

Le générateur spinal de l'éjaculation

The spinal generator of ejaculation

■ J. Allard*

POINTS FORTS. Des données expérimentales et cliniques suggèrent que l'éjaculation est un réflexe suprasegmental contrôlé par un réseau de neurones situé dans la moelle épinière lombo-sacrée et appelé "générateur spinal de l'éjaculation". Ce générateur spinal de l'éjaculation est en connexion réciproque avec le cerveau. Durant le coït, il intègre les messages sensoriels afférents nécessaires à son activation. Il coordonne ensuite l'activité des centres sympathiques, para-sympathiques et somatiques commandant les phases d'émission et d'expulsion, respectivement. Le générateur spinal de l'éjaculation est aussi vraisemblablement responsable de signaux ascendants à l'origine de l'orgasme, via des projections vers le thalamus. L'orgasme lui-même implique l'activation d'autres structures limbiques. À l'heure actuelle, l'éjaculation rapide, la plus fréquente des dysfonctions de l'éjaculation, est traitée par des antidépresseurs de la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Une meilleure connaissance de la neuropharmacologie des circuits mis en jeu lors de l'éjaculation ainsi que la mise au point de modèles physiologiques appropriés sont nécessaires pour le développement d'un traitement pharmacologique spécifique des dysfonctions de l'éjaculation et de l'orgasme.

Mots-clés : Réflexe autonome – Nerf dorsal du pénis – Galanine – Sérotonine.

ABSTRACT. Experimental and clinical data suggest that ejaculation is a supra-segmental reflex controlled by an array of neurons located in the lumbosacral spinal cord, or spinal ejaculation generator. There are reciprocal connections between the spinal ejaculation generator and the brain. During intercourse, the spinal ejaculation generator integrates the sensory inputs that are necessary to trigger its activation. It then coordinates the sympathetic, parasympathetic, and somatic outflow to induce the two successive phases of ejaculation, emission and expulsion. The spinal ejaculation generator may also provide the brain with signals related to the occurrence of ejaculation, which are further processed in the limbic system to generate the subjective feeling of orgasm. Today, treatment of ejaculatory and orgasmic dysfunction is limited to using serotonin reuptake inhibitor for rapid ejaculation. A better knowledge of the anatomy of the global circuit controlling ejaculation and the use of relevant physiological models are necessary for the development of specific pharmacological treatment for ejaculatory and orgasmic dysfunction.

Keywords: Autonomic reflex – Dorsal penile nerve – Galanin – Serotonin.

L'ÉJACULATION EST CONSIDÉRÉE COMME UN RÉFLEXE MULTISEGMENTAL MODULÉ PAR DES PROJECTIONS SUPRASPINALES

L'éjaculation consiste en une phase d'émission et une phase d'expulsion. L'émission correspond au transfert des différents composants du sperme (issus de la prostate, des glandes séminales et des canaux déférents) dans l'urètre prostatique. Elle est commandée principalement par le système nerveux autonome sympathique (à

partir de la moelle thoraco-lombaire) et précède immédiatement la phase d'expulsion, qui correspond à la propulsion du sperme jusqu'au méat urinaire. La propulsion du sperme est induite par des contractions rythmiques du muscle bulbo-spongieux, dont les motoneurons sont localisés dans la moelle lombo-sacrée. Ces deux phases sont accompagnées d'une fermeture du col vésical, elle aussi commandée par le système nerveux sympathique, qui prévient le flux rétrograde du sperme dans la vessie. L'éja-

* Département de biologie cellulaire, neurobiologie et anatomie, Vontz Center for Molecular Studies, université de Cincinnati, Collège de Médecine.

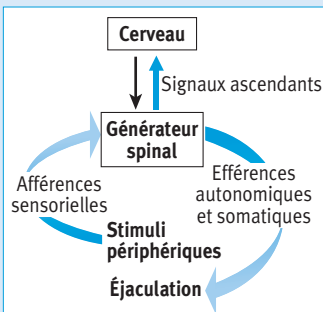


Figure 1. Contrôle de l'éjaculation par le système nerveux central. La moelle épinière contient la machinerie neuronale nécessaire et suffisante à l'activation coordonnée des différents organes effecteurs de l'éjaculation. Cet ensemble de neurones correspond au générateur spinal de l'éjaculation, situé au niveau lombaire. Le générateur spinal, dont le seuil de déclenchement est partiellement contrôlé par le cerveau, est alimenté par des stimuli périphériques issus de la région pelvienne, du pénis principalement. Il commande les organes effecteurs de l'éjaculation via des efférences autonomiques (phase d'émission) et somatiques (phase d'expulsion). La sensation de plaisir associée à l'éjaculation (orgasme) est engendrée au niveau supraspinal et a pour origine des messages ascendants issus du générateur spinal.

culation implique donc l'activité coordonnée de neurones autonomiques et somatiques situés à différents niveaux de la moelle épinière. La possibilité d'obtenir des éjaculations par stimulation du gland chez certains blessés médullaires, même complets, suggère qu'un réseau de neurones situés dans la moelle lombaire, ou générateur spinal de l'éjaculation, est à l'origine de cette activité coordonnée (1). En accord avec ces données cliniques, la stimulation d'afférences pelviennes peut déclencher une éjaculation chez le rat anesthésié avec transection de la moelle au niveau thoracique (2). L'éjaculation est donc considérée comme le résultat d'une boucle réflexe, au centre de laquelle se trouve le générateur spinal de l'éjaculation. La branche afférente de cette boucle réflexe est constituée par des afférences sensibles issues du pénis, et la branche efférente par les neurones préganglionnaires sympathiques et les motoneurons somatiques contrôlant les phases d'émission et d'expulsion, respectivement (figure 1). Des données physiologiques et anatomiques démontrent l'existence de connexions entre différents éléments participant au contrôle de l'éjaculation au niveau de la moelle et des centres supraspiniaux. Par exemple, une stimulation électrique des noyaux ventromédians de l'hypothalamus peut déclencher une phase d'expulsion chez le rat anesthésié (3). À l'inverse, des cellules situées au niveau lombaire et participant au contrôle de l'éjaculation projettent des connexions au niveau du noyau subparafasciculaire de l'hypothalamus (4). Ces connexions réciproques permettent à la fois à des centres intégratifs supérieurs d'exer-

cer un contrôle sur le générateur spinal de l'éjaculation et à ce dernier d'informer en retour ces centres de la survenue de l'éjaculation, participant ainsi à la survenue de l'orgasme (figure 1).

BRANCHE EFFÉRENTE : COMPOSANTE PÉRIPHÉRIQUE DE L'ÉMISSION ET EXPULSION

L'émission est provoquée par une contraction de la prostate, des vésicules séminales et des canaux déférents. C'est une réaction d'origine sympathique, comme la contraction du col vésical. L'innervation sympathique des viscères pelviens est issue de la moelle thoraco-lombaire, chez l'homme comme chez le rat. Les axones des neurones préganglionnaires cheminent dans la chaîne sympathique paravertébrale, d'une part, et dans les nerfs intermésentériques, d'autre part (figure 2). Ces deux axes sont connectés par les nerfs splanchniques. La majeure partie des axones des neurones préganglionnaires forment une synapse avec leurs homologues postganglionnaires au niveau du ganglion mésentérique inférieur. Les neurones postganglionnaires contactent les glandes sexuelles accessoires et les canaux déférents via les nerfs hypogastriques (figure 2). Chez le rat anesthésié, la stimulation électrique du nerf hypogastrique ou des nerfs intermésentériques induit une contraction des vésicules séminales, du col vésical et des canaux déférents, mesurée par une augmentation de pression (5, 6). Chez l'homme en condition opératoire, la stimulation électrique des racines lombaires induit une émission au niveau du méat urinaire (7). D'une manière générale, les actes chirurgicaux portant atteinte à l'intégrité du nerf hypogastrique, comme les antagonistes de certains récepteurs à la noradrénaline, sont connus pour interférer avec la phase d'émission et la fermeture du col vésical (8). À l'inverse, des agents sympathicomimétiques peuvent aider au traitement des éjaculations rétrogrades provoquées par des lésions de fibres du nerf hypogastrique (9). Il existe aussi une composante parasympathique dans l'émission, qui n'est pas représentée dans la figure 2 par souci de simplification. Chez le rat, l'activation du système parasympathique induit une augmentation de la sécrétion de fluide prostatique et séminale durant toute la phase d'excitation sexuelle. En accord avec cette idée, l'épithélium glandulaire des vésicules séminales chez le rat

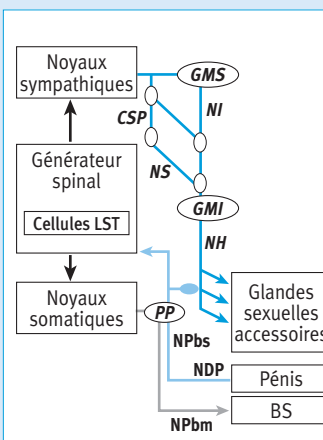


Figure 2. Innervation périphérique des organes effecteurs de l'éjaculation.

Les afférences sensibles du pénis (en bleu clair) rejoignent la moelle au niveau lombo-sacré. Les efférences commandant la phase d'émission (neurones préganglionnaires sympathiques, en bleu) et d'expulsion (neurones somatiques, en gris) proviennent des segments thoraco-lombaires et lombo-sacré, respectivement. Le générateur spinal s'étend au niveau lombaire, entre ces noyaux sympathiques et somatiques. Les afférences issues des glandes sexuelles accessoires, qui rejoignent la moelle via les nerfs hypogastriques et intermésentériques, ne sont pas représentées. Noter que le plexus pelvien (PP) représente un point de passage pour toutes les afférences et efférences associées au pénis. (BS, muscle bulbo-spongieux, cellules LST, cellules lombo-spinothalamiques ; CSP, chaîne sympathique paravertébrale ; GMI, ganglion mésentérique inférieur ; GMS, ganglion mésentérique supérieur ; NI, nerf intermésentérique ; NH, nerf hypogastrique ; NS, nerf splanchnique).

mésentérique supérieur ; NDP, nerf dorsal du pénis ; NH, nerf hypogastrique ; NI, nerf intermésentérique ; NPbs, branche sensitive du nerf pudendal ; NPbm, branche motrice du nerf pudendal ; NS, nerf splanchnique).

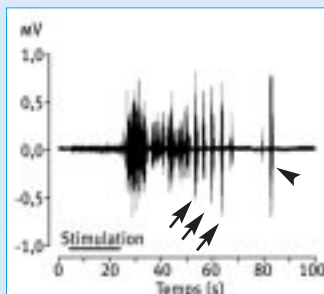


Figure 3. Électromyogramme (EMG) du muscle bulbo-spongieux (BS) lors d'une phase d'expulsion

Cet EMG a été enregistré chez un rat anesthésié à l'uréthane et spinalisé au niveau thoracique. Le pincement du gland durant 20 secondes (stimulation) déclenche une série de contractions réflexes du BS. Noter l'apparition progressive des contractions rythmiques (flèches) après une phase de contractions diffuses, et l'augmentation de l'intervalle de temps séparant les contractions successives. Cette réponse réflexe peut être obtenue toutes les 5 minutes pendant 1 à 2 heures suivant la qualité de la préparation. La forme et la fréquence des contractions rythmiques sont similaires à celles que l'on enregistre chez l'homme lors de la phase d'expulsion de l'éjaculation. Noter aussi l'existence d'une contraction tardive (tête de flèche) caractéristique dans ce modèle.

est majoritairement innervé par des fibres parasympathiques, à l'inverse de la musculature lisse, qui est innervée par des fibres sympathiques (12).

Les motoneurons du muscle bulbo-spongieux, acteur principal de la phase d'expulsion, sont situés au niveau sacré, dans les noyaux dorso-médians chez le rat, et dans les noyaux d'Onuf chez l'homme (13). Ils projettent leurs axones dans le tronc lombo-sacré et le tronc L6S1 chez le rat et, à partir du plexus pelvien, dans la branche motrice du nerf pudendal (figure 2) (14). Chez l'homme, l'enregistrement de l'activité électrique du muscle bulbo-spongieux durant l'éjaculation montre une série de contractions correspondant à l'expulsion, concomitantes à la sensation d'orgasme (15). Les contractions du muscle bulbo-spongieux s'accompagnent de contractions d'autres muscles du plancher pelvien, ce qui a pour effet d'augmenter l'efficacité de l'expulsion. Par exemple, l'anesthésie du sphincter strié externe diminue de manière significative la force de l'expulsion chez l'homme (16). La série de contractions du muscle bulbo-spongieux observées durant la phase d'expulsion lors de l'éjaculation chez le rat est similaire à celle observée chez l'homme. Ces contractions rythmiques du muscle bulbo-spongieux et des autres muscles du plancher pelvien normalement impliqués dans la phase d'expulsion peuvent être obtenues chez le rat anesthésié et spinalisé au niveau thoracique par stimulation électrique du nerf dorsal du pénis, ou stimulation mécanique du gland, de l'urètre ou du scrotum (figure 3) (2, 17).

BRANCHE AFFÉRENTE

L'éjaculation est déclenchée par l'activité d'afférences sensorielles issues du pénis, et plus particulièrement du gland. Ce dernier est innervé dans sa totalité par le nerf dorsal du pénis (qui est le prolongement distal de la branche sensitive du nerf pudendal), et de manière redondante dans sa partie ventrale par le nerf périnéal (18). La disparition des éjaculations induites par stimulation du gland avec un vibreur après anesthésie du nerf dorsal du pénis chez le blessé médullaire chronique démontre que ce dernier contient des afférences sensibles impliquées dans le déclenchement de l'éjaculation (la participation du nerf périnéal dans le déclenchement de l'éjaculation n'a pas été étudiée) (19). Chez le rat, l'innervation du gland est exclusivement constituée par des fibres issues du nerf dorsal

du pénis. Chez l'animal vigile, la transection du nerf dorsal du pénis abolit l'éjaculation lors du coït tandis que chez l'animal anesthésié et spinalisé, sa stimulation électrique induit une phase d'expulsion (2, 20). On peut argumenter que la diminution des éjaculations observée au niveau comportemental chez le rat après transection du nerf dorsal du pénis est due à un déficit en intromission. Par ailleurs, les conclusions tirées à partir de résultats obtenus chez le blessé médullaire chronique ne s'appliquent pas forcément au patient contrôle. Ces données montrent cependant un rôle prépondérant du nerf dorsal du pénis dans le déclenchement de l'éjaculation, chez l'homme comme chez le rat (figure 2).

La nature des fibres afférentes spécifiquement impliquées dans le déclenchement de l'éjaculation est une question récurrente. Les quelques données disponibles suggèrent que le nerf dorsal du pénis est principalement constitué de fibres de type A δ (fibres myélinisées de petit calibre) et C (fibres non myélinisées) et, dans une moindre mesure, de fibres myélinisées de diamètre moyen (A β). Les terminaisons nerveuses libres abondantes que l'on trouve dans le gland sont issues de fibres de type A δ et C (21). Selon Johnson et Halata, ces terminaisons nerveuses libres sont probablement impliquées dans la perception thermique et nociceptive lorsqu'elles sont issues de fibres C et dans la perception tactile nociceptive et non nociceptive lorsqu'elles sont issues de fibres A δ . Les corpuscules lamellaires ou corpuscules de Krause, qui sont propres au tissu glandulaire, sont issus, au moins chez le rat, de fibres myélinisées de types A δ et, sans doute, A β (21). Les corpuscules lamellaires situés dans le derme joueraient un rôle dans la perception tactile "de frottement", causée par une déformation et/ou un étirement superficiel du gland. La fonction des corpuscules lamellaires localisés plus profondément dans le corps spongieux est plus hypothétique. Ils participeraient, avec les corpuscules de Ruffini, soit à la perception tactile "profonde", soit à des mécanismes de contrôle autonome. Il est donc vraisemblable que le message afférent associé au déclenchement de l'éjaculation recrute un large spectre de fibres sensorielles (C, A δ et A β).

LA RÉALITÉ DU GÉNÉRATEUR SPINAL

L'existence du générateur spinal de l'éjaculation repose principalement sur les observations faites

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Sonksen J, Ohl DA. Penile vibratory stimulation and electroejaculation in the treatment of ejaculatory dysfunction. *Int J Androl* 2002;25:324-32.
2. Pescatori ES, Calabro A, Artibani W et al. Electrical stimulation of the dorsal nerve of the penis evokes reflex tonic erections of the penile body and reflex ejaculatory responses in the spinal rat. *J Urol* 1993;149:627-32.
3. Allard J, Bernabe J, Laurin M, Giuliano F. Electrical stimulation of the ventromedial hypothalamus induces erectile responses and rhythmic activity of the bulbospongiosus muscle. *J Urol* 2003.
4. Truitt WA, Coolen LM. Identification of a potential ejaculation generator in the spinal cord. *Science* 2002;297:1566-9.



Figure 4. Anatomie des éléments connus du générateur spinal de l'éjaculation chez le rat.

A, B et C correspondent à des images de microscopie fluorescente confocale de sections coronales de moelle épinière de rat au niveau segmental indiqué à droite dans la corne ventrale.

A : une co-injection dans le plexus pelvien de deux traceurs marquant préférentiellement soit les fibres non myélinisées (agglutinine de germe de blé, WGA), soit les fibres myélinisées (sous-unité B de la toxine cholérique, CTB) a été réalisée 5 jours avant le sacrifice de l'animal. La révélation des traceurs met en évidence, entre autres, les projections centrales du nerf dorsal du pénis (flèches dans la corne dorsale [CD] et la commissure grise dorsale [CGD] ainsi que les motoneurons du muscle bulbo-spongieux dans le noyau dorsomédian (DM, marqué par les deux traceurs, en blanc). Le marquage s'étend aux projections terminales d'autres fibres de passage dans le plexus pelvien.

B : la révélation de la galanine (en bleu, sans injection de traceur préalable) met en évidence les cellules LST dans la commissure grise dorsale. La galanine présente dans la corne dorsale provient des afférences sensibles.

C : l'incubation du nerf intermésentérique avec les mêmes traceurs que ceux utilisés en A révèle les neurones préganglionnaires sympathiques, qui projettent vers les viscères pelviens, dans la colonne intermédiaire latérale (IML) et la commissure grise dorsale. Noter que tous ne sont pas marqués par les deux traceurs.

tion. Il faut donc garder à l'esprit que la notion de générateur spinal de l'éjaculation n'est qu'un modèle de travail face à une réalité sans doute beaucoup plus complexe.

LOCALISATION DU GÉNÉRATEUR SPINAL

Des expériences de traçages de voie ont permis de localiser les neurones de sortie (via la branche efférente) et les zones d'entrée (via la branche afférente) du générateur spinal. L'application d'un traceur rétrograde sur la branche motrice du nerf pudendal met en évidence les motoneurons des muscles bulbo-spongieux et ischio-caverneux dans les noyaux dorsomédians et dorsolatéraux, respectivement, principalement au niveau S1 et L6 (14) (figure 4A). La même technique appliquée au nerf hypogastrique permet le marquage de neurones préganglionnaires sympathiques innervant les viscères pelviens (23). Ces neurones sont situés au niveau L1-L2 chez le rat dans la colonne intermédiaire latérale et dans la commissure grise dorsale. Ces mêmes neurones sont marqués lorsque l'on applique des traceurs sur le nerf intermésentérique, qui contient la très grande majorité des fibres que l'on trouve dans le nerf hypogastrique (24) (figure 4C). Quant aux projections centrales de la branche afférente, c'est-à-dire le nerf dorsal du pénis, elles s'étendent du niveau S2 au niveau L4, dans les couches superficielles (couches I et II) au niveau médian de la corne dorsale pour les fibres C, et plus profondément (couches III, IV et V) pour les fibres Aδ (25).

L'utilisation d'un virus neurotrope permet d'identifier la chaîne de neurones impliquée spécifiquement dans l'innervation de l'organe injecté en suivant la migration transsynaptique des particules virales. Les premiers neurones à être infectés par une injection de virus neurotrope (par exemple *Pseudorabiesvirus* ou PRV) dans la prostate sont localisés dans la commissure grise dorsale et la colonne intermédiaire latérale au niveau thoraco-lombaire (noyaux sympathiques, correspondant aux neurones marqués lors de l'application d'un traceur rétrograde sur le nerf hypogastrique ou intermésentérique) et au niveau lombo-sacré (noyaux parasymphatiques) (26). L'allongement du délai d'incubation permet au virus d'infecter des interneurons localisés dans la couche X et ses abords latéraux, du niveau thoraco-lombaire au niveau sacré (26). L'injection de PRV dans le muscle bulbo-spongieux se traduit d'abord par l'infection des moto-

5. Kihara K, de Groat WC. Sympathetic efferent pathways projecting bilaterally to the vas deferens in the rat. *Anat Rec* 1997;248:291-9.

6. Giuliano F, Bernabe J, Droupy S et al. A comparison of the effects of tamsulosin and alfuzosin on neurally evoked increases in bladder neck and seminal vesicle pressure in rats. *Br J Urol Int* 2004;93:605-8.

7. Dieckmann KP, Huland H, Gross AJ. A test for the identification of relevant sympathetic nerve fibers during nerve sparing retroperitoneal lymphadenectomy. *J Urol* 1992;148:1450-2.

8. Kihara K, Sato K, Ishizaka K, Oshima H. Preservation of ejaculatory function by reconstruction of the canine hypogastric nerve. *J Neurosurg* 1998;88:726-33.

9. Nijman JM, Jager S, Boer PW et al. The treatment of ejaculation disorders after retroperitoneal lymph node dissection. *Cancer* 1982;50:2967-71.

10. Bruschini H, Schmidt RA, Tanagho EA. Neurologic control of prostatic secretion in the dog. *Invest Urol* 1978;15:288-90.

11. Wang JM, McKenna KE, Lee C. Determination of prostatic secretion in rats: effect of neurotransmitters and testosterone. *Prostate* 1991;18:289-301.

12. Kepper ME, Keast JR. Location, immunohistochemical features, and spinal connections of autonomic neurons innervating the rat seminal vesicles. *Biol Reprod* 1997;57:1164-74.

chez le blessé médullaire. En effet, une éjaculation peut être obtenue par stimulation du gland avec un vibreur chez 80 % des blessés médullaires avec atteinte, même complète, au-dessus du niveau T10 (1). Cependant, la notion de générateur spinal ne permet pas d'expliquer certains résultats expérimentaux. Chez le rat anesthésié et spinalisé aigu au niveau thoracique, les phases d'expulsion obtenues en réponse à une stimulation périphérique (figure 3) sont en fait très rarement accompagnées de l'éjection de sperme au niveau du méat urinaire, et ce quel que soit le type de stimulation utilisé (pincement du gland, augmentation de pression urétrale par perfusion transvésicale d'une solution saline ou stimulation électrique du nerf dorsal du pénis) (22). Ces conditions expérimentales ne permettent donc vraisemblablement pas le déroulement de la phase d'émission. Une explication est que la phase d'émission pourrait être contrôlée par une boucle spino-pontique (comme la miction), qui serait interrompue par la transection de la moelle thoracique. La présence d'éjaculation "complète" (émission + expulsion) en réponse à une stimulation du gland chez le blessé médullaire chronique serait le résultat d'une réorganisation de la boucle supraspinale contrôlant l'émission en une boucle spinale. Ce type de réorganisation d'un réflexe après lésion de la moelle épinière a été démontré dans le cas de la mic-

13. Schroder HD. Anatomical and pathoanatomical studies on the spinal efferent systems innervating pelvic structures. 1. Organization of spinal nuclei in animals. 2. The nucleus X-pelvic motor system in man. *J Auton Nerv Syst* 1985;14:23-48.

14. McKenna KE, Nadelhaft I. The organization of the pudendal nerve in the male and female rat. *J Comp Neurol* 1986;248:532-49.

15. Gerstenberg TC, Levin RJ, Wagner G. Erection and ejaculation in man. Assessment of the electromyographic activity of the bulbocavernosus and ischioavernosus muscles. *Br J Urol* 1990;65:395-402.

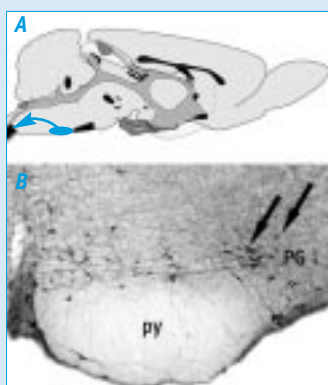


Figure 5. Cellules sérotoninergiques du noyau paragigantocellulaire.

Le noyau paragigantocellulaire s'étend selon un axe rostro-caudal au niveau du pont (en bleu en A sur une coupe sagittale schématisée de cerveau de rat). La photo B représente la partie ventromédiale d'une section coronale faite au niveau indiqué en A et traitée de telle sorte que les cellules sérotoninergiques apparaissent en noir. Sur cette coupe, le noyau paragigantocellulaire (PG) est localisé dans la partie latérale du tractus pyramidal (py). Dans sa partie la plus médiane, il contient des cellules sérotoninergiques (flèches), qui projettent vers la moelle et sont supposées être à l'origine d'un tonus inhibiteur descendant sur le générateur spinal de l'éjaculation. La destruction du noyau paragigantocellulaire et des cellules sérotoninergiques qui y sont associées permet d'obtenir les réponses illustrées dans la figure 3 sans spinalisation. Noter la présence d'autres cellules sérotoninergiques au-dessus du tractus pyramidal et au niveau de la ligne médiane. Ces cellules font partie des noyaux dits "du raphé magnus et obscurus".

neurones situés dans le noyau dorsomédian. Le virus se propage ensuite dans la couche X au niveau L5 et L6, puis il s'étend vers des niveaux plus rostraux tout en gagnant latéralement les couches IV à VIII (27). Les expériences correspondantes à partir du nerf dorsal du pénis, qui requièrent des virus remontant spécifiquement les fibres afférentes, n'ont pas été réalisées. L'utilisation d'un virus neurotrope n'a malheureusement pas permis d'identifier définitivement et sans ambiguïté des composants du générateur spinal de l'éjaculation, car aucune donnée phénotypique et fonctionnelle n'a pu être associée aux neurones marqués par le virus.

L'expression de la protéine c-fos est souvent utilisée comme un marqueur de l'activation neuronale. Chez le rat, une longue série d'études utilisant cette méthode a permis d'identifier des neurones de la moelle exprimant la protéine c-fos uniquement après l'éjaculation, suggérant ainsi leur implication spécifique dans des mécanismes liés à l'éjaculation. Ces cellules ont été caractérisées sur des bases phénotypiques, anatomiques et fonctionnelles. Elles contiennent de la galanine, expriment le récepteur à la substance P de type 1, et sont situées dans la couche X du niveau L4 au niveau L2 (figure 4B). Elles forment des connexions denses avec les centres autonomes sympathiques et parasymphatiques de la moelle contrôlant les viscères pelviens. La destruction sélective de ces cellules abolit l'éjaculation, sans rien changer aux autres paramètres du comportement sexuel, et prévient la survenue du réflexe d'expulsion induit par une stimulation mécanique du gland chez l'animal anesthésié et spinalisé. Enfin, ces cellules forment des connexions réciproques avec le thalamus (d'où leur abréviation de cellules LST, pour lombo-spino-thalamique), et pourraient jouer un rôle dans le phénomène de satiété sexuelle (voir le paragraphe sur l'orgasme). Les cellules LST forment donc un composant essentiel du générateur spinal de l'éjaculation (28).

LES CONNEXIONS SPINOTHALAMIQUES

Des projections inhibitrices et activatrices issues de centres supraspinaux contrôlent étroitement l'activité du générateur spinal de l'éjaculation. Chez le rat anesthésié, la transection de la moelle est nécessaire pour obtenir une phase d'expulsion à la stimulation électrique du nerf dorsal du pénis, ou à une stimulation mécanique du gland ou de l'urètre. On admet donc que la

boucle réflexe contrôlant l'expulsion est inhibée de manière tonique par des projections descendantes issues de structures supraspinales, la transection abolissant ce tonus inhibiteur descendant. Ce tonus inhibiteur est en partie issu des noyaux paragigantocellulaires, situés dans le pont. La destruction de ces noyaux permet d'obtenir une expulsion réflexe avec une stimulation mécanique du gland ou de l'urètre en l'absence de transection de la moelle épinière, tandis que, chez le rat vigile, leur destruction diminue le nombre d'intromissions nécessaires à l'éjaculation lors du coït (29). De plus, une stimulation électrique des noyaux paragigantocellulaires diminue l'amplitude de la volée réflexe enregistrée dans la branche motrice du nerf pudendal à la suite d'une stimulation électrique de la branche sensitive (réflexe pudendo-pudendal) (30). D'autres structures sont le siège de projections activatrices vers le générateur spinal de l'éjaculation. Par exemple, une stimulation électrique des noyaux paraventriculaires ou de la partie ventrale de l'hypothalamus peut déclencher une phase d'expulsion chez le rat anesthésié (31).

L'injection de PRV dans le muscle bulbospongieux ou dans la prostate se traduit par un marquage prononcé des noyaux paragigantocellulaires dans le pont et des noyaux paraventriculaires de l'hypothalamus (26, 27). Les noyaux de Barrington, les noyaux du raphé magnus, le noyau A5 (groupe de neurones noradrénergiques) et l'aire préoptique médiane sont aussi marqués lors de ces injections. Ces mêmes régions paraissent préférentiellement infectées par une injection de PRV dans les canaux déférents, suggérant l'existence d'un réseau de projections commun à l'ensemble des structures impliquées dans l'éjaculation (32). Cependant, l'importance physiologique de ces structures dans le contrôle de l'éjaculation reste difficile à établir. Par exemple, la destruction du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus modifie très peu la performance sexuelle chez le rat (33). Les cellules sérotoninergiques situées dans la partie ventromédiale du noyau paragigantocellulaire pourraient être à l'origine du tonus inhibiteur descendant (figure 5). En effet, la lésion de ce noyau, qui projette des terminaisons dans la région associée au générateur spinal de l'éjaculation, permet la survenue des expulsions réflexes chez l'animal spinalisé au niveau thoracique. À l'inverse, l'injection de sérotonine dans la moelle épinière dans les mêmes conditions

16. Shafik A. *The mechanism of ejaculation: the glans-vasal and urethromuscular reflexes.* Arch Androl 1998;41:71-8.

17. Carro-Juarez M, Rodriguez-Manzo G. *Sensory and motor aspects of the coital reflex in the spinal male rat.* Behav Brain Res 2000;108:97-103.

18. Yang CC, Bradley WE. *Innervation of the human glans penis.* J Urol 1999;161:97-102.

19. Wieder JA, Brackett NL, Lynne CM et al. *Anesthetic block of the dorsal penile nerve inhibits vibratory-induced ejaculation in men with spinal cord injuries.* Urology 2000;55:915-7.

20. Dahlof LG, Ahlenius S, Larsson K. *Copulatory performance of penile desensitized male rats following the administration of 8-OH-DPAT.* Physiol Behav 1988;43:841-3.

21. Johnson RD, Halata Z. *Topography and ultrastructure of sensory nerve endings in the glans penis of the rat.* J Comp Neurol 1991;312:299-310.

22. Carro-Juarez M, Cruz SL, Rodriguez-Manzo G. *Evidence for the involvement of a spinal pattern generator in the control of the genital motor pattern of ejaculation.* Brain Res 2003;975:222-8.

23. Nadelhaft I, McKenna KE. *Sexual dimorphism in sympathetic preganglionic neurons of the rat hypogastric nerve.* J Comp Neurol 1987;256:308-15.

24. Baron R, Janig W. *Afferent and sympathetic neurons projecting into lumbar visceral nerves of the male rat.* J Comp Neurol 1991;314:429-36.

25. Nunez R, Gross GH, Sachs BD. *Origin and central projections of rat dorsal penile nerve: possible direct projection to autonomic and somatic neurons by primary afferents of non-muscle origin.* J Comp Neurol 1986;247:417-29.

26. Orr R, Marson L. *Identification of CNS neurons innervating the rat prostate: a transneuronal tracing study using pseudorabies virus.* J Auton Nerv Syst 1998;72:4-15.

27. Tung Y, Rampin O, Giuliano F, Ugolini G. *Spinal and brain circuits to motoneurons of the bulbospongiosus muscle: retrograde transneuronal tracing with rabies virus.* J Comp Neurol 1999;414:167-92.

28. Truitt WA, Shipley MT, Veening JG, Coolen LM. *Activation of a subset of lumbar spinothalamic neurons after copulatory behavior in male but not female rats.* J Neurosci 2003;23:325-31.

empêche la survenue des expulsions réflexes (34). Ces expériences n'excluent pas que des neurones sérotoninergiques situés hors des noyaux paragigantocellulaires participent aussi au contrôle inhibiteur descendant. D'une manière générale, les traitements augmentant (injection systémique de son précurseur, le 5-hydroxytryptophane) et diminuant (injection de parachlorophénylalanine, un inhibiteur de la synthèse de sérotonine) les taux de sérotonine retardent et accélèrent la venue de l'éjaculation chez le rat. Chez l'homme, des études contrôlées ont démontré la capacité des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (IRS) à retarder l'éjaculation. Cependant, cette capacité diffère d'une molécule à l'autre. Une étude comparative a montré une efficacité supérieure de la fluoxétine et de la paroxétine sur la sertraline et l'absence d'effet de la fluvoxamine et du citalopram (35). L'activité inhibitrice de ces molécules sur la recapture de la sérotonine, a priori identique aux doses choisies, ne peut donc expliquer seule leur capacité à retarder l'éjaculation. L'effet retardateur des IRS sur l'éjaculation pourrait résulter d'un profil pharmacologique complexe, incluant peut-être une action directe sur certains sous-types de récepteurs sérotoninergiques, en plus de l'augmentation globale des taux extracellulaires de sérotonine. Il faut savoir que, si l'augmentation globale de la transmission sérotoninergique retarde l'éjaculation, la stimulation spécifique de récepteurs sérotoninergiques a des effets différents suivant le sous-type considéré. À titre d'exemple, la stimulation sélective des récepteurs 5-HT_{1A} accélère la survenue de l'éjaculation, tandis que la stimulation des récepteurs 5-HT_{1B} la retarde chez le rat.

QUEL EST LE DÉCLENCHEUR DE L'ÉJACULATION ?

L'émission est-elle le déclencheur de la phase d'expulsion ? Chez le rat anesthésié et spinalisé, une brève augmentation de la pression urétrale obtenue par un pincement du gland en même temps qu'une perfusion de l'urètre au travers de la vessie déclenche une phase d'expulsion. De là l'idée assez répandue que l'augmentation de pression due à l'arrivée des fluides séminaux et prostatiques lors de la phase d'émission serait le déclencheur de la phase d'expulsion. La réalité est un peu plus complexe. Chez le rat vigile, l'anesthésie de l'urètre, la résection des vésicules séminales ou un traitement pharmacolo-

gique supprimant la phase d'émission (par exemple la guanéthidine) n'empêchent pas la survenue de l'éjaculation (36). De même, chez l'homme, la suppression de la phase d'émission par une prise aiguë de phénoxybenzamine (sympatholitique) ou à la suite d'un traitement chirurgical ne prévient pas la survenue de la phase d'expulsion (15). L'émission n'est donc pas une condition nécessaire de l'expulsion, et, par conséquent, les glandes sexuelles accessoires ne représentent sans doute pas la meilleure cible thérapeutique pour le traitement de l'éjaculation rapide.

Cela étant dit, une augmentation de la pression urétrale est une condition suffisante pour induire une phase d'expulsion dans des conditions expérimentales chez le rat (17). Il est vraisemblable que des mécanismes de rétrocontrôle positif issus de l'urètre, des glandes sexuelles accessoires et/ou des canaux déférents puissent "précipiter" la survenue de la phase d'expulsion après la phase d'émission. En accord avec cette hypothèse, une stimulation électrique de la partie proximale du nerf intermésenterique coupé (c'est-à-dire ne recrutant fonctionnellement que des fibres afférentes) peut induire une éjaculation chez le rat anesthésié (37). Ce type de stimulation recruterait les fibres afférentes des glandes sexuelles accessoires et des canaux déférents, qui empruntent principalement le nerf hypogastrique puis le nerf intermésenterique pour rejoindre la moelle (23, 24).

L'ORGASME

L'activation d'afférences sensorielles issues de l'urètre prostatique lors de l'émission puis de l'expulsion est souvent présentée comme la cause de l'orgasme. Ce point de vue est en désaccord avec le fait que de nombreux patients continuent à éprouver un orgasme lors de l'éjaculation après prostatectomie et vésiculectomie (38), c'est-à-dire en l'absence complète de phase d'émission (cela n'empêche pas que la phase d'émission puisse participer à la sensation d'inévitabilité qui précède l'expulsion [39]). Par ailleurs, l'anesthésie sélective du muscle bulbospongiosus, principal acteur de l'expulsion, n'empêche pas la survenue d'un orgasme lors de l'éjaculation (16). La participation des organes périphériques dans la génération de l'orgasme pourrait donc être mineure. Il est donc vraisemblable que des dysfonctions de l'orgasme majeur ne bénéficieront pas d'un traitement améliorant

29. Liu YC, Sachs BD. Erectile function in male rats after lesions in the lateral paragigantocellular nucleus. *Neurosci Lett* 1999;262:203-6.

30. Johnson RD, Hubscher CH. Brainstem microstimulation differentially inhibits pudendal motoneuron reflex inputs. *Neuroreport* 1998;9:341-5.

31. Marson L, McKenna KE. Stimulation of the hypothalamus initiates the urethrogenital reflex in male rats. *Brain Res* 1994;638:103-8.

32. Gerendai I, Wiesel O, Toth IE et al. Identification of neurones of the brain and spinal cord involved in the innervation of the ductus deferens using the viral tracing method. *Int J Androl* 2003;26:91-100.

33. Liu YC, Salamone JD, Sachs BD. Impaired sexual response after lesions of the paraventricular nucleus of the hypothalamus in male rats. *Behav Neurosci* 1997;111:1361-7.

34. Marson L, McKenna KE. Serotonergic neurotoxic lesions facilitate male sexual reflexes. *Pharmacol Biochem Behav* 1994;47:883-8.

35. Waldinger MD, Hengeveld MW, Zwinderman AH, Olivier B. Effect of SSRI antidepressants on ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study with fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline. *J Clin Psychopharmacol* 1998;18:274-81.

36. Stefanick ML, Smith ER, Szumowski DA, Davidson JM. Reproductive physiology and behavior in the male rat following acute and chronic peripheral adrenergic depletion by guanethidine. *Pharmacol Biochem Behav* 1985;23:55-63.

37. Allard J, Bernabe J, Droupy S et al. Electrical stimulation of intermesenteric nerves elicits seminal plug expulsion in anesthetized rats: new insights in the neurophysiology of ejaculation. *J Urol* 2004;171:431.

38. Bergman B, Nilsson S, Petersen I. The effect on erection and orgasm of cystectomy, prostatectomy and vesicectomy for cancer of the bladder: a clinical and electromyographic study. *Br J Urol* 1979;51:114-20.

39. Koeman M, van Driel MF, Schultz WC, Mensink HJ. Orgasm after radical prostatectomy. *Br J Urol* 1996;77:861-4.

40. Mirin SM, Meyer RE, Mendelson JH, Ellingboe J. Opiate use and sexual function. *Am J Psychiatry* 1980;137:909-15.

41. Truitt WA, Dominguez J, Adelman J, Coolen LM. Galanin infusions into the medial parvocellular parafascicular thalamic nucleus inhibit male sexual behavior. *Hormones and Behavior* 2003;44:81.

la performance des organes périphériques de l'éjaculation.

La description d'orgasme lors de la prise de cocaïne ou d'héroïne est aussi en faveur d'une indépendance entre la réaction périphérique inhérente à l'éjaculation et l'orgasme (40). Nous faisons l'hypothèse que l'orgasme est dû à l'activation d'un réseau de neurones supraspinaux, déclenchée par un signal ascendant issu de l'activation du générateur spinal. Les cellules LST projettent des connexions vers le noyau subparafasciculaire du thalamus, de telle sorte que l'innervation galaninergique du noyau subparafasciculaire provient exclusivement des cellules LST. Chez le rat vigile, l'injection de galanine dans le noyau subparafasciculaire inhibe le comportement sexuel (41). Sachant que les cellules LST sont spécifiquement activées lors de l'éjaculation, nous faisons l'hypothèse que ces injections reproduisent la libération de galanine concomitante à l'éjaculation, déclenchant ainsi l'orgasme et la sensation de satiété sexuelle.

LES ÉTUDES D'IMAGERIE

Chez le rat, des neurones exprimant la protéine c-fos uniquement après éjaculation sont présents au niveau de l'amygdale, de la strie terminale et du noyau subparafasciculaire de l'hypothalamus. L'expression exclusive de la protéine c-fos après éjaculation (par rapport aux autres composants du comportement sexuel, par exemple l'intromission) démontre l'implication spécifique de ces neurones dans des processus liés à l'éjaculation. On ne sait pas si l'activation de ces neurones est une cause ou une conséquence de l'éjaculation, et le circuit complet au sein duquel ils interviennent reste inconnu.

Chez l'homme, des études d'imagerie ont mis en évidence une augmentation du flux sanguin régional au niveau de la zone de transition mésodiencephalique lors de l'éjaculation (42). Cette zone inclut l'aire tegmentale ventrale, qui contient le groupe de cellules dopaminergiques A10, connues pour jouer un rôle important dans les processus de motivation et de récompense. La zone de transition mésodiencephalique comprend aussi le noyau subparafasciculaire de l'hypothalamus, aire de projection des cellules LST impliquées dans l'éjaculation chez le rat. L'activation de la zone de transition mésodiencephalique pourrait donc être associée à la sensation de plaisir et/ou de satiété sexuelle liée à l'éjaculation. Une augmentation du flux san-

guin régional a aussi été observée au niveau du putamen latéral/claustrum et de certaines zones du néocortex droit. La fonction correspondant à ces activations est très hypothétique. L'activation observée au niveau du cervelet est en accord avec des études récentes suggérant son implication dans des processus émotionnels. Enfin, une désactivation du cortex entorhinal et de l'amygdale a été également observée lors de l'éjaculation, qui pourrait être corrélée à un état euphorique.

UN MODÈLE DE RÉGULATION DU GÉNÉRATEUR SPINAL : APPLICATION THÉRAPEUTIQUE

L'activation du générateur spinal est commandée par les afférences sensitives issues du pénis et les projections descendantes de noyaux du pont et du thalamus. Les structures thalamo-pontiques projetant vers la moelle épinière sont, à leur tour, contrôlées par des circuits intégratifs de plus haut niveau impliquant le système limbique. Dans un contexte sexuel, le circuit cortico- limbique est responsable de l'inhibition et de l'activation des voies inhibitrices et activatrices descendantes sur le générateur spinal. Ce modèle simple reprend le schéma originellement développé par Papez : le système limbique fait la connexion entre le milieu extérieur et le milieu intérieur (43). Il traduit le contexte sexuel, inhérent au milieu extérieur, en une émotion, l'état d'excitation sexuelle. Par ses connexions avec le système autonome via l'hypothalamus, le système limbique assure une réponse physiologique adéquate, c'est-à-dire l'érection puis l'éjaculation. Cette organisation générale est illustrée par le schéma de la **figure 6**. Noter que, dans ce modèle, les afférences issues du pénis participent à l'activation du générateur spinal via des projections directes sur le générateur spinal de l'éjaculation (boucle segmentale) et indirectement via des projections supraspinales, qui renforcent la désactivation et l'activation des centres inhibiteurs et activateurs, respectivement (boucle de renforcement supraspinal). La présence d'éjaculation chez le blessé médullaire complet est un argument en faveur de l'existence d'un contingent de fibres afférentes "autonomes" spécifiquement dédiées au contrôle de l'éjaculation. L'existence de connexions potentielles entre ces fibres afférentes "autonomes" et celles participant à la perception sensorielle "somatique" (liée au système de la colonne dorsale et au système antérolatéral) reste à déterminer.

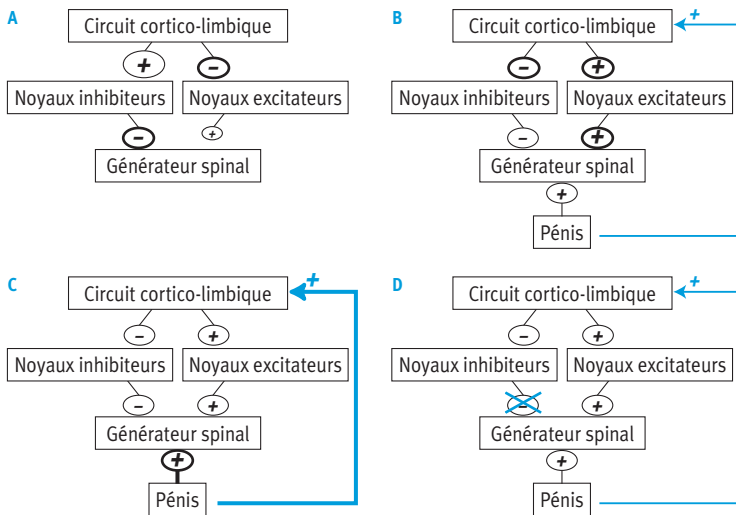


Figure 6. Modèle de régulation du générateur spinal.

Le générateur spinal reçoit des projections inhibitrices et activatrices des noyaux du pont et du thalamus. Ces noyaux sont contrôlés par des centres intégratifs supérieurs (cortico-limbiques). À l'état basal, le tonus inhibiteur l'emporte sur le tonus activateur, les noyaux inhibiteurs et activateurs étant respectivement activés et inhibés (A). Dans un état d'excitation sexuelle, le tonus inhibiteur descendant est diminué au profit du tonus activateur, rendant possible l'activation du générateur spinal (B). Le recrutement des afférences issues du pénis par des stimuli sexuellement relevant participe à l'activation du générateur spinal, soit directement par une boucle spinale, soit indirectement en agissant sur les centres intégrateurs projetant vers les noyaux inhibiteurs et activateurs (B). Selon ce modèle, l'éjaculation rapide pourrait être causée par une hyperactivité des afférences excitatrices issues du pénis (C), ou par une hypoactivité du tonus inhibiteur descendant (D). Ces hypothèses sont en fait confirmées par certaines données expérimentales, suggérant que ce type de schéma pourrait être utilisé pour comprendre les dysfonctions associées à l'éjaculation.

induite par ce type d'application diminuerait l'activité de la boucle de renforcement supraspinale ainsi que l'activité des fibres projetant vers le générateur spinal via la boucle segmentale (figure 6C). L'éjaculation rapide pourrait aussi être causée par un déséquilibre entre les voies descendantes activatrices et inhibitrices en faveur des voies activatrices (figure 6C). La faiblesse du tonus inhibiteur expliquerait l'activation du générateur spinal en réponse à une stimulation périphérique minimale. Quoique le mécanisme d'action exact reste inconnu, on admet que la prise d'IRS renforce le tonus inhibiteur descendant, augmentant ainsi le seuil d'activation du générateur spinal (figure 6D) (46). D'une manière générale, l'éjaculation retardée ou l'anéjaculation pourraient s'expliquer à partir des bases inverses de celles utilisées pour l'éjaculation précoce. Par exemple, l'éjaculation retardée pourrait être due à un manque d'efficacité de la boucle de renforcement supraspinale ou bien à une hyperactivité des projections inhibitrices descendantes sur le générateur spinal de l'éjaculation. Ces deux hypothèses peuvent aussi bien s'étayer sur des bases organiques (par exemple une lésion partielle des afférences sensitives d'origine traumatique ou neuropathologique) que sur des bases psychologiques (par exemple un trouble de la personnalité entraînant un état d'excitation sexuelle minimale limitant l'inactivation des voies inhibitrices descendantes).

42. Holstege G, Georgiadis JR, Paans AM et al. Brain activation during human male ejaculation. *J Neurosci* 2003;23:9185-93.

43. Papez JW. A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatry* 1937;38:725-43.

44. Xin ZC, Choi YD, Rha KH, Choi HK. Somatosensory evoked potentials in patients with primary premature ejaculation. *J Urol* 1997;158:451-5.

45. Busato W, Galindo CC. Topical anaesthetic use for treating premature ejaculation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Br J Urol Int* 2004;93:1018-21.

46. Waldinger MD. The neurobiological approach to premature ejaculation. *J Urol* 2002;168:2359-67.

Ce modèle est-il compatible avec quelques observations cliniques ? Ce modèle faisant la part belle au système limbique dans le contrôle de l'éjaculation, il faut souligner l'importance potentielle de la dimension psychologique/psychiatrique dans toute dysfonction de l'éjaculation ou de l'orgasme. Ce domaine n'est pas du ressort du présent article. D'un point de vue organique, la plus grande représentation corticale des sensations péniennes chez les patients souffrant d'éjaculation rapide suggère qu'une hypersensibilité de l'innervation pénienne pourrait être à l'origine de l'éjaculation rapide (figure 6C) (44). En accord avec cette hypothèse, l'application sur le gland d'une pommade à base de lidocaïne et prilocaïne retarde l'éjaculation (45). Selon notre modèle, l'anesthésie locale

CONCLUSION

La neurophysiologie de l'éjaculation et de l'orgasme reste très peu explorée. L'éjaculation comme l'orgasme sont des processus avant tout nerveux, relativement peu influencés par la réponse des organes périphériques qu'ils impliquent. Une meilleure connaissance des structures et des circuits centraux commandant ces processus physiologiques fondamentaux devrait permettre à terme d'identifier des cibles pharmacologiques visant à traiter leurs dysfonctions. Bien qu'un travail de recherche fondamentale considérable reste à faire, la récente découverte des cellules LST et de leur rôle pivot dans l'éjaculation porte à un certain optimisme. ■