et phénylalanine), sont absorbés et détoxifiés par les colonocytes, puis excrétés dans les urines.

L'ammoniac est absorbé dans le côlon puis passe dans la circulation portale pour atteindre le foie où il est transformé en urée qui est éliminée par voie urinaire. L'ammoniac est une source majeure d'azote pour le microbiote colique qui l'utilise pour la synthèse d'acides aminés (45).

E) MÉTABOLISME DES GAZ

La fermentation au niveau du côlon produit de grandes quantités d'hydrogène. L'efficacité de la fermentation dépend de la capacité à éliminer cet hydrogène. Une partie de l'hydrogène est éliminée par voie pulmonaire et par les gaz rectaux. La majorité est métabolisée *in situ* par le microbiote commensal dit hydrogénotrophe.

Il existe 3 types de microorganismes hydrogénotrophes, utilisant chacun une voie métabolique différente :

- les archées méthanogènes qui produisent du méthane,
- les bactéries acétogènes qui produisent de l'acétate,
- les bactéries sulfatoréductrices (dont le genre prédominant est *Desulfovibrio*) qui produisent des sulfures potentiellement délétères pour l'épithélium du côlon (45).

3) IMMUNITÉ

Le maintien de l'homéostasie tissulaire est assuré par un équilibre entre les processus d'apoptose, de prolifération, de croissance, de différenciation et de migration cellulaire. C'est un impératif pour la survie de l'hôte. Ce processus repose sur un ensemble complexe et coordonné de réponses. Les réponses immunitaires sont donc sélectionnées et calibrées par rapport au soi, aux substances ingérées, au microbiote commensal et aux agents pathogènes. À cette fin, le système immunitaire prend en compte l'ensemble des métabolites, des cytokines ou des hormones permettant l'induction de réponses immunitaires tout en préservant les exigences physiologiques et fonctionnelles de chaque tissu.

Le tractus gastro-intestinal est une des plus grandes zones d'interaction et d'échange. À ce titre le microbiote intestinal joue un rôle central dans le développement, la maturation, le fonctionnement et la régulation du système immunitaire de l'hôte.

En retour, le système immunitaire maintient une relation symbiotique entre l'hôte et le microbiote commensal. Cette alliance entre le système immunitaire et le microbiote permet l'induction des réponses aux agents pathogènes et le maintien de la tolérance vis-à-vis de certains antigènes.

A) DÉVELOPPEMENT ET MATURATION DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Un microbiote intestinal diversifié et riche joue un rôle essentiel dans le développement et la maturation du système immunitaire de l'hôte. L'éducation du système immunitaire adaptatif par les antigènes du microbiote intestinal est importante pour établir l'équilibre immunitaire. En effet, il existe un laps de temps critique après la naissance permettant le développement des structures lymphoïdes, la différenciation et la maturation des lymphocytes T et B et surtout l'établissement d'une tolérance immunitaire vis-à-vis du microbiote intestinal commensal. Certaines bactéries induisent la production de cytokines pro-inflammatoires comme l'IFN- γ et l'IL-17A, tandis que d'autres bactéries favorisent l'induction de lymphocytes T régulateurs qui permettent l'homéostasie intestinale. L'exposition de l'hôte au microbiote intestinal conduit à une diversification continue du répertoire des lymphocytes B et à la production d'anticorps, en particulier les IgA.

Des études chez l'animal ont mis en évidence l'importance du microbiote dans le développement et la maturation du système immunitaire. Les animaux dépourvus de microbiote intestinal présentent de nombreuses anomalies au niveau du système immunitaire intestinal : hypoplasie des plaques de Peyer, réduction du nombre de lymphocytes intraépithéliaux, déficit parmi certaines populations lymphocytaires T, sécrétion intestinale d'immunoglobulines A réduite, expression réduite des TLR, concentration d'immunoglobulines sériques et production de cytokines limitée. Les anomalies observées se retrouvent également au niveau systémique puisque la rate et les ganglions lymphatiques sont non structurés et présentent des zones atrophiées. L'ensemble de ces anomalies ont pu être corrigées en quelques semaines après une transplantation de microbiote fécal (TMF) d'animaux sains vers ces animaux dépourvus de microbiote intestinal (3,45).

La première exposition du tractus gastro-intestinal du fœtus au microbiote commensal de la mère a lieu pendant l'accouchement. Ces interactions précoces sont très importantes pour le système immunitaire de la muqueuse intestinale et pour le système immunitaire systémique à long terme. Les substances contenues dans le lait maternel, comme les IgA, les cytokines et les cellules immunitaires définissent certaines de ces réponses précoces au microbiote intestinal commensal. Par exemple, les IgA présentes dans le colostrum maternel limitent l'activation immunitaire chez le nourrisson en se fixant aux antigènes bactériens. La présence d'oligosaccharides dans le lait maternel favorise certaines espèces de *Bifidobacterium* connues comme groupe commensal du microbiote intestinal de l'Homme. Les cellules dendritiques (CPA) présentes dans le lait maternel contribuent à l'empreinte immunitaire néonatale et influencent la nature de la réponse immunitaire envers les antigènes commensaux (51). La capacité à accepter le microbiote commensal s'explique également par la relative immaturité du système immunitaire du nouveau-né. Le système immunitaire en développement est un environnement tolérogène qui se caractérise par une production minimale de cytokines pro-inflammatoires et une prédominance d'IL-10 anti-inflammatoires. Les monocytes sanguins infantiles produisent moins d'IFN- α et d'IFN- γ pro-inflammatoires que les monocytes d'adultes. Cependant, la production de ces cytokines augmente rapidement entre la naissance et 2 ans (52).

L'un des principaux modes de dialogue entre l'hôte et le microbiote est médié par la reconnaissance des motifs moléculaires associés aux microorganismes (*microorganisms associated molecular pattern* – MAMP). Par exemple, bien que les cellules de l'immunité innée du nouveau-né expriment les ligands des TLR, leurs réponses aux ligands des microorganismes

est distincte de celles des cellules immunitaires adultes. Chez le nouveau-né, une altération de la production de médiateurs pro-inflammatoires (comme les espèces réactives de l'oxygène) est mise en évidence et est associée à une production élevée de cytokines anti-inflammatoires comme l'IL-10 (52). Une partie de ce phénomène résulte de l'action du microbiote lui-même. En effet, ces réponses précoces aux ligands du microbiote commensal (comme le LPS) conditionnent les cellules épithéliales intestinales à devenir hypo-réactives à la stimulation ultérieure des TLR par ces ligands du microbiote intestinal commensal.

La régulation du système immunitaire du nouveau-né et l'action du microbiote intestinal commensal créent une relation durable et équilibrée. Par exemple, *Bacteroides fragilis* (bactérie commensale de l'intestin) participe à la maturation cellulaire et physique du système immunitaire en développement grâce à un polysaccharide capsulaire bactérien (PSA). Les activités immunomodulatrices du PSA au cours de la colonisation de l'intestin par *Bacteroides fragilis* permettent la correction des déficiences systémiques en lymphocytes T et des déséquilibres entre lymphocytes Th1/Th2 et permet l'organogenèse lymphoïde. Le PSA présenté par les cellules dendritiques intestinales active les lymphocytes T auxiliaires et déclenche la production de cytokines (53).

Ces effets combinés du microbiote intestinal permettent la maturation du système immunitaire. A l'inverse, l'échec de ce processus entraîne un déséquilibre avec le microbiote intestinal et une susceptibilité accrue à divers troubles immunitaires, intestinaux et extra intestinaux.

B) TOLÉRANCE

Le système immunitaire intestinal doit coexister avec les bactéries qui le recouvrent sans induire une activation immunitaire excessive et préjudiciable pour l'hôte. La prévention de la réponse immunitaire excessive au microbiote intestinal est obtenue soit par séparation physique des bactéries et des cellules de l'hôte, par des modifications des fractions antigéniques du microbiote pour le rendre moins immunogène, ou par la modulation de la réponse immunitaire locale.

Le microbiote commensal permet de préserver l'homéostasie intestinale, qui dépend de l'équilibre entre les lymphocytes T auxiliaires (Th17) et les lymphocytes T régulateurs. Certaines bactéries stimulent particulièrement les populations intestinales de lymphocytes

auxiliaires Th17 alors que d'autres bactéries stimulent les lymphocytes régulateurs par l'intermédiaire des AGCC qu'elles produisent.

Les cellules immunitaires résidentes de l'intestin ont souvent un phénotype distinct des cellules de même lignée trouvées dans la circulation générale. Par exemple, les cellules dendritiques retrouvées dans la muqueuse intestinale induisent préférentiellement la différenciation des lymphocytes T résidents en sous-ensembles T auxiliaires Th2, ce qui promeut un état plus tolérogène dans le tractus gastro-intestinal (3).

L'hôte est également capable de diminuer le potentiel pro-inflammatoire du microbiote intestinal commensal. Afin de minimiser le potentiel toxique du LPS (issus des bactéries Gram-négatives), une déphosphorylation de l'endotoxine LPS a lieu par l'action de la phosphatase alcaline intestinale. Les données récentes étendent ce rôle à plusieurs composés bactériens (flagelline, motifs cytosine-phosphate-guanine de l'ADN) et à divers nucléotides libres. La phosphatase alcaline intestinale participe donc directement à la réduction de l'inflammation tissulaire (54).

Le PSA produit par *Bacteroides fragilis* protège de la colite induite par *Helicobacter hepaticus* (bactérie pathogène) chez la souris. Cette activité protectrice est liée à la capacité du PSA à induire la multiplication des lymphocytes T régulateurs producteurs d'IL-10. *Bacteroides fragilis* promeut l'induction des lymphocytes T régulateurs via l'interaction entre le PSA et le TLR2 exprimé par les lymphocytes T, qui est associé à la capacité de *Bacteroides fragilis* de limiter également les réponses Th17 (52).

4) PRODUCTION DE NEUROTRANSMETTEURS

Les espèces bactériennes présentes dans l'intestin sont capables de produire des neurotransmetteurs comme la dopamine, la noradrénaline, la sérotonine et l'acide gamma-amino butyrique.

A) DOPAMINE ET ADRÉNALINE

La dopamine influe sur le comportement, active le système de la récompense et est un précurseur d'autres catécholamines comme la noradrénaline et l'adrénaline. La noradrénaline est connue pour son rôle dans l'éveil, la vigilance ainsi que dans la sensorialité.

Les bactéries produisent ou réagissent à ces catécholamines. Par exemple, *Escherichia coli* a un taux de croissance élevé en présence de dopamine et de noradrénaline. En présence de noradrénaline, la motilité, la formation de biofilm et la virulence sont augmentées. Le tableau ci-dessous présente les bactéries productrices de la dopamine et de la noradrénaline.

Tableau 4 : Bactéries productrices de dopamine et de noradrénaline

Neurotransmetteurs	Bactéries productrices de dopamine et de noradrénaline
Dopamine	<i>Bacillus cereus</i>
	<i>Bacillus mycooides</i>
	<i>Bacillus subtilis</i>
	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Hafnia alvei</i>
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (NCIMB, 673)
	<i>Morganella morganii</i> (NCIMB, 10466)
	<i>Proteus vulgaris</i>
	<i>Serratia marcescens</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	
Noradrénaline	<i>Bacillus mycooides</i>
	<i>Bacillus subtilis</i>
	<i>Escherichia coli</i> (K-12)
	<i>Proteus vulgaris</i>
	<i>Serratia marcescens</i>

B) SÉROTONINE

La sérotonine est impliquée dans la régulation de la sécrétion gastro-intestinale, du péristaltisme, de la respiration, de la vasoconstriction, du comportement et de la fonction neurologique.

Alors que la sérotonine est largement distribuée dans tout le corps, 90% à 95 % de la sérotonine réside dans le tractus gastro-intestinal et principalement dans les cellules épithéliales entéro-endocrines. La modification des niveaux de sérotonine de l'hôte est médiée par la sécrétion de petites molécules (comme les AGCC ou les acides biliaires secondaires) qui modulent la production de la sérotonine via l'expression de l'enzyme tryptophane hydroxylase (55). Le tableau 5 ci-dessous présente les bactéries productrices de sérotonine.

Tableau 5 : Bactéries productrices de sérotonine

Neurotransmetteur	Bactéries productrices de sérotonine
Sérotonine	<i>Escherichia coli</i>
	<i>Hafnia alvei</i>
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	<i>Lactobacillus plantarum</i>
	<i>Lactococcus lactis subsp. cremoris</i>
	<i>Morganella morganii</i>
	<i>Streptococcus thermophilus</i>

C) ACIDE GAMMA-AMINO BUTYRIQUE

L'acide gamma-amino butyrique (GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Le GABA et ses récepteurs sont largement distribués dans le corps humain.

Les bactéries sont capables de cataboliser ou de synthétiser du GABA. La production de GABA permet de diminuer le pH intracellulaire. Les bactéries capables de produire du GABA appartiennent aux genres *Bifidobacteria* et *Lactobacillus* (55). Le tableau ci-dessous présente les bactéries productrices de GABA.

Tableau 6 : Bactéries productrices de GABA

Neurotransmetteur	Bactéries productrices de GABA
acide gamma-amino butyrique (GABA)	<i>Bifidobacterium adolescentis</i>
	<i>Bifidobacterium angulatum</i>
	<i>Bifidobacterium dentium</i>
	<i>Bifidobacterium infantis</i>
	<i>Lactobacillus brevis</i>
	<i>Lactobacillus buchneri</i>
	<i>Lactobacillus paracasei</i>
	<i>Lactobacillus plantarum</i>
	<i>Lactobacillus reuteri</i>
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>
	<i>Lactobacillus. delbrueckii</i> subsp. <i>bulgaricus</i>
	<i>Monascus purpureus</i>
	<i>Streptococcus salivarius</i> subsp. <i>thermophilus</i>

VI) DYSBIOSE

La dysbiose désigne le déséquilibre du microbiote présent à l'intérieur et sur le corps, comme le microbiote cutané, le microbiote vaginal, le microbiote buccal, et plus particulièrement le microbiote intestinal. À l'inverse, un microbiote équilibré est dit en « eubiose » (antonyme de « dysbiose »).

Il existe des difficultés pour définir la dysbiose. Toutes les dysbioses ne caractérisent pas un état pathologique mais décrivent un état alternatif du microbiote au regard des grandes variations individuelles et interindividuelles.

1) CARACTÉRISATION

La dysbiose se caractérise par une diminution de la diversité du microbiote et une augmentation des espèces pathogènes pro-inflammatoires. Ce microbiote déséquilibré est incapable de se protéger des microorganismes pathogènes qui produisent des génotoxines ou des métabolites cancérogènes.

Ce déséquilibre se caractérise par une insuffisance quantitative et une perte de diversité du microbiote, ainsi que l'établissement d'espèces pathogènes concurrentes du microbiote commensal.

A) INSUFFISANCE QUANTITATIVE ET PERTE DE DIVERSITÉ DES ESPÈCES DU MICROBIOTE INTESTINAL

Le déséquilibre du microbiote intestinal est caractérisé par une diminution du nombre de microorganismes bénéfiques comme les bactéries appartenant aux genres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus*. Le nombre de bactéries produisant des AGCC telles que *Faecalibacterium*, *Roseburia* ou *Eubacterium*, est plus faible (56). De même, l'abondance de bactéries

commensales bénéfiques comme *Faecalibacterium Prausnitzii* ou *Akkermansia Muciniphila* est également réduite (57).

La perte de diversité se traduit par le remplacement d'un microbiote complexe d'espèces anaérobies à un microbiote d'une diversité plus faible et une augmentation des espèces anaérobies facultatives (58).

B) ÉTABLISSEMENT D'ESPÈCES PATHOGÈNES CONCURRENTES DU MICROBIOTE COMMENSAL

Dans le même temps, le nombre de microorganismes délétères est plus élevé, avec par exemple des bactéries Gram-négatives productrices de LPS (endotoxine pro-inflammatoire) et de sulfure d'hydrogène qui est toxique pour les cellules épithéliales intestinales.

Escherichia coli a la capacité d'adhérer et d'envahir l'épithélium intestinal (59). Il existe une souche d'*Escherichia coli* du groupe B2 qui synthétise une génotoxine appelée la colibactine. Chez la souris, la souche d'*Escherichia coli* dite génotoxique induit une baisse significative du nombre des autres entérobactéries avec lesquelles elle est en compétition. Elle provoque également une baisse significative de l'abondance des Firmicutes et Clostridia ce qui réduit fortement la diversité du microbiote intestinal (60).

2) ÉTIOLOGIE

Une dysbiose intestinale peut être d'origine iatrogène (suite par exemple à la prise d'antibiotiques), d'origine pathogène (à la suite d'une infection gastro-intestinale) ou en lien avec le mode de vie (régime occidental, sédentarité, tabagisme).

A) ANTIBIOTHÉRAPIE

Plusieurs études ont démontré les effets indésirables de différents antibiotiques sur le microbiote intestinal (3,61,62).

Les infections à *Clostridium difficile* sont responsables de séquelles délétères induites après un traitement antibiotique *per os* sur l'équilibre du microbiote intestinal (63). *Clostridium difficile* est une bactérie Gram-positif anaérobie sporulée très répandue dans l'environnement. *Clostridium difficile* se présente soit sous une forme végétative très sensible à l'oxygène, soit sous une forme sporulée thermostable et très résistante. Environ 3 % des adultes sains sont des porteurs asymptomatiques de cette bactérie. Elle se transmet par voie oro-fécale.

La condition préalable pour induire une infection à *Clostridium difficile* est une altération du microbiote intestinal souvent liée à un traitement antibiotique. Les perturbations du microbiote intestinal sont associées à une diminution de l'effet barrière. Il apparaît également une altération de la production de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales et immunitaires. Lorsque les conditions sont réunies, les souches toxigènes de *Clostridium difficile* émergent et produisent les toxines A et/ou B, responsables des symptômes.

Cette infection est classiquement traitée par des antibiotiques mais une approche par transplantation du microbiote fécal (TMF) a récemment été validée pour le traitement des formes récidivantes d'infection à *Clostridium difficile* (45).

B) INFECTIONS GASTRO-INTESTINALES

L'invasion de l'intestin par un agent pathogène provoque des perturbations importantes dans la structure de la communauté du microbiote intestinal et entraîne des ballonnements, spasmes et diarrhées. Certains agents pathogènes de la famille des entérobactéries, comme *Citrobacter rodentium* et *Salmonella enterica*, utilisent des facteurs de virulence pour induire une inflammation intestinale, ce qui confère par la suite un avantage de croissance à ces agents pathogènes dans la lumière intestinale (64). *Salmonella enterica* sérovar Typhimurium (ci-après *Salmonella typhimurium*) est un agent pathogène d'origine alimentaire qui s'adapte et altère l'environnement gastro-intestinal. *Salmonella typhimurium* entre en compétition avec le microbiote intestinal commensal pour les nutriments et court-circuite les mécanismes de défense de la flore commensale. *Salmonella typhimurium* utilise des mécanismes de défense pour résister aux facteurs de stress environnementaux, et des mécanismes de virulence lui permettant d'envahir l'épithélium intestinal et de se diffuser. Pour perturber la signalisation entre l'hôte et le microbiote, *Salmonella typhimurium* utilise sa propre signalisation chimique pour réguler le métabolisme de l'hôte (64).

C) ALIMENTATION ET MODE DE VIE

Le rôle de l'alimentation et des facteurs environnementaux dans la modulation de la composition et de l'activité métabolique du microbiote intestinal humain, et leurs conséquences sur la santé sont aujourd'hui mis en évidence (65).

Le mode de vie occidental est associé à une incidence élevée de pathologies chroniques, de diabète de type II, de maladies cardiovasculaires et de cancer colorectal. Le régime alimentaire occidental est caractérisé par une alimentation issue de produits hautement raffinés, riches en sucres simples, en protéines animales et en graisses saturées, mais pauvres en fruits, légumes et donc en fibres.

La fermentation des protéines par le microbiote intestinal produit une grande diversité de gaz et de métabolites. La fermentation des protéines est impliquée dans le développement et la progression de pathologies intestinales y compris le cancer colorectal et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Les produits finaux de la fermentation protéique comprennent l'ammoniac, le sulfure d'hydrogène, des amines, des phénols, des thiols et des indoles, qui se sont révélés être cytotoxiques, génotoxiques et cancérigènes, dans des modèles *in vitro* et animaux. Le métabolisme microbien de la L-carnitine (abondante dans la viande rouge) génère des métabolites comme le triméthylamine-N-oxyde (TMAO) qui augmente le risque d'athérosclérose (66). Le « dysmétabolisme » des acides aminés aromatiques entraîne des altérations de la production de dérivés de la phénylalanine et de la tyrosine (acide phényl carboxylique, p-crésol) et des dérivés du tryptophane indole (acide indole carboxylique) et contribue à la pathogénèse de l'inflammation de l'intestin (67). Il existe une association significative entre le risque de cancer colorectal et une consommation élevée de viandes rouges transformées (66).

Les régimes riches en lipides entraînent une réduction de la richesse et la diversité du microbiote intestinal (sauf pour les acides gras polyinsaturés). Les régimes pauvres en graisses sont associés à une diversité bactérienne importante. Les interactions dépendent du type de lipide et du microbiote intestinal de l'hôte.

Au niveau des bactéries, le régime riche en lipides est associé à une augmentation du nombre des bactéries tolérantes aux acides biliaires (*Alisipes*, *Bilophila*, *Bilophila wadsworthia* (68) et *Bacteroides*), une augmentation de l'abondance de *Clostridium Bolteae*, une diminution du

nombre de bactéries productrices de butyrate (*Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Eubacterium* et *Ruminococcus*).

Au niveau des métabolites, les régimes riches en lipides entraînent une augmentation de la biosynthèse du LPS ainsi qu'une augmentation des facteurs pro-inflammatoires plasmatiques et une augmentation des métabolites p-crésol et indole, connus pour être associés à des troubles métaboliques de l'hôte (69). Les oméga-3 et oméga-6 ont des effets opposés sur la composition du microbiote.

Les fibres incomplètement fermentées (par exemple issues de l'amidon ou la cellulose), augmentent la masse du digesta. Une augmentation de la masse de digesta dilue les toxines, réduit la pression intra-colique, raccourcit le temps de transit. Les fibres stimulent la fermentation grâce aux enzymes appelées les *carbohydrate-active enzymes*, ce qui entraîne une prolifération bactérienne et une augmentation de la biomasse. Les fibres sont fermentées en AGCC qui fournissent de l'énergie à d'autres bactéries, à l'épithélium intestinal et aux colonocytes.

Les additifs alimentaires et contaminants (métaux lourds, pesticides, polluants organiques et mycotoxines) présents dans l'alimentation sont impliqués dans l'apparition de dysbiose. Les métaux lourds utilisés dans les activités humaines se retrouvent dans l'eau et dans la chaîne d'approvisionnement alimentaire. L'exposition aux métaux (arsenic, cadmium, chrome et nickel) modifie la composition, la diversité, l'homogénéité et la structure du microbiote intestinal (70). La consommation d'eau traitée au chlore a également un rôle délétère sur le microbiote intestinal (71).

L'impact du mode de vie non alimentaire sur le microbiote intestinal est encore peu étudié ; il existe des données pour en apprendre plus sur ce sujet.

- Le manque d'exercice et la sédentarité produisent des changements du microbiote intestinal associés à l'obésité. Chez les athlètes professionnels, la diversité des populations microbiennes intestinales augmente en réponse à l'exercice physique associé au régime alimentaire (72).
- Le tabagisme exerce une influence significative sur la composition du microbiote intestinal, en augmentant le nombre de bactéries des genres *Bacteroides* et *Prevotella*. Les changements

induits par le tabagisme sur le microbiote intestinal contribuent à un risque accru de développer la maladie de Crohn (66).

- Les particules toxiques en suspension dans l'air atteignent le gros intestin via la clairance mucociliaire des poumons. Cette pollution environnementale (expositions au dioxyde de soufre et au dioxyde d'azote) associée à l'industrialisation augmentent le risque de survenue de colite ulcéreuse et de maladie de Crohn (73).
- Le stress a une incidence sur l'activité motrice du côlon via l'axe intestin-cerveau. Le stress modifie la structure du microbiote intestinal, via une réduction du nombre de lactobacilles bénéfiques. L'axe intestin-cerveau est bidirectionnel, impliquant à la fois des voies hormonales et neuronales. Des changements dans le microbiote intestinal influencent l'activité cérébrale, y compris l'humeur (66).

3) PHYSIOPATHOLOGIE

La dysbiose entraîne une réaction en chaîne avec une augmentation de la perméabilité membranaire de la paroi intestinale, puis une inflammation locale et une activation immunitaire.

A) PERMÉABILITÉ DE LA PAROI INTESTINALE

La perméabilité membranaire intestinale se définit comme le passage de molécules à travers l'épithélium intestinal. La fonction critique de l'épithélium intestinal et du mucus est de former une barrière afin de prévenir le passage de molécules pro-inflammatoires, d'espèces de microorganismes pathogènes, de toxines et d'antigènes provenant de la lumière intestinale vers la muqueuse intestinale puis dans la circulation générale.

La couche de mucus forme une structure semblable à un tamis qui tapisse l'épithélium intestinal. En fonction de la charge et de la taille des molécules, différents mécanismes de perméabilité sont possibles. Dans le cas général, deux modes de transport sont possibles : transcellulaire et paracellulaire. Les grandes molécules antigéniques, les molécules lipophiles et les nutriments utilisent préférentiellement la voie transcellulaire qui permet le transport à travers les cellules épithéliales intestinales par endocytose, diffusion passive ou par des transporteurs membranaires.

Pour les ions et les petites molécules hydrophiles (inférieures à 600 Daltons), la voie préférentielle est la voie paracellulaire avec une diffusion via l'espace intercellulaire mais qui est limitée par les jonctions serrées entre les cellules épithéliales intestinales.

La perméabilisation de l'épithélium intestinal est due à l'affaiblissement des premières défenses de la muqueuse ce qui contribue à l'augmentation des contacts entre les bactéries du microbiote intestinal et le système immunitaire muqueux (24).

La figure 4 décrit le mécanisme d'hyperperméabilité membranaire via une atteinte des jonctions serrées entraînant un passage d'espèces bactériennes pathogènes (ou d'endotoxines) et d'allergènes alimentaires (74).

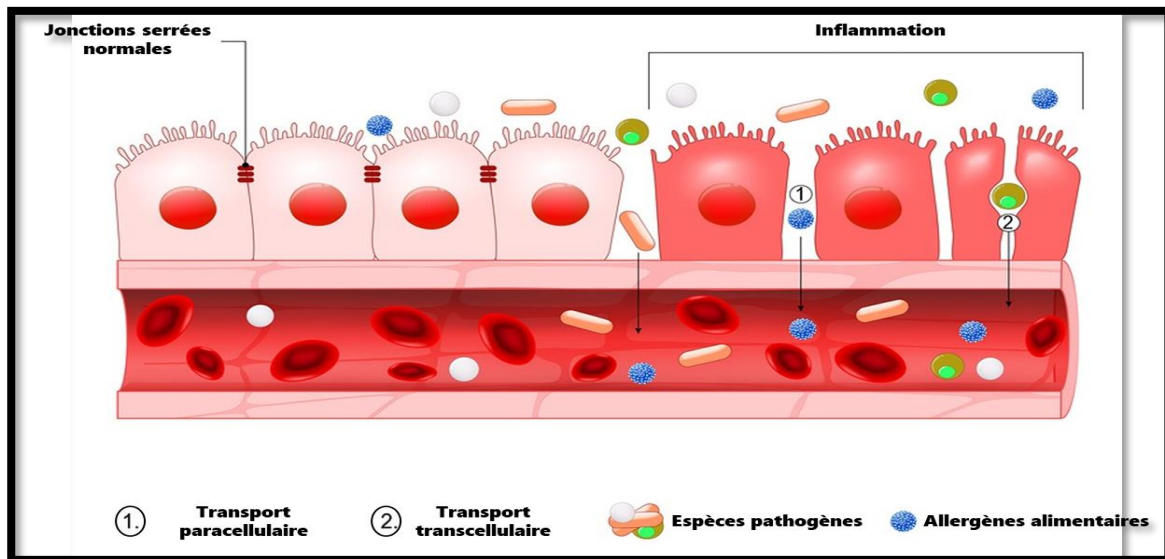


Figure 4 : L'hyperperméabilité de l'épithélium intestinal causé par l'atteinte des jonctions serrées permet le passage paracellulaire et transcellulaire des microorganismes pathogènes et des allergènes alimentaires (74)

B) DÉRÉGULATION IMMUNITAIRE

En situation normale, le microbiote commensal de l'hôte est toléré par le système immunitaire muqueux (tolérance périphérique). En situation de dysbiose, cette rupture de tolérance périphérique crée une inflammation.

La translocation des bactéries Gram-négatives et d'endotoxines bactériennes (comme les LPS) dans l'intestin est l'une des causes de la réponse inflammatoire de bas bruit.

Les LPS provoquent de puissantes réactions immunitaires immédiates et prolongées. Dans certains cas, même si la réponse immunitaire cesse, les lésions des tissus environnants peuvent être permanentes. L'inflammation chronique à la base de ces nombreuses lésions est provoquée et entretenue par ces endotoxines bactériennes.

L'augmentation excessive des interactions entre le système immunitaire et le microbiote intestinal entraîne une perte de tolérance, et active les cellules dendritiques de la muqueuse intestinale qui sont à l'interface entre les cellules épithéliales intestinales et les lymphocytes T.

Pour rappel, à l'état d'eubiose, les cellules dendritiques présentent les antigènes aux lymphocytes T auxiliaires naïfs et favorisent leurs différenciations en lymphocytes T régulateurs, permettant ainsi la tolérance au microbiote intestinal commensal. En cas d'infection ou de dysbiose, les cellules dendritiques activées synthétisent des cytokines pro-inflammatoires qui favorisent la différenciation des lymphocytes T auxiliaires Th1, Th2 et Th17, et déclenche ainsi une inflammation locale persistante. Cette suractivation des cellules dendritiques a été mise en évidence au niveau des sites inflammatoires dans le cas des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Une forte différenciation des lymphocytes auxiliaires et cytotoxiques, des cellules NK et un arrêt de la production de lymphocytes T régulateurs ont également été mis en évidence des ces maladies. Le déficit de lymphocytes T régulateurs participe au développement d'une réponse immunitaire vis-à-vis du microbiote commensal de l'hôte (24).

La modification de l'expression des chimiokines provoque un afflux anormal de cellules immunitaires effectrices au niveau de la muqueuse intestinale. L'expression des chimiokines est augmentée pendant la phase active des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ce qui renforce la perte d'intégrité épithéliale par la production locale de radicaux libres et l'afflux des leucocytes dans la muqueuse.

Une réponse humorale caractérisée par une infiltration de lymphocytes B plasmatiques est également mise en évidence. Dans la muqueuse, les taux d'IgG1, IgG2, IgM et IgE augmentent tandis que la concentration d'IgA sécrétoires diminue. La suractivation des lymphocytes B dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin entraîne une forte production d'auto-anticorps muqueux de type IgG dirigés contre les antigènes bactériens commensaux de la lumière intestinale. Ce déséquilibre en défaveur des anticorps « protecteurs » (IgA) et en faveur des anticorps « agressifs » (IgG) entretient l'inflammation de la muqueuse intestinale.

La figure 5 met en évidence les liens entre la lumière intestinale (incluant le microbiote intestinal, les antigènes alimentaires, les IgA sécrétoires) et le système immunitaire de l'hôte (via les cellules dendritiques, les lymphocytes T et B) séparés par les cellules épithéliales intestinales.

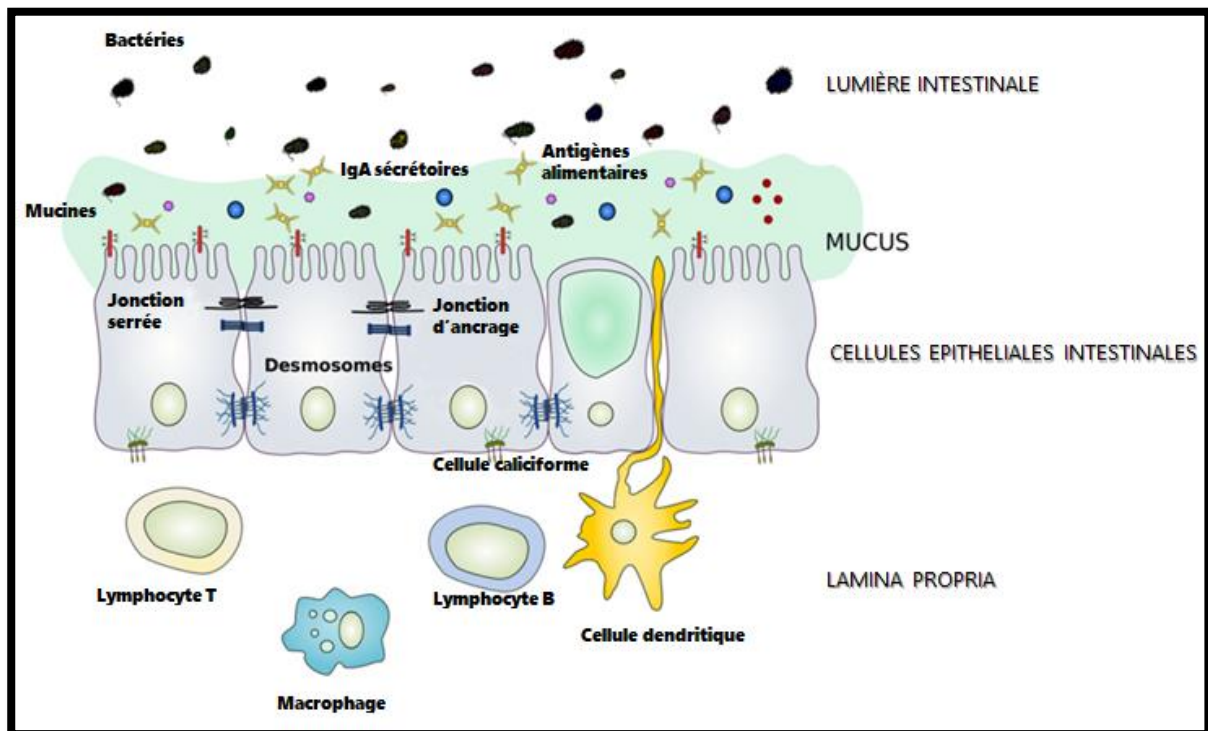


Figure 5 : Représentation schématique des principaux éléments de la barrière intestinale

4) PATHOLOGIES ASSOCIÉES

L'équilibre du microbiote intestinal est maintenu grâce à des interactions complexes qui participent à l'immunité de l'hôte et augmentent la tolérance pour les espèces commensales du microbiote de l'hôte. La rupture de cet équilibre immunitaire conduit à des pathologies au niveau local ainsi qu'à des atteintes à distance.

La dysbiose intestinale se manifeste au niveau local par des ballonnements, des spasmes, des nausées et des diarrhées. La dysbiose est associée à une inflammation locale avec augmentation de la perméabilité intestinale, une dysplasie de la surface muqueuse et une diminution de l'absorption des nutriments.

La dysbiose intestinale est impliquée dans différentes maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, notamment la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. Elle est également associée à une inflammation du foie, de la vésicule biliaire, du pancréas, et à des pathologies métaboliques (diabète de type 1, dyslipidémie) (75).

La dysbiose intestinale joue un rôle dans différentes maladies systémiques ou l'aggravation de troubles dans lesquels l'inflammation est un mécanisme clé, comme dans l'arthrite psoriasique, la polyarthrite rhumatoïde et la spondylarthrite ankylosante (76).

Des liens entre déséquilibres du microbiote intestinal et diverses pathologies allergiques ont été mis en évidence comme la dermatite atopique, la rhinite allergique et de l'asthme (77) (78).

L'importance du microbiote intestinal sur le développement du cerveau, le stress et l'anxiété a été mis en évidence ces dernières années. Ces données ont permis de créer le concept d'axe microbiote-intestin-cerveau qui est très étudié à l'heure actuelle.

Des études récentes mettent en évidence des liens entre la dysbiose intestinale et différentes pathologies oculaires. Ce sujet est abordé en partie 3.

5) TRAITEMENTS

Les traitements de la dysbiose intestinale incluent les microorganismes et préparations dérivées de microorganismes et les substrats nécessaires aux microorganismes (aussi appelés

prébiotiques) (79). Des mesures hygiéno-diététiques sont également indiquées en association de ces traitements.

A) PROBIOTIQUES ET PRÉPARATIONS DÉRIVÉES DE MICROORGANISMES

Cette catégorie inclut les probiotiques, la transplantation de microbiote fécal, les organismes génétiquement modifiés, les paraprobiotiques et les postbiotiques.

Un probiotique se définit comme une préparation de microorganismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, confèrent un bénéfice pour la santé de l'hôte. Les plus utilisés sont la levure *Saccharomyces boulardii*, certaines souches de *Lactobacillus* ou de *Bifidobacterium*. Plusieurs probiotiques font l'objet de recommandations basées sur des essais randomisés par des sociétés savantes. L'association de *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 est recommandée par l'*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* et par le Groupe Francophone d'Hépatologie-Gastroentérologie et Nutrition Pédiatriques dans la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques chez l'enfant. Cette association est également recommandée dans le traitement de la gastroentérite aiguë de l'enfant en complément de la ré-hydratation par l'*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* et dans la prévention des diarrhées à *Clostridium difficile* (recommandations Cochrane). *Bifidobacterium infantis* 35624 est recommandé par la Société nationale française de gastro-entérologie pour améliorer la symptomatologie dans le syndrome de l'intestin irritable. L'association de *Bifidobacterium infantis* 35624 avec *Bifidobacterium lactis* DN-173010 est recommandée par la *World Gastroenterology Organisation* dans cette même indication. L'*European Crohn's and Colitis Organisation* préconise cette association de probiotiques dans le maintien de la rémission de la rectocolite hémorragique (80).

La transplantation de microbiote fécal (aussi appelée bactériothérapie fécale) « consiste à introduire les selles d'une personne saine dans le tube digestif d'un patient afin de reconstituer sa flore intestinale et de l'aider à lutter contre des bactéries pathogènes » (81). La transplantation de microbiote fécal est indiquée en troisième intention dans les infections récidivantes à *Clostridium difficile*.

Un parabiotique est une préparation de microorganismes inactivés et/ou de leurs composants (comme des fractions cellulaires : peptidoglycane, protéines de surfaces, extraits membranaires...) conférant un bénéfice pour la santé de l'hôte. Les composants d'un parabiotique incluent les microorganismes inactivés intacts ou des fragments de celui-ci ou des fragments de structures (composants des parois cellulaires ou des protéines membranaires, par exemple), avec ou sans les métabolites synthétisés par ces microorganismes. Ces derniers sont appelés des postbiotiques et incluent les acides organiques, les peptides, les protéines sécrétées, les enzymes...).

Un symbiotique, initialement défini comme une combinaison de probiotiques et de prébiotiques, est maintenant défini comme un mélange comprenant des microorganismes vivants et un ou des substrats utilisés sélectivement par le microbiote et qui confèrent un bénéfice pour la santé de l'hôte (82). Des études chez l'animal ont démontré une augmentation des concentrations en IgA intestinales suite à la prise d'un symbiotique contenant les souches *Lactobacillus rhamnosus* et *Bifidobacterium lactis* (probiotiques), avec de l'inuline et de l'oligofructose (prébiotiques). Les symbiotiques permettent une réduction du taux de cholestérol sanguin, une baisse de la tension artérielle et améliorent l'absorption du calcium, du magnésium et du phosphore.

Il existe plusieurs mécanismes d'action pour ces thérapies. Le premier mécanisme d'action est la compétition avec les espèces pathogènes au niveau de l'adhésion et pour l'accès aux nutriments via la production de substances bactéricides, d'adhésines et d'AGCC. Les espèces pathogènes fréquemment rencontrées sont *Clostridium difficile*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli* et *Campylobacter jejuni* (83).

Le second mécanisme d'action est le renforcement de la barrière intestinale via la production de mucines, d'IgA et de défensines qui favorisent le maintien de l'intégrité des jonctions serrées de l'épithélium intestinal et donc limitent la perméabilité intestinale (68).

Le troisième mécanisme d'action est la modulation de l'inflammation et de l'immunité locale pour maintenir l'état de tolérance immunologique aux antigènes environnementaux (nutritionnels), contrôler les réactions immunologiques contre les agents pathogènes d'origines bactériennes et virales et l'inhiber les réactions auto-immunes et allergiques via la production de cytokines anti-inflammatoires et la modulation de lymphocytes T auxiliaires et T régulateurs (83).

Le quatrième mécanisme d'action est la modulation des réponses métaboliques par les AGCC (propionate et butyrate). Le propionate améliore la sensibilité à l'insuline et modifie le métabolisme des lipides. Le butyrate régule à la hausse le glutathion (antioxydant) et réduit ainsi le stress oxydatif des colonocytes (84).

L'utilisation de probiotiques, de parabiotiques et de postbiotiques permet la modulation de neurotransmetteurs comme le GABA, la sérotonine, le tryptophane et l'acétylcholine (85).

B) PRÉBIOTIQUES

Les prébiotiques sont des substrats qui sont sélectivement utilisés par le microbiote commensal et qui confèrent un bénéfice pour la santé de l'hôte. Les prébiotiques sont généralement composés d'oligosaccharides et de polysaccharides à chaînes courtes. Ces molécules ne sont pas digestibles par les enzymes gastriques et intestinales et sont donc résistantes à la digestion dans l'estomac et dans la partie haute de l'intestin. Les prébiotiques sont fermentescibles par le microbiote de l'intestin et du côlon. Les prébiotiques vont servir de substrats nutritionnels au microbiote intestinal et stimuler spécifiquement la croissance et l'activité des bactéries bénéfiques pour l'hôte (notamment *Bifidobacterium* et *Bacteroides*).

Les prébiotiques les plus étudiés sont les fructo-oligosaccharides, l'inuline, et les galacto-oligosaccharides. Aujourd'hui de nouveaux composés sont considérés comme des prébiotiques, comme les oligosaccharides présents dans le lait humain, les acides gras polyinsaturés, les acides linoléiques conjugués mais aussi les polyphénols et certaines vitamines.

La modulation du microbiote par l'augmentation des bactéries des genres *Lactobacillus* et *Bifidobacterium* connus comme bénéfiques pour l'hôte entraîne une augmentation de la sécrétion de peptides antimicrobiens, permettant la réduction du nombre de bactéries pathogènes par effet de compétition.

Un effet anti-inflammatoire sur les cellules épithéliales intestinales et les cellules dendritiques a été mis en évidence suite à la prise de prébiotiques. Les galacto-oligosaccharides favorisent la sécrétion de l'IL-10 (cytokine anti-inflammatoire) par les lymphocytes T régulateurs. L'inuline diminue la réponse des lymphocytes T auxiliaires de type Th2.

L'effet direct sur les cellules du système immunitaire par les fructo-oligosaccharides et d'autres prébiotiques induisent une augmentation du nombre de lymphocytes dans les tissus lymphoïdes associés à l'intestin (GALT) et dans la circulation périphérique (83).

Les prébiotiques agissent de façon indirecte en servant de substrat pour le microbiote intestinal qui synthétise ensuite des AGCC. Les AGCC regroupent le butyrate, le pyruvate, l'acétate et le propionate. Ces AGCC ont une action tolérogène sur l'immunité de l'hôte via une action sur les cellules dendritiques et sur les lymphocytes T régulateurs (86).

L'œil est le prolongement du système nerveux central nécessaire à la vision. L'œil est également en contact direct avec l'environnement. Il nécessite donc une protection immunitaire mais il faut tenir compte des contraintes liées à la fragilité du tissu oculaire avec un risque de perte d'acuité visuelle. C'est pourquoi, les mécanismes de défense de l'œil sont adaptés selon le site anatomique concerné (surface oculaire, chambre antérieure et segment postérieur).

I) SURFACE OCULAIRE

La surface oculaire est une entité fonctionnelle complexe qui comprend les paupières, la conjonctive, le limbe, le tissu lymphoïde conjonctival, la cornée, les nerfs sensitifs de la cornée, les glandes lacrymales et le film lacrymal. Le bon fonctionnement de l'ensemble de ces éléments permet de maintenir la transparence de la cornée.

1) ANATOMIE DE LA SURFACE OCULAIRE

La conjonctive se divise en trois régions : la conjonctive palpébrale, le fornix (cul-de-sac conjonctival) et la conjonctive bulbaire. L'épithélium conjonctival sécrète le mucus nécessaire au film lacrymal grâce aux cellules mucipares. La glande lacrymale principale est située dans la partie supérieure temporale de l'orbite. Le chorion conjonctival présente des glandes annexes (séreuses et muqueuses) participant à la sécrétion du film lacrymal. Les artères palpébrales et ciliaires antérieures assurent la vascularisation. L'innervation est assurée par le nerf ophtalmique de Willis qui inclue le nerf lacrymal, nasal, frontal, ciliaires antérieurs et sous-orbitaire (87).

Le tissu lymphoïde associé à la conjonctive (CALT) comprend des lymphocytes dispersés dans l'épithélium et le chorion. Ce tissu est responsable de la reconnaissance antigénique et allergénique (88).

La cornée comprend cinq couches : l'épithélium pavimenteux, la couche de Bowman, le stroma cornéen, la membrane de Descemet et les cellules endothéliales. La cornée représente la dernière barrière contre toute pénétration de microorganisme. La cornée est un tissu transparent

et avasculaire. Sa principale caractéristique est la transparence qui permet le passage de la lumière et des images à l'intérieur de l'œil. La cornée possède les moyens de déclencher une réponse immunitaire efficace qui n'est utilisée qu'en dernier recours. Les cellules des couches épithéliales et endothéliales sont équipées de molécules membranaires capables d'inhiber l'activation des cellules immunitaires effectrices. La vascularisation sanguine et lymphatique de la cornée reste à sa périphérie. C'est pourquoi les molécules de l'immunité qui diffusent ont une concentration décroissante vers le centre de la cornée. Les TLR sont présents dans la partie basale de l'épithélium cornéen et sont activés lors de l'agression de l'épithélium cornéen, permettant de déclencher la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines. Les TLR sont également exprimés par les cellules de la couche stromale considérée comme la principale source des chimiokines qui recrutent les leucocytes du limbe vascularisé vers la cornée avasculaire (89).

Le limbe est la frontière circulaire qui sépare la cornée (avasculaire et transparente) de la sclère blanche recouverte par la conjonctive vascularisée. C'est au niveau du limbe que se fait la transition entre l'épithélium de la cornée et celui de la conjonctive bulbaire. La fonction première du limbe est le renouvellement de l'épithélium de la cornée, car il héberge toutes les cellules souches épithéliales de la cornée. Le limbe joue un rôle dans la régulation de l'inflammation de la surface oculaire. C'est le lieu de résidence des cellules impliquées dans la défense de la cornée contre les agressions microbiennes. Le limbe est un environnement anti-angiogénique empêchant les vaisseaux sanguins et lymphatiques de se développer dans la cornée. C'est par lui que transitent les nutriments nécessaires au bon fonctionnement de la cornée périphérique (87).

Le film lacrymal se structure en trois couches : une couche mucinique profonde, une couche aqueuse intermédiaire et une couche lipidique externe. Le clignement des paupières permet d'une part, d'humidifier la surface oculaire et d'autre part, d'assurer l'élimination des corps étrangers, des débris épithéliaux et des agents toxiques ou infectieux. La couche lipidique réduit l'évaporation des larmes et assure une bonne adhérence des lipides à la surface. Les acides gras du film lipidique ont une activité bactéricide. La couche muqueuse contribue à la formation du glycocalyx. Les mucines sont synthétisées par les cellules caliciformes de la conjonctive et tapissent les cellules épithéliales (mucines insolubles de haut poids moléculaire). Il existe aussi des mucines libres qui servent de leurres et diminuent l'adhérence des bactéries sur les surfaces épithéliales. La couche aqueuse sert de support à l'élimination régulière des microorganismes, des cellules mortes, des substances nocives ou déchets vers le canal naso-lacrymal. La couche

aqueuse est composée majoritairement d'eau (98 %) et contient des gaz dissous. Elle est riche en mucines libres, électrolytes, facteurs de croissance, hormones, cytokines, immunoglobulines et cellules inflammatoires. Elle contient des peptides antimicrobiens comme le lysozyme, la lactoferrine et les lipocalines (87).

2) PEPTIDES ANTIMICROBIENS

Le lysozyme est une enzyme antibactérienne qui détruit la paroi des bactéries Gram-positives (sauf *Staphylococcus aureus*) et des bactéries Gram-négatives (en association avec la lactoferrine). Le lysozyme participe à la phagocytose réalisée par les macrophages et les neutrophiles. Il dispose de propriétés anti-inflammatoires en se liant aux antigènes des parois bactériennes comme le LPS (87).

La lactoferrine possède des propriétés bactériostatiques et antioxydantes. Ses mécanismes d'actions antibactériens sont multiples : inhibition de la croissance et de la production de toxines par confiscation du fer, déstabilisation de la paroi des bactéries Gram-négatives, disruption de facteurs de virulence, de l'adhérence ou de la formation de biofilms bactériens. Ses activités anti-infectieuses concernent également les levures et les virus. La lactoferrine possède aussi un rôle anti inflammatoire et immunomodulateur (87).

Les lipocalines participent à la protection de la surface oculaire contre les attaques virales et bactériennes grâce aux propriétés inhibitrices des protéases à cystéines et à la formation de complexes avec le lysozyme, la lactoferrine et les IgA, mais aussi grâce à des lipides toxiques ou des corps étrangers dont elles facilitent ainsi l'élimination (87).

3) TISSU LYMPHOÏDE ASSOCIÉ AUX MUQUEUSES DE L'ŒIL

L'œil dispose d'un tissu lymphoïde associé à l'ensemble de la conjonctive (CALT) qui est responsable de la reconnaissance antigénique et allergénique. Ce tissu lymphoïde associé à la conjonctive est présenté en figure 6 ci-dessous.

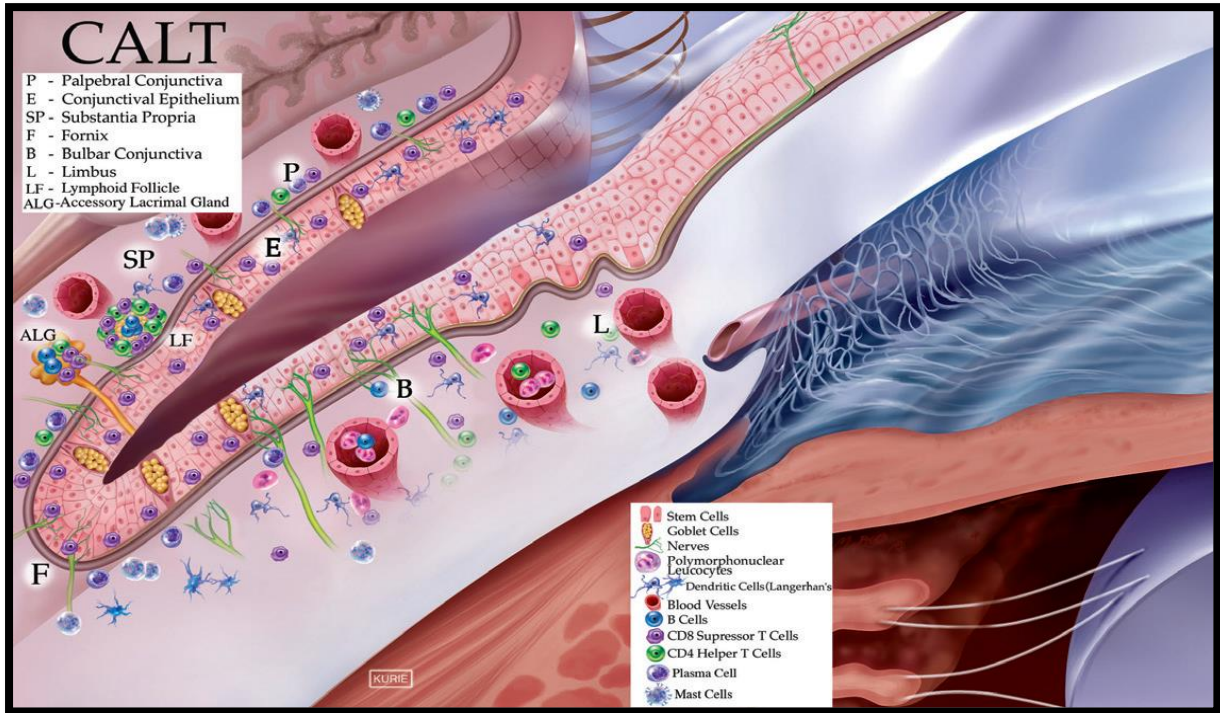


Figure 6 : Tissu lymphoïde associé à la conjonctive (142) (artiste: Elaine Kurie)

La conjonctive est très riche en vaisseaux lymphatiques qui se répartissent en un réseau profond et un réseau superficiel sous-épithélial. Ces vaisseaux se drainent vers les ganglions prétragiques, vers les ganglions parotidiens et vers les ganglions sous-maxillaires. La conjonctive dispose de lymphocytes sous forme de follicules (particulièrement au niveau la lamina propria) et d'IgA, d'IgG et d'IgM.

Le limbe est riche en vaisseaux lymphatiques et peut transporter des mastocytes, polynucléaires, neutrophiles, macrophages, fibroblastes, lymphocytes et cellules dendritiques présentatrices de l'antigène.

Le tissu lymphoïde associé à la conjonctive (CALT) est associé aux glandes lacrymales et s'étend à l'ensemble des voies de drainage naso-lacrymales pour former un ensemble fonctionnel appelé tissu lymphoïde associé à l'œil qui est interconnecté avec les autres territoires muqueux (tissu lymphoïde associé aux muqueuses - MALT) (90).

Les lymphocytes B sont rares mais présents dans les follicules lymphoïdes. Les plasmocytes dispersés sécrètent des IgA (87). Les polynucléaires sont présents en nombre variable. L'élastase, la protéinase 3, la cathepsine G et d'autres protéases sont libérées par la dégranulation des polynucléaires. Cependant, les molécules issues de cette dégranulation sont neutralisées pour éviter toute détérioration de l'épithélium tout en préservant leurs rôles antimicrobiens.

Les IgA sécrétoires sont des protéines impliquées dans la réponse immunitaire humorale. L'IgA est l'immunoglobuline la plus abondante des larmes et constitue la première ligne de défense de la conjonctive. Les IgA sécrétoires s'associent au film muqueux et constituent une barrière efficace contre les infections bactériennes et virales. À l'état normal, les défenses lacrymales spécifiques sont assurées essentiellement par les IgA sécrétoires (100 à 500 mg/l) qui sont sécrétées par les plasmocytes des glandes lacrymales et de la conjonctive. Les IgA s'associent en dimères avec le composant sécrétoire et tapissent la surface oculaire en se liant à l'acide sialique du mucus. Elles s'opposent ainsi à l'adhésion bactérienne et neutralisent certaines toxines et certains virus. Dans les larmes, les IgG sont retrouvées à des concentrations plus faibles (3 à 10 mg/l). Les IgM, IgE, prostaglandines, leucotriènes, interférons et constituants du complément sont retrouvés en très faibles concentrations (87).

4) MICROBIOTE DE LA SURFACE OCULAIRE

Le microbiote de la surface oculaire (incluant le bord palpébral et la conjonctive) possède une biogéographie distincte. Certaines bactéries partagent plusieurs régions tandis que d'autres bactéries occupent une niche plus restreinte (91). La surface oculaire abrite une communauté bactérienne distincte par rapport à la peau du visage, en raison de la présence de composés antimicrobiens dans le film lacrymal. Le microbiote des paupières est semblable au microbiote de la peau mais diffère du microbiote de la conjonctive.

Le microbiote de la surface oculaire (incluant le bord palpébral et la conjonctive) peut être classée en trois groupes de bactéries :

- les genres *Corynebacterium* et *Staphylococcus* et l'espèce *Propionibacterium acnes* résidant sur le bord palpébral et la peau,
- les genres *Acinetobacter* et *Aeribacillus* retrouvés principalement sur la surface oculaire,

- le genre *Pseudomonas* présent dans la conjonctive et sur le bord palpébral.

Ce microbiote oculaire semble jouer un rôle dans la survenue de pathologies oculaires comme dans la conjonctivite allergique (92).

II) CHAMBRE ANTÉRIEURE ET SEGMENT POSTÉRIEUR

La chambre antérieure de l'œil désigne l'espace entre l'iris et l'endothélium cornéen (surface la plus interne de la cornée). Le segment postérieur est l'espace situé en arrière du cristallin.

1) CHAMBRE ANTÉRIEURE

La chambre antérieure se compose de l'humeur aqueuse, l'iris et le cristallin. La chambre antérieure se situe en arrière de la cornée.

L'humeur aqueuse est le liquide fin, clair et aqueux (similaire au plasma) qui remplit à la fois les chambres antérieure et postérieure de l'œil. Il contient 99,9% d'eau et des sucres, vitamines, protéines autres nutriments. L'humeur aqueuse nourrit la cornée et le cristallin en fournissant les éléments nutritifs nécessaires et des antioxydants. Il garantit le maintien de la pression intraoculaire via l'équilibre s'établissant entre la sécrétion et l'élimination de l'humeur aqueuse (93).

L'iris est situé en avant du cristallin et en arrière de la cornée. L'iris est perforé en son centre par la pupille, il a une structure fine dont la face antérieure donne sa coloration à l'œil et contient deux muscles lisses permettant de modifier le diamètre de la pupille en fonction de l'intensité lumineuse ou de substances pharmacologiques permettant d'obtenir une mydriase ou un myosis (94).

Le cristallin est une lentille biconvexe, transparente à focale variable. Il constitue la limite postérieure du segment antérieur. Le cristallin n'est ni vascularisé, ni innervé. Les échanges se font par diffusion. La perte de ses capacités accommodatives conduit à la presbytie et son opacification amène à la cataracte (95).

La chambre postérieure se situe à l'arrière de l'iris, où le cristallin est suspendu. En avant, on retrouve l'iris et en arrière se situe la zonule de Zinn et le corps ciliaire.

2) SEGMENT POSTÉRIEUR

Le segment postérieur se compose d'avant en arrière du vitré, de la rétine, de la choroïde et de la sclère.

Le vitré est une substance gélatineuse transparente qui remplit l'espace situé entre le cristallin et la membrane de la rétine. Son rôle est de garantir la rigidité du globe oculaire et de maintenir la rétine en place contre la paroi de l'œil. Il est naturellement attaché à la rétine par des fibrilles. Le volume du vitré est composé à 99 % d'eau et de tissu conjonctif, principalement de collagène de type II, de glycosaminoglycanes et d'acide hyaluronique. Le vitré contient très peu de cellules, principalement des phagocytes qui éliminent les débris cellulaires indésirables qui se trouvent dans le champ visuel. Il ne contient pas de vaisseaux sanguins (96).

La rétine est un tissu neurosensoriel qui permet la réception et la transmission du message visuel. La rétine est une fine membrane pluristratifiée d'une épaisseur comprise entre 0,3 et 0,5 millimètre recouvrant la face interne du globe oculaire. La rétine est intercalée entre le vitrée et la choroïde. La région centrale proche de l'axe optique comprend la macula et la fovéa. La structure de la rétine comprend l'épithélium pigmentaire (EPR), les photorécepteurs (cônes et bâtonnets), les cellules bipolaires, ganglionnaires et amacrines, les cellules de Müller (cellules gliales) ainsi que les capillaires sanguins. Les potentiels d'action sont acheminés par le nerf optique vers le cortex cérébral pour analyse.

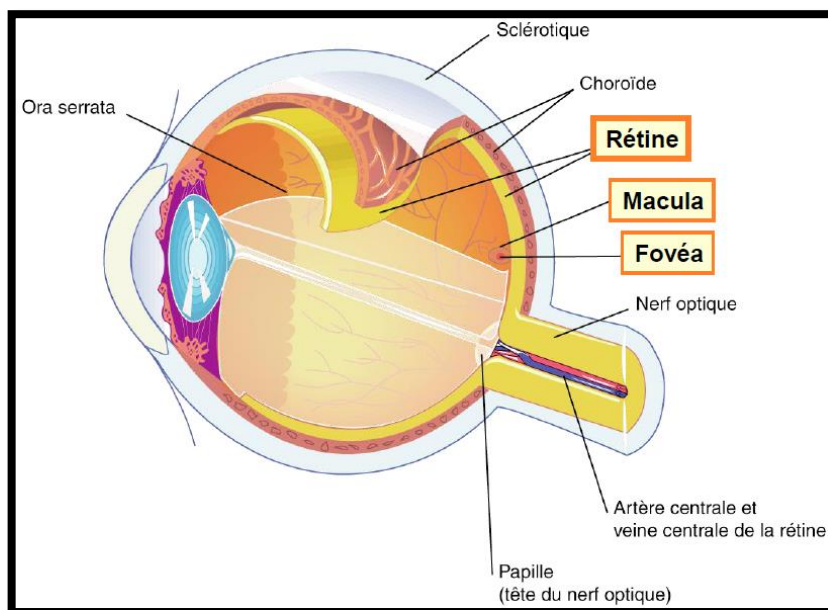


Figure 7 : Anatomie du segment postérieur de l'œil
(illustration Horus Pharma)

Dans l'œil, la fovéa désigne une petite zone de la rétine d'1,5 mm de diamètre. Elle se situe au centre de la macula. La fovéa dispose de la plus forte concentration de photorécepteurs à cônes permettant de distinguer les couleurs.

Les cellules gliales rétiniennes participent à l'homéostasie neuronale avec notamment le transport de nutriments, la régulation ionique, l'immunomodulation et la production de facteurs neurotrophiques. En situation physiologique, les astrocytes et la microglie (macrophages résidents) sont présents dans les couches rétiniennes internes. Les astrocytes sont également situés autour des vaisseaux rétiniens et sont très nombreux à la tête du nerf optique. Les cellules de Müller sont les principales cellules gliales rétiniennes. Elles permettent les échanges entre les neurones rétiniens et les vaisseaux rétiniens, le vitré et l'espace sous-rétinien (97).

La choroïde est l'une des couches de la paroi du globe oculaire, située entre la sclérotique et la rétine. C'est une couche richement vascularisée assurant la nutrition de l'iris et des photorécepteurs rétiniens. Avec le corps ciliaire et l'iris, la choroïde forme l'uvée (96).

La sclérotique est constituée de collagène et de quelques fibres élastiques noyées dans une matrice de protéoglycanes (96).

3) PRIVILÈGE IMMUNITAIRE

Le privilège immunitaire est un ensemble de mécanismes qui limitent les réponses immunitaires pour protéger l'intégrité de l'axe visuel et réduire le risque de cécité. Les mécanismes supportant le privilège immunitaire ont pour but d'éviter les réactions risquant de compromettre la transmission du signal lumineux, comme les réactions inflammatoires, et en particulier les réactions d'hypersensibilité retardée.

La chambre antérieure, la cavité vitréenne et l'espace sous-rétinien sont des sites immunitaires privilégiés où ces multiples mécanismes travaillent en coordination pour inhiber les réponses immunitaires.

La présence de barrières hémato-oculaires (EPR et cellules endothéliales vasculaires rétiniennes) permet de limiter le passage des grosses molécules et notamment des protéines. L'absence de drainage lymphatique des structures internes de l'œil participe également au privilège immunitaire. La présence de cytokines immunosuppressives (le cortisol, les facteurs

de croissance transformant (TGFβ1 et β2), l'hormone mélanotrope (α-MSH), l'antagoniste du récepteur à l'IL-1 et le polypeptide intestinal vasoactif (VIP)) dans l'humeur aqueuse permet de maintenir un environnement tolérogène et immunosuppresseur (98).

Les cellules gliales de Müller et les cellules de l'EPR présentent des ligands immunomodulateurs à leurs surfaces comme expriment le ligand de Fas et les TGFβ. La déviation immunitaire associée à la chambre antérieure et la déviation immunitaire associée au segment postérieur stimulent les lymphocytes T régulateur qui induisent la production de facteurs immunosuppresseurs comme le TGFβ et l'IL-10 (35).

Tableau 7 : Mécanismes qui entrent en jeu dans le privilège immunitaire de l'œil

Étapes	Mécanismes supportant le privilège immunitaire
Séparation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Barrière hémato rétinienne : empêche la libre circulation des cellules et des moléculaires à l'intérieur et extérieur de l'œil. Pas de drainage lymphatique (tant que la barrière hémato rétinienne est intacte).
Inhibition	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Inhibition immunologique et lymphocytes T régulateurs induisant un microenvironnement oculaire. ▪ Médiateurs solubles (ex. : cytokines et neuropeptides : TGF-β, αMSH, VIP, PRGC, FasL soluble). ▪ Molécules liées aux cellules (ex. : FasL, TSP1, PD-L1). ▪ Protéines régulatrices solubles et liées aux cellules (ex. : CFH, DAF, Crry).
Régulation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Processus régulateur spécifique à l'œil (déviation immunitaire associée à la chambre antérieure).

4) MICROBIOTE INTRAOCULAIRE

Il est admis que l'environnement intraoculaire est stérile. Cependant, des preuves récentes de translocation bactérienne suggèrent que l'environnement intraoculaire abriterait également des bactéries.

Des échantillons intraoculaires de plus de 1000 yeux humains ont été étudiés en utilisant des techniques de métagénomique et montrent la présence de bactéries intraoculaires. L'analyse microbiologique de l'humeur aqueuse prélevée chirurgicalement sur environ 1000 yeux humains subissant une chirurgie de la cataracte, a confirmé la présence de *Propionibacterium acnes* dans la majorité des cas. L'expression de l'ARNr 16S de *Propionibacterium* spp. est retrouvée dans 71,4 % des prélèvements d'humeur aqueuse (99).

Une analyse métagénomique a été réalisée sur une cohorte de 41 patients subissant une chirurgie de la cataracte. Parmi les 134 espèces bactériennes trouvées dans au moins un échantillon d'humeur aqueuse, *Propionibacterium acnes* est la plus abondante. Douze espèces bactériennes présentes dans les échantillons d'humeur aqueuse avec une abondance relative moyenne d'au moins 1 % ont également été identifiées. Ces résultats suggèrent la présence d'une communauté bactérienne complexe présente dans le tissu intraoculaire (99). Des analyses complémentaires ont été réalisées pour écarter le risque que les bactéries détectées dans les échantillons d'humeur aqueuse ne soient des contaminations provenant de tissus périoculaires (conjonctive, paupière) au cours de la chirurgie de la cataracte. La procédure de désinfection a été validée afin d'éviter le risque de contamination.

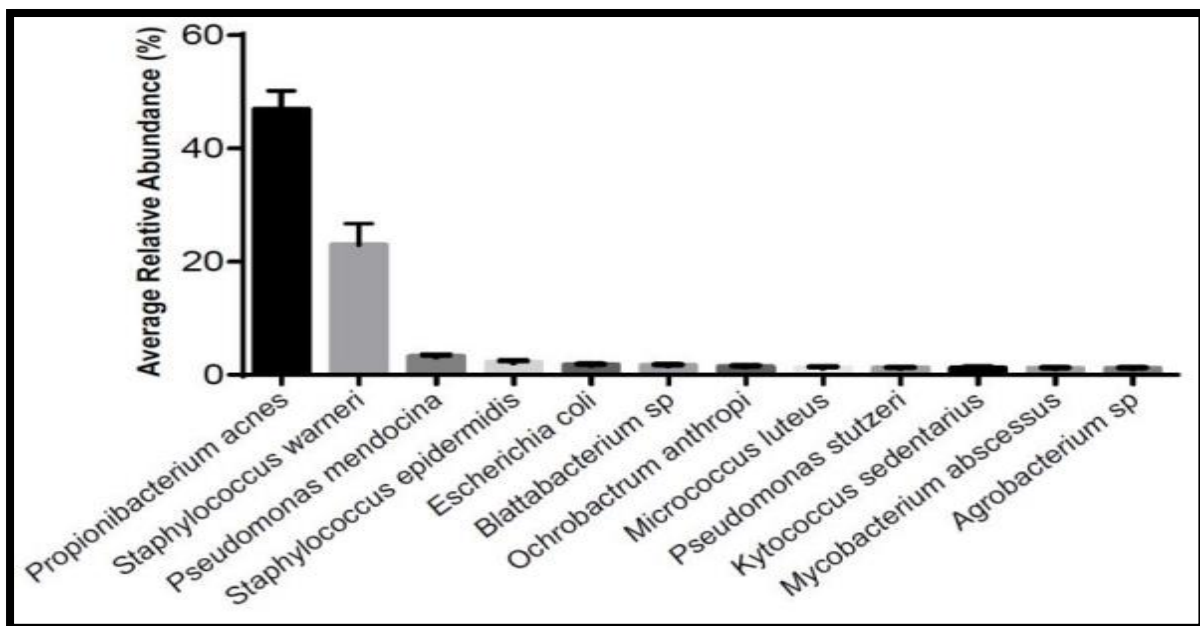


Figure 8 : Bactéries présentes dans les échantillons d'humeur aqueuse avec une abondance relative moyenne d'au moins 1 %

Il est intéressant de noter que *Propionibacterium* est le microorganisme retrouvé dans les cas d'endophtalmies postopératoires chroniques. Pour rappel, l'endophtalmie est une complication grave de l'opération de la cataracte pouvant entraîner une perte irréversible de la vision. L'endophtalmie est un état inflammatoire de l'œil, secondaire à un processus infectieux provenant de bactéries, de champignons ou, plus rarement, de parasites qui pénètrent l'œil lors de la période périopératoire. L'endophtalmie post-cataracte chronique ou tardive apparaît des semaines, des mois, ou même des années après l'opération. Elle est généralement provoquée par des microorganismes peu virulents issus de la flore commensale du patient. Dans environ

deux tiers des cas, *Propionibacterium acnes* est impliqué. *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium* spp mais également des champignons sont impliqués (100).

Jusqu'à présent, il n'existait aucune preuve directe de l'existence d'un microbiote intraoculaire. Cependant, grâce aux techniques récentes, l'ARNm de *Propionibacterium acnes* a été trouvé dans la plupart des échantillons d'humeur aqueuse collectés chez des patients subissant des chirurgies de la cataracte (patients exempts d'inflammation et d'infections intraoculaires actives). Ces résultats interrogent sur l'origine de *Propionibacterium acnes* qui pourrait être un microorganisme intraoculaire commensal ou un microorganisme pathogène issu d'une contamination. De futures études devront évaluer s'il existe bien un microbiote intraoculaire et si l'altération du microbiote intraoculaire peut contribuer à l'apparition des maladies oculaires en général et notamment leur rôle dans la survenue d'endophtalmies chroniques.

III) L'AXE INTESTIN – ŒIL

L'existence d'un axe intestin-œil est un changement de paradigme dans le champ de l'ophtalmologie. Ce changement de paradigme a été permis suite aux études récentes démontrant l'influence du microbiote intestinal sur des sites à distance comme le système nerveux central (101). Jusqu'alors, les liens possibles entre le microbiote intestinal et l'ophtalmologie n'ont été que peu étudiés. Il existe aujourd'hui de plus en plus de preuves de l'existence d'un axe intestin-œil. Des changements du microbiote intestinal moduleraient l'inflammation et l'immunité de l'hôte avec des conséquences pour la santé oculaire.

1) ASSOCIATIONS ENTRE L'INTESTIN ET LES PATHOLOGIES OCULAIRES

Bu et al. (102) ont analysé vingt-cinq articles publiés entre 2011 et 2020 sur le lien entre le microbiote intestinal et les pathologies oculaires. La revue comprend des études cliniques et des études animales. Des associations significatives entre l'altération du microbiote intestinal, des pathologies oculaires et des processus métaboliques ont été mises en évidence notamment pour l'uvéite secondaire à la maladie de Behçet, l'uvéite auto-immune, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), la néovascularisation choroïdienne, la kérato-conjonctivite sèche. Ces associations sont reprises dans le tableau 8 ci-dessous :

Tableau 8 : Altération du microbiote intestinal et pathologies oculaires

Référence	Microbiote intestinal	Modification de la réponse immunitaire et du métabolisme de l'hôte	Conséquences sur l'œil
<i>Consolandi et al.</i> (103)(104)	Diminution de l'abondance relative des bactéries des genres <i>Roseburia</i> et <i>Subdoligranulum</i> .	Réduction des réponses des lymphocytes T régulateurs et activation des réponses immunopathologiques des lymphocytes T effecteurs.	Aggravation de l'uvéite secondaire à la maladie de Behçet.
<i>Horai et al.</i> (105).	Milieu sans germes.	Réduction de l'activation des lymphocytes T auxiliaire Th-17 au niveau de l'intestin conduisant à l'amélioration de l'uvéite.	Amélioration de l'uvéite auto-immune.
<i>Nakamura et al.</i> (106)	Faible abondance du phylum des Firmicutes et Bacteroidetes, et de la classe des Alphaproteobacteria.	Augmentation du nombre des lymphocytes T régulateurs dans les tissus lymphoïdes et dans la rétine. Réduction de la production des IL-17, IL-2 et lymphocytes T effecteurs.	Amélioration de l'uvéite auto-immune.
<i>Zinkernagel et al.</i> (107)	Abondance élevée des bactéries du genre <i>Anaerotruncus</i> , <i>Oscillibacter</i> et <i>Ruminococcus</i> et de l'espèce <i>Eubacterium ventriosum</i> et faible abondance de l'espèce <i>Bacteroides eggerthii</i> chez les patients atteints de DMLA.	Réduction de l'élongation des acides gras, augmentation de la production de L-alanine, dégradation de la glutamine et synthèse d'arginine.	Promotion de la DMLA.
<i>Bu et al.</i> (102)	Abondance élevée des bactéries de la classe des Negativicutes et faible abondance des bactéries du genre <i>Oscillibacter</i> et du phylum des Bacteroidetes chez les patients atteints de DMLA.	Corrélation positive entre abondance des bactéries de la classe des Negativicutes et les facteurs du complément chez les patients atteints de DMLA.	Promotion de la DMLA.
<i>Andriessen et al.</i> (108)	Faible abondance des bactéries du phylum des Bacteroidetes.	Augmentation de la perméabilité intestinale et niveau élevé circulant d'IL-6, IL-1 β , TNF- α , VEGF-A	Aggravation de la néovascularisation choroïdienne

Wang <i>et al.</i> (102)	Milieu sans germes.	Augmentation de la production des IL-12 par les CPA des cellules des glandes lacrymales.	Aggravation de la kérato-conjonctivite sèche.
Paiva <i>et al.</i> (109)	Augmentation du nombre de bactéries du genre de <i>Pseudobutyrvibrio</i> , <i>Escherichia/ Shigella</i> , <i>Blautia</i> , et <i>Streptococcus</i> . Réduction de l'abondance relative des bactéries du phylum des Bacteroides, des genres <i>Parabacteroides</i> , <i>Faecalibacterium</i> , et <i>Prevotella</i> .	Réduction des concentrations en IL-13 et du ratio IL13/IFN- γ . Réduction de l'expression des cellules NK.	Aggravation de la kérato-conjonctivite sèche.

L'équilibre du microbiote intestinal est maintenu grâce à des interactions complexes qui modulent l'activité des lymphocytes T effecteurs et des lymphocytes T régulateurs. La rupture de cet équilibre pourrait être le déclencheur d'une inflammation chronique ou de maladies auto-immunes au niveau local ainsi qu'à des atteintes à distance via le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) comme le tissu conjonctival associé aux muqueuses (CALT). L'infiltration de cellules immunitaires dans les tissus oculaires peuvent alors entraîner des atteintes oculaires.

2) AXE INTESTIN-SURFACE OCULAIRE

Les troubles inflammatoires de la surface oculaire incluent la sécheresse oculaire, les dysfonctionnements meibomiens, les blépharites, les allergies oculaires, les infections oculaires et les ulcères.

Diverses observations mettent en évidence l'interaction complexe entre l'immunité, l'inflammation et le rôle du microbiote oculaire et intestinal dans le développement, l'exacerbation ou l'amélioration de pathologies de la surface oculaire.

Paiva et al. (109) montre que l'altération du microbiote intestinal de souris avec un antibiotique, entraîne des signes de sècheresse oculaire plus marqués que dans le groupe témoin à la suite d'un stress dessicatif. La dysbiose intestinale augmente la sensibilité de la surface oculaire à l'inflammation lors d'un stress dessicatif (voir figure 9) (109).

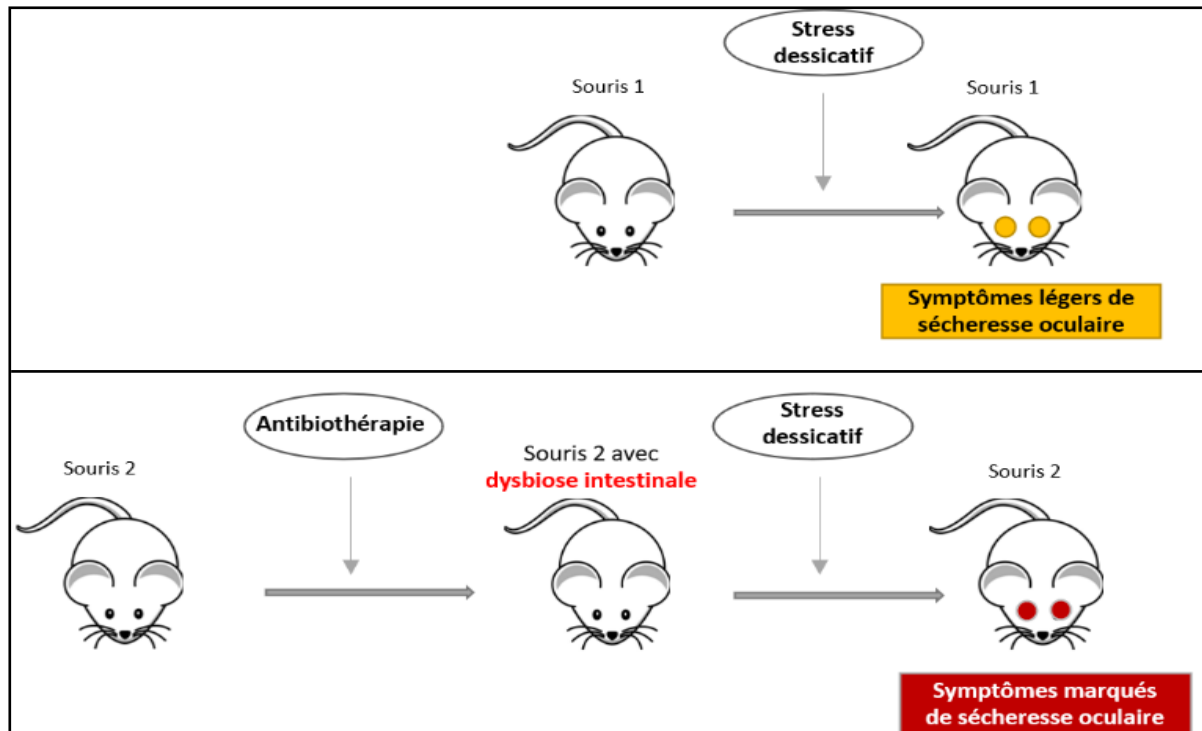


Figure 9 : Incidence de la dysbiose intestinale induite par antibiothérapie sur les symptômes de sécheresse oculaire chez la souris

Liu et al. (110) ont évalué les liens entre le microbiote intestinal et la cicatrisation cornéenne. Une lésion cornéenne a été pratiquée sur des souris témoins. Une lésion cornéenne a été réalisée sur des souris présentant dysbiose intestinale (préalablement induite par antibiothérapie). Pour les souris témoins, une cicatrisation cornéenne normale a été observée. Pour les souris du groupe « dysbiose », un retard de cicatrisation cornéenne est observé. L'équipe a réalisé une greffe fécale des souris témoins vers les souris du groupe « dysbiose ». Une reprise de la cicatrisation cornéenne est observée chez ces dernières montrant l'influence du microbiote intestinal (110).

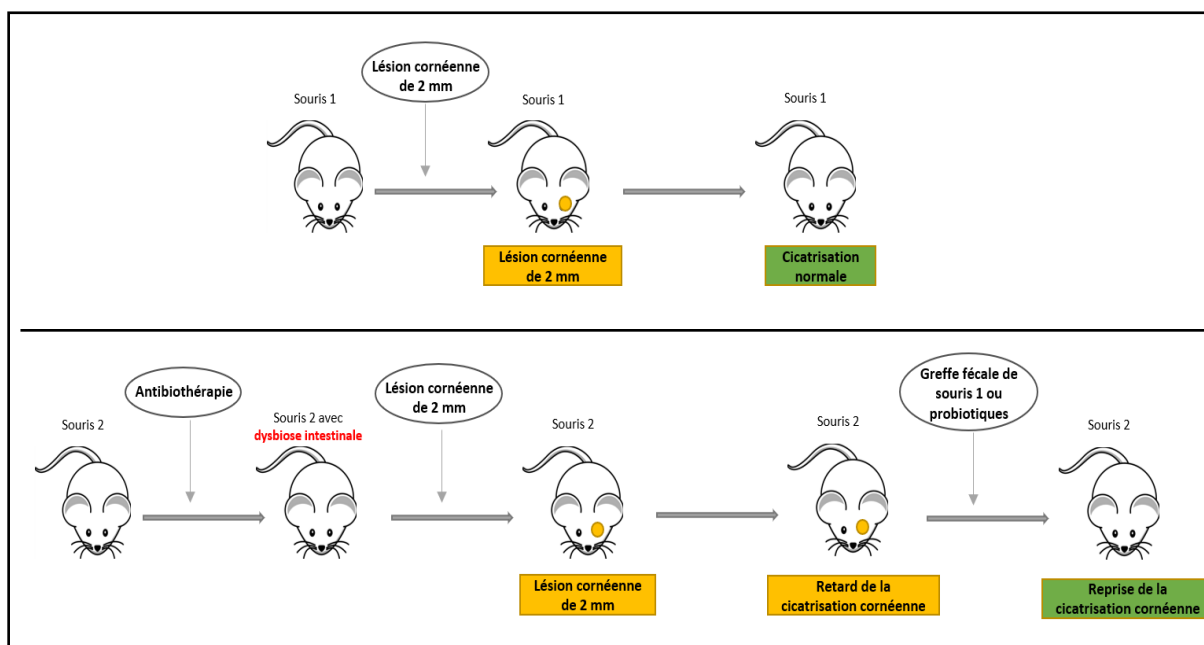


Figure 10 : Incidence du microbiote intestinal sur la cicatrisation cornéenne chez la souris

Laura Schaefer et al. (111) ont étudié le rôle potentiel des acides gras à chaînes courtes (AGCC) sur la surface oculaire. Le transporteur des AGCC appelé SLC5A8 est exprimé *in vivo* dans l'épithélium conjonctival et cornéen chez la souris. Le prétraitement des cellules épithéliales cornéennes *in vitro* avec du phénylbutyrate (précurseur du butyrate) permet de réduire l'expression du TNF pro-inflammatoire induite par les LPS bactériens. La prise orale de butyrate chez les souris soumises à un stress dessiccateur réduit l'inflammation de la surface oculaire. Cet effet nécessite la présence du transporteur SLC5A8. Ces données appuient l'hypothèse selon laquelle les AGCC produits dans l'intestin participent au maintien de l'homéostasie de la surface oculaire (111).

L'hypothèse de l'axe intestin-surface oculaire est résumée par la figure 11.

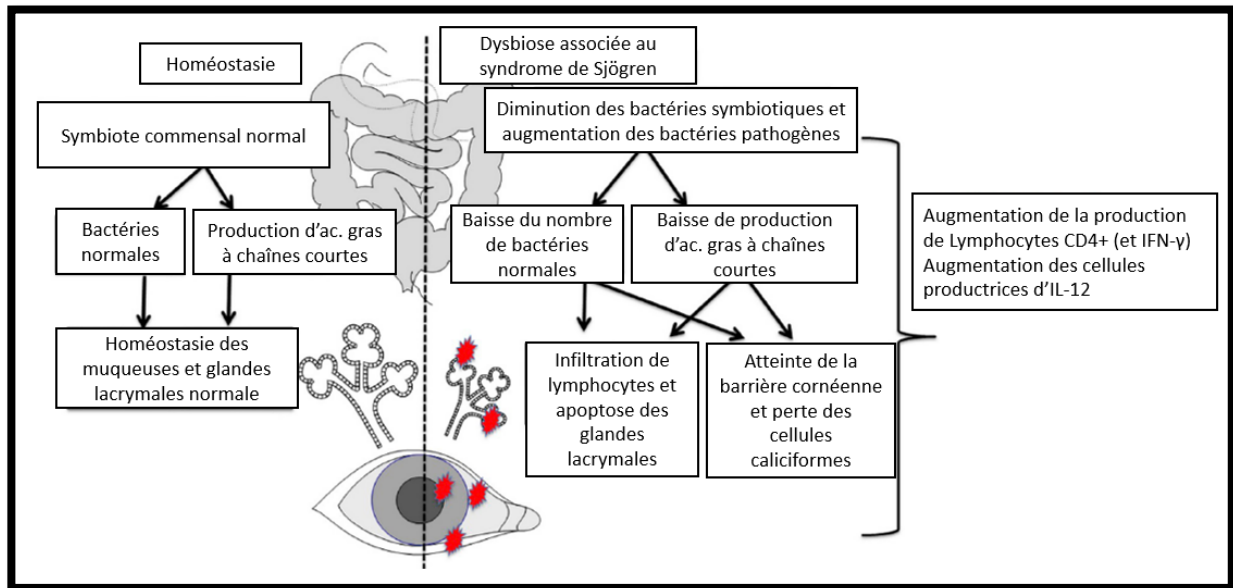


Figure 11 : Hypothèse proposée pour expliquer l'axe intestin – surface oculaire (adaptée de *Trujillo-Vargas et al.*)

La dysbiose intestinale entrainerait une atteinte de la barrière intestinale et une diminution de la production d'AGCC (notamment le butyrate) avec une rupture de l'homéostasie immunitaire. L'inflammation à bas bruit entrainerait une activation des lymphocytes effecteurs et la libération de cytokines responsables d'atteintes des glandes lacrymales, des cellules épithéliales cornéennes et des cellules caliciformes. Les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT) présents dans l'intestin (avec le GALT), la conjonctive (avec le CALT), la glande lacrymale et le système de drainage naso-lacrymal seraient le lien entre la dysbiose intestinale et les atteintes de la surface oculaire.

3) AXE INTESTIN-RÉTINE

Parker et al. (112) ont évalué l'effet de l'âge sur la modification du microbiote intestinal et des conséquences inflammatoires sur le cerveau et la rétine.

L'équipe a réalisé une transplantation de microbiote fécal issu de souris d'âges différents (3 mois, 18 mois et 24 mois). Le séquençage métagénomique complet et la métabolomique ont été utilisés pour analyser les changements dans la composition du microbiote intestinal et les changements métaboliques. Les effets de l'âge et du transfert du microbiote sur la barrière intestinale, la rétine et le cerveau ont été évalués à l'aide de dosages de protéines, d'immunohistologie et de tests comportementaux.

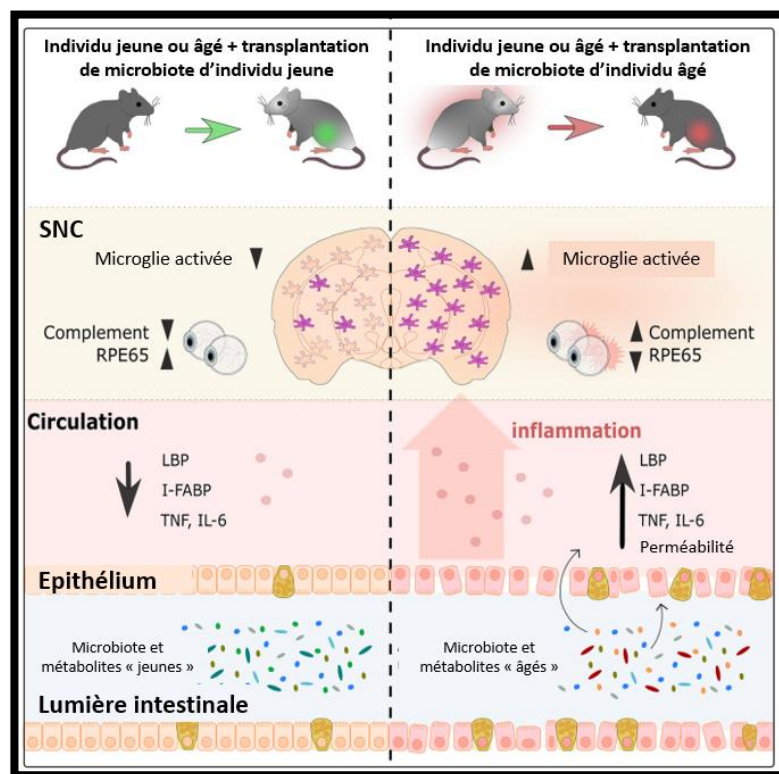


Figure 12 : Mécanismes mis en évidence lors du transfert de microbiote intestinal entre souris jeunes et âgées (adapté de *Parker et al.*)

L'étude met en évidence que le microbiote intestinal a bien été transféré par la transplantation du microbiote fécal.

Le transfert du microbiote de souris âgées vers les souris jeunes accélère l'inflammation associée à l'âge au niveau du système nerveux central, de la rétine (activation du complément) et modifie la signalisation des cytokines (TNF, IL-6) favorisant la perte de protéines

fonctionnelles nécessaires pour la vision. Chez les souris ayant reçu un microbiote intestinal de souris âgées, les protéines de liaison au lipopolysaccharide (LBP) et les protéines de liaison aux acides gras (I-FABP) sont retrouvées en plus grande concentration dans le sérum. Cela coïncide avec une augmentation de la perméabilité de la barrière intestinale. Ces effets ont pu être inversés par le transfert du microbiote intestinal des souris jeunes vers les souris âgées.

Les modifications du microbiote intestinal sont impliquées dans le développement de comorbidités liées au vieillissement (via l'inflammation) affectant le cerveau et la rétine. Les mécanismes sont liés aux réseaux de signalisation hormonale, de signalisation immunitaire et de signalisation neuronale qui peuvent être modulés par certaines espèces microbiennes intestinales.

PARTIE 3 : PATHOLOGIES OCULAIRES ET MICROBIOTE INTESTINAL

Les anomalies du microbiote intestinal ont été associées à un large éventail de pathologies, notamment gastro-intestinales mais aussi des troubles extra-intestinaux.

Les pathologies oculaires regroupent des atteintes de la paupière, de la cornée, de la conjonctive, de l'uvéa, de la rétine et de la macula.

Ces pathologies oculaires peuvent être liées à un stress externe, à des allergènes, à un dérèglement auto-immun lié ou non à des mutations génétiques, à un trouble métabolique ou au vieillissement.

Le point commun des pathologies oculaires est l'implication de mécanismes inflammatoires et immuns qui déclenchent, prolongent et parfois aggravent la symptomatologie.

I) CHALAZION ET MICROBIOTE INTESTINAL

Le chalazion est une lésion inflammatoire (kyste) non infectieuse d'une glande de Meibomius au niveau du tarse palpébral. Les chalazions sont parmi les pathologies des paupières les plus fréquentes. Les glandes de Meibomius sont localisées dans l'épaisseur des paupières. Elles sont à l'origine de la sécrétion de lipides nécessaire à la stabilité du film lacrymal.

1) ÉPIDÉMIOLOGIE

Le chalazion est la lésion inflammatoire de la paupière la plus courante, représentant 13,4% de toutes les lésions bénignes de la paupière (113).

2) ÉTIOLOGIE

L'origine exacte du chalazion n'est pas complètement établie mais sa survenue est liée à l'existence d'une blépharite chronique (inflammation des paupières). La blépharite chronique est très régulièrement retrouvée chez des patients ayant des pathologies bénignes de la peau, comme l'acné-rosacée, la dermatite séborrhéique ou la dermatite atopique. La pollution de l'air

et la présence d'acariens favorisent l'irritation des glandes de Meibomius et l'apparition d'un chalazion. Le parasite *Demodex brevis* est potentiellement impliqué dans la survenue de chalazions car il bloquerait l'orifice des glandes de Meibomius et générerait une réaction inflammatoire de type granulomateuse (114). Cet état inflammatoire chronique provoque un dysfonctionnement des glandes de Meibomius à l'origine des kystes.

Les troubles de la vision non corrigés (particulièrement l'hypermétropie chez le jeune enfant) sont souvent associés à la présence de chalazions récidivants (115).

Il existe également des chalazions atypiques :

- Tumeurs incluant le carcinome des glandes sébacées, le carcinome basocellulaire, le carcinome épidermoïde ou le carcinome à cellules de Merkel (116).
- Masses infectieuses lorsque la leishmaniose ou la tuberculose interfèrent avec le drainage des glandes de Meibomius.
- Troubles immunitaires : des chalazions géants multiples et récurrents peuvent survenir lors du syndrome d'hyper-IgE. Les patients immunodéficients présentent des nodules palpébraux localisés qui simulent un chalazion, par exemple, le sarcome de Kaposi chez les personnes atteintes du SIDA.

3) PHYSIOPATHOLOGIE

Le chalazion est une lésion inflammatoire non infectieuse d'une glande de Meibomius au niveau du tarse palpébral. Il apparaît de façon aiguë sous forme d'un nodule inflammatoire, sensible, saillant sur la face conjonctivale ou cutanée des paupières.

Cette tuméfaction palpébrale bénigne est facilement reconnue à l'examen clinique. Elle est causée par une atteinte inflammatoire de la glande, faisant suite à l'obturation du canal glandulaire excréteur. Le chalazion peut être présent sur une ou plusieurs paupières, voire plusieurs glandes à l'intérieur d'une même paupière (117).

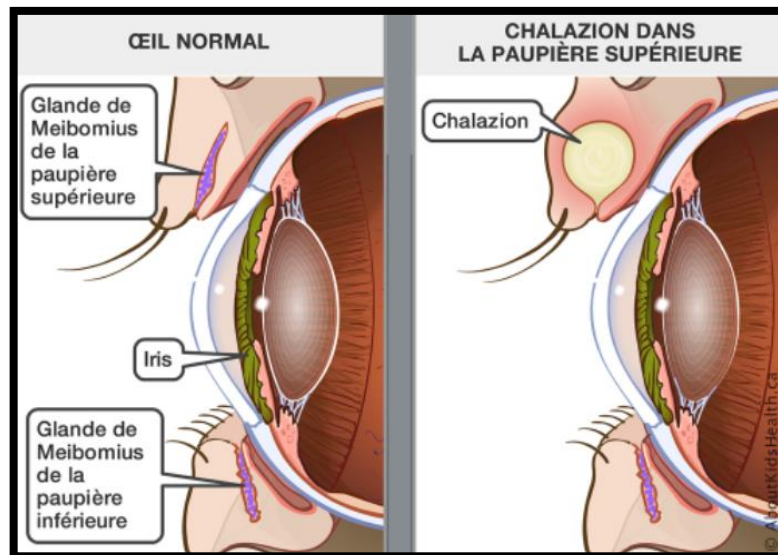


Figure 13 : Physiopathologie du chalazion (118)

En dehors des douleurs et de la gêne esthétique occasionnées, le chalazion peut évoluer de deux manières. Dans le premier cas, il se produit une fistulisation spontanée au niveau de la peau ou en profondeur, et l'évacuation du contenu de la lésion et sa disparition. Dans le deuxième cas, il se produit un enkystement durable, avec la constitution d'un nodule, parfois volumineux, dans l'épaisseur de la paupière (118).

Le chalazion enkysté entraîne une gêne esthétique (gonflement et rougeur) mais aussi une gêne fonctionnelle, entraînant une fatigue visuelle, une sensation de pesanteur de la paupière ou une récurrence inflammatoire.

4) TRAITEMENTS

Pendant la phase aiguë, il est recommandé de pratiquer des massages quotidiens avec des cataplasmes chauds du chalazion. D'après la Haute Autorité de Santé, l'association d'un corticoïde topique et d'un antibiotique topique présente un intérêt en cas de réaction inflammatoire importante. Les spécialités médicamenteuses ci-après sont utilisées pour traiter le chalazion : collyre de dexaméthasone et de néomycine, pommade et collyre de dexaméthasone et de framycétine, pommade et collyre de dexaméthasone, de néomycine et de polymyxine B, pommade de dexaméthasone et d'oxytétracycline et collyre en suspension de dexaméthasone et de tobramycine (119).

Pour les petits chalazions, les petites récurrences, ou les chalazions multiples et inflammatoires, le traitement consiste en une injection de corticoïdes intra-tarsale et sous cutanée, dont le but est de dissoudre le contenu du chalazion, sans recours à une incision (120).

La chirurgie d'exérèse est indiquée après 6 semaines et en cas d'enkystement. L'incision devra être verticale pour ne pas léser les glandes de Meibomius voisines.

La prévention des récurrences s'appuie sur la correction de l'amétropie (le cas échéant), les soins des paupières et, éventuellement, une antibiothérapie locale par azithromycine en collyre (121).

5) MICROBIOTE INTESTINAL ET OCULAIRE

L'irritation des glandes de Meibomius et l'apparition d'un chalazion sont favorisées par la pollution de l'air, la présence d'acariens mais également la présence d'une blépharite, de dermatite séborrhéique, de rosacée, d'allergies, d'une sécheresse oculaire, de certaines maladies auto-immunes, de dyslipidémies (122) mais aussi du syndrome du côlon irritable (123).

Le microbiote oculaire et palpébral jouerait aussi un rôle dans la survenue du chalazion. Les espèces bactériennes retrouvées au niveau oculaire et palpébral ont une activité lipasique (via des lipases et des estérases) et libèrent des acides gras libres irritants pour l'épithélium cornéen et qui favorisent l'hyperkératinisation des glandes de Meibomius (124). *Staphylococcus aureus* et *Staphylococcus epidermidis* possèdent une activité lipasique élevée par rapport à *Propionibacterium acnes* et *Corynebacterium* sp. Ainsi, une dysbiose palpébrale ou

conjonctivale peut entraîner une dégradation des lipides meibomiens, évoluant vers un chalazion, une meibomite, un film lacrymal instable et une inflammation de la surface oculaire (124).

Le microbiote intestinal est impliqué dans le processus inflammatoire général. Il peut entraîner une inflammation locale chronique des glandes de Meibomius ayant pour conséquence l'apparition de chalazions.

Une étude pilote prospective comparative en simple aveugle a été réalisée par *Filippelli et al.* (125). L'étude inclut vingt-six enfants de trois à quatorze ans souffrant de chalazions. Les enfants ont été divisés aléatoirement en deux groupes.

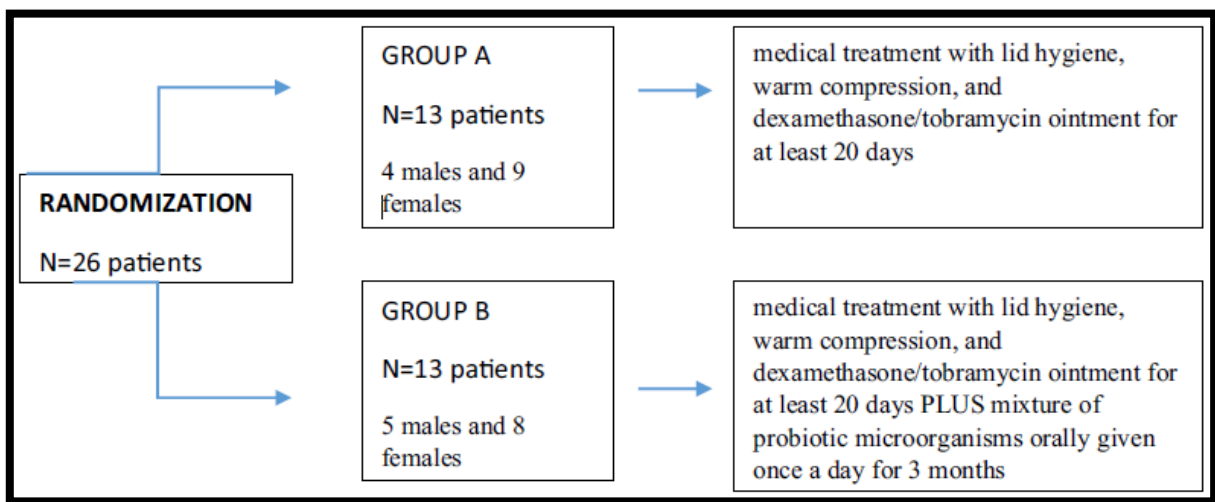


Figure 14 : Diagramme des groupes de patients

Le groupe A (n=13) a reçu un soin quotidien des paupières avec des compresses chaudes, accompagné de l'application d'une pommade ophtalmique antibiotique/anti inflammatoire (dexaméthasone/tobramycine) pendant vingt jours.

Le groupe B (n=13) a également reçu un soin quotidien des paupières avec des compresses chaudes, accompagné de l'application d'une pommade ophtalmique antibiotique/anti inflammatoire (dexaméthasone/tobramycine) pendant vingt jours ainsi que la prise de probiotiques (*Streptococcus thermophilus*, *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus*) pendant trois mois. Les visites ont lieu toutes les deux semaines pendant trois mois. Si le chalazion n'a pas disparu ou si son diamètre n'a pas diminué d'un millimètre ou moins au moment des visites suivantes, la même procédure est répétée pour un autre cycle de trois mois.

Les résultats montrent une amélioration significative du temps de guérison moyen des chalazions entre les deux groupes : groupe A, 54 jours (37 à 63 jours) ; groupe B, 28 jours (21 à 39 jours).

Tableau 9 : Présentation des résultats de l'étude *Filipelli et al.*

Characteristics	Group A (n = 13)	Group B (n = 13)	p
Median age (years)	8.0 (6.0 to 9.0)	9.0 (6.0 to 10.0)	0.066
Median and interquartile range			
Sex (M/F)	4/9 (44%)	5/8 (62%)	0.21
Laterality (unilateral/bilateral)	5/8 (62%)	4/9(44%)	0.84
Mean chalazion size (mm)	1.9 ± 0.3	1.7 ± 0.4	0.92
Mean ± SD			
Time of resolution (days)	54 (37 to 63)	28 (21 to 39)	< 0.0001*
Median and interquartile range			
Recurrence	0	0	–

*Statistically significant (Mann-Whitney test)

Aucune récédive, ni aucun effet indésirable n'a été enregistrée dans les deux groupes pendant la période de suivi.

Une seconde étude a été réalisée sur une population adulte (126). Cette étude pilote prospective comparative a été réalisée sur vingt patients répartis au hasard en deux groupes. Le groupe A (n=10) a reçu un soin quotidien des paupières avec des compresses chaudes, accompagné de l'application d'une pommade ophtalmique antibiotique/anti-inflammatoire (dexaméthasone/tobramycine) pendant vingt jours. Le groupe B (n=10) a reçu le même traitement avec un mélange de probiotiques (*Streptococcus thermophilus*, *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus*) une fois par jour pendant trois mois.

Les résultats montrent une guérison plus rapide dans le groupe B spécifiquement pour les petits chalazion (< 2 mm). Aucune différence n'a été mise en évidence pour les chalazions de plus grandes tailles. Le manque d'efficacité sur les lésions de taille moyenne et de grande taille pourrait être dû à leurs caractéristiques histopathologiques. En effet, ces lésions sont entourées d'une pseudo capsule de tissu conjonctif imperméable, qui isole la lésion du contexte systémique et la rend donc uniquement traitable par une approche invasive (126).

Ces études pilotes prospectives comparatives ont montré que l'utilisation de probiotiques a augmenté l'efficacité des thérapies traditionnelles en induisant une résolution du chalazion en

moins de temps qu'un traitement médical seul (125). L'amélioration du temps de guérison entre les deux groupes en faveur du groupe expérimental renforce l'idée qu'il existerait un axe « intestin-œil ». La modulation du microbiote intestinal avec des probiotiques améliore la résolution des chalazions en rétablissant la barrière intestinale et l'homéostasie immunitaire. Les probiotiques stimulent la croissance de certaines espèces bénéfiques au niveau de l'intestin et ainsi permettent de réduire l'inflammation générale de l'hôte et d'améliorer son immunité.

6) CONCLUSION

Le chalazion est une pathologie courante sans gravité mais qui reste difficile à traiter par voie topique, faisant appel lorsque celui-ci est enkysté à une ablation chirurgicale mais toujours avec le risque de récurrence. Les données récentes mettent en évidence l'importance du terrain inflammatoire général préalable qui est peu fréquemment pris en compte dans les pratiques actuelles.

Les études présentées sont les premières études à s'intéresser au lien entre le microbiote intestinal et la survenue des chalazions ainsi que leurs récurrences. Cependant les études incluent un faible nombre de patients, et excluent les patients ayant un chalazion en phase active. Le mécanisme d'action des probiotiques utilisés doit être entièrement mis en évidence avec la recherche des marqueurs inflammatoires systémiques et locaux. Les prochaines études devront évaluer l'incidence du microbiote palpébral (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* et *Propionibacterium acnes*) sur la survenue du chalazion.

Ces études ouvrent malgré tout la voie à de nouvelles recherches et des nouveaux traitements ciblant le microbiote intestinal pour réduire le risque de récurrence des chalazions en complément d'un traitement par voie topique.

II) SÈCHERESSE OCULAIRE ET MICROBIOTE INTESTINAL

La sécheresse oculaire correspond à un déficit quantitatif et/ou qualitatif du film lacrymal. C'est une maladie multifactorielle de la surface oculaire caractérisée par une perte de l'homéostasie du film lacrymal et accompagnée de symptômes oculaires (inconfort, sensation de corps étrangers, picotements, larmoiement, photophobie...).

La sécheresse oculaire peut être secondaire à la maladie de Sjögren. La maladie de Sjögren est une maladie auto-immune caractérisée par la production de différents auto-anticorps et d'une infiltration lymphoïde des glandes salivaires et lacrymales responsable d'une sécheresse buccale et oculaire (127).

1) ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence du syndrome de l'œil sec est estimée :

- entre 3,9 et 93% d'après les études retenues dans le rapport de la société française d'ophtalmologie de 2015 ;
- entre 5 et 50% d'après les études retenues dans le rapport du DEWS II de 2017.

Ces fortes disparités dépendent des populations étudiées (origine ethnique des patients, impact du genre avec une plus forte prévalence chez la femme...), de leur âge (augmentation de la prévalence avec l'âge) et également des critères retenus pour définir la sécheresse oculaire et les examens diagnostics qui ont été utilisés pour la caractériser.

Deux études épidémiologiques françaises ont été réalisées et permettent d'évaluer la prévalence de la sécheresse oculaire de grade modéré à sévère chez des patients âgés :

- l'étude ALIENOR mettant en évidence chez des patients de plus de 73 ans une prévalence de l'œil sec objectivée par un temps de rupture du film lacrymal < 5 secondes de 44,9% ;
- l'étude MONTRACHET mettant en évidence chez des patients d'âge moyen de 82 ans une prévalence de sécheresse oculaire objectivée par la présence d'au moins 2 signes cliniques de 34,5%. Parmi ces patients, 33,3% présentaient une sécheresse de grade modéré et 1,2% une sécheresse de grade sévère (128).

La maladie de Sjögren touche 0,1% à 0,4% de la population adulte (principalement autour de 50 ans), c'est à dire 50 000 à 200 000 malades en France. Il s'agit de la deuxième maladie auto-immune systémique en fréquence après la polyarthrite rhumatoïde. Elle touche plus souvent les femmes (90%) (127).

2) ÉTIOLOGIE

Le film lacrymal joue un rôle essentiel dans la lubrification et la protection de la surface oculaire pour maintenir des performances visuelles optimales.

Les facteurs de risque de la sécheresse oculaire sont physiologiques (vieillesse et changements hormonaux), environnementaux (rayonnement UV, climatisation, vent, chauffage, travail sur écran, port des lentilles de contact), pathologiques et/ou anatomiques (altération des fonctions des glandes lacrymales) et iatrogènes (antihistaminiques, pilules contraceptives, β -bloquants, anxiolytiques, isotrétinoïne) (129). La sécheresse oculaire peut être secondaire ou associée à d'autres pathologies inflammatoires comme l'allergie, l'herpès ou auto-immune comme la maladie de Sjögren.

L'étiologie de la maladie Sjögren est multifactorielle mais reste difficile à établir en totalité. Il existe une contribution des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux. Une origine infectieuse (bactérienne et/ou virale) est suspectée depuis longtemps mais ne semble pas être l'explication univoque. Une hypothèse récente met en avant l'expression anormale de séquences endogènes rétrovirales pouvant aboutir à l'activation des cellules épithéliales et des cellules du système immunitaire inné et adaptatif (127).

3) PHYSIOPATHOLOGIE

Le film lacrymal joue un rôle vital en assurant la lubrification et la protection de la surface oculaire, ainsi que le maintien d'une surface lisse et réfractive pour des performances visuelles optimales. D'un point de vue physiologique, l'homéostasie décrit l'état d'équilibre dans le corps par rapport à ses différentes fonctions et à la composition chimique des liquides organiques et des tissus. La perturbation de l'homéostasie est considérée comme la caractéristique unificatrice décrivant le processus fondamental dans le développement de la sécheresse oculaire. Une perte de l'homéostasie du film lacrymal peut résulter d'une multitude de facteurs englobant les anomalies de la paupière et du clignement, en plus des déficiences de la surface oculaire ou des composants lacrymaux. Ces changements peuvent induire une instabilité localisée ou globale du film lacrymal et une hyperosmolarité lacrymale en réponse à une évaporation excessive de la surface oculaire. Ils sont considérés comme des points de départ importants contribuant à la pathogenèse et à la poursuite d'un cycle d'événements ou « cercle vicieux » dans la sécheresse oculaire.

L'hyperosmolarité induit un phénomène d'osmose depuis le compartiment cellulaire vers le compartiment lacrymal entraînant une déshydratation des cellules épithéliales qui est appelé « stress osmotique ». Ce stress osmotique entraîne une dégradation des fonctions des cellules épithéliales avec la rupture des membranes cellulaires et des jonctions intercellulaires, la destruction des microvillosités, l'augmentation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL-1, TNF- α et IL-6) et des chimiokines, ce qui induit l'apoptose des cellules épithéliales de la surface oculaire (129).

Le syndrome de sécheresse oculaire suite à une déficience aqueuse et le syndrome de sécheresse oculaire évaporatif existent à l'intérieur d'un continuum qui est pris en considération pour le diagnostic et la prise en charge (129).

La maladie de Sjögren est une maladie auto-immune qui détruit les glandes productrices de sécrétions notamment les glandes salivaires et lacrymales suite à une infiltration lymphocytaire. Les poumons, les reins, les nerfs et les autres organes sont moins souvent atteints. Les symptômes sont provoqués par une insuffisance de production des sécrétions des glandes atteintes. La pathologie se manifeste par la triade suivante : douleur (articulaire et/ou musculaire), sécheresse (oculaire, buccale, cutanée, génitale ou bronchique) et fatigue (127). La maladie de Sjögren se traduit par la présence d'auto-anticorps (anti-SSA, anti-SSB, facteur

rhumatoïde), d'une hypergammaglobulinémie et de centres germinatifs ectopiques au sein des glandes salivaires. Les plasmablastes sont retrouvés dans la circulation et les plasmocytes s'infiltrant dans les glandes salivaires. Les lymphocytes T activés sont également présents en nombre élevé (127). Une augmentation de l'IFN est retrouvée chez une majorité des patients atteints de la maladie de Sjögren. Elle aboutit à la surproduction de la cytokine BAFF qui stimule la survie, la prolifération et la maturation des lymphocytes B. L'hyperactivation des lymphocytes B est une des caractéristiques de la maladie de Sjögren (127).

4) TRAITEMENTS

Le traitement de la sécheresse oculaire est complexe en raison de la multitude de mécanismes et de la faible fiabilité des critères diagnostiques, ainsi que de la discordance fréquente entre signes et symptômes.

L'éviction des facteurs de risques est nécessaire en premier lieu. En effet la surface oculaire est soumise à des conditions difficiles comme l'exposition au vent, la faible humidité, les températures extrêmes, le rayonnement UV, les substances irritantes, certains médicaments, les polluants et la fumée du tabac. Ces conditions sont défavorables pour la surface oculaire et conduisent à une augmentation de l'instabilité lacrymale et favorisent l'évaporation.

L'hygiène et le massage des paupières et les substituts lacrymaux sont considérés comme les principaux traitements de première intention de la sécheresse oculaire. Les substituts lacrymaux présentent une viscosité et un temps de rémanence permettant de lubrifier la surface oculaire. En cas de dysfonctionnement des glandes de Meibomius l'utilisation d'émulsion lipidique est recommandée. Les lubrifiants oculaires sans conservateur sont préconisés pour éviter la toxicité induite par ces molécules sur une cornée déjà fragilisée (exemple : chlorure de benzalkonium).

Les substituts lacrymaux ont pour objectif d'augmenter le volume des larmes, de diminuer l'osmolarité lacrymale, et de lubrifier la surface oculaire et ainsi de la protéger de la dessiccation. Ils exercent également une fonction de dilution sur les allergènes et les médiateurs de l'inflammation. S'ils permettent une amélioration des symptômes et des signes, leur effet n'est le plus souvent que suspensif.

Les traitements médicamenteux proposés sont les antibiotiques ou la combinaison antibiotique/stéroïde topiques appliqués sur les bords de la paupière en cas de blépharite antérieure, les corticostéroïdes topiques (surtout de courte durée lors des épisodes aigus), les sécrétagogues topiques, les médicaments topiques immunomodulateurs non-glucocorticoïdes (comme la ciclosporine), les antagonistes topiques de l'antigène 1 associé à la fonction lymphocytaire (LFA-1). Des antibiotiques oraux (macrolides ou tétracyclines) ou des sécrétagogues oraux sont également proposés (129).

Dans le cas particulier de la maladie de Sjögren, l'éviction des facteurs de risque est également une priorité. Le traitement symptomatique de la sécheresse oculaire ou buccale inclut l'utilisation de larmes artificielles, de substituts salivaires et de la pilocarpine. Pour le traitement symptomatique des douleurs, les antalgiques, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les corticoïdes à faibles doses peuvent être utilisés. Le traitement des atteintes systémiques est possible via un traitement immunosuppresseur. Les traitements de fond (hors AMM) sont l'hydroxychloroquine et le méthotrexate associés à une faible dose de corticoïdes (127).

5) MICROBIOTE INTESTINAL

A) HYPOTHÈSES SUR LA SÉCHERESSE OCULAIRE

Les liens entre le microbiote intestinal et la surface oculaire ont été discutés dans la partie 2 (voir paragraphe « Axe intestin-œil »). Les résultats des études chez la souris montrent l'importance des liens entre dysbiose intestinale et symptômes de sécheresse oculaire.

Chez l'Homme, les symptômes de sécheresse oculaire apparaissent dans des maladies inflammatoires intestinales comme la maladie cœliaque (130), la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse (131). Des données récentes montrent la présence d'une dysbiose sévère et d'une inflammation intestinale chez des patients atteints de la maladie de Sjögren (132). Ces éléments interrogent sur un lien éventuel entre le microbiote intestinal et les pathologies de la surface oculaire comme la sécheresse oculaire.

L'équipe de *Kim et al.* (133) a mis en évidence l'effet d'un mélange de probiotiques (*Lactobacillus casei*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium bifidum*

et *Streptococcus thermophilus*) dans un modèle de souris atteint de sécheresse oculaire. Les probiotiques permettent de réduire l'atteinte des cellules épithéliales cornéennes et augmentent la sécrétion lacrymale. Chez les souris traitées par les souches probiotiques, le pourcentage de lymphocytes T cytotoxiques est inférieur, alors que le taux de lymphocytes T régulateurs est supérieur par rapport au groupe contrôle. Les sections transversales des glandes lacrymales montrent moins de foyers d'inflammation dans le groupe traité avec les probiotiques que dans le groupe contrôle.

Chisari et al. et *Tavakoli et al.* ont réalisé plusieurs études interventionnelles utilisant des probiotiques chez des patients atteints de sécheresse oculaire. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 10 : Résumé des études cliniques réalisées par *Chisari et al.*

Référence	Patients	Traitements	Résultats
<i>Chisari et al.</i> 2016 (134)	n=40	Groupe A (n=20) : substitut lacrymal Groupe B (n=20) : substitut lacrymal + <i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> , <i>Lactobacillus rhamnosus</i> , <i>Bifidobacterium lactis</i> , Zn, Vitamins B1, B2, B6 et niacin.	Amélioration significative de la sécrétion lacrymale et de la stabilité du film lacrymal par rapport au groupe contrôle.
<i>Chisari et al.</i> 2017 (135)	n= 40	Groupe A (n=20) : substitut lacrymal Groupe B (n=20) : substitut lacrymal et <i>Bifidobacterium lactis</i> et <i>Bifidobacterium bifido</i> .	Amélioration significative de la sécrétion lacrymale (explorée par le test de Schirmer) et de la stabilité du film lacrymal (explorée par le temps de rupture du film lacrymal) par rapport au groupe contrôle.
<i>Chisari et al.</i> 2017 (136)	n=60	Groupe A (n=30) : substitut lacrymal Groupe B (n=30) : substitut lacrymal + <i>Enterococcus faecium</i> et <i>Saccharomyces boulardii</i>	Amélioration significative de la sécrétion lacrymale (explorée par le test de Schirmer) et de la stabilité du film lacrymal (explorée par le temps de rupture du film lacrymal). Amélioration significative des symptômes ressentis par les patients (sensation de corps étrangers, douleurs,

			fatigue oculaire, rougeur oculaire, sécheresse) après un mois de traitement par des probiotiques par rapport au groupe contrôle.
<i>Tavakoli et al. 2022 (137)</i>	n=41	<p>Groupe traitement (n=23) :</p> <p><i>Lactobacillus rhamnosus</i>, <i>Lactobacillus acidophilus</i>, <i>Lactobacillus plantarum</i>, <i>Bifidobacterium animalis spp. lactis</i>, <i>Bifidobacterium breve</i>, <i>Bifidobacterium bifidum</i>, <i>Streptococcus thermophilus</i> et prébiotiques (cane à sucre et pectine)</p> <p>Groupe placebo (n=18) : maltodextrine</p>	<p>Après 4 mois de traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le score OSDI est significativement meilleur dans le groupe traitement par rapport au groupe témoin - la stabilité du film lacrymale a été maintenue dans le groupe traitement par rapport au groupe témoin <p>1 mois après l'arrêt du traitement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le score OSDI du groupe témoin était significativement plus mauvais que celui du groupe témoin. - la stabilité du film lacrymale a été maintenue dans le groupe traitement par rapport au groupe témoin

Les études réalisées par *Chisari et al.* mettent en évidence l'intérêt de la modulation du microbiote intestinal par des probiotiques afin de réduire les symptômes de sécheresse oculaire en association avec les substituts lacrymaux. L'étude réalisée par *Tavakoli et al.* confirme l'intérêt d'une association de probiotiques et prébiotiques pour réduire les symptômes de sécheresse oculaire.

B) MICROBIOTE INTESTINAL ET MALADIE DE SJÖGREN

Une dysbiose sévère est plus fréquemment retrouvée chez les patients atteints de la maladie de Sjögren par rapport aux témoins (21 vs 3%). Les patients atteints de la maladie de Sjögren et de dysbiose sévère présentent une sévérité des symptômes supérieure aux patients atteints de la maladie de Sjögren sans dysbiose sévère. Cela est corrélée à une hypocomplémentémie plus prononcée chez ces patients. Les patients atteints de la maladie de Sjögren et de dysbiose sévère présentent une inflammation intestinale plus élevée mise en évidence par des taux de calprotectine fécale supérieurs aux autres patients atteints de la maladie de Sjögren sans dysbiose sévère (132).

Le microbiote intestinal des patients atteints de la maladie de Sjögren présente une réduction de l'abondance des bactéries du phylum des Firmicutes (1,1 fois) et une augmentation de l'abondance des bactéries du phylum des Proteobacteria (3 fois), des Actinobacteria (1,7 fois) et des Bacteroidetes (1,3 fois) par rapport aux témoins (138). Les différences au niveau des genres montrent une réduction significative de l'abondance des bactéries des genres *Parabacteroides*, *Bifidobacterium*, *Alistipes* (109) et *Faecalibacterium* et une augmentation de l'abondance des bactéries des genres *Streptococcus*, *Blautia*, *Escherichia*, et *Pseudobutyrvibrio* chez les sujets atteints de la maladie de Sjögren par rapport aux sujets sains. La diversité du microbiote intestinal est inversement corrélée avec la sévérité des symptômes oculaires et systémiques de la pathologie (139)

Une étude observationnelle réalisée par *Moon et al.* (140) sur dix patients atteints de sécheresse oculaire, quatorze patients atteints de la maladie de Sjögren et douze contrôles. Les différences de composition du microbiote intestinal mises en évidence au niveau des phylums, des familles et des genres sont décrites ci-après. Au niveau des phylums, les patients du groupe « Sjögren » présentaient une plus grande abondance des bactéries du phylum Bacteroidetes, une diminution du rapport Firmicutes/Bacteroidetes et des Actinobactéries par rapport au groupe contrôle et groupe « sécheresse ». Les bactéries de la famille des Clostridiaceae sont présentes en plus faible abondance dans le groupe « Sjögren ». Au niveau du genre, les patients du groupe « Sjögren » présentent une plus faible abondance des bactéries du genre *Bifidobacterium*, *Blautia*, *Dorea* et *Agathobacter* par rapport au groupe contrôle mais une plus forte abondance des bactéries des genres *Prevotella*, *Odoribacter* et *Alistipes* a été mise en évidence dans le groupe « Sjögren » par rapport au groupe « sécheresse ». Le genre *Veillonella* est plus abondant dans les groupes « Sjögren » et « sécheresse » que dans le groupe contrôle. Le genre

Subdoligranulum est moins abondant dans le groupe « sécheresse » par rapport au groupe « Sjögren » et au groupe contrôle.

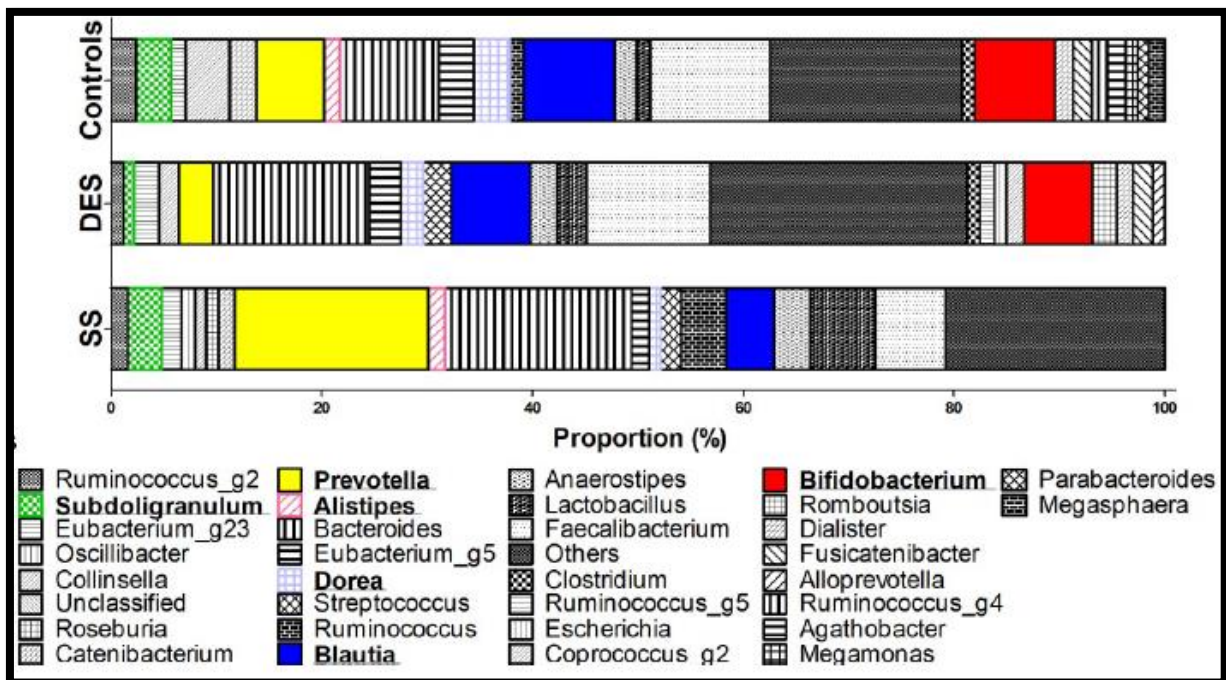


Figure 15 : Abondance relative des genres bactériens chez des patients atteints de sécheresse oculaire (DES), des patients atteints de la maladie de Sjögren (SS) et du groupe contrôle - issu de Moon et al.

L'étude met en évidence qu'une faible abondance des bactéries du genre *Bifidobacterium* est corrélée à une diminution de la sécrétion lacrymale, une instabilité du film lacrymal et une atteinte des cellules épithéliales plus importante. L'étude montre que les bactéries du genre *Prevotella* affectent de manière significative à la fois la sécrétion lacrymale et la stabilité du film lacrymal (140).

Une transplantation du microbiote fécal (TMF) a été réalisée chez dix patients atteints de la maladie de Sjögren. Les modifications du microbiote, les signes de sécheresse oculaire et le profil des lymphocytes T avant et après la TMF (après une semaine, un mois et trois mois) ont été évalués. Avant l'intervention, les patients atteints de la maladie de Sjögren présentaient un microbiote intestinal différent par rapport au donneur. Les patients atteints de la maladie de Sjögren présentaient une diminution de l'abondance des genres *Faecalibacterium*, *Prevotella* (ce qui semble en contradiction avec les résultats de Moon et al.), et *Ruminococcus* ainsi qu'une augmentation de l'abondance des genres *Alistipes*, *Streptococcus*, et *Blautia* par rapport au

donneur. Le profil lymphocytaire est corrélé positivement avec la sévérité des signes de la sécheresse oculaire. Suite à la TMF, le microbiote intestinal des patients traités s'est rapproché du profil de celui du donneur. Cependant, à l'échelle de l'ensemble du microbiote intestinal, le profil est resté plus proche des microbiotes initiaux des receveurs que du microbiote du donneur. Après trois mois, certains phylums, classes et genres se sont rapprochés du microbiote du donneur. Cinq patients ont reporté une amélioration des symptômes de sécheresse oculaire trois mois après la TMF mais aucune différence au niveau des paramètres cliniques de sécheresse oculaire ni du profil lymphocytaire n'a été observée. Aucun effet indésirable n'a été mis en évidence suite à la TMF (141).

Des études du microbiote buccale ont été réalisées chez les patients atteints de la maladie de Sjögren mais n'ont pas montré de différences significatives.

6) CONCLUSION

La sécheresse oculaire est un trouble sous-estimé qui porte toutes les caractéristiques d'une maladie chronique et inflammatoire. La maladie de Sjögren est une maladie auto-immune qui détruit les glandes lacrymales suite à une infiltration lymphocytaire.

Les preuves montrant l'incidence des bactéries du genre *Bifidobacterium* dans les cas de sécheresse oculaire et chez les patients atteints de la maladie de Sjögren sont nombreux. Comme vu précédemment, les bactéries du genre *Bifidobacterium* sont grandement impliquées dans le maintien de la barrière intestinale et dans la production d'AGCC qui modulent l'immunité de l'hôte. Concernant les bactéries des genres *Blautia*, *Alistipes*, *Prevotella*, *Faecalibacterium*, la nature de leurs implications dans la sécheresse oculaire reste incertaine à ce jour.

La sécheresse oculaire (notamment secondaire à la maladie de Sjögren) est liée au microbiote intestinal mais il n'est pas possible de démontrer le lien de causalité. Ces résultats nous invitent à continuer l'exploration de ce champ de recherche. L'utilisation de probiotiques semble améliorer les symptômes objectifs et subjectifs de la sécheresse oculaire. Les effets de la TMF semblent plus modestes dans la maladie de Sjögren.

III) CONJONCTIVITE ALLERGIQUE SAISONNIÈRE ET MICROBIOTE INTESTINAL

La conjonctivite allergique saisonnière est souvent associée à une rhinite allergique. C'est l'allergie oculaire avec la plus forte prévalence. La survenue de cette pathologie est associée à la dissémination saisonnière d'allergènes aéroportés comme le pollen. Cependant certaines études mettent en évidence les liens existants entre le microbiote intestinal et la survenue de conjonctivites allergiques via la modulation des IgE.

1) ÉPIDÉMIOLOGIE

D'après la Société Française d'Ophtalmologie, il existe très peu de données pour évaluer l'incidence des allergies oculaires. La conjonctivite allergique saisonnière touche toutes les tranches d'âge avec une prévalence plus importante chez les enfants et les sujets jeunes. L'incidence oscillerait entre 24 et 42 % chez l'adolescent (142).

2) ÉTIOLOGIE

Les allergènes responsables de la conjonctivite allergique saisonnière sont principalement véhiculés par l'air. Ces pneumallergènes sont responsables de symptômes respiratoires. Ces allergènes peuvent être des acariens, cafards, moisissures, pollens de graminées et d'arbres, pollens des plantes herbacées, phanères d'animaux.

3) PHYSIOPATHOLOGIE

La conjonctivite allergique saisonnière est une allergie oculaire immunoglobuline E (IgE) médiée qui correspond à une hypersensibilité immédiate de type I. Cette hypersensibilité est possible grâce à la captation de l'allergène par les CPA, sa reconnaissance et la production d'IgE spécifiques par les lymphocytes B sous l'influence des lymphocytes T auxiliaire Th2. Ce premier contact permet la formation d'IgE spécifiques de l'allergène. Lors d'un contact

ultérieur, l'antigène est reconnu par ces IgE spécifiques dont l'arrimage par le récepteur de haute affinité aux IgE induisent l'activation des mastocytes.

Les symptômes prédominants sont le prurit oculaire la rougeur conjonctivale, l'œdème palpébral et conjonctival et le larmoiement. Les brûlures, douleurs oculaires et sensations de corps étranger sont modérées, très variables et non spécifiques.

Les différentes étapes de la pathogénèse de la conjonctivite allergique saisonnière sont décrites dans la figure 16 ci-après.

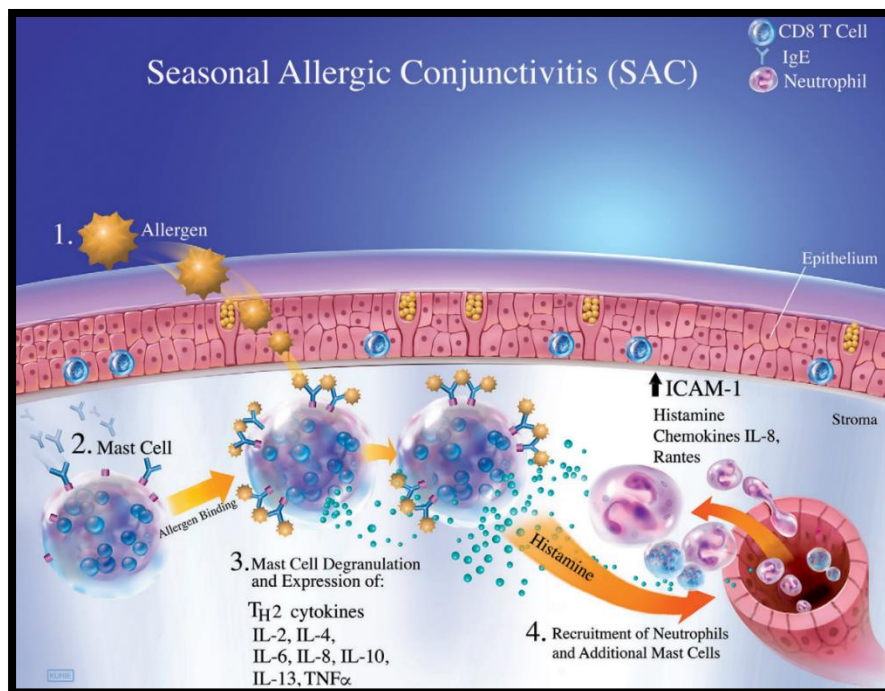


Figure 16 : Conjonctivite allergique saisonnière (*McDermott et al.* –
Artiste : Elaine Kurie)

Lors d'un épisode de conjonctivite allergique saisonnière, les allergènes pénètrent l'épithélium conjonctival et s'arriment aux antigènes (IgE) des mastocytes spécifiques de l'allergène.

Lors de la phase précoce, la dégranulation des mastocytes libère localement de puissants médiateurs. Le principal composant libéré est l'histamine qui se fixe sur les récepteurs histaminiques des cellules conjonctivales et provoque des prurits, brûlures et picotements. Elle induit une vasodilatation génératrice d'œdème muqueux responsable de chémosis, de larmoiement et d'un afflux vasculaire responsable de rougeur oculaire.

Lors de la phase tardive, l'histamine augmente la perméabilité vasculaire, facilitant le recrutement de mastocytes supplémentaires, de leucocytes inflammatoires (neutrophiles et éosinophiles) et de lymphocytes (en particulier Th2) qui vont prolonger la réaction allergique.

Les mastocytes libèrent l'IL-8 qui attire les polynucléaires neutrophiles, mais également l'ICAM-1 responsable de la transmigration des cellules inflammatoires et l'IL-2 qui promeut la prolifération des lymphocytes auxiliaires Th2. Cela amplifie et prolonge la réponse allergique et entraîne des douleurs et une photophobie (143).

Les manifestations surviennent tout au long de la période de contact avec l'allergène. Dans la plupart des cas, la résolution est spontanée mais des sensations de brûlures oculaires et une photophobie peuvent perdurer.

4) TRAITEMENTS

La première mesure est l'éviction de l'allergène et la dilution des médiateurs immunitaires à l'aide de solutions de lavage. Cette action de lavage mécanique a une efficacité importante, très souvent suffisante sur la symptomatologie.

Dans un second temps il est possible d'utiliser différents collyres (de préférence sans conservateurs) :

- des collyres antihistaminiques, comme le kétotifène qui est un antagoniste des récepteurs H1 à l'histamine,
- des collyres antidégranulants mastocytaires, comme le cromoglicatate de sodium qui stabilise les membranes des mastocytes,
- des collyres double action avec des principes actifs antihistaminique et anti dégranulation mastocytaire.

Les antihistaminiques oraux sont employés lorsque la conjonctivite allergique est associée à une rhinite. Lorsque ces traitements ne sont pas suffisants, une corticothérapie locale en cure courte est possible mais ces cas restent très rares (144).

5) MICROBIOTE INTESTINAL

Des liens entre déséquilibres du microbiote intestinal et diverses pathologies allergiques ont été mis en évidence. L'association entre dysbiose intestinale et dermatite atopique est rapportée depuis environ vingt ans (77). Plusieurs études sur les allergies des voies respiratoires ont montré qu'une réduction de la diversité du microbiote intestinal durant la petite enfance précède le développement de la rhinite allergique et de l'asthme (78).

Les manifestations allergiques sont significativement plus importantes chez les individus présentant une perturbation de l'équilibre des lymphocytes T auxiliaires avec une polarisation vers un phénotype Th2. Le microbiote intestinal jouerait un rôle dans le maintien de cet équilibre. Chez la souris, la dysbiose intestinale est capable d'induire la production d'IgE et des réponses immunitaires médiées par les basophiles.

Le tissu lymphoïde associé à la conjonctive (CALT) est un tissu similaire à la muqueuse qui accueille le système de drainage naso-lacrimal. La muqueuse naso-lacrymale contribue à l'intégrité de la surface oculaire par la sécrétion lacrymale et la recirculation lymphocytaire. Le flux lacrymal transporte des substances exogènes et des antigènes de la surface oculaire vers les tissus lymphoïdes. Cette situation favorise le contact entre le système immunitaire et les antigènes transportés capables de promouvoir une réponse immunitaire cellulaire et humorale.

Les études présentées ci-après étudient la rhinite allergique mais sont utiles pour évaluer la conjonctivite allergique. Ces deux pathologies ont une physiopathologie commune avec notamment la libération d'IL pro-inflammatoires, la polarisation de l'équilibre des lymphocytes vers les lymphocytes Th2 et la libération d'IgE. Ces deux pathologies ont des symptômes communs comme le larmoiement et l'écoulement nasal. De plus les tissus conjonctivaux et nasaux sont liés via les canaux nasaux-lacrymaux en lien avec les tissus lymphoïdes.

Une étude préclinique a mis en évidence l'efficacité des souches probiotiques *Bifidobacterium longum* et *Lactobacillus plantarum* sur les symptômes de la rhinite allergique et sur l'expression plasmatique de l'IL-4, de l'IL-5 et de l'IgE chez des souris atteintes de rhinite allergique induite par les acariens. L'exposition des souris aux allergènes d'acariens augmente significativement les symptômes de rhinite allergique, incluant les démangeaisons et l'expression de l'IL-4, l'IL5 et des IgE dans l'épithélium nasal. L'administration de *Bifidobacterium longum*, *Lactobacillus plantarum* réduit significativement les symptômes allergiques et l'expression d'IL-4, d'IL-5 et des IgE tandis que l'expression de l'IL-10 augmente (145). Une autre étude rapporte que

Bifidobacterium longum et *Lactobacillus plantarum* atténuent la rhinite allergique induite par l'ovalbumine chez la souris en régulant l'équilibre entre les lymphocytes auxiliaires Th2 et les lymphocytes T régulateurs (146).

Une étude clinique a été réalisée pour évaluer un mélange de *Bifidobacterium longum* et *Lactobacillus plantarum* dans la rhinite allergique. L'étude a été menée sous la forme d'un essai clinique multicentrique, à double insu, randomisé et contrôlé par placebo sur 95 sujets adultes atteints de rhinites allergiques.

La sévérité des symptômes nasaux a été évaluée pour la congestion nasale, la rhinorrhée, les démangeaisons nasales et les éternuements. Les symptômes se sont significativement améliorés chaque semaine depuis le T0 dans le groupe traitement. Une différence significative a été mise en évidence entre les groupes en faveur du groupe traitement.

Les symptômes de la rhinite (congestion nasale, éternuements, larmoiement, et troubles du sommeil) ainsi que l'impact sur les activités quotidiennes ont été évalués. Une différence significative entre les groupes est mise en évidence en faveur du groupe traitement. Le larmoiement montre une amélioration significative après quatre semaines dans le groupe traitement versus le groupe placebo.

Les médiateurs inflammatoires présents dans le sérum et l'urine ont été dosés. Les deux groupes ont montré des diminutions significatives du nombre d'éosinophiles sanguins après 4 semaines, sans différence significative entre les deux groupes. Les concentrations d'IgE spécifiques des acariens *Dermatophagoides farinae* ont significativement diminué après quatre semaines de traitement avec une différence significative en faveur du groupe traitement. Les concentrations sériques d'IL-4, IL-5, IL-13 et IFN- γ n'ont pas été modifiées après quatre semaines pour le groupe traitement. Cependant, le taux sérique d'IL-10 est resté stable dans le groupe traitement, alors qu'il a significativement diminué dans le groupe placebo après quatre semaines. Les taux de leucotriènes E4 et prostaglandines F2 α dans les urines ont diminué quatre semaines après le début du traitement dans le groupe traitement sans différence significative avec le groupe contrôle.

Le mélange de *Bifidobacterium longum* et *Lactobacillus plantarum* est efficace pour réduire les symptômes comme la rhinorrhée, la congestion nasale, le larmoiement et les troubles du sommeil. Les probiotiques ont significativement amélioré les profils immunologiques allergiques (concentration des IgE spécifiques et taux sérique d'IL-10). Cependant, aucune

différence significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes concernant la numération sérique des éosinophiles, ni sur le taux de leucotriènes E4 et prostaglandines F2 α dans les urines (147).

6) CONCLUSION

Les liens entre les pathologies allergiques et le microbiote intestinal sont déjà connus mais il existe peu de données sur la conjonctivite allergique saisonnière. C'est une pathologie qui touche les tranches d'âge les plus jeunes dont le système immunitaire surréagit aux allergènes. Comme décrit en partie 1, le microbiote intestinal permet le développement et la maturation du système immunitaire de l'hôte et participe à l'équilibre des lymphocytes T qui est impliqué dans la survenue de la conjonctivite allergique saisonnière.

Les données présentées suggèrent un rôle du microbiote intestinal dans la conjonctivite allergique associée à la rhinite allergique saisonnière. La prise de probiotiques permet de réduire significativement les larmoiements et améliore les profils immunologiques allergiques (IgE spécifiques et taux sérique d'IL-10).

Une étude prospective spécifique sur la conjonctivite allergique saisonnière, incluant une analyse des marqueurs inflammatoires oculaires, est nécessaire pour confirmer le bénéfice de la prise de *Bifidobacterium longum* et *Lactobacillus plantarum* pour améliorer les symptômes des patients. Ces conclusions ouvrent la voie à la prise de probiotiques pour prévenir la survenue de conjonctivite allergique saisonnière.

IV) UVÉITES AUTO-IMMUNES ET MICROBIOTE INTESTINAL

Une uvéite désigne l'inflammation primitive de la tunique intermédiaire de l'œil, appelée l'uvéa, comprenant l'iris, le corps ciliaire, la base du vitré et la choroïde (148). Il est possible de décrire 3 types d'uvéites : antérieure, intermédiaire et postérieure. La panuvéite correspond à une uvéite totale.

Dans cette revue, les liens entre les uvéites chroniques non infectieuses et le microbiote intestinal seront étudiés.

1) ÉPIDÉMIOLOGIE

En France, l'incidence des uvéites est estimée à 17 pour 100000 habitants. Chez l'enfant, l'incidence des uvéites est de 4,3 pour 100000, souvent associées à des maladies chroniques. Les uvéites sont la cause de 5% des cécités (149).

Les uvéites non infectieuses représentent 69% à 95% des uvéites de l'enfant et 41% à 47% de celles-ci sont liées à l'Arthrite Juvénile Idiopathique et 28% à 51% sont idiopathiques. L'origine auto-immune est souvent évoquée pour les uvéites idiopathiques pour lesquelles aucune origine infectieuse n'a été retrouvée (149).

2) ÉTIOLOGIE

Les principales étiologies des uvéites non infectieuses sont décrites dans le tableau 11, ci-dessous. Certains allèles du complexe majeur d'histocompatibilité humain, notamment HLA-B27, HLA-A29 et HLA-B51 prédisposent à développer différents types d'uvéites antérieures aiguës. Il est intéressant de noter que les uvéites non infectieuses sont souvent corrélées à des syndromes intestinaux (maladie cœliaques, entéropathies inflammatoires chroniques) et des syndromes auto-immuns (lupus, vascularites systémiques, sclérose en plaque) (149).

Tableau 11 : Principales étiologies des uvéites non infectieuses chez l'adulte en Europe occidentale

Types d'uvéites	Étiologies
Maladies inflammatoires	Uvéites associées à l'HLA-B27 (psoriasis et arthrites réactionnelles) Entéropathies inflammatoires chroniques Sarcoïdose Maladie de Behçet (associées à l'HLA-B51) Maladie de Vogt-Koyanagi-Harada Sclérose en plaque Arthrite idiopathique juvénile Syndrome associant néphrite tubulo-interstitielle et uvéite Maladie cœliaque Lupus, vascularites systémiques Syndrome de Blau, cryopyrinopathies Déficit immunitaire commun variable
Pseudo-uvéites	Traumatismes, corps étranger intra-oculaire Pathologie tumorale (lymphome, mélanome, rétinoblastome, métastases)
Entités ophtalmologiques	Cyclite hétérochromique de Fuchs (Uvéite de Fuchs) Pars planite Choroïdite multifocale (et choroïdite ponctuée interne) Choriorétinopathie de type birdshot Syndrome de Posner-Schlossman Syndromes des taches blanches (épithéliopathie en plaques, choroïdite serpigineuse...) Ophtalmie sympathique Uvéite phaco-antigénique
Uvéites iatrogéniques	Rifabutine, Biphosphonates, IFN- α ou - β , BCG thérapie

3) PHYSIOPATHOLOGIE

Les signes sont variables selon l'importance de l'inflammation et sa localisation :

- L'uvéite antérieure aiguë se manifeste le plus souvent par une hyperémie associée à des douleurs avec une photophobie et une baisse de l'acuité visuelle.
- L'uvéite intermédiaire est responsable de l'apparition de corps flottants et d'une baisse modérée de l'acuité visuelle.

- L'uvéite postérieure peut laisser l'œil blanc avec une baisse de l'acuité visuelle parfois brutale en cas d'atteinte maculaire et/ou papillaire (148).

Au cours d'une uvéite, une rupture du privilège immunitaire de l'œil est observée et aboutit à une inflammation oculaire. Les causes de la rupture du privilège immunitaire de l'œil sont mal établies. Les uvéites auto-immunes seraient liées à l'activation périphérique de lymphocytes par des stimuli microbiens et micro-environnementaux via des épitopes communs avec les tissus rétiens. Les lymphocytes reconnaissant ainsi les antigènes rétiens joueraient un rôle central. Les macrophages, les CPA et les cellules productrices de cytokines et chimiokines, induisent directement des lésions rétiennes après infiltration de l'œil. Ces lésions sont induites par chimiotactisme lors de la libération de cytokines. La libération intraoculaire de cytokines et chimiokines engendrent la survenue et la persistance de l'inflammation oculaire jusqu'à entraîner la cécité (148).

Les cytokines impliquées dans les uvéites correspondent au sous-type lymphocytaire Th1 (producteur d'IFN- γ) et Th17 (producteur d'IL-17A). Les cytokines principalement impliquées avec un rôle pathogène ou cytoprotecteur sont l'IL-6, l'IL-8, le CCL2, l'IL-1 β , l'IL-2, le TNF- α et l'IL-10 (148).

Le TNF- α est une cytokine très importante dans la cascade inflammatoire de l'uvéite car elle contribue à la rupture de la barrière hémato-rétinienne. Le TNF- α et son récepteur ont été mis en évidence dans le sérum et l'humeur aqueuse à des concentrations élevées chez les patients présentant des uvéites. Les formes solubles et membranaires du TNF- α se fixent sur les récepteurs du TNF- α exprimés par les cellules de l'iris, du corps ciliaire et de la rétine (148).

4) TRAITEMENTS

La prise en charge d'une uvéite chronique non infectieuse est réalisée grâce aux ophtalmologistes de ville en coordination avec les services d'ophtalmologies hospitaliers, les centres de médecine interne et de rhumatologie (149).

A) TRAITEMENTS LOCAUX

Les corticoïdes topiques (dexaméthasone ou acétate de prednisolone ou fluorométholone), sont la base du traitement de l'uvéïte antérieure. Les injections sous conjonctivales de dexaméthasone, d'acétonide de triamcinolone ou de bétaméthasone retard sont utilisées en cas d'inflammation antérieure sévère et/ou persistante.

Les uvéïtes postérieures sont traitées par soit l'implant intravitréen de 700 µg de dexaméthasone parfois en association avec les traitements systémiques. Un autre implant ; l'implant intravitréen de 190 µg d'acétonide de fluocinolone est indiqué dans la prévention de la rechute de l'uvéïte non-infectieuse récidivante.

D'autres injections intravitréennes anti-inflammatoire sont en cours d'évaluation comme les injections intravitréennes de méthotrexate, d'anti-TNF α , de sirolimus, d'agent anti-prolifératif et d'anti-angiogénique inhibant des gènes associés à l'inflammation.

B) TRAITEMENTS SYSTÉMIQUES

Le traitement systémique (per os ou intra veineux) permet une imprégnation rapide de l'ensemble de l'œil et reste particulièrement intéressant en cas d'atteinte du segment postérieur. Il permet également de traiter les formes bilatérales et une maladie systémique associée. Le problème de cette voie reste les effets systémiques importants si le traitement doit se prolonger sur plusieurs semaines

Le méthotrexate est l'immunomodulateur/immunosuppresseur de référence utilisé en première intention pour le traitement des uvéïtes postérieures liées à la sarcoïdose. C'est le traitement privilégié des uvéïtes pédiatriques grâce à son profil de tolérance.

La ciclosporine est le seul immunomodulateur/immunosuppresseur ayant AMM dans le traitement des uvéïtes non infectieuses. La ciclosporine est peu utilisée en raison de ses effets secondaires (néphrotoxicité, hypertension artérielle...).

Le tacrolimus est aussi efficace que la ciclosporine dans le traitement des uvéïtes postérieures mais avec un meilleur profil de tolérance, avec un moindre risque de survenue d'hypertension artérielle.

L'azathioprine est prescrite en cas d'uvéite postérieure associée à la maladie de Behçet (en l'absence de forme sévère menaçant la vision à court terme). C'est un antimétabolite qui présente des risques de toxicité hématologique, hépatique et pancréatique.

Le mycophénolate mofétil est une pro-drogue, qui devient un inhibiteur réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase qui participe à la synthèse de la guanosine monophosphate nécessaire à la synthèse de l'ADN et de l'ARN des cellules à prolifération rapide tels que les lymphocytes B et T.

Les biothérapies les plus utilisées sont les anticorps anti-TNF α .

L'adalimumab est un anticorps monoclonal humanisé qui est administré par voie sous-cutanée. C'est le plus utilisé des anti-TNF α et le seul à avoir une AMM dans l'uvéite antérieure chronique non infectieuse chez l'enfant et l'adolescent à partir de 2 ans.

L'infliximab est un anticorps monoclonal IgG1 (humain/murin) dirigé contre les formes soluble et transmembranaire du TNF α .

Le golimumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre les récepteurs solubles et membranaires du TNF α . Il est administré par voie sous cutanée dans le traitement des uvéites antérieures réfractaires associées à la spondylarthrite ankylosante.

Le certolizumab est administré par voie sous cutanée et permet de contrôler l'inflammation oculaire réfractaire dans de petites séries rétrospectives. Cet anti-TNF α ne traverse pas la barrière placentaire et est donc privilégié en cas de grossesse sous anti-TNF α (en cas d'uvéite réfractaire).

L'IFN- α 2a est utilisé dans le traitement des uvéites. C'est aussi un traitement particulièrement efficace de l'œdème maculaire, y compris des œdèmes maculaires réfractaires.

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal IgG1 humain/murin dirigé contre les récepteurs transmembranaires et solubles de l'IL-6. L'IL-6 est une cytokine, dont la concentration intraoculaire est élevée en cas d'inflammation chronique due aux occlusions vasculaires ou aux uvéites. L'utilisation sous-cutanée du tocilizumab est actuellement à l'étude (149).

C) TRAITEMENTS ASSOCIÉS

Les collyres mydriatiques ou cycloplégiques sont importants lors de la phase aiguë des uvéites synéchiantes afin de prévenir l'installation définitive de synéchies postérieures (adhérences inflammatoires entre la face postérieure de l'iris et la capsule antérieure du cristallin) et l'évolution vers l'hypertonie par séclusion pupillaire.

Les uvéites associées à une élévation de la pression intraoculaire concernent 10 à 20 % des uvéites, toutes étiologies confondues. L'incidence augmente avec la durée d'évolution de l'uvéite et avec l'âge : les collyres hypotonisants sont utilisés pour réduire la production d'humeur aqueuse et d'augmenter sa résorption. Les bêtabloquants, les analogues de l'anhydrase carbonique et les alpha-stimulants sont recommandés en première intention (149).

5) MICROBIOTE INTESTINAL

A) HYPOTHÈSES SUR LE DÉCLENCHEMENT DE L'UVÉITE AUTO-IMMUNE

Dans un modèle murin d'uvéite, les lymphocytes T auto réactifs spécifiques de la rétine (lymphocytes T R161H) sont activés par le microbiote intestinal au niveau de la lamina propria et déclenchent une uvéite auto-immune (105).

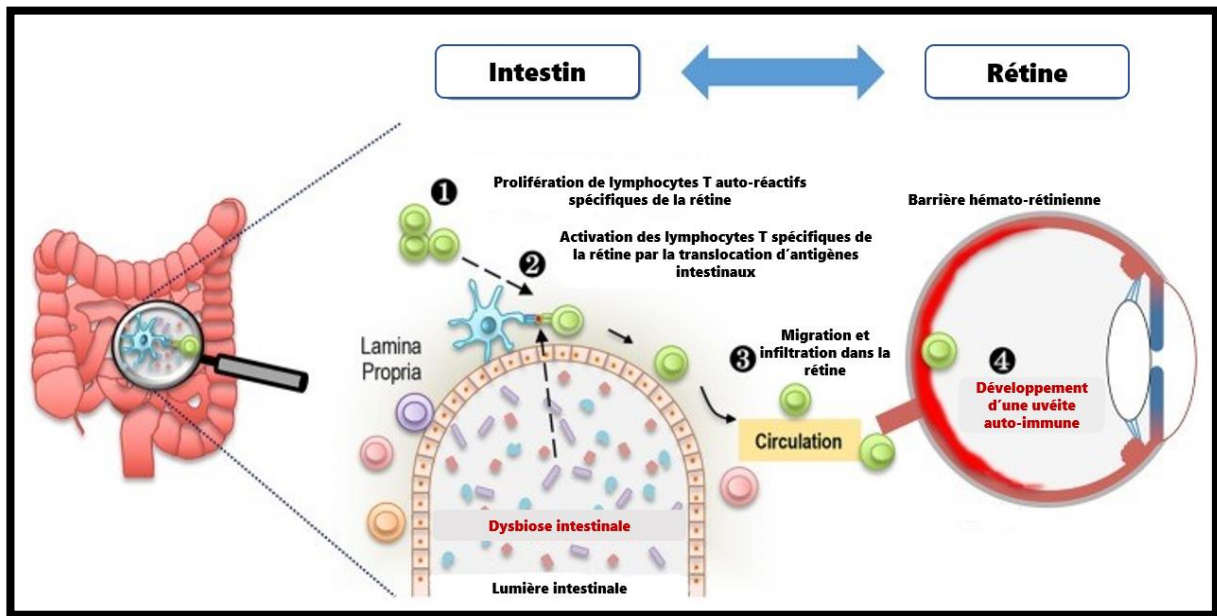


Figure 17 : Hypothèse du déclenchement de l'uvéite auto-immune par le microbiote intestinal (adapté de *Horai et al.*)

Cette première hypothèse suggère que le déclenchement de l'uvéite auto-immune est secondaire à une activation des lymphocytes T auto-réactifs et spécifiques de la rétine par la translocation d'antigènes intestinaux issus du microbiote intestinal. Les lymphocytes T activés et capables de reconnaître l'épithélium rétinien traversent l'intestin et migrent vers l'œil, où ils franchissent la barrière hémato-rétinienne et déclenchent une uvéite auto-immune (105).

Nakamura et al. (106) ont évalué l'incidence des antibiotiques dans la prise en charge des uvéites auto-immunes chez la souris. L'association d'ampicilline orale, de néomycine, de métronidazole et de vancomycine (*per os*) est efficace pour réduire la gravité de l'uvéite induite chez la souris alors qu'aucune diminution significative de la sévérité n'est observée après injection d'antibiotiques par voie intrapéritonéale. La prise d'antibiotiques à larges spectres par

voie orale réduit considérablement le nombre de bactéries intestinales du groupe des Firmicutes, des Bacteroidetes, ainsi que la classe des Alphaproteobacteria (106). Le nombre de lymphocytes T régulateurs (nécessaires au maintien de la tolérance immunitaire) du tissu lymphoïde et de la rétine augmente chez les souris traitées par des antibiotiques par rapport aux souris témoins. Chez les souris traitées par antibiotiques par voie orale, la production d'IL-17, d'IL-2, et de lymphocytes T effecteurs est réduite mais pas chez les souris témoins (106). En effet, les lymphocytes auxiliaires Th17 secrètent l'IL-17A, qui est impliquée dans la pathogénèse de l'uvéite auto-immune. D'autres expérimentations ont montré que l'élimination du microbiote intestinal commensal conduit à une réduction de l'activation des lymphocytes auxiliaires Th-17 dans l'intestin et une atténuation de la gravité de l'uvéite (105). Cette découverte suggère la présence d'un microbiote intestinal potentiellement « uvéitogène » (106). Dans une autre étude, *Nakamura et al.* ont mis en évidence que les lymphocytes (suivis par des marqueurs fluorescents) sont capables de migrer de l'intestin vers l'œil (150).

Une seconde hypothèse suggère que certaines espèces bactériennes qui sont capables de métaboliser les acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires pourraient moduler le système immunitaire.

Hu et al. (151) ont évalué le rôle des acides biliaires et de la composition du microbiote intestinal dans un modèle animal d'uvéite. La richesse et la diversité du microbiote intestinal est plus faible chez les souris atteintes d'uvéite auto-immune induite. Les bactéries de la famille Ruminococcaceae (phylum Firmicutes), Lachnospiraceae (phylum Firmicutes) et les Eggerthellaceae (phylum Actinobacteria) sont plus abondantes chez les souris témoins, tandis que les bactéries de la famille Prevotellaceae (phylum Bacteroidetes) sont plus abondantes chez les souris atteintes d'uvéite auto-immune.

La concentration en acides biliaires secondaires totaux et le rapport acides biliaires secondaires/acides biliaires primaires sont plus faibles chez les souris atteintes d'uvéite auto-immune. Quatre acides biliaires secondaires (acide désoxycholique, acide glycochenodésoxycholique, acide 7-keto désoxycholique et acide muricholique) et deux acides biliaires primaires (acide gamma muricholique et acide chénodésoxycholique) sont présents en quantité inférieure chez les souris atteintes d'uvéite auto-immune. Par exemple, l'acide désoxycholique est significativement corrélé avec 28 genres bactériens, dont 8 genres bactériens appartenant aux bactéries de la famille Lachnospiraceae et 8 genres bactériens appartenant aux bactéries de la famille Ruminococcaceae. Les analyses sériques montrent une

plus faible concentration des acides biliaires secondaires chez les souris atteintes d'uvéites auto-immune induite, notamment l'acide désoxycholique.

Les souris atteintes d'uvéite auto-immune induite ont été nourries avec différents acides biliaires : soit de l'acide désoxycholique, soit de l'acide cholique, soit de l'acide lithocholique ou de l'acide chénodésoxycholique alors que les souris témoins ont reçu un régime alimentaire normal. Les résultats montrent que l'acide désoxycholique et l'acide lithocholique réduisent de manière significative la progression de l'uvéite auto-immune induite chez la souris. Cela est corrélé avec l'amélioration des scores de sévérité clinique et la diminution du pourcentage de lymphocytes T auxiliaires Th1 et Th17 suite à la prise d'acide désoxycholique et d'acide lithocholique. L'acide cholique et l'acide chénodésoxycholique n'ont pas montré d'effets. Certains acides biliaires secondaires peuvent réduire la progression et la sévérité de l'uvéite auto-immune induite chez la souris.

Clostridium scindens est une bactérie qui est retrouvée en plus faible abondance chez les souris atteintes d'uvéites auto-immunes. Cette espèce est capable de convertir les acides biliaires primaires en acides biliaires secondaires. Par conséquent, le microbiote intestinal des souris a été colonisé avec *Clostridium scindens* avant d'induire une uvéite auto-immune. Les résultats montrent que *Clostridium scindens* augmente la concentration en acides biliaires secondaires dans les fèces et le sérum des souris. La transplantation de *Clostridium scindens* inhibe de manière significative la sévérité clinique de l'uvéite auto-immune, et réduit la proportion de lymphocytes auxiliaires Th1 et Th17.

Les acides biliaires secondaires régulent les cellules dendritiques (cellules présentatrices d'antigènes) essentielles au fonctionnement des systèmes immunitaires adaptatifs via leur capacité à amorcer les lymphocytes T naïfs et jouent ainsi un rôle clé dans le maintien de l'homéostasie et de la tolérance immunitaire. Des essais *in vivo* et *in vitro* montrent que l'acide désoxycholique réduit la sécrétion d'IL-1b, IL-6, TNF- α et IL-12 induite par le LPS de manière dose-dépendante. L'acide désoxycholique inhibe également l'expression de molécules co-stimulatrices comme CD40, CD80, CD86. Il réduit le développement des lymphocytes auxiliaires Th1 et Th17 ainsi que la sécrétion d'IL-17 et d'IFN- γ .

Enfin, l'étude a évalué l'effet de l'acide désoxycholique associé à une colonisation par *Clostridium scindens* sur l'expression de cytokines pro-inflammatoires et des cellules dendritiques chez les souris atteintes d'uvéites auto-immunes induites. Les concentrations des

IL-1b, IL-6, du TNF- α et de l'IL-12 sont plus faibles chez les souris atteintes d'uvéites auto-immunes induites traitées avec le régime contenant de l'acide désoxycholique. Une diminution similaire de la production de cytokines apparaît chez les souris ayant reçues une colonisation par *Clostridium scindens*.

Les acides biliaires secondaires liés au microbiote intestinal réduisent la gravité de l'uvéite auto-immune induite chez la souris. Cet effet serait médié par une inhibition des cellules dendritiques induite par l'activation des récepteurs TGR5. Les acides biliaires secondaires dérivés du microbiote intestinal seraient des régulateurs clés dans la pathogenèse de l'uvéite auto-immune. Les acides biliaires secondaires inhibent l'activation des cellules dendritiques induite par NF- κ B via la signalisation TGR5-cAMP-PKA *in vivo* et *in vitro* (151).

Les acides biliaires participent à la digestion et l'absorption des lipides et vitamines liposolubles. Les acides biliaires primaires sont synthétisés dans le foie à partir du cholestérol et sont ensuite conjugués à la glycine ou à la taurine. Ils sont absorbés au niveau de l'iléon terminal puis transportés par la veine porte vers le foie où ils sont à nouveau excrétés dans la bile (cycle entérohépatique). Une partie des sels biliaires (5% environ) parvient au côlon où ils sont métabolisés par le microbiote en acides biliaires dits secondaires. Ces métabolisations incluent la déconjugaison, l'oxydation, la 7-déshydroxylation, la formation de monoesters ou polyesters, ou encore la désulfatation.

La déconjugaison est catalysée par une hydrolase spécifique rencontrée chez des espèces appartenant aux genres *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Listeria* et *Streptococcus*. L'oxydation des groupements hydroxyles est réalisée par des hydroxystéroïdes déshydrogénases présentes chez de nombreux genres bactériens.

Les deux principaux acides biliaires secondaires retrouvés chez l'Homme sont les acides désoxycholique et lithocholique, issus de la 7 α -déshydroxylation bactérienne des acides biliaires primaires : l'acide cholique et l'acide chénodésoxycholique. Les bactéries intestinales réalisant la 7 α -déshydroxylation appartiennent à la classe Clostridia avec notamment les familles Ruminococcaceae et Lachnospiraceae. Il est à noter que ces activités enzymatiques portées par les bactéries intestinales sur les acides biliaires influent sur les concentrations sériques des lipides.

Chez la souris, des troubles du métabolisme des acides biliaires liés au microbiote intestinal sont associés à plusieurs maladies auto-immunes inflammatoires. Le microbiote intestinal et

l'alimentation affectent les acides biliaires, qui à leur tour influent sur les niveaux de lymphocytes T régulateurs au niveau du colon. Ainsi, de faibles niveaux de lymphocytes T régulateurs induits par un manque d'acides biliaires augmentent le risque de survenue d'une colite inflammatoire ou plus généralement de maladies inflammatoires de l'intestin (152).

B) CAS SPÉCIFIQUE DES UVÉITES LIÉES À LA MALADIE DE BEHÇET

Dans une étude italienne (103), une dysbiose intestinale est présente chez les patients atteints de la maladie de Behçet, avec une diminution significative de la production de butyrate. Les études rapportent une réduction de l'abondance des bactéries intestinales de la classe Clostridia. Les bactéries des genres *Roseburia*, *Subdoligranulum*, *Megamonas* et *Butyvirio* sont moins abondantes dans le groupe « Behçet » (103) (153). A l'inverse, l'abondance des espèces *Eggerthella lenta*, *Lactobacillus mucosae*, *Lactobacillus salivarius*, *Bifidobacterium bifidum*, et des genres *Lactobacillus*, *Streptococcus* et *Acidaminococcus* est plus importante (153).

Une étude néerlandaise (154) révèle que les patients atteints de la maladie de Behçet présentent une diminution de l'abondance des bactéries intestinales des familles Barnesiellaceae et Lachnospira. Les bactéries de la famille Barnesiellaceae sont connues pour exercer des effets anti-inflammatoires protecteurs par diminution du taux de TNF- α . La diminution de l'abondance des bactéries de la famille des Lachnospira altère la production de butyrate, affectant ainsi la différenciation des lymphocytes T (154).

Une étude chinoise (155) décrit la présence de plusieurs bactéries opportunistes en quantité supérieure chez les patients atteints de la maladie de Behçet comme *Parabacteroides spp*, *Paraprevotella spp* et *Bilophila spp* qui est une bactérie sulfato-réductrice A l'inverse, les bactéries méthanogènes (*Methanoculleus spp*, *Methanomethylophilus spp*.) et les bactéries productrices de butyrate (*Clostridium spp*) sont présentes en abondance supérieure dans le groupe sain. Ces anomalies ont pu conduire à des altérations de la barrière épithéliale intestinale et ont pu induire la surexpression des récepteurs des cellules de l'immunité innée (TLR2/TLR4), conduisant à une série de réactions inflammatoires, dont la vascularite systémique de la maladie de Behçet. Les chercheurs chinois ont réalisé une greffe fécale issue de patients atteints de maladie de Behçet à des souris atteintes d'uvéite auto-immune induite et ont observé une augmentation de l'inflammation intraoculaire. Une grande quantité de cellules inflammatoires se sont infiltrées dans la rétine, la choroïde et le vitrée. Les résultats révèlent

une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires, dont l'IL-17 et l'IFN- γ (155).

Ces résultats confirment qu'un déséquilibre du microbiote intestinal est impliqué dans l'apparition et le développement de l'uvéite consécutive à la maladie de Behçet.

6) CONCLUSION

L'uvéite auto-immune est secondaire à une rupture du privilège immunitaire de l'œil qui aboutit à une inflammation oculaire. Les uvéites auto-immunes seraient liées à l'activation périphérique de lymphocytes par des stimuli microbiens et micro-environnementaux via des épitopes communs avec les tissus réiniens.

Les liens entre l'uvéite auto-immune et le microbiote intestinal sont mis en évidence par des différences significatives en termes de richesse, de diversité mais également des familles bactériennes en abondance supérieure (Prevotellaceae) ou inférieure (Ruminococcaceae, Lachnospiraceae, Eggerthellaceae et espèces *Clostridium scindens*) par rapport au sujets non atteints.

La dysbiose intestinale et les acides biliaires secondaires sont impliqués dans le développement et la progression de l'uvéite auto-immune induite chez la souris. Chez la souris, le microbiote intestinal peut être modulé pour obtenir une amélioration des symptômes cliniques et du profil immunologique. Le rôle des acides biliaires secondaires dans la modulation de l'immunité avait déjà été mis en évidence (156).

Ces éléments ouvrent la voie à de nouvelles recherches sur les mécanismes de déclenchement et d'exacerbation de l'uvéite auto-immune. Les différentes hypothèses sont l'action directe des lymphocytes T spécifiques ou l'action indirecte via les acides biliaires. Des études cliniques sont nécessaires pour valider ou non les hypothèses présentées.

La maladie de Behçet est une pathologie auto-immune qui est également soumise aux interactions entre l'hôte et son microbiote intestinal. Les modifications du microbiote intestinal (réduction de l'abondance des genres *Roseburia*, *Subdoligranulum*, *Megamonas*, *Butyvirbio*, *Lachnospira* et famille Barnesiellaceae) chez les patients atteints par la maladie de Behçet semblent indiquer une altération de la production en AGCC et des taux de TNF- α . En effet, le

butyrate protège l'intégrité de la barrière épithéliale intestinale, favorise la tolérance immunitaire en induisant la différenciation des lymphocytes T régulateurs. Le butyrate est également capable d'inhiber la libération de cytokines pro-inflammatoires (104). Ces résultats restent à consolider par de nouvelles études.

Le microbiote intestinal peut fournir des cibles thérapeutiques nouvelles pour le traitement des maladies auto-immunes et inflammatoires, y compris l'uvéite.

V) DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE ET MICROBIOTE INTESTINAL

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une maladie chronique liée au vieillissement de la rétine. Elle débute après l'âge de 50 ans et atteint la partie centrale de la rétine : la macula.

1) ÉPIDÉMIOLOGIE

La DMLA est la principale cause de malvoyance chez les personnes âgées dans les pays industrialisés. La DMLA touche 11 millions de personnes aux États-Unis et jusqu'à 170 millions de personnes dans le monde (157). En France, la DMLA toucherait environ 600 000 personnes (158).

La prévalence de DMLA exsudative représente 35 à 65% des stades tardifs. La prévalence croît avec l'âge pour atteindre environ 15% de formes graves après l'âge de 80 ans (159).

2) ÉTIOLOGIE

La DMLA est une pathologie maculaire d'origine multifactorielle génétique et acquise.

A) GÉNÉTIQUE

Il existe environ 30 gènes associés au risque de développer une DMLA. Parmi ces gènes, des variations sur deux groupes de gènes sont plus étroitement liées au développement de la DMLA et à sa progression vers des stades plus avancés. Ces deux groupes sont ceux de la cascade du complément sur le chromosome 1 et les gènes ARMS2/HTRA sur le chromosome 10. Le rôle des gènes ARMS2/HTRA1 dans la DMLA n'est pas encore compris mais des variations sur ces gènes ont un impact sur la réponse au traitement par anti-VEGF (160). Il existe plusieurs variantes des gènes du complément créant différents niveaux de risque de DMLA (161). Les gènes associés au métabolisme du cholestérol et des lipides, à la production de collagène, à la

réparation de l'ADN, à la liaison aux protéines et à la signalisation cellulaire sont également associés à un risque accru de survenue de DMLA (161).

B) TABAGISME

L'association entre le tabagisme et la DMLA a été démontrée dans de nombreuses études épidémiologiques menées au sein de différentes populations au cours des dernières décennies. Des études transverses et des études de cohorte prospectives décrivent l'histoire naturelle de la maladie et ses associations avec les facteurs de risque. Le tabagisme est le facteur le plus fréquemment associé à la DMLA atrophique et la DMLA exsudative (162).

La fumée de cigarette contient de nombreux composés toxiques ou mutagènes causant des dommages oxydatifs, des atteintes vasculaires et une cascade inflammatoire. La fumée est responsable des modifications de l'EPR chez les patients atteints de DMLA.

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques présents dans la fumée de cigarette forment des adduits d'ADN. Le benzo(a)pyrène (de la famille des hydrocarbures aromatiques polycycliques) provoque des dommages de l'ADN mitochondrial et entraîne l'apoptose de cellules de l'EPR. Ce processus contribue à la formation de drusen.

Le cadmium présent dans la fumée de cigarette s'accumule préférentiellement dans l'EPR et la choroïde et contribue au développement de la DMLA.

La fumée de cigarette favorise l'athérosclérose et l'inflammation vasculaire. La nicotine favorise l'angiogenèse et augmente l'agrégation plaquettaire ainsi que la libération de facteurs de croissance (comme le facteur de croissance dérivé des plaquettes PDGF).

C) ALIMENTATION

L'alimentation est un point clé dans la survenue de la DMLA. Un indice de masse corporelle élevé, une hypertension et un taux de fibrinogène plasmatique plus élevé sont des facteurs de risque de la survenue d'une DMLA (163). La DMLA est également associée à des comorbidités systémiques comme que l'obésité abdominale, l'athérosclérose et le diabète de type II.

La consommation régulière d'acides gras oméga-3 est corrélée avec une diminution du risque de survenue de DMLA. Les acides gras oméga-3 sont représentés par l'acide alpha-linolénique (ALA), l'acide docosahexaénoïque (DHA), et l'acide eicosapentaénoïque (EPA). L'ALA est retrouvé dans les graines de chia, de lin, de colza, et les noix. Le DHA et l'EPA sont retrouvés dans les huiles de poisson notamment le saumon, les anchois, le maquereau et le thon. À l'inverse, une alimentation riche en acides gras oméga 6 (issus des graisses animales) pro-inflammatoires est corrélée avec une augmentation du risque de survenue de la DMLA (164).

La consommation d'aliments ayant un indice glycémique élevé (glucides hautement raffinés) augmente le risque de développer une DMLA. Un régime composé de glucides à indice glycémique faible est bénéfique pour éviter la survenue ou la progression d'une DMLA chez des individus à risque (164).

La lutéine et la zéaxanthine sont des caroténoïdes présents en concentrations élevées dans la macula, la rétine périphérique, l'EPR et la choroïde. Un régime riche en lutéine et zéaxanthine réduit le risque d'apparition d'une DMLA. Le corps ne peut pas synthétiser de lutéine ni de zéaxanthine. Ces composés sont assimilés via l'alimentation. Le jaune d'œuf et les légumes verts sont riches en lutéine, le maïs est riche en zéaxanthine (164).

3) PHYSIOPATHOLOGIE

La macula subit de nombreuses modifications lors du vieillissement. Ces modifications progressives sont souvent indétectables cliniquement. Ces modifications affectent la rétine externe, l'EPR, la membrane de Bruch et la choriocapillaire.

Les drusen sont des débris de lipoprotéines qui forment une petite lésion ronde au niveau de l'EPR, qui se traduit par l'apparition d'amas de petites tailles qui sont visualisés sous forme de taches jaunâtres au fond d'œil. Les drusen font partie du processus normal du vieillissement oculaire. Chez les patients atteints de DMLA, les drusen sont plus abondants et causent un phénomène inflammatoire conduisant à la destruction de la rétine. Les drusen contiennent des lipides oxydés qui induisent une inflammation chronique, avec une activation des cellules inflammatoires qui favorise le développement de la DMLA.

Les stades précoces (maculopathies liées à l'âge - MLA) comportent des altérations de l'EPR (hypo- ou hyperpigmentation) et des drusen mais sans altération importante de la fonction visuelle.

Les stades tardifs (dégénérescence maculaire lié à l'âge - DMLA) correspondent aux formes exsudatives (dites néovasculaires ou « humides ») et aux formes atrophiques (dites « sèches »), responsables de détériorations sévères de la vision centrale. La prévalence de DMLA exsudative représente 35 à 65% des stades tardifs. La prévalence croît avec l'âge pour atteindre environ 15% de formes graves après l'âge de 80 ans (159).

La baisse d'acuité visuelle centrale est le signe clinique principal même si non spécifique chez les sujets âgés. Des métamorphopsies (perception déformée des lignes droites et des images) sont fréquemment retrouvées chez les sujets atteints de DMLA. Les autres signes fonctionnels sont l'apparition d'une ou plusieurs taches sombres perçues par le patient, une diminution de la perception des contrastes, une gêne en vision nocturne, des difficultés à la lecture, une sensation d'éblouissement et la modification de la vision des couleurs (159).

La DMLA exsudative (dite néovasculaire ou « humide ») se caractérise par la prolifération de néovaisseaux au niveau de la choroïde qui traversent la membrane sous-jacente à la rétine. Les néovaisseaux se développent sous l'épithélium pigmentaire ou dans l'espace sous-rétinien.

La DMLA atrophique (dite « sèche ») est la forme avancée de la DMLA non exsudative. Une ou plusieurs plages d'atrophie de l'EPR et/ou de la membrane choriocapillaire sont observées, associées à des drusen et à des anomalies de l'EPR. L'atrophie peut aussi être associée à une néovascularisation.

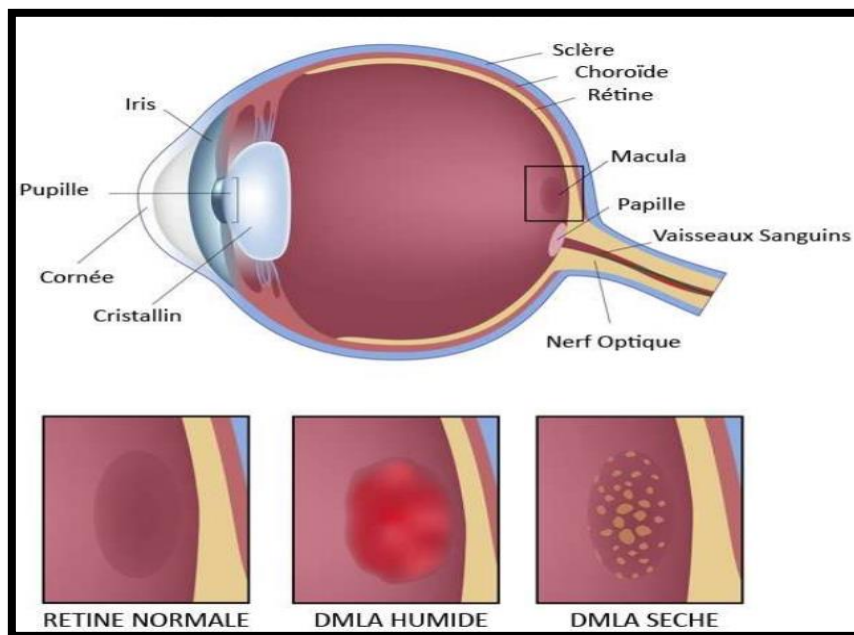


Figure 18 : Dégénérescence maculaire liée à l'âge

4) TRAITEMENTS

A) DÉGÉNÉRESCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE EXSUDATIVE

Pour la DMLA exsudative (dite « humide »), un traitement par anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor*) est instauré, quel que soit le niveau de l'acuité visuelle. Les anti-VEGF sont administrés par voie intravitréenne.

L'aflibercept est une protéine de fusion recombinante composée des fragments des domaines extracellulaires des récepteurs de type 1 et 2 du VEGF humain fusionnés au fragment Fc de l'IgG1 humaine. L'aflibercept se lie et bloque les facteurs angiogéniques impliqués dans la croissance anormale des vaisseaux sanguins chez les patients atteints de DMLA. Grâce au blocage de ces facteurs, l'aflibercept réduit la croissance des vaisseaux sanguins et limite l'épanchement ainsi que le gonflement. L'aflibercept est administré par injection intravitréenne (165).

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé produit par *Escherichia coli* grâce à la technologie de l'ADN recombinant. Le ranibizumab est un anti-VEGF qui dispose d'une AMM depuis 2007 dans le traitement de la forme exsudative de la dégénérescence maculaire liée à l'âge en injection intravitréenne (166).

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé. C'est un anti-VEGF, utilisé dans le traitement de différents cancers. Il a été étudié dans le traitement de la DMLA. En 2015, une recommandation temporaire d'utilisation du bevacizumab dans la DMLA exsudative a été établie par l'ANSM.

Le brolocizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé à simple chaîne produit par *Escherichia coli* par la technologie de l'ADN recombinant (167). Le brolocizumab est également un anti-VEGF ayant obtenu une AMM dans la DMLA exsudative (168).

Le pegaptanib est un oligonucléotide modifié pégylé qui se lie avec une haute spécificité et affinité au facteur de croissance vasculaire. Il s'agit du premier médicament à activité anti-angiogénique qui a été indiqué dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Depuis 2006, le pegaptanib dispose d'une AMM pour le traitement de la forme exsudative de la DMLA, même si il ne fait plus partie de la stratégie thérapeutique à ce jour.

Un nouveau traitement vient d'être approuvé aux USA, et l'approbation en Europe est en cours, le Faricimab, il s'agit d'un anticorps monoclonal particulièrement innovant dans son design car il est bispécifique, c'est-à-dire qu'il intègre deux domaines de liaison : un premier domaine lie le VEGF A, à l'instar des traitements plus anciens précités, et un second domaine qui lie avec une haute affinité un second facteur de croissance : l'angiopoïétine 2. L'inhibition de ces deux voies est synergique, ce qui permet d'augmenter la puissance du traitement dans le maintien de l'homéostasie vasculaire tout en inhibant l'inflammation, les fuites vasculaires et bien entendu la néovascularisation.

La photothérapie dynamique est un traitement où un agent photosensibilisant (vertéporfine) est injecté par voie intraveineuse. Cet agent est ensuite activé à l'intérieur de la rétine en appliquant un rayonnement approprié. Cette technique est passée au second plan dans le traitement de la DMLA exsudative suite à l'arrivée des anti-VEGF (169). Cette technique reste utilisée pour traiter certains sous-types de DMLA exsudatives résistantes en combinaison avec des anti-VEGF (170).

La photocoagulation par laser est une technique qui est envisagée uniquement pour les formes extrafovéolaires de DMLA. Elle est utilisée dans des situations cliniques spécifiques en deuxième intention après les anti-VEGF.

B) DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE ATROPHIQUE

Les patients atteints de DMLA atrophique ne bénéficient pas des mêmes avancées thérapeutiques que la forme exsudative de DMLA.

Bien que d'évolution plus lente, elle demeure de mauvais pronostic. La complication majeure est la formation de néovaisseaux justifiant donc une surveillance rapprochée.

Lorsque la baisse d'acuité visuelle devient invalidante, la prise en charge de la DMLA atrophique repose alors sur la rééducation basse-vision et les systèmes optiques.

Une supplémentation vitaminique (lutéine, zéaxanthine et zinc notamment) peut être utilisée car elle apporte un effet protecteur sur la base des études AREDS et AREDS2 (171).

5) MICROBIOTE INTESTINAL

La pathogénèse de la DMLA est similaire à celles d'autres pathologies inflammatoires liées à l'âge et au mode de vie. Il apparaît donc intéressant d'évaluer le rôle du microbiote intestinal dans la DMLA.

A) MÉCANISMES INFLAMMATOIRES DE LA DMLA

Les mécanismes inflammatoires de la DMLA comprennent des altérations de la cascade enzymatique du système du complément, une activation de l'inflammasome, une augmentation des taux de cytokines pro-inflammatoires et une activation microgliale.

Le système du complément aide à éliminer les microorganismes et les cellules infectées. Cependant des déficits ou des défauts des composants spécifiques du complément sont reliés à des troubles comme le lupus ou des infections bactériennes (172). Des variants des gènes de la cascade du système du complément sont fortement associés à la DMLA. Plusieurs produits d'activation du complément sont retrouvés dans les drusen et dans le sérum des patients atteints de DMLA.

Les inflammasomes sont des complexes protéiques oligomériques intracellulaires impliqués dans l'immunité innée. L'inflammasome est formée à la suite de la reconnaissance de divers signaux inflammatoires (LPS, cristaux d'acides uriques, composants viraux et bactériens divers) par des protéines de la famille NLRP. L'inflammasome favorise la maturation des cytokines inflammatoires IL-1 β et IL-18. L'inflammasome est responsable de l'activation des processus inflammatoires, et induit un phénomène de pyroptose (programme de mort cellulaire différent de l'apoptose). L'inflammasome NLRP3 serait impliqué dans la DMLA (173).

Les cytokines inflammatoires telles que l'IL-6, l'IL-17 et l'IL-18 sont retrouvées en concentrations plus élevées chez les patients atteints de DMLA, mais leurs rôles dans la pathogénèse ne sont pas totalement élucidés (173).

Les cellules microgliales sont des macrophages présents dans le système nerveux central (cerveau, moelle épinière et rétine) et qui forment la principale défense immunitaire active grâce à leurs capacités phagocytaires. Les cellules microgliales activées ont été retrouvées dans

l'espace sous-rétinien chez les patients atteints de DMLA, mais leurs rôles dans la pathogenèse sont encore mal compris (173).

B) MICROBIOTE ET RÉGULATION DE L'INFLAMMATION ET DU MÉTABOLISME DES LIPIDES

Le microbiote intestinal est peut-être le chaînon manquant entre les facteurs génétiques et environnementaux qui contribuent au développement de la DMLA. Le microbiote intestinal est composé de bactéries impliquées dans la modulation du système immunitaire (notamment le système du complément et l'inflammasome NLRP3), le métabolisme des lipides présents dans l'alimentation ainsi que la formation et le métabolisme des acides biliaires.

De multiples mécanismes d'action ont été décrits, avec notamment des déséquilibres liés à la diminution de la production de métabolites anti-inflammatoires tels que les AGCC, une mauvaise sensibilisation des lymphocytes T aux auto-antigènes du soi en réponse à une réactivité croisée avec les antigènes des microorganismes et une perméabilité intestinale importante pouvant provoquer une suractivation immunitaire (173).

C) ALTÉRATIONS DU MICROBIOTE INTESTINAL ET DMLA

Zinkernagel et al. ont mis en évidence que les bactéries des genres *Anaerotruncus* et *Oscillibacter*, ainsi que les espèces *Ruminococcus torques* et *Eubacterium ventriosum* sont plus abondantes dans le microbiote intestinal de patients atteints de DMLA par rapport aux témoins. A l'inverse, l'espèce *Bacteroides eggerthii* est plus abondante chez les témoins sains (107).

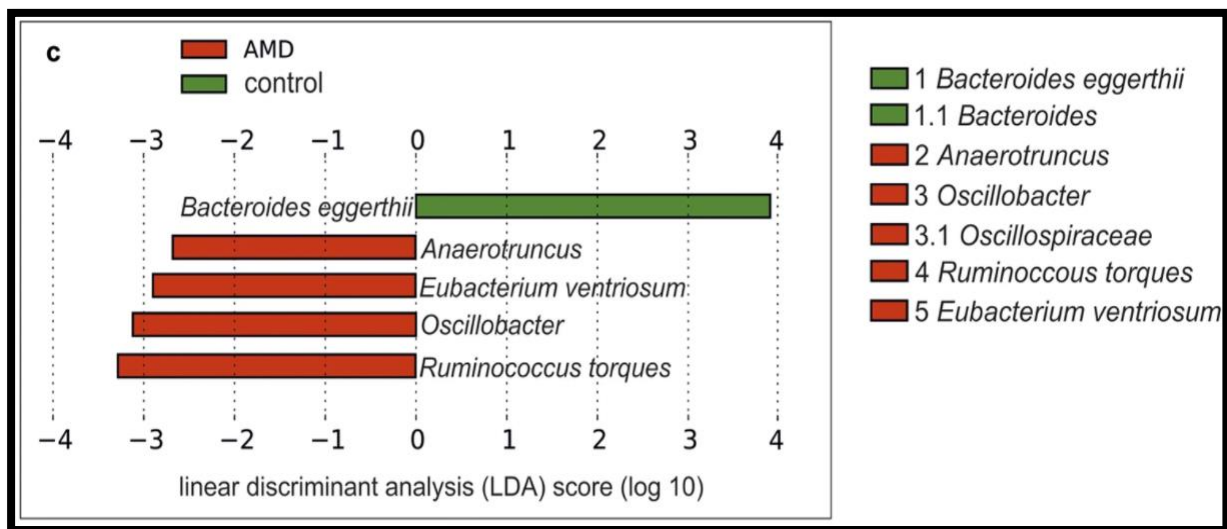


Figure 19 : Différences retrouvées au niveau du microbiote intestinal entre les patients atteints de DMLA et les témoins sains (d'après *Zinkernagel et al.*)

En analysant les voies de synthèses métaboliques associées au microbiote intestinal, les voies de fermentation de la L-alanine, de la dégradation du glutamate et de la biosynthèse de l'arginine sont régulées positivement au sein du microbiote intestinal des patients atteints de DMLA. La voie de synthèse des acides gras est régulée positivement au sein du microbiote intestinal des témoins sains. Plusieurs variations compositionnelles et fonctionnelles du microbiote intestinal pourraient être liées au développement de la DMLA.

Andriessen et al. (108) ont évalué l'impact d'une alimentation riche en graisses sur le microbiote intestinal et sur la progression de la DMLA exsudative chez la souris (évaluation de la néovascularisation choroïdienne). Des souris ont reçu un régime alimentaire faible en graisse (groupe RD – pour *regular diet*) ou à un régime riche en graisses (groupe HFD – pour *high fat diet*). Dans chacun des groupes, certaines souris ont reçu de la néomycine (antibiotique à large spectre et non absorbé par l'intestin) par voie orale.

À 11 semaines de vie, les souris ont subi une perforation de la membrane de Bruch par photocoagulation laser, initiant la prolifération des capillaires sous-rétiniens à partir de la choroïde, imitant ainsi la DMLA néovasculaire. À 13 semaines les souris ont été euthanasiées.

La quantification des néovaisseaux 14 jours après la photocoagulation laser révèle une exacerbation de 60 % de la néovascularisation choroïdienne chez les souris HFD par rapport aux souris témoins RD.

Les souris HFD et traitées avec de la néomycine (HFD + AB) présentent des niveaux de néovascularisation choroïdienne similaires aux niveaux retrouvés chez les souris du groupe RD et sont significativement inférieurs aux niveaux des souris HFD sans néomycine.

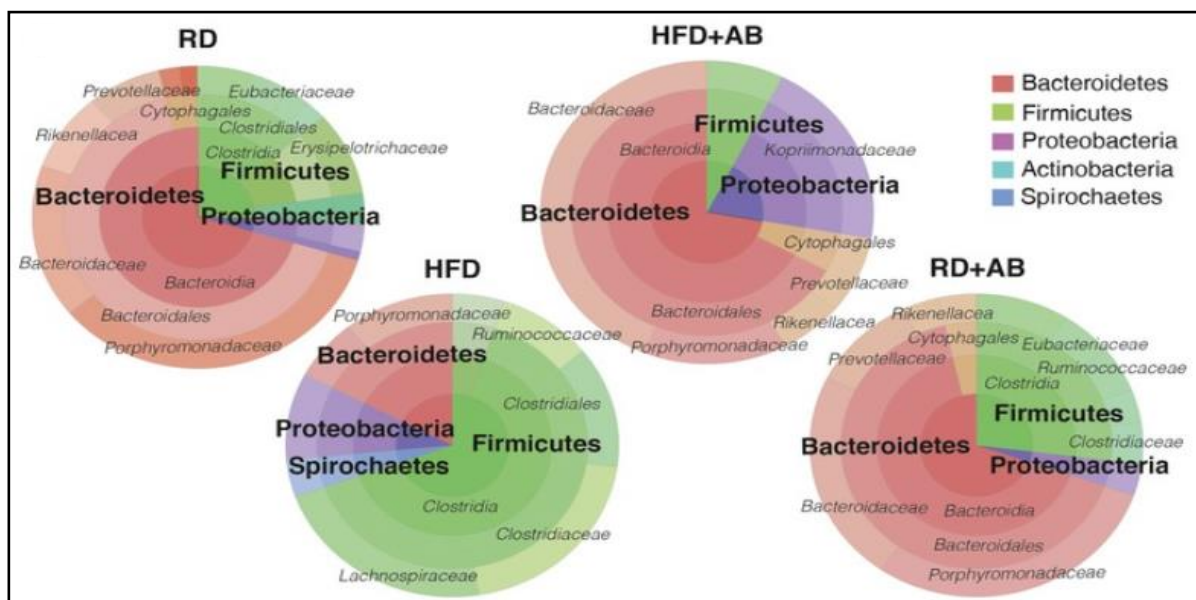


Figure 20 : Représentation de l'abondance relative du microbiote intestinal des souris nourries avec un régime pauvre ou riche en graisses, et l'influence de la néomycine (d'après *Andriessen et al.*)

Le ratio des phylums Bacteroidetes sur Firmicutes est affecté par le régime alimentaire. Les ratios Bacteroidetes/Firmicutes passent de 66%/33% des bactéries totales chez les souris RD à 19%/67% chez les souris HFD. Le ratio de Bacteroidetes/Firmicutes diminue de manière significative chez les souris HFD par rapport aux souris RD.

La prise de néomycine *per os* rétablit la proportion de Bacteroidetes à environ 65 % des bactéries totales et réduit la proportion de Firmicutes d'environ 65 % à une proportion inférieure

à 10 % (HFD+AB). De plus, la proportion de bactéries du phylum des Pseudomonadota (connue comme une signature microbienne de la dysbiose intestinale) augmente chez les souris nourries avec un régime riche en graisses.

La néomycine n'a pas eu d'effet sur la prise de poids, ce qui exclue le lien entre le poids de la souris et la progression de la néovascularisation choroïdienne. Le lien entre le microbiote intestinal et la néovascularisation choroïdienne est corrélée avec les changements mis en évidence au niveau des phylums bactériens chez les souris (107).

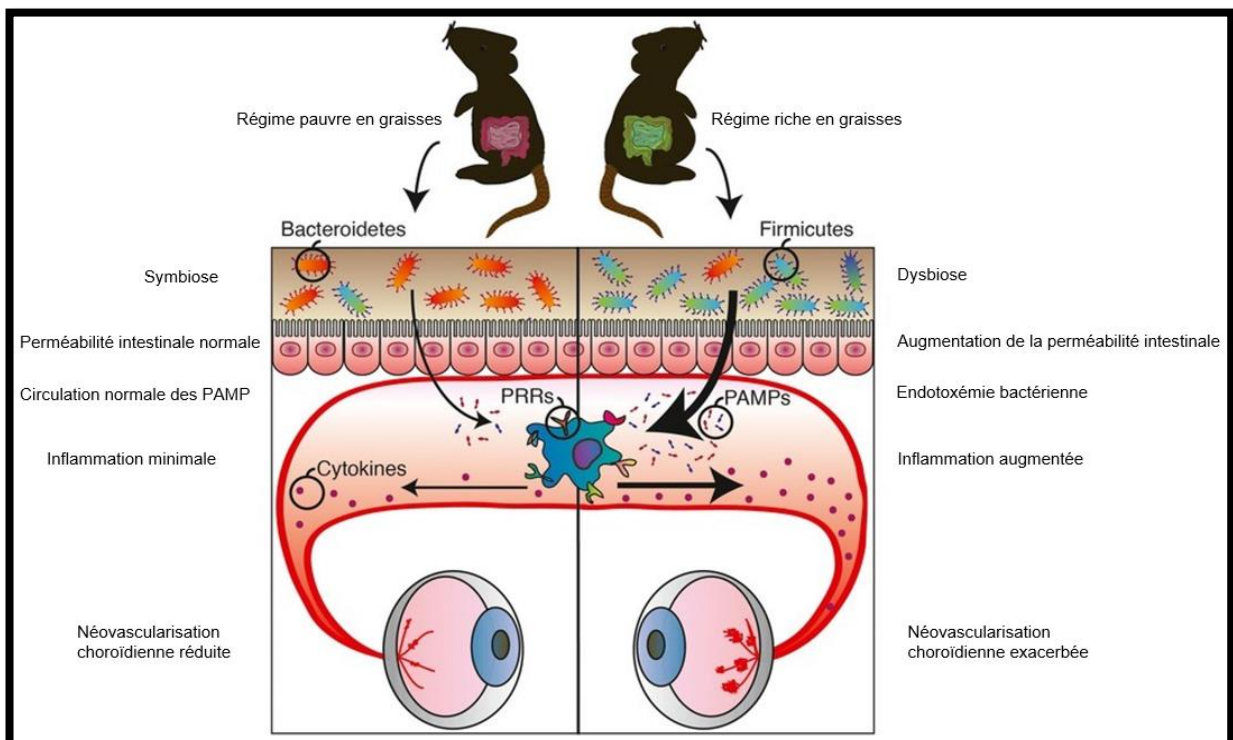


Figure 21 : La dysbiose induite par un régime riche en graisses augmenterait la perméabilité intestinale, l'endotoxémie métabolique et l'inflammation locale et systémique et contribuerait à l'exacerbation de la néovascularisation choroïdienne (adapté de *Andriessen et al.*).

La dysbiose intestinale s'accompagne d'une perméabilité intestinale importante, d'une translocation de motifs moléculaires associés aux pathogènes (pathogen associated molecular pattern PAMP) entraînant une endotoxémie. La reconnaissance de ces motifs par les cellules immunitaires innées déclenche la libération de cytokines provoquant une inflammation systémique chronique de bas bruit qui exacerberait la néovascularisation choroïdienne.

Rowan et al. (174) ont étudié l'effet de la glycémie sur la progression de la DMLA dans un modèle de souris âgées. Un régime hyperglycémiant a entraîné des atteintes oculaires caractéristiques de la DMLA, avec une hypopigmentation et une atrophie des cellules de l'EPR, une accumulation de lipofuscine et une dégénérescence des photorécepteurs. Le passage du régime hyperglycémiant au régime hypoglycémiant a stoppé ou inversé la progression de la DMLA. Le régime hypoglycémiant limite l'accumulation des produits de glycation avancées, de lipides polyinsaturés à longues chaînes et de leurs produits finaux de peroxydation et ont augmenté le taux C3-carnitine au niveau de la rétine. La métabolomique révèle que les co-métabolites synthétisés par le microbiote, en particulier la sérotonine, jouaient un rôle protecteur contre la DMLA.

Il existe une corrélation entre régime alimentaire et DMLA via le microbiote intestinal. La progression de la DMLA est associée à un régime hyperglycémiant et une abondance des bactéries de l'ordre des Clostridiales. A l'inverse, la protection contre la DMLA est associée à un régime hypoglycémiant et une abondance des bactéries de l'ordre des Bacteroidales. Il existe une interaction fonctionnelle entre les glucides alimentaires, le microbiote intestinal, le métabolome, et la survenue de DMLA (174).

6) CONCLUSION

La DMLA est une pathologie liée à l'âge, avec une composante inflammatoire et des prédispositions génétiques. L'hygiène de vie et l'alimentation jouent un rôle important dans le déclenchement et la progression de la pathologie. Le microbiote intestinal joue un rôle protecteur ou avoir un effet délétère dans la DMLA via l'alimentation.

Les bactéries des genres *Anaerotruncus* et *Oscillibacter*, ainsi que les espèces *Ruminococcus torques* et *Eubacterium ventriosum* sont plus abondantes dans le microbiote intestinal de patients atteints de DMLA par rapport aux témoins. A l'inverse, l'espèce *Bacteroides eggerthii* est plus abondante chez les témoins sains.

Le régime riche en graisses est impliqué dans l'équilibre dans phylum Firmicutes et Bacteroidetes qui ensuite conduit à des symptômes oculaires plus importants. Un régime riche en graisses augmenterait la perméabilité intestinale, l'endotoxémie métabolique et

l'inflammation locale et systémique et contribuerait à l'exacerbation de la néovascularisation choroïdienne.

L'hypothèse concernant les mécanismes de l'atteinte rétinienne est décrite dans la figure 22 ci-dessous.

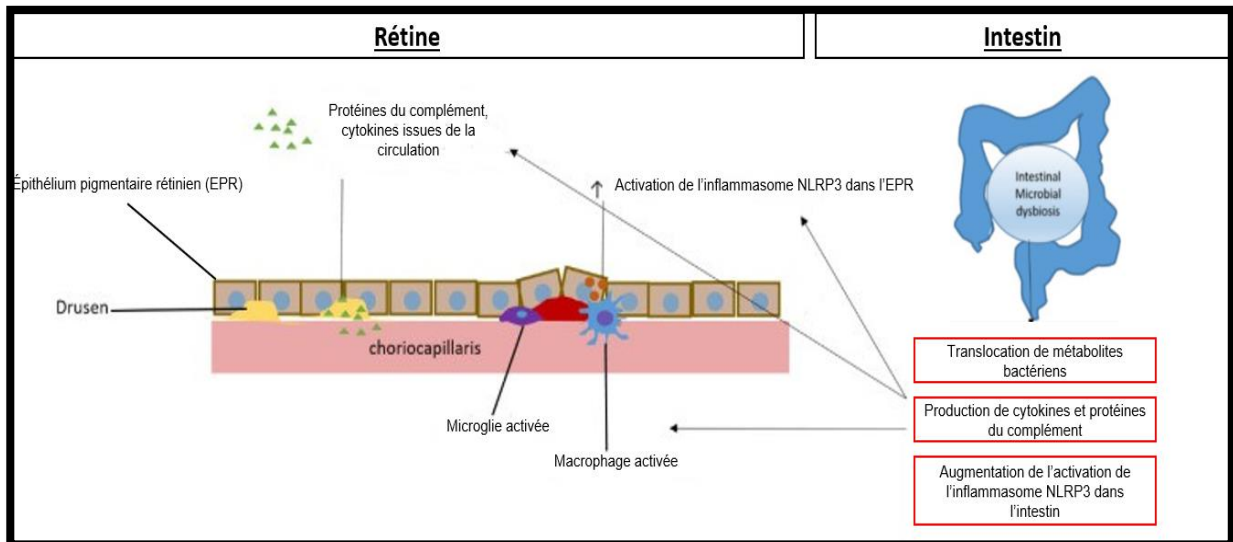


Figure 22 : Dysbiose intestinale et DMLA (adapté de *Lin et al.*)

L'hypothèse suggère que la dysbiose intestinale entraîne la translocation de métabolites bactériens, suivi d'une production de cytokines et de protéines du complément. Cette inflammation chronique de bas bruit entrainerait une activation de l'inflammasome NLRP3 dans l'EPR. La DMLA précoce pourrait être causée par une réaction inflammatoire de bas bruit (production élevée d'IL-6, IL-1b, TNF- α et VEGF-A) entraînant un stress tissulaire. La DMLA intermédiaire pourrait être causée par la réponse inflammatoire au stress tissulaire devenu chronique. La DMLA tardive pourrait être causée par l'inflammation chronique et la dérégulation du système immunitaire au niveau intestinal puis systémique, atteignant *in fine* la rétine.

Des investigations supplémentaires sont nécessaires pour valider l'hypothèse du rôle du microbiote intestinal dans l'apparition et la progression de la DMLA. Le microbiote intestinal pourrait être le chaînon manquant pour expliquer l'interaction entre l'alimentation et les facteurs environnementaux et héréditaires associés à la DMLA.

VI) RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE ET MICROBIOTE INTESTINAL

Une des complications du diabète de type 1 ou 2 est la microangiopathie diabétique. Les atteintes des vaisseaux se situent en général au niveau de l'œil (rétinopathie), du rein (néphropathie) ou du nerf (neuropathie). Elle peut ainsi causer des atteintes de la vision allant jusqu'à la cécité, une insuffisance rénale, ou encore des lésions nerveuses. La rétinopathie diabétique est une complication majeure du diabète résultant de l'atteinte des vaisseaux rétiniens mettant en jeu le pronostic visuel. Le diabète est l'une des cinq principales causes de cécité en Europe. La rétinopathie diabétique est la première cause de cécité avant cinquante ans.

1) ÉPIDÉMIOLOGIE

Il y a deux-cents millions de diabétiques dans le monde et l'incidence est en constante augmentation en partie à cause de l'obésité et de la sédentarité. Actuellement 30% des diabétiques seraient atteints de rétinopathie diabétique ce qui représente plus d'un million de patients en France.

La quasi-totalité des patients atteints de diabète de type 1 et plus de 60% des patients atteints de diabète de type 2 vont développer une rétinopathie pendant les vingt premières années de la maladie et respectivement 4% et 2% environ deviendront aveugles (acuité visuelle inférieure à 1/20).

L'incidence de la pathologie est identique chez les hommes et les femmes même si une fréquence légèrement plus élevée a été décrite chez les hommes.

Selon les projections, le nombre de patients touchés par une rétinopathie diabétique pourrait quasiment tripler entre 2005 et 2050 (175).

2) ÉTIOLOGIE

La rétinopathie diabétique est liée à une hyperglycémie chronique (diabète de type 1 et diabète de type 2) entraînant des lésions structurelles et fonctionnelles des capillaires rétiniens et des barrières hémato-oculaires.

La rétinopathie diabétique non proliférante est la forme la plus fréquente. Elle se caractérise par une absence de formation de néovaisseaux. Elle est souvent asymptomatique, mais peut s'accompagner d'une légère baisse de l'acuité visuelle. La rétinopathie diabétique non proliférante est dite « minime » lorsque qu'il n'existe qu'un petit nombre de microanévrismes et d'hémorragies ponctiformes. La rétinopathie diabétique non proliférante est modérée lorsque de nombreux microanévrismes, d'hémorragies rétiniennes et de petits territoires d'ischémie se forment. La rétinopathie diabétique non proliférante est dite sévère (ou pré proliférante) lorsque de nombreuses ischémies, hémorragies sévères et veines en chapelet apparaissent.

La rétinopathie diabétique proliférante est la forme la plus grave. Elle se caractérise par l'apparition de néovaisseaux fragiles due aux ischémies, plus ou moins répandus sur la rétine. Elle s'accompagne d'hémorragies diffuses. La sévérité de la rétinopathie diabétique proliférante dépend de l'importance des néovaisseaux. Elle se caractérise par une perte de la vision nocturne, une vision floue, la présence de corps flottants, de taches noires ou des flashes lumineux dans le champ de vision, ainsi qu'une perte de vision importante, brutale et indolore.

La rétinopathie diabétique proliférante entraîne des œdèmes maculaires diabétiques (OMD), des hémorragies vitréennes, un décollement rétinien, une augmentation de la pression intraoculaire. En l'absence de traitement, la forte baisse de l'acuité visuelle peut aboutir à la cécité.

3) PHYSIOPATHOLOGIE

Les capillaires rétiniens se composent d'une paroi constituée de cellules endothéliales unies par des jonctions serrées. Ces cellules endothéliales reposent sur une membrane basale, entourées

de péricytes (aussi appelées cellules de Rouget). Les capillaires réiniens parcourent et irriguent la rétine.

L'hyperglycémie plasmatique entraîne la glycation des protéines de la paroi des capillaires réiniens ce qui entraîne l'altération des protéines des jonctions intercellulaires et la perte de cellules constituant la paroi des capillaires (cellules endothéliales, péricytes et cellules microgliales). L'augmentation de la glycémie modifie la voie métabolique normale du glucose entraînant des taux plus élevés de sorbitol qui endommagent les péricytes des capillaires réiniens entraînant leurs disparitions.

Les cellules endothéliales des capillaires ne sont plus régulées par les péricytes et sont donc plus volumineuses et plus nombreuses. La membrane basale peut devenir trois fois plus épaisse que la normale. On assiste alors à une rupture de la barrière hémato-rétinienne, conséquence d'une altération des jonctions inter-endothéliales.

Les anomalies hématologiques liées au diabète comme l'augmentation de l'agrégation érythrocytaire, la perte de plasticité des globules rouges, l'augmentation de l'agrégation et de l'adhésion plaquettaire prédisposent à un ralentissement de la circulation capillaire, à la survenue de lésions endothéliales et à la survenue d'une occlusion capillaire. Cela entraîne une ischémie de la rétine contribuant au développement de la rétinopathie diabétique.

L'occlusion des capillaires réiniens entraîne une hypoxie des tissus réiniens. Une hypoxie réinienne étendue déclenche des mécanismes de compensation intraoculaire pour assurer un apport tissulaire suffisant en oxygène (par exemple, des anomalies du diamètre veineux). Un stade plus avancé d'ischémie réinienne va déclencher la production de facteurs vasoprolifératifs (VEGF) qui vont stimuler l'apparition de néovaisseaux.

Ces néovaisseaux sont fragiles et très perméables. Ils peuvent être endommagés par une traction du vitré, entraînant des hémorragies dans le corps vitré ou dans l'espace pré-rétinien avec un risque de décollement réinien.

À la suite de cette atteinte des capillaires réiniens, une perte d'étanchéité est observée avec une augmentation de la perméabilité, suivie d'une rupture des capillaires réiniens pouvant entraîner un œdème et des exsudats. Lorsque la macula est atteinte, on parle d'œdème maculaire diabétique entraînant une baisse de la vision centrale.

L'expression du VEGF augmente avec l'hypoxie, qui représente un stimulus majeur pour la néovascularisation rétinienne. Le VEGF augmente également la perméabilité de la barrière hémato-tissulaire.

Plusieurs autres mécanismes biochimiques ont récemment été proposés pour expliquer la survenue et l'évolution de la rétinopathie diabétique. Les hypothèses évoquent les espèces réactives de l'oxygène, l'inflammation, l'apoptose des péricytes et des cellules endothéliales des capillaires rétiniens. L'hormone de croissance est aussi impliquée dans le développement et l'évolution de la rétinopathie diabétique. Elle agit principalement en stimulant la production des facteurs de croissance « insuline like » (IGF *Insulin Growth Factor*). En effet, le blocage de la sécrétion des IGF-1 inhibe la survenue d'une néovascularisation rétinienne.

Ces mécanismes sont généralement activés de façon simultanée ou séquentielle par l'hyperglycémie, l'hypoxie, le stress oxydatif et les médiateurs de l'inflammation entraînant une baisse de l'acuité visuelle (175).

4) TRAITEMENTS

A) CONTRÔLE GLYCÉMIQUE ET TENSIONNEL

Le premier objectif est le contrôle de la glycémie et de l'équilibre tensionnel. Les règles hygiéno-diététiques doivent être appliquées : activité physique régulière, contrôle du poids, surveillance de l'alimentation, traitement de l'hypertension artérielle, arrêt du tabac, réduction de la consommation d'alcool, prévention des infections urinaires et cutanées, surveillance des ulcères diabétiques. Les traitements médicamenteux pour le contrôle de la glycémie sont l'insuline (diabète de type 1) et les antidiabétiques oraux (diabète de type 2) avec la metformine, les glitazones et les sulfamides hypoglycémifiants.

B) TRAITEMENT DE L'ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE PAR LASER

Le laser rétinien a pour but d'améliorer l'oxygénation des tissus, pour stabiliser la maladie, en créant une micro-brûlure localisée des couches externes de la rétine. Généralement, 3 à 4 séances suffisent à traiter la totalité de la rétine, et ce traitement est définitif. Il permet de stabiliser l'atteinte dans 95% des cas, et d'éviter ainsi les complications cécitantes comme les hémorragies et le décollement de rétine. Le laser permet également de traiter certaines formes d'œdème maculaire, en cautérisant des lésions vasculaires anormales, développées dans la région centrale.

C) TRAITEMENT DE L'ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE PAR ANTI-VEGF

Pour les œdèmes maculaires, le traitement de référence avant l'arrivée des anti-VEGF et des corticoïdes, était la photocoagulation laser. Le laser cible l'EPR et permet de sceller les vaisseaux atteints, arrête l'écoulement, diminue l'épaisseur rétinienne, prévient la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, augmente l'apport en oxygène de la rétine, promeut la résorption liquidienne et donc réduit l'œdème. Le laser n'agit pas sur les processus inflammatoires moteurs de la progression de l'œdème maculaire diabétique.

Le VEGF augmente la perméabilité rétinienne et régule la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse). C'est pourquoi plusieurs traitements anti-facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (anti-VEGF) ont été développés pour empêcher la liaison du VEGF à son récepteur. Le ranibizumab et l'aflibercept sont les anti-VEGF indiqués dans l'OMD. Le brolocizumab et le bevacizumab ont le même mécanisme d'action et sont utilisés mais n'ont pas d'AMM en Europe dans cette indication.

Le ranibizumab est indiqué dans la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique, il est utilisé en injection intravitréenne de 0,5 mg (0,05 mL) une fois par mois jusqu'à obtention de l'acuité visuelle maximale.

L'aflibercept est indiqué dans la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire diabétique en injection intravitréenne de 2 mg (0,05 mL) une fois par mois pendant 5 mois puis tous les 2 mois. Après 12 mois, l'intervalle entre deux injections peut être prolongé en fonction des résultats visuels et anatomiques.

Le faricimab (anticorps monoclonal bispécifique) a été approuvé par la FDA et il a obtenu une opinion positive de l'EMA dans l'œdème maculaire diabétique.

D) TRAITEMENT DE L'ŒDÈME MACULAIRE DIABÉTIQUE PAR CORTICOÏDES

En ciblant l'inflammation, les corticoïdes sont une alternative thérapeutique aux anti-VEGF pour les patients atteints d'OMD. Ces traitements se présentent sous forme d'implants intravitréens avec une action longue durée.

Un implant intravitréen biodégradable qui contient 700 mg de dexaméthasone est utilisé dans cette indication. L'implant délivre le produit dans le segment postérieur de l'œil durant 4 à 5 mois.

L'implant intravitréen non biodégradable à libération prolongée qui contient 190 µg d'acétonide de triamcinolone est également utilisé dans cette indication. La libération prolongée et contrôlée du principe actif s'étend de 24 à 36 mois.

5) MICROBIOTE INTESTINAL

Les modifications et les perturbations du microbiote intestinal affectent des processus physiologiques importants, notamment le métabolisme énergétique et l'homéostasie micro environnementale de l'intestin. Le microbiote intestinal joue un rôle dans plusieurs maladies métaboliques notamment le diabète de type 2 et les maladies hépatiques non alcooliques (176).

Pour identifier le rôle du microbiote intestinal et des métabolites formés par ce dernier dans la progression de la rétinopathie diabétique, *Zhou et al.* (177) ont analysé la composition du microbiote intestinal et le phénotype métabolique intestinal de 50 sujets répartis en trois groupes : 21 patients atteints de rétinopathie diabétique, 14 patients atteints de diabète de type 2 sans rétinopathie et 15 témoins. L'étude a évalué le microbiote intestinal des patients atteints de rétinopathie diabétique et les altérations éventuelles des métabolites intestinaux, qui contribueraient à la progression de la maladie.

La structure du microbiote intestinal des patients atteints de rétinopathie diabétique est significativement différente selon l'analyse de la diversité bêta (diversité inter-échantillons) mais pas de différence du point de vue de la diversité alpha (diversité intra-échantillons). Les patients atteints de rétinopathie diabétique et les témoins présentent des différences dans quatre familles : les Oscillospiraceae, les Lactobacillaceae, les Ruminococcaceae et les Lachnospiraceae.

Les genres *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Lachnospira* et *Romboutsia* sont présents en moindre abondance chez les patients atteints de rétinopathie diabétique par rapport aux témoins. Le genre *Akkermansia* est présent en plus forte abondance chez les patients atteints de rétinopathie diabétique par rapport aux témoins. Chez les patients atteints de rétinopathie diabétique, les bactéries de la famille Akkermansiaceae sont significativement plus abondantes tandis que l'abondance des bactéries des genres *Faecalibacterium* et *Roseburia* (producteurs d'AGCC) est plus faible par rapport au groupe témoin.

Pour évaluer si les différences du microbiote intestinal sont liées uniquement à la rétinopathie diabétique, et non pas au diabète de type 2, la composition du microbiote intestinal des patients atteints de rétinopathie diabétique (également atteint de diabète de type 2) est comparée au microbiote intestinal des patients atteints de diabète de type 2 (sans rétinopathie diabétique).

Les patients atteints de diabète de type 2 présentent une réduction de l'abondance des bactéries des genres *Faecalibacterium* et *Lachnospira* et une augmentation de l'abondance des bactéries des genres *Klebsiella* et *Enterococcus* par rapport au groupe témoin.

Les patients atteints de rétinopathie diabétique présentent une plus forte abondance des bactéries des genres *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Subdoligranulum*, *Agathobacteria* et *Olsenella* et une réduction de l'abondance des bactéries des genres *Bacillus*, *Veillonella* et *Pantoea* par rapport aux patients uniquement atteints de diabète de type 2.

Les patients atteints de rétinopathie diabétique présentent une augmentation des bactéries des genres *Prevotella* et *Subdoligranulum* par rapport aux patients atteints de diabète. Il existe une corrélation entre l'abondance de *Prevotella* et la survenue de maladies inflammatoires. *Prevotella* active principalement le TLR-2, ce qui conduit à la production de cytokines inflammatoires IL-17 qui est impliquée dans le développement de la rétinopathie diabétique (178). *Subdoligranulum* est une bactérie Gram-négative anaérobie stricte non sporulée qui est associé à l'inflammation chronique.

Zhou et al. (177) ont également réalisé une analyse métabolomique. Les phénotypes métaboliques des patients atteints de rétinopathie diabétique, des patients atteints de diabète et les témoins présentent des différences suggérant que les patients atteints de rétinopathie diabétique ont un profil métabolique spécifique. Il existe dix-sept voies d'intérêt dont les métabolites présentent des concentrations différenciellement abondantes chez les patients atteints de rétinopathie diabétique par rapport aux témoins notamment pour les voies métaboliques de la β -alanine, de la phénylalanine et du nicotinamide.

Les patients atteints de rétinopathie diabétique présentaient une diminution significative des taux d'acide (E)dodéc-2-ènedioïque, de thromboxane B3, d'acide salicylurique, de pyro-L-glutaminy-L-glutamine, d'harman, de flazine, de butylparabène, de bétonicine et de β -carboline et une augmentation des niveaux de N-gamma-L-glutamyl-D-alanine, de N-acétyl-L-méthionine, de L-thréo-3-phénylsérine, de proline, armillaramide et de (R)-pelletière par rapport aux patients diabétiques sans rétinopathie.

Les interprétations possibles pour deux métabolites, la proline et l'acide (E)dodéc-2-ènedioïque sont présentées ci-après.

La concentration en proline est significativement plus faible chez les patients atteints de rétinopathie diabétique que chez les patients atteints de diabète. La proline est un nutriment qui favorise la maturation de l'EPR, régule le métabolisme du glucose et augmente la capacité de l'EPR à résister stress oxydatif (179). Une diminution de la teneur en proline conduirait à une altération de l'EPR et donc participerait au développement d'une rétinopathie diabétique.

L'acide (E)dodéc-2-ènedioïque est considéré comme un agent oxydant dérivé d'acides gras insaturés. Il améliore l'activité de la caspase 7, la peroxydation des lipides membranaires et niveaux de ROS (180). Ces ROS produisent des dommages aux cellules rétinienne qui conduisent au développement de la rétinopathie diabétique (181). L'analyse de corrélation met en évidence que la diminution de l'abondance des bactéries des genres *Bacillus* entraîne une augmentation des niveaux d'acide (E)dodéc-2-ènedioïque, et ainsi participerait à la progression de la rétinopathie diabétique.

Huang et al. (182) ont analysé le microbiote intestinal de 75 personnes, dont 25 patients diabétiques sans rétinopathie, 25 patients diabétiques atteints de rétinopathie et 25 témoins sains. La structure et la composition du microbiote est différente pour ces trois groupes. La diversité microbienne est réduite dans les groupes de patients diabétiques (avec et sans

rétinopathie) par rapport au groupe témoin. Les bactéries du genre *Blautia* sont les plus abondantes, en particulier dans le groupe de patients diabétiques. Dans les groupes de patients diabétiques (avec et sans rétinopathie), les bactéries des genres *Bifidobacterium* et *Lactobacillus* sont plus abondantes et les bactéries des genres *Escherichia/Shigella*, *Clostridium* et de l'espèce *Eubacterium hallii* sont moins abondantes par rapport au groupe témoin.

Les bactéries du genre *Blautia* sont présentes en quantité abondante chez les patients diabétiques et en quantités supérieures dans le groupe « diabète » par rapport au groupe « diabète associé à une rétinopathie diabétique ». Cette modification de l'abondance des bactéries du genre *Blautia* chez les patients diabétiques a été observée dans d'autres études sans pouvoir déterminer si ces bactéries jouaient un rôle délétère. L'abondance des bactéries du genre *Blautia* est positivement corrélée avec les niveaux d'acide tauroursodésoxycholique (183). Le rôle protecteur des acides biliaires (notamment l'acide tauroursodésoxycholique) sur les cellules ganglionnaires rétiniennes via l'activation des récepteurs TGR5 est discuté dans plusieurs études (184). Les patients diabétiques avec une quantité importante de bactéries du genre *Blautia* seraient donc moins susceptibles de développer une rétinopathie grâce à un niveau élevé d'acide tauroursodésoxycholique.

D'autres hypothèses suggèrent que la choline, la L-carnitine et la bêtaïne, présentes dans l'alimentation et métabolisées par le microbiote intestinal, généreraient de la triméthylamine (TMA), qui est ensuite convertie en N-oxyde de triméthylamine (TMAO) au niveau hépatique, ce qui entraînerait une atteinte au niveau de la rétine. Une étude transversale incluant 40 patients témoins, 50 patients diabétiques sans rétinopathie diabétique et 74 patients diabétiques avec une rétinopathie diabétique révèle que les taux plasmatiques de TMAO sont associés à la rétinopathie diabétique et à sa gravité.

Parmi l'ensemble des patients atteints de diabète de type 2, les taux plasmatiques de TMAO sont significativement plus élevés chez les patients atteints de rétinopathie diabétique (185).

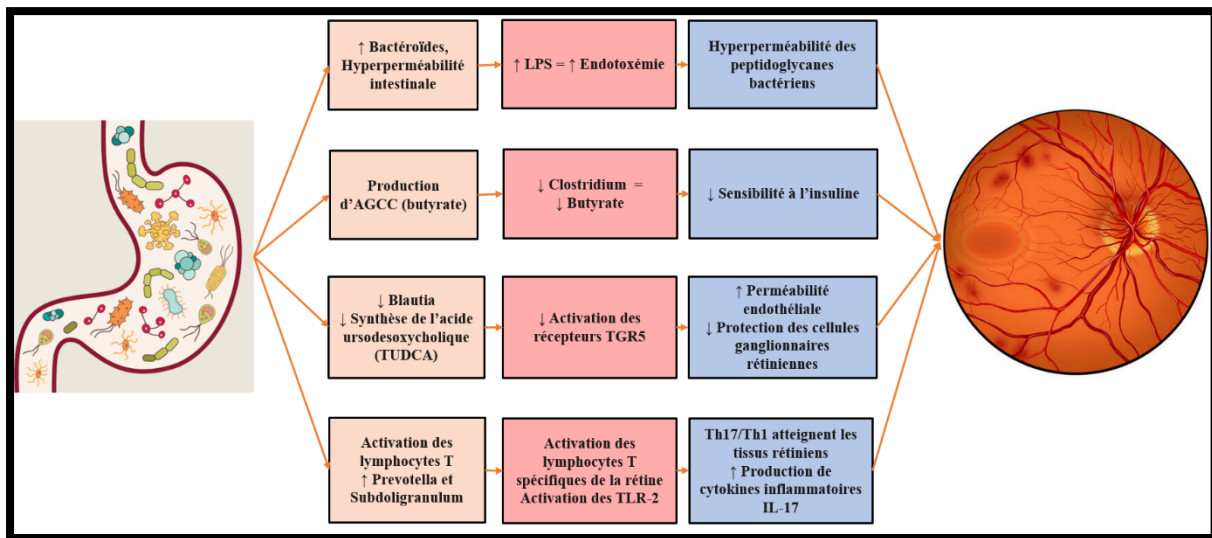


Figure 23 : Hypothèses des liens entre le microbiote intestinal et la rétinopathie diabétique

La dysbiose intestinale se traduirait par une augmentation de la perméabilité intestinale menant à la circulation d'espèces de microorganismes pathogènes, de toxines associées, d'antigènes, ou de métabolites provenant de la lumière intestinale vers la muqueuse intestinale puis dans la circulation générale. La synthèse de médiateurs pro-inflammatoires initierait une dérégulation immunitaire sur des sites anatomiques distants, y compris la rétine.

6) CONCLUSION

Le diabète est déjà associé à de profondes modifications du microbiote intestinal. Des signatures microbiennes intestinales particulières sont associées à des pathologies rétinienne.

Il existe un microbiote intestinal spécifique chez les patients atteints de rétinopathie diabétique mais moins significatif qu'entre les patients atteints de diabète de type 2 et les témoins. Cependant il existe une dysbiose intestinale chez les personnes atteintes de diabète et chez celles atteintes de rétinopathie diabétique par rapport aux témoins.

Cependant, des divergences sur la signature microbienne associée à la rétinopathie diabétique rendent nécessaire la réalisation de nouvelles études pour mieux caractériser les altérations

microbiennes spécifiques à cette pathologie en utilisant les techniques de séquençage les plus récentes sur de plus grandes cohortes de patients.

Différentes voies métaboliques (proline-arginine, acide (E)dodéc-2-ènedioïque, acide tauroursodésoxycholique, oxyde de triméthylamine) pourraient être impliquées dans la survenue et la progression de la rétinopathie diabétique sans pouvoir déterminer pour l'instant leurs prépondérances dans la pathogénèse.

Les données présentées suggèrent un rôle du microbiote intestinal dans le développement et la progression de la rétinopathie diabétique sans toutefois parler d'un lien de causalité.

Une fois les mécanismes mis en lumière, la modulation du microbiote intestinal pourrait être une stratégie prometteuse pour prévenir ou limiter les symptômes des pathologies rétiniennes.

I) LIENS ENTRE MICROBIOTE INTESTINAL ET PATHOLOGIES OCULAIRES

Le microbiote intestinal joue un rôle central pour son hôte. Il participe à la protection de l'hôte via sa fonction barrière, le métabolisme des nutriments, la production de neurotransmetteurs ainsi que le développement et la maturation du système immunitaire. Le tissu intestinal est hyperspécialisé et permet la réalisation de ces fonctions en collaboration avec le microbiote.

Depuis vingt ans, un nombre croissant d'études met en évidence l'importance du microbiote intestinal, des dysbioses et leurs effets sur la barrière intestinale et sur le système immunitaire de l'hôte. Ces études se sont initialement intéressées à l'impact de ces dysbioses sur la sphère intestinale et notamment les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

Dans un second temps, les chercheurs ont évalué plus largement l'importance des liens entre dysbioses et mécanismes inflammatoires. Des liens entre le microbiote intestinal et des sites à distance de l'intestin ont commencé à être étudiés. L'importance du microbiote intestinal sur le développement du cerveau, le stress et l'anxiété a été évalué ces dernières années. Ces données ont permis de proposer le concept d'axe microbiote-intestin-cerveau.

Les pathologies oculaires sont multifactorielles et multi mécanistiques avec des composantes environnementales, génétiques, allergiques, métaboliques, inflammatoires, auto-immunes et liées à la senescence. Des études ont été réalisés pour évaluer l'incidence du microbiote intestinal sur l'œil. Sur la base des éléments présentés, l'existence d'un axe microbiote-intestin-œil semble démontré.

Le déséquilibre du microbiote intestinal jouerait bien un rôle dans la survenue et/ou la progression de pathologies oculaires du bord palpébral, de la surface oculaire, de l'uvée et de la rétine.

La dysbiose intestinale entrainerait une perturbation de la barrière intestinale et une augmentation de la perméabilité de cette dernière. La translocation des bactéries intestinales et/ou de leurs métabolites pro-inflammatoires dans le système circulatoire et le système lymphatique déclencherait une cascade immunitaire se répercutant sur les tissus oculaires. Les

modulations du système immunitaire intestinal entraineraient des atteintes au niveau des tissus oculaires via les tissus lymphatiques.

II) LIMITATIONS ET AMÉLIORATIONS À VENIR

Il existe de grandes variabilités intergroupe et intragroupe au sein du microbiote intestinal. Des données sur de larges cohortes sont nécessaires car le microbiote intestinal est influencé par des facteurs géographiques, ethniques, génétiques, par l'alimentation et le mode de vie. Des études à long terme, incluant un suivi des pathologies oculaires et d'éventuelles dysbioses intestinales sont nécessaires dans différentes régions du monde pour obtenir une analyse plus précise des liens entre le microbiote intestinal et les pathologies oculaires.

La majorité des études réalisées sont observationnelles et mettent en évidence des corrélations entre des modifications du microbiote intestinal et des altérations des tissus oculaires. Il existe des divergences dans les résultats présentés ne permettant pas de conclure sur la causalité. Des études cliniques interventionnelles devront donc être réalisées pour évaluer d'éventuelles interventions thérapeutiques sur le microbiote intestinal pour les pathologies oculaires. Ces études doivent prendre la forme d'essais cliniques contrôlés randomisés.

Les recherches sur l'axe intestin-œil n'en sont qu'à leurs balbutiements. Les mécanismes mis en jeu devront être étudiés et élucidés. Les méthodes d'analyse du microbiote intestinal devront être améliorées pour obtenir une meilleure reproductibilité grâce à la standardisation des méthodes de prélèvement, du traitement des échantillons ainsi que la précision du séquençage. Certaines méthodes et techniques peuvent être difficiles à implémenter notamment pour les échantillons contenant un nombre faible de bactéries.

Traditionnellement, l'isolement et la culture directe ont été utilisés pour les identifications de microorganismes. Ces stratégies sont encore utilisées aujourd'hui. Cependant, les techniques basées sur la culture directe ne peuvent être utilisées que pour caractériser un faible pourcentage des populations microbiennes présentes dans un échantillon car elles sont limitées par les caractéristiques phénotypiques des microorganismes comme par exemple la capacité des bactéries d'un échantillon à proliférer dans ou sur un milieu de croissance spécifié dans des conditions de croissance spécifiées.

Compte tenu de l'utilisation généralisée des technologies de séquençage de nouvelle génération, l'analyse à haut débit des communautés microbiennes est devenue une approche beaucoup moins coûteuse et moins longue qui permet aux chercheurs de parvenir à une compréhension plus complète de la composition des microbiotes commensaux. Comme il est difficile d'étudier les bactéries sous-représentées par des méthodes traditionnelles, cette avancée a été particulièrement cruciale pour l'étude du microbiote oculaire. Les amplicons (fragments d'ADN amplifiés par PCR) des gènes 16S/18S/ITS et le séquençage « *shotgun* » sont généralement utilisés pour analyser les populations de microorganismes d'un environnement.

L'approche multiomique est une discipline de la biotechnologie qui allie les dernières avancées des champs de recherche de la génomique, de la transcriptomique, de la protéomique et de la métabolomique. L'approche multiomique a été appliquée pour classer les interactions moléculaires au sein des cellules et des tissus pour des maladies complexes. Elle est maintenant utilisée pour l'analyse des microbiotes.

La métagénomique est utilisée pour séquencer les génomes des microorganismes, par exemple, les archées, les bactéries, les virus, les champignons, les parasites présents dans un échantillon donné. Deux approches sont couramment utilisées, à savoir l'analyse des gènes conservés et le séquençage « *shotgun* ». Ces deux méthodes permettent l'analyse des gènes d'intérêt et l'analyse des informations génétiques et taxonomiques détaillées, respectivement. Le séquençage métagénomique a été utilisé pour mettre en évidence la signature du microbiote intraoculaire.

La métatranscriptomique a pour but l'étude de l'ensemble des ARN issus de la transcription des génomes de l'ensemble des organismes faisant partie d'un milieu. Elle exploite les séquences ARN pour révéler la présence et la quantité de microorganismes dans un échantillon biologique à un instant donné. L'analyse des ARN fournit des indices pour déterminer les activités métaboliques des microorganismes en réponse au stress et comment l'activité métabolique influence l'hôte dans des conditions physiologique ou pathologique.

La métaprotéomique utilise la spectrométrie de masse à haute résolution pour identifier et doser les protéines exprimées dans un milieu donné à un instant donné. Une protéine microbienne peut avoir des effets directs ou indirects sur d'autres bactéries et sur la physiologie de l'hôte. L'identification et la quantification des protéines du microbiote intestinal fournissent une meilleure explication du rôle de bactéries intestinales. Les données obtenues sont comparées aux peptides des bases de données métagénomiques pour déterminer les microorganismes les

plus susceptibles d'avoir exprimés les protéines. La métaprotéomique permet d'identifier les protéines microbiennes pouvant affecter directement l'hôte en situation physiologique ou pathologique (ex : dysbiose).

La métabolomique est l'étude des processus chimiques impliquant les métabolites. La métabolomique étudie les empreintes chimiques du microbiote, du stade de métabolites à celui de petites molécules. Les métabolites des voies spécifiques associées à une maladie particulière peuvent être étudiés. Le schéma métabolique du microbiote intestinal est analysé afin de discriminer les métabolites pouvant être associés aux évolutions des pathologies oculaires. Les techniques analytiques de la métabolomique comprennent la chromatographie liquide, la chromatographie en phase gazeuse, la spectrométrie de masse (MS), la MS/MS, la spectroscopie ultraviolette/visible et la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire.

L'ensemble des données générées par cette approche multiomique permettra d'élucider les mécanismes sous-jacents impliqués et notamment le rôle des voies métaboliques et des voies immunologiques.

L'intestin héberge des milliards de bactéries, mais également des champignons, des virus, des archées et parfois des parasites. Ces organismes ont peut-être un rôle dans l'homéostasie intestinale et dans la survenue des pathologies oculaires.

Concernant la flore fongique intestinale, il est possible de citer *Candida albicans*, une espèce pathogène opportuniste pouvant déclencher une maladie en cas d'antibiothérapie par voie orale ou chez des patients immunodéprimés (greffe de moelle ou chimiothérapie). Pour les autres espèces, il est difficile de savoir si ces champignons sont des résidents de l'intestin ou circulent de façon transitoire (ex : famille de *Saccharomyces*). La flore fongique pourrait être impliquée dans des maladies inflammatoires de l'intestin, notamment la maladie de Crohn. Par exemple, *Candida albicans* est plus abondant chez les patients atteints de la maladie de Crohn. Certains gènes de susceptibilité aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin jouent un rôle dans la réponse immunitaire vis-à-vis des champignons. De plus, des anticorps sériques capable de reconnaître des constituants de la paroi des champignons sont retrouvés chez les patients atteints de la maladie de Crohn. A l'inverse, certaines espèces de *Saccharomyces* auraient des effets anti-inflammatoires. *Saccharomyces boulardii* (Ultralevure®) est l'un des probiotiques les plus utilisés en France, efficace contre les diarrhées liées aux antibiotiques.

Les virus infectant les cellules eucaryotes seraient présents en très faible quantité. Il est possible de citer les norovirus responsables de gastro-entérite. Les virus qui infectent les bactéries sont nommés bactériophages. Leur présence est directement liée à celle des bactéries mais leur rôle reste assez peu connu. Environ 95 % des bactériophages actuellement décrits appartiennent à l'ordre des Caudovirales. L'un des plus étudiés est le bactériophage T4 qui infecte la bactérie *Escherichia coli*. Les bactériophages ont un rôle dans la régulation des populations bactériennes avec la lyse bactérienne ou l'intégration d'acides nucléiques du bactériophage dans le génome des bactéries. Ces bactériophages sont au moins aussi nombreux que les bactéries mais leurs rôles dans l'écosystème intestinal sont encore peu explorés (186).

Les archées sont des microorganismes unicellulaires procaryotes. Il existe peu d'informations concernant la diversité et l'abondance d'autres phylotypes archéens. Quelques études rapportent la dominance d'espèces méthanogènes dans le microbiote archéen (archéome) de l'intestin.

Des parasites intestinaux ont été retrouvées chez des populations isolées dans des régions très rurales d'Afrique. Ces individus sont colonisés par des amibes du genre *Entamoeba* de façon chronique sans pouvoir déterminer si la présence de ces parasites est physiologique ou pathologique.

III) STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES FUTURES

La modulation du microbiote intestinal est déjà une réalité pour des pathologies intestinales. En effet les probiotiques font partie de protocoles thérapeutiques pour la prévention de la diarrhée secondaire à la prise d'antibiotiques, pour la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique. L'ensemble des résultats collectés ici ouvre la porte à la découverte de nouvelles cibles pour des interventions diagnostiques, préventives et curatives pour les pathologies oculaires.

L'utilisation d'antibiotiques à large spectre s'avère problématique car cela entraîne la destruction de l'écosystème intestinal commensal de l'hôte sans différenciation. Il serait envisageable de cibler les bactéries intestinales pathogènes par des antibiotiques spécifiques comme des immunoglobulines. Cependant, cette pression de sélection risque d'entraîner l'émergence de bactéries multirésistantes. L'utilisation de bactériophages pourrait en théorie détruire les bactéries pathogènes et évitant l'émergence de résistance (80).

Le mode de vie et l'alimentation des patients atteints de pathologies oculaire devraient être pris en compte dans le cadre du traitement. L'alimentation est un des éléments clé de la composition et de la stabilité du microbiote intestinal. Des règles hygiéno-diététiques pourraient éviter une inflammation de l'intestin. Par exemple l'éviction d'aliments contenant du gluten (farine de blé, épeautre, orge, flocons de seigle), les protéines du lait (caséine, lactose), certaines noix, les sucres raffinés, l'alcool, le café mais également les additifs alimentaires et édulcorants artificiels. Des protocoles de régime existent déjà pour les maladies inflammatoires chronique de l'intestin (187).

La transplantation de microbiote fécal a démontré son efficacité dans le traitement des formes récidivantes d'infection à *Clostridium difficile* avec un taux de guérison de 80% à 90%. Des essais cliniques sont en cours dans le syndrome de l'intestin irritable, les troubles du spectre autistique, la maladie de Parkinson, la dépression ainsi que pour contrer la dysbiose des patients ayant subis une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et présentant une réaction du greffon contre l'hôte digestive (80).

Une transplantation du microbiote fécal a déjà été réalisée sur des patients atteints de la maladie de Sjögren et montre des résultats encourageants sur les symptômes ressentis par les patients sans montrer de différence sur les signes objectifs et sur la modulation des lymphocytes circulants (141).

Les seuls probiotiques faisant à l'heure actuelle l'objet de recommandations sont l'association de *Lactobacillus rhamnosus* GG et *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 dans la prévention des diarrhées associées aux antibiotiques chez l'enfant et la gastroentérite aiguë de l'enfant en complément de la réhydratation et dans la prévention des diarrhées à *Clostridioides difficile*. *Bifidobacterium infantis* 35624 seul ou en association avec les souches *Bifidobacterium lactis* DN-173010 améliore la symptomatologie dans le Syndrome de l'intestin irritable. L'association de *Bifidobacterium lactis* DN-173010 et *Bifidobacterium infantis* 35624 et également *Escherichia coli* souche Nissle 1917 sont indiqués dans le maintien de la rémission de la rectocolite hémorragique(80). L'utilisation de probiotiques *Streptococcus thermophilus*, *Lactococcus lactis*, *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus*, en association de l'application d'une pommade ophtalmique antibiotique/anti inflammatoire montre des résultats prometteurs dans la guérison de chalazion (125). Il existe un intérêt de la modulation du microbiote intestinal par des probiotiques pour réduire les symptômes de sécheresse oculaire en association avec les substituts lacrymaux. Les souches utilisées sont *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium bifido*, *Enterococcus faecium*, *Saccharomyces boulardii* et *Streptococcus thermophilus* (134)(135)(136)(137). Le mélange de *Bifidobacterium longum* et *Lactobacillus plantarum* est efficace pour réduire les symptômes comme la rhinorrhée, la congestion nasale, le larmoiement et les troubles du sommeil. Ce mélange a également amélioré de manière significative les profils immunologiques allergiques tels que les IgE spécifiques et maintenu le taux sérique d'IL-10 impliquées dans la conjonctivite allergique saisonnière (147).

Il existe cependant une hétérogénéité parmi les résultats obtenus. Cela pourrait provenir d'une part de la grande variabilité des microorganismes utilisés avec un effet de la souche, de la posologie utilisée et du profil de patients (traitements concomitants). De plus, certains individus ont un microbiote plus permissif à l'implantation des probiotiques alors que d'autres possèderaient un microbiote résistant.

Des espèces possédant à la fois des activités métaboliques et immunomodulatrices sont à l'étude. Ce sont des probiotiques de nouvelle génération comme *Faecalibacterium prausnitzii* (188), *Akkermansia muciniphila* (189), *Parabacteroides distasonis* (190), et plusieurs espèces de *Blautia*.

Le microbiote intestinal pourrait donc être une nouvelle cible dans la prise en charge globale des pathologies oculaires.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Microbiote intestinal (flore intestinale) | Inserm - La science pour la santé [Internet]. [cité 24 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
2. Castanys-Muñoz E, Martin MJ, Vazquez E. Building a Beneficial Microbiome from Birth. *Adv Nutr Bethesda Md.* mars 2016;7(2):323-30.
3. Sekirov I, Russell SL, Antunes LCM, Finlay BB. Gut Microbiota in Health and Disease. *Physiol Rev.* 2010;90:46.
4. Gras-Le Guen C, Launay E, Colas H, Potel G, Caillon J. Microbiote intestinal et antibiothérapie périnatale. *J Anti-Infect.* 1 juin 2011;13(2):103-8.
5. Huttenhower C, Gevers D, Knight R, Abubucker S, Badger JH, Chinwalla AT, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* juin 2012;486(7402):207-14.
6. Cherbuy C, Thomas M, Langella P. Le microbiote intestinal: une composante santé qui évolue avec l'âge. In 2013.
7. Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* sept 2017;11(9):821-34.
8. Les fondamentaux de la pathologie digestive | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/les-fondamentaux-de-la-pathologie-digestive>
9. Lueschow SR, McElroy SJ. The Paneth Cell: The Curator and Defender of the Immature Small Intestine. *Front Immunol* [Internet]. 2020 [cité 14 mai 2021];11. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.00587/full#h5>
10. Watnick PI, Jugder BE. Microbial control of intestinal homeostasis via enteroendocrine cell innate immune signaling. *Trends Microbiol.* févr 2020;28(2):141-9.
11. Kim YS, Ho SB. Intestinal Goblet Cells and Mucins in Health and Disease: Recent Insights and Progress. *Curr Gastroenterol Rep.* 2010;12(5):319-30.
12. Greenough A, Cole G, Lewis J, Lockton A, Blundell J. Untangling the effects of hunger, anxiety, and nausea on energy intake during intravenous cholecystokinin octapeptide (CCK-8) infusion. *Physiol Behav.* 15 nov 1998;65(2):303-10.
13. Gupta K, Raja A. Physiology, Gastric Inhibitory Peptide. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cité 2 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546653/>

14. Krause WJ, Yamada J, Cutts JH. Quantitative distribution of enteroendocrine cells in the gastrointestinal tract of the adult opossum, *Didelphis virginiana*. *J Anat.* juin 1985;140(Pt 4):591-605.
15. FMPMC-PS - Histologie : organes, systèmes et appareils - Niveau PCEM2 - DCEM1 [Internet]. [cité 2 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2/POLY.Chp.1.2.4.&3.html>
16. Kamdar K, Nguyen V, DePaolo RW. Toll-like receptor signaling and regulation of intestinal immunity. *Virulence.* 1 avr 2013;4(3):207-12.
17. Rehfeld JF. The New Biology of Gastrointestinal Hormones. *Physiol Rev.* 1 oct 1998;78(4):1087-108.
18. Isolated Lymphoid Follicles Can Function as Sites for Induction of Mucosal Immune Responses - LORENZ - 2004 - *Annals of the New York Academy of Sciences* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1196/annals.1309.006?sid=nlm%3Apubmed>
19. Prin L, Faure G, Carcelain G. Structure et organisation générale du système immunitaire. :11.
20. Eberl G. Inducible lymphoid tissues in the adult gut: recapitulation of a fetal developmental pathway? *Nat Rev Immunol.* mai 2005;5(5):413-20.
21. Couturier-Maillard A. Etude des interactions du microbiote intestinal avec le récepteur de l'immunité innée NOD2 dans la maladie de Crohn et le cancer colorectal. :184.
22. Nardone G, Compare D. The human gastric microbiota: Is it time to rethink the pathogenesis of stomach diseases? *United Eur Gastroenterol J.* juin 2015;3(3):255-60.
23. Chelakkot C, Ghim J, Ryu SH. Mechanisms regulating intestinal barrier integrity and its pathological implications. *Exp Mol Med.* août 2018;50(8):1-9.
24. Matricon J. Immunopathogenèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *médecine/sciences.* 1 avr 2010;26(4):405-10.
25. Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N. Microbiote intestinal et développement du système immunitaire. *médecine/sciences.* nov 2016;32(11):961-7.
26. Les médiateurs de l'inflammation — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 18 sept 2021]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunite-et-vaccination/thematiques/immunite-innee-barrieres-naturelles-et-reaction-inflammatoire/les-mediateurs-de-l2019inflammation>
27. Peeters T, Vantrappen G. The Paneth cell: a source of intestinal lysozyme. *Gut.* juill 1975;16(7):553-8.
28. Gálvez-Iriqui AC, Plascencia-Jatomea M, Bautista-Baños S, Gálvez-Iriqui AC, Plascencia-Jatomea M, Bautista-Baños S. Lysozymes: characteristics, mechanism of

- action and technological applications on the control of pathogenic microorganisms. *Rev Mex Fitopatol.* 2020;38(3):360-83.
29. Beers SA, Buckland AG, Koduri RS, Cho W, Gelb MH, Wilton DC. The Antibacterial Properties of Secreted Phospholipases A2: a major physiological role for the group IIA enzyme that depends on the very high pI of the enzyme to allow penetration of the bacterial cell wall. *J Biol Chem.* 18 janv 2002;277(3):1788-93.
 30. White SH, Wimley WC, Selsted ME. Structure, function, and membrane integration of defensins. *Curr Opin Struct Biol.* 1 août 1995;5(4):521-7.
 31. Bowdish DME, Davidson DJ, Hancock REW. Immunomodulatory Properties of Defensins and Cathelicidins. *Antimicrob Pept Hum Dis.* 2006;306:27-66.
 32. Mukherjee S, Hooper LV. Antimicrobial Defense of the Intestine. *Immunity.* janv 2015;42(1):28-39.
 33. Medzhitov R. Ruslan Medzhitov. *Curr Biol.* juin 2017;27(12):R577-8.
 34. Toll-like receptors and innate immunity | *Nature Reviews Immunology* [Internet]. [cité 2 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/nri35100529>
 35. Brézin AP. Les uvéites: [rapport présenté à la] Société française d'ophtalmologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2010.
 36. Les fondamentaux de la pathologie digestive - Chapitre 9 Histologie digestive - octobre-2014.pdf [Internet]. [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-9_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf
 37. Hofman P. Biologie de l'interaction entre les polynucléaires neutrophiles et l'épithélium. *Hépatogastro Oncol Dig.* 6 juin 1996;3(6):481-9.
 38. Thomson CA. IgG Structure and Function. In: Ratcliffe MJH, éditeur. *Encyclopedia of Immunobiology* [Internet]. Oxford: Academic Press; 2016 [cité 27 mars 2022]. p. 15-22. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123742797050025>
 39. Immunoglobulin E (IgE) - Properties, Structure and Functions [Internet]. *Microbiology Info.com.* 2020 [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://microbiologyinfo.com/immunoglobulin-e-ige/>
 40. Immunité adaptative — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/thematiques/limmunité-adaptative-prolongement-de-limmunité-innée>
 41. Paone P, Cani PD. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners? *Gut.* déc 2020;69(12):2232-43.

42. Johansson MEV, Jakobsson HE, Holmén-Larsson J, Schütte A, Ermund A, Rodríguez-Piñeiro AM, et al. Normalization of host intestinal mucus layers requires long-term microbial colonization. *Cell Host Microbe*. 11 nov 2015;18(5):582-92.
43. Kelly JR, Kennedy PJ, Cryan JF, Dinan TG, Clarke G, Hyland NP. Breaking down the barriers: the gut microbiome, intestinal permeability and stress-related psychiatric disorders. *Front Cell Neurosci*. 14 oct 2015;9:392.
44. Alaish SM, Smith AD, Timmons J, Greenspon J, Eyvazzadeh D, Murphy E, et al. Gut microbiota, tight junction protein expression, intestinal resistance, bacterial translocation and mortality following cholestasis depend on the genetic background of the host. *Gut Microbes*. 1 juill 2013;4(4):292-305.
45. Les fondamentaux de la pathologie digestive - Chapitre 13 Microbiote et immunité intestinale -octobre-2014.pdf.
46. Darbandi A, Asadi A, Mahdizade Ari M, Ohadi E, Talebi M, Halaj Zadeh M, et al. Bacteriocins: Properties and potential use as antimicrobials. *J Clin Lab Anal*. 1 déc 2021;36(1):e24093.
47. Biomedical Applications of Nisin - PMC [Internet]. [cité 27 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4866897/>
48. Morowitz MJ, Carlisle E, Alverdy JC. Contributions of Intestinal Bacteria to Nutrition and Metabolism in the Critically Ill. *Surg Clin North Am*. août 2011;91(4):771-85.
49. Yip W, Hughes MR, Li Y, Cait A, Hirst M, Mohn WW, et al. Butyrate Shapes Immune Cell Fate and Function in Allergic Asthma. *Front Immunol* [Internet]. 2021 [cité 16 avr 2022];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2021.628453>
50. Duncan SH, Iyer A, Russell WR. Impact of protein on the composition and metabolism of the human gut microbiota and health. *Proc Nutr Soc*. mai 2021;80(2):173-85.
51. Belkaid Y, Hand T. Role of the Microbiota in Immunity and inflammation. *Cell*. 27 mars 2014;157(1):121-41.
52. Challenges in infant immunity: implications for responses to infection and vaccines | Nature Immunology [Internet]. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/ni0311-189>
53. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO, Kasper DL. An Immunomodulatory Molecule of Symbiotic Bacteria Directs Maturation of the Host Immune System. *Cell*. 15 juill 2005;122(1):107-18.
54. Masson E. Phosphatase alcaline intestinale : une enzyme très protectrice par ses propriétés anti-inflammatoires puissantes [Internet]. EM-Consulte. [cité 5 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/886867/phosphatase-alcaline-intestinale -une-enzyme-tres->
55. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Res*. 15 août 2018;1693(Pt B):128-33.

56. Fiche information n°3 : Les dysbioses : causes, conséquences, traitement [Internet]. [cité 19 sept 2021]. Disponible sur: https://www.gutmicrobiotaforhealth.com/wp-content/uploads/2016/02/20160217_Guarner_dysbiosis-fr.pdf
57. Everard A, Belzer C, Geurts L, Ouwerkerk JP, Druart C, Bindels LB, et al. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 28 mai 2013;110(22):9066-71.
58. Kriss M, Hazleton KZ, Nusbacher NM, Martin CG, Lozupone CA. Low diversity gut microbiota dysbiosis: drivers, functional implications and recovery. *Curr Opin Microbiol*. août 2018;44:34-40.
59. Rahmouni O, Dubuquoy L, Desreumaux P, Neut C. Microbiote intestinale et développement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *médecine/sciences*. 1 nov 2016;32(11):968-73.
60. Tronnet S, Floch P, Lucarelli L, Gaillard D, Martin P, Serino M, et al. The Genotoxin Colibactin Shapes Gut Microbiota in Mice. *mSphere*. 5(4):e00589-20.
61. De La Cochetière MF, Durand T, Lalande V, Petit JC, Potel G, Beaugier L. Effect of antibiotic therapy on human fecal microbiota and the relation to the development of *Clostridium difficile*. *Microb Ecol*. oct 2008;56(3):395-402.
62. The Pervasive Effects of an Antibiotic on the Human Gut Microbiota, as Revealed by Deep 16S rRNA Sequencing [Internet]. [cité 18 sept 2021]. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.0060280>
63. Mullish BH, Williams HR. *Clostridium difficile* infection and antibiotic-associated diarrhoea. *Clin Med*. juin 2018;18(3):237-41.
64. Gart E, Suchodolski J, Welsh T, Alaniz R, Randel R, Lawhon S. *Salmonella* Typhimurium and Multidirectional Communication in the Gut. *Front Microbiol*. 22 nov 2016;7.
65. Microbiote intestinale (flore intestinale) | Inserm - La science pour la santé [Internet]. 2021 [cité 24 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinale-flore-intestinale>
66. Conlon MA, Bird AR. The Impact of Diet and Lifestyle on Gut Microbiota and Human Health. *Nutrients*. 24 déc 2014;7(1):17-44.
67. Sitkin SI, Tkachenko EI, Vakhitov TY. Metabolic dysbiosis of the gut microbiota and its biomarkers. *Eksp Klin Gastroenterol Exp Clin Gastroenterol*. juill 2016;12(12):6-29.
68. #. Article Inserm : Quand une bactérie intestinale aggrave le syndrome métabolique et qu'un probiotique le soulage [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2018 [cité 26 sept 2021]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/quand-une-bacterie-intestinale-aggrave-le-syndrome-metabolique-et-quun-probiotique-le-soulage/32056/>
69. Gérard P. The crosstalk between the gut microbiota and lipids. *OCL*. 2020;27:70.

70. Giambò F, Italia S, Teodoro M, Briguglio G, Furnari N, Catanoso R, et al. Influence of toxic metal exposure on the gut microbiota (Review). *World Acad Sci J.* 1 mars 2021;3(2):1-1.
71. Martino D. The Effects of Chlorinated Drinking Water on the Assembly of the Intestinal Microbiome. *Challenges.* juin 2019;10(1):10.
72. Clarke SF, Murphy EF, O'Sullivan O, Lucey AJ, Humphreys M, Hogan A, et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut.* déc 2014;63(12):1913-20.
73. Kaplan GG, Hubbard J, Korzenik J, Sands BE, Panaccione R, Ghosh S, et al. The Inflammatory Bowel Diseases and Ambient Air Pollution: A Novel Association. *Am J Gastroenterol.* nov 2010;105(11):2412-9.
74. Leaky Gut - IBS Clinic [Internet]. IBS Clinics. [cité 15 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ibsclinics.co.uk/gut-health/leaky-gut/>
75. Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol.* nov 2009;9(11):799-809.
76. Singh N, Yadav H, Marotta F, Singh V. PROBIOTICS - A PROBABLE THERAPEUTIC AGENT FOR SPONDYLOARTHROPATHY. *Int J Probiotics Prebiotics.* 2017;12(2):57-68.
77. Watanabe S, Narisawa Y, Arase S, Okamatsu H, Ikenaga T, Tajiri Y, et al. Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. *J Allergy Clin Immunol.* mars 2003;111(3):587-91.
78. Abrahamsson TR, Jakobsson HE, Andersson AF, Björkstén B, Engstrand L, Jenmalm MC. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol.* juin 2014;44(6):842-50.
79. Cunningham M, Azcarate-Peril MA, Barnard A, Benoit V, Grimaldi R, Guyonnet D, et al. Shaping the Future of Probiotics and Prebiotics. *Trends Microbiol.* 1 août 2021;29(8):667-85.
80. Alauzet C. Modulation du microbiote intestinal: vers une médecine personnalisée [Internet]. Société Française de Microbiologie. 2020 [cité 23 août 2022]. Disponible sur: <https://www.sfm-microbiologie.org/2020/10/28/modulation-du-microbiote-intestinal-vers-une-medecine-personnalisee/>
81. La transplantation fécale dans les MICI : Afa Crohn RCH [Internet]. AFA. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-lintestin/se-soigner/traitements-non-medicamenteux-mici/transplantation-fecale-mici/>
82. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics | *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* [Internet]. [cité 22 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41575-021-00440-6>

83. Markowiak P, Śliżewska K. Effects of Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics on Human Health. *Nutrients*. 15 sept 2017;9(9):1021.
84. Ebert MN, Beyer-Sehlmeyer G, Liegibel UM, Kautenburger T, Becker TW, Pool-Zobel BL. Butyrate induces glutathione S-transferase in human colon cells and protects from genetic damage by 4-hydroxy-2-nonenal. *Nutr Cancer*. 2001;41(1-2):156-64.
85. *Frontiers | Lactobacillus plantarum*-derived postbiotics prevent *Salmonella*-induced neurological dysfunctions by modulating gut–brain axis in mice [Internet]. [cité 15 août 2022]. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2022.946096/full>
86. Bisaccia J, Soudja S. Le butyrate, un médiateur métabolique bactérien salubre pour la réaction du greffon contre l'hôte. *médecine/sciences*. 1 oct 2017;33(10):862-4.
87. Rapport SFO 2015 - Histologie et anatomie de la surface oculaire [Internet]. [cité 14 août 2022]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100012.html
88. Rapport SFO 2015 - Surface oculaire - Histologie et anatomie de la surface oculaire [Internet]. [cité 26 févr 2022]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100012.html
89. Renier G. Immunologie de l'œil. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 1 juin 2008;48(4):303-13.
90. Renier G. Immunologie de l'œil. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 1 juin 2008;48(4):303-13.
91. Ozkan J, Willcox M, Wemheuer B, Wilcsek G, Coroneo M, Thomas T. Biogeography of the human ocular microbiota. *Ocul Surf*. 1 janv 2019;17(1):111-8.
92. Zarzuela JC, Reinoso R, Armentia A, Enríquez-de-Salamanca A, Corell A. Conjunctival Intraepithelial Lymphocytes, Lacrimal Cytokines and Ocular Commensal Microbiota: Analysis of the Three Main Players in Allergic Conjunctivitis. *Front Immunol*. 19 juill 2022;13:911022.
93. Masson E. Humeur aqueuse et pression intraoculaire [Internet]. *EM-Consulte*. [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/7600/humeur-aqueuse-et-pression-intraoculaire>
94. Anatomie et physiologie de l'iris - EM consulte [Internet]. [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/7604/anatomie-et-physiologie-de-l-iris>
95. Masson E. Cristallin et zonule : anatomie et embryologie [Internet]. *EM-Consulte*. [cité 20 août 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/732640/cristallin-et-zonule-anatomie-et-embryologie>
96. Rapport SFO 2018 - Rétine et vitré [Internet]. [cité 14 août 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/em/SFO/H2018/B9782294756399100002.html>
97. Behar-Cohen F, Gelizé E, Jonet L, Lassiaz P. Anatomie de la rétine. *médecine/sciences*. 1 juin 2020;36(6-7):594-9.

98. Caspi RR. Ocular autoimmunity: the price of privilege? *Immunol Rev.* oct 2006;213:23-35.
99. Deng Y, Ge X, Li Y, Zou B, Wen X, Chen W, et al. Identification of an intraocular microbiota. *Cell Discov.* 9 mars 2021;7:13.
100. Recommandations de l'ESCRS dans le cadre de la prévention et du traitement de l'endophtalmie après opération de la cataracte: Informations, dilemmes et conclusions 2013 [Internet]. [cité 4 juill 2022]. Disponible sur: <https://www.es CRS.org/endophthalmitis/guidelines/FRENCH.pdf>
101. Gubert C, Gasparotto J, H. Morais L. Convergent pathways of the gut microbiota–brain axis and neurodegenerative disorders. *Gastroenterol Rep.* 25 janv 2022;10:goac017.
102. Bu Y, Chan YK, Wong HL, Poon SHL, Lo ACY, Shih KC, et al. A Review of the Impact of Alterations in Gut Microbiome on the Immunopathogenesis of Ocular Diseases. *J Clin Med.* 13 oct 2021;10(20):4694.
103. Consolandi C, Turroni S, Emmi G, Severgnini M, Fiori J, Peano C, et al. Behçet's syndrome patients exhibit specific microbiome signature. *Autoimmun Rev.* avr 2015;14(4):269-76.
104. Ma X, Wang X, Zheng G, Tan G, Zhou F, Wei W, et al. Critical Role of Gut Microbiota and Epigenetic Factors in the Pathogenesis of Behçet's Disease. *Front Cell Dev Biol.* 5 oct 2021;9:719235.
105. Horai R, Zárate-Bladés CR, Dillenburg-Pilla P, Chen J, Kielczewski JL, Silver PB, et al. Microbiota-Dependent Activation of an Autoreactive T Cell Receptor Provokes Autoimmunity in an Immunologically Privileged Site. *Immunity.* 18 août 2015;43(2):343-53.
106. Nakamura YK, Metea C, Karstens L, Asquith M, Gruner H, Moscibrocki C, et al. Gut Microbial Alterations Associated With Protection From Autoimmune Uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* juill 2016;57(8):3747-58.
107. Zinkernagel MS, Zysset-Burri DC, Keller I, Berger LE, Leichtle AB, Largiadèr CR, et al. Association of the Intestinal Microbiome with the Development of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Sci Rep.* 17 janv 2017;7(1):40826.
108. Andriessen EM, Wilson AM, Mawambo G, Dejda A, Miloudi K, Sennlaub F, et al. Gut microbiota influences pathological angiogenesis in obesity-driven choroidal neovascularization. *EMBO Mol Med.* déc 2016;8(12):1366-79.
109. de Paiva CS, Jones DB, Stern ME, Bian F, Moore QL, Corbiere S, et al. Altered Mucosal Microbiome Diversity and Disease Severity in Sjögren Syndrome. *Sci Rep.* 18 avr 2016;6(1):23561.
110. Liu J, Wu M, He J, Xiao C, Xue Y, Fu T, et al. Antibiotic-Induced Dysbiosis of Gut Microbiota Impairs Corneal Nerve Regeneration by Affecting CCR2-Negative Macrophage Distribution. *Am J Pathol.* déc 2018;188(12):2786-99.

111. Schaefer L, Hernandez H, Coats RA, Yu Z, Pflugfelder SC, Britton RA, et al. Gut-derived butyrate suppresses ocular surface inflammation. *Sci Rep.* 16 mars 2022;12(1):4512.
112. Fecal microbiota transfer between young and aged mice reverses hallmarks of the aging gut, eye, and brain | Microbiome | Full Text [Internet]. [cité 22 mai 2022]. Disponible sur: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-022-01243-w>
113. Chalazion Management: Evidence and Questions [Internet]. American Academy of Ophthalmology. 2015 [cité 28 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.aaopt.org/eyenet/article/chalazion-management-evidence-questions>
114. Yam JCS, Tang BSF, Chan TM, Cheng ACK. Ocular demodicidosis as a risk factor of adult recurrent chalazion. *Eur J Ophthalmol.* avr 2014;24(2):159-63.
115. N'KOSI DL. Le chalazion - Paupière rouge et gonflée - Traitement chirurgical - Incision [Internet]. Centre Ophtalmologique Paris 17 - SOS ŒIL. 2020 [cité 10 oct 2021]. Disponible sur: <http://chalazion>
116. Rapport SFO 2015 - Surface oculaire - Pathologies - Chapitre 4 : Dysfonctionnements meibomiens et blépharites [Internet]. [cité 10 oct 2021]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100016.html
117. Le chalazion multirécidivant [Internet]. cahiers-ophtalmologie. [cité 10 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.cahiers-ophtalmologie.fr/le-chalazion-multirecidivant>
118. Chalazion - 2022 The Hospital for Sick Children - AboutKidsHealth [Internet]. [cité 26 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.aboutkidshealth.ca:443/fr/article?contentid=961&language=French>
119. Rapport HAS de Reevaluation des collyres antibiotiques et corticoides.pdf [Internet]. [cité 10 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/rapport_reevaluation_collyres_atb_corticoides_avisdef_cteval503.pdf
120. Masson E. Injection intra lésionnelle de corticoïde dans le traitement du chalazion [Internet]. EM-Consulte. [cité 10 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/112765/injection-intra-lesionnelle-de-corticoide-dans-le->
121. Rapport SFO 2015 - Surface oculaire [Internet]. [cité 10 oct 2021]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100036.html
122. Chalazion : les facteurs de risque et le diagnostic | HUG - Hôpitaux Universitaires de Genève [Internet]. [cité 27 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.hug.ch/ophtalmologie/facteurs-risque-diagnostic-du-chalazion>
123. Nemet AY, Vinker S, Kaiserman I. Associated morbidity of chalazia. *Cornea.* déc 2011;30(12):1376-81.
124. Suzuki T, Sutani T, Nakai H, Shirahige K, Kinoshita S. The Microbiome of the Meibum and Ocular Surface in Healthy Subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 61(2):18.

125. Filippelli M, dell'Omo R, Amoruso A, Paiano I, Pane M, Napolitano P, et al. Intestinal microbiome: a new target for chalaziosis treatment in children? *Eur J Pediatr.* avr 2021;180(4):1293-8.
126. Filippelli M, dell'Omo R, Amoruso A, Paiano I, Pane M, Napolitano P, et al. Effectiveness of oral probiotics supplementation in the treatment of adult small chalazion. *Int J Ophthalmol.* 18 janv 2022;15(1):40-4.
127. Protocole National de Diagnostic et de Soins - Syndrome de Sjögren [Internet]. [cité 4 août 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/pnds_sjogren_mars_2022.pdf
128. AVIS DE LA CNEDiMTS 15 décembre 2020 - VISMED.pdf [Internet]. [cité 18 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6354_VISMED_15_d%C3%A9cembre_2020_\(6354\)_avis.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CNEDIMTS-6354_VISMED_15_d%C3%A9cembre_2020_(6354)_avis.pdf)
129. TFOS DEWS II REPORT - TFOS - Tear Film & Ocular Surface Society [Internet]. [cité 25 juill 2022]. Disponible sur: https://www.tfosdewsreport.org/report-tfos_dews_ii_report/36_36/fr/
130. Fousekis FS, Katsanos A, Katsanos KH, Christodoulou DK. Ocular manifestations in celiac disease: an overview. *Int Ophthalmol.* 1 avr 2020;40(4):1049-54.
131. Czompa L, Barta Z, Ziad H, Nemeth G, Rentka A, Aszalos Z, et al. Corneal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Semin Ophthalmol.* 2019;34(7-8):543-50.
132. Mandl T, Marsal J, Olsson P, Ohlsson B, Andréasson K. Severe intestinal dysbiosis is prevalent in primary Sjögren's syndrome and is associated with systemic disease activity. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:237.
133. Clinical Effect of IRT-5 Probiotics on Immune Modulation of Autoimmunity or Alloimmunity in the Eye - PubMed [Internet]. [cité 4 août 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29068389/>
134. Chisari G, Rampello L, Chisari E, Catania V, Greco C, Stagni E, et al. Microbiology synergism between tear substitutes and symbiotic treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Acta Medica Mediterr.* 1 janv 2016;32:865-70.
135. Chisari G, Chisari EM, Francaviglia A, Chisari CG. The mixture of bifidobacterium associated with fructo- oligosaccharides reduces the damage of the ocular surface. :5.
136. Chisari G, Chisari EM, Borzi AM, Chisari CG. Aging Eye Microbiota in Dry Eye Syndrome in Patients Treated with *Enterococcus faecium* and *Saccharomyces boulardii*. *Curr Clin Pharmacol.* 2017;12(2):99-105.
137. Tavakoli A, Markoulli M, Papas E, Flanagan J. The Impact of Probiotics and Prebiotics on Dry Eye Disease Signs and Symptoms. *J Clin Med.* 20 août 2022;11(16):4889.
138. Mendez R, Watane A, Farhangi M, Cavuoto KM, Leith T, Budree S, et al. Gut microbial dysbiosis in individuals with Sjögren's syndrome. *Microb Cell Factories.* 15 avr 2020;19(1):90.

139. Trujillo-Vargas CM, Schaefer L, Alam J, Pflugfelder SC, Britton RA, de Paiva CS. The Gut-Eye-Lacrimal Gland-Microbiome Axis in Sjögren Syndrome. *Ocul Surf.* avr 2020;18(2):335-44.
140. Moon J, Choi SH, Yoon CH, Kim MK. Gut dysbiosis is prevailing in Sjögren's syndrome and is related to dry eye severity. *PLoS ONE.* 14 févr 2020;15(2):e0229029.
141. Watane A, Cavuoto KM, Rojas M, Dermer H, Day JO, Banerjee S, et al. Fecal Microbial Transplant in Individuals With Immune-Mediated Dry Eye. *Am J Ophthalmol.* janv 2022;233:90-100.
142. Rapport SFO 2015 - Surface oculaire - Pathologies - Chapitre 5 : Allergie oculaire [Internet]. [cité 27 déc 2021]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/em/SFO/2015/html/file_100017.html
143. McDermott AM, Perez V, Huang AJW, Pflugfelder SC, Stern ME, Baudouin C, et al. Pathways of Corneal and Ocular Surface Inflammation: A Perspective from the Cullen Symposium. *Ocul Surf.* 1 oct 2005;3(4, Supplement):S-131.
144. Vous avez dit allergie ? - Les Cahiers d'Ophtalmologie [Internet]. [cité 28 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.cahiers-ophtalmologie.fr/media/b711f3afcf8007f60dcd10022ee2d75.pdf>
145. Kim JK, Kim JY, Kim HI, Han MJ, Kim DH. Bifidobacterium longum and Lactobacillus plantarum alleviate house dust mite allergen-induced allergic rhinitis by regulating IL-4, IL-5, and IL-10 expression. *Food Agric Immunol.* 1 janv 2019;30(1):581-93.
146. Kim WG, Kang GD, Kim H i., Han M j., Kim DH. Bifidobacterium longum IM55 and Lactobacillus plantarum IM76 alleviate allergic rhinitis in mice by restoring Th2/Treg imbalance and gut microbiota disturbance. *Benef Microbes.* 8 févr 2019;10(1):55-67.
147. Kang MG, Han SW, Kang HR, Hong SJ, Kim DH, Choi JH. Probiotic NVP-1703 Alleviates Allergic Rhinitis by Inducing IL-10 Expression: A Four-week Clinical Trial. *Nutrients.* 15 mai 2020;12(5):1427.
148. Quartier-Dit-Maire P, Saadoun D, Belot A, Kaplanski G, Kodjikian L, Kone-Paut I, et al. Protocole National de Diagnostic et de soins sur les Uvéites Chroniques Non Infectieuses de l'enfant et de l'adulte. 2020;85.
149. PNDS Uvéites chroniques non infectieuses de l'enfant et de l'adulte (UCNI) [Internet]. [cité 11 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.fai2r.org/pnds/uveites/>
150. Nakamura YK, Janowitz C, Metea C, Asquith M, Karstens L, Rosenbaum JT, et al. Short chain fatty acids ameliorate immune-mediated uveitis partially by altering migration of lymphocytes from the intestine. *Sci Rep.* 18 sept 2017;7:11745.
151. Hu J, Wang C, Huang X, Yi S, Pan S, Zhang Y, et al. Gut microbiota-mediated secondary bile acids regulate dendritic cells to attenuate autoimmune uveitis through TGR5 signaling. *Cell Rep* [Internet]. 21 sept 2021 [cité 29 déc 2021];36(12). Disponible sur: [https://www.cell.com/cell-reports/abstract/S2211-1247\(21\)01175-X](https://www.cell.com/cell-reports/abstract/S2211-1247(21)01175-X)

152. Hang S, Paik D, Yao L, Kim E, Trinath J, Lu J, et al. Bile acid metabolites control TH17 and Treg cell differentiation. *Nature*. déc 2019;576(7785):143-8.
153. Shimizu J, Kubota T, Takada E, Takai K, Fujiwara N, Arimitsu N, et al. Relative abundance of *Megamonas hypermegale* and *Butyrivibrio* species decreased in the intestine and its possible association with the T cell aberration by metabolite alteration in patients with Behcet's disease (210 characters). *Clin Rheumatol*. mai 2019;38(5):1437-45.
154. van der Houwen TB, van Laar JAM, Kappen JH, van Hagen PM, de Zoete MR, van Muijlwijk GH, et al. Behçet's Disease Under Microbiotic Surveillance? A Combined Analysis of Two Cohorts of Behçet's Disease Patients. *Front Immunol*. 2020;11:1192.
155. Ye Z, Zhang N, Wu C, Zhang X, Wang Q, Huang X, et al. A metagenomic study of the gut microbiome in Behcet's disease. *Microbiome*. 4 août 2018;6(1):135.
156. Gérard P. Microbiote intestinal et lipides : impact sur la santé humaine. *Ol Corps Gras Lipides*. 1 juill 2012;19(4):223-7.
157. Pennington KL, DeAngelis MM. Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. *Eye Vis Lond Engl*. 2016;3:34.
158. Leveziel N, Delcourt C, Zerbib J, Dollfus H, Kaplan J, Benlian P, et al. Épidémiologie de la dégénérescence maculaire liée à l'âge. *J Fr Ophtalmol*. juin 2009;32(6):440-51.
159. Reco HAS - DMLA 2012-12-10 .pdf [Internet]. [cité 23 oct 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-12/reco2clics_degenerescence_maculaire_liee_a_lage_prise_en_charge_diagnostique_et_therapeutique_2012-12-10_15-25-41_878.pdf
160. Mohamad NA, Ramachandran V, Mohd Isa H, Chan YM, Ngah NF, Ching SM, et al. Association of HTRA1 and ARMS2 gene polymorphisms with response to intravitreal ranibizumab among neovascular age-related macular degenerative subjects. *Hum Genomics*. 22 févr 2019;13(1):13.
161. Genetics and Age-Related Macular Degeneration [Internet]. American Academy of Ophthalmology. 2021 [cité 19 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.aaopt.org/eye-health/diseases/age-related-macular-degeneration-amd-genetics>
162. Velilla S, García-Medina JJ, García-Layana A, Dolz-Marco R, Pons-Vázquez S, Pinazo-Durán MD, et al. Smoking and Age-Related Macular Degeneration: Review and Update. *J Ophthalmol*. 2013;2013:895147.
163. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 13 déc 2010;10:31.
164. Chapman NA, Jacobs RJ, Braakhuis AJ. Role of diet and food intake in age-related macular degeneration: a systematic review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2019;47(1):106-27.

165. EYLEA 40 mg/mL solution injectable (aflibercept) : nouveau médicament dans la prise en charge de la DMLA [Internet]. VIDAL. [cité 13 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/13454-eylea-40-mg-ml-solution-injectable-aflibercept-nouveau-medicament-dans-la-prise-en-charge-de-la-dmla.html>
166. LUCENTIS - RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT [Internet]. [cité 13 févr 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201209150146/anx_150146_fr.pdf
167. beovu-epar-product-information_fr.pdf [Internet]. [cité 13 févr 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beovu-epar-product-information_fr.pdf
168. brolocizumab BEOVU 120 mg/ml, solution injectable en seringue préremplie BEOVU 120 mg/ml, solution injectable en flacon [Internet]. [cité 13 févr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18376_BEOVU_PIC_INS_AvisDef_CT18376.pdf
169. Dégénérescence maculaire liée à l'âge : prise en charge diagnostique et thérapeutique Méthode « Recommandations pour la pratique clinique » [Internet]. [cité 13 févr 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-09/09r09_reco_dmla.pdf
170. Photothérapie dynamique [Internet]. Institut de la Mâcula. [cité 13 févr 2022]. Disponible sur: <http://www.institutmacula.com/fr/tratamiento/terapia-fotodinamica/>
171. AREDS/AREDS2 Clinical Trials | National Eye Institute [Internet]. [cité 13 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.nei.nih.gov/research/clinical-trials/age-related-eye-disease-studies-aredsareds2/about-areds-and-areds2>
172. Système du complément - Immunologie; troubles allergiques [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 28 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/biologie-du-syst%C3%A8me-immunitaire/syst%C3%A8me-du-compl%C3%A9ment>
173. Lin P, McClintic SM, Nadeem U, Skondra D. A Review of the Role of the Intestinal Microbiota in Age-Related Macular Degeneration. *J Clin Med*. 12 mai 2021;10(10):2072.
174. Involvement of a gut–retina axis in protection against dietary glycemia-induced age-related macular degeneration | PNAS [Internet]. [cité 28 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.pnas.org/content/114/22/E4472>
175. Rétinopathie diabétique - 15-20 Hôpital National de la Vision [Internet]. Hôpital - 15-20. [cité 29 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.15-20.fr/offre-de-soins/maladies-de-loeil/retinopathie-diabetique/>
176. Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease. *Nat Rev Microbiol*. janv 2021;19(1):55-71.

177. Zhou Z, Zheng Z, Xiong X, Chen X, Peng J, Yao H, et al. Gut Microbiota Composition and Fecal Metabolic Profiling in Patients With Diabetic Retinopathy. *Front Cell Dev Biol.* 15 oct 2021;9:732204.
178. Lindstrom SI, Sigurdardottir S, Zapadka TE, Tang J, Liu H, Taylor BE, et al. Diabetes induces IL-17A-Act1-FADD-dependent retinal endothelial cell death and capillary degeneration. *J Diabetes Complications.* sept 2019;33(9):668-74.
179. Yam M, Engel AL, Wang Y, Zhu S, Hauer A, Zhang R, et al. Proline mediates metabolic communication between retinal pigment epithelial cells and the retina. *J Biol Chem.* 28 juin 2019;294(26):10278-89.
180. Jabłońska-Trypuć A, Krętowski R, Wołejko E, Wydro U, Butarewicz A. Traumatic acid toxicity mechanisms in human breast cancer MCF-7 cells. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1 août 2019;106:137-46.
181. Calderon GD, Juarez OH, Hernandez GE, Punzo SM, De la Cruz ZD. Oxidative stress and diabetic retinopathy: development and treatment. *Eye.* août 2017;31(8):1122-30.
182. Huang Y, Wang Z, Ma H, Ji S, Chen Z, Cui Z, et al. Dysbiosis and Implication of the Gut Microbiota in Diabetic Retinopathy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:646348.
183. Wang Y, Ye X, Ding D, Lu Y. Characteristics of the intestinal flora in patients with peripheral neuropathy associated with type 2 diabetes. *J Int Med Res.* 16 sept 2020;48(9):0300060520936806.
184. Daruich A, Picard E, Boatright JH, Behar-Cohen F. Review: The bile acids urso- and tauroursodeoxycholic acid as neuroprotective therapies in retinal disease. *Mol Vis.* 14 oct 2019;25:610-24.
185. Liu W, Wang C, Xia Y, Xia W, Liu G, Ren C, et al. Elevated plasma trimethylamine-N-oxide levels are associated with diabetic retinopathy. *Acta Diabetol.* 2021;58(2):221-9.
186. Les bactériophages, de leur découverte à leurs utilisations [Internet]. *Planet-Vie.* [cité 23 août 2022]. Disponible sur: <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/microbiologie/virologie/les-bacteriophages-de-leur-decouverte-a-leurs-utilisations>
187. AIP (Autoimmune Protocol) Diet: Overview, Food List, and Guide [Internet]. *Healthline.* 2020 [cité 23 août 2022]. Disponible sur: <https://www.healthline.com/nutrition/aip-diet-autoimmune-protocol-diet>
188. Parsaei M, Sarafraz N, Moaddab SY, Ebrahimzadeh Leylabadlo H. The importance of *Faecalibacterium prausnitzii* in human health and diseases. *New Microbes New Infect.* sept 2021;43:100928.
189. Zhang T, Li Q, Cheng L, Buch H, Zhang F. *Akkermansia muciniphila* is a promising probiotic. *Microb Biotechnol.* nov 2019;12(6):1109-25.
190. Ezeji JC, Sarikonda DK, Hopperton A, Erkkila HL, Cohen DE, Martinez SP, et al. *Parabacteroides distasonis*: intriguing aerotolerant gut anaerobe with emerging

antimicrobial resistance and pathogenic and probiotic roles in human health. *Gut Microbes*. 13(1):1922241.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.