Andrologie 2003, 13, N° 2 187-188

Analyse d'articles

Olivier RAMPIN

Laboratoire de Neurobiologie des Fonctions Végétatives – UR 1060 INRA, Bât. 325, Jouy-en-Josas

D'Aquila PS, Panin F, Cossu M, Peana AT, Serra G. : Dopamine D1 receptor agonists induce penile erections in rats. European Journal of Pharmacology 460, 2003, 71-74.

Les agonistes dopaminergiques à effet central comme l'apomorphine présentent des propriétés proérectiles chez l'animal (rat, souris, singe). Leur utilisation comme agents proérectiles pour traiter les patients souffrant de dysfonctions érectile est moins évidente. Chez l'animal, tous les travaux menés jusqu'ici ont expliqué l'effet proérectile de l'apomorphine par la stimulation du sous-type D2 des récepteurs dopaminergiques [cf revue : Rampin O., Andrologie, 12 (2), 2002, 156-166]. Dans le présent travail, les auteurs utilisent l'administration systémique de deux agonistes partiels, SKF38393 et CY208-243, et un agoniste complet, A77636, du sous-type D1 des récepteurs dopaminergiques. Ils montrent que 20 mg/kg de SKF38393, 125 µg/kg de CY208-243 et 750 µg/kg de A77636 augmentent significativement le nombre d'érections chez les rats traités comparativement aux rats recevant le véhicule. On se souvient que l'injection sous-cutanée d'apomorphine (60µg/kg) comme celle d'agonistes dopaminergiques D2 chez le rat déclenche 2 à 3 érections durant les 30 minutes qui suivent l'injection. Ici les auteurs enregistrent au plus 2,5 érections durant une heure après injection d'A77636, produit le plus efficace. Bien qu'une étude comparative des effets des agonistes D1 versus agonistes D2 fasse défaut, ces résultats suggèrent une moins grande efficacité des agonistes D1. Le présent travail a cependant le mérite de reposer le problème de la spécificité pharmacologique des produits utilisés, et suggère une réexpertise de l'effet proérectile putatif des agonistes D1. En revanche on a identifié aujourd'hui d'autres sous-types des récepteurs dopaminergiques, désormais classés en " D1-like " (D1, D5) et " D2-like " (D2, D3, D4). La recherche des effets proérectiles de produits plus spécifiques de chaque sous-type de récepteur dopaminergique devient une hypothèse de travail intéressante.

Kanjhan R, Osborne PB, Ouyang M, Keast JR. : Postnatal maturational changes in rat pelvic autonomic ganglion cells : a mixture of steroid-dependent and independent effects. The Journal of Neurophysiology 89, 2003, 315-323.

La sensibilité des neurones du système nerveux central aux hormones stéroïdes sexuelles est maintenant bien reconnue, tant chez le mâle que chez la femelle.

Avant ou aux alentours de la naissance, les androgènes et les oestrogènes jouent un rôle important dans la mise en place du dimorphisme sexuel des structures nerveuses centrales comme l'hypothalamus (comportement sexuel) et la moelle épinière (motoneurones honteux, neurones préganglionnaires autonomes). Les neurones de ces structures expriment les récepteurs des hormones stéroïdes sexuelles. Chez l'adulte, les mêmes hormones maintiennent certaines propriétés des neurones (taille du soma, étendue du champ dendritique). Plus récemment, on a montré chez le rat un effet des androgènes sur les neurones du ganglion pelvien majeur. Ce dernier, homologue du plexus pelvien de l'homme, contient les neurones ganglionnaires parasympathiques proérectiles qui sont excités par les neurones du noyau parasympathique sacré. Chez le rat mâle adulte, les androgènes potentialisent la synthèse de monoxyde d'azote (NO) par les neurones parasympathiques proérectiles. NO, libéré par les terminaisons de ces neurones ganglionnaires dans le pénis, est le neuromédiateur périphérique de l'érection. Le ganglion pelvien majeur contient également des neurones sympathiques.

Les auteurs cherchent à savoir si les androgènes jouent un rôle majeur, mineur ou pas de rôle du tout sur les neurones ganglionnaires au moment de la puberté. Pour cela ils enregistrent l'activité électrophysiologique de ces neurones sur des préparations *in vitro* de ganglions pelviens majeurs isolés prélevés chez des rats témoins avant ou après la puberté, et chez des rats castrés avant ou après la puberté. Pour ce qui concerne les propriétés électriques

passives des neurones, seule la capacité (l'inertie qu'oppose la membrane cellulaire à un échange d'ions, dûe à l'accumulation de charges différentes de part et d'autre de la membrane) des neurones sympathiques augmente entre avant et après la puberté, et plus chez les témoins que chez les castrés. La capacité étant proportionnelle à la surface du neurone, elle augmente si le neurone croît en taille. Ce premier résultat révèle une dynamique androgéno-dépendante de la croissance de ces neurones. Pour ce qui concerne les propriétés électriques actives des neurones (leur aptitude à émettre des potentiels d'action, leur sensibilité à répondre à une excitation synaptique), l'amplitude des potentiels d'action émis et la proportion des neurones recevant des informations excitatrices fortes sont plus grandes chez les adultes que chez les jeunes, mais ne sont pas modulées par la castration. Le mécanisme de la genèse des potentiels d'action par ces neurones et les projections synaptiques excitatrices qu'ils reçoivent semblent indifférent aux androgènes.

Ainsi, les neurones des ganglions autonomes commandant les organes génitaux subissent des transformations importantes après la naissance. Ces transformations, plus marquées chez les neurones sympathiques, sont dues pour partie à l'action des androgènes circulants.

Behr-Roussel D, Chamiot-Clerc P, Bernabé J, Mevel K, Alexandre L, Safar ME, Giuliano F. : Erectile dysfunction in spontaneously hypertensive rats : pathophysiological mechanisms. American Journal of Physiology 284, 2003, R682-R688.

L'hypertension peut avoir pour origine une activité accrue du système nerveux sympathique, un tonus vasoconstricteur élevé, une diminution de la vasodilatation artérielle médiée par l'endothélium vasculaire. Les patients hypertendus peuvent présenter une dysfonction érectile. Chez ces derniers, la dysfonction peut être due à l'hypertension elle-même ou bien au traitement par les produits antihypertenseurs. Dans le premier cas, on se souvient que le système nerveux sympathique est antiérectile : libérant de la noradrénaline, cette dernière agit sur des récepteurs alpha-adrénergiques et contracte les muscles lisses artériel et caverneux. Une augmentation de l'activité sympathique, telle qu'elle est rapportée chez certains hypertendus, libère d'avantage de noradrénaline et s'oppose donc encore plus à l'érection. Pour tenter de mieux comprendre les altérations fonctionnelles induites par la seule hypertension, les auteurs ont étudié les mécanismes de l'érection sur des préparations *in vivo* et *in vitro* de rats spontanément hypertendus. Les résultats ont été comparés à ceux obtenus chez des rats témoins.

In vivo, l'érection est déclenchée chez le rat anesthésié par la stimulation électrique du nerf caverneux, et mesurée par une augmentation de la pression intracaverneuse. Les rats spontanément hypertendus présentent des érections de plus faible amplitude, attestée par une augmentation plus faible de la pression intracaverneuse, que les rats témoins (différence significative).

La phényléphrine, sympathicomimétique agoniste des récepteurs alpha-adrénergiques, déclenche des augmentations de la tension développée par des fragments de corps caverneux *in vitro*. L'amplitude de la réponse en tension est dépendante de la dose d'agoniste. La tension développée est plus faible, à dose de phényléphrine égale, pour les corps caverneux prélevés chez des rats hypertendus comparés à des rats témoins. Les premiers présentent donc une dysfonction des mécanismes contractiles alpha-adrénergiques dépendants.

Sur des fragments de corps caverneux précontractés par la phényléphrine, l'ajout d'acétylcholine déclenche des relaxations, attestées par une chute de la tension. Ces relaxations sont plus faibles pour les fragments prélevés chez les rats hypertendus. Or on sait que les effets relaxants de l'acétylcholine sont médiés par la libération de monoxyde d'azote par les cellules endothéliales. Les rats hypertendus présentent donc un déficit de l'activité endothéliale.

Des substances telles que le nitroprussiate de sodium libèrent du monoxyde d'azote. Elles déclenchent également la relaxation de fragments de corps caverneux précontractés par la phényléphrine. La relaxation de fragments de corps caverneux précontractés par la phényléphrine induite par le nitroprussiate de sodium est plus importante pour les tissus prélevés chez les rats hypertendus comparés aux rats témoins. Ceci suggère que le tissu caverneux du rat hypertendu garde, voire accroît, sa sensibilité au monoxyde d'azote.

Ce travail présente un tableau très complet des altérations fonctionnelles des mécanismes périphériques de l'érection chez un modèle de rat hypertendu. Il insiste sur l'intérêt d'étudier les mécanismes endothélium-dépendants dans les dysfonctions érectiles, et il suggère que les produits agissant sur l'activité endothéliale ont une application dans les dysfonctions érectiles.