Journal de la Société de Biologie, 198 (1), 61-67 (2004)

Un contre-pouvoir au contrôle de la reproduction par la GnRH chez les Poissons Téléostéens : l'inhibition dopaminergique. Rôle ancestral et conservation différentielle chez les Vertébrés ?

par Catherine Pasqualini[1], Bernadette Vidal[2], Nadine Le Belle[2], Miskal Sbaihi[2], Finn-Arne Weltzien[1,2], Philippe Vernier[1], Yonathan Zohar[3], Sylvie Dufour[2]

[1] DEPSN, UPR CNRS 2197, Institut de Neurobiologie Alfred Fessard, CNRS, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex, France ; [2] USM 0401, UMR 5178 CNRS/MNHN/UPMC Biologie des Organismes Marins et Ecosystèmes, Département des Milieux et Peuplements Aquatiques, Muséum National d'Histoire Naturelle, 7, rue Cuvier, 75231 Paris Cedex 05, France ; [3] Center of Marine Biotechnology, University of Maryland, Baltimore, MD USA. Correspondance : dufour@mnhn.fr

Reçu le 8 décembre 2003

RÉSUMÉ

Chez les Mammifères, le contrôle neurohormonal des cellules gonadotropes hypophysaires est assuré par la gonadolibérine, GnRH. De nombreux travaux menés chez les Poissons Téléostéens montrent que ce contrôle unique de type stimulateur n'est pas une règle générale chez les Vertébrés. La première mise en évidence de l'implication d'un facteur neurohormonal inhibiteur, le « GRIF » (gonadotropin-release inhibiting factor), a été apportée par Peter *et al.*, 1978 par des expériences de lésion cérébrale, chez le poisson rouge, induisant une décharge ovulatoire de LH. Plus tard, il a été démontré par des expériences in *vivo* et *in vitro* que le GRIF n'était autre que la dopamine, et des études neuroanatomiques ont confirmé que les neurones dopaminergiques de l'aire préoptique antérieure, projetant jusque dans l'hypophyse, correspondaient bien à ceux qui exerçaient une activité GRIF. Le rôle inhibiteur de la dopamine dans le contrôle de la LH et de l'ovulation ou de la spermiation a été étendu à de nombreux Téléostéens adultes, avec des applications en aquaculture ; toutefois, il n'est pas retrouvé chez toutes les espèces. À des étapes plus précoces de la gamétogenèse et en particulier dans le contrôle de la puberté, le rôle de la dopamine à été suggéré ou réfuté selon les espèces. L'Anguille, grâce à son cycle biologique original, a fourni un modèle favorable à la démonstration d'un rôle clé de la dopamine dans le contrôle de la puberté. La revue de travaux menés chez les Tétrapodes suggère que l'activité GRIF de la dopamine ne serait pas restreinte aux Téléosteéns, qu'elle pourrait avoir une origine évolutive ancienne et aurait été mise en oeuvre de façon différentielle au cours de l'évolution des Vertébrés.

SUMMARY

An antagonist to GnRH in the control of reproduction in teleost fish: dopaminergic inhibition. Ancestral origin and differential conservation within vertebrates ?

In mammals, the neurohormonal control of the pituitary gonadotropes is provided by the gonadoliberin GnRH. Several studies on teleost fish indicate that a single positive control by GnRH is not a general rule among vertebrates. Peter and colleagues presented the first evidence of an inhibitory neurohormonal factor, "GRIF" (gonadotropin-release inhibiting factor). They induced a preovulatory LH surge by injuring particular brain areas in the goldfish. Subsequent *in vivo* and *in vitro* studies identified dopamine as GRIF, and neuroanatomical investigations have demonstrated that dopaminergic neurones in the anterior preoptic area projecting to the pituitary represent the anatomical substrate for GRIF activity. An inhibitory role of dopamine on the control of LH and ovulation/spermiation has been evidenced in many adult teleosts, including its implications for aquaculture. However, dopamine does not play an inhibitory role in all adult teleosts. As regards the early stages of gametogenesis and especially the control of puberty, a role for dopamine has been suggested or rejected depending on species. The European eel has a unique life cycle with a long prepubertal stage, which has made it a useful model to demonstrate the key-role of dopamine in the control of puberty. Data from tetrapods suggest that the role of dopamine as a GRIF is not restricted to the teleosts, but that it may have an ancient evolutionary origin, and has been differentially conserved throughout vertebrate evolution.

INTRODUCTION

Chez les Mammifères, le contrôle des cellules gonadotropes hypophysaires est assuré par un contrôle hypothalamique unique : le contrôle positif par la gonadolibérine, GnRH, un neuropeptide dont l'origine évolutive et le rôle dans la fonction de reproduction sont très anciens.

Cependant, ce type de contrôle neurohormonal unique n'est pas la règle dans les systèmes neuroendocriniens des Mammifères, les autres cellules hypophysaires montrant des exemples d'un double contrôle neurohormonal, positif et négatif : on peut citer les cellules somatotropes contrôlées positivement par la somatolibérine et négativement par la somatostatine, les cellules thyréotropes contrôlées par la thyréolibérine et la somatostatine ou les cellules à prolactine par la thyréolibérine et la dopamine.

Les études chez les Poissons Téléostéens montrent que, chez certains Vertébrés, la composante hypothalamique de l'axe neuroendocrinien gonadotrope peut ne pas être restreinte au contrôle unique par la GnRH.

EXPÉRIENCES DE LÉSIONS CÉRÉBRALES ET PREMIÈRE DÉMONSTRATION DE L'EXISTENCE D'UN GRIF (GONADOTROPIN RELEASE-INHIBITING FACTOR) CHEZ LE POISSON ROUGE

Ce sont les travaux pionniers de R. E. Peter et collaborateurs sur le modèle du poisson rouge, *Carassius auratus*, qui ont apporté les premières preuves de l'existence d'un GRIF et de son importance physiologique. Des expériences de lésion hypothalamique avaient d'abord permis de montrer que la libération de gonadotropine était sous le contrôle d'un GRF (Gonadotropin-Releasing Factor, identifié plus tard comme un ou des variants moléculaires du LHRH mammalien) chez les Téléostéens comme chez les Mammifères. Ainsi, la lésion du noyau latéral du tuber bloque la recrudescence gonadique et induit une régression des gonades chez le poisson rouge cyclique (Peter & Crim, 1978), et bloque la spermatogenèse chez le saumon atlantique (*Salmo salar*) lors de la maturation précoce (Dood *et al.*, 1978). Cependant, des lésions plus larges de cette région pouvaient aussi provoquer un pic de gonadotropine et l'ovulation chez la femelle mature de poisson rouge, suggérant l'existence d'un GRIF (Peter *et al.*, 1978). Un ensemble d'expériences de lésion des régions préoptiques, hypothalamiques ainsi que de la tige pituitaire ont permis à Peter et Paulencu (1980) de cartographier le système neuroanatomique du GRIF. Les lésions capables d'induire une décharge pré-ovulatoire de LH chez la femelle mature ont ainsi montré que le GRIF avait pour origine la région préoptique antérieure et atteignait l'hypophyse par des projections traversant l'aire préoptique latérale, puis l'hypothalamus antérieur ventro-latéral et la tige hypophysaire. De telles lésions étaient capables également d'induire une décharge de gonadotropine chez le mâle mature, indiquant la présence de GRIF dans les deux sexes.

LE GRIF EST LA DOPAMINE

Un ensemble d'expériences, menées *in vivo* chez le poisson rouge, ont permis à R. E. Peter et ses collaborateurs de montrer que la dopamine était un excellent candidat pour le GRIF. Ainsi l'étude de l'effet de l'injection d'agonistes – ou inversement d'antagonistes – de la dopamine sur les taux plasmatiques de LH et l'ovulation chez la femelle mature a révélé l'implication et la spécificité de l'inhibition dopaminergique dans le contrôle neuroendocrine de la sécrétion de gonadotropine (Chang & Peter, 1983 ; Chang *et al.*, 1984). Par la suite, le développement d'études *in vitro*, sur cultures primaires de cellules hypophysaires, ont permis l'analyse approfondie des mécanismes cellulaires d'action de la dopamine *via* un récepteur hypophysaire de type pharmacologique D2, et de ses interactions avec la GnRH dans le contrôle de la sécrétion de LH (Chang *et al.*, 1990).

Les travaux de neuroanatomie du système dopaminergique réalisés par O. Kah et collaborateurs ont permis de conforter l'identification du GRIF à la dopamine chez le poisson rouge. Des neurones dopaminergiques ont été mis en évidence dans la région préoptique antérieure, situés dans les parois latérales et ventrales du recessus préoptique, avec des projections hypophysaires (Kah *et al.*, 1984, 1986). La combinaison de ces approches immunocytochimiques avec les expériences de lésions telles qu'elles avaient été mises au point précédemment ont apporté les dernières preuves à l'identification de la dopamine au GRIF (Kah *et al.*, 1987).

L'ACTIVITÉ GRIF DE LA DOPAMINE CHEZ DIFFÉRENTS TÉLÉOSTÉENS ADULTES ; APPLICATION À L'INDUCTION DE LA PONTE EN AQUACULTURE

Les Poissons Téléostéens représentent plus de 20 000 espèces, classées en différents groupes et présentant une très grande radiation adaptative. Les découvertes réalisées chez une espèce sont donc loin d'être automatiquement transférables aux autres.

À la suite des études pionnières chez le poisson rouge, le rôle inhibiteur exercé par la dopamine dans la sécrétion de LH et le contrôle des étapes finales de la gamétogenèse a été confirmé chez un nombre croissant d'autres espèces de Téléostéens, par différentes approches expérimentales *in vivo* ou *in vitro*, et neuroanatomiques. Ce rôle a ainsi été montré chez d'autres Cyprinidés (carpe, *Cyprinus carpio* ; loche chinoise, *Paramisgurnus dabryanus* ; Lin *et al.*, 1988) ainsi que chez des représentants d'autres groupes de Téléostéens, comme celui des Siluridés (poisson-chat africain, *Clarias gariepinus* ; De Leeuw *et al.*, 1986), des Salmonidés

(truite, *Oncorhynchus mykiss* ; Linard *et al.*, 1996 ; Saligaut *et al.*, 1999) et le vaste groupe, phylogénétiquement le plus récent, des Percomorphes (tilapia, *Oreochromis mossambicus* ; Yaron *et al.*, 2003).

Dans tous ces exemples, la dopamine agit directement au niveau hypophysaire, *via* des récepteurs de type pharmacologique D2 et inhibe l'action de la GnRH sur la libération de LH. Quand elles ont été effectuées, les analyses plus approfondies du mécanisme cellulaire et moléculaire d'action de la dopamine indiquent des effets à la fois sur la régulation des récepteurs à GnRH (De Leeuw et al., 1988, 1989) et sur les voies intracellulaires (seconds messagers) de GnRH (pour revues : Peter *et al.*, 1986, 1991 ; Yaron *et al.*, 2003).

L'intensité de l'inhibition dopaminergique varie selon les espèces, l'importance physiologique du contrôle inhibiteur exercé par la dopamine apparaissant majeure chez les Cyprinidés et moindre chez les Salmonidés. Ces travaux ont débouché sur des applications importantes en aquaculture, pour l'induction de la ponte. Il s'agit de la méthode « Linpe » (du nom des ses auteurs H. R. Lin et R. E. Peter) qui associe l'administration d'un antagoniste de la dopamine (pimozide : agent pharmacologique bloquant des récepteurs de type D2) et d'un agoniste superactif (à longue demi-vie *in vivo*) de la GnRH, pour l'induction de la ponte (Peter *et al.*, 1988 ; Lin *et al.*, 1988, 1991). Cette méthode est désormais largement appliquée tout particulièrement pour l'aquaculture des Cyprinidés en Chine, Inde, Afrique et Europe.

LES CONTRE-EXEMPLES : ABSENCE DE RÔLE INHIBITEUR DE LA DOPAMINE CHEZ CERTAINS TÉLÉOSTÉENS ADULTES

L'inhibition dopaminergique n'a pas été retrouvée chez toutes les espèces de Téléostéens étudiées. Deux exemples ne montrent pas de rôle de la dopamine dans le contrôle de la LH : un Athérinomorphe, *Micropogonias undulatus* (Copeland & Thomas, 1989) et un Percomorphe, la daurade, *Sparus aurata* (Zohar *et al.*, 1995). L'inhibition dopaminergique étant par ailleurs trouvée chez d'autres représentants des Percomorphes (*cf.* plus haut), il n'est pas encore possible de relier l'existence de cette régulation à la position phylogénétique au sein des Téléostéens. Il a été avancé que l'absence d'inhibition dopaminergique pouvait être une propriété des Téléostéens d'eau de mer mais les espèces étudiées sont encore trop peu nombreuses pour pouvoir tirer cette conclusion.

RÔLE POSSIBLE DE LA DOPAMINE CHEZ LES TÉLÉOSTÉENS JUVÉNILES ?

Chez les Téléostéens adultes, l'activité dopaminergique hypothalamique varie au cours du cycle sexuel saisonnier (Senthilkumaran & Joy, 1995) ; l'estradiol jouerait un rôle positif majeur dans la mise en place et la régulation de l'activité dopaminergique, entraînant une augmentation du tonus inhibiteur dopaminergique au cours de la vitellogenèse (Goos, 1987 ; Linard *et al.*, 1995, 1996 ; Saligaut *et al.*, 1999 ; Vetillard *et al.*, 2003), inhibition qui ne serait levée qu'au moment de l'induction du pic ovulatoire.

La question se posait donc de l'existence et du rôle possible de l'inhibition dopaminergique à des stades plus précoces de la gamétogenèse et en particulier dans le contrôle d'une étape majeure de la reproduction : le contrôle de la puberté chez les Téléostéens juvéniles. Une première étude de mesure des taux de monoamines hypothalamiques et de leurs métabolites chez *Chaetodipterus faber*, a montré une baisse de l'activité dopaminergique au moment de l'initiation de la puberté, suggérant un rôle de l'inhibition dopaminergique dans le contrôle de la puberté (Marcano *et al.*, 1995).

EXEMPLES D'ABSENCE DE RÔLE DE LA DOPAMINE À LA PUBERTÉ

Deux études expérimentales de l'effet de l'administration d'agoniste de GnRH et d'antidopaminergique réalisées chez des Percomorphes juvéniles n'ont pas montré d'effet facilitant de l'antidopaminergique dans l'induction de la puberté. La première étude, chez le bar américain juvénile, *Morone saxatilis*, a montré un effet stimulant à long-terme sur les taux de LH hypophysaire et plasmatique et, sur la vitellogenèse, de l'implantation de microsphères contenant un agoniste de GnRH et de la testostérone (Holland *et al.*, 1998), l'action de la testostérone passant probablement par un effet positif sur les récepteurs hypophysaires à la GnRH. En revanche, aucun effet supplémentaire n'était provoqué par l'injection de pimozide, antidopaminergique bloquant des récepteurs D2, suggérant l'absence d'implication de l'inhibition dopaminergique chez le juvénile (Holland *et al.*, 1998). Récemment, une étude chez la femelle prépubère de *Pagrus major* a montré que l'administration d'agoniste de GnRH était capable à elle seule de stimuler l'axe hypophyso-gonadique et d'induire une puberté précoce, aucun effet supplémentaire n'étant produit par l'administration d'antidopaminergique, réfutant ainsi un rôle éventuel de la dopamine dans le contrôle de la puberté (Kumakura *et al.*, 2003).

LE VERROU DOPAMINERGIQUE DE LA PUBERTÉ CHEZ L'ANGUILLE

L'Anguille européenne, *Anguilla anguilla*, présente un cycle biologique très original avec une reproduction dans une aire de ponte encore inconnue dans la région de la mer des Sargasses et une phase de croissance juvénile dans les eaux continentales européennes et nord-africaines (pour revue : Dufour, 1994). La phase de croissance, qui dure de quelques années à plusieurs dizaines d'années selon les aires géographiques et les propriétés

des hydrosystèmes, se termine par une métamorphose secondaire, l'argenture, qui prépare les futurs géniteurs à la migration de retour vers l'aire de ponte.

Le stade argenté, qui correspond à un stade prépubère (les femelles sont en début de vitellogenèse et chez les mâles la spermatogenèse n'est pas encore engagée) est en fait le dernier stade connu du cycle de l'anguille dans les conditions naturelles, aucun adulte n'ayant pu être capturé, ni au cours de la migration ni dans la région présumée de ponte. Les anguilles argentées demeurent bloquées à ce stade prépubère, aussi longtemps que la migration océanique n'a pas lieu, du fait d'une déficience dans la production d'hormone gonadotrope hypophysaire (pour revue : Dufour, 1994).

En milieu naturel, les conditions d'environnement de la migration entraînent probablement l'activation pubertaire de l'axe gonadotrope (pour revue : Dufour, 1986). Nous avons cherché à stimuler la production pubertaire d'hormone gonadotrope par des traitements neurohormonaux. Des expériences d'administration de GnRH ou d'agoniste, de façon continue ou périodique, ont été sans effet. Ayant montré que le traitement par l'estradiol (E2) provoquait une forte stimulation de l'expression et de la synthèse de LH, mais sans induction de sa libération (Dufour *et al.*, 1983), nous avons cherché à stimuler la sécrétion de LH accumulée dans l'hypophyse chez des anguilles prétraitées à E2. Seul un double traitement avec un agoniste de GnRH et un antidopaminergique (soit le pimozide, inhibiteur des récepteurs dopaminergiques de type D2, soit la L-α-methyl-DOPA, inhibiteur de la synthèse des catécholamines) a été capable de stimuler la libération de LH et la vitellogenèse, alors que, seuls, l'agoniste de GnRH ou l'antidopaminergique étaient sans effet (Dufour *et al.*, 1988). Ces premières données indiquaient qu'une inhibition dopaminergique était responsable du blocage de la sécrétion de LH chez les anguilles juvéniles traitées à E2. Cependant, à la lumière des travaux chez les Téléostéens adultes, montrant l'effet stimulant de E2 sur ce système dopaminergique, nous ne pouvions exclure que cette inhibition dopaminergique résulte du traitement par E2 lui-même.

Nous avons donc réalisé une nouvelle série d'expériences en appliquant le même protocole que celui mis en oeuvre chez le bar (Holland *et al.*, 1998). Dans une première expérience, les anguilles ont reçu différents traitements avec des microsphères contenant de la testostérone, de l'agoniste de GnRH (GnRH-a), seuls ou en combinaison. Comme chez le bar, la testostérone a induit une augmentation du contenu hypophysaire en LH, sans effet sur sa libération ni sur la vitellogenèse ; mais, à la différence des résultats chez le bar, le GnRH-a n'a pas eu davantage d'effet sur la LH que la testostérone seule. Dans une deuxième expérience, en plus des traitements par la testostérone et le GnRH-a, un traitement par le pimozide a été donné. Le triple traitement par la testostérone, le GnRH-a et le pimozide a induit une très forte augmentation du contenu hypophysaire en LH, et a été le seul capable de stimuler la libération de LH et la vitellogenèse (Pasqualini *et al.*, 2003 ; Vidal *et al.*, en préparation). Ces résultats indiquent, que chez l'anguille à la différence du bar, une inhibition dopaminergique est présente au stade prépubère. Le blocage de la puberté est ainsi assuré par un double verrou : un défaut de production de GnRH, comme c'est le cas avant la puberté chez les Mammifères, et une inhibition dopaminergique de son action. De plus, ce double contrôle est exercé non seulement sur la libération de LH mais aussi sur sa synthèse, alors que chez les Téléostéens adultes, seul l'effet de la dopamine sur la sécrétion hormonale a pu être démontré (pour revue : Yaron *et al.*, 2003).

L'étude neuro-anatomique par immunocytochimie du système cérébro-hypophysaire dopaminergique (Vidal et al., en préparation) montre la présence chez l'anguille argentée des neurones immunoréactifs à la tyrosine hydroxylase (enzyme limitante de la synthèse des catécholamines) dans la région préoptique antérieure et projetant postérieurement jusque dans l'adénohypophyse et en particulier la région contenant les cellules gonadotropes (l'adénohypophyse étant directement innervée par les terminaisons axonales des neurones hypophysiotropes, chez les Téléostéens, qui ne possèdent pas d'éminence médiane, à la différence des Tétrapodes).

La présence d'une inhibition dopaminergique puissante chez l'anguille juvénile, en présence de taux très bas d'estradiol, suggère un mode de régulation différent de celui proposé chez la femelle adulte. Le clonage de la tyrosine hydroxylase chez l'anguille (Boularand et al., 1998) et l'établissement d'un dosage par PCR quantitative nous permet de développer actuellement une étude de la régulation de son expression (Weltzien, Pasqualini *et al.*, en cours).

ANCIENNETÉ ET IMPORTANCE DE L'INHIBITION DOPAMINERGIQUE CHEZ LES TÉLÉOSTÉENS

En conclusion, nos travaux sur l'anguille montrent l'implication de l'inhibition dopaminergique dans le contrôle de la puberté. La mise en œuvre de ce verrou supplémentaire peut être liée au cycle biologique extraordinaire de ce poisson, pour prévenir la maturation sexuelle tant que la longue migration océanique n'a pas lieu. En plus de ce modèle biologique, l'anguille présente également l'intérêt d'être un représentant d'un des groupes les plus anciens des Téléostéens, les Elopomorphes, ce qui suggère que l'implication de l'inhibition dopaminergique dans le contrôle direct de l'axe gonadotrope est une régulation mise en place au moins dès l'émergence des Téléostéens.

Ce mécanisme inhibiteur a pu être différentiellement conservé au cours de la radiation évolutive des Téléostéens et être mis en œuvre ou non, selon les espèces, chez l'adulte pour un rôle physiologique dans le contrôle des dernières étapes de la gamétogenèse (ovulation et spermiation), ou chez le juvénile pour un rôle dans le contrôle de la puberté. D'après les espèces étudiées jusqu'à présent, ces variations suivent en partie des regroupements phylogénétiques (comme par exemple la

forte inhibition dopaminergique chez les adultes de Cyprinidés, avec les applications en aquaculture, par rapport à d'autres groupes) mais peuvent aussi correspondre à des adaptations en relation avec des cycles biologiques variés au sein d'un même groupe.

RÔLE DE LA DOPAMINE DANS L'INHIBITION DE LA REPRODUCTION CHEZ LES AUTRES VERTÉBRÉS

Le rôle inhibiteur de la dopamine dans le contrôle de la reproduction n'est en fait pas limité aux poissons Téléostéens. Chez les Amphibiens, la dopamine pourrait jouer un rôle important dans le contrôle de la reproduction saisonnière : chez la grenouille, *Rana temporaria*, des lésions hypothalamiques provoquent une ovulation précoce, un effet qui peut être mimé par un antagoniste dopaminergique et bloqué par un agoniste de la dopamine, indiquant un rôle physiologique de la dopamine dans l'inhibition de la sécrétion de LH et de la fonction de reproduction pendant l'hibernation (Sotowska *et al.*, 1994). La dopamine jouerait également un rôle inhibiteur dans la reproduction chez les Oiseaux : chez différentes espèces y compris le Poulet et la Dinde, le taux de métabolisme de la dopamine dans l'éminence médiane diminue lors du pic préovulatoire de LH et augmente lors de la période de cessation de la ponte (Sharp *et al.*, 1989). Dans ces exemples, l'action inhibitrice de la dopamine ne s'exercerait pas directement sur les cellules gonadotropes, comme chez les Téléostéens, mais *via* la libération de GnRH par les terminaisons axonales. Cependant, même chez les Téléostéens, en plus de son action directe, une action indirecte de la dopamine *via* les neurones à GnRH a également été indiquée (Yu & Peter, 1990).

Chez les Mammifères, le rôle de la dopamine dans le contrôle de la fonction de reproduction varie selon les espèces. Alors que des résultats contradictoires sont obtenus chez le Rat, le Mouton présente un excellent modèle, largement étudié, d'implication de la dopamine dans les mécanismes d'inhibition de la sécrétion de LH et de la reproduction avant la puberté et pendant les périodes d'anoestrus saisonnier (pour revue : Thiéry *et al.*, 2002). Dans ces deux situations, l'administration de pimozide stimule la sécrétion de LH. Des neurones dopaminergiques innervant l'éminence médiane et contactant directement les neurones à GnRH sont impliqués, *via* des récepteurs de type D2, dans l'inhibition de la sécrétion de GnRH et consécutivement de celle de LH. Une action inhibitrice directe hypophysaire de la dopamine sur la sécrétion de LH a même été indiquée chez d'autres espèces mammaliennes : chez le Lapin par exemple, la dopamine inhibe l'action de GnRH sur la libération de LH, chez des animaux intacts ou avec la tige pituitaire sectionnée (Dailey *et al.*, 1978). Chez l'Homme, un certain nombre d'observations indiquent également la possibilité d'une inhibition directe par la dopamine de la sécrétion de LH : l'infusion de dopamine, qui ne passe pas la barrière hémato-encéphalique, baisse les taux circulants de LH ainsi que la réponse de LH à un bolus de GnRH chez l'homme et la femme dans des conditions physiologiques ou pathologiques (Huseman *et al.*, 1980 ; Nicoletti *et al.*, 1984 ; pour revue : Peter *et al.*, 1986).

CONCLUSION : UN RÔLE ANCIEN DE LA DOPAMINE DANS L'AXE GONADOTROPE ET UNE CONSERVATION DIFFÉRENTIELLE

La démonstration d'un rôle inhibiteur de la dopamine dans le contrôle de la LH chez différents Téléostéens, y compris un représentant d'un groupe ancien, l'Anguille, mais aussi chez des représentants de différentes classes de Tétrapodes, Amphibiens, Oiseaux, Mammifères, suggère que ce rôle de la dopamine dans l'axe gonadotrope ne serait pas restreint aux Téléostéens et pourrait avoir une origine évolutive beaucoup plus ancienne, chez un ancêtre commun aux Actinoptérygiens (Téléostéens) et aux Sarcoptérygiens (Tétrapodes). Le développement de recherches chez des représentants d'autres groupes de Vertébrés, tels que des Chondrichtyiens, Agnathes, ou même chez des Prochordés, permettrait de remonter éventuellement plus loin dans l'origine phylogénétique de ce contrôle dopaminergique de la fonction de reproduction. Le rôle inhibiteur de la dopamine, parallèlement au rôle positif par la GnRH, permet une dualité du contrôle neurohormonal de la reproduction, qui a probablement une origine ancienne et a été différentiellement conservé et mis en œuvre au cours de l'évolution des Vertébrés, et même au sein de la radiation évolutive d'un groupe comme celui des Téléostéens, en relation avec la diversité des cycles biologiques.

BIBLIOGRAPHIE

Boularand S., Biguet N. F., Vidal B., Veron M., Mallet J., Vincent J. D., Dufour S. & Vernier P., Tyrosine hydroxylase in the European eel (*Anguilla anguilla*): cDNA cloning, brain distribution, and phylogenetic analysis. *J. Neurochem.*, 1998, *71*, 460-470.

Chang J. P. & Peter R. E., Effects of dopamine on gonadotropin release in female goldfish, *Carassius auratus*. *Neuroendocrinology*, 1983, *36*, 351-357.

Chang J. P., Peter R. E., Nahorniak C. S. & Sokolowska M., Effects of catecholaminergic agonists and antagonists on serum gonadotropin concentrations and ovulation in goldfish: evidence for specificity of dopamine inhibition of gonadotropin secretion. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 1984, *55*, 351-360.

Chang J. P., Yu K. L., Wong A. O. & Peter R. E., Differential actions of dopamine receptor subtypes on gonadotropin and growth hormone release *in vitro* in goldfish. *Neuroendocrinology*, 1990, *51*, 664-674.

Copeland P. A. & Thomas P., Control of gonadotropin release in the Atlantic croaker (*Micropogonias undulatus*): evidence for lack of dopaminergic inhibition. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 1989, *74*, 474-483.

Dailey R. A., Tsou R. C., Tindall G. T. & Neill J. D., Direct hypophysial inhibition of luteinizing hormone release by dopamine in the rabbit. *Life Sci.*, 1978, *22*, 1491-1498.

De Leeuw R., Goos H. J. & Van Oordt P. G., The dopaminergic inhibition of the gonadotropin-releasing hormone-induced gonadotropin release: an *in vitro* study with fragments and cell suspensions from pituitaries of the African catfish, *Clarias gariepinus* (Burchell). *Gen. Comp. Endocrinol.*, 1986, *63*, 171-177.

De Leeuw R., Van't Veer C., Goos H. J. & Van Oordt P. G., The dopaminergic regulation of gonadotropin-releasing hormone receptor binding in the pituitary of the African catfish, *Clarias gariepinus*. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 1988, *72*, 408-415.

De Leeuw R., Habibi H. R., Nahorniak C. S. & Peter R. E., Dopaminergic regulation of pituitary gonadotropin-releasing hormone receptor activity in the goldfish (*Carassius auratus*). *J. Endocrinol.*, 1989, *121*, 239-247.

Dodd J. M., Stuart-Kregor P. A. C., Sumpter J. P., Crim L. W. & Peter R. E., Premature sexual maturation in the Atlantic salmon (*Salmo salar* L.) In : Comparative Endocrinology (Gaillard P. J. & Boer H. H., eds), Elsevier, North-Holland, Amsterdam, 1978, 101-104.

Dufour S., La Saga des anguilles. *La Recherche*, 1986, *182*, 1456-1459.

Dufour S., Neuroendocrinologie de la reproduction de l'anguille : de la recherche fondamentale aux problèmes appliqués. *Bull. Fr. Pêche Piscic.*, 1994, *335*, 187-211.

Dufour S., Delerue-Le Belle N. & Fontaine Y. A., Effects of steroid hormones on pituitary immunoreactive gonadotropin in European freshwater eel, *Anguilla anguilla* L. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 1983, *52*, 190-197.

Dufour S., Lopez E., Le Menn F., Le Belle N., Baloche S. & Fontaine Y. A., Stimulation of gonadotropin release and of ovarian development, by the administration of a gonadoliberin agonist and of dopamine antagonists, in female silver eel pretreated with estradiol. *Gen. Comp. Endocrinol.* 1988, *70*, 20-30.

Goos H. J., Steroid feedback on pituitary gonadotropin secretion. In : Idler D. R., Crim L. W. & Walsh J., eds. Proceedings of the Third International Symposium on Reproductive Physiology of Fish. St. John's, Newfoundland: Fish symposium, 1987, *87*, 16-20.

Holland M. C., Hassin S. & Zohar Y., Effects of long-term testosterone, gonadotropin-releasing hormone agonist, and pimozide treatments on gonadotropin II levels and ovarian development in juvenile female striped bass (*Morone saxatilis*). *Biol. Reprod.*, 1998, *59*, 1153-1162.

Huseman C. A., Kugler J. A. & Schneider I. G., Mechanism of dopaminergic suppression of gonadotropin secretion in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1980, *51*, 209-214.

Kah O., Chambolle P., Thibault J. & Geffard M., Existence of dopaminergic neurons in the preoptic region of the goldfish. *Neurosci. Letters*, 1984, *48*, 293-298.

Kah O., Dubourg P., Onteniente B., Geffard M. & Calas A., The dopaminergic innervation of the goldfish pituitary. An immunocytochemical study at the electron-microscope level using antibodies against dopamine. *Cell Tissue Res.*, 1986, *244*, 577-582.

Kah O., Dulka J. G., Dubourg P., Thibault J. & Peter R. E., Neuroanatomical substrate for the inhibition of gonadotrophin secretion in goldfish: existence of a dopaminergic preoptico-hypophyseal pathway. *Neuroendocrinology*, 1987, *45*, 451-458.

Kumakura N., Okuzawa K., Gen K. & Kagawa H., Effects of gonadotropin-releasing hormone agonist and dopamine antagonist on hypothalamus-pituitary-gonadal axis of pre-pubertal female red seabream (*Pagrus major*). *Gen. Comp. Endocrinol.* 2003, *131*, 264-273.

Lin H. R., Van der Kraak G., Zhou X. J., Liang J. Y., Peter R. E., Rivier J. E. & Vale W. W., Effects of [D-Arg6, Trp7, Leu8, Pro9NEt]-luteinizing hormone-releasing hormone (sGnRH-a) and [D-Ala6, Pro9NEt]-luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH-a), in combination with pimozide or domperidone, on gonadotropin release and ovulation in the chinese loach and common carp. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 1988, *69*, 31-40.

Lin H. R., Zhang M. L., Zhou X. J., Van Der Kraak G. & Peter R. E., Effects of gonadotropin-releasing hormone and dopamine antagonists on gonadotropin secretion and ovulation in chinese loach, *Paramisgurnus dabryanus*. *Aquaculture*, 1991, *95*, 139-147.

Linard B., Bennani S. & Saligaut C., Involvement of estradiol in a catecholamine inhibitory tone of gonadotropin release in rainbow trout (*Oncorhyncus mykiss*). *Gen. Comp. Endocrinol.* 1995, *99*, 192-196.

Linard B., Anglade I., Corio M., Navas J. M., Pakdel F., Saligaut C. & Kah O., Estrogen receptors are expressed in a subset of tyrosine hydroxylase-positive neurons of the anterior preoptic region in the rainbow trout. *Neuroendocrinology*, 1996, *63*, 156-165.

Marcano D., Guerrero H. Y., Gago N., Cardillo E., Requena M. & Ruiz L., Monoamine metabolism in the hypothalamus of the juvenile teleost fish, *Chaetodipterus faber*. In : Goetz F. W. & Thomas P., eds. Proceedings of the Fifth International Symposium on the Reproductive Physiology of Fish. Austin, Texas: Fish Symposium, 1995, *95*, 64-66.

Nicoletti I., Filipponi Sfrappini M., Fedeli L., Petrelli S., Gregorini G., Santeusanio F. & Brunetti P., Catecholamines and pituitary function I. Effects of Catecholamine synthesis inhibition and subsequent catecholamine infusion on gonadotropin and prolactin serum levels in normal cycling women and in women with hyperprolactinemic amenorrhea. *Horm. Res.*, 1984, *19*, 158-170.

Pasqualini C., Vidal B., Holland M. C. H., Le Belle N., Sbaihi M., Vernier P., Zohar Y. & Dufour S., Contrôle dopaminergique de la puberté chez l'anguille. Résumés du 31ème colloque de la Société de Neuroendocrinologie, Paris, 2003.

Peter R. E. & Crim L. W., Hypothalamic lesions of goldfish: effects on gonadal recrudescence and gonadotropin secretion. *Ann. Biol. anim. Bioch. Biophys.*, 1978, *18*, 819-823.

Peter R. E & Paulencu C. R., Involvement of the preoptic region in the gonadotropin release-inhibition in the goldfish. *Neuroendocrinology*, 1980, *31*, 133-141.

Peter R. E., Crim L. W., Goos H. J. Th. & Crim J. W., Lesioning studies on the gravid female goldfish: neuroendocrine regulation of ovulation. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 1978, *35*, 391-401.

Peter R. E., Chang J. P., Nahorniak C. S., Omeljaniuk R. J., Sokolowska M., Shih S. H. & Billard R., Interactions of catecholamines and GnRH in regulation of gonadotropin secretion in teleost fish. *Recent Prog. Horm. Res.* 1986, *42*, 513-548.

Peter R. E., Lin H. R. & Van Der Kraak G., Induced ovulation and spawning of cultured freshwaterfish in China: advances in application of GnRH analogues and dopamine antagonists. *Aquaculture*, 1988, *74*, 1-10.

Peter R. E., Trudeau V., Sloley B. D., Peng C. & Nahorniak C. S., Actions of catecholamines, peptides and sex steroids in regulation of gonadotropin-II in the goldfish. In : Scott A. P., Sumpter J. P., Kime D. E. & Rolfe M. S., eds, Reproductive Physiology of Fish. Sheffield: Fish Symposium, 1991, 30-34.

Saligaut C., Linard B., Breton B., Anglade I., Bailhache T., Kah O. & Jego P., Brain aminergic systems in salmonids and other teleosts in relation to steroid feedback and gondotropin release. *Aquaculture*, 1999, *177*, 13-20.

Senthilkumaran B. & Joy K. P., Changes in hypothalamic catecholamines, dopamine β hydroxylase, and phenylethanolamine-*N*-transferase in the catfish, *Heteropneustes fossilis*, in relation to season, raised photoperiod and temperature, ovariectomy,

and estradiol-17ß replacement. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 1995, *97*, 121-134.

Sharp P. J., Talbot R. T. & Macnamee M. C., Evidence for the involvement of dopamine and 5-hydroxytryptamine in the regulation of the preovulatory release of luteinizing hormone in the domestic hen. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 1989, *76*, 205-213.

Sotowska-Brochocka J., Martynska L. & Licht P., Dopaminergic inhibition of gonadotropic release in hibernating frogs, *Rana temporaria*. *Gen. Comp. Endocrinol.*, 1994, *93*, 192-196.

Thiéry J. C., Chemineau P., Hernandez X., Migaud M. & Malpaux B., Neuroendocrine interactions and seasonality. *Domestic Animal Endocrinology*, 2002, *23*, 87-100.

Vétillard A., Atteke C., Saligaut C., Jego P. & Bailhache T., Differential regulation of tyrosine hydroxylase and estradiol receptor expression in the rainbow trout brain. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2003, *199*, 37-47.

Yaron Z., Gur G., Melamed P., Rosenfeld H., Elizur A. & Levavi-Sivan B., Regulation of fish gonadotropins. *Int. Rev. Cytol.*, 2003, *225*, 131-185.

Yu K. L. & Peter R. E., Dopaminergic regulation of brain gonadotropin-releasing hormone in male goldfish during spawning behaviour. *Neuroendocrinology*, 1990, *52*, 276-283.

Zohar Y., Harel M., Hassin S. & Tandler A., Broodstock management and manipulation of spawning in the gilthead seabream, *Sparus aurata*. In : Bromage N. & Roberts R. J., eds. Broodstock Management and Egg and Larval Quality. London: Blackell Science Press, 1995, 94-117.