
Soumis le : 09 Mai 2012

Forme révisée acceptée le : 27 Novembre 2012

Email de l'auteur correspondant :

hamouliz@gmail.com

Effets de l'hypothyroïdie induite sur l'histologie et la fonction endocrine de la glande surrénale chez le rat Wistar mâle

Zohra Hamouli-Said *, Hassiba Sadi *, Fadila Hamoudi *, Fatima Hadj-Bekkouche *

* Laboratoire B.P.O/ Equipe Endocrinologie, Faculté des Sciences Biologiques, BP 32, U.S.T.H.B, 16123 Bab-Ezzouar, Alger, Algérie

Résumé :

Les hormones thyroïdiennes (HT) agissent *via* des récepteurs nucléaires ($RT_3\alpha$ et $RT_3\beta$) sur de nombreux tissus et leurs effets sur le développement de divers organes (os, muscle et cerveau) sont actuellement bien établis. L'objectif fixé à ce travail est l'étude de la répercussion d'un déficit en hormones thyroïdiennes sur la structure et l'activité de la glande surrénale. Une hypothyroïdie est induite par traitement pendant 21 jours, par un antithyroïdien de synthèse, à l'âge adulte et au cours de l'allaitement. L'activité endocrine est estimée par évaluation des taux de glucocorticoïdes totaux et la structure de la glande est analysée. L'absence d'hormones thyroïdiennes, aussi bien à la naissance qu'à l'âge adulte, a pour conséquence des variations significatives du poids corporel et des taux plasmatiques en glucocorticoïdes. Le poids absolu des surrénales diminue uniquement chez les animaux traités à la naissance. L'épaisseur moyenne de la corticosurrénale est significativement diminuée chez les rats traités à l'âge adulte. Les variations des poids corporel et glandulaire montrent que l'absence des HT entraîne un retard de la croissance corporelle et du développement de la glande. Un effet sur la stéroïdogénèse est démontré par les variations des taux plasmatiques hormonaux.

Mots-clés : Hormones thyroïdiennes, stéroïdogénèse, corticosurrénale

Abstract :

Thyroid hormones (HT) act *via* nuclear receptors ($RT_3\alpha$ and $RT_3\beta$) in many tissues and their effects on the development of various organs (bone, muscle and brain) are now well established. The objective of this work is to study the effect of thyroid hormone deficiency on the structure and activity of the adrenal gland. Hypothyroidism was induced by treatment for 21 days by a synthetic anti-thyroid substance, in adulthood and during breastfeeding. The endocrine activity is estimated by evaluating the level of total glucocorticoids and the structure of the gland is analyzed. The lack of thyroid hormones, at birth as well as in adulthood, has resulted in significant changes in body weight and plasma levels of glucocorticoids. The absolute weight of the adrenal decreases only in animals treated at birth. The mean thickness of the cortex was significantly reduced in rats treated in adulthood. Changes in body and glandular weights show that the absence of HT causes a delay in body growth and development of the gland. Effect on steroidogenesis is reflected by changes in plasma hormone levels.

Key-words: Thyroid hormones, steroidogenesis, adrenocortical.

1. Introduction

Les hormones thyroïdiennes (HT) agissent *via* des récepteurs nucléaires ($RT_3\alpha$ et $RT_3\beta$) sur de nombreux tissus et leurs effets sur le développement de divers organes a été largement démontré. Ainsi, de nombreux travaux ont mis en évidence une action des HT sur l'expression génique d'enzymes clés du métabolisme [1, 2] et sur le fonctionnement de divers organes [2]. Des interrelations entre les axes hypophyso-thyroïdien et hypophyso-surrénalien ont été mises en évidence notamment par la stimulation de la fonction thyroïdienne

par l'axe hypophyso- surrénalien [3, 4] et une stimulation de l'activité corticosurrénalienne après thyroïdectomie [5]. L'objectif fixé à ce travail est d'une part, l'étude de la répercussion d'un déficit en HT, induit par administration d'un antithyroïdien de synthèse (ATS): le propylthiouracile (PTU), sur la structure et l'activité de la glande surrénale et d'autre part la détermination de la période au cours de laquelle les HT sont effectives.

2. Matériel et Méthodes

2.1. Animaux et traitement

L'expérimentation a porté sur des rats mâles de souche Wistar suivis à l'animalerie, soumis à l'éclairage naturel et nourris *ad libitum* par un aliment standard pour rats. Le traitement consiste en l'administration, pendant 21 jours, d'une solution de 6-propyl-2-thiouracile à 0,025% (w:v) (PTU; Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) et de saccharine- aspartam à 0,075% (Cologan, Lidl UK GmbH) afin de masquer la saveur amère de l'antithyroïdien (lot en hypothyroïdie ; **PTU**) et de l'eau édulcorée à la saccharine- aspartam à 0,075% (lot contrôle; **C**), soit à des rats mâles adultes (**PTUa** et **Ca**), ou à des nouveau-nés de sexe mâle dès la mise bas (**PTUn** et **Cn**).

Le sevrage est réalisé à l'âge de 30 jours. Les animaux sont pesés chaque semaine et décapités en fin de traitement pour les lots traités à l'âge adulte et au jour 100 *post partum* pour ceux traités en période néonatale.

2.2. Prélèvements de sang et d'organes

Le sang recueilli sur EDTA (2%) est centrifugé à 2200g et les plasmas stockés à -20°C jusqu'au moment du dosage. Les surrénales des animaux témoins et traités sont disséqués, pesés puis fixés au bouin aqueux.

2.3. Dosages hormonaux

Les glucocorticoïdes totaux extraits du plasma par du dichlorométhane (V : 2V), ont été évalués par méthode radio-compétitive entre les hormones contenues dans les échantillons et du ³H-cortisol (Amersham, Oxford Shire, UK) vis-à-vis de la CBG humaine (2,5%). Le pourcentage de récupération moyen après extraction et purification a été estimé à 76,90 ± 16,45%.

2.4. Histologie

Les glandes surrénales fixées ont été rincées, déshydratées puis incluses dans de la paraffine. Des coupes de 5 µm colorées au trichrome de Masson ont été observées. L'épaisseur moyenne de la corticosurrénale a été estimée à partir de mesures (2 à 3 par coupe histologique) réalisées à différents endroits de la corticosurrénale.

2.5. Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± erreur standard à la moyenne (SEM). Les comparaisons des moyennes des lots traité et contrôle ont été analysées à l'aide du test de Student-Fisher avec un seuil de 5%.

3. Résultats

3.1. Données pondérales et morphométriques

Les poids corporels des rats traités similaires à ceux des lots contrôles ($p > 0,05$) en début de traitement deviennent significativement inférieurs chez les animaux rendus hypothyroïdiens. En fin de traitement, les poids corporels moyens sont évalués à 241,4 ± 8,55 g vs. 285,85 ± 8,46 g ($p < 0,05$) et 173,26 ± 9,27 g vs. 225,44 ± 7,76 g ($p < 0,01$) respectivement pour les lots traités à l'âge adulte et à la naissance (Fig. 1).

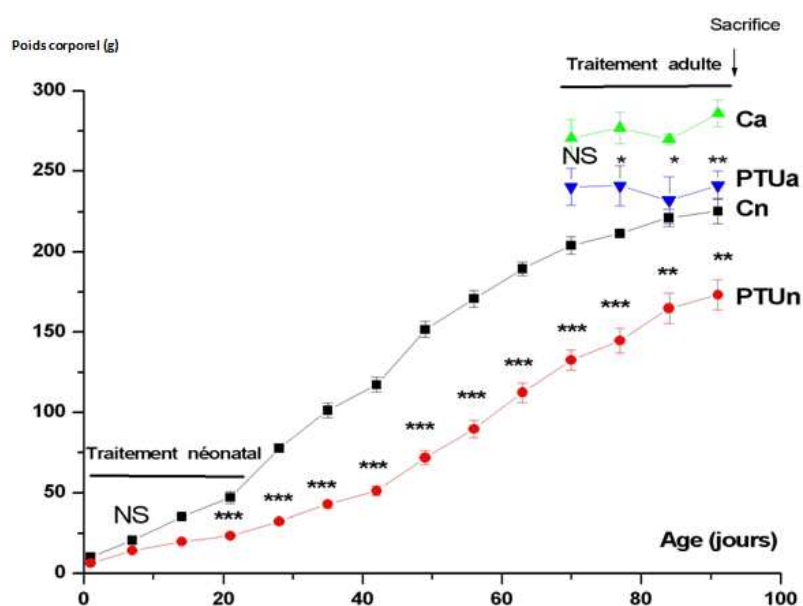


Fig. 1 : Poids corporels chez les rats Wistar mâles traités au PTU à 0,025% à l'âge adulte (PTUa) et à la naissance (PTUn) pendant 21 jours et contrôles (Ca, Cn). Moyenne ± SEM (NS : Non significatif ; ** : $p < 0,01$; *** : $p < 0,001$)

Les poids absolus et relatifs moyens des surrénales des rats traités à l'âge adulte ne sont pas significativement différents de ceux des contrôles ($p > 0,05$). Le poids absolu moyen des surrénales de rats traités à la naissance subit une diminution significative ($18,67 \pm 0,63$ mg/100g PC vs. $25,55 \pm 1,63$ mg/100g PC ; $p < 0,001$). La moyenne

du poids relatif étant similaire entre le lot traité au PTU et le lot contrôle. L'épaisseur moyenne de la corticosurrénale est significativement diminuée chez les animaux adultes en hypothyroïdie ($4,90 \pm 0,09$ μm vs. $6,04 \pm 1,07$ μm ; $p < 0,01$; Tableau I).

Poids absolu et relatif de la glande surrénale et épaisseur de la corticosurrénale chez les rats Wistar mâles traités au PTU à 0,025%, à l'âge adulte et à la naissance pendant 21 jours (Moyenne \pm SEM, NS : Non significatif, ** : $p < 0,01$, *** : $p < 0,001$)

	Traitement			
	Age adulte		Période néonatale	
	C	PTU	C	PTU
Poids absolu des surrénales (mg)	$21,77 \pm 2,04$ (n=8)	$27,84 \pm 5,28$ NS (n=8)	$25,55 \pm 1,63$ (n=6)	$18,67 \pm 0,63$ *** (n=18)
Poids relatif des surrénales (mg/100gPC)	$7,11 \pm 0,59$ (n=8)	$11,60 \pm 2,59$ NS (n=8)	$10,68 \pm 0,80$ (n=6)	$9,86 \pm 0,39$ NS (n=18)
Epaisseur de la corticosurrénale (μm)	$6,04 \pm 1,07$ (n=11)	$4,90 \pm 0,09$ ** (n=11)	$7,10 \pm 0,02$ (n=10)	$7,09 \pm 0,30$ NS (n=10)

3.1. Teneurs plasmatiques en glucocorticoïdes totaux

Les taux plasmatiques moyens absolus en glucocorticoïdes totaux sont estimés à $152,46 \pm 36,11$ ng/ml et $75,56 \pm 15,37$ ng/ml respectivement pour les lots traité à l'âge adulte et contrôle et à $79,01 \pm 19,70$ ng/ml et $37,79 \pm 9,06$ ng/ml pour les lots traité à la naissance et contrôle ($p < 0,05$). Les valeurs relatives sont inférieures

chez les lots traités par rapport aux lots contrôles, $28,86 \pm 3,26$ ng/ml/100g PC vs. $47,83 \pm 8,74$ ng/ml/100g PC, lorsque l'hypothyroïdie est induite à l'âge adulte et $20,85 \pm 5,38$ ng/ml/100g PC vs. $33,09 \pm 10,7$ ng/ml/100g PC lorsque l'hypothyroïdie est induite en période néonatale. La différence statistique entre les moyennes reste significative uniquement pour le lot traité à l'âge adulte ($p < 0,05$; Fig. 2).

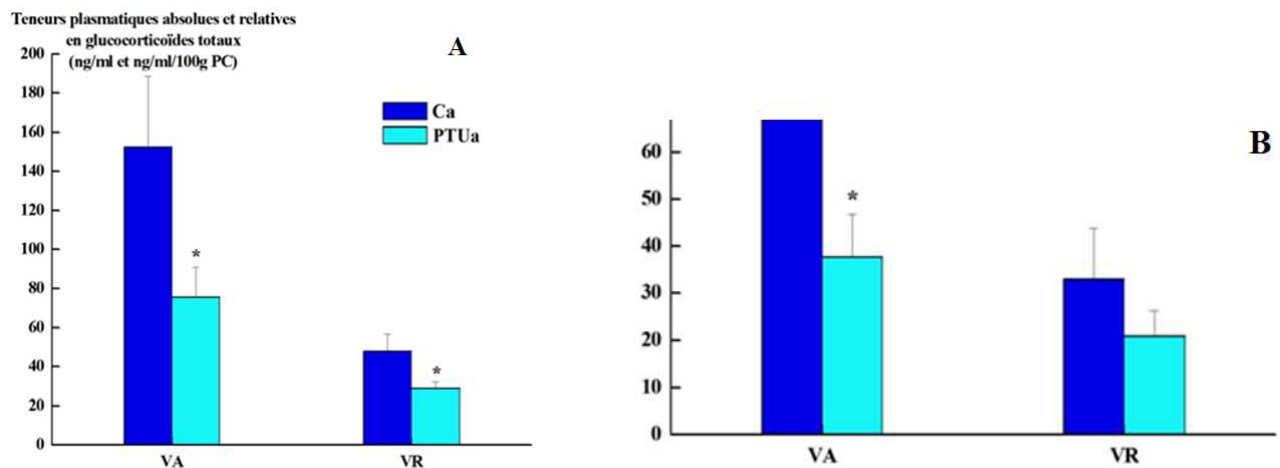


Fig. 2 : Teneurs plasmatiques en glucocorticoïdes totaux chez les rats Wistar mâles traités au PTU à 0,025% pendant 21 jours, à l'âge adulte (A) et à la naissance (B). Moyenne \pm SEM (* : $p < 0,05$)

3.2. Etude histologique

L'observation des coupes transversales des surrénales des animaux traités et contrôles montre un aspect similaire entre contrôles et traités. La glande, limitée par une capsule fibrocollagène fortement colorée au vert lumière, comprend une zone glomérulée externe organisée en amas de cellules arrondies à noyaux bien

colorés, une zone fasciculée épaisse comprenant des cellules sécrétoires à cytoplasme abondant organisées en cordons allongés et une zone réticulée à petites cellules et la médullosurrénale caractérisée par cellules à cytoplasme clair (Planche ; AI, BI). Au fort grossissement, les cellules de la zone fasciculée présentent un cytoplasme abondant et peu coloré en raison de sa richesse en gouttelettes lipidiques (Planche ; BII).

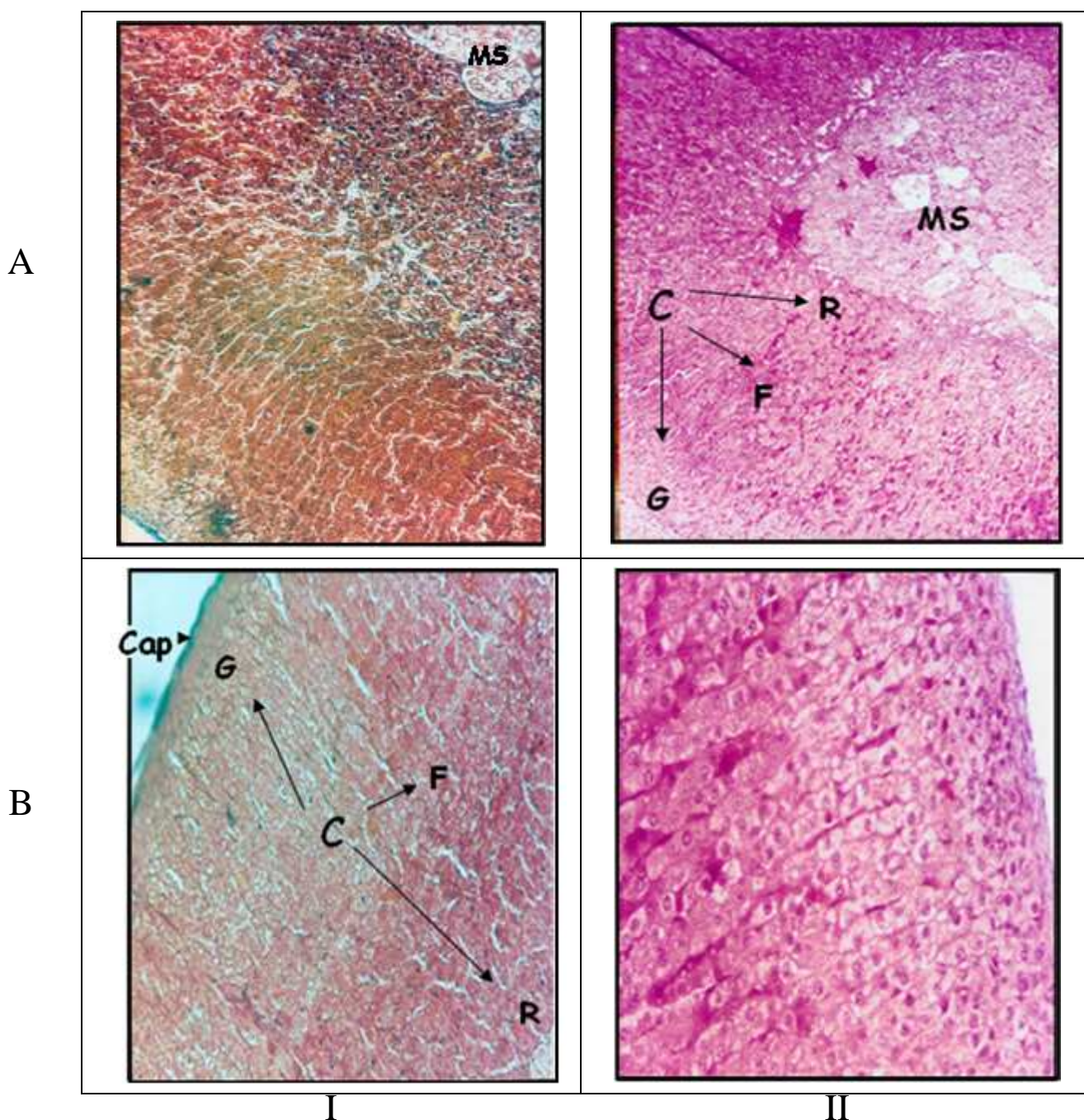


Planche : Structure histologique de la glande surrénale des rats Wistar mâles traités au PTU à 0,025%, à l'âge adulte (BI ; Gx400) et à la naissance (BII ; Gx460) pendant 21 jours et contrôles (AI, AII ; Gx120) ; Coloration au trichrome de Masson. Cap : Capsule, Cx : cortex surrénalien, C_F : Cellule de la zone fasciculée ; C_G : Cellule de la zone glomérulée ; F : Zone fasciculée, G : Zone glomérulée, R : Zone réticulée, MS : Médullo- surrénale.

4. Discussion

Le propylthiouracile ou PTU est un antithyroïdien de synthèse qui inhibe l'hormonosynthèse thyroïdienne par interaction compétitive avec la peroxydase. Il est retrouvé intact dans le lait et induit une hypothyroïdie chez les nouveau-nés [6]. Le traitement au PTU à 0,025% pendant 21 jours induit une diminution du poids corporel aussi bien à l'âge adulte qu'à la naissance. A l'âge adulte l'hypothyroïdie est concomitante à un gain de poids alors qu'un excès d'HT provoque un amaigrissement, la diminution observée serait probablement due à l'effet du PTU. Chez le nouveau-né, une diminution significative du poids corporel maintenue jusqu'à l'âge adulte a été rapportée [7, 8] et serait due aussi bien à l'effet du PTU qu'à l'absence des HT, hormones impliquées dans la croissance corporelle par action synergique avec la GH et les somatomédines [9]. Les variations des poids glandulaires semblent être liées aux variations du poids corporel, les différences entre les moyennes relatives étant non significatives. Les hormonémies moyennes absolue et relative des rats traités au PTU à 0,025% à l'âge adulte sont significativement inférieures à celles des lots contrôles. Cette variation est maintenue lorsque les valeurs sont rapportées aux poids des animaux et reste significative chez le lot traité à l'âge adulte. Par ailleurs, l'analyse histologique de la zone fasciculée de surrénales de rats traités, met en évidence une surcharge en gouttelettes lipidiques, au niveau du cytoplasme des cellules constituant cette zone, probablement due à une sécrétion réduite des glucocorticoïdes, ce qui est en faveur d'une répercussion du déficit en hormones thyroïdiennes sur la glande. Une diminution de la sécrétion de corticostérone a été observée après traitement par des ATS [10, 11, 12, 13]. A l'opposé, Chen et al. [5] rapportent une augmentation de la corticostérone plasmatique après thyroïdectomie et un retour aux valeurs normales après administration de T₄ qui agirait par inhibition de la sécrétion d'ACTH. En effet, l'incubation des cellules des zones fasciculée-réticulée en présence de T₃ ou T₄ conduit à l'inhibition de la sécrétion basale et stimulée de corticostérone [14]. Parallèlement, une diminution des activités enzymatiques de la 3β-Hydroxy-steroid-déshydrogénase, 21-hydroxylase et 11-hydroxylase est observée [14, 15].

En conclusion, les variations des poids corporel et glandulaire montrent que l'absence des HT entraîne un retard de la croissance corporelle et probablement du développement de la glande surrénale. Un effet sur la

stéroïdogénèse est démontré par les variations des taux plasmatiques hormonaux. L'hypothyroïdie entraîne une augmentation de la production d'ACTH et une diminution de la sécrétion de corticostérone probablement par diminution de la réponse de la glande à l'hormone hypophysaire.

Références

- [1] J. Nunez -Mechanism of action of thyroid hormone. In: Hormones and their actions, part I. Eds Cooke BA, King RJB a Van der Molen. Elsevier Science Publishers BV (1988): 61-80
- [2] P.M. Yen -Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol. Rev.* 81(3) (2001): 1097-142.
- [3] T.B. Hayes, T.H. Wu -Interdependance of corticosterone and thyroid hormones in toad larvae (*Bufo boreas*). II. Regulation of corticosterone and thyroid hormones. *J. Exp. Zool.*, 271 (2) (1995): 103-11.
- [4] E.R. Kuhn, K.L. Geris, S. Van Der Geyten, K.A. Mol, V.M. Darras - Inhibition and activation of the thyroidal axis by the adrenal axis in vertebrates. *Comp. Biochem. Physiol. Part A Mol. Integr. Physiol.*, 120 (1) (1998): 169-74.
- [5] Y.H. Chen, M.J. Lo, M.M. Kau, Y.C. Tsai, V.S. Fang, J.J. Chen, C. Liaw, C.C. Lu, B.P. Lee, S.C. Chen, L.T. Ho, P.S. Wang -Inhibition of corticosterone secretion by thyroxine in male rats. *Chin. J. Physiol.*, 40 (1) (1997): 25-30.
- [6] D.S. Cooper -Substances that affect thyroid function or thyroid hormone metabolism, In *The thyroid gland*. Eds MA Greer. Raven Press Ltd, New York (1990): 323-34.
- [7] S. Palmero, M. De Marchis, G. Gallo, E. Fugassa -Thyroid hormone affects the development of Sertoli cell function in the rat. *J. Endocrinol.*, 123(1) (1989): 105-11.
- [8] P.S. Cooke, J.D. Kirby, J. Porcelli -Increased testis growth and sperm production in adult rats following transient neonatal goitrogen treatment: optimisation of the propylthiouracile dose and effect of methimazole. *J. Reprod. Fertil.*, 97(2) (1993): 493-99.
- [9] G. Cabello, C. Wrutniak -Thyroid hormone and growth: relationships with growth hormone effects and regulation. *Reprod. Nutr. Dev.*, 29(4) (1989): 387-402.
- [10] F. Sanchez-Franco, L. Fernandez, G. Fernandez, L. Cacedo - Thyroid hormone action on ACTH secretion. *Horm. Metab. Res.*, 21(10) (1989): 550-2
- [11] Z.X. Shi, A. Levy, S.L. Lightman -Thyroid hormone-mediated regulation of corticotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid in the rat. *Endocrinology*, 134(3) (1994): 1577-80.
- [12] A. Tohei, M. Akai, T. Tomabechi, M. Mamada, K. Taya -Adrenal and gonadal function in hypothyroid adult male rats. *J. Endocrinol.* 152(1) (1997): 147-54.
- [13] M.J. Lo, S.W. Wang, M.M. Kau, J.J. Chen, Y.H. Chen, V.S. Fang, L.T. Ho, P.S. Wang -Pharmacological effects of propylthiouracile on corticosterone secretion in male rats. *J. Invest. Med.*, 46(9) (1998): 444-52.
- [14] M.J. Lo, M.M. Kau, Y.H. Chen, S.C. Tsai, Y.C. Chiao, J.J. Chen, C. Liaw, C.C. Lu, B.P. Lee, S.C. Chen, V.S. Fang, L.T. Ho, P.S. Wang - Acute effects of thyroid hormones on the production of adrenal cAMP and corticosterone in male rats. *Am. J. Physiol.*, 274 (1998): E238-E245.
- [15] C. Benelli, O. Michel, R. Michel -Effect of thyroidectomy on the rat adrenal cortex enzyme activities involved in corticostérone and aldosterone biosynthesis. *J. steroid Biochem.*, 16 (6) (1982): 755-61.