

Résumé

La plupart des effets de la mélatonine, chez les Vertébrés sont en relation avec la lumière, ou plus exactement avec l'absence de lumière. La mélatonine est directement impliquée dans les mécanismes d'adaptation des photorécepteurs rétiniens aux changements de l'intensité de la lumière ambiante. En plus de son rôle dans la médiation des effets directs de la lumière, la mélatonine intervient aussi dans l'ajustement des rythmes circadiens et saisonniers par le cycle lumière / obscurité, les rythmes circadiens étant dirigés par l'horloge interne.

Cette étude a pour but d'étudier l'effet de deux doses de mélatonine exogène administrées à des pigeons mâles élevés sous différents régimes photopériodiques : jours longs et éclairage continu. Nous nous sommes proposé d'évaluer l'impact de la mélatonine sur le développement de la gonade mâle, le poids corporel des animaux, les paramètres biochimiques (glucose, cholestérol et triglycérides), et d'étudier le profil de la thyroxine durant la phase photoréfractaire, en fonction de la dose de mélatonine et du programme lumineux. Des coupes histologiques des testicules ont servi à appuyer les différentes hypothèses proposées quant au rôle cumulatif de la lumière et de la mélatonine sur la reproduction du pigeon mâle.

Les résultats montrent que le traitement à la mélatonine, provoque une augmentation du poids corporel pour tous les lots expérimentaux par rapport aux Témoins. Le poids des testicules augmente régulièrement chez tous les individus, et il a été observé un effet dose pour la mélatonine (Lots 3 et 6) où le poids des testicules est plus élevé que pour les Lots 2 et 5 traités à la dose de 3 mg/ml de mélatonine.

L'éclairage continu a provoqué un effet de photoréfraction chez le Lot 6 où la taille des testicules commence à diminuer, chose qui n'est pas atteinte pour les jours longs. Le taux plasmatique de thyroxine le plus élevé se note chez les Lots 5 et 6 élevés en éclairage continu, ce qui marque le début de la phase photoréfractaire.

Enfin, le traitement à la mélatonine ne semble n'avoir aucun effet sur le taux de glucose plasmatique, quel que soit régime photopériodique, pour les 2 doses.

Les taux de cholestérol plasmatique diminue chez les pigeons des Lots 2 et 3, mais les baisses les plus remarquables de ces taux s'observent chez les Lots 5 et 6.

Summary

Most of the effects of melatonin in vertebrates are related to light, or more exactly with the absence of light. Melatonin is directly involved in the adaptation mechanisms of retinal photoreceptors to changes in the intensity of ambient light. In addition to its role in mediating the direct effects of light, melatonin is also involved in adjusting circadian rhythms and the seasonal light-dark cycle, circadian rhythms are run by the biological clock.

This study aims to investigate the effect of two doses of melatonin administered to male pigeons reared under different photoperiod: long days photoperiod and continuous light. We aimed to assess the impact of melatonin on the development of the male gonad, body weight, biochemical parameters (glucose, cholesterol and triglycerides), and the profile of thyroxin during photorefractoriness, depending on the dose of melatonin and lighting program.

Histological sections of testes were used to support the various hypotheses proposed about the role of cumulative light and melatonin on reproduction of male pigeon.

The results show that treatment with melatonin, causes an increase in body weight for all experimental groups compared to the Witnesses. The testicular weight increased steadily in all individuals, and it has been observed for a dose effect of melatonin (groups 3 and 6) where the testes were higher than for 2 and 5 groups treated with a dose of 3 mg / ml of melatonin.

The continuous illumination caused a photorefractive effect in group 6 where the size of the testes started to decline, this state wasn't reached by animals reared under long days. The plasma levels of thyroxin is highest in 5 and 6 groups reared in continuous light, and shows the beginning of photorefractoriness phase.

Treatment with melatonin seems to have no effect on plasma glucose levels, regardless of photoperiod regime, for the 2 doses tested. The plasma cholesterol levels decreased in pigeons of groups 2 and 3, but the most notable decreases in these rates are found among groups 5 and 6.

ملخص

تتعلق معظم آثار الميلاتونين في الفقاريات للضوء ، أو بشكل أكثر دقة مع عدم وجود ضوء .وتشارك مباشرة الميلاتونين في آليات التكيف من خلايا مستقبلية للضوء في الشبكية للتغيرات في شدة الإضاءة المحيطة .وبالإضافة إلى دوره في التوسط في الآثار المباشرة للضوء ، كما يشارك الميلاتونين في ضبط الإيقاع اليومي ودورة موسمية للضوء الظلام ، وتدار من قبل الإيقاع اليومي على مدار الساعة .

تهدف هذه الدراسة إلى دراسة تأثير جرعتين من الميلاتونين تدار لتربية الحمام الذكور تحت يوما : الضوئية مختلفة طويلة وضوء مستمر .ونحن نهدف الى تقييم تأثير الميلاتونين على تطوير غدة تناسلة الذكور ، ووزن جسم الحيوان ، البيوكيميائية (الجلوكوز والكوليسترول والدهون الثلاثية)، ودراسة ملف المرحلة هرمون الغدة الدرقية photorefractoriness ، اعتمادا على جرعة من الميلاتونين وبرنامج الإضاءة .واستخدمت المقاطع النسيجية من الخصيتين لدعم مختلف الفرضيات المقترحة حول دور ضوء التراكمي والميلاتونين على التناسل حمامة الذكور .

وتبين النتائج أن المعاملة مع الميلاتونين ، يسبب زيادة في وزن الجسم لجميع المجموعات التجريبية مقارنة مع شهود . زيادة وزن الخصية بشكل مطرد في جميع الأفراد ، ولقد لوحظ جرعة من الميلاتونين (الكثير 3 و 6) حيث الخصيتين أعلى من أجل الكثير 2 و 5 تعامل مع جرعة من 3 ملغ / مل من الميلاتونين .

وتسبب الإضاءة المستمرة له أثر في photorefractive لوط 6 حيث حجم الخصيتين بدأت في الانخفاض ، وهو ما لم يتحقق لأيام طويلة .مستويات البلازما من هرمون الغدة الدرقية هو أعلى تصنيف بين الكثير 5 و 6 مستويات في ضوء المستمر ، الذي يمثل بداية مرحلة photorefractoriness .

وأخيرا ، والمعاملة مع الميلاتونين ويبدو أن يكون له تأثير على مستويات الجلوكوز في البلازما ، وبغض النظر عن النظام الضوئية ، لجرعات 2 .

ويمكن العثور على مستويات الكوليسترول في بلازما انخفض في الحمام الكثير 2 و 3 ، ولكن انخفاض ملحوظ في معظم هذه المعدلات من بين الكثير 5 و 6.

Introduction générale :

Chez les oiseaux, les facteurs qui influent sur le déclenchement et le déroulement de la reproduction sont soit des facteurs externes, comme les changements saisonniers : température et photopériode, soit des facteurs internes, comme le déterminisme génétique, l'horloge interne, et les facteurs hormonaux. La photopériode, étant l'inducteur de la fonction de reproduction chez certains animaux, ceux-ci sont donc capables de mesurer le temps photopériodique. Plusieurs hypothèses, classées en deux groupes, sont avancées pour expliquer la lecture de la durée du jour. Dans le premier groupe, la mesure de la photopériode se fait à partir de la durée absolue de la phase claire et/ou de la phase sombre, ou du rapport phase claire / phase obscure du nyctémère. Le deuxième groupe d'hypothèse s'appuie sur l'existence d'un rythme endogène circadien de photosensibilité (**Bünning, 1960**). La réponse à une photopériode donnée ne se produit que lorsqu'il y a coïncidence entre l'éclairement et la phase de photosensibilité. Ainsi, par rapport à des jours courts, les jours longs doublent la vitesse de croissance testiculaire et avancent la maturité sexuelle.

Il est d'autre part établi chez les Mammifères que la glande pinéale a un rapport étroit avec les mécanismes qui interviennent dans la synchronisation de certains rythmes nyctéméraux (alternance jour nuit), et que la mélatonine qu'elle sécrète joue un rôle dans la reproduction, la spermatogenèse chez l'homme, dans le cycle menstruel chez la femme, l'adaptation des animaux à leur environnement, la synchronisation des cycles saisonniers de reproduction, la synchronisation d'un certain nombre de rythmes nyctéméraux, la thermorégulation (régulation la température du corps). La synthèse de mélatonine est contrôlée par l'alternance jour / nuit.

Par contre, chez les Oiseaux, le rôle de la mélatonine n'est pas clairement établi, bien que leur reproduction soit sous la dépendance de l'alternance jour/nuit, de la longueur de nyctémères, et de l'intensité lumineuse, qui sont justement, chez les Mammifères, en relation avec la glande pinéale, et liés à la sécrétion de mélatonine.

La plupart des effets de la mélatonine, chez les Vertébrés sont en relation avec la lumière, ou plus exactement avec l'absence de lumière. La mélatonine est directement impliquée dans les mécanismes d'adaptation des photorécepteurs rétiniens aux changements de l'intensité de la lumière ambiante. En plus de son rôle dans la médiation des effets directs de la lumière, la mélatonine intervient aussi dans l'ajustement des rythmes circadiens et

saisonniers par le cycle lumière / obscurité, les rythmes circadiens étant dirigés par l'horloge interne (**Vanecek, 1998**).

A cet égard, la reproduction se manifeste chez les Oiseaux d'une manière périodique ou saisonnière (**Rowan, 1925; Bissonnette, 1930; Wolfson, 1966; Follet et Gwinner, 1981; Dawson et al., 1985 a**). Elle représente une part importante dans la vie de la plupart des Oiseaux. Bien que le printemps, avec les jours qui s'allongent, soit le signal pour les Oiseaux qu'il est temps de se reproduire, la période de reproduction varie d'une espèce à l'autre et dépend également des conditions locales (**Rowan, 1925**). Mais avant de pouvoir se reproduire, les organes sexuels des Oiseaux doivent se développer de manière importante pour la saison de reproduction.

Durant notre étude, nous avons testé les effets de deux doses de mélatonine exogène administrées à des pigeons mâles élevés sous différents régimes photopériodiques : jours longs et éclairage continu. Nous nous sommes proposé d'évaluer l'impact de la mélatonine sur le développement de la gonade mâle, le poids corporel des animaux, les paramètres biochimiques (glucose, cholestérol et triglycérides), et d'étudier le profil de la thyroxine durant la phase photoréfractaire, en fonction de la dose de mélatonine et du programme lumineux. Enfin, des coupes histologiques des testicules serviront à illustrer les différents cas de figure, et à appuyer les différentes hypothèses proposées quant au rôle combiné de la lumière et de la mélatonine.

Contrôle photopériodique de la reproduction

La durée du jour est responsable du saisonnement de la reproduction dans de nombreuses espèces. Le cheminement du signal photopériodique de l'œil aux gonades fait intervenir des mécanismes variés, nerveux et endocriniens.

L'existence de saisons, avec les variations associées des facteurs climatiques, est l'un des principaux défis auxquels les organismes vivants sont confrontés dans les zones tempérées. Différents processus physiologiques existent qui permettent de moduler les fonctions physiologiques de l'organisme en fonction des saisons. Parmi ceux-ci, on peut citer, selon les espèces, l'hibernation, les variations de croissance du poil et la mue, la mise en réserve d'énergie dans le tissu adipeux brun, la migration... (Gwinner 1986). Toutefois, un processus commun à la majorité des espèces animales est la mise en sommeil de la fonction de reproduction quand une fécondation entraînerait des naissances à un moment défavorable à la survie des jeunes. Cette saisonnalité de la reproduction aboutit généralement à des naissances se déroulant en fin d'hiver ou au printemps ce qui fournit les conditions les plus favorables de développement aux jeunes avant l'hiver suivant. Pour les espèces dont la gestation dure quelques semaines (rongeurs, incubation pour les oiseaux) ou environ un an (équin), la période d'activité sexuelle se déroule au printemps. A l'opposé, pour des espèces à durée de gestation de l'ordre de 6 mois (ovins, caprins, cervidés...), la période d'activité sexuelle se déroule pendant l'automne pour donner des naissances au printemps suivant (Ortavant et al 1985, Martinet et mondain-Monval 1991). Chez certaines espèces (vison, chevreuil...), la saison influence non seulement la production de gamètes par les gonades mais également la période d'implantation; ainsi, chez certaines espèces (Vison, chevreuil...), la saison influence non seulement la production de gamètes par les gonades mais également la période d'implantations pouvant se produire en juillet - août, l'implantation a lieu en décembre - janvier pour une période de naissance en mai - juin (thimonier et sempéré 1989).

La nécessité de prévoir quelques mois à l'avance le moment favorable aux naissances implique l'utilisation par l'animal d'un indicateur fiable du moment de l'année. Le facteur de l'environnement utilisé par majorité des espèces est la variation de la durée journalière

d'éclairement, ou photopériode. Cet article analyse d'abord le rôle de la photopériode et la manière dont celle-ci contrôle le cycle annuel de reproduction, puis présente les mécanismes par lesquels l'information lumineuse module la fonction de reproduction cette revue sera limitée aux mammifères et la plupart des faits expérimentaux rapportés concerneront les espèces ovine ou caprine. Il sera fait appels à d'autres espèces pour des questions non résolues chez ces deux espèces.

1/ Contrôle du cycle annuel de reproduction

L1/ Variations saisonnières d'activité sexuelle et de sécrétion d'hormones gonadotropes

Chez les ovins, sous nos latitudes, la reproduction a un caractère saisonnier marqué, caractérisé par l'alternance d'une période de repos sexuel au printemps et en été, et d'une période d'activité sexuelle en automne et en hiver (Yeates 1949, Thimonier et Mauléon 1969, Ortavant *et al* 1985). La période de repos sexuel est caractérisée chez la brebis par l'établissement d'un état d'anœstrus, le plus souvent associé à l'absence d'ovulation (figure 1) En revanche, la saison sexuelle se caractérise par la succession de cycles

œstriens tous les 15 à 18 jours (Thimonier et Mauléon 1969) Chez le bélier, la production spermatique varie également au cours de l'année. Ainsi, chez le bélier Ile-de-France, la production quotidienne de spermatozoïdes est quatre fois plus élevée en automne qu'au printemps (Dacheux *et al* 1981)

Les variations d'activité sexuelle résultent de changements de sécrétion des hormones

gonadotropes, LH (hormone lutéinisante) et FSH (hormone folliculo-stimulante) (Karsch *et al* 1984). La saison influence la fréquence des épisodes de libération de LH (sécrétion pulsatile qui est la caractéristique la plus importante de la sécrétion de cette hormone, par deux mécanismes complémentaires : l'un est dépendant des stéroïdes gonadiques l'autre est indépendant de ceux-ci (Pelletier et Ortavant 1975). Chez la brebis ou le bélier castrés, la sécrétion pulsatile de LH est plus faible pendant la saison de repos sexuel que pendant la

saison sexuelle (1 vs 2 pulses par heure chez la brebis castrée , Pelletier et Ortavant 1975, Montgomery *et al* 1985, Robinson *et al* 1985a). Cette différence de sécrétion de LH entre saisons de repos et d'activité sexuels est très fortement accrue en présence d'œstradiol ou de testostérone (Pelletier et Ortavant 1975, Karsch *et al* 1984 Chemineau *et al* 1988). Ainsi, chez la brebis ovariectomisée traitée avec un implant d'œstradiol délivrant des taux analogues à ceux observés en milieu de phase folliculaire, on observe 1 pulse toutes les 12 à 24 heures pendant la saison d'anoestrus contre 1 pulse toutes les 30 minutes pendant la saison sexuelle (Karsch *et al* 1984) Par conséquent, les changements de sensibilité à l'œstradiol chez la femelle et à la testostérone chez le mâle sont le principal mécanisme responsable de la saisonnalité de la reproduction Ces variations de sensibilité à l'œstradiol sont à l'origine d'un modèle expérimental très largement utilisé : la brebis ovariectomisée et traitée avec un implant sous-cutané délivrant une quantité constante d'œstradiol. Les concentrations plasmatiques de LH qui sont mesurées chez cet animal reflètent les modifications de sensibilité à l'œstradiol et sont parfaitement corrélées aux variations d'activité ovulatoire chez la femelle entière (Karsch *et al* 1984).

L2 / Contrôle du cycle annuel de reproduction par la photopériode

Le rôle de la photopériode a été mis en évidence dans une série d'expériences montrant

que la période d'activité sexuelle peut être déplacée dans le temps en modifiant le régime photopériodique sans changer les autres facteurs de l'environnement. Par exemple, l'inversion du cycle photopériodique annuel cause un décalage de 6 mois de la saison sexuelle et la réduction à 6 mois du cycle photopériodique Provoque l'apparition de deux sexuelles par an (Mauléon et Rougeot 1962, Thwaites 1965)

Par ailleurs, l'utilisation d'alternance entre des jours courts et des jours longs constants montre que les passages en jours courts et en jours longs sont respectivement suivis d'une stimulation et d'une inhibition de l'activité de reproduction, avec cependant un temps de latence dans chaque cas (figure 1). Par exemple, chez des brebis soumises de manière alternée à des jours courts et des jours longs (90 jours de traitement pour chaque photopériode), le déclenchement de l'activité ovulatoire ou l'augmentation de la sécrétion

de LH se produit 40 à 60 jours après le passage jours longs/jours courts alors que les évolutions inverses se produisent 20 à 30 jours après le passage jours courts/jours longs (Karsch *et al* 1984, Thimonier 1989).

Les effets stimulants des jours courts ainsi que le déclenchement de la saison sexuelle pendant les jours décroissants de fin d'été ou d'automne ont conduit à qualifier les ovins d'animaux de « jours courts ». De plus, le déclenchement de la saison sexuelle, qui se produit dans la plupart des races en août - septembre, semblait résulter de l'action stimulante des jours décroissants perçus après le solstice d'été. A l'opposé, l'arrêt de cette activité entre janvier et avril semblait être provoqué par l'augmentation de la durée du jour après le solstice d'hiver. Il apparaît maintenant que la régulation du cycle annuel de reproduction est beaucoup plus compliquée, avec en particulier la survenue d'états photoréfractaires. En effet chez la brebis, la diminution de la durée du jour après le solstice d'été ne semble pas être responsable du déclenchement de la saison sexuelle. L'activité sexuelle de brebis maintenues sous une durée du jour constante équivalente à celle du solstice d'été à partir de celui-ci, débute au même moment que chez des animaux témoins maintenus en photopériode naturelle (Thimonier *et al* 1978, Robinson *et al* 1985b, Worthy *et al* 1985). Il en est de même pour des brebis maintenues sous une photopériode continuellement croissante à partir de l'équinoxe de printemps et même après le solstice d'été (Malpaux *et al* 1989). Au moment du déclenchement de la saison sexuelle, les animaux semblent donc être réfractaires à l'action inhibitrice des jours longs ambiants. En ce qui concerne la fin de la saison sexuelle, la même conclusion s'applique. Les brebis deviennent réfractaires aux effets stimulants des jours courts ambiants. Des brebis maintenues en jours courts à partir du solstice d'hiver ou exposées à une photopériode continuellement décroissante à partir de l'équinoxe d'automne cessent leur activité sexuelle ou gonadotrope au même moment que les témoins (Worthy et Haresign 1983, Robinson et Karsch 1984, Malpaux *et al* 1988c).

Ces états réfractaires critiques au déroulement normal de la saison sexuelle pourraient être l'expression d'un rythme endogène de reproduction. L'existence d'un tel rythme a été démontrée chez les ovins comme dans de nombreuses autres espèces des animaux maintenus en jours courts ou longs constants pendant plusieurs années continuent à

montrer des alternances entre périodes de repos et d'activité sexuelles (Ducker *et al* 1973, Howles *et al* 1982, Gwinner 1986, Karsh *et al* 1989, Thimonier 1989). Toutefois, ces périodes d'activité deviennent désynchronisées entre animaux et par rapport à la saison sexuelle normale. La période de ce cycle endogène varie généralement entre 8 et 10 mois. Par exemple, des brebis Suffolk exposées à des jours courts constants pendant 4 ans, montrent des variations d'activité gonadotrope. Ces cycles de sécrétion de LH ne sont pas synchronisés entre animaux et sont caractérisés par une période différente de 1 an (Karsch *et al* 1989). Le rôle de la photopériode dans les conditions naturelles pourrait donc être de synchroniser ce rythme endogène de reproduction pour lui imposer une période égale à un an.

Il est important de noter que la perception de la photopériode durant certaines périodes critiques de l'année pourrait suffire à entraîner le rythme endogène de reproduction. Ainsi, chez la brebis, les résultats de diverses expériences (Malpaux *et al* 1989, Malpaux et Karsch 1990, Wayne *et al* 1990, Woodfill *et al* 1991) suggèrent que les jours longs de printemps jouent un rôle central pour entraîner le rythme endogène de reproduction et, en particulier, déterminer le moment de déclenchement de la saison sexuelle en fin d'été. Les jours courts interviendraient ensuite pour maintenir cette activité (*figure 2*) Ce modèle a été proposé à la suite de résultats expérimentaux obtenus chez la brebis et sa validité mériterait d'être mise à l'épreuve chez les béliers et dans d'autres espèces. Mais la principale conclusion est que la notion d'animal de « jours courts » ou de « jours longs » doit être utilisée avec prudence. En effet, si ces termes conservent leur valeur d'un point de vue descriptif, ils peuvent conduire à des imprécisions sur le plan mécanistique : le déclenchement de la saison sexuelle est synchronisé par les jours longs de printemps chez un animal dit de « jours courts » comme la brebis.

2 / Mécanismes d'action de la photopériode

2.1/ Traduction de l'information photopériodique en un message hormonal

Chez les mammifères, l'information photopériodique est perçue par la rétine et transmise par voie nerveuse à la glande pinéale en plusieurs étapes L'information photopériodique est

transmise de la rétine aux noyaux suprachiasmatiques par l'intermédiaire de la voie monosynaptique rétino-hypothalamique (figure 3a , Herbert *et al* 1978, Legan et Winans 1981). A partir de cette structure hypothalamique, le signal est transporté au noyau hypothalamique paraventriculaire (figure 3a et b), puis dans une colonne de cellules intermédiolaterales située dans la moelle thoracique et ensuite aux ganglions cervicaux supérieurs (figure 3a , Lincoln 1979, Swanson et Kuypers 1980, Klein *et al* 1983). Le signal parvient enfin à la glande pinéale par les neurones sympathiques postganglionnaires. L'importance fonctionnelle de ces voies photoneuroendocriniennes a été démontrée expérimentalement chez le rat et il est admis qu'elles sont similaires chez les autres mammifères. Chez le mouton, l'existence d'une voie rétino-hypothalamique a été démontrée (Legan et Winans 1981). Par ailleurs, dans cette espèce, le rôle de la rétine, des ganglions cervicaux supérieurs et des noyaux suprachiasmatiques a été établi en montrant que la lésion de ces structures modifiait la réponse à la photopériode (Lincoln 1979, Domanski *et al* 1980, Legan et Karsch 1983, Tessonnaud *et al* 1995). Ainsi, des béliers de race Soay soumis à une alternance de périodes de 16 semaines de jours longs et de 16 semaines de jours courts expriment des cycles d'activité sexuelle (variations de poids testiculaire) qui sont synchronisés entre animaux et dont la période est proche de 32 semaines (Lincoln 1979). Après ganglionectomie cervicale supérieure, le poids testiculaire de ces animaux ne varie plus de manière significative. De même, des brebis de race Suffolk exposées à une alternance de 90 jours courts et 90 jours longs se caractérisent par un cycle très marqué de sécrétion de LH. Après pinéalectomie les cycles de sécrétion de LH persistent, mais les périodes de sécrétion élevée se produisent à des moments variables selon les animaux , de plus, la période de ces cycles est très différente de celle du régime photopériodique (Bittman *et al* 1983b).

La glande pinéale n'émet pas de projections nerveuses, son influence sur les fonctions physiologiques met donc en jeu un facteur endocrinien. La principale hormone sécrétée par la glande pinéale est la mélatonine et c'est elle qui traduit les effets de la photopériode sur la fonction de reproduction

2.2 / La mélatonine