

Rôle spécifique des stéroïdes sexuels au niveau hypophysaire : stéroïdes sexuels et sécrétion adénohypophysaire

Autor(en): **Labrie, Fernand / Lagace, Lisette / Drouin, Jacques**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie Suisse des Sciences Medicales = Bollettino dell' Accademia Svizzera delle Scienze Mediche**

Band (Jahr): **34 (1978)**

PDF erstellt am: **10.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-308149>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Groupe du Conseil de Recherches Médicales en Endocrinologie Moléculaire, Le Centre Hospitalier de l'Université Laval, Québec, Canada

ROLE SPECIFIQUE DES STEROIDES SEXUELS AU NIVEAU HYPO- PHYSAIRE

Stéroïdes sexuels et sécrétion adénohypophysaire

FERNAND LABRIE, LISETTE LAGACE, JACQUES DROUIN, ANDRE DE LEAN, MICHELE BEAULIEU, LOUISE FERLAND et VINCENT RAYMOND

Summary

Although sex steroids were known to play a role in the control of LH, FSH, TSH and prolactin secretion, *in vivo* experiments could not discriminate between hypothalamic and pituitary sites of action. In this study, the specific action of sex steroids at the anterior pituitary level could be achieved using rat adenohipophyseal cells in primary culture. While estrogens stimulated the sensitivity of the LH and FSH responses to LHRH, androgens had differential effects on the secretion of the two gonadotropins: marked inhibition of LH and stimulation of FSH secretion. Progesterone, on the other hand, while having no effect in the absence of estrogens, could reverse the stimulatory effect of estrogens on LH release while it led to a stimulation of FSH secretion. Estrogens and thyroid hormone exert respective stimulatory and inhibitory effects on TSH secretion by a direct action at the pituitary level. These effects appear to be mediated by parallel changes of the level of adenohipophyseal TRH receptors. A close correlation was observed between the specificity of binding of the dopamine agonist (³H)dihydroergocryptine and the control of prolactin release in cells in culture, thus supporting the physiological importance of the dopamine receptor in the control of prolactin release. The high degree precision of this system permits assessment of activity of not only dopamine agonists and antagonists, but also of compounds having mixed agonist-antagonistic activity. Preincubation of anterior pituitary cells with 17 β -estradiol not only stimulated basal and TRH-induced prolactin release but, more unexpectedly, led to an almost complete reversal of the inhibitory effect of dopamine agonists on prolactin secretion. Besides its own interest, the adenohipophyseal cell culture system could well be used as a model system for study of the interaction between estrogens and dopaminergic action.

Zusammenfassung

Obwohl die Rolle der Geschlechtshormone bei der Regulation der LH-, FSH-, TSH- und Prolactin-Sekretion bekannt ist, war es bisher unmöglich, bei in vivo Experimenten zwischen der Wirkung auf hypothalamischer und hypophysärer Ebene zu unterscheiden. In der vorliegenden Untersuchung wird die spezifische Wirkung der Sex-Steroide auf Zellkulturen der Adenohypophyse ermittelt. Oestrogene erhöhen die Empfindlichkeit der LH- und FSH-Antworten auf LRH, während Androgene auf die Sekretion der zwei Gonadotropine einen andern Effekt ausüben: nämlich starke Inhibition der LH- und Stimulation der FSH-Sekretion. Progesteron hat keine Wirkung in der Abwesenheit von Oestrogenen, kann jedoch deren stimulatorischen Effekt auf die LH-Ausschüttung umkehren und eine Stimulation der FSH-Sekretion erzeugen. Oestrogene und Schilddrüsenhormon verstärken bzw. hemmen die TSH-Sekretion auf dem Niveau der Adenohypophyse auf direktem Wege. Diese Wirkungen werden durch parallele Veränderungen an den adenohypophysären TRH-Rezeptoren bewerkstelligt. Eine enge Beziehung zwischen der Spezifität der Bindung des Dopamin-Agonisten (^3H) Dihydroergocryptin und der Regulation der Prolactin-Ausschüttung wurde in der Zellkultur nachgewiesen. Damit ist die physiologische Bedeutung der Dopaminrezeptoren bei der Kontrolle der Prolactin-Sekretion bekräftigt. Die hohe Zuverlässigkeit der in vitro-Methode erlaubt nicht nur die Wirkungsweise der Dopaminagonisten und -Antagonisten, sondern auch chemische Substanzen mit gemischter Aktivität zu testen. Die Vorinkubation der Hypophysenzellen mit 17β -Oestradiol stimuliert nicht nur die normale und TRH induzierte Prolactin-Ausschüttung, sondern unerwarteterweise auch die Umkehr des Hemmungseffektes des Dopaminagonisten auf die Prolactin-Sekretion. Die hypophysäre Zellkultur kann somit als vorteilhaftes Modell für Untersuchungen der Interaktion zwischen Oestrogenen und Dopamin gelten.

1. Introduction

L'isolement, la détermination de la structure et la synthèse de la première hormone hypophysiotrope-hypothalamique, la TRH (BOLER et coll., 1969; BURGUS et coll., 1969) ont marqué le début d'une nouvelle époque en endocrinologie. Cette découverte a été rapidement suivie par l'isolement de la LHRH, la neurohormone qui stimule la libération de LH et FSH (MATSUO et coll., 1971; BURGUS et coll., 1971) alors que plus récemment, la somatostatine a été isolée (BRAZEAU et coll., 1973; SCHALLY et coll., 1975).

Bien que la LHRH stimule la sécrétion de LH et de FSH alors que la TRH stimule la sécrétion de TSH et de prolactine, plusieurs données nous indiquaient déjà un rôle important des stéroïdes sexuels dans le contrôle de la sécrétion de ces quatre hormones adénohypophysaires. Toutefois, les approches in vivo ne nous permettaient pas de définir si ces stéroïdes exerçaient leur action au niveau hypothalamique et/ou hypophysaire. Un développement récent, le système de culture primaire de cellules adénohypophysaires est cependant venu jouer un rôle important. De fait, les cellules hypophysaires en culture primaire ont été d'une très grande utilité, non seulement pour l'évaluation de l'activité biologique d'analogues de la TRH, LHRH et somatostatine (LABRIE et coll., 1973; BELANGER et coll., 1974; LABRIE et coll., 1976), mais aussi pour l'étude des interactions entre les hormones hypothalamiques et périphériques au niveau adénohypophysaire (DROUIN et coll., 1976a; DROUIN et LABRIE, 1976; DROUIN et coll., 1976b).

Cette présentation va tenter de résumer les données récentes sur les effets spécifiques et différentiels des oestrogènes, des androgènes et de la progestérone sur la sécrétion de LH et de FSH et va utiliser ce modèle pour déterminer l'activité androgénique des "progestatifs" couramment utilisés comme contraceptifs. Des données seront aussi présentées sur les interactions entre les oestrogènes et les hormones thyroïdiennes dans le contrôle de la sécrétion de TSH de même que sur l'antagonisme entre dopamine et oestrogènes dans le contrôle de la sécrétion de prolactine.

II. Contrôle de la sécrétion de LH et FSH au niveau hypophysaire

a) Effets des oestrogènes

L'élévation rapide des niveaux de LH et de FSH après castration chez le rat femelle (LEGAN et coll., 1973) et l'inhibition des niveaux plasmatiques des gonadotropines après traitement avec des doses élevées d'oestradiol pourraient suggérer que l'effet principal de ce stéroïde sur la sécrétion de gonadotropines est inhibiteur. Toutefois, il est clair que les oestrogènes peuvent avoir des effets positifs sur la sécrétion de LH et FSH in vivo. Ces données appartiennent surtout à l'induction d'un pic de sécrétion de LH après administration de benzoate d'oestradiol chez les animaux castrés (BALDWIN et coll., 1974), l'induction d'un pic ovulatoire de LH par l'injection d'oestrogènes dès les premiers jours du cycle oestrien (EVERETT, 1948) et l'inhibition du pic ovulatoire de LH en proestrus par l'administration d'un sérum anti-oestrogène (JEWELWICZ et coll., 1974). Ces données ne permettent toutefois pas de dissocier entre un effet stimulateur des oestrogènes au niveau hypothalamique ou hypophysaire.

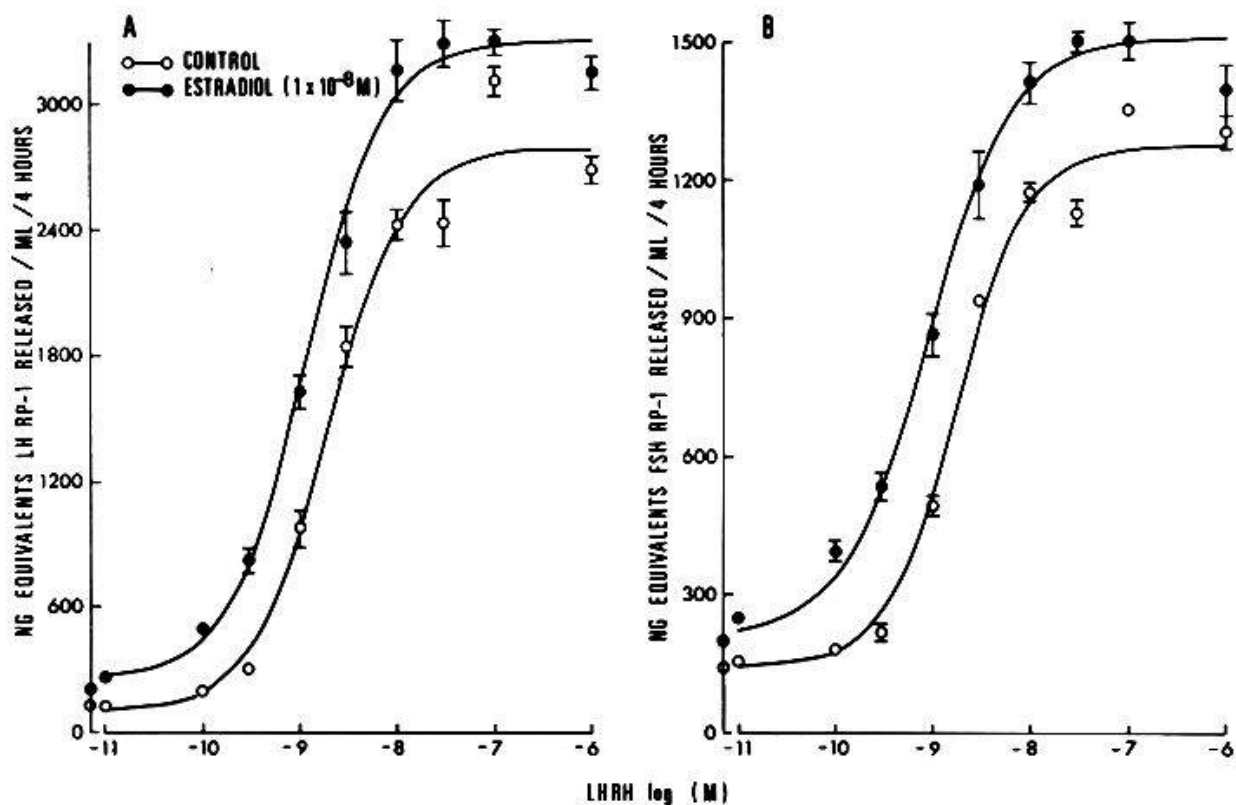


Fig. 1. Effet de concentrations croissantes de LHRH sur la libération de LH (A) et de FSH (B) dans les cellules adénohypophysaires en culture primaire préincubées pendant 40 heures en présence (o--o) ou en l'absence (o--o) de 1×10^{-8} estradiol-17 β . Les cellules hypophysaires ont été prélevées chez des rats mâles adultes. La réponse à la LHRH a été mesurée pendant une incubation de 4 heures après préincubation en présence ou en absence des stéroïdes indiqués. Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne \pm erreur-type d'incubations en triplicata.

Tel qu'illustré sur la Figure 1A, la préincubation des cellules adénohypophysaires de rats mâles en culture pendant 40 heures en présence de 1×10^{-8} M E₂ (17 β -estradiol) a augmenté la sensibilité de la réponse de la LH à la LHRH. La concentration de LHRH requise pour causer une stimulation demi-maximale (ED₅₀) de libération de LH était en fait diminuée par le traitement à l'oestrogène de $2.3 \pm 0.3 \times 10^{-9}$ à $8.6 \pm 0.5 \times 10^{-10}$ M ($p < 0.01$). Il peut aussi être remarqué sur la Figure 1A que la libération de base de LH est augmentée de 30 ± 3 à 50 ± 8 ng de LH-RP-1/ml/4h en présence d'oestradiol ($p < 0.05$).

Il peut être remarqué également sur la Figure 1 B que le traitement à l'oestradiol a augmenté la libération de base de FSH de même que la réponse maximale de l'hormone à la LHRH sans affecter de façon significative le LHRH ED₅₀. L'étude du temps d'action de l'oestradiol sur la sécrétion de LH et FSH nous a montré que l'action des oestrogènes était maximale après 24 heures d'incubation avec 1×10^{-8} M E₂ (DROUIN et coll., 1976b).

Il nous a paru ensuite intéressant de vérifier si l'effet stimulateur de l'oestradiol sur la sécrétion de LH et FSH était secondaire à une augmentation du contenu hypophysaire en gona-

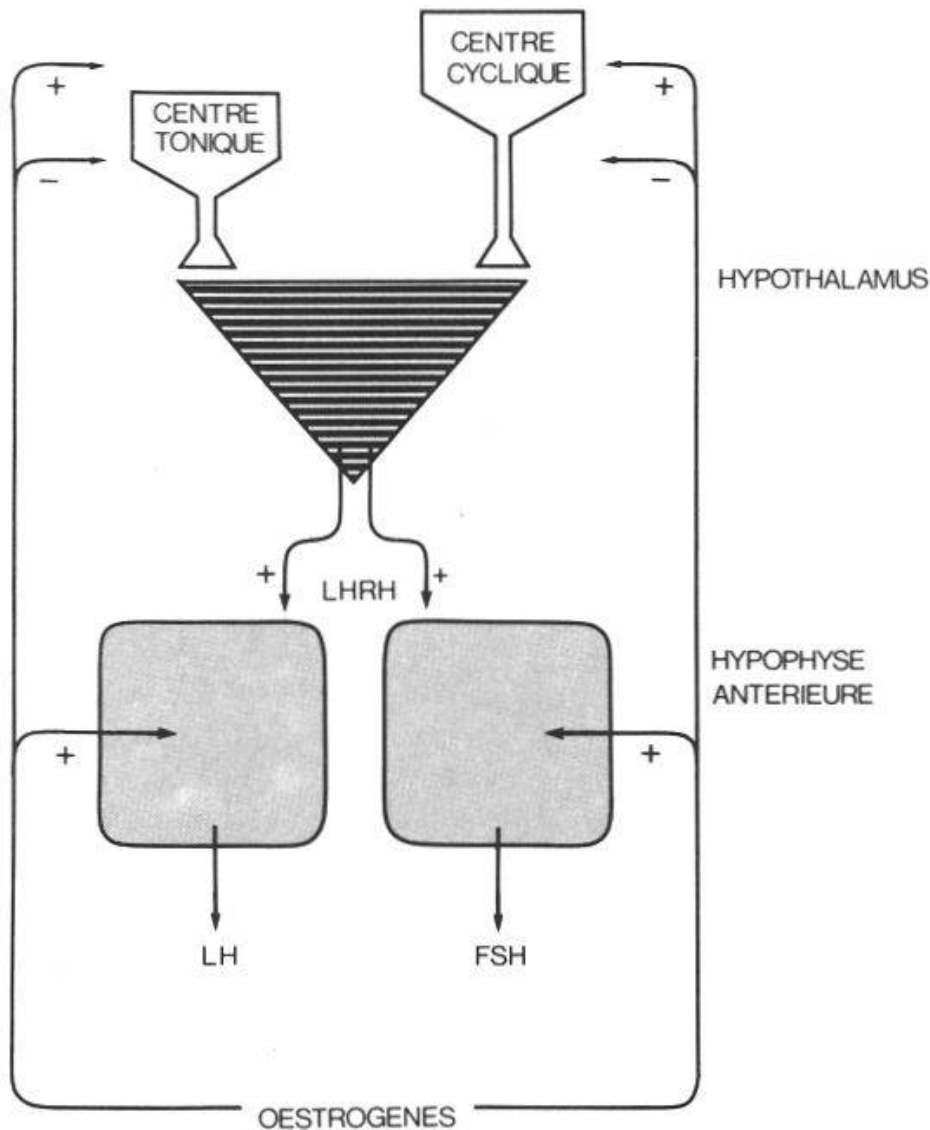


Fig. 2. Représentation schématique de l'action des oestrogènes au niveau adénohypophysaire et du système nerveux central. Les oestrogènes exercent un effet stimulateur sur la sécrétion de LH et FSH par une action directe au niveau de l'adénohypophyse alors que l'effet au niveau du système nerveux central peut être inhibiteur ou stimulateur, dépendant de la dose et du temps d'administration.

dotropines ou à une augmentation de la sensibilité des mécanismes de libération. Après une préincubation de 48 heures en présence de concentrations croissantes d'oestradiol, la somme de l'hormone libérée et du contenu cellulaire en LH et FSH est demeurée tout à fait constante (données non présentées). Ces résultats nous indiquent que l'effet stimulateur de l'oestradiol sur la réponse de LH et FSH à la LHRH est dû à des changements parallèles de sensibilité des mécanismes de libération des gonadotropines et non à des changements du contenu cellulaire en LH et FSH.

Ces données montrent clairement que l'oestradiol peut augmenter la sensibilité des gonadotrophes à la LHRH par une action directe au niveau hypophysaire. Cet effet stimulateur de

L'oestradiol au niveau hypophysaire peut très bien, du moins en partie, être responsable de l'augmentation de la sensibilité de la réponse de LH et de FSH à la LHRH observée lors du proestrus chez le rat (GORDON et REICHLIN, 1974; FERLAND et coll., 1975) et lors de la période préovulatoire chez l'humain (NILLIUS et WIDE, 1972; YEN et coll., 1972).

Les données obtenues jusqu'à maintenant in vitro et in vivo nous permettent de comprendre que les oestrogènes ont un effet stimulateur sur la sécrétion de LH et FSH par une action directe au niveau adénohypophysaire alors que l'effet sur la sécrétion de LHRH au niveau hypothalamique peut être stimulateur ou inhibiteur, dépendant de la dose et du temps d'administration du stéroïde (Figure 2).

b) Effets de la progestérone

Il est bien connu que la progestérone peut exercer un effet stimulateur ou inhibiteur sur la sécrétion de gonadotropines. De fait, lorsqu'injectée à différents temps pendant le cycle oestrien, la progestérone peut avancer ou inhiber l'ovulation (EVERETT, 1948; ZEILMAKER, 1966; MARTIN et coll., 1974). Les effets facilitateurs et inhibiteurs de la progestérone ont aussi été notés sur le niveau plasmatique de LH chez les animaux castrés traités à l'oestradiol (CALIGARIS et coll., 1971; KALRA et coll., 1973). Il nous a donc paru important d'étudier l'effet de la progestérone seule ou associée à l'oestradiol sur la réponse de LH et FSH à la LHRH dans les cellules adénohypophysaires en culture.

La progestérone seule n'a exercé aucun effet sur les paramètres de la réponse de LH à la LHRH (Figure 3A). La progestérone a toutefois eu un effet inhibiteur important sur l'action sensibilisatrice de l'oestradiol sur la réponse de LH à la LHRH, la valeur de LHRH ED_{50} dans les cellules traitées à l'oestradiol et à la progestérone étant augmentée de 1.6 ± 0.2 à $2.7 \pm 0.3 \times 10^{-10}$ M ($p < 0.01$, Figure 3A). Une diminution légère mais non significative du taux de libération de base de LH et de la réponse maximale de l'hormone à la LHRH a aussi été observée lorsque la progestérone était ajoutée à des cellules traitées à l'oestradiol.

Tel qu'illustré sur la Figure 3B, la courbe de réponse de FSH à la LHRH a été influencée de façon très différente par le traitement à la progestérone. En effet, le traitement avec ce stéroïde a augmenté à la fois le taux de sécrétion de base de FSH et la réponse maximale de l'hormone à la LHRH sans affecter la valeur de LHRH ED_{50} . L'addition d'oestradiol a potentialisé de façon importante cet effet de la progestérone sur la courbe de réponse de FSH à la LHRH (Figure 3B). Il est intéressant de mentionner que la progestérone n'a pas affecté la LH totale (libérée + contenu cellulaire) lors d'un traitement à la progestérone en présence ou en absence d'oestradiol. Toutefois, contrairement aux données obtenues pour la LH, le con-

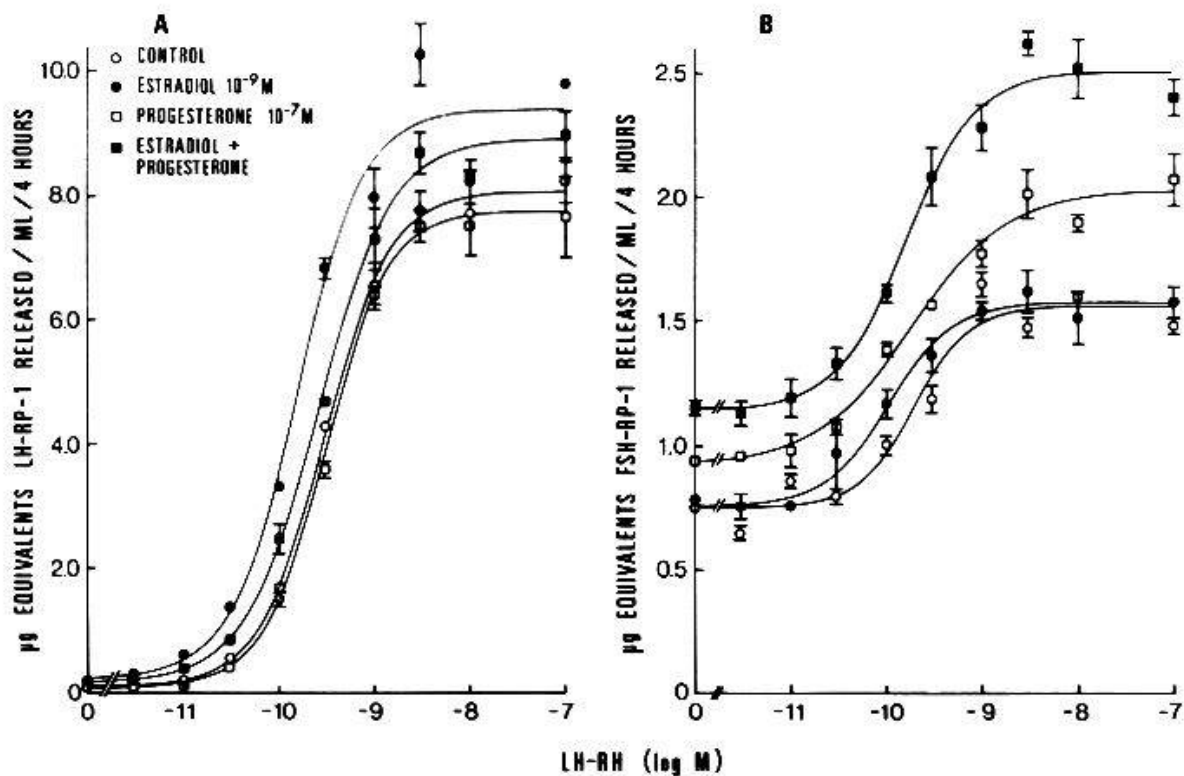


Fig. 3. Effet de doses croissantes de LHRH sur la réponse de LH (A) et de FSH (B) dans des cellules adénohypophysaires de rats femelles préincubées pendant 48 heures en présence d'un milieu contrôlé (o), $1 \times 10^{-9}M$ estradiol-17 β (●), $1 \times 10^{-7}M$ progestérone (P) (□) ou l'association des deux stéroïdes (■).

tenu cellulaire en FSH était augmenté de façon importante en présence de progestérone. Cet effet de la progestérone sur la FSH totale était accru en présence d'oestradiol.

Ces données montrent que la progestérone, quoiqu'inactive lorsque présente seule, peut conduire à une inhibition importante de l'effet sensibilisateur de l'oestradiol sur la libération de LH (Figure 3A). Ces données sont en accord avec les observations *in vivo* d'une inhibition complète par la progestérone d'une augmentation importante de la sensibilité de la réponse de LH à la LHRH chez les animaux castrés et porteurs d'une section de la tige hypophysaire (GREELEY et coll., 1975). Une action inhibitrice de la progestérone au niveau hypophysaire était aussi suggérée par l'observation que le stéroïde administré de 16 à 19 heures avant la LHRH pouvait bloquer l'ovulation résultant d'une infusion intra-hypophysaire de LHRH chez le rat (ARIMURA et SCHALLY, 1970) et le lapin (HILLIARD et coll., 1971).

Comme nos données *in vitro* indiquent uniquement un effet inhibiteur de la progestérone sur la sécrétion de LH par une action directe au niveau adénohypophysaire, l'observation d'un pic de sécrétion de LH après injection du stéroïde chez l'animal castré prétraité aux oestrogènes (KALRA et coll., 1973) suggère que l'effet stimulateur aigu de la progestérone

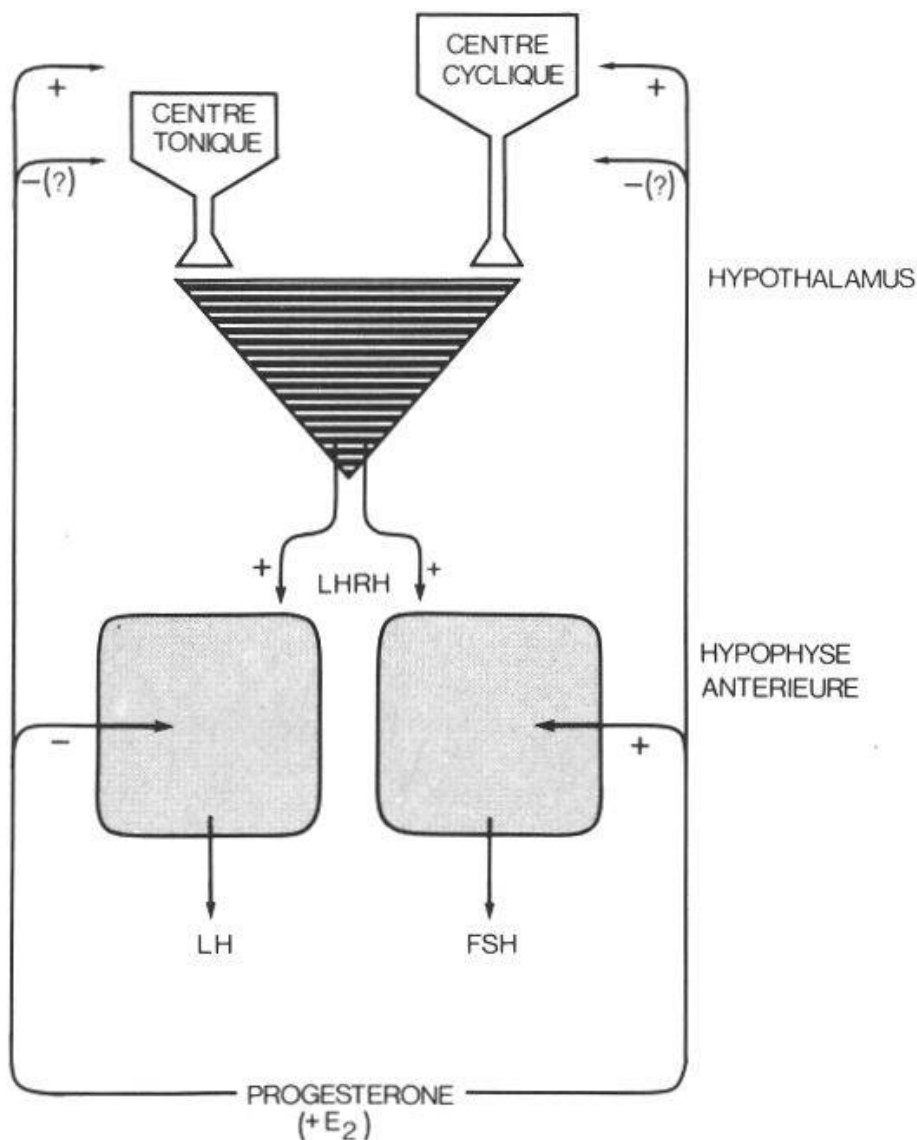


Fig. 4. Représentation schématique de l'action de la progestérone au niveau de l'adénohypophyse et du système nerveux central. En présence d'oestradiol- 17β , la progestérone exerce un effet inhibiteur sur la sécrétion de LH alors que son effet sur la sécrétion de FSH est stimulateur par une action directe au niveau de l'adénohypophyse. L'effet de la progestérone au niveau du système nerveux central peut être stimulateur ou inhibiteur, dépendant de la dose et du temps d'administration du stéroïde.

peut être exercé au niveau du système nerveux central (LEGAN et KARSCH, 1975). Un effet stimulateur de la progestérone ayant son site d'action au niveau hypothalamique est aussi supporté par l'observation que le pic ovulatoire de LH induit par ce stéroïde est toujours retrouvé au cours de l'après-midi et ce, indépendamment du temps d'injection (CALIGARIS et coll., 1971). L'inhibition des niveaux plasmatiques de LH observés 24 heures plus tard peut toutefois être secondaire à l'effet inhibiteur direct de la progestérone au niveau adénohypophysaire.

Nos données indiquant un effet stimulateur de la progestérone sur la libération de FSH in vitro sont en accord avec les données obtenues in vivo montrant un effet stimulateur du stéroïde sur les niveaux de FSH plasmatique chez l'animal castré (CALIGARIS et coll., 1971; KALRA et coll., 1973).

L'ensemble des données obtenues in vitro dans les cellules adénohypophysaires en culture primaire et in vivo chez l'humain et l'animal de laboratoire indiquent que l'effet de la progestérone est inhibiteur sur la sécrétion de LH et stimulateur sur celle de FSH par une action directe au niveau adénohypophysaire alors que l'effet au niveau hypothalamique peut être stimulateur ou inhibiteur, dépendant de la dose et du temps d'administration du stéroïde (Figure 4).

c) Effets des androgènes

Bien qu'il soit connu que les androgènes peuvent inhiber les niveaux de LH et de FSH plasmatiques chez le rat (MAHESH et coll., 1972; BOGDANOVE, 1967) et l'homme (PETERSON et coll., 1973; LEE et coll., 1972), les données concernant le site d'action des androgènes sont encore contradictoires. Les résultats obtenus surtout à partir d'étude d'implantation ont suggéré une action directe des androgènes au niveau hypophysaire (KAMBERI et McCANN, 1969; KINGSLEY et BOGDANOVE, 1973) alors que l'évidence pour un site d'action hypothalamique a aussi été présentée (SMITH et DAVIDSON, 1967).

Tel qu'illustré sur la Figure 5A, la préincubation en présence de concentrations progressives de testostérone a causé une inhibition importante de la libération de LH induite par la LHRH. Toutefois, le contenu hypophysaire en LH après exposition à la LHRH était augmenté de façon proportionnelle dans les groupes où la libération était inhibée, de telle sorte que la somme de la LH libérée et du contenu hypophysaire est demeurée constante en présence de l'androgène. On peut remarquer sur la figure 5B que la préincubation avec la testostérone a eu un effet fort différent sur la FSH. En effet, une augmentation significative du contenu hypophysaire en FSH est observée après incubation avec l'androgène.

Ces données indiquent clairement que les androgènes n'ont pas seulement des effets spécifiques mais aussi opposés au niveau hypophysaire sur la sécrétion de LH et de FSH. En effet, après incubation des cellules hypophysaires avec les androgènes, on observe une inhibition importante de la réponse de la LH à la LHRH alors que l'effet sur la FSH est stimulateur. Ces données peuvent offrir une explication aux observations obtenues chez le rat (SWERDLOFF et coll., 1972) et l'homme (SWERDLOFF et ODELL, 1968) d'une plus grande sensibilité de la LH que de la FSH à l'action inhibitrice des androgènes in vivo.

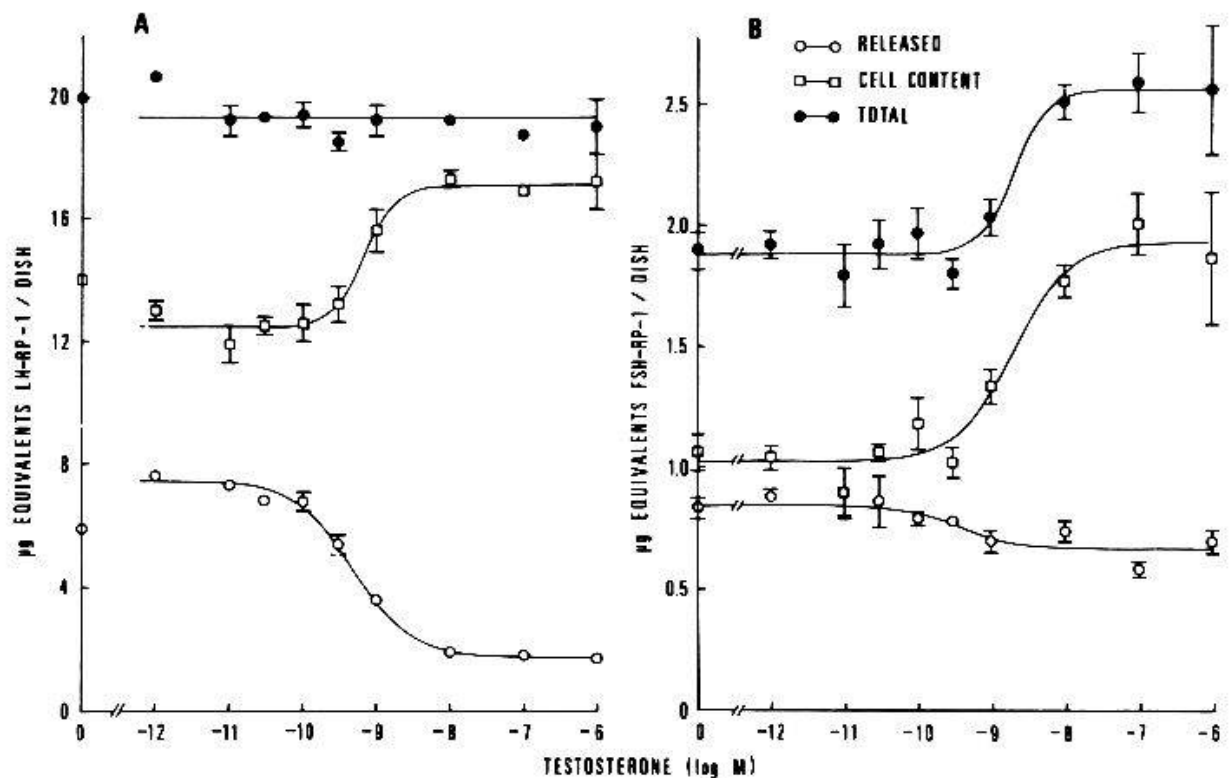


Fig. 5. Effet de doses croissantes de testostérone sur la réponse de LH (A) et de FSH (B) à 1×10^{-10} M LHRH (o--o) sur le contenu cellulaire à la fin de l'incubation (□--□) et sur la somme totale des hormones (sécrétion + contenu cellulaire (●--●)). Les cellules ont été pré-incubées pendant 40 heures en présence des concentrations indiquées de testostérone avant une incubation de 5 heures avec 1×10^{-10} M LHRH. Des résultats semblables ont été obtenus avec la 5 α -dihydrotestostérone (DROUIN et coll., 1976a).

III. Contrôle de la sécrétion de TSH au niveau hypophysaire

Plusieurs données de la littérature nous indiquaient clairement un rôle des oestrogènes dans le contrôle de la sécrétion de TSH. Chez l'homme, la réponse de la TSH à la TRH est plus élevée chez la femme que chez l'homme (SNYDER et UTIGER, 1972). De plus, chez la femme, cette réponse est plus élevée pendant la phase folliculaire que lutéale (SANCHEZ-FRANCO et coll., 1973). L'administration d'oestrogènes chez l'homme a également causé une augmentation de la réponse de la TSH à la TRH (FAGLIA et coll., 1973). Toutefois, chez l'humain, tout comme chez le rat, l'absence d'effet (GUAL et coll., 1972) ou même un effet inhibiteur (GROSS et coll., 1971) des oestrogènes ont été observés.

Ces données nous ont incités à étudier plus en détail l'effet des oestrogènes sur la sécrétion de base de TSH ainsi que sur la réponse de l'hormone à la TRH. Afin de dissocier un site d'action hypothalamique et hypophysaire, ces études ont été réalisées *in vitro* en utilisant des cellules adénohypophysaires en culture.

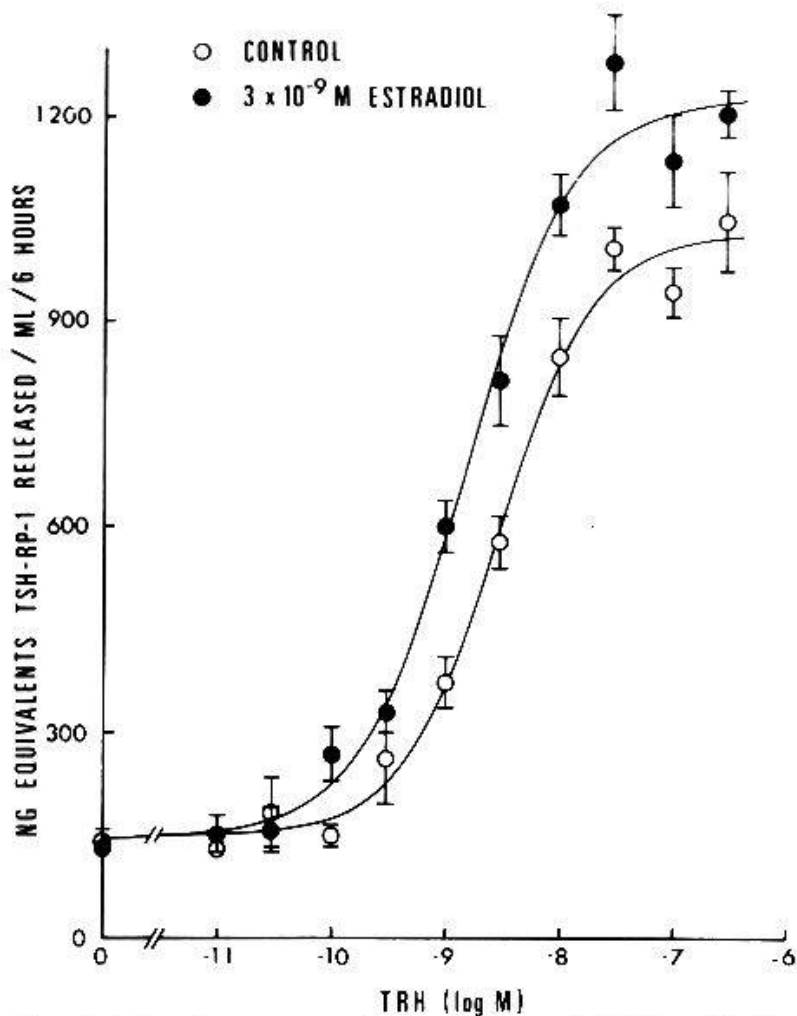


Fig. 6. Effet de concentrations croissantes de TRH sur la libération de TSH dans les cellules adénohypophysaires préincubées pendant 48 heures en présence (●) ou absence (○) d'oestradiol-17 β (3×10^{-9} M).

Tel qu'illustré sur la Figure 6, la préincubation des cellules adénohypophysaires avec l'oestradiol-17 β (3×10^{-9} M) augmente la réponse de la TSH à des concentrations progressives de TRH. De fait, en présence d'oestradiol, les concentrations de TRH causant une stimulation demi-maximale (ED_{50}) de la libération de TSH est réduite de 2.9 ± 0.5 à $1.5 \pm 0.3 \times 10^{-9}$ M ($p < 0.05$). Les oestrogènes n'affectent cependant pas la libération spontanée de TSH alors que la réponse maximale à la TRH n'est que légèrement augmentée. L'effet maximal des oestrogènes sur la réponse de TSH à la TRH était obtenu après 20 heures d'incubation et un effet demi-maximal a été observé à une concentration d'oestradiol-17 β de $2.5 \pm 0.5 \times 10^{-11}$ M. Dans la même série d'expériences, nous avons observé que la triiodothyronine (1×10^{-8} M) exerce un effet inhibiteur maximal entre 2 et 3 heures après le début de l'incubation, cet effet inhibiteur de l'hormone thyroïdienne étant en partie réversible par l'oestradiol (DROUIN et LABRIE, 1977). Ces données obtenues *in vitro* avec des cellules adénohypophysaires

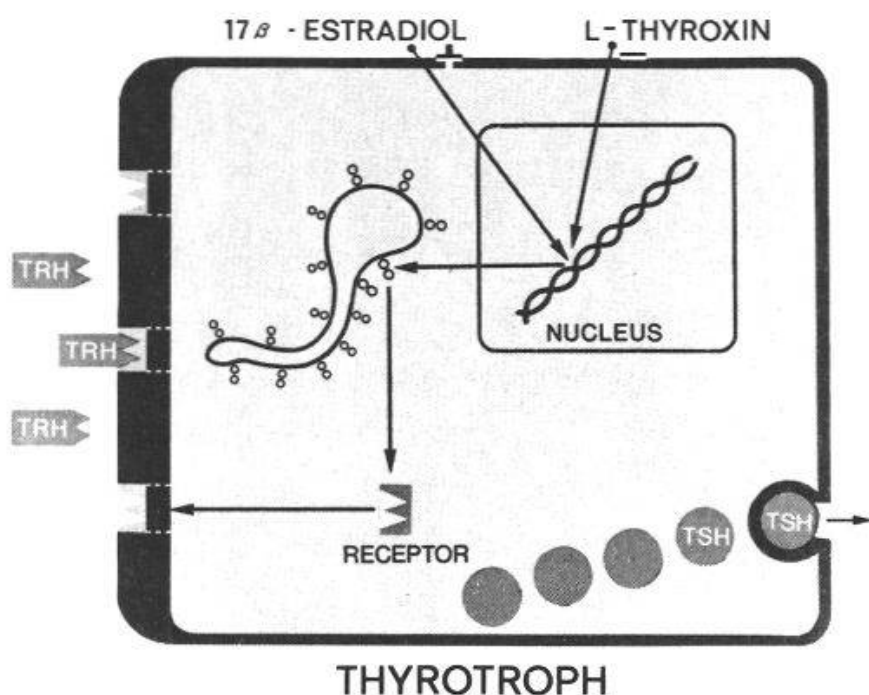


Fig. 7. Représentation schématique du contrôle du niveau des récepteurs pour la TRH dans l'adénohypophyse. Le niveau de récepteurs pour la TRH est la résultante de l'effet stimulateur de l'œstradiol-17 β et de l'effet inhibiteur des hormones thyroïdiennes.

en culture nous indiquent donc que les oestrogènes et l'hormone thyroïdienne exercent leurs effets stimulateur et inhibiteur respectifs au niveau adénohypophysaire et ce à des concentrations physiologiques.

Un nombre croissant d'observations nous indiquent que la concentration des récepteurs pour certaines hormones peptidiques et stéroïdiennes n'est pas statique mais peut être influencée par le niveau circulant de plusieurs hormones. Il nous a donc semblé possible que des variations de la concentration des récepteurs pour la TRH dans les cellules thyrotrophes puissent être responsables des changements de réponse à la neurohormone observés sous l'influence des oestrogènes et de l'hormone thyroïdienne. L'observation d'un effet stimulateur des oestrogènes sur le niveau des récepteurs de la prolactine dans le foie (POSNER et coll., 1974) et de la progestérone dans l'utérus (TOFT et O'MALLEY, 1972) étaient en faveur d'une telle possibilité.

Tel que schématisé sur la Figure 7, nous avons de fait observé un effet antagoniste des oestrogènes et des hormones thyroïdiennes sur le niveau des récepteurs de la TRH dans l'adénohypophyse. Un effet maximal des oestrogènes sur la liaison de la TRH est observé entre 2 et 4 jours après le début du traitement avec atteinte d'un plateau vers 7 jours (DE LEAN et coll., 1977). Cette augmentation de la liaison de la TRH après traitement aux oestrogènes n'est pas due à une augmentation de l'affinité du récepteur pour la neurohormone mais est

plutôt secondaire à une augmentation du nombre de sites. Ainsi, après 9 jours de traitement avec le benzoate d'oestradiol, le nombre de sites était augmenté de 120 ± 4 à 315 ± 9 fmoles/g de protéines alors que la constante de dissociation était demeurée inchangée (3.6 ± 0.4 vs $4.1 \pm 0.4 \times 10^{-10}$ M (DE LEAN et coll., 1977). Par contre, l'injection d'une dose unique de thyroxine a causé une diminution progressive de la liaison de la TRH. L'effet inhibiteur de l'hormone thyroïdienne sur les sites récepteurs de la TRH est également indiqué par l'augmentation importante du nombre de sites après thyroïdectomie ou traitement au propylthiouracil, cette augmentation étant réversible par traitement à l'hormone thyroïdienne. Ces données démontrent que la concentration des récepteurs hypophysaires pour la TRH peut être modifiée par l'effet stimulateur des oestrogènes et l'action inhibitrice de l'hormone thyroïdienne. De plus, ces changements des niveaux des récepteurs pour la TRH sont accompagnés de modifications parallèles de la réponse de la TSH et aussi de la prolactine à la neurohormone. Une telle corrélation suggère fortement que la concentration des récepteurs pour la TRH représente une étape limitante de l'action de la neurohormone et un site important de modulation de l'activité des cellules sécrétant la TSH et la prolactine.

IV. Contrôle de la sécrétion de prolactine au niveau hypophysaire

Des données de plus en plus convaincantes suggèrent que la dopamine peut être la principale ou même possiblement la seule substance inhibitrice d'origine hypothalamique impliquée dans le contrôle de la sécrétion de prolactine. De fait, l'activité inhibitrice de la sécrétion de prolactine contenue dans les extraits hypothalamiques purifiés a semblé être imputable à leur contenu en catécholamines (TAKAHARA et coll., 1974; SHAAR et CLEMENS, 1974). Bien qu'il soit bien connu que les oestrogènes sont de puissants stimulateurs de la sécrétion de prolactine chez l'homme (FRANTZ et coll., 1972; YEN et coll., 1974), et le rat (CHEN et MEITES, 1970; AJIKA et coll., 1970), le site d'action des oestrogènes demeure en grande partie inconnu. Il nous a semblé important d'étudier en détail les propriétés du récepteur dopaminergique dans l'adénohypophyse, ainsi que la spécificité d'action de divers agents dopaminergiques agonistes et antagonistes sur la sécrétion de prolactine et l'interaction de l'action de la dopamine avec les oestrogènes.

a) Spécificité du récepteur dopaminergique adénohypophysaire

Tel qu'illustré sur la Figure 8, la liaison de la dihydroergocryptine tritiée aux membranes adénohypophysaires bovines montre une spécificité typique d'un processus dopaminergique. En effet, les différents agonistes compétitionnent avec la liaison de la dihydroergocryptine tritiée dans l'ordre d'affinité suivante: apomorphine > dopamine > epinephrine > norepine-

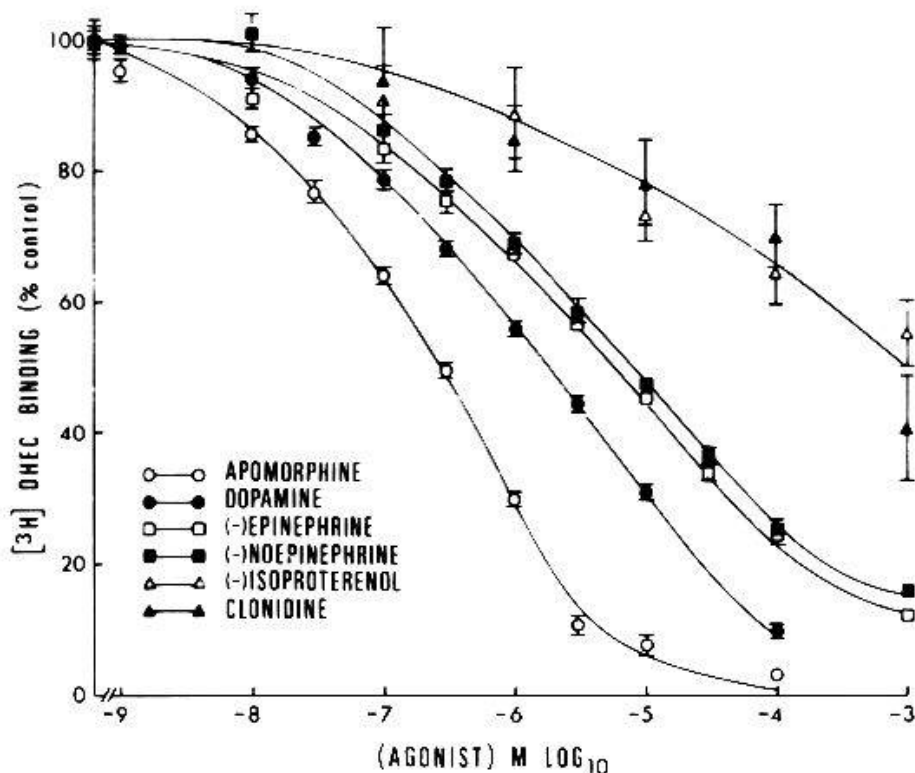


Fig. 8. Efficacité relative de différents agonistes dopaminergiques pour déplacer le DHEC tritié de membranes adénohypophysaires de boeuf. La liaison de DHEC tritié (8.2 nM) a été mesurée après incubation à 25°C pour 60 min (CARON et coll., in press).

phrine >> isoprotérénol = clonidine. De plus, la liaison de la dihydroergocryptine a montré une stéréosélectivité envers différents neuroleptiques et leurs isomères. Ainsi, le (+)butaclamol qui possède une haute activité pharmacologique était plus de 10'000 fois plus efficace que son isomère inactif pour compétitionner aux sites récepteurs (CARON et coll., 1977).

b) Spécificité du contrôle dopaminergique de la sécrétion de prolactine

La figure 9 illustre l'effet inhibiteur de concentrations croissantes de différentes catécholamines et de leurs analogues sur la libération de prolactine dans les cellules adénohypophysaires en culture. Tel que mesuré par la concentration causant une inhibition de 50 % de la libération de prolactine, les produits ont montré l'ordre suivant de puissance: dopamine (105 nM) > épinéphrine (420 nM) ≥ norépinéphrine (540 nM) alors que les agonistes α- et β-adrénergiques phényléphrine et isoprotérénol étaient sans effet jusqu'à une concentration de 10 μM. Apomorphine, le prototype des agonistes dopaminergiques (ANDEN et coll., 1967) était environ 10 fois plus puissant que la dopamine comme inhibiteur de la sécrétion de prolactine. L'inhibition de la sécrétion de prolactine par les catécholamines a montré la stéréosélectivité attendue alors que la (-) épinéphrine et la (-) norépinéphrine ont inhibé la libération de prolactine avec une puissance environ 8 fois plus grande que des (+)énantiomères correspondants.

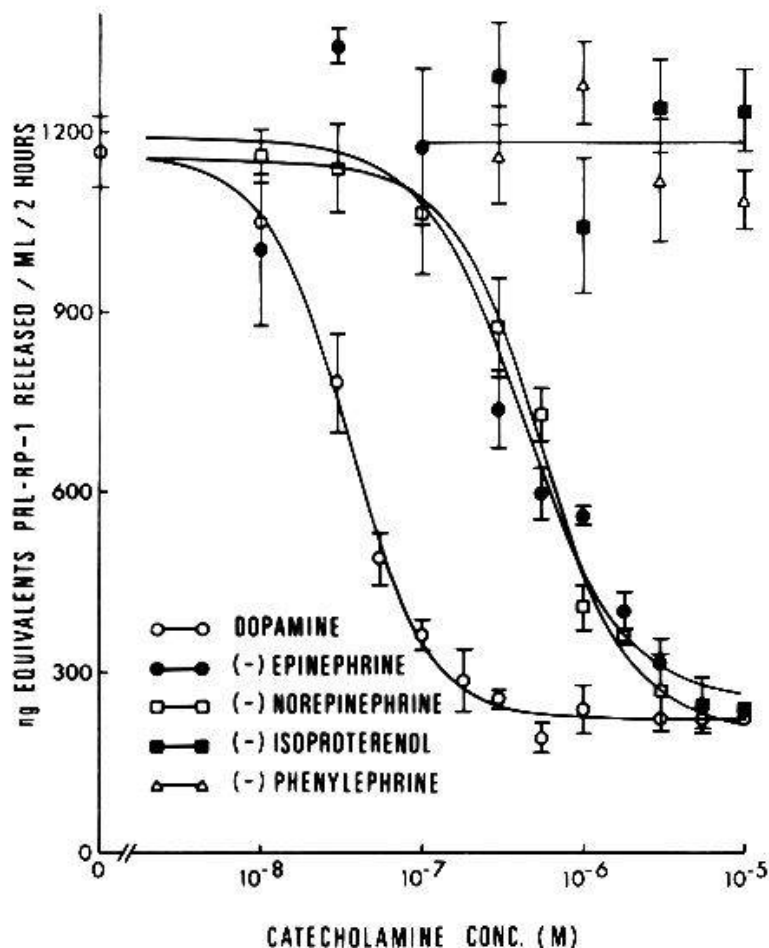


Fig. 9. Effet de doses croissantes de différentes catécholamines et analogues sur la sécrétion de prolactine par des cellules hypophysaires en culture primaire. Quatre jours après la mise en culture, les cellules ont été incubées pendant 2 heures en présence de différentes concentrations des produits indiqués.

Dans le but d'étudier plus en détail la spécificité du contrôle dopaminergique de la sécrétion de prolactine, nous avons profité de la disponibilité de cet essai précis pour examiner la capacité de différents agents antagonistes dopaminergiques et de leurs énantiomères pour renverser l'inhibition de la libération de prolactine induite par la dopamine ou ses agonistes. En accord avec leurs activités pharmacologiques respectives, le (+)butaclamol s'est montré beaucoup plus actif que le (-)butaclamol alors que l' α -flupenthixol étant environ 100 fois plus actif que le β -flupenthixol (Figure 10).

Les présentes données montrant que les caractéristiques de liaison aux récepteurs dopaminergiques dans l'adénohypophyse sont similaires à l'action de ces mêmes produits comme modulateurs de la sécrétion de prolactine supportent le rôle de la dopamine comme modulateur physiologique de la sécrétion de prolactine. De plus, ces données indiquent que l'adénohypophyse, en plus de son intérêt intrinsèque, devrait s'avérer un modèle utile pour l'étude des mécanismes d'action dopaminergique. En effet, des changements de la liaison aux récepteurs

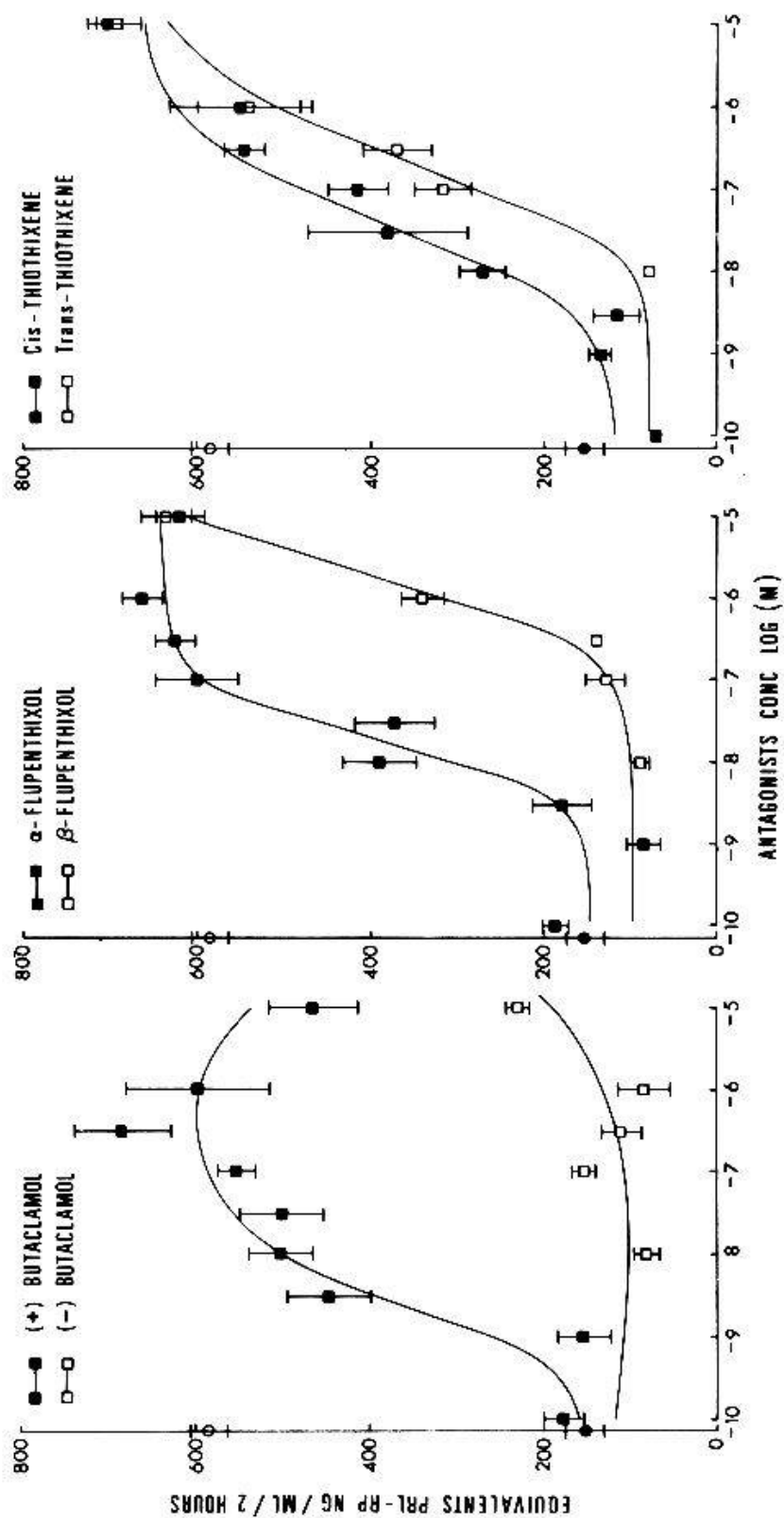


Fig. 10. Efficacité de différents antagonistes dopaminergiques et de leurs énantiomères pour renverser l'inhibition de sécrétion induite par 3 nM dihydroergocoline (DHE) dans les cellules hypophysaires en culture primaire; α , sécrétion de base de prolactine; β , sécrétion de prolactine en présence de 3 nM dihydroergocoline. Les concentrations croissantes des substances indiquées ont été additionnées à 3 nM dihydroergocoline pendant une période d'incubation de 2 heures.

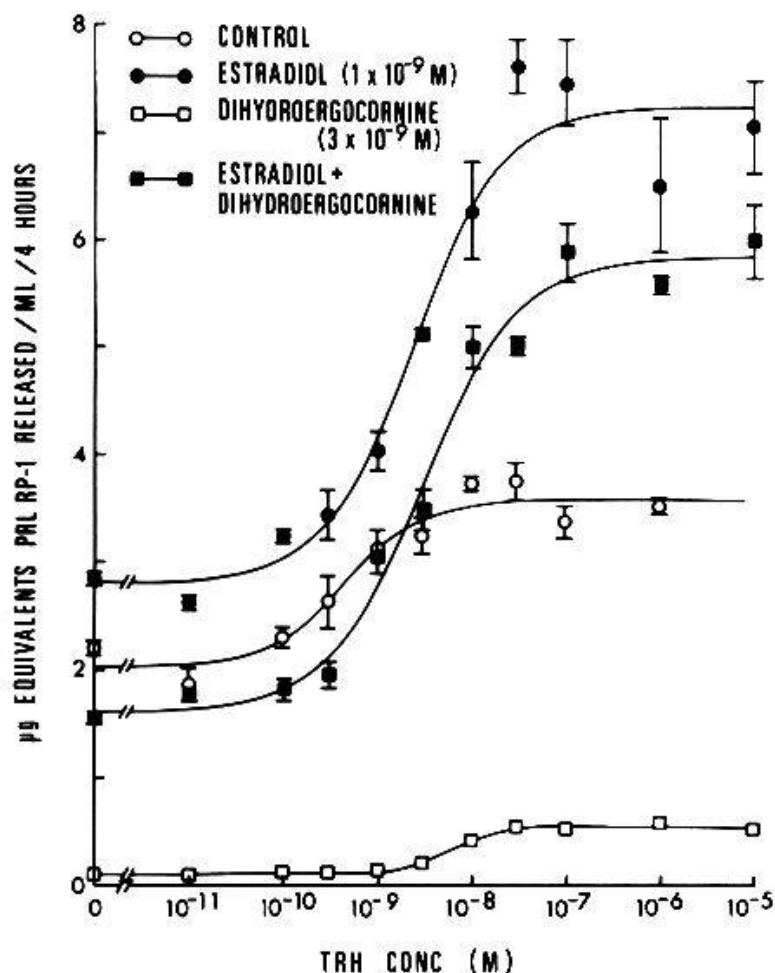


Fig. 11. Effet de 1×10^{-9} M estradiol-17 β (●) 3×10^{-9} M dihydroergocornine (□—□) ou la combinaison d'oestradiol et de dihydroergocornine (■—■) sur la réponse de la prolactine à des concentrations croissantes de TRH dans des cellules adénohypophysaires de rats femelles en culture primaire. Les cellules ont été préincubées pendant 120 heures en présence ou en absence d'oestradiol avant une incubation de 4 heures en présence ou en absence de TRH.

dopaminergiques peuvent être étudiés en parallèle avec les modifications de l'effet d'agents dopaminergiques sur la sécrétion de prolactine. Un tel modèle d'action dopaminergique n'était pas disponible antérieurement.

c) Effet antidopaminergique de l'estradiol au niveau hypophysaire

Tel qu'illustré sur la Figure 11, une préincubation en présence de 1×10^{-9} M estradiol-17 β pendant 120 heures a causé une augmentation légère de la sécrétion de base de la prolactine alors que la réponse maximale de l'hormone à la TRH était augmentée de 2 à 3 fois. L'observation la plus intéressante est cependant que la préincubation avec l'oestrogène conduit à un renversement presque total de l'effet inhibiteur de la dihydroergocornine sur la sécrétion de prolactine en présence et en absence de TRH. Des résultats similaires ont été obtenus lorsque les cellules adénohypophysaires étaient préincubées avec l'oestrogène pendant 50 heures.

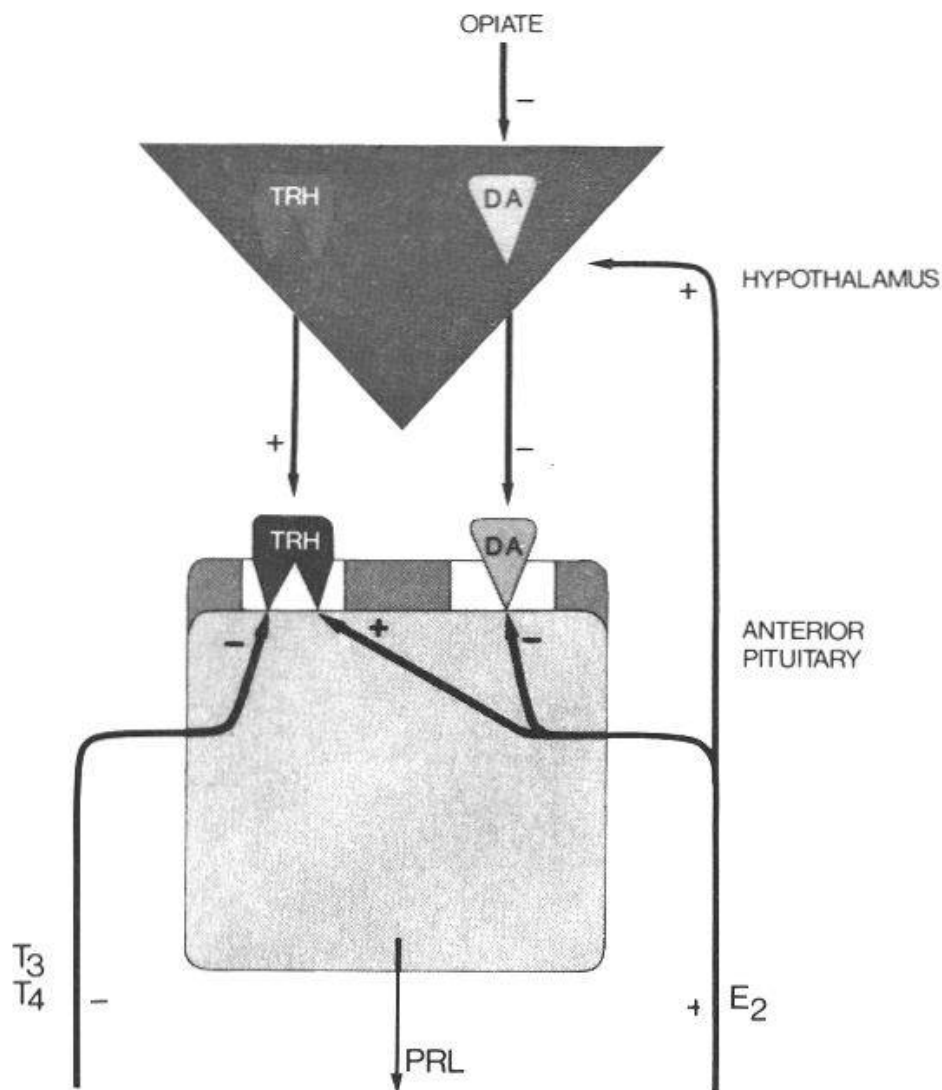


Fig. 12. Représentation schématique du contrôle de la sécrétion de prolactine. Le taux de sécrétion de cette hormone est contrôlé au niveau hypophysaire par l'influence inhibitrice de la dopamine et des hormones thyroïdiennes et par un effet stimulateur de la TRH et des œstrogènes. La dopamine et les œstrogènes semblent être les facteurs prédominants impliqués dans ce contrôle. Les œstrogènes peuvent aussi exercer un effet stimulateur au niveau hypothalamique.

Nos observations récentes d'une corrélation étroite entre la réponse de la prolactine à la TRH et la concentration des sites récepteurs pour la TRH (DE LEAN et coll., 1977) peuvent probablement expliquer en partie les résultats présentés. Toutefois, le renversement presque complet de l'effet inhibiteur de la dopamine par l'œstradiol indique clairement une interaction importante entre l'œstradiol et l'action du récepteur dopaminergique au niveau adénohypophysaire (Figure 12). Comme les récepteurs dopaminergiques sont impliqués non seulement dans le contrôle de la sécrétion de prolactine mais jouent un rôle dans le comportement (GALDWIN, 1976) et dans certaines maladies (SNYDER, 1972), les présentes données indiquent que le contrôle de la sécrétion de prolactine au niveau adénohypophysaire en plus de

son intérêt intrinsèque, pourrait possiblement servir de modèle pour des études de l'interaction entre les oestrogènes et l'action des récepteurs dopaminergiques dans d'autres systèmes moins accessibles du système nerveux central.

- Ajika, K., Krulich, L., Fawcett, C.P. and McCann, S.M. (1972): *Neuroendocrinology* 9, 304-315.
- Anden, N.E., Rubenson, A., Fuxe, K. and Hökfelt, T. (1967): *J. Pharmacol.* 19, 527-629.
- Arimura, A. and Schally, A.V. (1970): *Endocrinology* 87, 653-657.
- Baldwin, D., Baldwin, D.M., Ramirez, V.D. and Sawyer, C.H. (1974): *Fed. Proc.* 33, 212.
- Belanger, A., Labrie, F., Borgeat, P., Savary, M., Côté, J., Drouin, J., Schally, A.V., Coy, D.H., Coy, E.J., Immer, H., Sestanji, K., Nelson, V. and Gotz, M. (1974): *J. Mol. Cell. Endocrinol.* 1, 329-339.
- Bogdavone, E.M. (1967): *Anat. Rec.* 157, 117.
- Bøler, J., Enzman, F., Folkers, K., Bowers, C.Y. and Schally, A.V. (1969): *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 377, 705.
- Brazeau, P., Vale, W., Burgus, R., Ling, N., Butcher, M., Rivier, J. and Guillemin, R. (1973): *Science* 179, 77.
- Burgus, R., Dunn, T.F., Desiderio, D. and Guillemin, R. (1969): *C.R. Acad. Sci. (Paris)* 269, 1870.
- Burgus, R., Butcher, M., Ling, N., Monahan, M., Rivier, J., Fellows, R., Amoss, M., Blackwell, R., Vale, W. and Guillemin, R. (1971): *C.R. Acad. Sci. (Paris)* 273, 1611.
- Caligaris, L., Astrada, J.J. and Taleisnik, S. (1971): *Endocrinology* 89, 331-337.
- Caron, M.G., Beaulieu, M., Raymond, V., Drouin, J., Gagné, B., Lefkowitz, R.J. and Labrie, F.: *J. Biol. Chem.*, in press.
- Chen, C.L. and Meites, J. (1970): *Endocrinology* 86, 503-505.
- Drouin, J. and Labrie, F. (1976): *Endocrinology* 98, 1444-1451.
- Drouin, J., De Léan, A., Rainville, D., Lachance, R. and Labrie, F. (1976a): *Endocrinology* 98, 514-521.
- Drouin, J., Lagacé, L. and Labrie, F. (1976b): *Endocrinology* 99, 1477-1481.
- De Léan, A., Garon, M., Kelly, P.A. and Labrie, F. (1977): *Endocrinology* 100, 23.
- Everett, J.W. (1948): *Endocrinology* 43, 389-405.
- Faglia, B., Beck-Peccoz, P., Travaglini, P., Ferrari, C., Ambrosi, B. and Spada, A. (1973): *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 37, 338-340.
- Ferland, L., Borgeat, P., Labrie, F., Bernard, J., De Léan, A. and Raynaud, J.P. (1975): *J. Mol. Cell. Endocrinol.* 2, 107-115.
- Frantz, A.G., Kleinberg, D.L. and Noel, G.L. (1972): *Rec. Progr. Horm.* 28, 527-590.
- Galdwin, J.M. in "Hormones, Behavior and Psychopathology" (1976): (E.J. Sachar, ed.), Raven Press, New York, pp. 95-104.
- Gordon, J.H. and Reichlin, S. (1974): *Endocrinology* 94, 974-978.
- Greeley, G.H. Jr., Allen, M.B. Jr. and Mahesh, V.B. (1975): *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 147, 855-862.
- Gross, H.A., Appleman, M.D. Jr., and Nicoloff, J.T. (1971): *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 33, 242-248.
- Gual, C., Wilber, J.F., Tello, C. and Rios, E. (1972): *Rev. Invest. Clin.* 24, 35-55.
- Hilliard, J., Schally, A.V. and Sawyer, C.H. (1971): *Endocrinology* 88, 730-736.
- Jewelewicz, R., Ferin, M., VandeWiele, R.L., Dyrenfurth, I. and Warren, M. (1974): *Fertil. Steril.* 25, 290-291.
- Kalra, P.S., Fawcett, C.P., Krulich, L. and McCann, S.M. (1973): *Endocrinology* 92, 1256-1268.

- Kamberi, I.A. and McCann, S.M. (1969): *Fed. Proc.* 28, 382.
- Kingsley, T.R. and Bogdanove, E.M. (1973): *Endocrinology* 93, 1398.
- Labrie, F., Pelletier, G., Lemay, A., Borgeat, P., Barden, N., Dupont, A., Savary, M., Côté, J. and Boucher, R. (1973): in "Control of protein synthesis in anterior pituitary gland" (E. Diczfalusy, ed.), Genève, pp. 301-340.
- Labrie, F., Savary, M., Coy, D.H., Coy, E.J. and Schally, A.V. (1976): *Endocrinology* 98, 289-294.
- Lee, P.A., Jaffe, R.B., Midgley, A.R. Jr., Kohen, F. and Niswender, G.D. (1972): *J. Clin. Endocrinol.*
- Legan, S.J., Gay, V.L. and Midgley, A.R. Jr. (1973): *Endocrinology* 93, 781-785.
- Legan, S.J. and Karsch, F.J. (1975): *Endocrinology* 96, 571-575.
- Mahesh, V., Muldoon, T.G., Eldridge, J.C. et Korach, K.A. (1972): Dans "Gonadotropins" (B.B. Saxena, C.G. Gelling, and H.M. Gandy, eds), Wiley & Sons, pp. 730-748.
- Martin, J.E., Tyrey, L., Everett, J.W., et Fellows, R.E. (1974): *Endocrinology* 95, 1664-1673.
- Matsuo, H., Baba, Y., Nair, R.M.G., Arimura, A. et Schally, A.V. (1971): *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 43, 1334.
- Peterson, N.T. Jr., Midgley, A.R. Jr. et Jaffe, R.G. (1968): *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 28, 1473.
- Posner, B.I., Kelly, P.A. et Friesen, H.G. (1971): *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2407-2410.
- Nillius, S.J. et Wide, L. (1972): *J. Obstet. Gynecol. Brit. Common.* 78, 822-827.
- Sanchez-Franco, F., Garcia, M.D., Cacicedo, L., Martin-Zurro, A. et Escobar del Rey, F. (1973): *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 37, 736-740.
- Schally, A.V., Dupont, A., Arimura, A., Redding, T.W. et Linthicum, G.L. (1975): *Fed. Proc.* 34, 584.
- Shaar, C.J. et Clemens, J.A. (1974): *Endocrinology* 95, 1202-1212.
- Smith, E.R. et Davidson, J.M. (1967): *Am. J. Physiol.* 212, 1385.
- Snyder, S.H. (1972): *Arch. Gen. Psychiatry* 27, 169.
- Snyder, P.J. et Utiger, R.D. (1972): *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 34, 380-385.
- Swerdloff, R.S. et Odell, W.D. (1968): *Lancet* 2, 683.
- Swerdloff, R.S., Walsh, P.C. et Odell, W.D. (1972): *Steroids* 20, 13.
- Takahara, J., Arimura, A. et Schally, A.V. (1974): *Endocrinology* 95, 462.
- Toft, D.O. et O'Malley, B.W. (1972): *Endocrinology* 90, 1041-1045.
- Yen, S.S.C., Vandenberg, G., Rebar, R. et Ehara, Y. (1972): *J. Clin. Invest.* 35, 931-934.
- Zeilmaker, G.H. (1966): *Acta Endocrinol.* 51, 461-568.

Adresse pour la correspondance: Dr F. Labrie, Groupe du Conseil de Recherches en Endocrinologie Moléculaire, Le Centre Hospitalier de l'Université Laval, 2705, boul. Laurier, Québec, G1V 4G2, Canada.