



HAL
open science

Modulation de l'activité rétinienne par les acides gras alimentaires

Lionel Brétilon

► **To cite this version:**

Lionel Brétilon. Modulation de l'activité rétinienne par les acides gras alimentaires. 7. Congrès de physiologie, de pharmacologie et de thérapeutique, Apr 2012, Dijon, France. 35 p. hal-02804547

HAL Id: hal-02804547

<https://hal.inrae.fr/hal-02804547v1>

Submitted on 5 Jun 2020

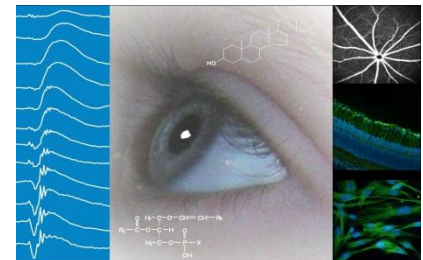
HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

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.

Modulation de l'activité rétinienne par les acides gras alimentaires

Lionel Bretillon, DR INRA

Equipe Œil, Nutrition et Signalisation
Cellulaire



Organisation et structure de la rétine

chambre
antérieure

cornée

cristallin

vitré

Rétine

ma

Cellules ganglionnaires

Cellules amacrines

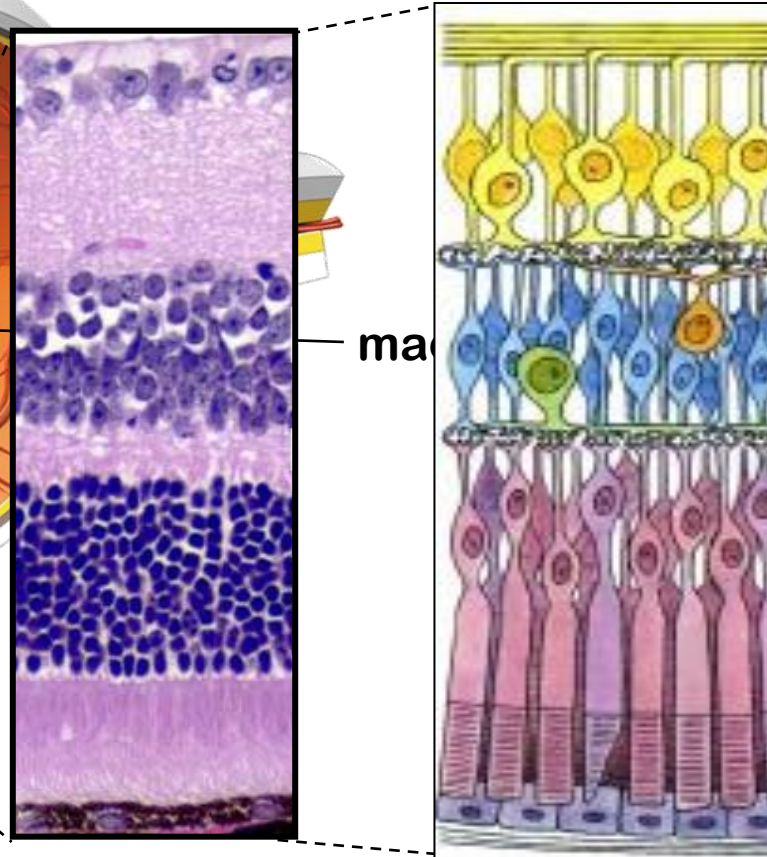
Cellules bipolaires

Cellules horizontales

Cônes

Bâtonnets

Epithélium pigmentaire
rétinien

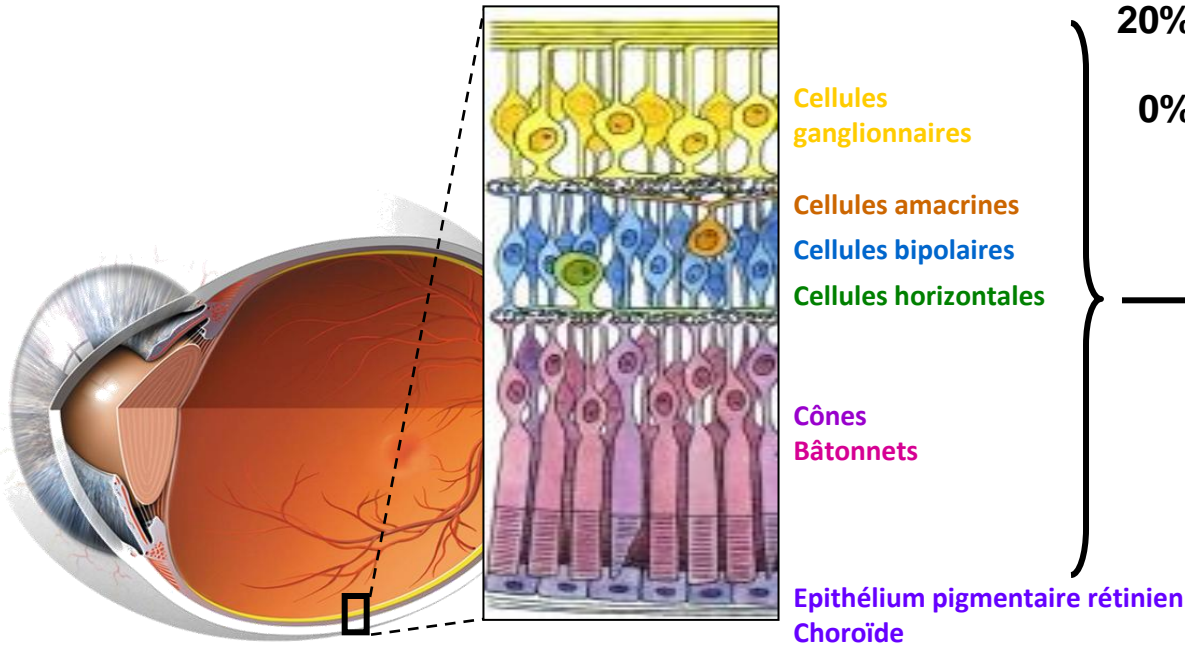
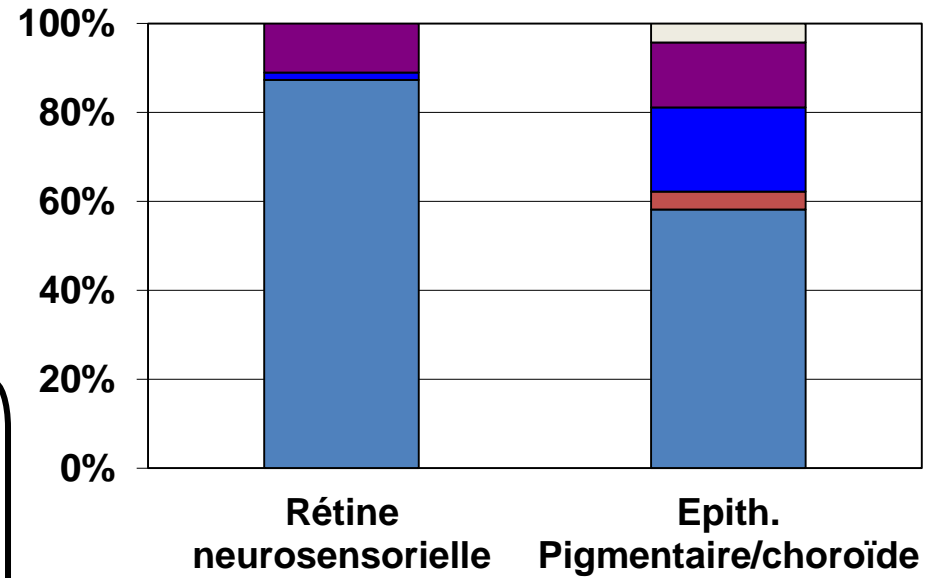


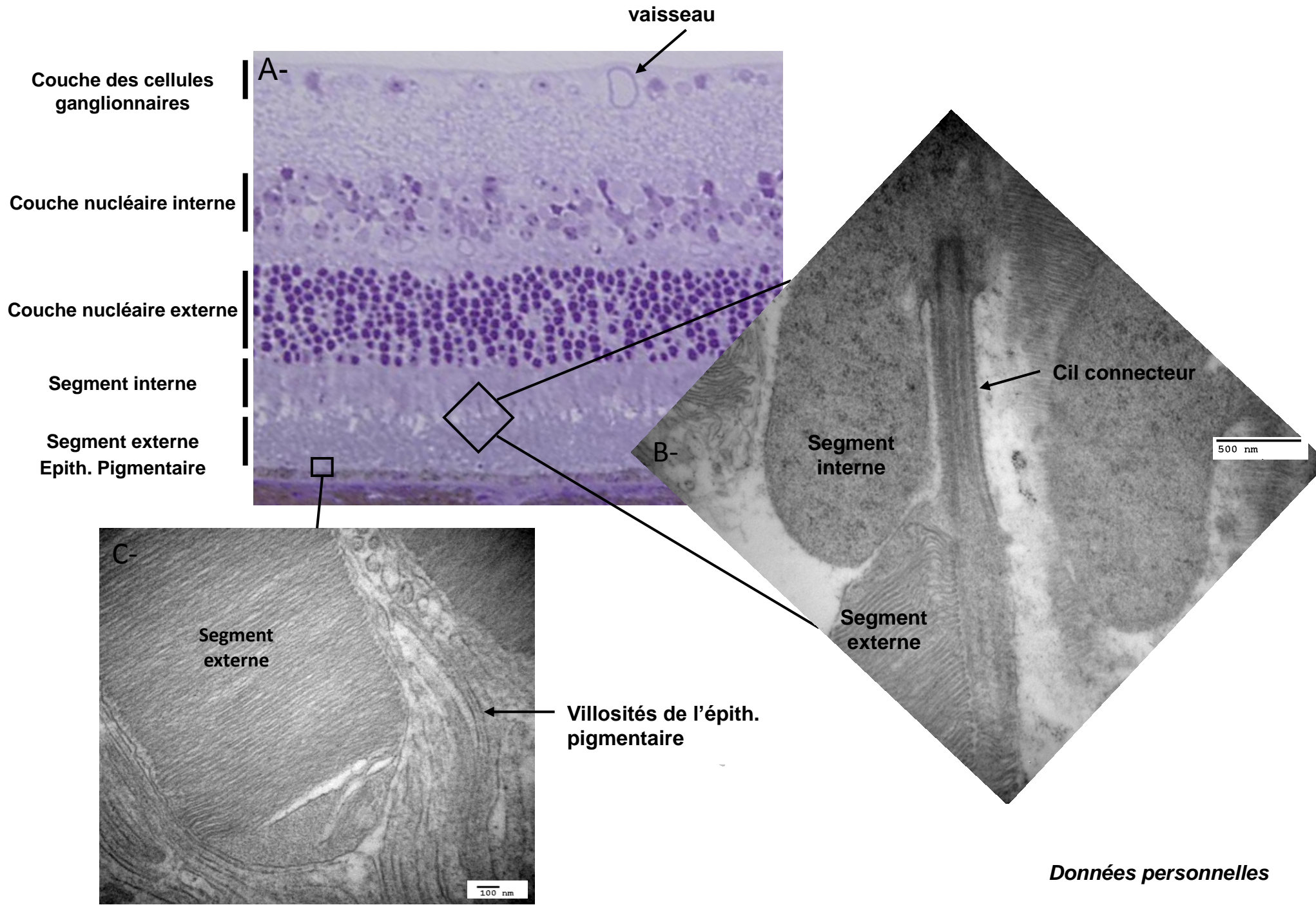
Lipides et rétine



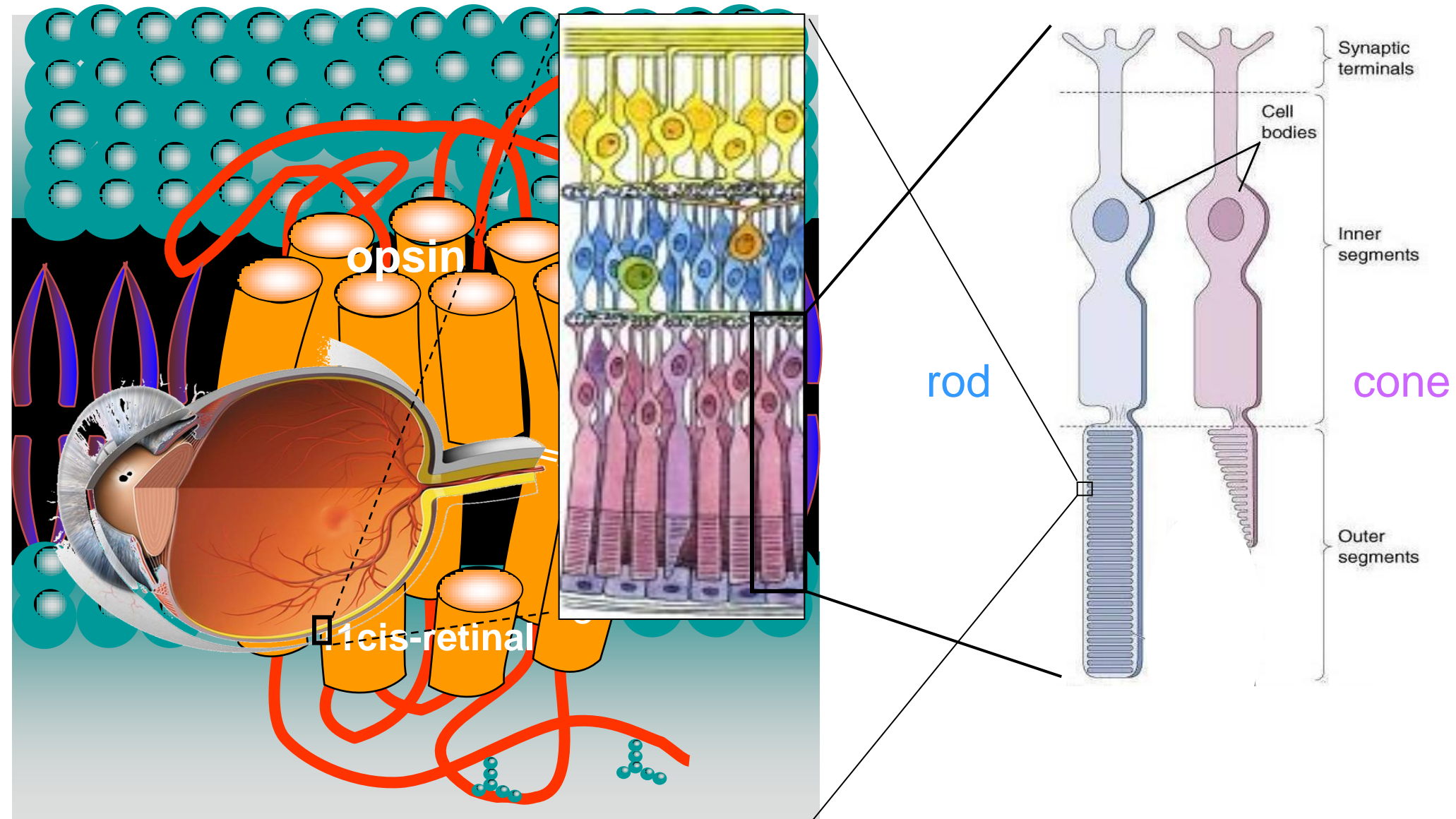
Lipides : 25% du poids sec

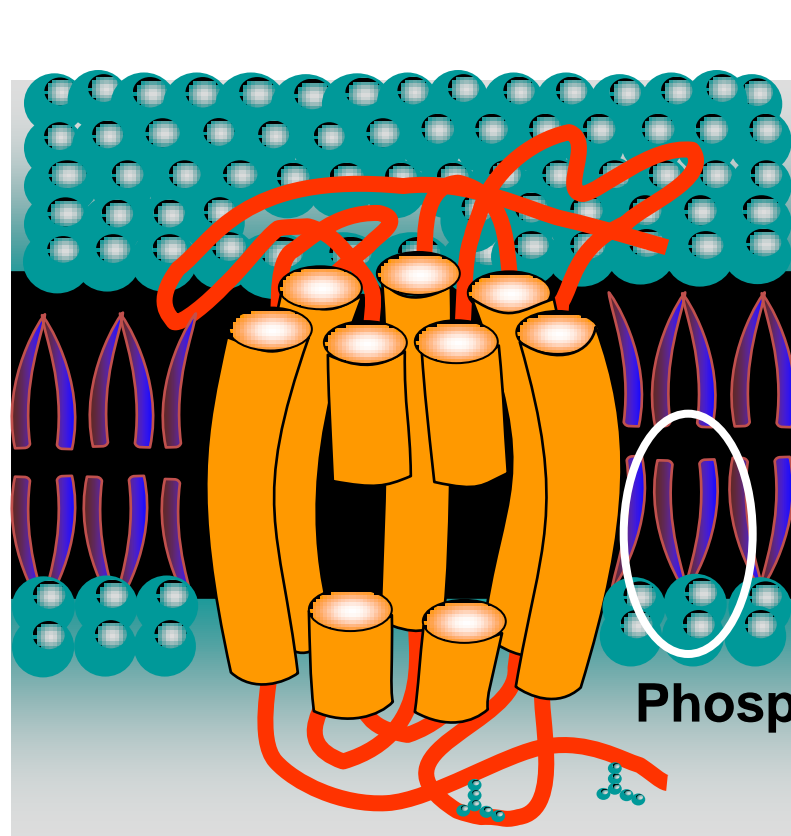
- Phospholipides
- Esters de cholestérol
- Acides gras libres
- Triglycérides
- Cholestérol



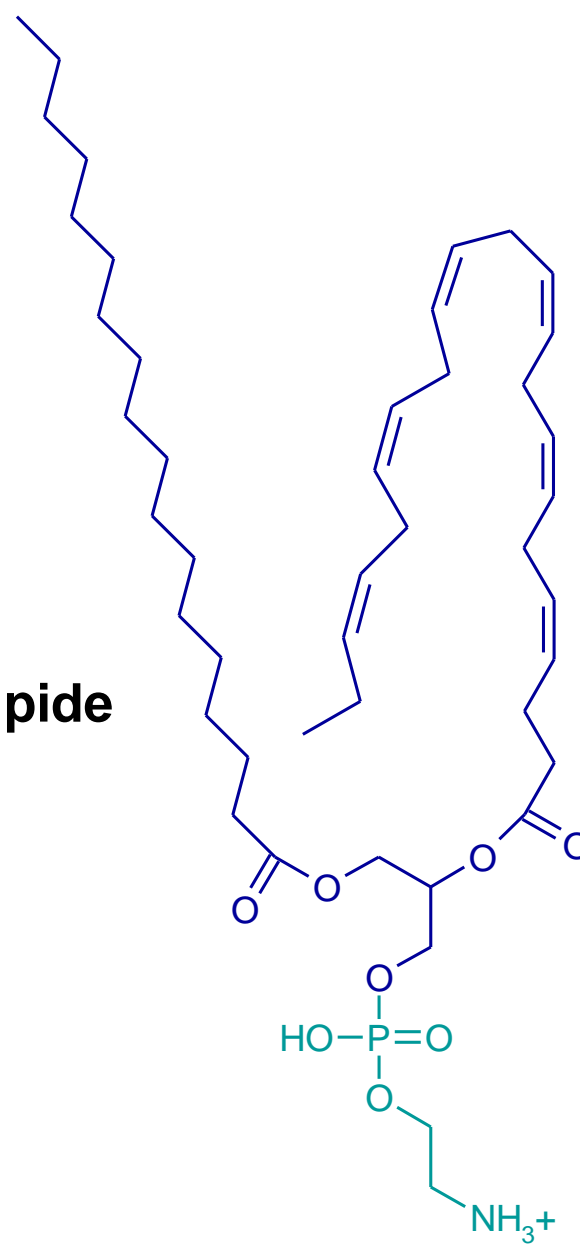


Données personnelles





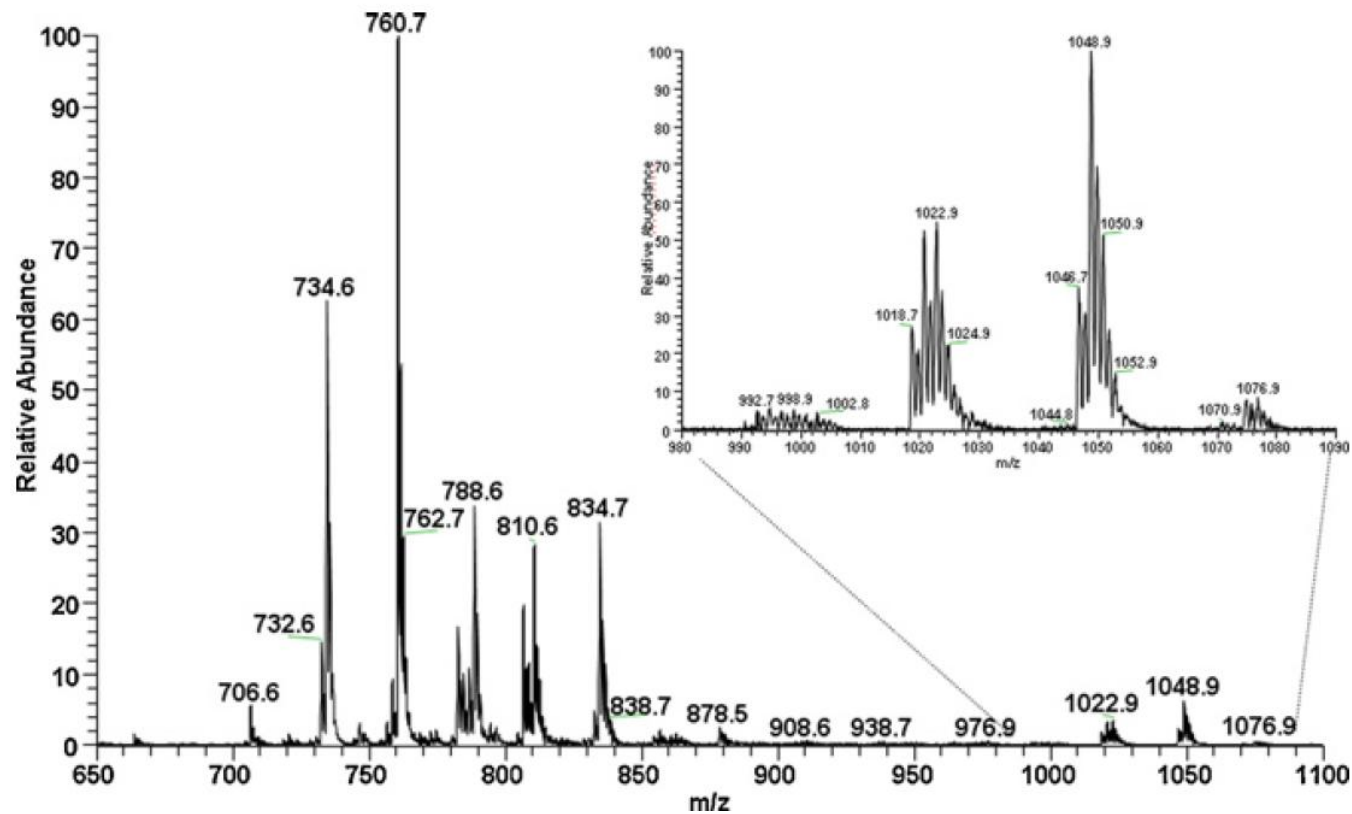
Phospholipide



DHA
C₂₂:6n-3

25-30% chez le rat
15-20% chez l'Homme

Analyse LC-MS des phospholipides contenant du DHA dans la rétine humaine



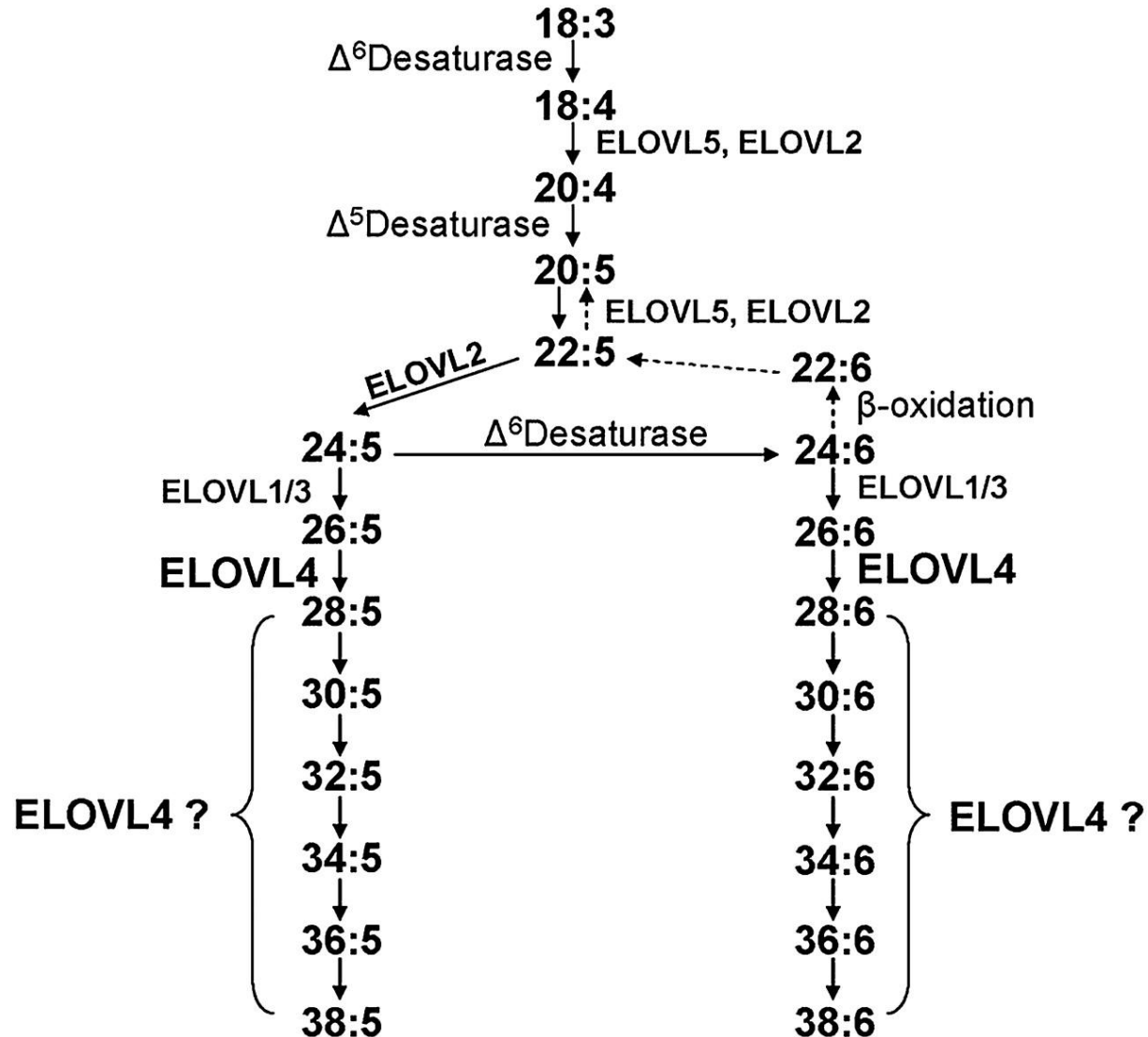
Phosphatidylcholines (LC-MS mode négatif)



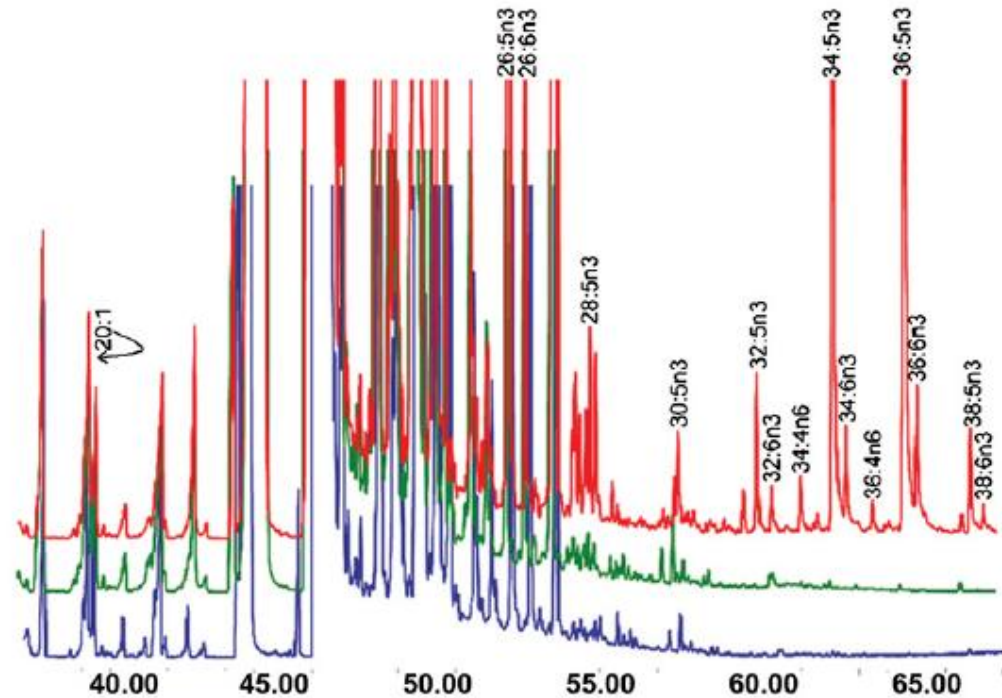
Le DHA est associé à l'acide stéarique et à des acides gras polyinsaturés à très longue chaîne

Molecular species		Characterisation	Quantification ($\mu\text{g/mL}$)								
			ESI- [M-CH ₃]-	1	2	3	4	5	6	7	8
PC 14:0/16:0	PC 30:0	690.4	0,089	0,113	0,072	0,092	0,095	0,084	0,083	0,108	0,069
PlsC p160/16:1	PlsC 32:1	704.0	0,016	0,033	0,025	0,027	0,029	0,023	0,026	0,032	0,021
PC 16:1/16:1	PC 32:2	714.5	0,029	0,021	0,013	0,022	0,016	0,016	0,022	0,018	0,019
PC 16:0/16:1	PC 32:1	716.5	0,274	0,266	0,191	0,232	0,178	0,187	0,219	0,222	0,222
PC 16:0/16:0	PC 32:0	718.6	0,723	0,812	0,642	0,769	0,785	0,822	0,765	0,855	0,669
PlsC p160/18:0	PlsC 34:0	730.6	0,065	0,093	0,059	0,061	0,053	0,056	0,049	0,076	0,050
PC 16:0/18:2	PC 34:2	742.6	0,201	0,226	0,188	0,175	0,155	0,162	0,016	0,178	0,166
PC 16:0/18:1	PC 34:1	744.6	1,938	2,188	2,016	1,839	1,912	1,999	1,858	2,006	2,101
PC 16:0/18:0	PC 34:0	746.6	0,288	0,348	0,267	0,298	0,316	0,333	0,276	0,312	0,272
PC 16:0/20:4	PC 36:4	766.6	0,127	0,127	0,133	0,184	0,153	0,160	0,158	0,121	0,164
PC 18:1/18:2	PC 36:3	768.6	0,088	0,090	0,069	0,106	0,090	0,094	0,105	0,093	0,084
PC 18:1/18:1	PC 36:2	770.6	0,153	0,190	0,142	0,113	0,126	0,131	0,107	0,166	0,138
PC 18:0/18:1	PC 36:1	772.6	0,441	0,557	0,371	0,440	0,465	0,489	0,398	0,425	0,432
PC 18:2/20:4	PC 38:6	790.6	0,180	0,153	0,168	0,169	0,182	0,199	0,220	0,192	0,147
PC 18:1/20:4	PC 38:5	792.6	0,126	0,095	0,084	0,099	0,086	0,096	0,087	0,095	0,090
PC 18:0/20:4	PC 38:4	794.6	0,270	0,286	0,229	0,371	0,253	0,297	0,291	0,243	0,300
PC 18:0/20:3	PC 38:3	796.6	0,078	0,076	0,051	0,085	0,077	0,063	0,092	0,074	0,082
PlsC p181/22:6	PlsC 40:7	800.4	0,007	0,007	0,007	tr	0,007	0,006	0,003	0,004	0,007
PlsC p181/22:4	PlsC 40:5	804.6	0,011	0,009	0,006	0,010	0,007	0,008	0,008	0,008	0,008
PC 18:1/22:6	PC 40:7	816.6	0,056	0,043	0,044	0,043	0,051	0,052	0,045	0,053	0,044
PC 18:0/22:6	PC 40:6	818.6	0,467	0,314	0,327	0,456	0,397	0,425	0,532	0,425	0,404
PC 18:0/22:5	PC 40:5	820.6	0,092	0,059	0,060	0,112	0,088	0,085	0,107	0,077	0,083
PC 22:6/22:6	PC 44:12	862.6	0,048	0,015	0,013	0,008	0,011	0,025	0,017	0,044	0,013
PC 24:6/22:6	PC 46:12	890.6	tr	tr	tr	tr	tr	tr	tr	tr	tr
PC 24:5/22:6	PC 46:11	892.6	tr	tr	tr	tr	tr	0,005	tr	tr	tr
PC 24:4/22:6	PC 46:10	894.6	tr	tr	tr	tr	tr	tr	tr	tr	tr
PC 30:6/22:6	PC 52:12	974.7	tr	tr	tr	tr	tr	tr	tr	tr	tr
PC 30:5/22:6	PC 52:11	976.7	tr	tr	tr	tr	tr	tr	tr	tr	tr
PC 32:6/22:6	PC 54:12	1002.8	0,022	0,009	0,006	0,020	0,019	0,031	0,021	0,014	0,007
PC 32:5/22:6	PC 54:11	1004.8	0,022	0,009	0,006	0,020	0,019	0,031	0,021	0,014	0,007
PC 32:4/22:6	PC 54:10	1006.8	0,023	0,005	0,005	0,036	0,023	0,010	0,020	0,015	0,012
PC 34:6/22:6	PC 56:12	1030.8	0,030	0,010	0,018	0,024	0,024	0,016	0,038	0,028	0,023
PC 34:5/22:6	PC 56:11	1032.8	0,065	0,028	0,035	0,055	0,053	0,053	0,071	0,049	0,039
PC 34:4/22:6	PC 56:10	1034.8	tr	tr	tr	tr	tr	tr	tr	tr	tr
PC 36:6/22:6	PC 58:12	1058.8	0,015	0,005	0,012	0,009	0,011	0,005	0,010	0,009	0,020
PC 36:5/22:6	PC 58:11	1060.9	0,011	tr	0,007	0,008	tr	tr	0,007	0,004	0,011

Voies de biosynthèse des acides gras polyinsaturés à très longue chaîne



ELOVL4 est impliqué dans la biosynthèse des acides gras polyinsaturés à très longue chaîne

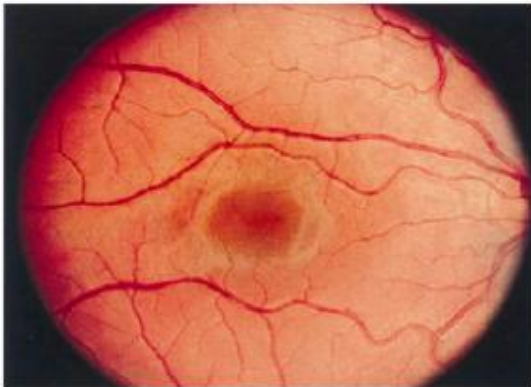


ELOVL4 Transgene
GFP Transgene
Not transduced

cardiomyocytes de rat transfectés avec ELOVL4 et incubés avec l'EPA

Une mutation dans le gène *ELOVL4* gene est associée à une dégénérescence de la rétine chez l'Homme et un défaut d'acides gras à très longue chaîne (modèle murin)

Fond d'œil normal



Fond d'œil d'un patient atteint de la maladie de Stargardt et présentant une mutation dans le gène *ELOVL4*



Le DHA est l'acide gras polyinsaturé majoritaire de la rétine neurosensorielle

QUELLE EST L'ORIGINE DU DHA?

La biosynthèse des acides gras polyinsaturés

Plantes



Acide oléique
18:1n-9

$\Delta 12$



Acide linoléique
18:2n-6

$\Delta 15$



Acide α -linoléique
18:3n-3

$\Delta 6$



Animaux



18:3n-6 (GLA)

18:4n-3

Mais une faible efficacité des voies de conversion (<1-2%)

20:4n-6 (AA)

20:5n-3 (EPA)



22:5n-6

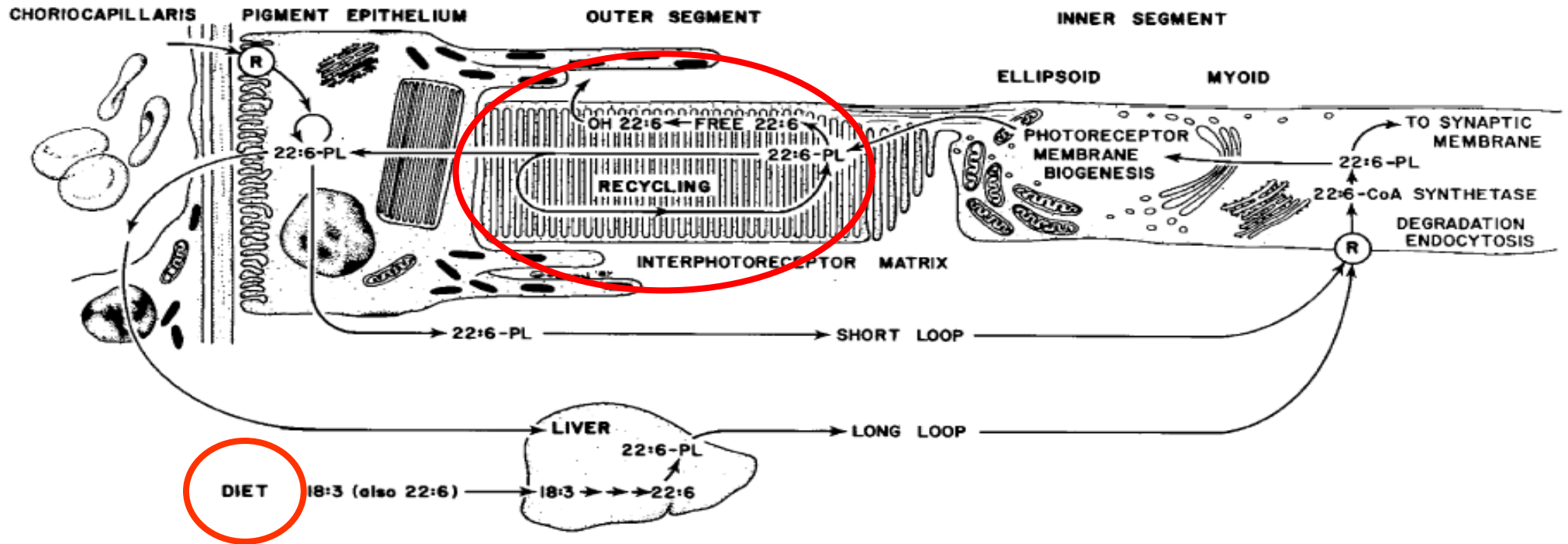
22:6n-3 (DHA)

Désaturation

Elongation



Un équilibre entre apport alimentaire et recyclage endogène



Les teneurs en DHA du tissu adipeux et circulantes sont elles corrélées aux teneurs en DHA de la rétine? *Peut-on disposer de biomarqueurs du DHA de la rétine?*

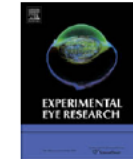
Experimental Eye Research 87 (2008) 521–528



Contents lists available at ScienceDirect

Experimental Eye Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yexer



Lipid and fatty acid profile of the retina, retinal pigment epithelium/choroid, and the lacrimal gland, and associations with adipose tissue fatty acids in human subjects

Lionel Bretillon^{a,*}, Gilles Thuret^b, Stéphane Grégoire^a, Niyazi Acar^a, Corinne Joffre^a, Alain M. Bron^{c,d}, Philippe Gain^b, Catherine P. Creuzot-Garcher^{c,d}

^aEye and Nutrition Research Group, UMR1129 FLAVIC, INRA, 17 rue Sully, BP 86510, F21065 Dijon cedex, France

^bDepartment of Ophthalmology, Biology, Imaging, and Engineering of Corneal Grafts, Faculty of Medicine, Saint Etienne, France

^cEye and Nutrition Research Group, UMR1129 FLAVIC, University of Burgundy, Dijon, France

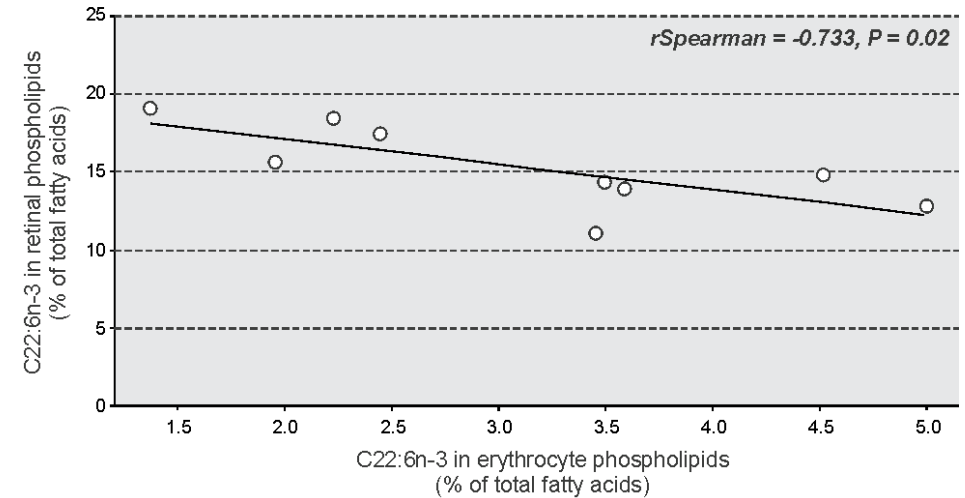
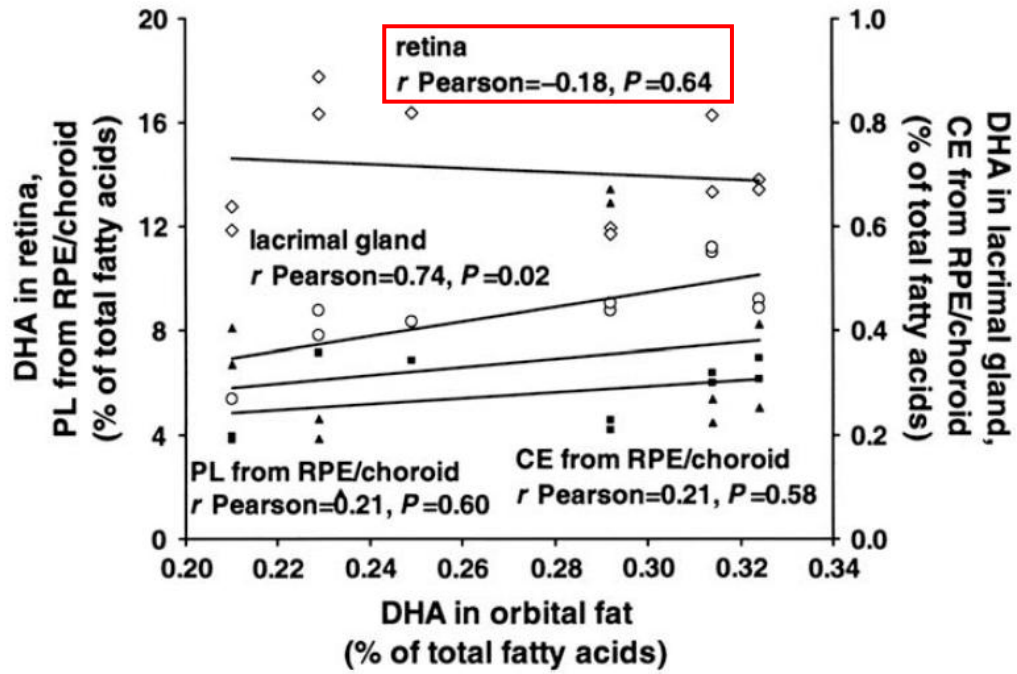
^dDepartment of Ophthalmology, University Hospital, Dijon, France



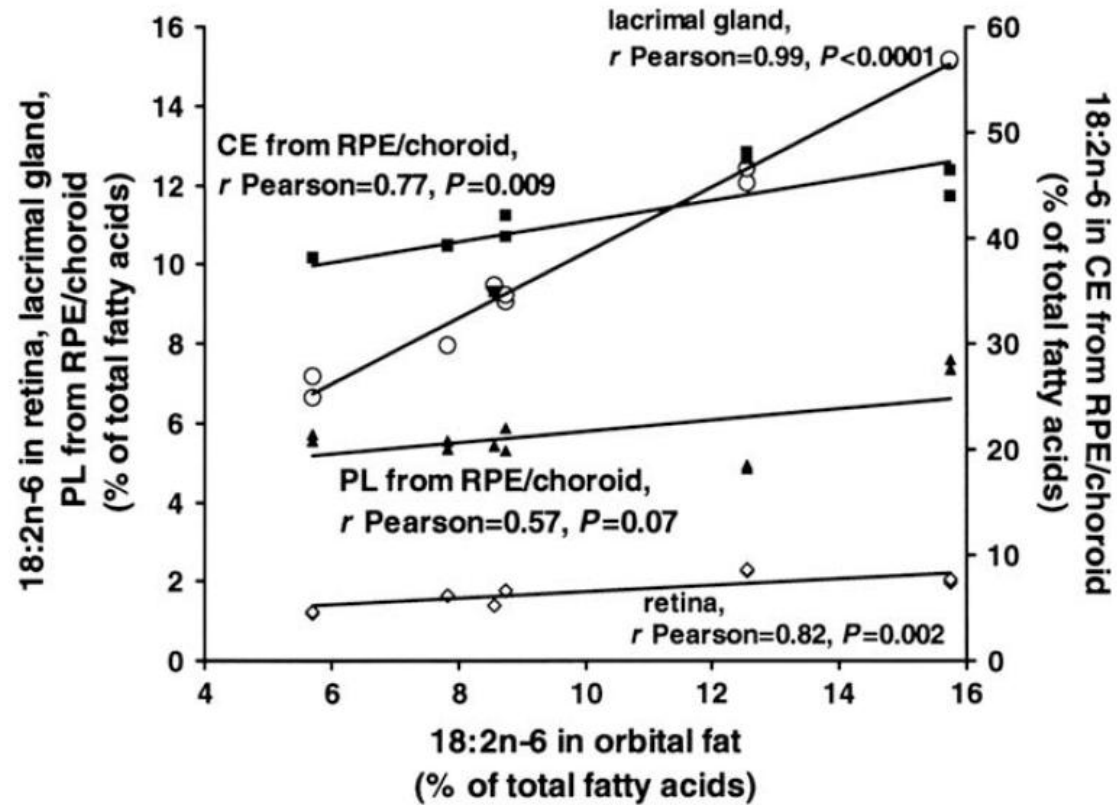
Lipid composition of the human eye: are red blood cells a good mirror of retinal and optic nerve fatty acids? 2012, *in press*

Niyazi Acar, Olivier Berdeaux, Stéphane Grégoire, Stéphanie Cabaret, Lucy Martine, Philippe Gain, Gilles Thuret, Catherine P Creuzot-Garcher, Alain M Bron, and Lionel Bretillon



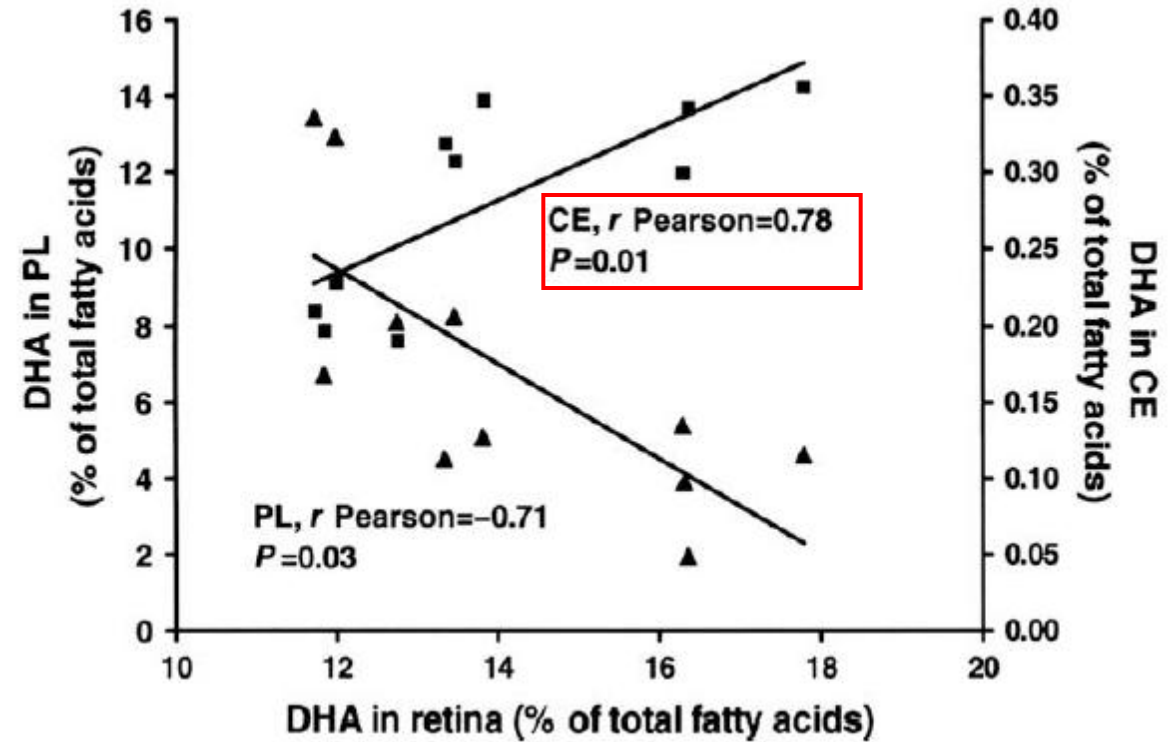
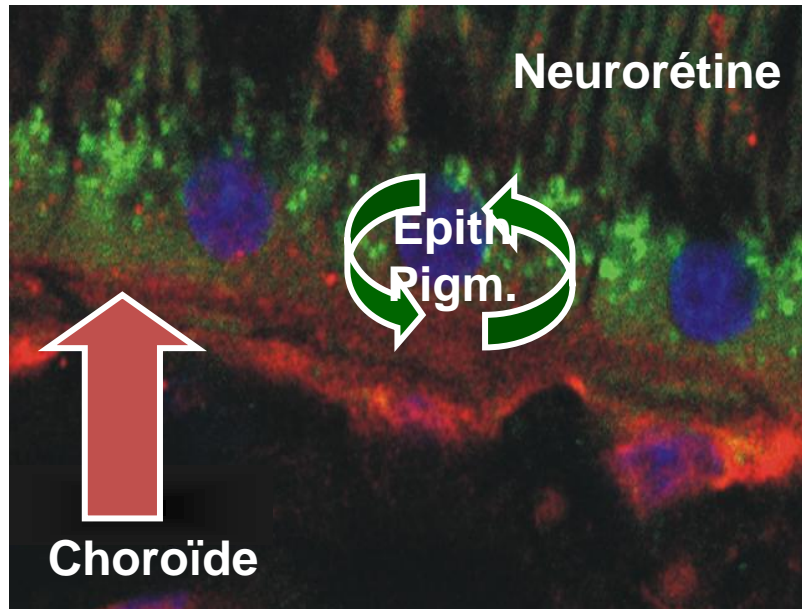


Pas d'association entre DHA du tissu adipeux ou des globules rouges et DHA de la rétine

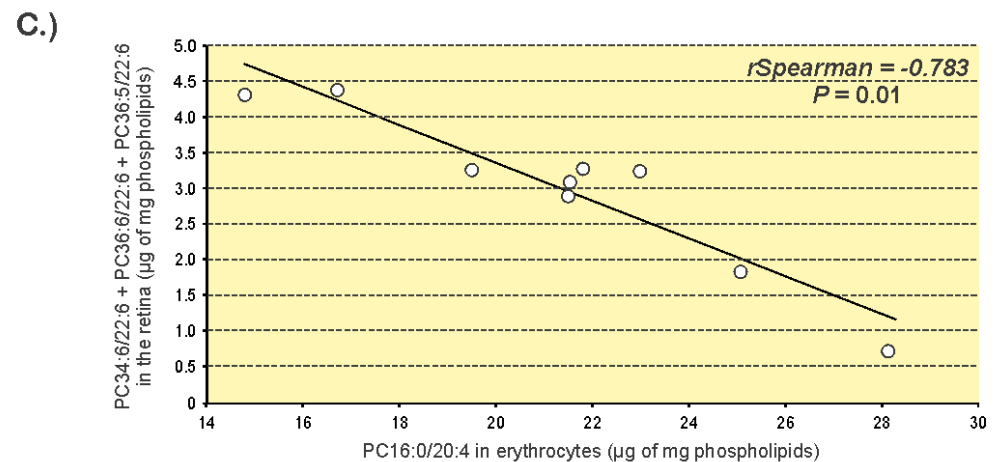
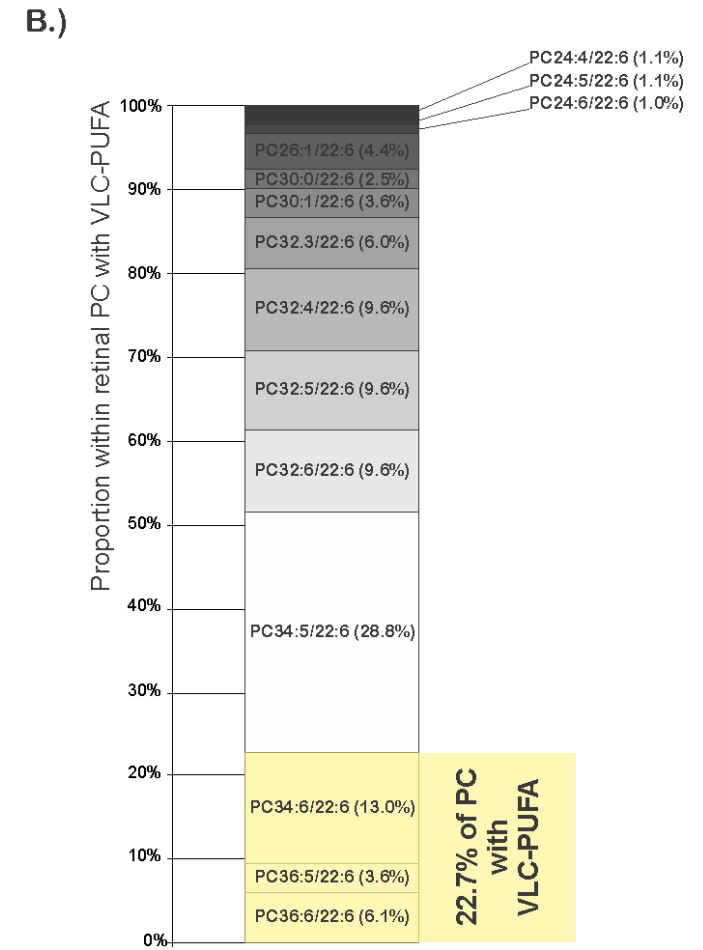
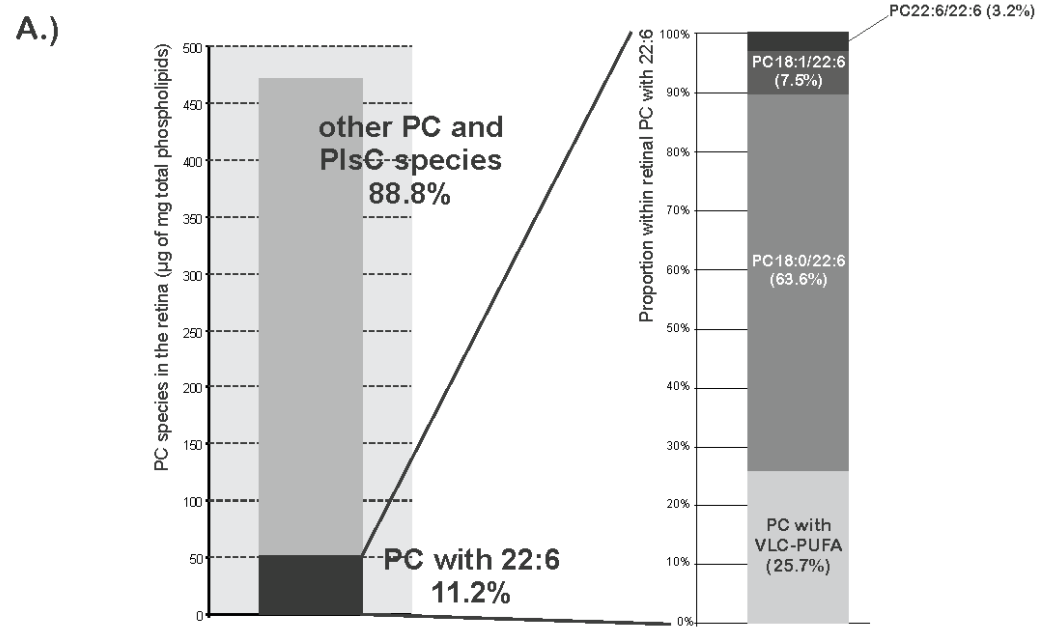


Au contraire d'autres acides gras typiquement alimentaires comme l'acide linoléique

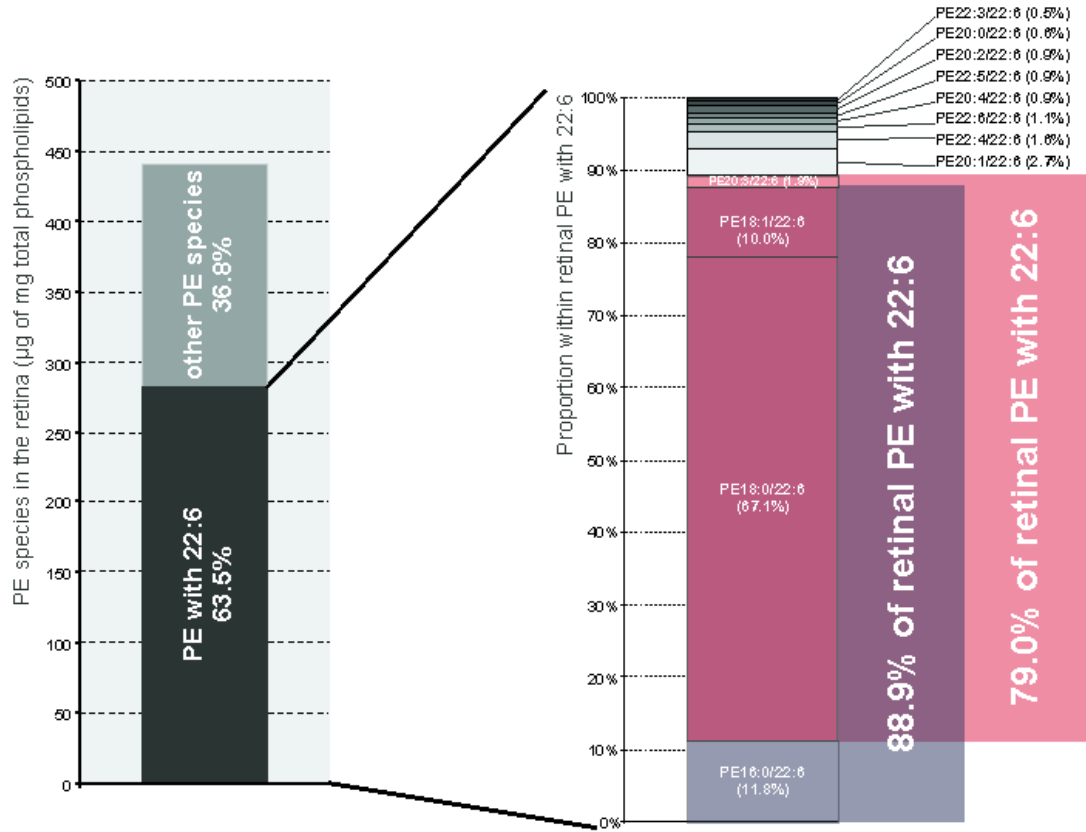
Les esters de cholestérol participeraient à l'apport en acides gras (acide linoléique et DHA) vers la rétine



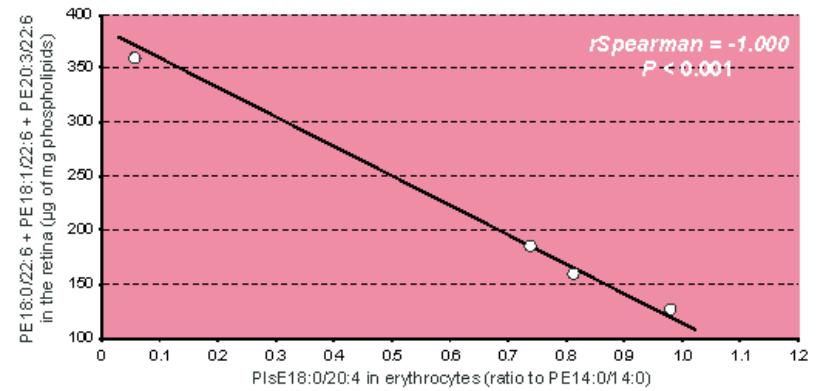
Certaines espèces moléculaires des globules rouges sont corrélées aux teneurs en DHA et acides gras à très longue chaîne dans la rétine



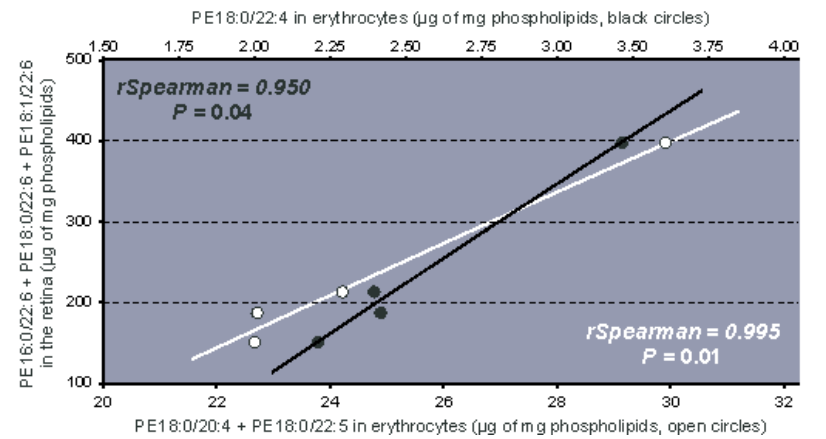
A.)



B.)



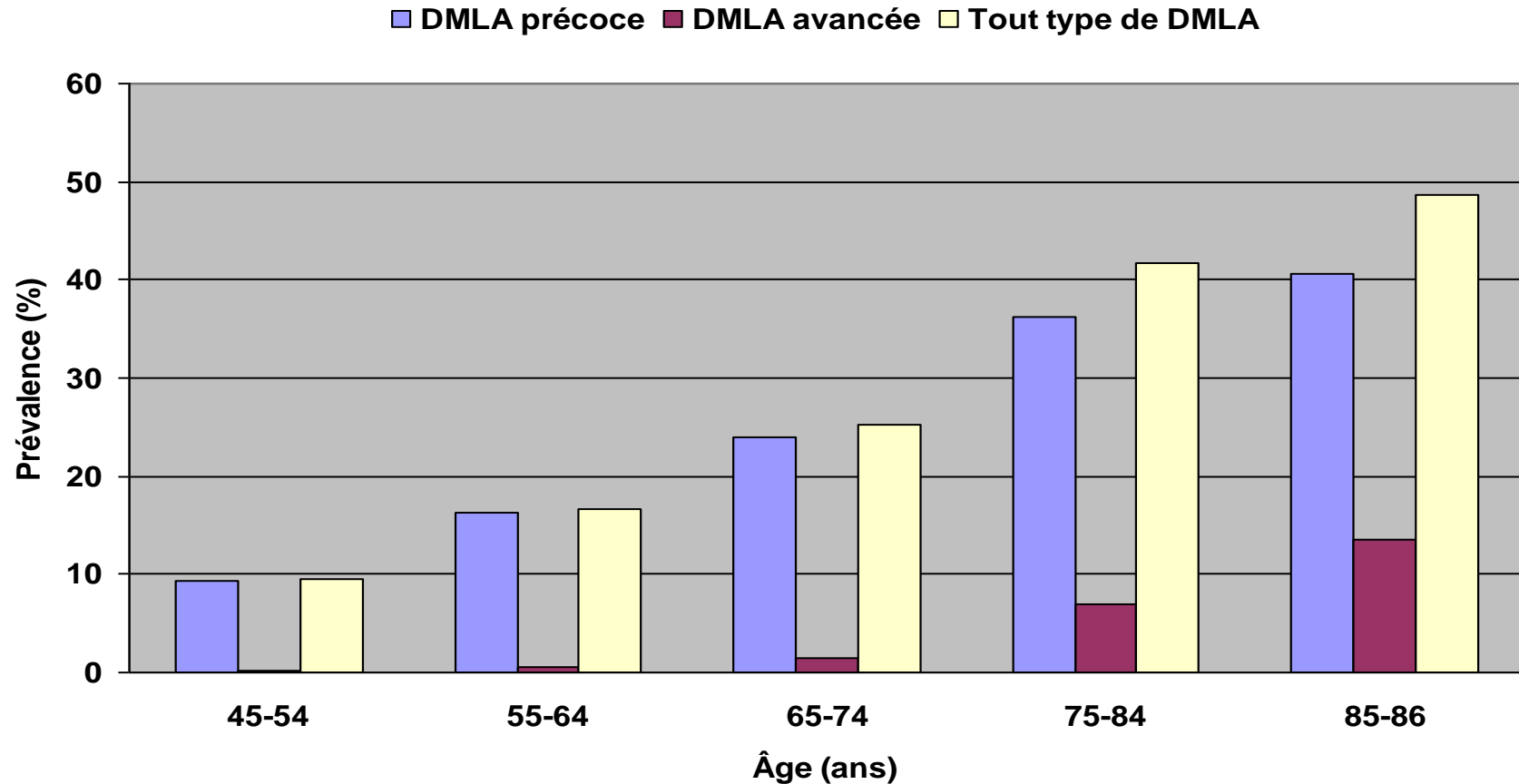
C.)



- En conditions d'alimentation *a priori* sans supplémentation, le DHA alimentaire ne participe que très marginalement aux teneurs en DHA de la rétine.
- D'autres marqueurs circulants ont été identifiés pour être le reflet des teneurs en DHA de la rétine

CONSÉQUENCES ET INTÉRÊT?

Oméga 3 et prévention de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge (DMLA)

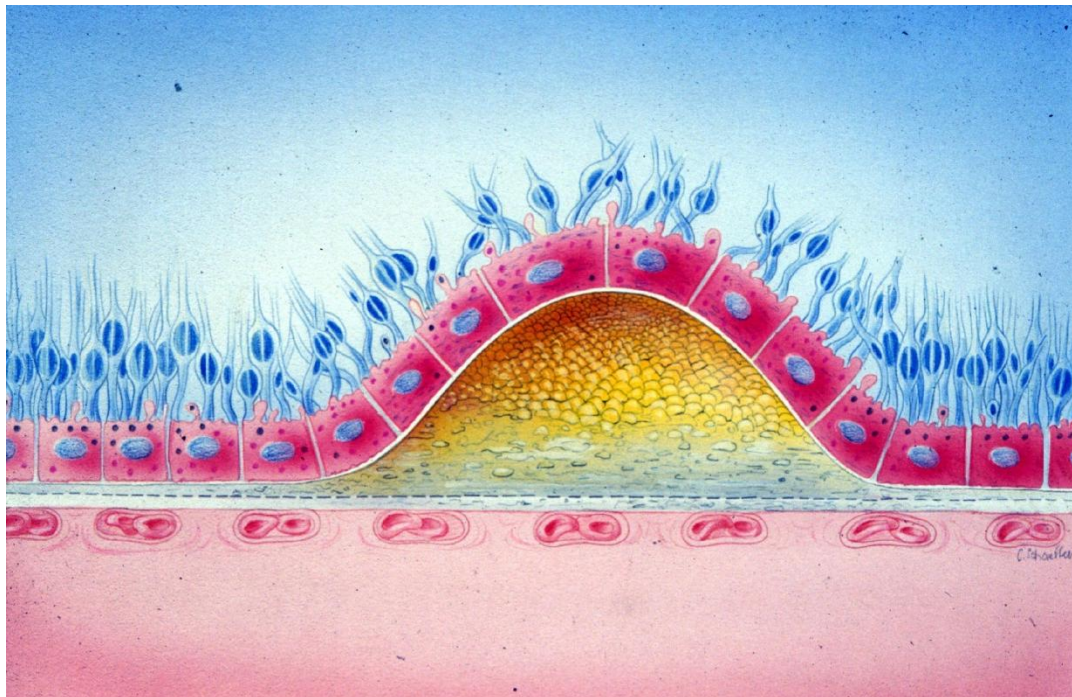


Une pathologie multifactorielle dont le premier facteur de risque est l'âge

Les maculopathies liées à l'âge

Accumulation de débris cellulaires et
métaboliques

Dégénérescence de l'épithélium pigmentaire rétinien
et des photorecepteurs



Des maculopathies aux formes sévères de la DMLA

Critères :

- Drüsen

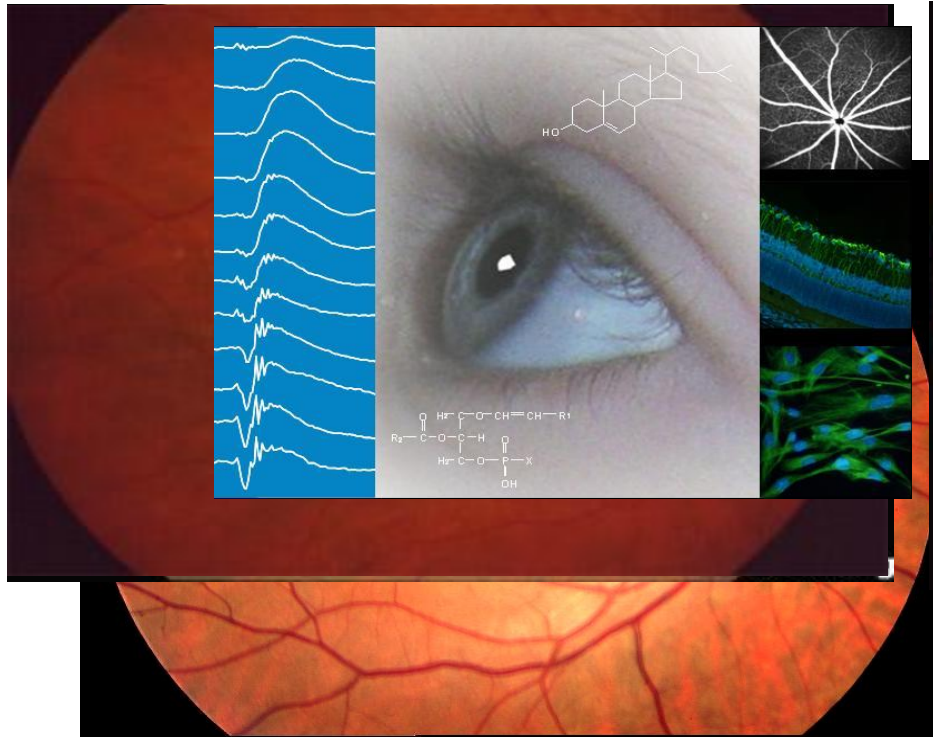
Taille: <63µm – 63-125µm – >125µm

Surface couverte

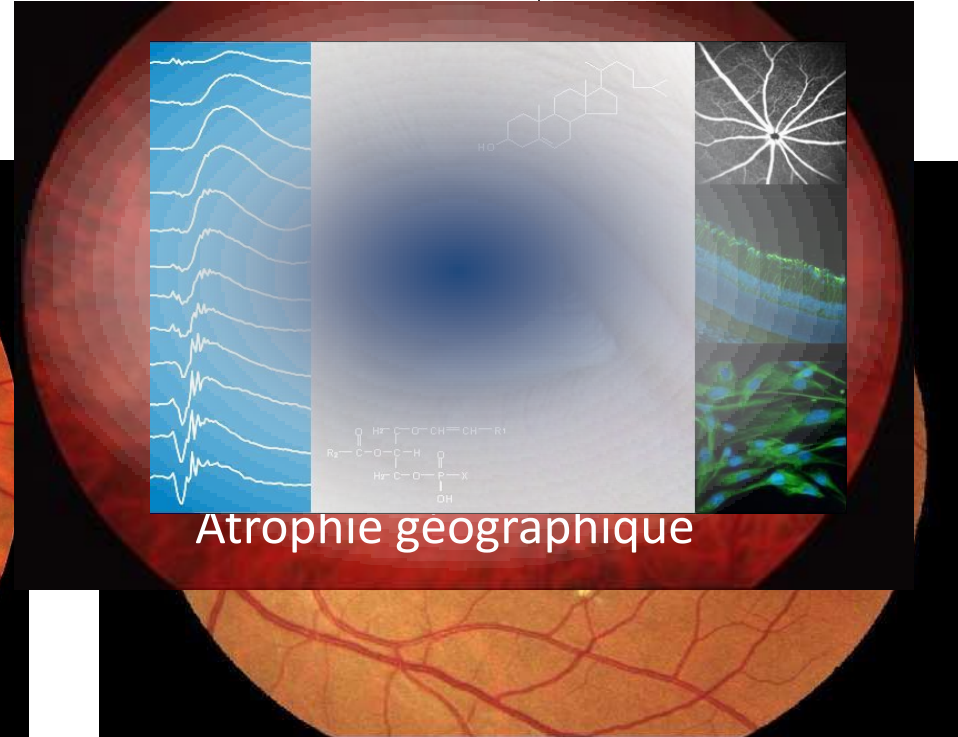
Affection d'un œil ou des 2

- Anomalies pigmentaires affectant un œil ou les 2

4 stades : de la maculopathie à la DMLA



Fond d'oeil normal



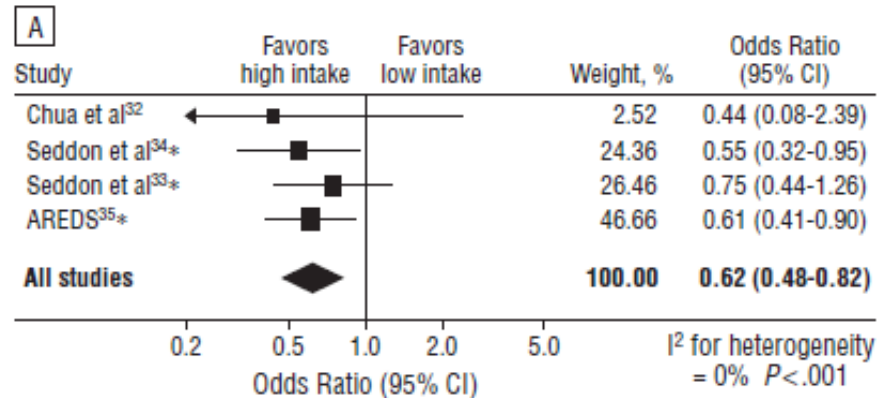
Atrophie géographique

Drüsen

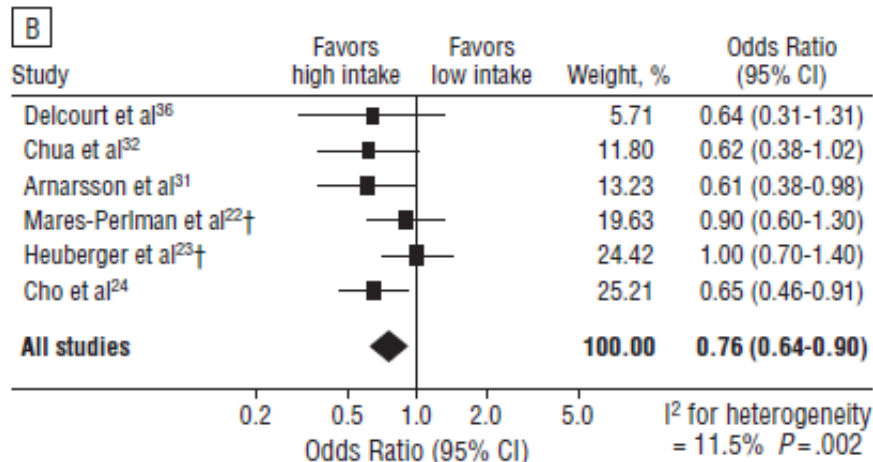
Consommation de poisson, d'oméga 3 et DMLA

Méta-analyse (7 bases de données, 88 974 personnes incluant 3204 DMLA)

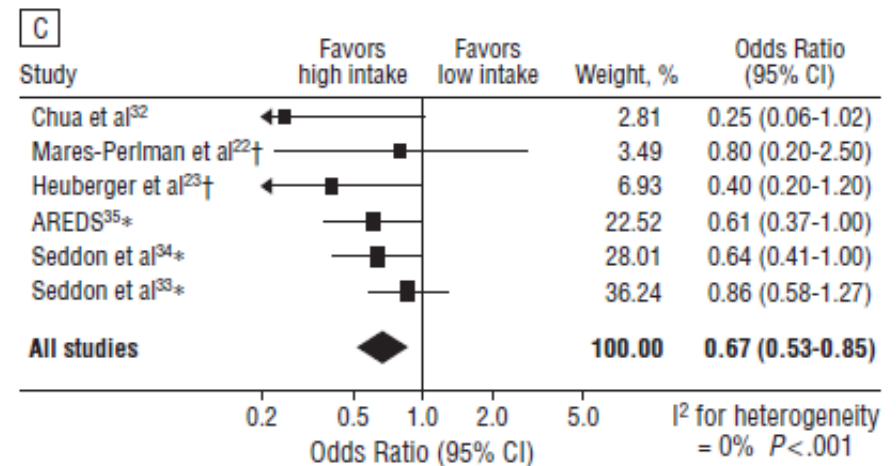
ω3 et DMLA avancée



Poisson et DMLA précoce



Poisson et DMLA avancée



2 portions de poisson par semaine prévient la DMLA

Table 2. Odds Ratios for AMD According to Fish Intake

	<1 Serving/wk	1 Serving/wk	≥2 Servings/wk	<i>P</i> Trend
Cases/controls, No.	74/131	75/144	73/184	
Median intake (servings per day)	0.080	0.18	0.36	
Adjusted OR*	1.0	0.97	0.68	.07
Multivariate OR1 (95% CI)†	1.0	0.94 (0.64-1.38)	0.63 (0.41-0.97)	.03
Multivariate OR2 (95% CI)‡	1.0	1.0 (0.67-1.48)	0.64 (0.41-1.00)	.04

Abbreviations: AMD, age-related macular degeneration; CI, confidence interval; OR, odds ratio.

*Adjusted for age (60-69, 70-79, and 80+ years), log calories (continuous), and protein intake (quartiles).

†Adjusted for education (≥high school vs <high school); smoking (current/past/never in the multivariate fish models); age (60-69, 70-79, and 80+ years); body mass index, calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters (<25, 25-29.9, and 30+); systolic blood pressure; cardiovascular disease; log calories (continuous); protein intake (quartile); log calorie-adjusted beta-carotene intake (continuous); alcohol intake (continuous); and physical activity (continuous, times per week vigorous).

‡Adjusted for variables in model 1 plus total intake of zinc, vitamin C, and vitamin E (log scale for all 3).

... et ce d'autant plus que l'apport en acide linoléique est faible

Table 4. Odds Ratios for AMD by Quartile of Omega-3 Intake, Linoleic Acid Intake, and Omega-3 Intake Within Strata of Linoleic Acid Intake

Fatty Acid Intake	Quartile of Omega-3 Intake				P Trend
	1	2	3	4	
Omega-3 intake					
Cases/controls, No.	64/102	61/120	49/114	48/123	
Median intake, g	0.06	0.12	0.20	0.35	
Adjusted OR*	1.0	0.82	0.62	0.60	.02
Multivariate OR1 (95% CI)†	1.0	0.79 (0.52-1.21)	0.60 (0.36-0.97)	0.56 (0.33-0.94)	.01
Multivariate OR2 (95% CI)‡	1.0	0.80 (0.53-1.21)	0.60 (0.36-0.99)	0.55 (0.32-0.95)	.02
Linoleic acid intake					
Cases/controls, No.	43/127	60/110	65/107	54/115	
Median intake, g	7.12	10.45	13.34	18.46	
Adjusted OR*	1.0	1.72	1.81	1.37	.42
Multivariate OR1 (95% CI)†	1.0	1.89 (1.15-3.11)	2.07 (1.17-3.63)	1.56 (0.79-3.08)	.26
Multivariate OR2 (95% CI)‡	1.0	1.85 (1.12-3.08)	1.99 (1.12-3.54)	1.46 (0.72-2.96)	.32
Linoleic acid intake, quartiles 1 and 2 (≤11.79 g)					
Cases/controls, No.	41/66	35/65	17/54	10/52	
Median intake of omega-3, g	0.06	0.12	0.20	0.35	
Adjusted OR*	1.0	0.79	0.90	0.92	.001
Multivariate OR1 (95% CI)†	1.0	0.97 (0.54-1.76)	0.48 (0.22-1.04)	0.30 (0.12-0.74)	.002
Multivariate OR2 (95% CI)‡	1.0	0.94 (0.52-1.72)	0.39 (0.18-0.88)	0.23 (0.09-0.57)	<.001
Linoleic acid intake, quartiles 3 and 4 (≥11.80 g)					
Cases/controls, No.	23/36	26/55	32/60	38/71	
Median intake of omega-3, g	0.06	0.12	0.20	0.36	
Adjusted OR*	1.0	0.79	0.90	0.92	.98
Multivariate OR1 (95% CI)†	1.0	0.74 (0.37-1.47)	0.82 (0.40-1.69)	0.85 (0.41-1.77)	.93
Multivariate OR2 (95% CI)‡	1.0	0.73 (0.35-1.55)	0.84 (0.37-1.89)	1.07 (0.46-2.50)	.66

Abbreviations: AMD, age-related macular degeneration; CI, confidence interval; OR, odds ratio.

*Adjusted for log calories (continuous) and protein intake (quartile).

†Adjusted for education (≥high school vs <high school); smoking (current/past/never); age (60-69, 70-79, and 80+ years); body mass index, calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters (<25, 25-29.9, and 30+); systolic blood pressure; cardiovascular disease; log calories (continuous); protein intake (quartile); log calorie-adjusted beta-carotene intake (continuous); alcohol intake (continuous); and physical activity (continuous, times per week vigorous).

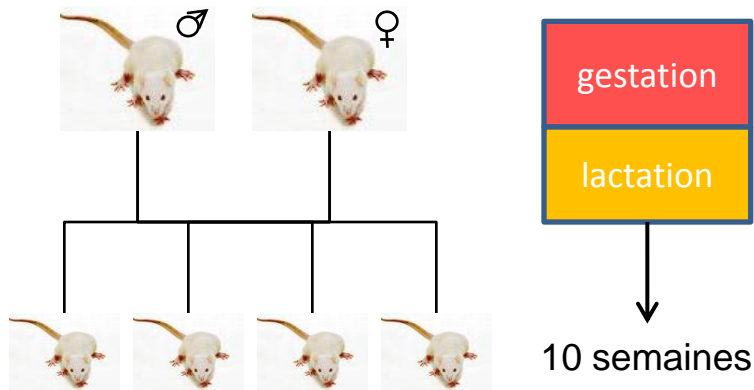
‡Adjusted for variables in model 1 plus total intake of zinc, vitamin C, and vitamin E (log scale for all 3).

- La consommation d'oméga 3 est associée à la prévention de la DMLA
- Il est peu probable que le mécanisme de cette prévention passe par l'incorporation du DHA dans la rétine

QUELS SONT LES EFFETS D'UNE SUPPLÉMENTATION A LONG TERME EN DHA SUR LA RÉTINE?

Etude nutritionnelle

Augmenter la consommation des $\omega 3$, diminuer l'acide linoléique $\omega 6$
(AREDS, Blue Mountain Eye Study)



Composition of the experimental diets (in g/kg diet).

	LA ⁺ ω3 ⁻	LA ⁺ ω3 ⁺	LA ⁻ ω3 ⁻	LA ⁻ ω3 ⁺
Casein			180	
Comstarch			400	
Sucrose			60	
Maltodextrin			200	
Cellulose			50	
Mineral mix ^a			50	
Vitamin mix ^b			10	
Fat including			50	
Total saturated fatty acids	8.9	8.9	12.9	14.3
Total monounsaturated fatty acids	16.9	15.0	29.7	25.2
LA (linoleic acid, ω6)	22.6	19.7	5.5	4.0
ALA (α-linolenic acid, ω3)	0.80	0.65	0.90	0.65
Total ω3 LC-PUFAs, including	0.1	4.0	0.1	3.9
EPA (eicosapentaenoic acid)	0	1.0	0	1.0
DPA ω3 (docosapentaenoic acid ω3)	0	0.18	0	0.18
DHA (docosahexaenoic acid)	0.10	2.85	0.10	2.70
Total ω6 LC-PUFAs, including	0	0.82	0	0.85
Arachidonic acid	0	0.50	0	0.53
DPA ω6 (docosapentaenoic acid ω6)	0	0.32	0	0.32



Incorporation des $\omega 3$ dans la rétine

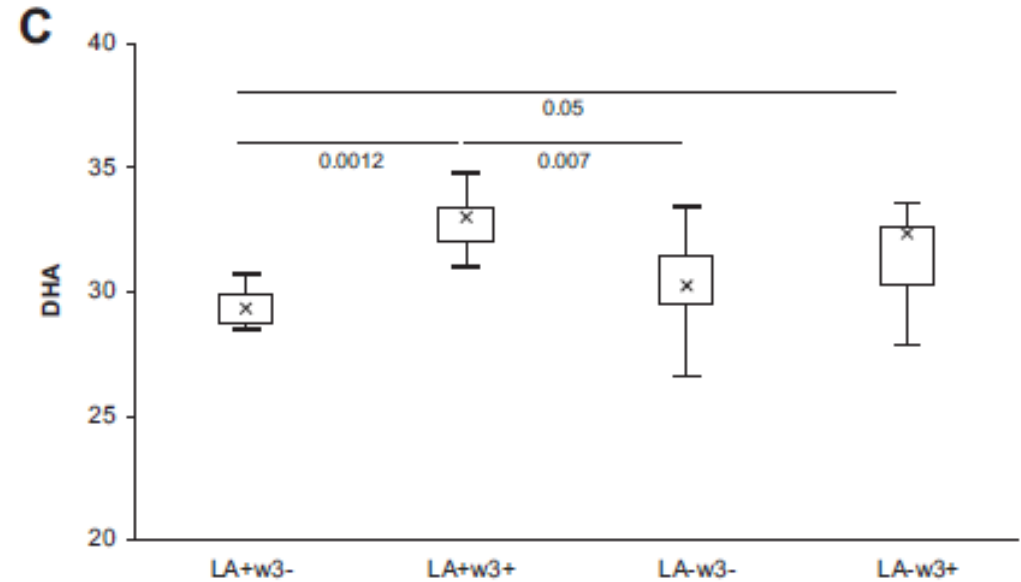
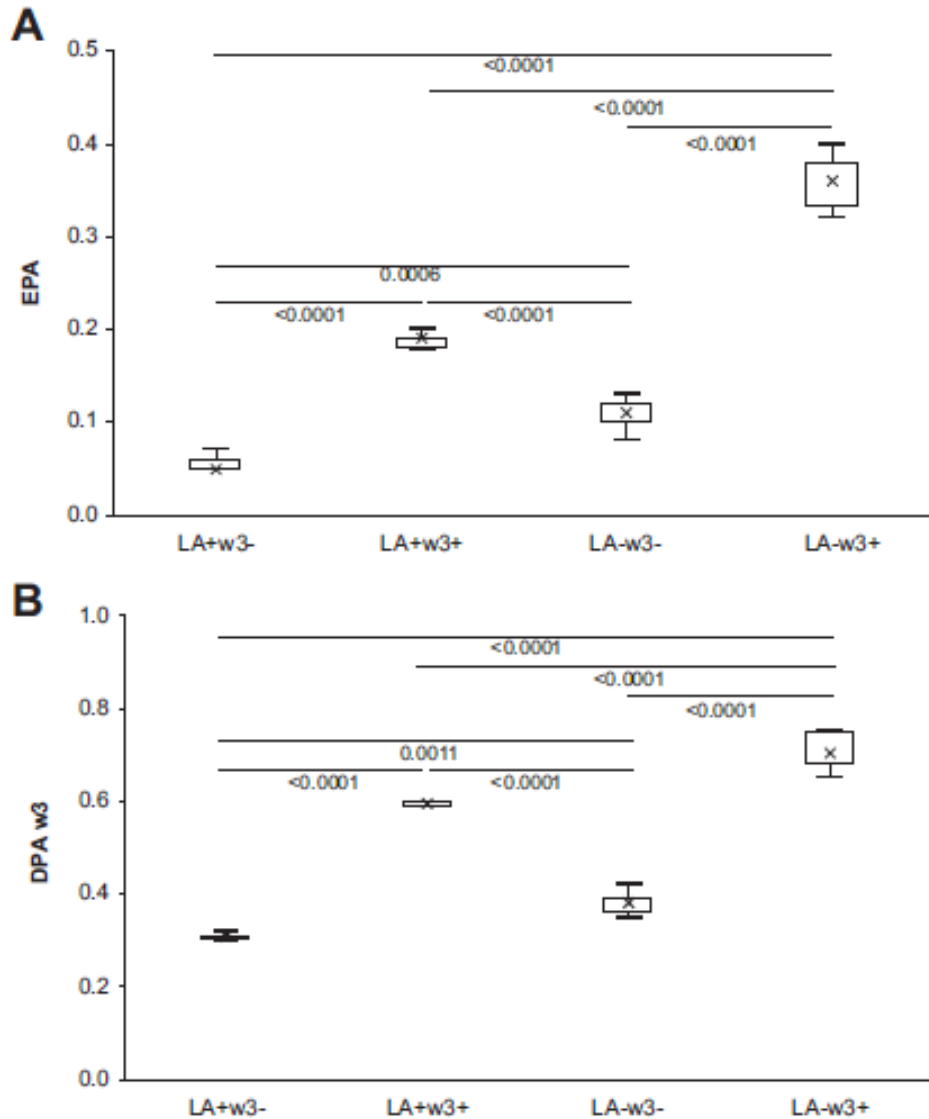


Fig. 1. Levels of eicosapentaenoic acid (EPA) (1A), $\omega 3$ docosapentaenoic acid (DPA $\omega 3$) (1B), and docosahexaenoic acid (DHA) (1C) in the neurosensory retina of animals fed with diets containing high or low amounts of linoleic acid (LA) and $\omega 3$ LC-PUFAs. Data are expressed as the percentage of total fatty acids (median \times , range given by the first and third quartiles).

Incorporation des $\omega 3$ dans l'épithélium pigmentaire

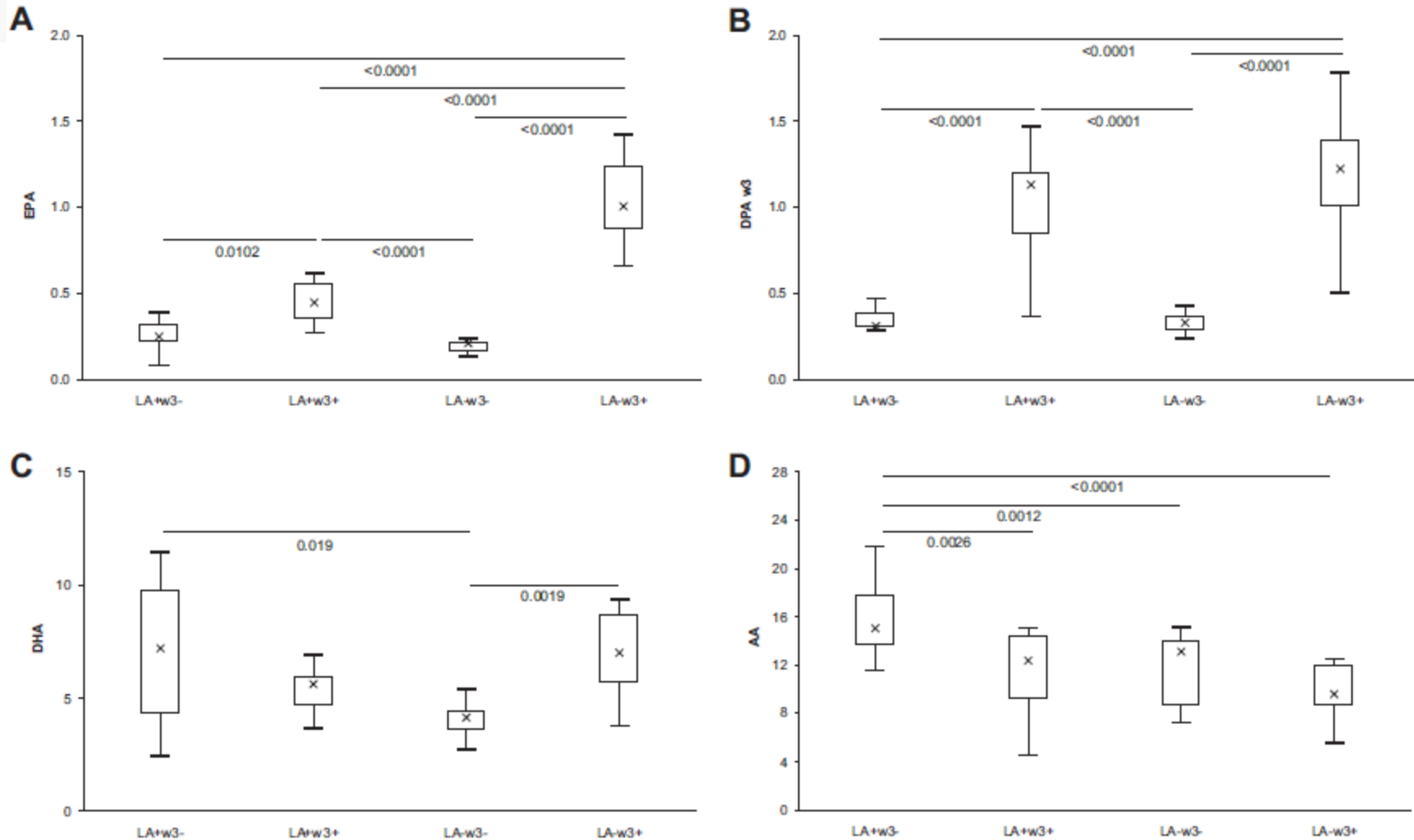


Fig. 3. Levels of EPA (3A), DPA $\omega 3$ (3B), DHA (3C), AA (3D), and the ratio of EPA to AA (3E) in the retinal pigment epithelium of animals fed with diets containing high or low amounts of linoleic acid (LA) and $\omega 3$ long chain PUFAs. Data are expressed as the percentage of total fatty acids (median \times , range given by the first and third quartiles).



Expression des gènes dans la rétine

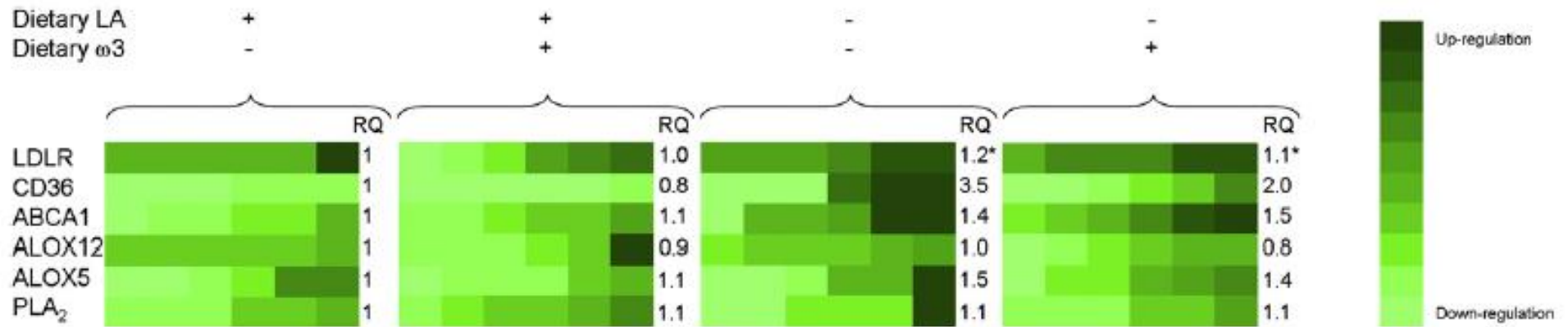
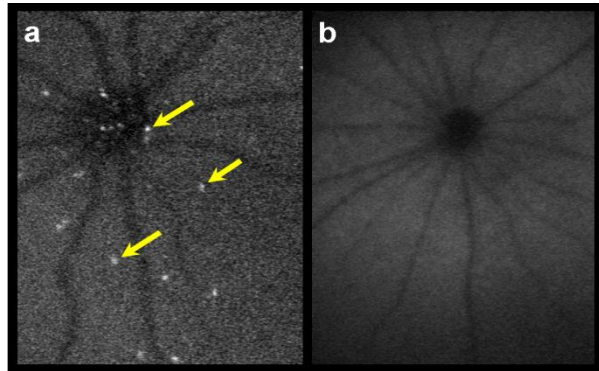


Fig. 4. Heat map representation of the expression of LDLR, CD36, ABCA1, ALOX12, ALOX5 and PLA₂ in the neurosensory retina of rats fed with diets low or high in LA and ω3 LC-PUFAs (n = 6 in each group). The LA⁺ω3⁻ group was used as the reference and GUSB as the endogenous control gene to calculate the indicated RQ values. *Significantly different from the value in the LA⁺ω3⁻ group at p < 0.05.

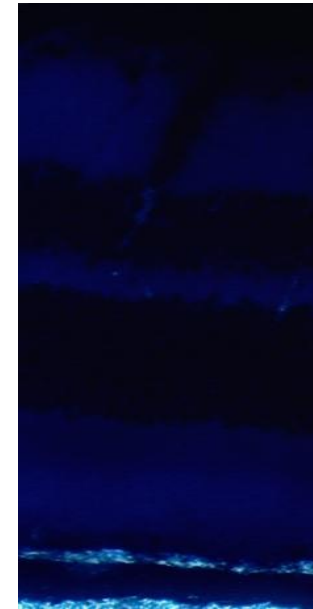
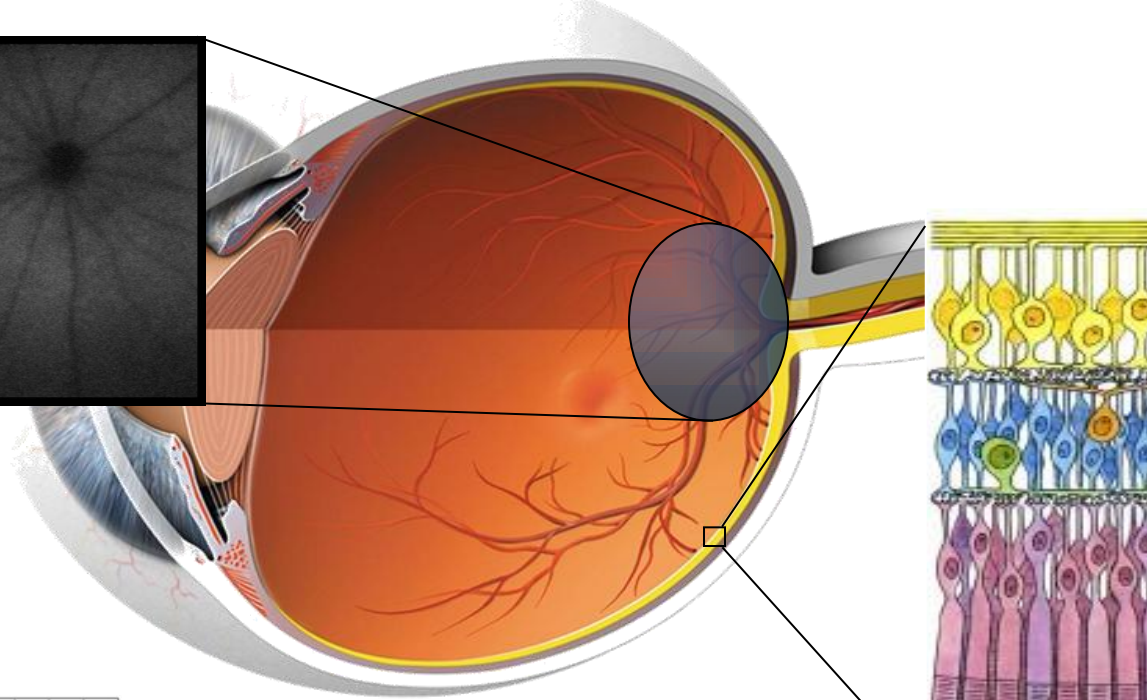
→ Activation de l'expression des gènes du métabolisme des lipides (de l'homéostasie de la rétine)

L'abrogation de l'expression du LDLR mime les effets du vieillissement sur la rétine

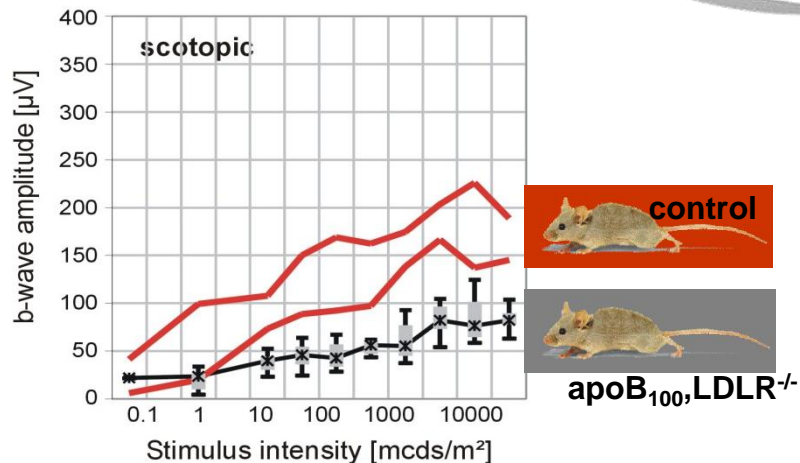
Accumulation de lipides (dont cholestérol)



Fundus
(cSLO 488nm)



Marquage des esters de cholestérol
(filipin, 350/420nm)



Diminution de la fonction de la rétine

Conclusions

- Le DHA est l'acide gras polyinsaturé majeur de la rétine
- Le DHA alimentaire (circulant et stocké dans le tissu adipeux) ne contribue que très marginalement aux teneurs en DHA de la rétine
- La consommation en oméga 3 est associée à la prévention du vieillissement de la rétine et de la DMLA, principale cause de malvoyance chez les plus de 50 ans dans les pays occidentaux
- Les mécanismes de cette prévention sont peu connus :
 - Métabolites,
 - Modulation de l'expression de gènes,
 - Incorporation dans la rétine (la diminution de l'apport en $\omega 6$ potentialise l'incorporation des $\omega 3$ dans la rétine)

Remerciements

Equipe Œil, Nutrition et Signalisation Cellulaire, Dijon

Niyazi Acar, *PhD*
Alain Bron, *MD*
Catherine Creuzot-Garcher, *MD, PhD*
Elodie Masson, *PhD*
Bénédicte Buteau
Cynthia Fourgeux
Stéphane Grégoire
Laurent Leclère
Marie Annick Maire
Lucy Martine
Cynthia Fourgeux, Emilie Simon, Sarah Saab, Magalie Thierry, *PhD students*



Plate forme ChemoSens, Dijon, France

Olivier Berdeaux, *PhD*
Stéphanie Cabaret



Animaliers

Bruno Pasquis
Raymond Bergès
Laurence Decocq
Bruno Pasquis

Rétines et tissus humains

Service d'ophtalmologie, Saint Etienne

Gilles Thuret, *MD, PhD*
Philippe Gain, *MD, PhD*

