



Université Claude Bernard



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **14 mai 2018**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **LAOUAFA Sofien**

Titre de la thèse : « Rôle protecteur de l'estradiol contre les conséquences systémiques et cellulaires dans un modèle d'apnées du sommeil: Implication des récepteurs nucléaires ER α et ER β »



Résumé

L'apnée du sommeil (AS) induit des variations constantes d'oxygénation artérielle (hypoxie intermittente – HI) qui affectent environ 5 à 7 % de la population. Il se produit un stress oxydatif (production d'espèces réactives de l'oxygène - ROS) et augmente les risques cardiovasculaires, neurologiques et métaboliques. Les études épidémiologiques démontrent que la prévalence d'AS est inférieure chez les femmes que chez les hommes, mais après la ménopause la prévalence augmente pour atteindre le même niveau que chez les hommes. L'œstradiol (E₂) est un puissant agent antioxydant, mais son rôle éventuel dans le traitement ou la prévention de l'AS n'est pas exploité. Toutefois, l'œstradiol (associé ou non à la progestérone) permet de réduire l'AS chez les femmes ménopausées. Les ROS peuvent être produites par les mitochondries, la NADPH oxydase et/ou la Xanthine oxydase. La mitochondrie est le plus gros producteur de ROS (90% de l'oxygène consommé) et son dysfonctionnement est très préjudiciable. L'œstradiol est une cible de la mitochondrie à travers ses récepteurs nucléaires alpha et beta (ER α et ER β) localisés dans la mitochondrie qui sont capables de moduler le fonctionnement de la mitochondrie et diminuer la production de ROS.

Nous avons testé l'hypothèse dans un modèle animal ovariectomisé exposé à une HI, que l'estradiol et ses agonistes spécifiques ER α et ER β sont capables de limiter le stress oxydatif cérébrale, la dysfonction mitochondriale et l'apparition des désordres systémiques.

Nos résultats ont permis de montrer que l'estradiol est capable d'éviter l'augmentation de la pression artérielle et la survenue des troubles respiratoires causés par l'HI. De plus, l'HI augmente le stress oxydatif cérébrale en augmentant l'activité d'enzymes pro-oxydantes et diminuant l'activité d'enzymes antioxydantes. L'estradiol permet de prévenir contre l'augmentation du stress oxydatif. On retrouve également une dysfonction de la chaîne respiratoire mitochondriale dans le cortex en HI qui est préservée de manière différente par le traitement avec les modulateurs sélectifs des récepteurs ER α et ER β (SERMs). Nous avons montré que ER β joue un rôle dans le contrôle cardio-respiratoire et la fonction mitochondriale dans le cerveau.

Nos résultats apportent une meilleure compréhension sur le rôle de l'estradiol comme agent protecteur contre l'apnée du sommeil et ses conséquences associées et peut expliquer en partie l'augmentation de la survenue des apnées du sommeil chez la femme post ménopausée. L'utilisation d'agonistes spécifiques nous renseigne sur le rôle que tient chaque récepteur dans la protection induite par l'estradiol contre la dysfonction mitochondriale. L'utilisation du remplacement hormonal avec de l'estradiol ou des SERMs peut constituer une thérapie efficace contre l'apnée du sommeil et ses conséquences.