

Androl. (2010) 20:221–6
DOI 10.1007/s12610-010-0092-1

ANALYSE D'ARTICLES / ARTICLES REVIEW

Androgènes *

Androgens

J. Buvat

© SALF et Springer-Verlag France 2010

Première confirmation d'un intérêt du traitement par la testostérone chez les hommes âgés « fragiles »

Effects of testosterone on muscle strength, physical function, body composition, and quality of life in intermediate-frail and frail elderly men: a randomized, double blind, placebo-controlled study

Srinivas-Shankar U, Roberts SA, Connolly MJ, et al (2010)
J Clin Endocrinol Metab 95:639–50

The brave new world of function-promoting anabolic therapies: testosterone and frailty

Bhasin S (2010) J Clin Endocrinol Metab 95:509–11

La fonction physique est un excellent marqueur de la santé d'un individu. Ses limitations sont un problème de santé publique important et sont associées à un risque de dégradation de la santé incluant un risque accru d'invalidité, une qualité de vie médiocre, des hospitalisations et une augmentation de la mortalité. On ne dispose actuellement que de peu de possibilités pour traiter les sujets âgés qui présentent des limitations fonctionnelles et des handicaps physiques. L'exercice physique, la rééducation et les prises en charge comportementales peuvent donner des résultats intéressants chez certains individus, mais n'ont eu qu'un impact limité au niveau de la population générale. On est donc toujours à la recherche de traitements pharmacologiques susceptibles d'améliorer le handicap physique.

Différentes voies de signalisation jouent un rôle crucial dans la régulation de la croissance musculaire. Parmi les principales, celles qui exercent leurs effets sur la translation

des protéines ribosomiales (voie Akt/cible de la voie rapamycine), la différenciation des cellules progénitrices d'origine mésenchymateuse (voies de signalisation Wnt et Smad) et la voie de la dégradation des protéines musculaires (voie ubiquitine — protéasome et famille FoXo des facteurs transcriptionnels). On explore actuellement les molécules qui modulent ces voies de signalisation. Les principales sont les androgènes, les antagonistes de la myostatine et les substances qui miment la GH et l'IFG-I. Elles pourraient déboucher sur des thérapeutiques anabolisantes susceptibles d'améliorer les fonctions physiques. Parmi celles-ci, ce sont les androgènes dont le développement est aujourd'hui le plus avancé. L'action anabolisante de la testostérone est connue de longue date.

Dans le but d'élaborer un index de débilitation du sujet âgé, Fried et al. ont décrit un phénotype qu'ils ont qualifié de « syndrome de fragilité » (*frailty*). Ils l'ont défini par la présence de trois au moins des cinq critères suivants : perte de poids non intentionnelle, sensation d'épuisement, faiblesse, marche lente et niveau d'activité physique faible.

La fragilité définie par ces critères est prédictive de problèmes de santé tels que chutes, risques de handicap, d'hospitalisation et de décès précoce. Bien que les gériatres ne soient pas tous d'accord avec cette définition, ils s'accordent généralement à considérer que la fragilité est un syndrome gériatrique important. Le problème est cependant que lorsqu'on la définit par les critères ci-dessus, il s'agit d'un concept hétérogène, dont les différents éléments ne relèvent pas tous d'un même mécanisme physiopathologique. Deux grandes études épidémiologiques, la MrOS et la MMAS n'ont pas trouvé d'association significative de la testostérone totale ou libre avec ce phénotype, quoique la MMAS ait trouvé que les taux de testostérone pouvaient être inversement corrélés à certains des composants de la fragilité, tels que la diminution de la force et de l'activité physique. Cependant, la première de ces deux études (*the Osteoporotic Fractures in Men Study*, rapportée par Cawthon et al. en 2009) avait trouvé que le taux de testostérone biodisponible était un prédicteur indépendant du statut de fragilité, spécialement de la sarcopénie. Les

J. Buvat (✉)

CETPARP, 3, rue Carolus, F-59000 Lille, France

e-mail : Jacques@buvat.org

* Sous l'égide de la Société Francophone de Médecine Sexuelle (SFMS)

hommes dont le taux de testostérone biodisponible était dans le quartile inférieur avaient un risque d'aggravation de leur statut de fragilité multiplié par 1,5 quatre ans plus tard. En réalité, ce risque relatif est largement atténué et devient non statistiquement significatif après ajustement pour les covariables (1,32), comme c'est souvent le cas des corrélations entre testostérone biodisponible et autres paramètres corrélés à l'âge de façon indépendante (comme la dysfonction érectile).

Dans la mesure où le syndrome de fragilité est associé à une diminution de la force musculaire ainsi qu'à une altération des fonctions physiques et de la qualité de vie, tandis que la testostérone augmente la masse et la force musculaires chez les patients qui présentent un déficit de cette hormone, l'équipe du Pr Wu, de l'université de Manchester, en Grande-Bretagne, a étudié, à la demande du laboratoire Bayer-Pharma, si la testostérone obtiendrait les mêmes effets chez les hommes âgés fragiles (réunissant trois des cinq critères énumérés plus haut de la définition de ce syndrome) ou « préfragiles » (présentant seulement un ou deux des cinq critères) qui ont une testostérone circulante basse ou limite (testostérone totale ≤ 12 nmol/l, — 3,45 ng/ml ou testostérone libre calculée ≤ 250 pmol/l, — 72 pg/ml). On peut imaginer qu'en tel cas la testostérone pourrait constituer un traitement intéressant des hommes « fragiles », en augmentant leurs capacités physiques, en diminuant le risque de chute et globalement en augmentant leur autonomie. Dans cette étude randomisée, en double insu contre placebo, le traitement actif était constitué par un gel hydroalcoolique de testostérone (AndroGel®) à la dose de 50 mg par jour pendant six mois. La dose de gel était éventuellement augmentée à 75 mg ou diminuée à 25 mg par jour lorsque les taux de testostérone totale mesurés après dix jours et trois mois de traitement étaient en dehors de la zone visée de 18 à 30 nmol/l. En tel cas, le groupe placebo augmentait également la quantité de gel (placebo) appliquée. Cet ajustement des doses de testostérone administrées de façon à obtenir effectivement un niveau circulant de testostérone dans la zone visée constituait un progrès par rapport à nombre d'études antérieurement publiées, au cours desquelles on ne vérifiait pas individuellement si l'augmentation attendue du taux de testostérone était effectivement obtenue. En effet, il n'est pas rare qu'une dose donnée d'une formulation de testostérone ne permette pas de normaliser le taux circulant de cette hormone, pour de multiples raisons comme les variations de l'absorption cutanée, ou la mise en jeu du rétrocontrôle négatif hypothalamohypophysaire dont le niveau d'activation est plus bas chez beaucoup d'hommes hypogonadiques, comme si désormais leur réglage central visait à maintenir leur taux circulant à une valeur plus basse que la valeur physiologique.

Deux cent cinquante-sept patients âgés d'au moins 65 ans ont ainsi reçu après randomisation soit le gel transdermique, soit le gel placebo. Les effets du traitement ont été évalués par la mesure de la force musculaire (forces d'extension isométrique et isokinétique du genou, forces de flexion isométrique et isokinétique du genou), de la composition corporelle par la mesure des masses maigre et grasse, de tests de fonction physique globale (activité physique globale, test de performance physique, test de marche pendant six minutes, test d'équilibre) et de la qualité de vie mesurée par l'échelle Aging Male's Symptom (AMS).

Le pic de la force isométrique d'extension du genou augmenta de façon significative dans le groupe testostérone par comparaison au groupe placebo ($p = 0,02$). Les autres paramètres mesurant la force musculaire s'améliorèrent plus dans le groupe testostérone que dans le groupe placebo, sans que la différence ajustée entre groupes soit statistiquement significative. Plusieurs tests de fonction physique globale s'améliorèrent également plus dans le groupe testostérone que dans le groupe placebo, sans que les différences ajustées entre groupes atteignent non plus le niveau de la signification statistique dans l'ensemble de la population. Cependant, l'amélioration du Physical Performance Test de Reuben et Siu s'avéra significativement plus importante sous testostérone que sous placebo dans le sous-groupe des hommes les plus fragiles (au moins deux critères de fragilité) et également chez les hommes les plus âgés (plus de 75 ans).

La composition corporelle s'améliora de façon significative dans le groupe testostérone comparé au groupe placebo en ce qui concerne la masse maigre (musculaire) [différence moyenne entre groupes de 1,1 kg en faveur du groupe testostérone, $p < 0,01$], ainsi que la masse grasse, qui diminua significativement plus dans le même groupe (différence de 0,9 kg, $p = 0,01$). Ces changements de la composition corporelle sont sensiblement équivalents (un peu moins amples toutefois) à ceux observés précédemment dans d'autres études randomisées ayant inclus des patients hypogonadiques plus jeunes et non sélectionnés par des critères de fragilité.

Enfin, les scores des domaines somatiques et sexuels de l'AMS diminuèrent de façon significativement plus importante sous testostérone que sous placebo (cela signifiant une amélioration des symptômes correspondants), mais ce ne fut pas le cas du domaine psychologique. Le domaine somatique s'améliora de façon plus importante chez les hommes les plus âgés et chez ceux qui avaient au moins deux critères de fragilité. La tolérance fut dans l'ensemble satisfaisante. Aucun patient ne développa de polyglobulie. Un seul cancer de la prostate fut observé pendant l'étude, dans le groupe placebo.

En conclusion, cette étude confirme des données déjà établies à partir des essais cliniques randomisés de traitement par la testostérone versus placebo, menés chez des hommes de plus de 50 ans non sélectionnés par des critères de fragilité : l'administration de testostérone augmente la masse musculaire et la force musculaire maximale, mais ces améliorations ne se traduisent automatiquement pas par des améliorations de la fonction physique globale. Bien que les améliorations de la force musculaire se soient avérées significatives dans le groupe des hommes fragiles traités par la testostérone, elles étaient d'amplitude relativement faible, et il n'est pas sûr qu'elles aient eu une véritable signification clinique. Dans cette étude, le traitement par la testostérone a augmenté les taux de cette hormone jusqu'au milieu de la zone normale. Dans la mesure où les augmentations de la masse et de la force musculaires sont corrélées à la dose de testostérone administrée et aux concentrations circulantes obtenues de testostérone, peut-être faudrait-il augmenter les taux de testostérone jusqu'à des niveaux plus élevés que ceux obtenus dans cet essai pour aboutir à des augmentations cliniquement significatives de la masse et de la force musculaires. La sécurité d'une telle stratégie thérapeutique resterait à confirmer.

L'amélioration de la fonction physique globale pourrait aussi nécessiter, outre une augmentation de la masse et de la force musculaires, des améliorations des fonctions neuromusculaire et cognitive et des modifications des comportements qui ne peuvent être induites par la seule administration de testostérone. L'association d'une rééducation fonctionnelle pourrait ainsi être nécessaire. Outre la rééducation musculaire, dont on sait qu'elle peut potentialiser les effets anabolisants de la testostérone, cette rééducation fonctionnelle devrait peut-être intégrer des rééducations cognitive et comportementale et inclure des rééducations spécifiques de certaines fonctions importantes pour le sujet âgé comme la marche et l'équilibre.

En conclusion, cette étude de Srinivas-Shankar et al. démontre que le traitement par la testostérone peut améliorer certains paramètres du syndrome de fragilité. Beaucoup reste à faire pour confirmer que l'amélioration obtenue se traduit par un bénéfice clinique significatif en termes d'évitement des chutes, d'amélioration de la qualité de vie et tout simplement de plus grande autonomie. Cette étude ouvre en tout cas de nouvelles voies de recherche dans un domaine de la gériatrie qui n'a guère connu d'évolution jusqu'à présent. Il est probable que les nouveaux traitements susceptibles de promouvoir la fonction promyogénique, tels que les *selective androgen receptor modulators* (SARMs) en cours de développement, les antagonistes de la myostatine et les stimulants de la sécrétion de GH, joueront également dans un futur proche un rôle très important dans ce domaine de la prévention et du traitement du syndrome de fragilité.

Une nouvelle étude en faveur d'une augmentation de la mortalité chez les hommes qui ont une testostérone basse

Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20–79

Haring R, Völzke H, Steveling A, Krebs A (2010) Eur Heart J Feb 17 [Epub ahead of print]

On a longtemps pensé que la testostérone était dangereuse pour le système cardiovasculaire de l'homme, jusqu'à ce que, ces dernières années, un nombre croissant d'arguments suggère le contraire : ce pourrait être en fait le déficit en testostérone, et non pas son excès, qui favoriserait l'apparition de la maladie cardiovasculaire et/ou précipiterait des accidents cardiovasculaires graves. Dans la littérature récente, plusieurs études prospectives longitudinales ont particulièrement rapporté une association significative entre taux faibles de testostérone et mortalité générale, ou pour certaines mortalités d'origine cardiovasculaire ou par cancer. D'autres ont trouvé une association entre testostérone basse et aggravation de la maladie cardiovasculaire, incluant plus particulièrement le risque d'accident cardiovasculaire, qu'il soit fatal ou non.

Le comité *Endocrine Aspects of Male Sexual Dysfunctions* de la III^e consultation internationale sur les dysfonctions sexuelles, que je coordonnais avec le Pr Maggi de Florence, a récemment revu la littérature correspondante. En fait, un tiers seulement des études prospectives longitudinales qui ont recherché des corrélations entre testostérone et mortalité, ou testostérone et aggravation de la maladie cardiovasculaire, a trouvé une corrélation entre testostérone basse et mortalité ou risque cardiovasculaire [1]. Or, les études longitudinales prospectives constituent le modèle épidémiologique le plus fiable au plan méthodologique. Cette revue des études longitudinales disponibles ne permettait donc pas de confirmer définitivement la responsabilité du déficit en testostérone dans le développement de la maladie cardiovasculaire suggéré par les études transversales, ou sa validité comme marqueur du risque de mortalité. Voici, pourtant, une étude supplémentaire, basée sur une excellente méthodologie, qui rapporte de nouveau une association très significative entre testostérone basse et risque de mortalité, particulièrement d'origine cardiovasculaire, et fournit une explication plausible à la discordance des résultats des autres études de la littérature.

Cette étude a utilisé les données de la *Study of Health in Pomerania*. Parmi 2 117 hommes de 20 à 79 ans résidant dans le nord-est de l'Allemagne, 70 ont été exclus parce qu'ils utilisaient des opiacés, des glucocorticoïdes, des

hormones sexuelles, des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase ou des antagonistes des hormones sexuelles, et finalement 1 954 hommes ont pu être suivis en moyenne 7,2 années. Cent quatre-vingt-quinze hommes sont décédés pendant cette période de suivi, pour lesquels des certificats de décès ont été obtenus des autorités de santé locales et revus par trois internistes qui ont validé de façon indépendante la cause du décès.

Le seuil de testostérone en dessous duquel les auteurs ont parlé de taux bas était de 8,7 nmol/l ou 2,5 ng/ml. Les hommes qui avaient un taux de testostérone au-dessous de ce niveau ont présenté un taux de mortalité significativement plus élevé que ceux qui avaient un taux supérieur (risque relatif — RR : 2,24 ; intervalle de confiance — IC 95 % : 1,41–3,57). Après ajustement pour différents facteurs susceptibles d'influencer par eux-mêmes la mortalité (tour de taille, tabagisme, consommation élevée d'alcool, activité physique, insuffisance rénale, taux de sulfate de déhydroépiandrostérone — SDHA), les taux de testostérone inférieurs à 2,5 ng/ml ont continué d'être significativement associés à une augmentation de la mortalité (RR : 2,32 ; IC : 1,38–3,89).

Les auteurs ont ensuite mené des analyses spécifiques des causes. Un taux abaissé de testostérone prédisait de façon significative une augmentation du risque de décès d'origine cardiovasculaire (RR : 2,56 ; IC : 1,15–6,52) et par cancer (RR : 3,46 ; IC : 1,68–6,68). Par contre, ils n'ont pas trouvé d'association entre testostérone basse et risque de décès par maladie respiratoire ou par autre cause.

Un taux de testostérone inférieur à 2,5 ng/ml était ainsi, dans cette étude, associé à un risque significativement augmenté de mortalité de toutes causes, de façon indépendante de nombreux facteurs de risque. Les auteurs ont conclu que comme les taux de testostérone sont inversement corrélés à la mortalité par maladie cardiovasculaire et par cancer, un taux faible de cette hormone pourrait être utilisé comme marqueur prédictif d'une telle issue.

Dans la discussion, les auteurs rappellent que le fait d'avoir un taux de testostérone faible n'était pas associé à un risque de mort prématurée dans deux des six autres études prospectives les plus récentes ayant évalué une possible corrélation (la MMAS et la Caerphilly Study). De plus, dans une troisième étude (In: Chianti), un taux de testostérone faible n'était associé à un risque de mort prématurée que s'il était associé à des taux également faibles de SDHEA et d'IGF1. Après examen attentif de ces sept études, la différence entre les trois études qui n'ont pas trouvé de corrélation et les quatre (incluant l'étude présente de Haring et al.) qui en ont trouvé une ne paraît pas pouvoir s'expliquer par leur durée ni par l'âge des participants, ni par des méthodes de dosage de la testostérone différentes. Il est à noter que dans leur étude, les auteurs ont trouvé que la corrélation était plus forte dans le sous-groupe des hommes dont le dosage

de testostérone avait été fait avant 11 heures du matin, alors que certains auteurs préconisent de ne plus tenir compte de l'heure du prélèvement chez les sujets qui ont plus de 40 ans, dans la mesure où, à cet âge, le rythme nyctéméral de la testostérone semble moins marqué. Par contre, il se pourrait que les différences du taux seuil que les auteurs des différentes études ont choisi pour parler de taux faible de la testostérone aient pu jouer un rôle. En effet, une analyse fine effectuée par Haring et al. a trouvé que c'est dans les études qui avaient fixé la limite inférieure de la normale entre 8 et 8,7 nmol/l (2,3 à 2,5 ng/ml) que la corrélation entre taux faible de testostérone et mortalité a été la plus convaincante.

On sait que la fonction testiculaire est inhibée par de nombreuses maladies aiguës ou chroniques, lesquelles sont à l'origine d'une diminution de la testostérone sérique. C'est le cas du diabète de type II, de l'insuffisance respiratoire chronique, de la cirrhose alcoolique, de l'insuffisance rénale chronique et du syndrome métabolique. La première hypothèse susceptible d'expliquer la corrélation entre testostérone basse et mortalité serait donc que la diminution du taux de la testostérone serait un marqueur d'une maladie préexistante plutôt qu'un facteur de risque indépendant de mortalité. Les résultats de cette étude vont à l'encontre de cette hypothèse, puisque la corrélation testostérone basse–mortalité a persisté après ajustement soigneux des données en fonction des pathologies associées et des autres facteurs de risque. Ces données sont en accord avec d'autres études récentes montrant une corrélation inverse entre testostérone et mortalité de toute cause, ainsi que mortalité cardiovasculaire, dans des populations d'hommes avec maladie rénale chronique ou insuffisance cardiaque. Les corrélations ont également persisté après avoir éliminé les décès survenus la première année, suggérant qu'elles n'étaient pas simplement dues à l'impact de maladies aiguës.

La corrélation entre testostérone basse et décès d'origine cardiovasculaire aurait pu s'expliquer par la corrélation inverse qui existe entre testostérone et différents facteurs de risque cardiovasculaire comme l'obésité viscérale, le syndrome métabolique ou le diabète ; mais de nouveau, l'ajustement des données de l'étude pour ces variables ne l'a pas modifiée de façon significative. Dans cette étude, comme dans la MMAS, on a trouvé une corrélation entre testostérone basse et mortalité par cancer. Dans la MMAS, on observait aussi une corrélation entre testostérone basse et mortalité par maladie respiratoire qui n'a pas été confirmée dans l'étude présente, peut-être du fait que 58 sujets avec insuffisance respiratoire avaient été exclus de l'analyse dans la mesure où ils prenaient des corticoïdes par voie générale. Cela peut avoir sous-estimé la mortalité d'origine respiratoire.

La principale force de l'étude est d'être basée sur une population importante, couvrant pratiquement tous les âges

(20 à 79 ans). Ses limitations sont l'absence d'évaluation des fractions biologiquement actives de la testostérone (testostérone libre et biodisponible), et d'être basée sur un seul dosage de testostérone. Ce dosage unique est cependant considéré suffisant pour les études de population.

En conclusion, les auteurs soulignent que le mécanisme de la corrélation entre testostérone et mortalité reste inconnu. Ils pensent que la diminution de la testostérone est plus un marqueur de risque, sans rôle causal direct, qu'un facteur de risque. La réponse définitive quant à une éventuelle causalité ne pourra venir que d'essais randomisés, en double insu contre placebo, de longue durée, de traitement par la testostérone chez des hommes présentant un déficit en testostérone bien documenté.

Référence

1. Buvat J, Maggi M, Gooren L, et al (2010) Endocrine aspects of male sexual dysfunctions. *J Sex Med* 7:1627–56

Éjaculation

Ejaculation

Les systèmes opioïdes endogènes participent eux aussi à l'inhibition du générateur spinal de l'éjaculation, au moins chez le rat

Participation of endogenous opioids in the inhibition of the spinal generator for ejaculation in rats

Carro-Juárez M, Rodríguez-Manzo G (2009) *J Sex Med* 6(11):3045–55

Plusieurs expérimentations ont mis en évidence l'existence d'un « générateur spinal » (ou médullaire) dans le contrôle de l'éjaculation. Son activation physiologique ou pharmacologique induit une séquence d'activités pelviennes complexes aboutissant à l'éjaculation. Cette séquence inclut l'érection du pénis, ses mouvements, associés à la contraction rythmique des muscles striés génitaux, qui aboutissent à l'expulsion rythmique des sécrétions séminales. Ce générateur spinal a une activité rythmique intrinsèque qui peut être modulée par différentes afférences provenant des organes génitaux via l'activation d'un mécanisme de rétrocontrôle sensoriel qui exerce des influences facilitatrices et/ou inhibitrices sur le générateur spinal. Plusieurs études ont montré que les événements intramédullaires qui excitent l'activité du générateur spinal de l'éjaculation sont médiés par des mécanismes impliquant de multiples systèmes de neurotransmetteurs :

noradrénergiques, sérotoninergiques, oxytocinergiques, nitroergiques et dopaminergiques. Par contre, on connaît peu de choses quant à la nature des événements qui inhibent son fonctionnement. Il a été montré que les mécanismes sérotoninergiques jouent un rôle crucial dans l'inhibition tonique descendante des réflexes sexuels. Cependant, une fois que le générateur spinal est hors d'atteinte de cette influence descendante par une section médullaire, les mécanismes rythmiques qui déterminent l'éjaculation continuent d'être modulés par des mécanismes médullaires intrinsèques comportant des processus inhibiteurs de durée variable.

Plusieurs études ont démontré que les systèmes opioïdes endogènes sont impliqués dans les aspects appétitifs et consumatoires du comportement sexuel du rat mâle. On considère généralement que ces peptides inhibent la fonction sexuelle du mâle. Ainsi, lorsqu'on les administre par voie systémique, les agonistes des opioïdes inhibent le comportement sexuel du rat mâle. Ils diminuent la proportion de ceux qui copulent et augmentent la latence des comportements de monte de la femelle et celle de l'intromission. De plus, les antagonistes des opioïdes facilitent la performance sexuelle en diminuant le nombre de montes et d'intromissions nécessaires pour aboutir à l'éjaculation et en réduisant la latence éjaculatoire. Ces effets suggèrent un rôle inhibiteur des opioïdes endogènes dans le contrôle du seuil éjaculatoire. On a également montré que les opioïdes affectent l'éjaculation lorsqu'on les administre au niveau médullaire. L'injection intrathécale de morphine augmente le nombre des intromissions qui précèdent l'éjaculation tandis que l'injection intrathécale de naloxone, un anti-opioïde, diminue ce nombre. Cela suggère que les opioïdes endogènes exercent une influence inhibitrice importante sur le générateur spinal de l'éjaculation.

C'est afin de tester cette hypothèse que les auteurs ont entrepris cette étude. Pour cela, ils ont utilisé un modèle de rat spinal, c'est-à-dire ayant subi une section médullaire. Ils ont enregistré par l'électromyogramme le schéma des contractions motrices éjaculatoires des muscles bulbospongieux qui ont constitué les marqueurs physiologiques de l'éjaculation. Ils ont induit celle-ci par stimulation sensorielle répétée après injection intraveineuse d'un agoniste opioïde, la morphine, ainsi que d'un antagoniste opioïde, la naloxone. Les résultats ont montré que la morphine inhibait tandis que la naloxone, au contraire, induisait l'expression du schéma moteur éjaculatoire. Le prétraitement par naloxone prévenait de façon dose-dépendante les effets inhibiteurs de fortes doses de morphine. Enfin, le phénomène d'inhibition de la réponse éjaculatoire induit par la stimulation urétrale répétée pouvait être retardé, et la capacité éjaculatoire augmentée, par l'injection de naloxone. Les auteurs ont conclu que l'ensemble de ces résultats supportaient de façon cohérente l'hypothèse selon laquelle les opioïdes endogènes modulent l'activité du générateur spinal de l'éjaculation en exerçant une influence inhibitrice.

Dans la discussion, les auteurs soulignent que c'est bien au niveau de récepteurs opiacés localisés dans les circuits médullaires qui englobent le générateur de l'éjaculation que la morphine a agi dans leurs expériences, puisqu'ils ont utilisé le modèle de rat spinal. Un des éléments intéressants de leur étude concerne les mécanismes sensoriels qui sont capables d'inhiber la séquence motrice éjaculatoire rythmique au niveau du générateur spinal. Ces mécanismes semblent être à leur tour inhibés ou retardés par l'injection de naloxone suggérant l'implication d'un mécanisme endogène médié par le système opioïde dans ce phénomène inhibiteur déclenché par la stimulation génitosensorielle. Peut-être un tel mécanisme inhibiteur est-il impliqué dans l'éjaculation retardée humaine ? On connaît un autre phénomène capable d'inhiber la fonction sexuelle, y compris éjaculatoire, et qualifié de *sexual exhaustion* (épuisement sexuel). Il s'agit d'une inhibition prolongée du comportement sexuel en réponse à des éjaculations répétées lorsqu'on laisse les rats copuler sans limite. Cela évoque la phase réfractaire de l'homme et les mécanismes de satiété sexuelle. Les systèmes noradrénergiques et sérotoninergiques semblent impliqués dans ce phénomène d'épuisement sexuel. Différents travaux ont montré que des systèmes opioïdes étaient également impliqués. Les systèmes opioïdes endogènes jouent donc un rôle dans certains des mécanismes impliqués dans l'inhibition centrale

de l'éjaculation, et leur effet peut s'exercer soit au niveau cérébral, soit au niveau médullaire.

Une autre donnée intéressante de cette étude est que l'effet inhibiteur des agents de type opioïde testés dans cette étude a concerné non seulement l'éjaculation, mais aussi l'érection, en dépit de l'importante facilitation de l'érection qu'on observe normalement après transection de la moelle épinière. Dans cet article, l'administration systémique tant de la morphine que de l'anti-opioïde naloxone a inhibé l'érection. Cela montre que l'effet inhibiteur des systèmes opioïdes endogènes s'exerce, au moins chez le rat, de façon différente sur l'éjaculation et sur l'érection qui l'accompagne. Tandis que la réponse éjaculatoire peut être facilitée par la naloxone et inhibée par la morphine, l'érection est quant à elle inhibée par les deux types d'agents.

En conclusion, cet article établit de façon indubitable l'effet inhibiteur des systèmes opioïdes endogènes sur les mécanismes de l'éjaculation. Cet effet inhibiteur s'exprime à un niveau de la moelle épinière correspondant à celui du générateur spinal de l'éjaculation. Bien que ces données ne concernent pour l'instant que le rat, elles sont particulièrement intéressantes au moment où plusieurs essais cliniques viennent de débiter afin de tester les effets inhibiteurs potentiels d'une substance à activité opioïde, le tramadol, dans l'éjaculation prématurée humaine. Le tramadol s'est déjà montré supérieur au placebo dans deux études pilotes en double insu.