

Résumé de thèse de Pétra EID

La rétine est l'un des tissus les plus riches en lipides de l'organisme. Parmi eux, les acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPI-LC), en particulier l'acide docosahexaénoïque (DHA, C22:6 n-3), jouent un rôle fondamental dans le maintien de la structure des membranes des photorécepteurs et dans la transmission du signal visuel. L'homéostasie et la biodisponibilité du DHA rétinien reposent sur une interaction complexe entre l'apport alimentaire, le métabolisme hépatique, le transport systémique via les lipoprotéines et des mécanismes cellulaires de captation, de stockage et de recyclage au sein de la rétine, notamment entre les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR). Cette thèse explore les altérations de la biodisponibilité du DHA dans la rétine à travers trois contextes physiopathologiques distincts. Tout d'abord l'étude de l'altération développementale observée dans la rétinopathie du prématuré (ROP) au travers de l'étude prospective OmegarROP-2. Celle-ci a révélé une diminution significative du taux érythrocytaire de DHA chez les nouveau-nés prématurés qui vont développer la ROP, corrélée à une moindre expression placentaire des transporteurs lipidiques (Protéine de Transport des Acides Gras 4 (FATP4), Cluster de Différenciation 36 (CD36), Protéine de Liaison des Acides Gras à la Membrane Plasmique (FABP-pm)). Cette altération du transfert materno-foetal du DHA est potentiellement associée à une diminution de l'accrétion du DHA au niveau de la rétine du nouveau-né prématuré atteint de ROP. Ensuite l'étude d'une altération congénitale au travers de l'hypercholestérolémie familiale (HF), maladie génétique du métabolisme lipidique caractérisée par une anomalie des récepteurs des LDL, modifiant le transport et la distribution des lipides comme le DHA. L'étude FAMILIPO a montré une réduction de la densité vasculaire rétinienne en tomographie par cohérence optique angiographie (OCT-A) chez des patients atteints d'HF, corrélée aux marqueurs d'athérosclérose. Bien que le profil lipidique des patients n'ait pas été évalué, ces résultats suggèrent un impact potentiel d'un transport lipidique altéré, et possiblement du DHA, sur la microvascularisation rétinienne. Enfin, une altération aiguë, représentée par le décollement rétinien (DR), qui interrompt brutalement les échanges métaboliques entre les photorécepteurs et l'EPR, compromettant la recapture et le recyclage local du DHA. Une première étude expérimentale a montré qu'un déficit local en DHA s'accompagne d'une activation gliale, d'une inflammation locale et d'une altération fonctionnelle des photorécepteurs dans le modèle murin de DR. L'administration de DHA permet une amélioration biochimique, sans restauration fonctionnelle, suggérant un effet protecteur limité. Parallèlement, l'étude clinique LIPIDRET menée chez l'homme a montré un déficit en AGPI-LC oméga-3 à la fois systémique et local, associé à un profil proinflammatoire chez les patients présentant un DR. L'absence de lien avec la récupération visuelle postopératoire souligne toutefois la complexité des mécanismes de réparation impliqués. À travers une approche intégrative mêlant données cliniques, modèles expérimentaux et analyses biochimiques, ce travail vise à mieux comprendre les mécanismes de transport, d'accrétion et de compensation du DHA dans la rétine, en vue d'identifier des leviers thérapeutiques ciblés.