

Rôle des androgènes dans la motivation sexuelle masculine : approche par la neuroanatomie cérébrale fonctionnelle.

Jérôme REDOUTÉ¹, Serge STOLÉRU²

¹ CERMEP, Hôpital Neurologique, Lyon

² U483, Inserm, Paris

RESUME

Le système nerveux central joue un rôle à toutes les étapes du comportement sexuel, notamment en ce qui concerne le traitement des stimuli externes. Une étape clé consiste en l'attribution à ces signaux externes d'une valeur dite de « récompense » qui conditionnera la mise en place des différentes étapes de l'excitation sexuelle. Ces étapes font intervenir des processus cognitifs complexes, interagissant avec des composantes émotionnelles et physiologiques. Les androgènes, et notamment la testostérone, par leur action au sein du système nerveux central, jouent un rôle fondamental dans la régulation et le maintien du comportement sexuel. Ceci est en particulier mis en évidence dans le cadre de pathologies entraînant un déficit androgénique, tel que l'hypogonadisme, pathologies caractérisées par une diminution significative de la motivation et de l'activité sexuelles.

Les techniques récentes d'imagerie cérébrale fonctionnelle (Tomographie par Emission de Positons, Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle) ont permis de mettre en évidence un réseau de structures cérébrales impliquées dans le développement et le contrôle de la motivation sexuelle chez l'homme. Ces techniques, associées à l'étude de patients hypogonadiques, peuvent permettre de mieux comprendre la spécificité de ces structures cérébrales dans la fonction sexuelle, ainsi que de préciser les mécanismes d'action des androgènes dans la régulation de la motivation sexuelle.

I. INTRODUCTION

Le système nerveux central joue un rôle à toutes les étapes du comportement sexuel, notamment en ce qui concerne le traitement des stimuli externes [47]. Chez de nombreux mammifères, comme par exemple chez le singe, certaines caractéristiques des femelles, déterminées hormonalement, telles que des odeurs [11] ou des stimuli visuels [15], déclenchent le comportement sexuel des mâles. Ceci nécessite un traitement central de l'ensemble des informations sensorielles. Dans l'espèce humaine, l'attractivité sexuelle dépend également d'un certain nombre de facteurs [20], et la pertinence des stimuli externes doit en permanence être analysée pour que la réponse sexuelle puisse se développer. En particulier, une étape clé consiste en l'attribution à ces signaux externes d'une valeur dite de « récompense » qui conditionnera la mise en place des différentes étapes de l'excitation sexuelle [58]. Ces étapes font intervenir des processus cognitifs complexes [8], interagissant avec des composantes émotionnelles et physiologiques.

Nous verrons qu'au sein de cette composante physiologique, un intérêt particulier doit être porté au rôle joué par les androgènes (et notamment la testostérone) dans la régulation et le maintien du comportement sexuel. Cette fonction régulatrice des androgènes fait essentiellement intervenir leur action au sein du système nerveux central. Ce rôle fondamental est en particulier mis en évidence dans le cadre de pathologies entraînant un déficit andro-

Mots clés : testostérone, motivation sexuelle, cerveau, hypogonadisme, imagerie fonctionnelle

Correspondance :

Dr Jérôme REDOUTE - Department of Experimental Psychology, University of Oxford, OX3UD Oxford. Royaume Uni - Tel +44 (0) 1865-281919 - Fax +44 (0) 1865-310447 - Email jerome.redoute@psy.ox.ac.uk

génique, tel que l'hypogonadisme, pathologies caractérisées par une diminution significative de la motivation et de l'activité sexuelles.

II. L'HYPOGONADISME

L'hypogonadisme masculin est, par définition, une insuffisance leydigienne, partielle ou totale. Cette pathologie se manifeste par une diminution significative des taux de testostérone plasmatique. Les causes de ce trouble, d'origine congénitale ou acquise, peuvent être multiples et c'est en fait tout l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique qui peut être touché. Il existe deux grandes catégories d'hypogonadismes. Lorsque l'origine du trouble se situe au niveau du système hypothalamo-hypophysaire, on parle alors d'hypogonadisme hypogonadotrophique et la baisse de la testostérone plasmatique est accompagnée par des taux de gonadotrophines effondrés [37]. Dans le cas d'une atteinte testiculaire, l'hypogonadisme est de type hypergonadotrophique et les taux de testostérone plasmatique restent bas, malgré la présence de taux élevés de LH et de FSH [41].

L'hypogonadisme, bien qu'étant une entité médicale à part entière, fait en général partie d'un tableau clinique plus large et peut donc parfois être décrit comme étant l'un des éléments d'une pathologie donnée. L'insuffisance androgénique observée dans le cadre d'un hypogonadisme apparaît précocément au cours du développement de l'enfant provoque l'apparition d'un syndrome d'impubérisme ou eunuchoidisme. Une insuffisance androgénique complète entraîne en général des perturbations au niveau de la croissance des patients. De plus, l'allure générale reste juvénile, avec un faible développement des caractères sexuels secondaires : la voix reste aiguë, la pilosité faciale, thoracique et abdominale ne se développe pas et la pilosité pubienne est peu fournie. Le pénis est petit et le scrotum est rose et peu plissé. Une adiposité du tronc se développe progressivement.

Cette insuffisance androgénique s'accompagne également d'une activité sexuelle altérée. Bien que les érections soient possibles, il semble y avoir une relation directe entre l'hypogonadisme et une altération du nombre et de la qualité (rigidité) des érections nocturnes [22]. Les troubles de l'éjaculation et de la libido sont également très fréquents, nous détaillerons ce point un peu plus tard dans le présent article. Lorsque l'hypogonadisme apparaît tardivement, c'est à dire après la puberté, les signes cliniques sont plus difficiles à isoler. En effet, les caractères sexuels secondaires induits par la testostérone ne régressent pas, ou très peu et très lentement. Les signes sont alors réduits à une asthénie ou une moindre résistance à l'effort, mais on assiste surtout à l'apparition de troubles sexuels se manifestant essentiellement par une forte diminution de la libido [7].

Dans le cas de l'hypogonadisme hypogonadotrophique, c'est l'étage hypothalamo-hypophysaire de la chaîne de régulation de la production des androgènes qui est atteint. Diverses affections peuvent altérer la sécrétion pulsatile de LHRH au niveau de l'hypothalamus, ou la libération de la

LH par l'hypophyse. Ces troubles peuvent être d'origine génétique (par exemple, le Syndrome de Kallmann-De Morsier, caractérisé par une atrophie des bulbes olfactifs associée à un déficit complet en GnRH, ou encore la mutation du gène codant pour le récepteur à la LHRH [24]), résulter d'états malformatifs divers (Syndrome de Prader-Labarth-Willi, Syndrome de Lynch), faire suite à l'apparition de tumeurs hypothalamiques (par exemple, un craniopharyngiome) ou à la présence d'adénomes au niveau de la selle turcique altérant la fonction hypophysaire.

Dans le cadre de l'hypogonadisme hypergonadotrophique, c'est la fonction endocrine testiculaire qui est altérée. Les principales affections à l'origine d'un hypogonadisme hypergonadotrophique sont le Syndrome de Klinefelter (anomalie génétique à l'origine d'une des formes les plus fréquentes d'hypogonadisme chez l'homme, caractérisée par une dysgénésie testiculaire), la Dystrophie Myotonique (ou maladie de Steiner) qui est un trouble congénital s'accompagnant, dans 80% des cas, d'une insuffisance de la fonction endocrine testiculaire, ou encore l'anorchidie, caractérisée par l'absence de testicules chez un garçon à caryotype normal, entraînant une déficience en androgènes sévère. Il est à noter que dans ce cas, la disparition des testicules est un événement pré- ou périnatal, survenu après la période critique de différenciation sexuelle.

Pour l'ensemble de ces pathologies, différents types de traitement permettent de corriger la déficience en androgènes. Ces traitements permettent, d'une manière générale, la restauration de la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique (HHG), soit en corrigeant une fonction déficiente de l'axe HHG, soit en se substituant à ce dernier. La thérapie androgénique substitutive est la principale modalité de traitement employée à la fois pour induire et maintenir les caractères sexuels secondaires, la fonction sexuelle et le comportement sexuel, chez les sujets prépubères et chez les hommes adultes souffrant d'hypogonadisme primaire (d'origine testiculaire) ou secondaire (d'origine centrale). Cependant, chez les jeunes sujets atteints d'hypogonadisme secondaire, une thérapie gonadotrophique, permet de reproduire l'activité LH et peut donc être envisagée, notamment dans le but de rétablir la fertilité [44].

1. Thérapie androgénique

De manière idéale, la thérapie androgénique substitutive permet d'obtenir des taux physiologiques de testostérone plasmatique (10 à 35 nmol/L), de dihydrotestostérone (0,8 à 2,6 nmol/L) et d'oestradiol (<180 pmol/L). Le métabolisme hépatique de la testostérone non modifiée est responsable d'une très courte demi-vie de cette hormone dans le milieu circulant (environ 10 minutes), rendant impossible son utilisation thérapeutique directe. Aussi, il a été nécessaire de développer des préparations de testostérone modifiée chimiquement afin de ralentir son taux d'absorption et de métabolisation, tout en conservant ses propriétés pharmacologiques. Une des principales modifications utilisées est l'estérfication du groupement 17 β -Hydroxyl qui a pour conséquence d'augmenter la solubilité lipidique de la

testostérone et donc de ralentir sa diffusion dans le milieu circulant lorsqu'elle est injectée accompagnée d'une solution huileuse [45].

Les esters de testostérone les plus utilisés actuellement sont l'énanthate et le cypionate de testostérone qui, injectés intramusculairement à raison de 200 mg tous les quinze jours, permettent d'atteindre des taux normaux (ou légèrement supérieurs) de testostérone plasmatique un ou deux jours après l'administration. Les concentrations de testostérone plasmatique diminuent ensuite progressivement jusqu'à atteindre des taux proches de la limite inférieure normale juste avant l'injection suivante [66]. Les taux et la fréquence d'administration peuvent toutefois être modifiées en fonction des indications thérapeutiques propres à chaque patient.

2. Thérapie gonadotrophique

Ce type de thérapie s'adresse spécifiquement aux patients ayant un hypogonadisme de type secondaire (atteinte hypothalamo-hypophysaire). Selon le cas, chacune des deux étapes de régulation de la production des androgènes (production de GnRH ou sécrétion de LH) peut être la cible du traitement.

L'administration de gonadotrophine chorionique humaine (hCG) va stimuler la production de testostérone par les cellules de Leydig en mimant l'action de la LH (fixation sur les récepteurs à LH). Bien que ce traitement soit majoritairement utilisé, en association avec un traitement par de la FSH, pour initier et/ou maintenir la spermatogenèse [32], il peut cependant être employé dans le cadre d'une correction de la déficience androgénique. Cette thérapie est en particulier recommandée chez les jeunes hommes prépubères, ayant un hypogonadisme hypogonadotrophique, afin d'induire la puberté. Ce type de traitement présente différents avantages par rapport aux esters de testostérone, comme par exemple la stimulation de la croissance testiculaire, ce qui peut être un élément important, notamment chez les patients n'ayant pas fait de puberté. Mais le traitement par hCG permet surtout d'obtenir les taux de testostérone intra-testiculaire nécessaire à l'induction de la spermatogenèse.

Lorsque les patients souffrent d'un dysfonctionnement hypothalamique, mais que la fonction hypophysaire est intacte, un traitement par de la GnRH peut être envisagé (dans le cas du syndrome de Kallmann-De Morsier, par exemple). Ce traitement nécessite, pour obtenir une sécrétion de gonadotrophine hypophysaire normale, de faibles doses de GnRH ainsi qu'une administration pulsatile [46]. La mise en place de pompes automatisées est donc indispensable pour obtenir un traitement efficace, ce qui le rend particulièrement lourd et donc très peu utilisé, excepté dans le cas des patients ne répondant pas à la thérapie par gonadotrophine [25].

III. ANDROGENES ET MOTIVATION SEXUELLE

L'action des androgènes sur le désir sexuel est un phéno-

mène relativement bien documenté dans la littérature [9] et décrit depuis plus d'un siècle. En effet, une des premières expériences démontrant le contrôle de comportements complexes par des hormones, réalisée chez le coq par Berthold en 1849 [13], a mis en évidence que, chez cet animal, la castration supprimait le comportement sexuel (intérêt pour les femelles et chant), tandis que l'implantation d'un testicule dans la cavité péritonéale rétablissait ces conduites sexuelles. Il a cependant fallu attendre presque un siècle pour que l'hormone responsable, la testostérone, soit isolée et caractérisée.

Dans la plupart des espèces, y compris chez l'être humain, la fonction sexuelle est étroitement liée à la présence d'androgènes, et particulièrement de la testostérone [5]. L'action des androgènes s'exerce sur différentes composantes de la fonction sexuelle et reproductrice, comme par exemple la maturation des spermatozoïdes [62], la physiologie de l'éjaculation ou de l'orgasme [21], ou encore le contrôle de l'érection, bien que le rôle des androgènes dans cette composante soit sujette à débat [21, 22]. Pour ces composantes, qui interviennent essentiellement dans la phase consommatoire du comportement sexuel, l'androgénodépendance est relativement bien documentée dans la littérature. Par contre, les recherches s'intéressant aux mécanismes neuroendocriniens de la phase appétitive du comportement reproducteur ne se sont développées que récemment [47].

Pourtant, l'intérêt sexuel est un des aspects du comportement sexuel sur lequel les androgènes semblent jouer un rôle prépondérant [9]. Ce concept d'intérêt sexuel comprend l'ensemble des processus motivationnels par lesquels le système nerveux central va élaborer la mise en place du comportement sexuel. De nombreuses études ont permis de démontrer la fonction des androgènes dans la motivation sexuelle et également de formuler quelques hypothèses quant aux principales régions sensibles à leur action. Les travaux d'Everitt et collaborateurs ont démontré l'importance de la testostérone dans la phase appétitive du comportement sexuel du rat, en parallèle avec le rôle activateur joué par l'aire préoptique médiane [29]. De la même manière, Matochik et collaborateurs ont montré que des implants de testostérone chez des souris mâles castrées restauraient les vocalisations ultrasonores ou la préférence pour les femelles (utilisées comme indexes de la motivation sexuelle) quand ils étaient placés au sein de cette région cérébrale [43].

Les mécanismes par lesquels la testostérone agit sur la phase appétitive du comportement sexuel restent encore à préciser. Bien qu'il ait été montré que chez les oiseaux la régulation de la motivation sexuelle nécessitait l'aromatisation de la testostérone en oestrogènes [6], cette voie n'a pas clairement été mise en évidence chez les mammifères, et des études contradictoires se rencontrent tant chez l'animal [59, 70] que chez l'homme [5, 35, 42]. Enfin, certaines études ont pu montrer que la testostérone possédait, chez le rat, des propriétés de « récompense » intrinsèques, caractéristiques d'un comportement motivé [3].

Chez l'homme, le rôle de la testostérone dans la régulation de la motivation sexuelle a donné lieu à un certain nombre d'interprétations. La testostérone pourrait potentialiser la valeur positive des interactions sexuelles [23], modifier les seuils de la stimulation érotique [40] ou tout simplement agir directement sur l'augmentation de l'intérêt sexuel [65]. Il a également été proposé que la testostérone agirait sur les aspects cognitifs du comportement sexuel qui, chez l'homme, sont relativement importants [10]. Les travaux de Stoléro et collaborateurs ont montré que, chez l'homme, la présentation d'un film sexuellement explicite induisait, dans les 10 min suivant le début de la présentation, une augmentation significative de la testostérone plasmatique [69], résultats confirmés par la suite dans une étude complémentaire [56]. Une hypothèse, soutenue par les travaux récents de notre équipe [56, 67], est que la testostérone rétro-agit sur des récepteurs corticaux (notamment frontaux et occipitaux) impliqués dans le comportement sexuel.

Chez des hommes sains, c'est à dire pour des niveaux de testostérone se situant dans l'intervalle des valeurs normales (Tableau 1), le niveau de motivation sexuelle ne semble pas directement lié au taux de testostérone circulante [17]. En fait, il semble qu'au-dessus d'un seuil critique, situé en dessous des valeurs physiologiques, la modification des taux d'androgènes n'ait plus d'action sur la libido [9].

A l'inverse, la diminution des niveaux de testostérone circulante en deçà des valeurs physiologiques semble avoir un effet direct sur la motivation sexuelle de l'homme. Plusieurs études en effet ont montré que la concentration de testostérone plasmatique en dessous de laquelle le désir sexuel diminuait se situait, selon les individus, entre 4 et 17 nmol/L [34, 61].

De la même manière, l'absence de plaisir sexuel dans les hypogonadismes est l'un des premiers troubles connus dans l'histoire de la sexualité [2]. Chez l'homme souffrant d'hypogonadisme, le déficit en testostérone est directement responsable d'une diminution significative de son désir sexuel [18]. De nombreuses études se sont intéressées à l'incidence de cette pathologie sur le comportement sexuel des patients atteints, et plus particulièrement sur la composante particulière du désir sexuel. La grande majorité des hommes présentant un hypogonadisme rapportent une diminution marquée de la libido, comme l'indiquent la majorité des études sur le sujet [14, 18, 48, 72].

L'administration d'androgènes exogènes est pleinement efficace pour restaurer ou susciter, chez ces patients, le désir et le plaisir sexuels [2]. Ces effets de l'androgénothérapie substitutive ont fait l'objet de plusieurs études contrôlées [23, 42, 65] qui ont montré que, suite à l'administration d'androgènes à des patients hypogonadiques, il existe une relation linéaire entre le niveau des androgènes circulants et l'activité sexuelle. Mais la courbe de l'activité sexuelle atteint un plateau quand la testostérone plasmatique approche des niveaux se situant dans l'intervalle de variation observé chez les sujets normaux. Inversement, dans les trois à quatre semaines qui suivent l'arrêt de l'administration des androgènes, il y a une diminution de la fréquence

de ces actes sexuels (exprimée en nombre d'actes sexuels par semaine - coït, masturbation) et une diminution de la fréquence des pensées à contenu sexuel. Enfin, dans son ouvrage "Psychoneuroendocrinologie du plaisir sexuel", G. Abraham [2] précise que l'importance des troubles de la libido peut varier selon la nature de l'hypogonadisme et/ou l'âge d'apparition de ce trouble (Tableau 2).

L'hypogonadisme, avec cet effet spécifique de la testostérone sur la motivation sexuelle de l'homme, et du fait de la réversibilité du déficit observé après administration d'un traitement androgénique substitutif, constitue donc un modèle pathologique très intéressant dans le cadre de l'étude de la spécificité sexuelle de l'action de certaines régions cérébrales. En effet, afin de déterminer, parmi les régions cérébrales recrutées par la présentation de stimuli sexuels visuels, lesquelles sont étroitement liées, voire spécifiquement liées, à la motivation sexuelle, une des stratégies possibles consiste à déterminer sur quelles régions cérébrales la testostérone exerce son effet.

IV. IMAGERIE FONCTIONNELLE DE LA MOTIVATION SEXUELLE

Au cours de ces dernières années, au moins dix études ont utilisé des techniques d'imagerie fonctionnelle cérébrale dans le but d'étudier les bases neurales de l'excitation sexuelle chez l'homme sain [4, 12, 16, 38, 39, 51, 53, 55, 56, 67]. Ces études ont permis d'entamer une description précise des régions cérébrales présentant une activation ou une désactivation en réponse à la présentation de stimuli sexuels visuels, ou encore de représentation mentales de situations sexuellement excitantes. Plus récemment, l'imagerie fonctionnelle a été utilisée pour étudier les corrélats cérébraux de certains troubles du comportement sexuel [36, 49, 68].

Sur la base de nos résultats chez le sujet sain [56, 67] et chez des patients souffrant de désir sexuel hypoactif [68], nous avons proposé un modèle neurocomportemental des régions cérébrales impliquées dans l'excitation sexuelle, ce modèle comprenant des composantes cognitive, motivationnelle, émotionnelle et végétative. Pour chacune de ces composantes, un système de processus inhibiteurs a également été mis en évidence [68].

Ce modèle neurocomportemental peut être décrit de la manière suivante : la composante cognitive comprend (i) des processus d'évaluation aux travers desquels la nature sexuelle des stimuli est catégorisée puis évaluée de manière quantitative, (ii) une augmentation de l'attention vers ces stimuli dont la pertinence sexuelle a été définie, et (iii) des processus d'imagerie motrice en relation avec le comportement sexuel. Nous avons interprété l'activation du cortex orbitofrontal latéral droit (Figure 1b), des cortex temporaux inférieurs droit et gauche, des lobules pariétaux supérieurs et de certaines aires appartenant au réseau de l'imagerie motrice (lobule pariétal inférieur, aire prémotrice ventrale, aire motrice supplémentaire, cervelet), comme étant les corrélats cérébraux de cette composante cognitive du modèle (Figure 2) [68].

Tableau 1 : Valeurs de référence des androgènes plasmatiques chez des sujets sains adultes [71].

Androgène	Sujet	intervalle des valeurs normales
Androstènedione	Homme	3,0 – 5,0 nmol/L
	Femme	3,5 – 7,0 nmol/L
Testostérone totale	Homme	10 – 35 nmol/L
	Femme	< 3,5 nmol/L
Dihydrotestostérone	Homme	0,87 – 2,6 nmol/L
	Femme	0,17 – 1,0 nmol/L
Déhydroépiandrostérone	Homme	2,8 – 34,6 nmol/L
	Femme	7,0 – 52,0 nmol/L

Tableau 2 : Etude du comportement sexuel chez 181 hypogonadismes de 20ans [2].

Hypogonadisme	Libido nulle	Libido + érections	Libido + masturbations	Rapports sexuels
Klinefelter	41,3%	7,7%	38,4%	12,6%
Kallmann-De Morsier	100%			
Hypogonadisme hypogonadotrophique	72%	38%		
Retard pubertaire	22,5%	26,5%	51%	

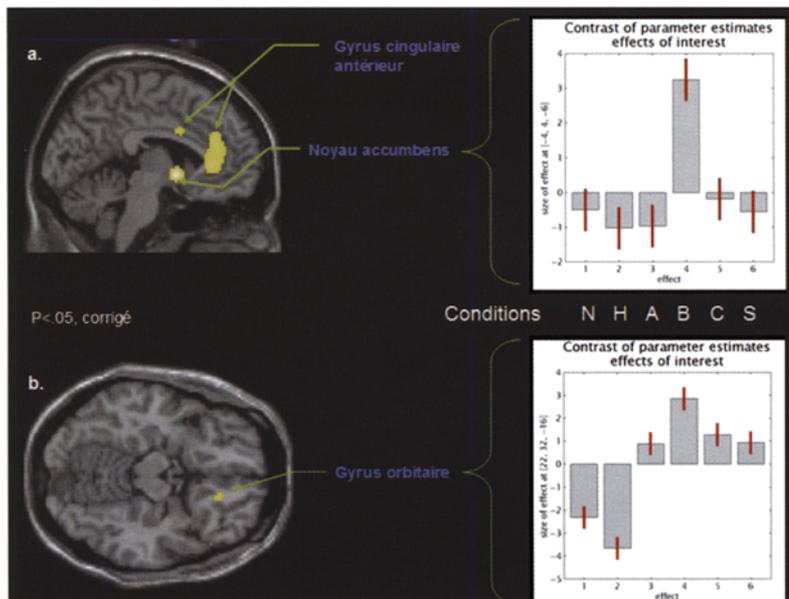


Figure 1 : Estimation du Débit Sanguin Cérébral régional (DSCr) au niveau du noyau accumbens et du cortex orbitofrontal. On observe une augmentation du débit sanguin spécifique lors de la présentation de photographies de femmes jugées esthétiquement agréables (condition B) au niveau du noyau accumbens. De même, le DSCr au niveau du cortex orbitofrontal est plus important lorsque les stimuli présentés contiennent des femmes (conditions A, B, C et S) [56]. a : coupe sagittale passant 4 mm à gauche de la ligne médiane. b : coupe horizontale passant 14mm sous le plan CA-CP. N : Film Neutre émotionnellement ; H : Film contrôlé Humoristique. A, B et C : Photographies de femmes classées par ordre croissant pour l'excitabilité sexuelle. S : Film sexuellement explicite.

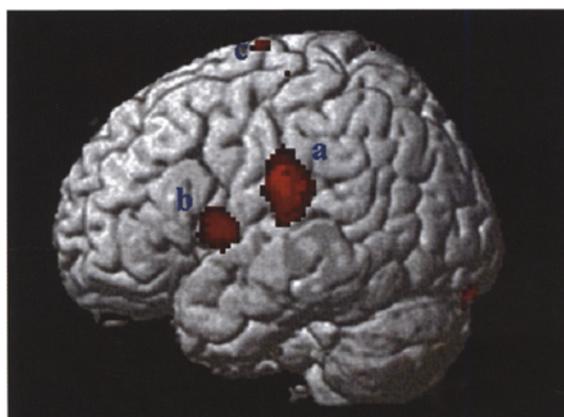


Figure 2 : Plus forte activation en réponse à des stimuli sexuels visuels de trois aires corticales de l'hémisphère gauche chez des volontaires sains comparés à des patients souffrant de Désir Sexuel Hypoactif. $P < 0,001$, non corrigé. a : Cortex pariétal inférieur et région inférieure du gyrus postcentral ; b : Partie inférieure du gyrus postcentral ; c : Aire motrice supplémentaire. Ces régions ont été décrites comme appartenant au réseau de l'imagerie motrice qui peut être impliqué dans différentes étapes de la motivation sexuelle [68].

La composante émotionnelle inclut les propriétés hédoniques de l'excitation sexuelle, c'est-à-dire, le plaisir associé à l'augmentation de l'excitation et à la perception de modifications physiologiques telles que l'érection. Nous avons interprété l'activation du cortex somatosensitif primaire (qui reçoit des informations en provenance des organes génitaux externes, du cortex somatosensitif secondaire et de l'insula) comme étant impliqués dans cette composante émotionnelle. La composante motivationnelle, qui comprend la phase de désir sexuel, regroupe les processus qui dirigent le comportement vers un but sexuel, ce qui inclut la perception du besoin d'exprimer un comportement sexuel. Nous avons suggéré que l'activation de la partie caudale du gyrus cingulaire antérieur, du claustrum (Figure 3) et du noyau accumbens (Figure 1a) pouvait être le reflet de cette composante motivationnelle. La composante végétative et endocrinienne inclut différentes réponses (cardiovasculaire, respiratoire, génitale, modification des taux d'hormone plasmatique) qui permettent au sujet d'atteindre un état physiologique propice à un comportement sexuel. Nous avons proposé que la portion rostrale du gyrus cingulaire antérieur et l'hypothalamus postérieur participent à la régulation de ces processus neurovégétatifs spécifiques. Des relations d'interdépendance très fortes, permettant la coordination de leurs actions, ont également été définies entre ces quatre composantes.

Enfin, un certain nombre de processus inhibiteurs ont été identifiés, tels que 1) des mécanismes actifs entre chaque période d'excitation sexuelle, empêchant sa survenue lorsque cela n'est pas nécessaire. Nous avons par exemple proposé que l'activité du cortex temporal, qui décroît en réponse à des stimuli sexuels visuels, pouvait être impliquée dans ce contrôle inhibiteur « tonique » (Figure 4) ; 2) certains processus cognitifs qui pourraient agir en diminuant la signification sexuelle des stimuli visuels. Dans ce cas, la diminution de l'activité observée chez des volontaires sains, mais pas chez des patients souffrant de Désir Sexuel Hypoactif, au niveau du cortex orbitofrontal médian pourrait intervenir dans ces processus de dévaluation (Figure 5) [68] ; et enfin 3) des mécanismes de contrôle de l'expression motrice de l'excitation sexuelle, intervenant une fois que l'excitation sexuelle s'est installée. Nous avons interprété l'activation de la tête du noyau caudé droit comme participant à cette fonction de régulation.

Toutefois, l'ensemble de ces régions mentionnées est connu pour intervenir dans des processus différents de ceux de l'excitation sexuelle. Par exemple, l'activation de la partie rostrale du gyrus cingulaire antérieure est corrélée à la sensation de soif induite par une l'infusion d'une solution hypertonique saline [26].

Une question se pose alors, comment est représentée, au niveau du cerveau, la spécificité de l'état d'excitation sexuelle et du ressenti subjectif qui l'accompagne ? Deux possibilités peuvent être suggérées. Tout d'abord, cette spécificité peut être le reflet d'un *pattern* d'activation cérébrale particulier. Dans ce modèle, c'est donc l'activation coordonnée d'un réseau cérébral spécifique, et non l'existence d'un (ou plusieurs) « centres » de l'excitation sexuelle,

qui contrôle et régule les différents états psychophysiologiques de l'excitation sexuelle. Dans un second modèle, la spécificité de l'état d'excitation sexuelle peut être corrélée à l'activation (ou la désactivation) de régions discrètes, appartenant à des structures plus vastes pouvant être mises en évidence par les techniques actuelles d'imagerie fonctionnelle. Prenons pour exemple la portion antérieure du gyrus cingulaire antérieur, une région démontrée par plusieurs équipes [4, 53, 56, 67] comme étant activée au moment de l'excitation sexuelle. Cette région a également été impliquée dans de nombreux autres états émotionnels et motivationnels [19, 27]. Cependant, à l'intérieur de cette structure cérébrale étendue, une région particulière pourrait être impliquée plus particulièrement dans les mécanismes de l'érection, comme le suggèrent les enregistrements chez l'animal [28, 57]. Ces deux modèles ne sont bien évidemment pas exclusifs, mais il convient de noter que, sur la base des résultats obtenus par les différentes équipes travaillant sur ce domaine, il est désormais important de s'intéresser à la spécificité des régions cérébrales impliquées dans les différents processus de la motivation sexuelle masculine.

En partant de ce constat, tout en intégrant l'ensemble de ces données, il nous est apparu nécessaire de développer une approche scientifique susceptible de révéler cette spécificité fonctionnelle.

C'est dans ce but que nous nous avons entrepris une étude des corrélats cérébraux de la motivation sexuelle dans un échantillon de patients hypogonadiques. En effet, afin de déterminer, parmi les régions cérébrales répondant à la présentation de stimuli sexuels visuels, lesquelles étaient spécifiquement liées à l'état d'excitation sexuelle, une stratégie possible consiste à rechercher le lien existant entre l'activité de ces régions, et le niveau de testostérone plasmatique, qui, comme nous l'avons vu précédemment, est étroitement lié avec les processus de la motivation sexuelle.

De plus, la possibilité d'observer un même patient, selon qu'il suit ou non un traitement androgénique substitutif, permet en théorie d'accéder directement aux sites d'action de la testostérone, ou plus précisément, de localiser les régions cérébrales sur lesquelles la testostérone joue un rôle dans la modulation de la motivation sexuelle. Cette approche a par ailleurs également été abordée dans une étude portant sur deux patients hypogonadiques étudiés par la technique d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) avant et après traitement [53], mettant en évidence une activation supérieure du gyrus frontal inférieur droit et de l'insula gauche lorsque les patients étaient traités.

La plupart des effets observés de la testostérone sur le comportement sexuel ont depuis longtemps été décrits comme étant le résultat de son action au niveau du système nerveux central [23, 65]. Chez le rat, les régions cérébrales présentant les plus fortes densités en récepteurs aux androgènes sont l'hypothalamus, l'amygdale ou encore le noyau septal latéral [64]. Chez le singe, des résultats

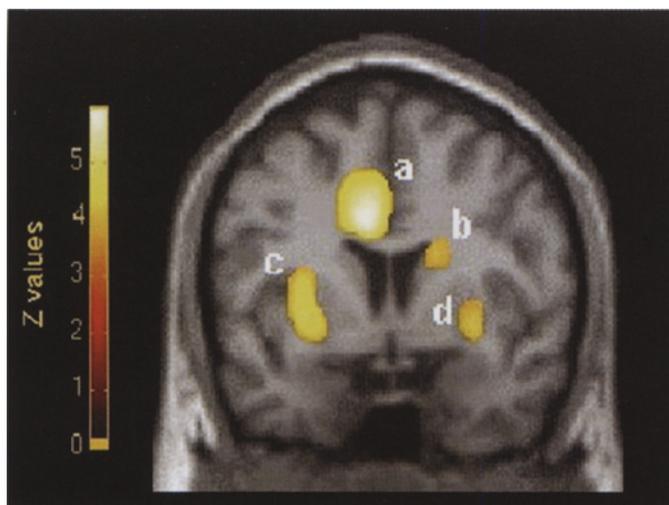


Figure 3 : Régions cérébrales dont le DSCr est positivement corrélé à l'excitation sexuelle subjective chez des sujets sains. a : Gyrus cingulaire antérieur ; b : Tête du noyau caudé ; c : Claustrum ; d : Putamen. Section à 4 mm en avant de la commissure antérieure. Seuil $z=4.40$, $P<0,00001$, non corrigé [56].

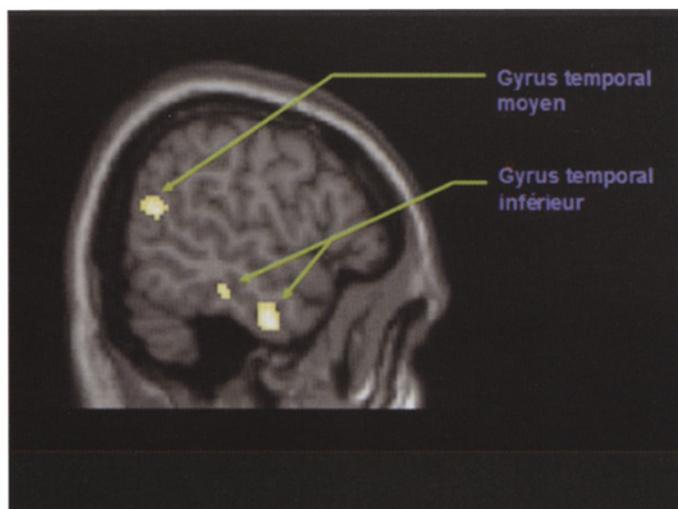


Figure 4 : Désactivation (baisse du DSCr) des gyri temporaux inférieur et moyen gauches en réponse à la présentation de stimuli sexuels visuels chez des sujets volontaires sains. Coupe sagittale passant 54 mm à gauche de la ligne médiane. Seuil $P<0,05$, corrigé [56].

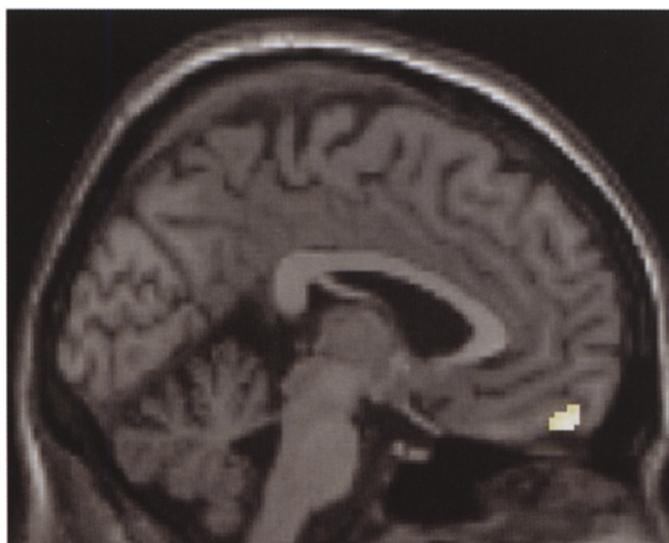


Figure 5 : Coupe sagittale passant à 2 mm à gauche de la ligne médiane et représentant la différence significative d'activation du gyrus rectus gauche (cortex orbitofrontal), entre sujets volontaires sains et patients souffrant de Désir Sexuel Hypoactif, en réponse aux stimuli sexuels visuels. La désactivation de cette région, observée chez les sujets sains, contraste avec le maintien d'activité chez les patients. $P<0,05$, corrigé. [68].

similaires ont été rapportés [1, 60]. Chez l'homme, une forte immunoréactivité au récepteur nucléaire aux androgènes a été démontrée dans divers noyaux hypothalamiques [30]. Ainsi, cette présence de récepteurs aux androgènes au niveau de l'hypothalamus est en accord avec l'implication de cette structure dans le comportement sexuel des rongeurs [50] et des primates non-humains [31, 52].

En ce qui concerne les régions corticales, chez le singe, des récepteurs aux androgènes ont été démontrés dans les neurones et les cellules gliales des régions dorsolatérales et orbitofrontales du cortex préfrontal [33]. Chez l'homme, des récepteurs aux androgènes ont été mis en évidence dans le cortex temporal [54, 63].

En résumé, puisque la testostérone plasmatique module à la fois l'excitabilité sexuelle et la réponse de différentes régions cérébrales impliquées dans le comportement sexuel, nous pensons que démontrer l'androgénodépendance de la réponse de certaines régions cérébrales à la présentation de stimuli sexuels visuels, pourrait démontrer que cette réponse est spécifique à l'état d'excitation sexuelle, et non à un état d'éveil émotionnel/motivationnel général.

Pour une région donnée, différentes conditions doivent donc être remplies pour inférer que cette région est impliquée dans la régulation de l'excitation sexuelle, d'une manière testostérono-dépendante : 1) que la réponse aux stimuli sexuels visuels de cette région diffère entre les patients hypogonadiques non traités et chez les sujets sains ; 2) que le traitement androgénique substitutif tende à rétablir une activité normale (comparée aux sujets sains) de cette région en réponse aux stimuli sexuels visuels ; et 3) que la réponse de cette région cérébrale à des stimuli neutres, ou induisant une émotion sans connotation sexuelle, ne soit pas différente entre les différents groupes de sujets (patients non traités / traités / sujets sains).

Un certain nombre de régions cérébrales, identifiées dans nos précédents travaux comme répondant aux stimuli sexuels visuels [67], peuvent potentiellement réunir ces critères de dépendance à la testostérone. Une activation plus forte chez les sujets sains que chez les patients ayant un taux de testostérone abaissé pourrait se retrouver au niveau des gyri temporaux inférieurs, du gyrus occipital moyen, du claustrum droit, de l'insula, de la tête du noyau caudé droit, du gyrus frontal inférieur droit (Aire de Brodmann (BA) 45 et BA 47) et du gyrus cingulaire antérieur gauche (BA 24/32). Inversement, une désactivation plus forte chez les sujets sains que chez les patients non traités pourrait se retrouver au niveau du gyrus cingulaire postérieur, du gyrus frontal inférieur gauche (BA 45, BA 46, BA 10, BA 11 (latéral), BA 47), du lobule pariétal inférieur gauche (BA 39) et du gyrus orbitofrontal médian gauche (BA 11).

De plus, la réponse de certaines régions, comme l'hypothalamus, l'amygdale, le septum, l'hippocampe ou encore le cortex parahinal, pourrait également être régulée par la présence, ou non, de testostérone dans le milieu circulant.

En appliquant la méthodologie utilisée lors de nos précédentes recherches [56, 68], nous avons pu montrer des différences entre patients traités, patients non traités, et sujets sains, tant d'un point de vue comportemental, qu'au niveau de l'activation de certaines régions cérébrales en réponse à la présentation de stimuli sexuels visuels.

D'un point de vue comportemental, les résultats préliminaires de cette étude montrent, par exemple, que l'excitation sexuelle subjective face aux stimuli sexuels visuels lorsque les patients ne sont pas traités est significativement moins importante que chez les sujets sains, cette différence tendant à être réduite lorsque les patients reçoivent leur traitement (Figure 6).

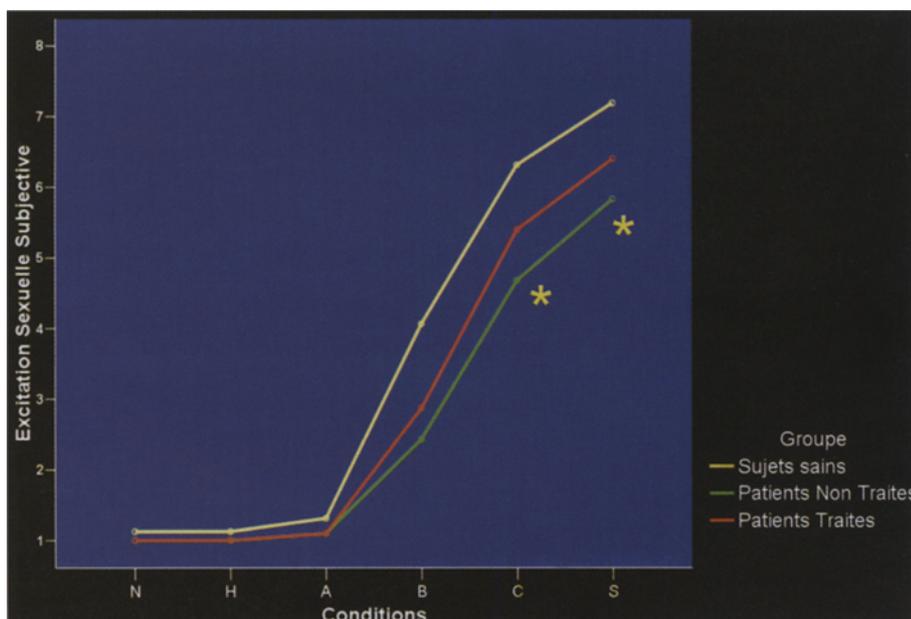


Figure 6 : Excitation sexuelle subjective chez des patients hypogonadiques traités, non traités et chez des sujets sains, en réponse à la présentation de stimuli sexuels visuels d'intensité croissante. Interaction groupe x condition significative ($P < 0,05$) entre sujets sains et patients non traités pour les conditions C et S, correspondant aux stimuli les plus sexuellement explicites. Voir figure 1 pour la description des conditions.

REFERENCES

D'un point de vue neuroanatomique, certaines régions cérébrales, préalablement identifiées comme impliquées dans les processus de motivation sexuelle, répondent de manière différentielle selon que les patients sont, ou non, sous traitement androgénique substitutif. C'est le cas, par exemple, du claustrum droit, qui, s'il est activé chez les sujets sains en réponse aux stimuli sexuels visuels, ne présente aucune modification d'activité chez les patients non traités. Par contre, une fois ces patients sous traitement, l'activité de cette structure cérébrale en réponse aux stimuli sexuellement explicites est restaurée (Figure 7).

Ainsi, les résultats de ces travaux permettront de décrire plus précisément les mécanismes impliqués dans la régulation de la motivation sexuelle masculine. En permettant d'identifier les régions cérébrales où la testostérone semble jouer un rôle modulateur, ces résultats participeront à une meilleure compréhension des troubles du désir sexuel observés dans certaines pathologies, tel que l'hypogonadisme, et pourront éventuellement servir de support dans le cadre du développement de nouvelles approches thérapeutiques.

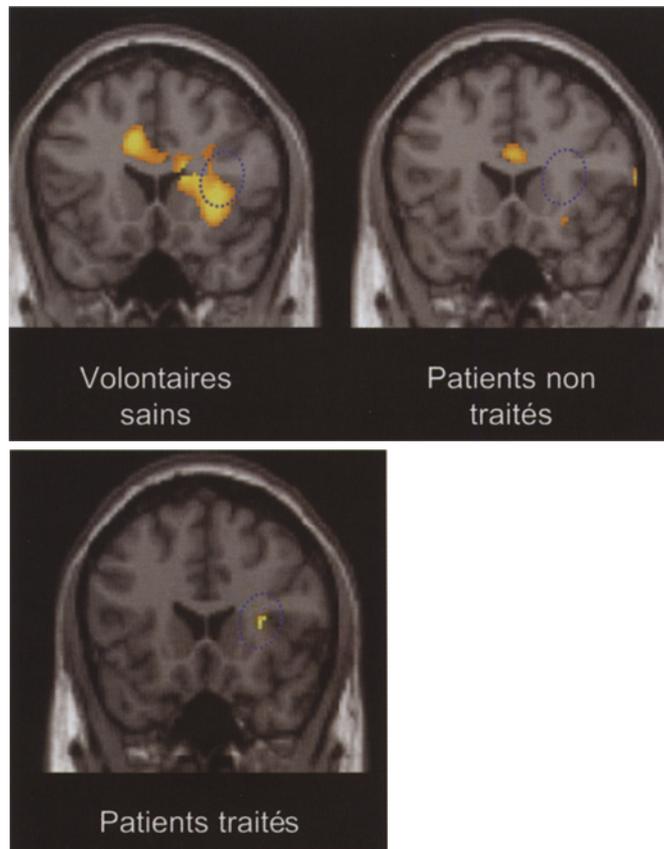


Figure 7 : Débit sanguin cérébral régional au niveau de la région claustrum-insulaire droite (zone pointillée bleue), en réponse aux stimuli sexuels visuels, chez des sujets sains, des patients hypogonadiques non traités et ces mêmes patients sous traitement.

1. ABDELGADIR S.E., ROSELLI C.E., CHOATE J.V., RESKO J.A. : Androgen receptor messenger ribonucleic acid in brains and pituitaries of male rhesus monkeys: studies on distribution, hormonal control, and relationship to luteinizing hormone secretion. *Biol. Reprod.*, 1999, 60 : 1251-1256.
2. ABRAHAM G., MARRAMA P., CARANI C., GAILLARD J.M. : *Psycho-neuroendocrinologie du plaisir*. Villeurbanne, SIMEP, 1985.
3. ALEXANDER G.M., PACKARD M.G., HINES M. : Testosterone has rewarding affective properties in male rats : implications for the biological basis of sexual motivation. *Behav. Neurosci.*, 1994, 108 : 424-428.
4. ARNOW B.A., DESMOND J.E., BANNER L.L. et al. : Brain activation and sexual arousal in healthy, heterosexual males. *Brain*, 2002, 125 : 1014-1023.
5. BAGATELL C.J., HEIMAN J.R., RIVIER J.E., BREMNER W.J. : Effects of endogenous testosterone and estradiol on sexual behavior in normal young men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1994, 78 : 711-7166.
6. BALTHAZART J., REID J., ABSIL P., FOIDART A., BALL G.F. : Appetitive as well as consummatory aspects of male sexual behavior in quail are activated by androgens and estrogens. *Behav. Neurosci.*, 1995, 109 : 485-501.
7. BANCROFT J. : Hormones and human sexual behavior. *J. Sex. Marital Ther.*, 1984, 10 : 3-21.
8. BANCROFT J. : *Human sexuality and its problems*. London, Churchill Livingstone, 1989.
9. BANCROFT J. : Sexual desire and the brain. *Sexual and Marital Therapy*, 1988, 3 : 11-27.
10. BANCROFT J., WU F.C. : Changes in erectile responsiveness during androgen replacement therapy. *Arch. Sex. Behav.*, 1983, 12 : 59-66.
11. BAUM M.J., EVERITT B.J., HERBERT J., KEVERNE E.B. : Hormonal basis of proceptivity and receptivity in female primates. *Arch. Sex. Behav.*, 1977, 6 : 173-192.
12. BEAUREGARD M., KARAMA S., LEROUX J.M. et al. : The functional neuroanatomy of amusement, disgust and sexual arousal. 4th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain, 1998.
13. BERTHOLD A.D. : Transplantation der Hoden. 1849, 16 : 42-46.
14. BEUMONT P.J., BANCROFT J.H., BEARDWOOD C.J., RUSSELL G.F. : Behavioural changes after treatment with testosterone : case report. *Psychol. Med.*, 1972, 2 : 70-72.
15. BIELERT C., VAN DER WALT L.A. : Male chacma baboon (*Papio ursinus*) sexual arousal : mediation by visual cues from female conspecifics. *Psychoneuroendocrinology*, 1982, 7 : 31-48.
16. BOCHER M., CHISIN R., PARAG Y. et al. : Cerebral activation associated with sexual arousal in response to a pornographic clip: A 15O-H₂O PET study in heterosexual men. *Neuroimage*, 2001, 14 : 105-117.
17. BROWN W.A., MONTI P.M., CORRIVEAU D.P. : Serum testosterone and sexual activity and interest in men. *Arch. Sex. Behav.*, 1978, 7 : 97-103.

18. BURRIS A.S., BANKS S.M., CARTER C.S., DAVIDSON J.M., SHERINS R.J. : A long-term, prospective study of the physiologic and behavioral effects of hormone replacement in untreated hypogonadal men. *J. Androl.*, 1992, 13 : 297-304.
19. BUSH G., LUU P., POSNER M.I. : Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn. Sci.*, 2000, 4 : 215-222.
20. BUSS D.M. : Sex differences in human mate preferences: evolutionary hypotheses tested in 37 cultures. *Behav Brain Sci*, 1989, 12: 1-14.
21. BUVAT J. : Hormones et comportement sexuel de l'homme : données physiologiques et physiopathologiques. *Contracept. Fertil. Sex.*, 1996, 24 : 767-778.
22. CARANI C., BANCROFT J., GRANATA A., DEL RIO G., MARRAMA P. : Testosterone and erectile function, nocturnal penile tumescence and rigidity, and erectile response to visual erotic stimuli in hypogonadal and eugonadal men. *Psychoneuroendocrinology*, 1992, 17 : 647-654.
23. DAVIDSON J.M., KWAN M., GREENLEAF W.J. : Hormonal replacement and sexuality in men. *Clin. Endocrinol. Metab.*, 1982, 11 : 599-623.
24. DE ROUX N., MILGROM E. : Inherited disorders of GnRH and gonadotropin receptors. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2001, 179: 83-87.
25. DELEMARRE-VAN DE WAAL H.A. : Induction of testicular growth and spermatogenesis by pulsatile, intravenous administration of gonadotrophin-releasing hormone in patients with hypogonadotropic hypogonadism. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 1993, 38 : 473-480.
26. DENTON D., SHADE R., ZAMARIPPA F. et al. : Neuroimaging of genesis and satiation of thirst and an interoceptor-driven theory of origins of primary consciousness. *Proc. Natl Acad. Sci. (USA)*, 1999, 96 : 5304-5309.
27. DEVINSKY O., MORRELL M.J., VOGT B.A. : Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 1995, 118 : 279-306.
28. DUA S., MACLEAN P.D. : Localisation for penile erection in medial frontal lobe. *Am. J. Physiol.*, 1964, 207 : 1425-1434.
29. EVERITT B.J., STACEY P. : Studies of instrumental behavior with sexual reinforcement in male rats (*Rattus norvegicus*) : II. Effects of preoptic area lesions, castration, and testosterone. *J. Comp. Psychol.*, 1987, 101 : 407-419.
30. FERNANDEZ-GUASTI A., KRUIJVER F.P., FODOR M., SWAAB D.F. : Sex differences in the distribution of androgen receptors in the human hypothalamus. *J. Comp. Neurol.*, 2000, 425 : 422-435.
31. FERRIS C.F., SNOWDON C.T., KING J.A. et al. : Functional imaging of brain activity in conscious monkeys responding to sexually arousing cues. *Neuroreport*, 2001, 12 : 2231-2236.
32. FINKEL D.M., PHILLIPS J.L., SNYDER P.J. : Stimulation of spermatogenesis by gonadotropins in men with hypogonadotropic hypogonadism. *N. Engl. J. Med.*, 1985, 313 : 651-655.
33. FINLEY S.K., KRITZER M.F. : Immunoreactivity for intracellular androgen receptors in identified subpopulations of neurons, astrocytes and oligodendrocytes in primate prefrontal cortex. *J. Neurobiol.*, 1999, 40 : 446-457.
34. GOOREN L.J. : Androgen levels and sex functions in testosterone-treated hypogonadal men. *Arch. Sex. Behav.*, 1987, 16: 463-473.
35. GOOREN L.J. : Human male sexual functions do not require aromatization of testosterone : a study using tamoxifen, testosterone, and dihydrotestosterone. *Arch. Sex. Behav.*, 1985, 14: 539-548.
36. HAGEMANN J.H., BERDING G., BERGH S. et al. : Effects of visual sexual stimuli and apomorphine SL on cerebral activity in men with erectile dysfunction. *Eur. Urol.*, 2003, 43 : 412-420.
37. HAYES F.J., SEMINARA S.B., CROWLEY W.F.Jr. : Hypogonadotropic hypogonadism. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 1998, 27 : 739-763, vii.
38. HOLSTEGE G., GEORGIADIS J.R., PAANS A.M. et al. : Brain activation during human male ejaculation. *J. Neurosci.*, 2003, 23 : 9185-9193.
39. KARAMA S., LECOURE A.R., LEROUX J.M. et al. : Areas of brain activation in males and females during viewing of erotic film excerpts. *Hum. Brain Mapp.*, 2002, 16 : 1-13.
40. LANGE J.D., BROWN W.A., WINCZE J.P., ZWICK W. : Serum testosterone concentration and penile tumescence changes in men. *Horm. Behav.*, 1980, 14 : 267-270.
41. LEJEUNE H. : Hypogonadismes testiculaires. *Rev. Prat.*, 1999, 49 : 1303-1308.
42. LUISI M., FRANCHI F. : Double-blind group comparative study of testosterone undecanoate and mesterolone in hypogonadal male patients. *J. Endocrinol. Invest.*, 1980, 3 : 305-308
43. MATOCHIK J.A., SIPOS M.L., NYBY J.G., BARFIELD R.J. : Intracranial androgenic activation of male-typical behaviors in house mice : motivation versus performance. *Behav. Brain Res.*, 1994, 60 : 141-149.
44. MATSUMOTO A.M. : Hormonal therapy of male hypogonadism. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 1994, 23 : 857-875.
45. MATSUMOTO A.M. : The testis and male sexual function. In : Wyngaarden J.B., Smith L.H., Bennett J.C. eds. *Textbook of Medicine*. Philadelphia, Saunders, W.B., 1992.
46. MATSUMOTO A.M., GROSS K.M., BREMNER W.J. : The physiological significance of pulsatile LHRH secretion in man : gonadotrophin responses to physiological doses of pulsatile versus continuous LHRH administration. *Int. J. Androl.*, 1991, 14 : 23-32.
47. MEISEL R.L., SACHS B.D. : The physiology of male sexual behavior. In : Knobil E., Neill J.D. eds. *The Physiology of Reproduction*. New York, Raven Press, 1994 : 3-105.
48. MONEY J. : Components of eroticism in man : the hormones in relation to sexual morphology and sexual desire. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1961, 132 : 229-238.
49. MONTORSI F., PERANI D., ANCHISI D. et al. : Apomorphine-induced brain modulation during sexual stimulation : a new look at central phenomena related to erectile dysfunction. *Int. J. Impot. Res.*, 2003, 15 : 203-209.
50. MORALI G., HERNANDEZ G., BEYER C. : Restoration of the copulatory pelvic thrusting pattern in castrated male rats by the intracerebral implantation of androgen. *Physiol. Behav.*, 1986, 36 : 495-499.
51. MOURAS H., STOLERU S., BITTOUN J. et al. : Brain processing of visual sexual stimuli in healthy men : a functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage*, 2003, 20 : 855-869.

52. OOMURA Y., YOSHIMATSU H., AOU S. : Medial preoptic and hypothalamic neuronal activity during sexual behavior of the male monkey. *Brain Res.*, 1983, 266 : 340-343.
53. PARK K., SEO J.J., KANG H.K. et al. : A new potential of blood oxygenation level dependent (BOLD) functional MRI for evaluating cerebral centers of penile erection. *Int. J. Impot. Res.*, 2001, 13 : 73-81.
54. PUY L., MACLUSKY N.J., BECKER L. et al. : Immunocytochemical detection of androgen receptor in human temporal cortex characterization and application of polyclonal androgen receptor antibodies in frozen and paraffin-embedded tissues. *J. Ster. Bioch. Mol. Biol.*, 1995, 55 : 197-209.
55. RAUCH S.L., SHIN L.M., DOUGHERTY D.D. et al. : Neural activation during sexual and competitive arousal in healthy men. *Psychiatry Res.*, 1999, 91 : 1-10.
56. REDOUTÉ J., STOLÉRU S., GRÉGOIRE M.C. et al. : Brain processing of visual sexual stimuli in human males. *Hum. Brain Mapp.*, 2000, 11 : 162-177.
57. ROBINSON B.W., MISHKIN M. : Penile erection evoked from forebrain structures in *Macaca mulatta*. *Arch. Neurol.*, 1968, 19 : 184-198.
58. ROLLS E.T. : The brain and emotion. New-York, Oxford University Press, 1999 : 367.
59. ROSELLI C.E., CHAMBERS K. : Sex differences in male-typical copulatory behaviors in response to androgen and estrogen treatment in rats. *Neuroendocrinology*, 1999, 69 : 290-298.
60. ROSELLI C.E., KLOSTERMAN S., RESKO J.A. : Anatomic relationships between aromatase and androgen receptor mRNA expression in the hypothalamus and amygdala of adult male cynomolgus monkeys. *J. Comp. Neurol.*, 2001, 439 : 208-223.
61. SALMIMIES P., KOCKOTT G., PIRKE K.M., VOGT H.J., SCHILL W.B. : Effects of testosterone replacement on sexual behavior in hypogonadal men. *Arch. Sex. Behav.*, 1982, 11 : 345-353.
62. SANTEN R.J. : The testis: Function and Dysfunction. In : Yen S.S.C., Jaffe R.B., Barbieri R.L. eds. *Reproductive Endocrinology : Physiology, Pathophysiology and Clinical Management*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1999 : 632-668.
63. SARRIEAU A., MITCHELL J.B., LAL S. et al. : Androgen binding sites in human temporal cortex. *Neuroendocrinology*, 1990, 51 : 713-716.
64. SIMERLY R.B., CHANG C., MURAMATSU M., SWANSON L.W. : Distribution of androgen and estrogen receptor mRNA-containing cells in the rat brain : an in situ hybridization study. *J. Comp. Neurol.*, 1990, 294 : 76-95.
65. SKAKKEBAEK N.E., BANCROFT J., DAVIDSON D.W., WARNER P. : Androgen replacement with oral testosterone undecanoate in hypogonadal men : a double blind controlled study. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 1981, 14 : 49-61.
66. SNYDER P.J., LAWRENCE D.A. : Treatment of male hypogonadism with testosterone enanthate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1980, 51 : 1335-1339.
67. STOLÉRU S., GRÉGOIRE M.C., GERARD D. et al. : Neuro-anatomical correlates of visually evoked sexual arousal in human males. *Arch. Sex. Behav.*, 1999, 28 : 1-21.
68. STOLÉRU S., REDOUTÉ J., COSTES N. et al. : Brain processing of visual sexual stimuli in men with hypoactive sexual desire disorder. *Psychiatry Res.*, 2003, 124 : 67-86.
69. STOLÉRU S.G., ENNAJI A., COURNOT A., SPIRA A. : LH pulsatile secretion and testosterone blood levels are influenced by sexual arousal in human males. *Psychoneuroendocrinology*, 1993, 18 : 205-218.
70. VAGELL M.E., MCGINNIS M.Y. : The role of aromatization in the restoration of male rat reproductive behavior. *J. Neuroendocrinol.*, 1997, 9 : 415-421.
71. YEN S.C.C. : Neuroendocrinology of reproduction. In : Yen S.C.C., Jaffe R.B. Barbieri R.L. eds. *Reproductive Endocrinology : Physiology, Pathophysiology and Clinical Management*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1999 : 30-80.
72. ZINI D., CARANI C., BALDINI A., GHIZZANI A., MARRAMA P. : Sexual behavior of men with isolated hypogonadotropic hypogonadism or prepubertal anterior panhypopituitarism. *Horm. Behav.*, 1990, 24 : 174-185.

Bourse SALF 2003

Manuscrit reçu : juin 2004 ; accepté juillet 2004.

ABSTRACT

**Role of androgens in male sexual motivation :
approach with functional brain imaging techniques**

Jérôme REDOUTÉ, Serge STOLÉRU

The central nervous system plays a crucial role in all of the successive stages of sexual behaviour, particularly for the processing of external stimuli. One important step consists of the evaluation of these stimuli and the assessment of their potential reward value, which will determine the development of the sexual response. These different stages involve complex cognitive processes interacting with emotional and physiological components.

Androgens, and particularly testosterone, are closely related to the regulation of sexual behaviour. Many of the various effects of testosterone on sexual behaviour have been thought to result from its effects on the central nervous system. Several studies have demonstrated that a minimum concentration of plasma testosterone is necessary to maintain a normal level of sexual desire in human males. Consequently, in normal men, acute and profound androgen deficiency induced by an experimental pharmacological treatment results in decreased sexual desire and fantasies. This reduced sexual desire is also one of the major symptoms observed in male hypogonadism. Conversely, in hypogonadal men, androgen substitution therapy results in increased sexual interest and activity.

Over recent years, the development of brain functional imaging techniques (Positron Emission Tomography, functional Magnetic Resonance Imaging) has demonstrated the brain regions participating in a neural network that controls and regulates sexual arousal. We have proposed a four component neurobehavioural model, comprising cognitive (e.g. orbitofrontal cortex), motivational (e.g. anterior cingulate gyrus), emotional (e.g. somatosensory cortex, insula) and physiological (e.g. hypothalamus) processes, to describe this cerebral control of sexual motivation in human males. This network comprises activating and inhibiting structures that interact with each other.

As testosterone can modulate sexual desire via its action on cerebral function, we decided to perform a brain imaging study in hypogonadal patients (both when they were untreated and when they received hormone replacement therapy), to obtain a better understanding of the specificity of these brain regions in sexual arousal processes. This study could also help describe the brain regions via which testosterone acts to modulate sexual behaviour.

Key words: *testosterone, sexual motivation, brain Imaging, hypogonadism*