

Les androgènes et la sécrétion du LRH, des gonadotropines et de la prolactine chez la ratte ovariectomisée

par B. KERDELHUÉ, Yvette LANGLOIS, Michèle VALENS

Laboratoire des Hormones Polypeptidiques, CNRS
91190 Gif-sur-Yvette

Summary. *Effect of androgens on the secretion of LRH, gonadotropins and prolactin in the ovariectomized rat.*

Depending on time after injection and the steroid dose used, the injection of testosterone or of dihydrotestosterone (DHT) to the ovariectomized rat induces very different effects than those obtained with estradiol on the secretion of LH, FSH and prolactin (PRL) and on hypothalamic LRH content.

Effects on LH and FSH secretion become apparent at 24 hrs after the steroids are administered ; they rest almost constant for at least 4 days. Seric LH concentration decreases, but seric FSH concentration increases or does not change. Thus, a very clear dissociation is noted in the LH/FSH ratio, which is not obtained with estradiol benzoate (BO).

Effects on PRL secretion and on hypothalamic LRH content appear only after 2 days of action. They are diametrically opposed on day 2 : an increase in PRL secretion is associated with a decrease in hypothalamic LRH. However, androgen activity is lower than that of estradiol : BO > testosterone > DHT.

On day 4, the effect on these two parameters are of the same kind but the biological activities may be classed in a different order : DHT > testosterone > BO. The latter results show that, in this case, testosterone action cannot be due to conversion of testosterone into estradiol.

As estradiol, androgens can stimulate PRL secretion. On the other hand, they affect hypothalamic LRH content differently and cause a very clear dissociation of the LH/FSH ratio, which estradiol does not do.

Introduction.

La régulation de la sécrétion de la prolactine (PRL) hypophysaire est sous la dépendance de facteurs qui peuvent *a priori* se classer en trois groupes distincts, 1) des neurotransmetteurs « classiques » (amines biogènes, acétylcholine, acide γ -amino butyrique...), 2) des peptides dénommés PIF et PRF dont la structure chimique est encore actuellement inconnue en plus du TRH dont l'implication dans la régulation physiologique de la PRL n'a pas encore été prouvée, 3) des stéroïdes.

Les neurotransmetteurs peuvent agir directement sur l'hypophyse ou bien indirectement au niveau hypothalamique en exerçant des actions sur le PIF et le PRF. Les sté-

roïdes peuvent agir à ces deux niveaux. Les actions des deux premiers groupes de facteurs s'exercent généralement avec une latence et une durée d'action qui sont de l'ordre de quelques minutes. Par contre, ces deux derniers paramètres s'expriment en heures et même en jour dans le cas des stéroïdes.

Il est maintenant bien établi que les stéroïdes ovariens (œstradiol, progestérone) exercent une action positive sur la sécrétion de la prolactine aussi bien chez l'animal que chez l'homme dans différentes situations physiologiques, expérimentales ou pathologiques. En outre, les effets observés sur la sécrétion de la PRL sont généralement opposés à ceux observés sur la sécrétion de la LH et de la FSH (bibliographie dans Horrobin, 1975).

Dans ce contexte, les effets des androgènes ont été jusqu'à présent peu recherchés chez la ratte et ont donné lieu à des résultats contradictoires.

Dans cet article nous rapportons les effets obtenus chez la ratte ovariectomisée à différents temps après l'injection de différentes doses de testostérone et de dihydrotestostérone (DHT) sur la sécrétion de la PRL et des gonadotropines et sur le LRH hypothalamique ; ils ont été comparés à ceux obtenus après l'injection de benzoate d'œstradiol sur ces différentes hormones.

Techniques expérimentales.

Des groupes de 5 femelles ovariectomisées (5 semaines auparavant) ont été injectés (s.c) à 10 h le matin avec trois doses (0,1, 1 et 10 mg/ratte) de testostérone, de dihydrotestostérone et de benzoate d'œstradiol. En plus, des groupes témoins ont été injectés avec 0,5 ml d'huile de sésame. Un groupe correspondant à chaque traitement a été sacrifié 1 jour, 2 jours et 4 jours après l'injection. Les animaux ont été sacrifiés par décapitation dans les 15 s suivant leur sortie de l'animalerie. Le sang a été recueilli à partir du tronc et l'hypothalamus a été rapidement prélevé et homogénéisé dans l'HCl 1 N. Tous les dosages hormonaux ont été réalisés par la méthode radioimmunologique (Bibliographie dans Kerdelhué *et al.*, 1976).

Résultats.

a) Effets obtenus 1 jour après les différents traitements (fig. 1).

Les effets les plus significatifs sont enregistrés dans le cas de la LH. En effet, une diminution significative de la concentration sérique en cette hormone est déjà enregistrée pour la dose de 0,1 mg, avec n'importe quel stéroïde. Cette diminution est ensuite proportionnelle à la dose utilisée pour la testostérone et la DHT (une diminution finale de l'ordre de 90 p. 100 est finalement obtenue pour ces deux stéroïdes). Par contre, l'effet maximum (70 p. 100 d'inhibition) est déjà obtenu, pour le benzoate d'œstradiol avec la dose de 0,1 mg.

En ce qui concerne la FSH, aucun effet significatif n'est obtenu avec aucune dose de benzoate d'œstradiol ; par contre, la testostérone, surtout aux doses de 0,1 mg et de 1 mg, provoque une augmentation significative de la sécrétion de la FSH (respectivement 170 et 160 p. 100 d'augmentation par rapport aux contrôles).

Finalement, peu d'effets significatifs ont été enregistrés sur la sécrétion de la prolactine et sur le contenu hypothalamique en LRH si ce n'est, dans ce dernier cas, une diminution en présence de testostérone (40 p. 100 d'inhibition).

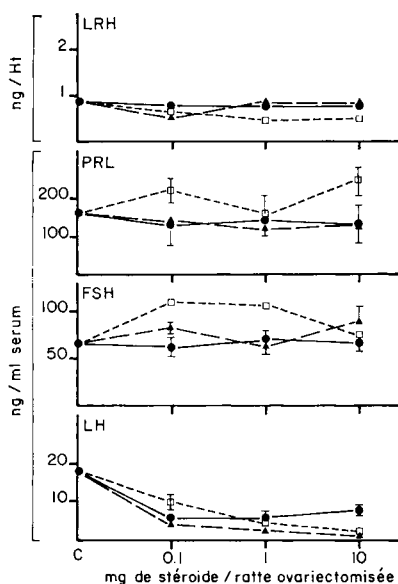


FIG. 1. — Evolution des concentrations sériques en LH, FSH et PRL et du contenu hypothalamique en LRH chez la ratte ovariectomisée depuis 5 semaines et ayant reçu (i. p.) différentes doses de benzoate d'œstradiol (●—●), de testostérone (□- - - -□) et de DHT (▲—▲). Les animaux sont sacrifiés 1 jour après les traitements. Les concentrations hormonales (moyenne \pm SE de 5 animaux) sont exprimées en ng/ml en termes : 1. d'une préparation de laboratoire de LH de rat ($1,4 \times$ NIH-LH-S1) ; 2. de la FSH-S-I-I fournie par le NIAMD ; 3. de la PRL-RP1 fournie par le NIAMD. Le LRH est exprimé en ng/hypothalamus (ng/Ht) en terme d'une préparation synthétique.

b) Effets obtenus 2 jours après les différents traitements (fig. 2).

Pour ce temps, après administration des stéroïdes, des effets significatifs ont été enregistrés dans le cas de toutes les hormones. La diminution de la concentration sérique en LH est encore du même type que celle enregistrée au jour 1 après le traitement. Elle est proportionnelle à la dose utilisée pour la testostérone et la DHT (maximum d'inhibition de 90 p. 100 pour 10 mg/ratte) mais ne l'est toujours pas pour le benzoate d'œstradiol où l'inhibition maximale (50 p. 100) est déjà obtenue avec la dose de 0,1 mg/ratte.

La situation est encore du même type dans le cas de la FSH : une légère stimulation est obtenue avec la testostérone (155 p. 100 d'augmentation) mais les effets provoqués par les différentes doses des stéroïdes sont peu nets.

Contrairement aux résultats obtenus 24 h après les injections, les effets sur la PRL sérique et le LRH hypothalamique sont hautement significatifs. Toutes les doses des

différents stéroïdes provoquent une augmentation de la concentration sérique en PRL et une diminution du contenu hypothalamique en LRH. Pour ces deux hormones, les effets maxima sont déjà obtenus avec la dose de 0,1 mg/ratte. Les intensités de ces effets maxima dépendent néanmoins des stéroïdes qui peuvent, de ce point de vue, être classés dans l'ordre suivant : BO > testostérone > DHT.

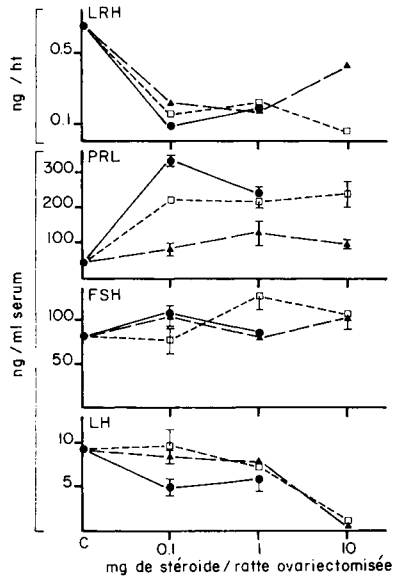


FIG. 2. — Evolution des concentrations sériques en LH, FSH et PRL et du contenu hypothalamique en LRH chez la ratte ovariectomisée depuis 5 semaines et ayant reçu (*i. p.*) différentes doses de benzoate d'œstradiol (●—●), de testostérone (□---□) et de DHT (▲—▲). Les animaux sont sacrifiés 2 jours après les traitements. Les concentrations hormonales et le contenu hypothalamique sont exprimés dans les mêmes termes que dans la légende de la fig. 1.

c) Effets obtenus 4 jours après les différents traitements (fig. 3).

La diminution de la concentration sérique en LH est encore du même type que celle qui a été enregistrée aux deux temps précédents, si ce n'est une légère diminution de l'effet maximum (75 p. 100 d'inhibition au lieu de 90 p. 100) pour les fortes doses de testostérone et de DHT. Une légère stimulation de l'excrétion de la FSH est toujours obtenue pour les doses de 0,1 et 1 mg de testostérone ou de DHT ; par contre, l'effet du benzoate d'œstradiol est dissocié : il tend à diminuer la concentration en FSH (20 p. 100 d'inhibition).

Les effets sont complètement différents dans le cas du LRH hypothalamique : les valeurs sont pratiquement revenues à la normale après les traitements par le benzoate d'œstradiol et la testostérone mais un effet fortement positif (augmentation de 220 p. 100 du contenu hypothalamique en LRH) a été observé à partir de 1 mg/rat de DHT.

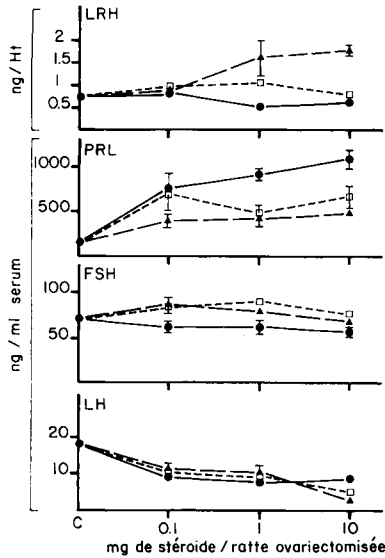


FIG. 3. — Evolution des concentrations sériques en LH, FSH et PRL et du contenu hypothalamique en LRH chez la ratte ovariectomisée depuis 5 semaines et ayant reçu (i. p.) différentes doses de benzoate d'œstradiol (●—●), de testostérone (□---□) et de DHT (▲—▲). Les animaux sont sacrifiés 4 jours après les traitements. Les concentrations hormonales et le contenu hypothalamique sont exprimés dans les mêmes termes que dans la légende de la fig. 1.

Discussion et conclusions.

Nos résultats montrent très clairement que la testostérone et la DHT exercent des effets très marqués sur la sécrétion de toutes les hormones impliquées dans la régulation de la fonction gonadotrope. Ces effets dépendent de la dose du stéroïde utilisé mais aussi du temps après son administration.

Les effets observés sur la sécrétion de la LH et de la FSH apparaissent dès 24 h après l'administration de l'un ou de l'autre stéroïde et sont différents pour ces deux hormones pendant toute la période expérimentale. Dans tous les cas, une diminution de la concentration sérique en LH a été observée mais une stimulation ou une absence d'effet a été obtenue pour la FSH. On enregistre donc une très nette dissociation du rapport LH/FSH qui n'est pas obtenue avec le benzoate d'œstradiol et qui n'avait pas été non plus obtenue précédemment en utilisant la progestérone (Jutisz et Kerdelhué, 1972) ou une combinaison de ces deux stéroïdes ovariens, en présence ou en l'absence de LRH endogène (Kerdelhué *et al.*, 1976). Ces résultats montrent aussi que les effets de la testostérone ne peuvent pas être dus à une conversion de la testostérone en œstradiol puisqu'ils sont pratiquement identiques pour la testostérone et la DHT.

Les effets observés sur la sécrétion de la PRL et sur le contenu hypothalamique en LRH n'apparaissent que 24 h après les effets sur la LH et la FSH.

Ils sont d'abord (jour 2) diamétralement opposés : une augmentation de la sécrétion de la PRL est toujours couplée à une diminution du LRH hypothalamique. Sur ces phénomènes, l'efficacité des différents stéroïdes est dans l'ordre suivant : BO > tes-

tostérone > DHT. Pour cette raison, une partie de l'action de la testostérone pourrait être due à une conversion en œstradiol.

Par contre, au jour 4, les effets vont dans le même sens pour ces deux hormones : une augmentation de la sécrétion de la PRL est couplée à une augmentation du LRH hypothalamique. Néanmoins, pour ces phénomènes, l'efficacité des stéroïdes apparaît dans l'ordre inverse : DHT > testostérone > BO.

Nous noterons finalement que le contenu hypothalamique de ces animaux est compris entre les valeurs extrêmes (1,5 à 7 ng/hypothalamus) trouvées chez le mâle au cours du nyctémère (Kerdelhué *et al.*, 1976).

Ces derniers résultats sont du même type que ceux enregistrés chez la femelle cyclique (résultats non publiés). Dans cette situation, l'injection de testostérone modifie peu le pic préovulatoire de FSH mais inhibe fortement celui de LH tout en augmentant le contenu hypothalamique en LRH. De même, le matin de l'œstrus les taux de base de LH sont diminués mais pas ceux de FSH et le contenu hypothalamique en LRH est encore supérieur à celui observé l'après-midi du proœstrus (les valeurs de 2 à 4 ng/hypothalamus ne sont pas différentes de celles observées chez le rat mâle).

Inversement, il a été montré par Gay et Tomacari (1974) que l'administration d'immunsérum anti-testostérone inhibait, au cours du cycle œstral, la sécrétion de FSH mais pas celle de LH.

En conclusion, les androgènes jouent un rôle certainement aussi important que l'œstradiol et la progestérone sur la sécrétion du LRH, des gonadotropines et de la prolactine. Tout particulièrement, ils se différencient de ces deux derniers stéroïdes en provoquant une dissociation très nette du rapport des concentrations sériques en LH et en FSH. Il restera finalement à démontrer si cette action s'exerce au niveau hypothalamique en stimulant un hypothétique FRH ou au niveau hypophysaire en modulant sélectivement l'excrétion de la FSH.

8^e Colloque de Neuroendocrinologie. — Table ronde Prolactine.
Tours, 7 septembre 1976.

Remerciements. — Nous tenons à remercier les Dr. D. Gillissen et R. O. Studer (Hoffman-Laroche, Bâle) de nous avoir fourni le LRH utilisé dans cette étude.

Références

- GAY V. L., TOMACARI R. L., 1974. Follicle-stimulating hormone secretion in the female rat : cyclic release is dependent on circulating androgen. *Science*, **184**, 75-76.
- HORROBIN D. F., 1975. *Prolactin*, pp. 198, Eden Press (Montreal), Lunesdale House (Lancaster), G. B.
- JUTISZ M., KERDELHUÉ B. (1972). *In vitro* studies with the synthetic LH and FSH releasing factor and its assay in plasma using a radio-immunological method. *Proc. Sero Foundation Conf.*, Acapulco, Mexico, June 29-July 1, 98-104.
- KERDELHUÉ B., CATIN S., KORDON C., JUTISZ M., 1976. Delayed effects of *in vivo* LH-RH immunoneutralization on gonadotropins and prolactin secretion in the female rat. *Endocrinology*, **98**, 1539-1549.
- KERDELHUÉ B., VALENS M., LANGLOIS Y., de BUZELET M., 1976. Variations nyctémérales des hormones hypothalamiques LRH et TRH chez le rat mâle ; corrélations avec les hormones hypophysaires LH, FSH, TSH, PRL et GH., *J. Physiol. Paris*, **72**, 45A.