

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON I

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT (Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : 15 décembre 2016

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Charlotte JOUVENE**

Titre de la thèse : « Caractérisation de métabolites oxygénés dérivés des acides arachidonique et docosahexaénoïque dans le cerveau de rat. »

Résumé de la thèse

Les acides docosahexaénoïque (DHA) et arachidonique (ArA), qui appartiennent respectivement aux familles n-3 et n-6, sont présents en grande quantité dans les tissus cérébraux, en particulier dans les phospholipides membranaires. Ces deux acides gras polyinsaturés (AGPI) jouent des rôles essentiels dans le fonctionnement cérébral, notamment dans le neurodéveloppement et la neuroinflammation. De plus, ces AGPI sont des précurseurs de plusieurs médiateurs lipidiques oxygénés impliqués dans divers processus physiologiques et pathologiques.

Dans ce contexte, l'objectif de cette thèse était de caractériser les métabolites oxygénés dérivés du DHA et de l'ArA dans le cerveau, étape cruciale pour une meilleure compréhension de leurs rôles biologiques dans cet organe. Ainsi, une technique d'analyse à haute performance a été utilisée, la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (UHPLC-MS/MS), pour identifier les différents métabolites oxygénés dérivés du DHA et de l'ArA présents dans les cerveaux de rats exsangüinés et non exsangüinés, que ce soit en conditions basales ou inflammatoires.

Ainsi, plusieurs produits oxygénés dérivés du DHA et de l'ArA ont été identifiés et quantifiés dans les cerveaux exsangüinés et non-exsangüinés, à la fois à l'état libre dans le cerveau mais également estérifiés dans les phospholipides. Les métabolites monohydroxylés sont les principaux dérivés oxygénés du DHA et de l'ArA, cependant, des quantités mesurables de produits di-hydroxylés, tels que le 8,15-diHETE et la protectine DX, ont également été détectées. L'exsangüination permet de différencier les métabolites oxygénés du tissu cérébral de ceux présents dans le sang. De plus, le métabolisme oxygéné du DHA et de l'ArA est impacté lors d'une inflammation cérébrale. En effet, dans ces conditions, la synthèse de certains métabolites est augmentée, notamment celle de la protectine D1, molécule connue pour ces fortes propriétés anti-inflammatoires. Ces résultats méritent de plus amples recherches dans des conditions pathophysiologiques, notamment lors de maladies neurodégénératives, afin d'observer leur impact sur le métabolisme oxygéné de ces AGPI.

Mots clés : Acides gras polyinsaturés, eicosanoïdes, docosanoïdes, cerveau, lipoxygénases, inflammation, UHPLC-MS/MS.