

# ROLE DE LA GLANDE PINEALE DANS LA REGULATION DE L'AXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSO-TESTICULAIRE

Maurizio NORDIO, Domenico CONTE,  
Francesco ROMANELLI et Aldo ISIDORI

Département d'Andrologie, Université de Rome "La Sapienza" 00161 ROME, ITALIE

**THE ROLE OF THE PINEAL GLAND IN THE REGULATION OF THE HYPOTHALAMO-PITUITARY-TESTICULAR AXIS.** The role of the pineal gland and of its main hormone, melatonin, has not yet been clearly defined. The best known activity of the gland is antigonadal, at least in the experimental animals. In fact, the administration of melatonin or the modification of the light/darkness ratio, that is considered the most important regulatory mechanism of the melatonin-synthetic activity, leads to a gonadal regression by which all the morphological and hormonal parameters are modified. Such a mechanism is not operating in humans. However, data exist indicating a role for the pineal in this species. Our experimental data and those of the literature indicate that the action of melatonin seems to be principally at the hypothalamic level, even though a direct action at the pituitary and gonadal levels cannot be excluded. **Key words :** Pineal gland, melatonin, male reproduction, infertility. **Andrologie, 1991, 1 : 51-52.**

La glande pinéale (épiphyse) est considérée comme une structure endocrine recevant de l'extérieur des signaux neuronaux. Son activité reste mal comprise à de nombreux égards. Ce n'est qu'assez récemment qu'on a découvert sa capacité à produire et libérer dans le sang une hormone, la mélatonine, affectée d'un rythme de sécrétion circadien avec des concentrations maximales durant la nuit (23). Les informations lumineuses partant de la rétine gagnent l'épiphyse par un réseau neuronal complexe qui contrôle l'activité de cette structure par l'intermédiaire de l'activation de récepteurs alpha et bêta-adrénergique situés à la surface des cellules pinéales (26). On a pu démontrer que la stimulation du récepteur bêta active l'enzyme adényl-cyclase, et la formation d'AMP cyclique, tandis que le récepteur alpha accélère le "turnover" des phospholipides de la membrane cellulaire, active la phospholipase C avec production de composés comme le diacylglycérol et le 1, 4, 5-inositol-phosphate en présence d'ions calcium. Ces composés sont à l'origine de la formation de l'acide arachidonique qui est le précurseur des eicosanoïdes (prostaglandine, leucotriènes et époxydes, les derniers en date). Ces substances sont très importantes pour la médiation et la modulation du signal hormonal dans plusieurs secteurs endocriniens (4, 5, 7, 28). A cet égard, nos résultats récents ont démontré

que, chez l'animal, la somministrazione des phospholipides de la membrane cellulaire est capable de déterminer une stimulation de la synthèse de la mélatonine, indiquant l'importance de la voie qui dépend du récepteur alpha dans la régulation de l'activité sécrétoire de la glande pinéale (Fig. 1) (17, 22). En outre, récemment nos expérimentations ont indiqué que le récepteur pour l'adénosine n'était pas impliqué dans cette activité de contrôle (20).

Comme nous l'avons déjà souligné, le rôle de la glande pinéale n'est pas encore totalement élucidé. Chez l'animal son activité la plus importante, ou tout au moins celle que nous connaissons depuis le plus longtemps, est du type antigonadique (25). En effet, en manipulant le rythme lumière/obscurité (moins de 12 heures de lumière sur 24), ou en injectant de la mélatonine à un animal qui y est sensible à la période la plus adéquate de l'après-midi, on obtient une régression progressive de la gonade, avec réduction du poids et du volume du testicule et des glandes accessoires jusqu'à une inhibition de toute fonction reproductive pendant une période variant de 6 à 10 semaines (8). Du point de vue hormonal, les manifestations les plus évidentes chez l'animal sont la réduction des concentrations plasmatiques en gonadotrophines, prolactine, et stéroïdes gonadiques (18, 21).

Bien qu'on accepte généralement l'hypothèse que la mélatonine agit principalement au niveau hypothalamique en réduisant l'activité du générateur d'impulsions qui contrôle la fréquence et l'amplitude de la libération pulsatile de la neurohormone libérant les gonadotrophines (LHRH) (9, 10, 24), les auteurs ne sont pas d'accord sur le fait que ce mécanisme résume à lui seul toute l'activité de l'hormone pinéale. Plusieurs ont proposé l'hypothèse d'une action directe de la mélatonine soit au niveau hypophysaire, soit à celui de la gonade masculine, et nous avons nous-mêmes étudié ces effets tant *in vitro* que *in vivo* (14, 15, 27, 30). Plus particulièrement, des résultats expérimentaux récents indiquent que l'hypophyse est une des cibles principales de l'action de la mélatonine, puisque cette hormone est capable d'interagir directement avec les cellules gonadotropes pour bloquer leur réponse à la LHRH (16). D'autres auteurs ont démontré que chez l'animal, parallèlement à la réduction des niveaux de gonadotrophines circulantes, l'injection de mélatonine détermine aussi une forte réduction du nombre de récepteurs hypophysaires à la LHRH (12), ce qui indique donc un rôle de la mélatonine dans la régulation de l'activité de la LHRH.

En ce qui concerne les effets sur la gonade mas-

culine, les données de la littérature sont relativement peu nombreuses et contradictoires, spécialement dans l'espèce humaine. Bien qu'il n'ait été possible de démontrer une action directe de la mélatonine sur la stéroïdogénèse testiculaire qu'en utilisant des doses pharmacologiques, nos études récentes, comme celles d'autres auteurs (11, 27), n'ont pas trouvé de quantité appréciable de cette hormone dans le testicule à partir d'évaluations radioimmunologiques et immunohistochimiques (données non publiées). Il a cependant été possible de mettre en évidence la présence de récepteurs à la mélatonine sur les cellules gonadiques (6). En outre, certains auteurs ont supposé que la réduction de la concentration de testostérone résultant de l'injection de mélatonine chez l'animal pouvait être due, outre à une réduction de la LH, à celle de la prolactine étant donné que cette hormone stimulerait *in vitro* la stéroïdogénèse testiculaire du rat (1).

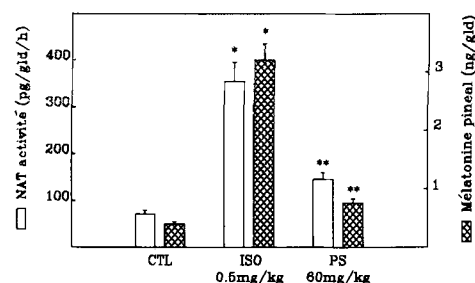


Fig. 1 - Effets de l'isoprotérénol (ISO) et de la fosfatidylsérine (PS) sur l'activité synthétique (nat = N-acétyltransférase) et la quantité de mélatonine dans la glande pinéale du rat *in vivo*. \* =  $p < 0.01$  vs. témoin (CTL). \*\* =  $p < 0.05$  vs. témoin (CTL). D'après Nordio et al. 1989) (17).

Les effets de la mélatonine sur le comportement "tubulaire" des gonades restent méconnus pour l'essentiel. Il est intéressant de remarquer que les cellules de Sertoli des animaux mis en état de régression testiculaire par la mélatonine sont capables de produire une molécule d'inhibine à activité biologique plus marquée. En outre, l'hypophyse devient aussi plus sensible à l'action de l'inhibine (en ce qui concerne la sécrétion de FSH) (2).

Pendant cette période de régression des gonades déterminée par la manipulation du rapport lumière/obscurité, ou par l'injection de mélatonine, on assiste à une diminution progressive du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes, ainsi que de l'activité contractile des tubules séminifères (3, 13). Des données récentes obtenues dans notre laboratoire indiquent que l'addition de mélatonine au liquide séminal humain réduit significativement la mobilité des spermatozoïdes

après 60 minutes d'incubation (Fig. 2) (19). Ce résultat est en bon accord avec le fait que d'autres auteurs ont pu démontrer une corrélation inverse entre les taux séminaux de mélatonine et le pourcentage de spermatozoïdes avec mobilité progressive altérée (29). Ces résultats permettent de spéculer sur un rôle de la glande pinéale dans certaines pathologies andrologiques, et en particulier dans certaines infertilités avec altération de la mobilité spermatique.

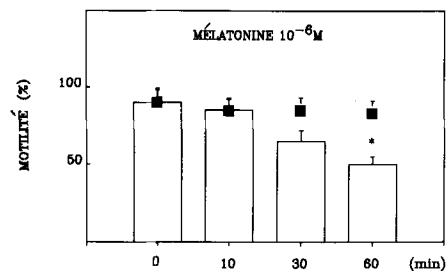


Fig. 2 - Effet de la mélatonine sur la motilité des spermatozoïdes humains normaux, in vitro.

■ = groupe témoin.

□ = mélatonine 10-6M

\* = p < 0.01 vs. groupe témoin à 60 min. D'après Nordio et al. (1990) (19).

On peut donc conclure que la glande pinéale joue un rôle important dans la régulation du système reproducteur chez l'animal et peut-être chez l'homme. Cependant, les différents mécanismes en cause ne sont qu'incomplètement élucidés. Les données que nous avons rapportées permettent de supposer que, par l'intermédiaire de la sécrétion de la mélatonine, la glande pinéale est une structure en contact avec l'extérieur, qui répercute les informations vers les appareils susceptibles d'élaborer une réponse physiologique.

## REFERENCES

- Bartke A, Goldman BD, Bex FJ, Kelch RP, Smith MS, Dalterio S, Doherty PC. Effects of prolactin on testicular regression and recrudescence in the golden hamster. *Endocrinology*, 1980, 106 : 167-172.
- Berkowitz AS, Heindel JJ. Inhibin production by Sertoli cells during testicular regression in the Golden hamster. *J. Androl.*, 1987, 8:272-277.
- Boland MP, Al-Kamali AA, Crosby TF, Haynes NB, Howles CM, Kelleher DL, Gordon I. The influence of breed, season photoperiod on semen characteristics, testicular size, libido and plasma hormone concentrations in rams. *Anim. Reprod. Sci.*, 1985, 9 : 241-252.
- Cardinali DP, Vacas MI. The role of prostaglandins in neuroendocrine junctions : studies in the pineal gland and the hypothalamus. *Neuro-endocrinology*, 1983, 36 : 152-160.
- Cardinali DP, Vacas MI. Cellular and molecular mechanisms controlling melatonin release by mammalian pineal glands. *Cell. Mol. Neurobiol.*, 1987, 7 : 323-337.
- Cohen M, Roselle D, Chabner B. Evidence for a cytoplasmic melatonin receptor. *Nature* 1978, 274 : 894-895.
- Conte D, Falaschi P, Proietti A, D'Urso R, Citarella F, Nordio M, Romanelli F, Maggi R, Motta M, Isidori A. Role of arachidonate metabo-

- lism on the in vitro release of luteinizing hormone and prolactin from the anterior pituitary gland : possible involvement of lipoxygenase pathway. *Neuroendocrinology*, 1986, 43 : 428-434.
- Gaston S, Menaker M. Photoperiodic control of hamster testes. *Science*, 1967, 158 : 925-928.
- Glass DJ, Knotts LK. A brain site for the antigonadal action of melatonin in the white-footed mouse (*Peromyscus leucopus*) : involvement of the immunoreactive GnRH neuronal system. *Neuroendocrinology*, 1986, 46 : 48-55.
- Jackson FL, Heindel JJ, Preslock JP, Berkowitz AS. Alterations in hypothalamic content of luteinizing hormone-releasing hormone associated with pineal-mediated testicular regression in the golden hamster. *Biol. Reprod.*, 1984, 31 : 436-445.
- Jarrige JF, Thieblot P, Boucher D. Effect of pineal gland on testosterone release in vitro. *Andrologia*, 1986, 18 : 299-303.
- Lang U, Rivest RW, Schlepfer LV, Bradtke JC, Aubert ML, Sizonenko PC. Diurnal rhythm of melatonin action on sexual maturation of male rats. *Neuroendocrinology*, 1984, 38 : 261-268.
- Legrande E, Buhrlay LE. Inhibitory effects of melatonin, prostaglandin E1, cyclic AMP, dibutyrylcyclic AMP and theophylline on rat seminiferous tubular contractility in vitro. *Biol. Reprod.*, 1978, 19 : 217-22.
- Martin JE, Engel JN, Klein DC. Inhibition of the in vitro pituitary response to luteinizing hormone-releasing hormone by melatonin, serotonin and 5-methoxytryptamine. *Endocrinology*, 1977, 100 : 675-680.
- Martin JE, Mc Kellar S, Klein DC. Melatonin inhibition in the in vivo pituitary response to luteinizing hormone-releasing hormone in the neonatal rat. *Neuroendocrinology*, 1979, 31 : 13-17.
- Martin JE, Mc Keel DW, Sattler C. Melatonin directly inhibits rat gonadotroph cells. *Endocrinology*, 1982, 110 : 1079-1084.
- Nordio M, Santana C, Guerrero JM, Reiter RJ. Effects of either phosphatidylserine or an adenosine analog on the in vitro and in vivo melatonin synthetic activity of the rat pineal gland. In : *Advances in Pineal Research* : 3, Reiter R.J., Pang S.F. eds., Libbey, New York, 1989, pp. 93-97.
- Nordio M, Vaughan MK, Zisapel N, Migliaccio S, van Jaarsveld A, Reiter RJ. A novel melatonin antagonist, N-(2,4-dinitrophenyl)-5-methoxytryptamine neutralizes some effects of melatonin in the female Syrian hamster. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1989, 191 : 321-325.
- Nordio M, Gandini L, Lombardo F, Lenzi A, Conte D. Melatonina e motilità nemaspermica : studio in vitro nell'uomo. "Giornate Andrologiche Italiane", Catania, ottobre 1990.
- Nordio M, Conte D, Nonaka KO, Reiter RJ, Isidori A. Failure to stimulate melatonin synthesis in the rat pineal gland. *Psychoneuroendocrinology*, in Press.
- Norlund JJ, Lerner AB. The effects of oral melatonin on skin color and on the release of pituitary hormones. *J. Clin. Endocrinol Metab.*, 1977, 45 : 768-774.
- Palazidou E, Franey C, Arendt J, Stall S, Checkley S. Evidence for a functional role of

alpha-1 adrenoceptors in the regulation of melatonin secretion in man. *Psychoneuroendocrinology*, 1989, 14 : 131-135.

- Reiter RJ, Fraschini F. Endocrine aspects of the mammalian pineal gland : a review. *Neuroendocrinology*, 1969, 5 : 219-255.
- Reiter RJ, Dinh DT, De Los Santos R, Guerra JC. Hypothalamic cuts suggest a brain site for the antigonadotrophic action of melatonin in the Syrian hamster. *Neurosci. Lett.*, 1981, 23 : 315-318.
- Reiter RJ. Photoperiod, pineal and reproduction in mammals including man. In : *Comparative Physiology of Environment Adaptations* : 3, Pevet P. ed., Karger, Basel, 1987, pp. 71-81.
- Reiter RJ. Melatonin : its sources, its message, and the interpretation of the message. In : *Advances in Pineal Research* : 3, Reiter R.J., Pang S.F. eds., Libbey, London, 1989, pp. 165-173.
- Romanelli F, Nordio M, Conte D, Questino P, Isidori A. Melatonin on testosterone and prostaglandin production by rat Leydig cells. In : *Serono Symposia Review*, Serio M. ed., 1989, p. 87.
- Vacas MI, Keller-Sarmiento MI, Etchegoyen GS, Pereyra EN, Gimeno MF, Cardinali DP. Involvement of 5-lipoxygenase pathway in norepinephrine stimulation of rat pineal melatonin synthesis. *Neuro-endocrinology*, 1987, 46 : 412-416.
- van Vuuren RJ, Theron JJ, du Plessis DJ. Melatonin in human semen : possible effects on sperm motility. *Chinese J. Physiol. Sci.*, 1988, 4 : 286.
- Withyachumnarnkul B, Limpanawattanukul M, Trakulrunsi W. Retention of radioactive substances in the hypothalamus, anterior pituitary, and reproductive organs of male rats after 3H-melatonin administration. *Life Sciences*, 1986, 38 : 1757-1765.

**RESUME :** Le rôle de la glande pinéale et de son principal produit de sécrétion, la mélatonine n'a pas encore été complètement élucidé. L'activité principale de cette structure est de type antigonadique, au moins dans les espèces animales qui y sont sensibles. En effet, dans ce cas l'administration de mélatonine, ou la modification du rapport lumière/obscurité, qui est le principal mécanisme régulant la synthèse de la mélatonine, induit une régression progressive des gonades avec altération de tous les paramètres morphologiques et hormonaux. Ceci ne survient pas chez l'homme, mais toute une série d'éléments indiquent un rôle de l'épiphyse dans l'espèce humaine. La mélatonine semble exercer ses effets au niveau de différentes structures. Même s'il est généralement accepté que sa cible principale est l'hypothalamus, on ne peut exclure une action directe aux niveaux hypophysaire et/ou testiculaire. **Mots clés :** Epiphyse, Mélatonine, Reproduction masculine, Infertilité. **Andrologie**, 1991, 1 : 51-52.