

Contrôle neurologique de l'éjaculation

Olivier RAMPIN

INRA, Jouy-en-Josas

RESUME

Le contrôle des fonctions génito-sexuelles et du comportement sexuel par le système nerveux central demeure peu connu. Les résultats cliniques et expérimentaux indiquent que trois niveaux d'organisation participent au contrôle de l'éjaculation par le système nerveux.

Le premier niveau est représenté par les nerfs autonomes et somatiques. Quittant la moelle épinière, ils contrôlent respectivement la motricité, la vascularisation et les sécrétions du tractus génital, et les contractions des muscles striés périnéaux. Leur parcours dans les cavités abdominale et pelvienne est connu, ainsi que les effets pharmacologiques périphériques de leurs neuromédiateurs sur les tissus cibles. Ils apportent en retour des informations sensibles vers la moelle épinière.

Le second niveau est représenté par les segments spinaux (thoracolombaires sympathiques et sacrés parasympathiques et honteux) à l'origine de ces nerfs autonomes et somatiques. Leur rôle est déduit de l'observation des effets délétères des lésions spinales (niveau, étendue) sur l'éjaculation. Cependant leur mise en jeu par, et leur capacité d'intégration, des informations d'origine périphérique (stimulations génitales) et supra-spinale ne sont pas bien connues. Des travaux récents menés chez l'animal de laboratoire ont mis en évidence la participation d'une population de neurones spinaux aux mécanismes de l'éjaculation. Ces neurones sont localisés dans les segments lombaires, ils sont galaninergiques, projettent vers l'hypothalamus et sont sensibles à la substance P. Leur destruction sélective abolit l'éjaculation durant l'accouplement, mais elle épargne l'érection [93].

Enfin le dernier niveau est constitué par les structures nerveuses supraspinales. La moelle épinière reçoit des informations excitatrices et inhibitrices du bulbe rachidien, du pont et de l'hypothalamus. Ces mêmes structures reçoivent des informations sensibles des organes génitaux. Leur participation au contrôle de l'éjaculation demeure inexplorée. Elle est déduite de l'influence de certains traitements pharmacologiques sur la neurotransmission centrale. Chez l'Homme, la visualisation des

aires cérébrales actives durant l'éjaculation a été rendue possible très récemment par l'utilisation de la tomographie par émission de positrons [37]. Les auteurs démontrent une activité importante de plusieurs aires du seul cortex droit, ainsi que du cervelet.

Il reste à comprendre la coordination intraspinale entre les noyaux moteurs autonomes et somatiques expliquant une bonne synchronisation des voies nerveuses efférentes ; le rôle des informations sensibles dans le recrutement et la coordination des différents étages du système nerveux central (moelle épinière, tronc cérébral, hypothalamus, cortex) ; enfin la coordination entre influences excitatrices et inhibitrices partant des étages supraspinaux et s'exerçant sur la moelle épinière. D'autre part, tant la mise en place de ces réseaux neuronaux durant le développement que leur activité à partir de la puberté sont androgéno-dépendants. La recherche à venir devrait permettre de comprendre quels sont les facteurs de régulation qui permettent aux neurones, sous l'influence des androgènes, d'acquiescer leur maturité et d'orienter la synthèse de leurs récepteurs et de leurs neuromédiateurs.

Mots-clés : *nerf hypogastrique, chaîne sympathique paravertébrale, éjaculation, moelle épinière, noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, ocytocine*

Correspondance :

Dr Olivier RAMPIN - Analyse et Modélisation en Imagerie Biologique, UR1197-NOPA-bât 325, Institut National de la Recherche Agronomique, 78352 Jouy-en-Josas. France - Tel 01.34.65.25.03 - Fax 01.34.65.25.05 - Email rampin@jouy.inra.fr

I. CONTROLE PERIPHERIQUE DE L'ÉJACULATION

L'éjaculation met en jeu un certain nombre de tissus périphériques qui sont les fibres musculaires lisses du tractus génital, présentes dans la paroi de l'épididyme, du canal déférent, des vésicules séminales, de la prostate et des vaisseaux sanguins qui les irriguent, les fibres musculaires striées des muscles périnéaux, des cellules sécrétrices et des cellules endothéliales. Ces tissus sont contrôlés par le système nerveux autonome (innervant les muscles lisses, les glandes sécrétrices et les vaisseaux) et somatique (innervant les muscles périnéaux). Ils sont la source d'informations sensibles qui gagnent la moelle épinière. Enfin leur mise en place durant le développement et leur activité à partir de la puberté sont régulées par les androgènes.

L'émission est dépendante du fonctionnement des canaux déférents, des vésicules séminales, de la prostate et du col de la vessie, et donc de leur contrôle par l'innervation autonome motrice. Pendant l'émission, la queue de l'épididyme et le canal déférent se contractent et poussent les spermatozoïdes vers le canal éjaculateur. Les produits de sécrétion des glandes sexuelles s'accumulent dans l'urètre proximal.

L'éjaculation correspond à l'expulsion violente des produits accumulés dans l'urètre proximal sous l'effet de la contraction rythmique des muscles striés périnéaux (bulbo-spongieux et ischio-caverneux), des sphincters striés anal et de l'urètre, et du releveur de l'anus [82] commandés par le nerf honteux moteur.

L'homme décrit la survenue de l'orgasme au moment de la contraction rythmique des muscles striés [51], ce qui ne veut pas dire que cette contraction est la cause ou l'origine de l'orgasme. L'activité rythmique simultanée des muscles striés périnéaux et des glandes sexuelles annexes suggère une coordination nécessaire entre les noyaux spinaux somatiques et autonomes à l'origine de leur innervation. La fermeture du col de la vessie durant l'émission et l'éjaculation empêche l'éjaculation rétrograde.

1. Aspects anatomiques

a) Trajets nerveux

Tous les organes génitaux, incluant le testicule, l'épididyme et les glandes sexuelles annexes, reçoivent des fibres nerveuses autonomes motrices sympathique et parasymphatique empruntant des trajets extrêmement variés (pour revue, voir [8, 9, 35, 39, 42, 86]).

Cette innervation autonome est une chaîne de deux neurones dont le premier, préganglionnaire, a son corps cellulaire dans les noyaux autonomes de la moelle (colonne intermédiolatérale des segments sympathiques thoracolombaires, et noyau parasymphatique sacré des segments parasymphatiques sacrés) et dont l'axone entre en contact synaptique avec le corps cellulaire du second neurone (ce dernier est dit « post »-ganglionnaire) dans les plexus nerveux pré-vertébraux. Le plexus coeliaque reçoit une innervation sympathique des nerfs splanchniques thoraciques et lombaires, et une innervation parasymphatique du nerf

vague. Le plexus intermésentérique relie le plexus coeliaque à ceux qui sont plus caudaux. Le plexus mésentérique caudal entoure l'artère mésentérique caudale et est à l'origine du nerf hypogastrique. Ce dernier alimente le plexus pelvien. Le plexus pelvien lui-même reçoit également une innervation parasymphatique sacrée du nerf pelvien. Selon les espèces étudiées, on décrit un ganglion spermatique, proche de la naissance de l'artère testiculaire. Le ganglion spermatique reçoit des projections des plexus intermésentérique et coeliaque, et des nerfs sympathiques lombaires.

Les mêmes nerfs contiennent des fibres sensibles issues du tractus génital et qui gagnent la moelle épinière soit par le nerf pelvien puis les racines rachidiennes sacrées, soit par le nerf hypogastrique, les plexus pré-vertébraux puis par les nerfs splanchniques et la chaîne sympathique paravertébrale, enfin les racines rachidiennes dorsales thoraciques et lombaires.

b) Fibres nerveuses et neuromédiateurs

Toutes les fibres motrices autonomes préganglionnaires sont cholinergiques, de même que les motoneurones honteux. Les fibres post-ganglionnaires sympathiques sont noradrénergiques, la noradrénaline est souvent colocalisée avec le neuropeptide Y (NPY). Les fibres post-ganglionnaires parasymphatiques sont cholinergiques, et l'acétylcholine est très souvent colocalisée avec le monoxyde d'azote (NO) et le peptide intestinal vasoactif (VIP) [22]. Un gradient de densité de l'innervation autonome de l'épididyme a été démontré : faible vers la tête, forte vers la queue. Le canal déférent reçoit une abondante innervation adrénérgique [65]. La noradrénaline (NA) y est colocalisée non seulement avec le NPY, mais aussi avec l'adénosine tri-phosphate (ATP), la somatostatine (SS), le NO, le VIP, le calcitonin gene-related peptide (CGRP), la galanine (GAL) et les enképhalines (ENK).

La prostate et les vésicules séminales reçoivent principalement une innervation sympathique noradrénergique. Dans cette innervation sympathique, le NPY est très souvent colocalisé avec la NA. Dans l'épididyme et le canal déférent les fibres cholinergiques sont rares ou absentes, et l'innervation cholinergique de la prostate est pauvre. Des fibres VIP et NO positives, très probablement parasymphatiques, sont décrites dans la prostate et dans les vésicules séminales, ainsi que des fibres ENK positives dans le muscle lisse prostatique. Enfin des fibres sensibles peptidergiques (contenant substance P - SP - et CGRP) ont été décrites dans l'épididyme, le canal déférent et la prostate.

2. Aspects physiologiques et pharmacologiques

Chez l'animal anesthésié, la stimulation des voies sympathiques déclenche la fermeture du col de la vessie, la contraction des vésicules séminales, celle de la prostate et des canaux déférents [45, 50, 54]. La stimulation du nerf hypogastrique combinée à celle de la chaîne sympathique paravertébrale L1-L2 chez le chat déclenche émission et péristaltisme du canal déférent [85]. La stimulation des racines sacrées ventrales S2 ou celle du nerf honteux interne

déclenchent l'éjaculation. Enfin des stimulations appliquées successivement sur les racines antérieures S2, puis sur le nerf hypogastrique, puis à nouveau sur les racines antérieures, reproduisent l'activation spatiale et temporelle des organes génitaux telle qu'elle apparaît durant l'accouplement : érection, émission puis éjaculation. L'émission est donc principalement due à la mise en jeu du nerf hypogastrique, et l'éjaculation à celle du nerf honteux.

L'action de NA dépend du type de récepteur noradrénergique porté par la cellule cible, (effet alpha-contractant, effet bêta-relaxant), voire de la densité relative de chaque type de récepteur quand ils sont tous les deux présents dans la même cellule. NA contracte le muscle lisse des vésicules séminales, du canal déférent et favorise l'expulsion du contenu prostatique.

La stimulation du nerf hypogastrique, qui déclenche la contraction du canal déférent, n'a plus d'effets sous prazosine. Cette contraction est donc déclenchée par la libération de NA agissant sur des récepteurs alpha-1 adrénergiques. La guanéthidine, qui déplete les stocks de NA (et donc rend les voies sympathiques inefficaces), supprime l'expulsion de sperme.

NPY seul n'a pas d'effet clairement démontré sur le tractus génital. Il inhibe la libération de NA dans le canal déférent. VIP et NO sont myorelaxant, et l'ATP inhibe la transmission nerveuse dans la prostate [80].

La stimulation du nerf pelvien, qui déclenche également la contraction du canal déférent, n'a plus d'effets sous atropine. Cette contraction est donc due à la libération d'acétylcholine. L'activité sécrétrice de la prostate est fortement stimulée par les agonistes cholinergiques. Chez le porc comme chez le taureau, l'atropine réduit le volume de l'éjaculât et le nombre total de spermatozoïdes recueillis [23, 88].

L'ocytocine remplit à la fois les critères d'un neuromédiateur, d'une neurohormone produite par le système nerveux central et d'une hormone produite par le testicule. Elle affecte, par des effets centraux et périphériques, le comportement sexuel chez le mâle (pour revue, voir [5, 17, 41]). Les neurones magnocellulaires du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus la synthétisent et la libèrent dans le sang à partir de la neurohypophyse. De là, elle peut agir sur les fibres musculaires lisses et d'autres types cellulaires du tractus génital mâle. Les neurones parvocellulaires du même noyau la synthétisent et la transportent dans leur axone qui projette sur les noyaux autonomes de la moelle épinière. Là, l'ocytocine peut exciter les voies efférentes autonomes sympathiques et parasympathiques. Enfin l'ocytocine est présente dans le testicule [72] : elle est produite par les cellules de Leydig [73] et pourrait contrôler la synthèse des stéroïdes [74, 27].

La quantité d'ocytocine plasmatique augmente chez le rat mâle en présence d'une femelle réceptive, durant l'accouplement et après une éjaculation [36, 40], après l'éjaculation chez le lapin [92] et chez l'homme également durant l'excitation sexuelle et après l'éjaculation [16, 70].

Plusieurs expériences de pharmacologie démasquent un rôle de l'ocytocine dans le contrôle périphérique de l'éjaculation, sans pour autant trancher définitivement sur son origine. On sait que le récepteur de l'ocytocine est présent dans le testicule, le stroma prostatique et la tête et la queue de l'épididyme chez l'homme et chez le singe [24, 28, 59]. D'autre part l'application d'ocytocine *in vitro* contracte la prostate [12] et les tubes séminifères [100]. L'ocytocine exogène a été utilisée *in vivo* chez plusieurs espèces animales pour améliorer la collecte de semence. Chez le lapin, une injection d'ocytocine augmente l'amplitude des contractions de l'épididyme et de la partie proximale du canal déférent [68] et augmente le volume de l'éjaculât sans augmenter le nombre de spermatozoïdes [46]. Un traitement chronique par l'ocytocine n'a plus d'effets facilitateurs sur le volume de l'éjaculât. En revanche dans une série d'éjaculations, il augmente le nombre de spermatozoïdes, réduit la latence de l'éjaculation et augmente leur nombre [25]. Chez le bélier, l'ocytocine délivrée par voie intraveineuse contracte l'épididyme et le canal déférent [48] et augmente le nombre de spermatozoïdes par éjaculât [47], un effet qui diminue avec la durée du traitement alors qu'augmente le nombre de spermatozoïdes anormaux [49]. Toujours chez cette espèce, la seule administration d'un antagoniste de l'ocytocine réduit significativement le volume de l'éjaculât et le nombre des spermatozoïdes éjaculés [75]. L'antagoniste abolit également les effets facilitateurs de l'ocytocine.

Les effets pharmacologiques de l'ocytocine sur l'éjaculation ont été retrouvés chez le porc [71] et le taureau [87, 10]. Chez le rat, on mesure une réduction du poids et du nombre de spermatozoïdes dans l'éjaculât après deux accouplements, or l'administration d'oxytocine prévient cette réduction [2]. Chez l'homme, l'ocytocine administrée par voie intramusculaire supprime le syndrome de l'éjaculation douloureuse, augmente le volume de l'éjaculât chez des patients hypospermes, enfin augmente le nombre de spermatozoïdes mobiles chez des patients oligospermes [43]. En revanche, délivrée par voie intra-nasale chez des volontaires sains, elle n'a pas d'effet sur la latence de l'éjaculation déclenchée par masturbation ni sur le volume et la composition du sperme éjaculé [96].

II. CONTROLE CENTRAL DE L'EJACULATION

1. La moelle épinière

La moelle épinière est bien sûr le siège des réflexes. Elle contient les noyaux moteurs autonomes et somatiques innervant le tractus génital et les muscles striés périnéaux. Elle reçoit et intègre des informations sensibles en provenance de tout le tractus. Elle contient les réseaux d'interneurones qui transmettent les informations sensibles vers les noyaux moteurs, ainsi que les neurones qui relaient les informations sensibles vers les structures supraspinales. Enfin elle reçoit de nombreuses projections descendantes du bulbe rachidien, du pont et de l'hypothalamus.

La stimulation du nerf dorsal du pénis déclenche des réponses réflexes enregistrées sur les nerfs hypogastrique, pelvien, honteux et sur la chaîne sympathique paravertébrale

[33, 66, 90]. Cette stimulation provoque la contraction des muscles striés périnéaux [66, 81] et celle du canal déférent [50]. Chez le rat éveillé ayant subi une section complète de la moelle épinière à l'étage thoracique T8, la distension de l'urètre proximal déclenche l'émission, l'érection et la contraction des muscles périnéaux (réflexe uréthro-génital [67]). Enfin chez le rat et le lapin, l'intromission au cours de l'accouplement déclenche une augmentation de la pression dans les vésicules séminales qui apparaît à une latence de quelques centaines de millisecondes, suggérant un arc réflexe puissant entre les afférences sensitives génitales et les voies motrices gouvernant l'activité des vésicules [11, 20].

La moelle épinière possède ainsi l'ensemble des réseaux nerveux moteurs de l'éjaculation. Par quel mécanisme sont-ils mis en jeu ? Truitt et Coolen [93] ont mis en évidence la présence d'une population de neurones spinaux qui, présents entre les segments thoracolombaires sympathiques et les segments lombosacrés parasympathiques, reçoivent des afférences génitales peptidergiques, et qui transmettent ces informations vers l'hypothalamus. La destruction sélective de cette population neuronale spinale supprime l'éjaculation, alors que l'érection et l'accouplement ne sont pas modifiés. Cependant, ainsi que le suggèrent les observations conduites chez les patients traumatisés médullaires, et les expériences menées chez l'animal anesthésié ayant reçu une section de la moelle épinière, le réseau spinal, s'il est suffisant pour déclencher émission et éjaculation dans certaines conditions [7], n'est probablement pas le seul mis en jeu dans des conditions physiologiques. La moelle épinière reçoit en effet de nombreuses projections descendantes excitatrices et inhibitrices.

Enfin la moelle épinière a un important rôle de coordination. Les effets délétères de la lésion spinale sur l'éjaculation chez l'homme ont été décrits [52]. Chez les patients traumatisés médullaires, on peut déclencher, selon le siège de la lésion, des éjaculations soit par la stimulation électrique du plexus hypogastrique [14], soit par stimulation endorectale (électrostimulation) ou par stimulation génitale (vibration) [26]. L'électrostimulation recrute directement les voies nerveuses motrices autonomes, alors que la vibration appliquée au pénis recrute ces mêmes voies par un arc réflexe. La comparaison de la qualité de l'éjaculat chez des patients traumatisés médullaires chez lesquels on déclenche l'éjaculation soit par stimulation par vibration, soit par stimulation endorectale montre qu'il y a plus de spermatozoïdes mobiles dans le sperme recueilli par la méthode de la stimulation vibratoire que par celle de la stimulation endorectale [13, 89]. Le mode de recrutement des voies nerveuses autonomes efférentes conditionne donc la qualité du sperme chez ces patients.

2. Les structures supraspinales

Les structures nerveuses centrales qui contiennent des neurones excités par ou durant l'éjaculation ont été mises en évidence à l'aide de techniques immuno-histochimiques dirigées contre la protéine Fos. Un neurone excité active des gènes d'expression précoce qui synthétisent des pro-

téines à site d'action nucléaire. On peut donc rechercher ces protéines (par exemple la protéine Fos) par des techniques immunohistochimiques dans des réseaux de neurones après avoir soumis des animaux à des conditions expérimentales variées. Là où l'approche histologique révèle la protéine Fos dans les noyaux des neurones, on sait que les neurones ont été excités. Ainsi, chez le rat, l'aire préoptique médiane de l'hypothalamus, le noyau du lit de la strie terminale, le noyau central de l'amygdale, la partie ventro-latérale du noyau ventro-médian de l'hypothalamus, et le champ tegmental central du mésencéphale contiennent de nombreux neurones Fos-immunoréactifs après une éjaculation, ce qui révèle qu'ils ont été activés [98]. Ils ne constituent pas de grands ensembles, mais seulement des sous-populations de neurones au sein de chacune de ces aires, ce qui suggère que les informations sensitives et hormonales durant l'éjaculation sont intégrées par des réseaux très bien définis [21]. Enfin ces neurones centraux excités durant l'éjaculation possèdent tous des récepteurs des androgènes [34]. L'éjaculation ne se traduit pas seulement par une excitation générale des structures nerveuses centrales, certains neurones ou certains groupes de neurones peuvent être inhibés [69].

Les structures nerveuses centrales qui innervent le tractus génital ont été mises en évidence à l'aide des techniques de traçage des voies nerveuses par le virus de la pseudo-rage (maladie d'Aujeszki chez les porcins). Ce virus présente une grande affinité pour les terminaisons des fibres nerveuses autonomes. Injecté dans un tissu périphérique, il pénètre dans les terminaisons nerveuses, migre dans la fibre vers le corps cellulaire du neurone (dit du premier ordre), et se réplique. Des copies du virus franchissent alors les synapses, dans le sens opposé à celui de la propagation des potentiels d'action (passage transsynaptique rétrograde du virus), migrent vers le corps cellulaire du neurone de second ordre, etc... On peut donc, par l'injection du virus dans des viscères différents, révéler les réseaux de neurones spinaux et supra-spinaux qui innervent chacun d'entre eux. Le virus de la pseudo-rage, injecté dans la prostate [62, 76, 102], dans le testicule [30, 57], dans l'épididyme [31], dans le canal déférent [32] et dans les muscles striés périnéaux [61] a été mis en évidence après transport transsynaptique rétrograde dans les noyaux moteurs autonomes (thoracolombaire sympathique, lombosacré parasympathique) et somatiques (noyau dorsomédian et dorsolatéral) de la moelle épinière, dans des interneurons de la région intermédiaire de la moelle reliant les trois noyaux moteurs cités, dans les structures du tronc cérébral et de l'hypothalamus qui projettent directement sur eux : noyaux sérotoninergiques du raphé, noyaux aminergiques du tronc cérébral comme le locus coeruleus, noyau de Barrington et noyau paraventriculaire de l'hypothalamus.

La stimulation électrique des noyaux thalamiques tels que le noyau central latéral, le noyau latéral, le noyau médio-dorsal, le noyau parafasciculaire et le noyau centro-médian chez le singe éveillé [58] ainsi que celle des noyaux préoptiques médian et latéral, de la substance grise centrale et des noyaux mammillaires et pré-mammillaires chez le rat

anesthésié [94] déclenchent un écoulement des produits de sécrétion des glandes sexuelles, soit l'émission séminale. Elles déclenchent donc certainement la mise en jeu des seules voies autonomes. La stimulation de l'aire préoptique médiane de l'hypothalamus chez le singe [83] et chez le rat [60] déclenche l'expulsion violente et saccadée de sperme, soit l'éjaculation. Elle recrute donc en plus les voies motrices honteuses, à l'origine de la contraction rythmique de la musculature périnéale.

Le nombre de neurones excités dans le noyau paraventriculaire, partie pavocellulaire (celle qui contient les neurones qui se projettent sur la moelle épinière), augmente durant l'accouplement chez le rat (durant les montes et les intromissions). Il augmente considérablement si le rat éjacule [99]. La stimulation du nerf dorsal du pénis, qui mime la stimulation génitale durant l'accouplement, excite les neurones ocytocinergiques du noyau paraventriculaire [101] et du noyau supraoptique [38]. La stimulation pharmacologique du noyau paraventriculaire par de la corticolibérine ou par un agoniste bêta-adrénérique, l'isoprotérénol, inhibe rapidement la production de testostérone par les cellules de Leydig en réponse à l'administration d'hCG [84]. L'éjaculation s'accompagne d'une augmentation des quantités d'ocytocine centrale [40] laquelle est abolie par la lésion du noyau paraventriculaire. L'administration intracérébroventriculaire ou périphérique d'ocytocine facilite l'éjaculation chez le rat [6], alors que celle d'un antagoniste de l'ocytocine l'abolit [4]. La lésion du noyau paraventriculaire non seulement fait disparaître les fibres ocytocinergiques de la moelle épinière, elle réduit également le volume de l'éjaculat chez le rat alors qu'elle n'a aucun effet sur le comportement sexuel [1]. L'excitation du noyau paraventriculaire et la libération d'ocytocine par ses neurones semblent donc deux étapes importantes dans les mécanismes centraux de l'éjaculation.

Enfin l'observation du cerveau de sujets humains durant une éjaculation déclenchée par la masturbation montre que certaines structures sont particulièrement actives, telles que l'aire tegmentale ventrale, un noyau qui participe aux mécanismes de la récompense, certains noyaux thalamiques, le cervelet et quelques aires corticales bien définies comme l'aire préfrontale 47 de Brodman, laquelle participe au contrôle de l'activité des voies uro-génitales [37]. On enregistre également une chute de l'activité dans l'amygdale et dans le cortex entorhinal.

3. Neuromédiateurs et pharmacologie spinale et supra-spinale

Les réseaux de neurones centraux mis en jeu durant l'éjaculation utilisent des neuromédiateurs variés, chacun de ces derniers agissant sur de nombreux sous-types de récepteurs. Les approches pharmacologiques chez l'animal, ainsi que l'observation des effets délétères de certains traitements chez l'homme, permettent de démasquer le rôle de tel ou tel système de neurotransmission. Les interactions deux à deux entre systèmes de neuromédiateurs comment à peine à être abordées au plan expérimental. Cependant une vision intégrant chaque neuromédiateur

dans une chaîne d'activation nerveuse est absolument inenvisageable aujourd'hui. On est donc loin d'avoir une idée d'un système dans lequel une dizaine de neuromédiateurs centraux et périphériques sont mis en jeu en même temps et interagissent entre eux pour produire une réponse physiologique cohérente. Les structures hypothalamiques comme l'aire préoptique médiane, qui joue un rôle majeur dans le contrôle du comportement sexuel chez le mâle, et comme le noyau paraventriculaire, à l'origine de la sécrétion endocrine d'ocytocine et d'importantes projections vers les noyaux autonomes spinaux, sont certainement des cibles importantes de la neuromédiation centrale.

a) La sérotonine, ses agonistes et ses antagonistes

Les voies descendantes sérotoninergiques raphé-spinales jouent un grand rôle dans l'excitation et l'inhibition des réflexes génito-sexuels. La lésion électrolytique des noyaux sérotoninergiques comme la lésion neurochimique des systèmes sérotoninergiques lève une inhibition exercée par ces systèmes sur les réflexes génitaux. Durant l'accouplement, ce sont probablement les récepteurs 5HT1A qui sont mis en jeu durant l'éjaculation [3, 53, 64]. En faveur de cette hypothèse, on montre que chez le rat, l'administration de 8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tétraline (8-OHDPAT), un agoniste 5HT1A, déclenche l'éjaculation en l'absence de toute stimulation sexuelle. Les neurones centraux excités par l'administration de 8-OHDPAT sont localisés dans les mêmes structures nerveuses que ceux qui sont excités par l'éjaculation déclenchée par un accouplement [95]. La 5-méthoxy-N-N'-diméthyltryptamine (5-MeODMT), un agoniste sérotoninergique 5HT1A/5HT2, ainsi que la zimélidine, un agoniste non spécifique de la sérotonine et inhibiteur de sa recapture, la buspirone et le lisuride déclenchent l'émission séminale et réduisent la latence de l'éjaculation [56, 63, 64]. PCPA, un inhibiteur de synthèse de la sérotonine, et 5,7-DHT, une neurotoxine détruisant le système sérotoninergique, réduisent également la latence de l'éjaculation et la période réfractaire. Au contraire, l'alpranolol et le pindolol, deux antagonistes des récepteurs 5HT1, inhibent les éjaculations déclenchées par la 8-OHDPAT.

On connaît les effets délétères des traitements par les inhibiteurs de recapture de la sérotonine tels que la fluoxétine sur la libido chez l'homme [77, 97]. De tels produits augmentent la latence de l'éjaculation chez l'homme [44, 55]. Chez le rat on prévient les effets délétères d'un traitement par la fluoxétine sur l'éjaculation par l'administration d'ocytocine [15].

b) La dopamine, ses agonistes et ses antagonistes

On émet l'hypothèse que l'excitation sexuelle génère une augmentation de la production centrale de dopamine. Celle-ci, sécrétée d'abord en faibles quantités, agirait sur des récepteurs dopaminergiques centraux à forte affinité, renforcerait alors la libido et déclencherait les premières réponses génito-sexuelles telles que l'érection. Puis, sécrétée en plus fortes quantités, elle pourrait agir sur des récepteurs à faible affinité, faisant ainsi évoluer les réponses vers l'éjaculation et la période réfractaire. La L-DOPA, précurseur de la dopamine et agoniste dopaminergique à effet

central, facilite l'accouplement et l'éjaculation à faible dose, et les inhibe à forte dose. L'apomorphine et le RDS-127, agonistes dopaminergiques centraux non spécifiques, ainsi que 3-PPP (3-(3-hydroxyphenyl)-N-propylpiperidine) et B-HT 920, agonistes des autorécepteurs dopaminergiques, facilitent l'éjaculation durant l'accouplement [78, 79, 91]. LY 163502, un agoniste des autorécepteurs D2 (présynaptiques), augmente la latence de l'éjaculation à faible dose, et à fortes doses, alors agoniste D2 postsynaptique, facilite l'éjaculation. Les produits inhibiteurs de la synthèse de dopamine, tels que l'AMPT, ou la 6-OHDA, neurotoxine spécifique du système dopaminergique, augmentent la latence de l'éjaculation et la période réfractaire. Le pimozide, antagoniste D2, inhibe les effets facilitateurs de RDS-127 sur l'éjaculation. L'inhibition de la transmission dopaminergique centrale peut être impliquée dans l'étiologie de l'éjaculation prématurée.

c) Noradrénaline, agonistes et antagonistes

La clonidine, un agoniste alpha-2 adrénergique, inhibe l'éjaculation chez le rat [19]. Le diéthyl-dithio-carbamate, un antagoniste adrénergique non spécifique, la prazosine et la méthoxamine, antagonistes des récepteurs alpha-1 adrénergiques post-synaptiques, augmentent la latence de l'éjaculation et la période réfractaire [18]. En revanche les antagonistes alpha-2 adrénergiques tels que la yohimbine, l'imiloxan et l'idazoxan, réduisent le seuil et la latence de l'éjaculation [18].

III. EN GUISE DE CONCLUSIONS PROVISOIRES

Si les outils modernes de la neuroanatomie et de la pharmacologie ont permis de mettre en relation certains réseaux de neurones centraux et l'éjaculation, on ne comprend pas toujours comment ces différents réseaux sont recrutés pour déclencher l'éjaculation. Les démarches descriptives et analytiques suivies par la recherche fondamentale et clinique sont nécessaires pour envisager de prendre en charge les dysfonctions de l'éjaculation chez les patients. Certains composés tels que l'ocytocine semblent avoir un rôle ubiquitaire dans l'éjaculation. Cependant on manque de données fondamentales et cliniques pour révéler la participation de l'un ou l'autre des circuits de production de l'ocytocine (neurones hypothalamiques magno- et parvocellulaires, gonade) aux mécanismes complexes (supraspinaux, spinaux et périphériques) de l'éjaculation.

Les expériences d'exploration fonctionnelle telles que les réalisent les neurobiologistes contemporains [37] fournissent une lecture moderne de la localisation cérébrale des fonctions, dont un premier avatar était la phrénologie de Gall [29]. Cependant elles diffèrent des approches passées par les images dynamiques du cerveau en activité qu'elles fournissent. Elles permettent également d'envisager des représentations complexes de chaque fonction. En effet plusieurs structures sont mises en jeu au cours d'une fonction, et une même structure peut participer au contrôle de différentes fonctions. On est donc bien loin de l'hypothèse de Gall [29] proposant des sièges distincts pour toutes les facultés mentales que possède le cerveau humain.

1. ACKERMAN A.E., LANGE G.M., CLEMENS L.G. : Effects of paraventricular lesions on sex behaviour and seminal emission in male rats. *Physiol. Behav.*, 1998, 63 : 49-53.
2. AGMÖ A., ANDERSSON R., JOHANSSON C. : Effect of oxytocin on sperm numbers in spontaneous rat ejaculates. *Biol. Reprod.*, 1978, 18 : 346-349.
3. AHLENIUS S., LARSSON K. : Lisuride, LY-141865, and 8-OH-DPAT facilitate male rat sexual behavior via a non-dopaminergic mechanism. *Psychopharmacology (Berl)*, 1984, 83 : 330-334.
4. ARGIOLOS A., COLLU M., GESSA L., MELIS M.R., SERRA G. : The oxytocin antagonist d(CH₂)₅Tyr(Me)-Orn₈-vasotocin inhibits male copulatory behaviour in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 1988, 149 : 389-392.
5. ARGIOLOS A., GESSA G.L. : Central functions of oxytocin. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 1991, 15 : 217-231.
6. ARLETTI R., BAZZANI C., CASTELLI M., BERTOLINI A. : Oxytocin improves male copulatory performance in rats. *Horm. Behav.*, 1985, 19 : 14-20.
7. BEACH F.A., WESTBROOK W.H., CLEMENS L.G. : Comparison of the ejaculatory response in men and animals. *Psychosom. Med.*, 1966, 28 : 749-763.
8. BELL C. : Autonomic nervous control of reproduction : circulatory and other factors. *Pharmacol. Rev.*, 1972, 24 : 657-736.
9. BENSON G.S. : Male sexual function : erection, emission and ejaculation. In : Knobil E., Neill J.D. eds. *The Physiology of Reproduction*, 2nd edition. New-York, Raven Press, 1994 : 1489-1506.
10. BERNDTSON W.E., IGBOELI G. : Spermatogenesis, sperm output and seminal quality of Holstein bulls electroejaculated after administration of oxytocin. *J. Reprod. Fertil.*, 1988, 82 : 467-475.
11. BEYER C., CONTRERAS J.L., LARSSON K., OLMEDO M., MORALI G. : Patterns of motor and seminal vesicle activities during copulation in the male rat. *Physiol. Behav.*, 1982, 29 : 495-500.
12. BODANSZKY M., SHARAF H., ROY J.B., SAID S.I. : Contractile activity of vasotocin, oxytocin, and vasopressin on mammalian prostate. *Eur. J. Pharmacol.*, 1992, 216 : 311-313.
13. BRACKETT N.L., PADRON O.F., LYNNE C.M. : Semen quality of spinal cord injured men is better when obtained by vibratory stimulation versus electroejaculation. *J. Urol.*, 1997, 157 : 151-157.
14. BRINDLEY G.S. : The actions of parasympathetic and sympathetic nerves in human micturition, erection and seminal emission, and their restoration in paraplegic patients by implanted electrical stimulators. *Proc. R. Soc. Lond.*, 1988, B235 : 111-120.
15. CANTOR J.M., BINIK Y.M., PFAUS J.G. : Chronic fluoxetine inhibits sexual behaviour in the male rat: reversal with oxytocin. *Psychopharmacology*, 1999, 144 : 355-362.
16. CARMICHAEL M.S., HUMBERT R., DIXEN J. et al. : Plasma oxytocin increases in the human sexual response. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1987, 64 : 27-31.
17. CARTER C.S. : Oxytocin and sexual behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 1992, 15 : 131-144.
18. CLARK J.T., KALRA S.P., KALRA P.S. : Effects of a selective alpha 1-adrenoceptor agonist, methoxamine, on sexual behavior and penile reflexes. *Physiol. Behav.*, 1987, 40 : 747-753.
19. CLARK J.T., SMITH E.R., DAVIDSON J.M. : Evidence for the

- modulation of sexual behavior by alpha-adrenoceptors in male rats. *Neuroendocrinology*, 1985, 41 : 36-43.
20. CONTRERAS J.L., BEYER C. : A polygraphic analysis of mounting and ejaculation in the New-Zealand white rabbit. *Physiol. Behav.*, 1979, 23 : 939-943.
 21. COOLEN L.M., PETERS H.J., VEENING J.G. : Fos-immunoreactivity in the rat brain following consummatory elements of sexual behaviour : a sex comparison. *Brain Res.*, 1996, 738 : 67-82.
 22. DAIL W.G. : Autonomic innervation of male reproductive genitalia. In : Maggi C.A. ed. *Nervous control of the urogenital system*. Chur, Harwood Academic Publishers, 1993 : 69-101.
 23. DZIUK P.J., NORTON H.W. : Influence of drugs affecting the autonomic system on seminal ejaculation. *J. Reprod. Fertil.*, 1962, 4 : 47-50.
 24. EINSPANIER A., IVELL R. : Oxytocin and oxytocin receptor expression in reproductive tissues of the male marmoset monkey. *Biol. Reprod.*, 1997, 56 : 416-422.
 25. FJELLSTRÖM D., KIHLESTRÖM J.E., MELIN P. : The effect of synthetic oxytocin upon seminal characteristics and sexual behaviour in male rabbits. *J. Reprod. Fertil.*, 1968, 17 : 207-209.
 26. FRANCOIS N., MAURY M. : Sexual aspects in paraplegic patients. *Paraplegia*, 1987, 25 : 289-292.
 27. FRAYNE J., NICHOLSON H.D. : Effect of oxytocin on testosterone production by isolated rat leydig cells is mediated via a specific oxytocin receptor. *Biol. Reprod.*, 1995, 52 : 1268-1273.
 28. FRAYNE J., NICHOLSON H.D. : Localization of oxytocin receptors in the human and macaque monkey male reproductive tracts : evidence for a physiological role of oxytocin in the male. *Mol. Human. Reprod.*, 1998, 4 : 527-532.
 29. GALL F.J. : Schreiben über seinen bereits geendigten Prodromus über die Verichtungen des Gehirns der Menschen und der Thiere an Herrn Jos. Fr. von Retzer. *Der neue Teutsche Merkur*, 1798, 3 : 311-332.
 30. GERENDAI I., TOTH I.E., BOLDOGKOI Z., MEDVECZKY I., HALASZ B. : Central nervous system structures labelled from the testis using the transsynaptic viral tracing technique. *J. Neuroendocrinol.*, 2000, 12 : 1087-1095.
 31. GERENDAI I., TOTH I.E., KOCSIS K., BOLDOGKOI Z., RUSVAI M., HALASZ B. : Identification of CNS neurons involved in the innervation of the epididymis : a viral transneuronal tracing study. *Autonom. Neurosci.*, 2001, 92 : 1-10.
 32. GERENDAI I., WIESEL O., TOTH I.E., BOLDOGKOI Z.S., RUSVAI M., HALASZ B. : 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. GIULIANO F., RAMPIN O., JARDIN A., ROUSSEAU J.P. : Electrophysiological study of relations between the dorsal nerve of the penis and the lumbar sympathetic chain in the rat. *J. Urol.*, 1993, 150 : 1960-1964.
 34. GRECO B., EDWARDS D.A., ZUMPE D., CLANCY A.N. : Androgen receptor and mating-induced fos immunoreactivity are co-localized in limbic and midbrain neurons that project to the male rat medial preoptic area. *Brain Res.*, 1998, 781 : 15-24.
 35. GRUBER C.M. : The autonomic innervation of the genito-urinary system. *Physiol. Rev.*, 1933, 13 : 497-609.
 36. HILLEGART V., ALSTER P., UVNAS-MOBERG K., AHLENIUS S. : Sexual motivation promotes oxytocin secretion in male rats. *Peptides*, 1998, 19 : 39-45.
 37. HOLSTEGE G., GEORGIADIS J.R., PAANS A.M., MEINERS L.C., VAN DER GRAAF F.H., REINDERS A.A. : Brain activation during human male ejaculation. *J. Neurosci.*, 2003, 23 : 9185-9193.
 38. HONDA K., YANAGIMOTO M., NEGORO H., NARITA K., MURATA T., HIGUCHI T. : Excitation of oxytocin cells in the hypothalamic supraoptic nucleus by electrical stimulation of the dorsal penile nerve and tactile stimulation of the penis in the rat. *Brain Res. Bull.*, 1999, 48 : 309-313.
 39. HOUDEAU E., PRUD'HOMME M.J., RAMPIN O., ROUSSEAU J.P., SCHIRAR A. : Innervation de l'appareil génital : organisation anatomique, nature et fonctions. In : Thibault C., Levasseur M.C. eds. *La reproduction chez les Mammifères et l'Homme*, 2^{ème} édition. Paris, Ellipses, 2001 : 425-455.
 40. HUGHES A.M., EVERITT B.J., LIGHTMAN S.L., TODD K. : Oxytocin in the central nervous system and sexual behaviour in male rats. *Brain Res.*, 1987, 414 : 133-137.
 41. IVELL R., BALVERS M., RUST W., BATHGATE R., EINSPANIER A. : Oxytocin and male reproductive function. In : Ivell R., Holstein X. eds. *The fate of the male germ cell*. New-York, Plenum Press, 1997 : 253-264.
 42. JANIG W., MCLACHLAN E.M. : Organization of lumbar spinal outflow to distal colon and pelvic organs. *Physiol. Rev.*, 1987, 67 : 1332-1404.
 43. JEVREMOVIC M., MICIC S., TERZIC M. : The influence of oxytocin on reproductive function and sexual behaviour in males. *Int. J. Thymology*, 1993, 1 : 39-45.
 44. KARA H., AYDIN S., AGARIN MY., ODABAS O., YLMAZ Y. : Efficacy of Fluoxetine in treatment of premature ejaculation : double-blind placebo-controlled study. *J. Urol.*, 1996, 156 : 1631-1632.
 45. KIHARA K., SATO K., ANDO M., SATO T., OSHIMA H. : Lumbosacral sympathetic trunk as a compensatory pathway for seminal emission after bilateral hypogastric nerve transections in the dog. *J. Urol.*, 1991, 145 : 640-643.
 46. KIHLESTRÖM J.E., MELIN P. : The influence of oxytocin upon some seminal characteristics in the rabbit. *Acta Physiol. Scand.*, 1963, 59 : 363-369.
 47. KNIGHT T.W. : The effect of oxytocin and adrenaline on the semen output of rams. *J. Reprod. Fertil.*, 1974, 39 : 329-336.
 48. KNIGHT T.W. : A qualitative study of factors affecting the contractions of the epididymis and ductus deferens of the ram. *J. Reprod. Fertil.*, 1974, 40 : 19-29.
 49. KNIGHT T.W., LINDSAY D.R. : Short- and long-term effects of oxytocin on quality and quantity of semen from rams. *J. Reprod. Fertil.*, 1970, 21 : 523-529.
 50. KOLBECK S.C., STEERS W.D. : Neural regulation of the vas deferens in the rat : an electrophysiological analysis. *Am. J. Physiol.*, 1992, 263 : R331-R338.
 51. KOLLBERG S., PETERSON I., STENER I. : Preliminary results of an electromyographic study of ejaculation. *Acta Chir. Scand.*, 1962, 123 : 478-483.
 52. KUHN R.A. : Functional capacity of the isolated human spinal cord. *Brain*, 1950, 73 : 1-51.
 53. KWONG L.L., SMITH E.R., DAVIDSON J.M., PEROUTKA S.J. : Differential interactions of "prosexual" drugs with 5-hydroxytryptamine_{1A} and alpha 2-adrenergic receptors. *Behav. Neurosci.*, 1986, 100 : 664-668.
 54. LANGLEY J.N., ANDERSON H.K. : The innervation of the pelvic and adjoining viscera. *J. Physiol. (London)*, 1895, 19 : 71-130.

55. LEE H.S., SONG D.H., KIM C.H., CHOI H.K. : An open clinical trial of fluoxetine in the treatment of premature ejaculation. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1996, 16 : 379-382.
56. LEE R.L., SMITH E.R., MAS M., DAVIDSON J.M. : Effects of intrathecal administration of 8-OH-DPAT on genital reflexes and mating behavior in male rats. *Physiol. Behav.*, 1990, 47 : 665-669.
57. LEE S., MISELIS R., RIVIER C. : Anatomical and functional evidence for a neural hypothalamic-testicular pathway that is independent of the pituitary. *Endocrinology*, 2002, 143 : 4447-4454.
58. MACLEAN P.D., DENNISTON R.H., DUA S. : Further studies on cerebral representation of penile erection: caudal thalamus, midbrain, and pons. *J. Neurophysiol.*, 1963, 26 : 273-295.
59. MAGGI M., MALOZOWSKI S., KASSIS S., GUARDABASSO V., RODBARD D. : Identification and characterization of two classes of receptors for oxytocin and vasopressin in porcine tunica albuginea, epididymis and vas deferens. *Endocrinology*, 1987, 120 : 986-994.
60. MARSON L., MCKENNA K.E. : Stimulation of the hypothalamus initiates the urethro-genital reflex in male rats. *Brain Res.*, 1994, 638 : 103-108.
61. MARSON L., MCKENNA K.E. : CNS cell groups involved in the control of the ischiocavernosus and bulbospongiosus muscles: a transneuronal tracing study using pseudorabies virus. *J. Comp. Neurol.*, 1996, 374 : 161-179.
62. MARSON L., CARSON 3RD C.C. : Central nervous system innervation of the penis, prostate, and perineal muscles : a transneuronal tracing study. *Mol. Urol.*, 1999, 3 : 43-50.
63. MAS M., ZAHRADNIK M.A., MARTINO V., DAVIDSON J.M. : Stimulation of spinal serotonergic receptors facilitates seminal emission and suppresses penile erectile reflexes. *Brain Res.*, 1985, 342 : 128-134.
64. MATHES C.W., SMITH E.R., POPA B.R., DAVIDSON J.M. : Effects of intrathecal and systemic administration of buspirone on genital reflexes and mating behavior in male rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1990, 36 : 63-68.
65. MCCONNELL J.A., BENSON G.S., WOOD J. : Autonomic innervation of the urogenital system: adrenergic and cholinergic elements. *Brain Res. Bull.*, 1982, 9 : 679-684.
66. MCKENNA K.E., NADELHAFT I. : The pudendo-pudendal reflex in male and female rats. *J. Autonom. Nerv. Syst.*, 1989, 27 : 67-77.
67. MCKENNA K.E., CHUNG S.K., MCVARY K.T. : A model for the study of sexual function in anesthetized male and female rats. *Am. J. Physiol.*, 1991, 261 : R1276-R1285.
68. MELIN P. : Effects in vivo of neurohypophysial hormones on the contractile activity of accessory sex organs in male rabbits. *J. Reprod. Fertil.*, 1970, 22 : 283-292.
69. MICHAEL R.P., CLANCY A.N., ZUMPE D. : Effects of mating on c-fos expression in the brains of male macaques. *Physiol. Behav.*, 1999, 66 : 591-597.
70. MURPHY M.R., SECKL J.R., BURTON S., CHECKLEY S.A., LIGHTMAN S.L. : Changes in oxytocin and vasopressin secretion during sexual activity in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1987, 65 : 738-741.
71. MUZIKANT J., PODANY J. : Effect of oxytocin on semen quantity and quality in boars. *Veterinaria Spofa*, 1972, 14 : 293-303.
72. NICHOLSON H.D., SWANN R.W., BURFORD G.D. et al. : Identification of oxytocin and vasopressin in the testis and in adrenal tissue. *Regul. Pept.*, 1984, 8 : 141-146.
73. NICHOLSON H.D., HARDY M.P. : Luteinizing hormone differentially regulates the secretion of testicular oxytocin and testosterone by purified adult rat Leydig cells *in vitro*. *Endocrinology*, 1992, 130 : 671-677.
74. NICHOLSON H.D., PICKERING B.T. : Oxytocin, a male intragonadal hormone. *Regul. Pept.*, 1993, 45 : 253-256.
75. NICHOLSON H.D., PARKINSON T.J., LAPWOOD K.R. : Effects of oxytocin and vasopressin on sperm transport from the cauda epididymis in sheep. *J. Reprod. Fertil.*, 1999, 117 : 299-305.
76. ORR R., MARSON L. : Identification of CNS neurons innervating the rat prostate: a transneuronal tracing study using pseudorabies virus. *J. Autonom. Nerv. Syst.*, 1998, 72 : 4-15.
77. PATTERSON W. : Fluoxetine-induced sexual dysfunction. *J. Clin. Psychiatry*, 1993, 54 : 71.
78. PEHEK E.A., THOMPSON J.T., HULL E.M. : The effects of intracranial administration of the dopamine agonist apomorphine on penile reflexes and seminal emission in the rat. *Brain Res.*, 1989, 500 : 325-332.
79. PEHEK E.A., THOMPSON J.T., HULL E.M. : The effects of intrathecal administration of the dopamine agonist apomorphine on penile reflexes and copulation in the male rat. *Psychopharmacology*, 1989, 99 : 304-308.
80. PENNEFATHER J.N., LAU W.A.K., MITCHELSON F., VENTURA S. : The autonomic and sensory innervation of the smooth muscle of the prostate gland : a review of pharmacological and histological studies. *J. Autonom. Pharmacol.*, 2000, 20 : 193-206.
81. PESCATORI E.S., CALABRO A., ARTIBANI W., PAGANO F., TRIBANI C., ITALIANO G. : 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 : 627-632.
82. PETERSON I., STENER I. : An electromyographic study of the striated urethral sphincter, the striated anal sphincter, and the levator ani muscle during ejaculation. *Electromyography*, 1970, 1 : 23-44.
83. ROBINSON B.W., MISHKIN M. : Ejaculation evoked by stimulation of the preoptic area in the monkey. *Physiol. Behav.*, 1966, 1 : 269-270.
84. SELVAGE D.J., RIVIER C. : Importance of the paraventricular nucleus of the hypothalamus as a component of a neural pathway between the brain and the testes that modulates testosterone secretion independently of the pituitary. *Endocrinology*, 2003, 144 : 594-598.
85. SEMANS J.H., LANGWORTHY O.R. : Observations on the neurophysiology of sexual function in the male cat. *J. Urol.*, 1938, 40 : 836-846.
86. SETCHELL B.P., MADDOCKS S., BROOKS D.E. : Anatomy, vasculature, innervation and fluids of the male reproductive tract. In : Knobil E., Neill J.D. eds. *The Physiology of Reproduction*, 2nd edition. New-York, Raven Press, 1994 : 1063-1175.
87. SHANKAR U., BENJAMIN B.R., AGARWAL S.K., ANSARI M.R. : Effect of synthetic oxytocin on some of the seminal attributes in cow and buffalo bulls. *J. Res. Assam Agri. Univ.*, 1985, 3 : 231-235.
88. SIGNORET J.P. : Action de l'atropine sur le comportement sexuel et la composition du sperme chez le taureau. *Ann. Biol. Anim. Bioch. Biophys.*, 1962, 2 : 163-166.
89. SONKSEN J., OHL D.A. : Penile vibratory stimulation and electroejaculation in the treatment of ejaculatory dysfunction. *Int. J. Androl.*, 2002, 25 : 324-332.

90. STEERS W. D., MALLORY B., DEGROAT W.C. : Electrophysiological study of neural activity in penile nerve of the rat. *Am. J. Physiol.*, 1988, 254 : R989-R1000.
91. STEFANICK M.L., SMITH E.R., CLARK J.T., DAVIDSON J.M.: Effects of a potent dopamine receptor agonist, RDS-127, on penile reflexes and seminal emission in intact and spinally transected rats. *Physiol. Behav.*, 1982, 29 : 973-978.
92. STONEHAM M.D., EVERITT B.J., HANSEN S., LIGHTMAN S.L., TODD K. : Oxytocin and sexual behaviour in the male rat and rabbit. *J. Endocr.*, 1985, 107 : 97-106.
93. TRUITT W.A., COOLEN L.M. : Identification of a potential ejaculation generator in the spinal cord. *Science*, 2002, 297 : 1566-1569.
94. VANDIS H., LARSSON K. : Seminal discharge following intracranial electrical stimulation. *Brain Res.*, 1970, 23 : 381-386.
95. VEENING J.G., COOLEN L.M. : Neural activation following sexual behaviour in the male and female rat brain. *Behav. Brain Res.*, 1998, 92 : 181-193.
96. WALCH K., EDER R., SCHINDLER A., FEICHTINGER W. : The effect of single-dose oxytocin application on time to ejaculation and seminal parameters in men. *J. Assist. Reprod. Genet.*, 2001, 18 : 655-659.
97. WALDINGER M.D., BERENDSEN H.H.G., BLOK B.F.M., OLIVIER B., HOLSTEGE G. : Premature ejaculation and serotonergic antidepressants-induced delayed ejaculation : the involvement of the serotonergic system. *Behav. Brain Res.*, 1998, 92 : 111-118.
98. WERSINGER S.R., BAUM M.J., ERSKINE M.S. : Mating-induced Fos-like immunoreactivity in the rat forebrain : a sex comparison and a dimorphic effect of pelvic nerve transection. *J. Neuroendocrinol.*, 1993, 5 : 557-568.
99. WITT D.M., INSEL T.R. : Increased Fos expression in oxytocin neurons following masculine sexual behaviour. *J. Neuroendocrinol.*, 1994, 6 : 13-18
100. WORLEY R.T.S., NICHOLSON H.D., PICKERING B.T. : Testicular oxytocin: an initiator of seminiferous tubule movement ? In : Saez J.M., Forest M.G., Dazord A., Bertrand J. eds. *Recent Progress in Cellular Endocrinology of the Testis*. Paris, INSERM, 1985 : 205-212.
101. YANAGIMOTO M., HONDA K., GOTO Y., NEGORO H. : Afferents originating from the dorsal penile nerve excite oxytocin cells in the hypothalamic paraventricular nucleus of the rat. *Brain Res.*, 1996, 733 : 292-296.
102. ZERMANN D.H., ISHIGOOKA M., DOGGWEILER R., SCHUBERT J., SCHMIDT, R.A. : Central nervous system neurons labeled following the injection of pseudorabies virus into the rat prostate gland. *Prostate*, 2000, 44 : 240-247.

Communication au XX^e Congrès de la Société d'Andrologie de Langue Française, Orléans, 11-13 Décembre 2003.

Manuscrit reçu : août 2004 ; accepté septembre 2004.

ABSTRACT

Neural control of ejaculation

Olivier RAMPIN

The brain control of the genital tract and sexual behaviour remains poorly understood. Clinical results and basic research indicate that the neural control of ejaculation depends on three levels of organization.

The first level consists of peripheral autonomic and somatic nerves. Leaving the spinal cord, these nerves control the motility, secretions and blood supply of the genital tract, and contractions of perineal striated muscles. Their path in the abdominal cavity and the effects of their neurotransmitters on peripheral tissues have been established. These nerves also convey sensory information from the genital tract to the spinal cord.

The second level is represented by the spinal cord. The thoracolumbar (sympathetic), and sacral (parasympathetic and pudendal) segments of the cord contain the somata of autonomic and somatic motoneurons, whose axons run in the above nerves. These motoneurons are part of a spinal network that likely organizes the activity of the whole genital tract in a given context such as copulation. The role of the different spinal cord segments in the control of ejaculation is mainly inferred from observations of the deleterious effects of spinal cord injury in human patients. A small population of galaninergic positive neurons has recently been identified in the lumbar segments of the rat spinal cord that plays a major role in ejaculation (Truitt and Coolen, 2003). Selective lesion of this population abolishes in copula ejaculations, but spares erection.

Finally, the third level of organization is represented by supraspinal nervous structures.

The spinal cord receives direct excitatory and inhibitory information from the brainstem, pons and hypothalamus. In turn, these structures receive sensory information from the genital tract. However, their role in the control of ejaculation remains poorly investigated. Again, it is mainly inferred from the observation of the deleterious effects of pharmacological treatments on brain neurotransmission. Positron emission tomography has recently been used to observe brain areas whose activity is enhanced during ejaculation in humans (Holstege et al., 2003). In this study, several areas of the right side of the cortex and the cerebellum were activated.

The targets of future clinical and basic research include: the neural basis of the required coordination between spinal autonomic and somatic nuclei that innervate the genital tract, the role of sensory information from the genital tract in the recruitment and coordination of spinal and supraspinal nuclei, and finally the integration of descending excitatory and inhibitory influences onto the spinal cord.

Both the organization during development and the activation at puberty of the spinal neural network that controls the genital tract are dependent on androgens. Future

research should identify the regulatory factors that, in response to the action of androgens, provide neurons with the possibility of building their connexions and selecting their neurotransmitters and receptors.

Key words : *hypogastric nerve, paravertebral sympathetic chain, ejaculation, spinal cord, paraventricular nucleus of the hypothalamus, oxytocin*