

ETUDE DE L'ERECTION CHEZ LE RAT : UN NOUVEAU MODELE PHYSIOLOGIQUE

F. Giuliano ⁽¹⁾⁽²⁾, J. Bernabé ⁽²⁾, G. Benoit ⁽¹⁾, A. Jardin ⁽¹⁾

(1) Service d'Urologie, Hôpital Bicêtre, Université Paris Sud, 78, rue du Général Leclerc, 94270 Bicêtre Cedex.

(2) Laboratoire de physiologie de la Reproduction, URA CNRS 1449, INRA, 4 place Jussieu, Paris, Cedex 05.

PENILE ERECTION IN THE RAT : A NEW PHYSIOLOGICAL MODEL. Penile erection is a muscular and vascular event mediated by the autonomic nervous system. The neurophysiology of erection remains poorly understood and controversial, requiring a suitable model for in-vitro studies of erectile function. Such a model, based in the rat whose penile innervation is very similar to man, is described here. The first study using this model considers the influence of systemic blood pressure (BP) on penile erection. In 33 anaesthetized rats the pelvic and cavernosal nerves were identified and dissected. Supra maximal electrical stimulation was delivered over 1 minute by a train of 1 ms pulses onto the pelvic nerve (10 V, 15 Hz) or the cavernosal nerve (6 V, 10 Hz). Systemic blood pressure and intracavernosal pressure (ICP) were monitored and stored on a computer. As in previous animal models (dog, monkey), four phases of the cavernosal response to neural electrical stimulation were observed : latency, tumescence, full erection, and detumescence. In all rats electrical stimulation of either the pelvic or cavernosal nerves significantly increased intracavernosal pressure. Complete erectile response (rigidity and unfolding of the penis) was only seen with intracavernosal pressures > 95 mm Hg. Intracavernosal pressure increased proportionally with blood pressure during the full erection phase according to the equation $ICP = 0.94 BP - 31$ mm Hg ($r = 0.94$) for electrical stimulation of the cavernosal nerve, or the alternative equation $ICP = 0.76 BP - 21$ mm Hg ($r = 0.73$) for electrical stimulation of the pelvic nerve. The rat is a readily available model for the study of erection and present obvious advantages over existing models such as the dog, cat and monkey. Cavernosal response to neural stimulation was closely related to arterial blood pressure and the two linear equations presented above should be considered further in studies modifying autonomic neurotransmission as well as in relation to the effects of pharmacological compounds with vasomotor actions on erectile function. **Key words :** penile erection, rat, electrostimulation, neurophysiology, hemodynamics. **Andrologie 1992, 2 : 25-27.**

L'érection est une fonction complexe faisant intervenir des mécanismes vasculaires et musculaires lisses intra caverneux dont la régulation est assurée essentiellement par le système nerveux autonome (11). Durant la dernière décennie, des modèles d'érection développés chez le singe et le chien ont permis la compréhension des phénomènes hémodynamiques survenant pendant la tumescence et la détumescence (1, 5, 7, 14). Cependant de nombreux aspects du contrôle neuro-humoral de ces phénomènes demeurent obscurs. Leur exploration in vivo nécessite de disposer d'un modèle d'érection peu onéreux et aisément accessible aux expérimentateurs.

Dans cette perspective nous avons mis au point chez le rat un modèle d'étude de l'érection induite par stimulation électrique des nerf pelvien ou caverneux. L'innervation autonome pelvienne est organisée chez le rat (12) comme chez l'homme (2), mais présente une moindre complexité : le plexus pelvien ou hypogastrique inférieur (3) est remplacé chez le rat par un ganglion : le ganglion pelvien majeur, le nerf caverneux du rat est bien individualisé (10). Par ailleurs, pour étudier l'effet sur la fonction érectile de substances pharmacologiques administrées par voie générale et donc susceptibles de modifier la pression artérielle, il nous a paru nécessaire de préciser la relation entre les pressions artérielle et intracaverneuse pendant l'érection.

MATERIEL ET METHODES

Les expériences ont été réalisées sur 33 rats mâles adultes Sprague Dawley, pesant de 200 à 500 g, anesthésiés avec de la kétamine administrée par voie intrapéritonéale (Imalgène^R 500 150 mg/kg, renouvelée si besoin).

1 - Préparation de l'animal (Fig. 1)

La température des animaux était maintenue constante à 37°C à l'aide d'un matelas chauffant. Une intubation trachéale fut pratiquée après trachéotomie. Des cathéters carotidien et jugulaire étaient mis en place permettant respectivement la mesure de la pression artérielle (PA) et l'administration de sérum physiologique ou de substances pharmacologiques. Une incision médiane sus pubienne était ensuite réalisée, les nerfs pelvien et caverneux étaient repérés et libérés par dissection microchirurgicale. L'ablation du fourreau cutané pénien rendait possible la libération des corps caverneux. La

pression intracaverneuse (PIC) était mesurée grâce à une aiguille 23 gauge, introduite dans un corps caverneux, reliée à un cathéter contenant du sérum hépariné (200 U/ml). Le pelvis était rempli d'huile minérale chauffée à 37°C. Le nerf pelvien ou caverneux était monté sur une électrode bipolaire de platine reliée à un stimulateur électrique (SMP 300 Biologic). Les paramètres de stimulation supramaximale ont été déterminés : 10 V, 15 Hz pour le nerf pelvien et 6 V, 10 Hz pour le nerf caverneux. Des trains de chocs électriques d'1 ms de durée étaient ainsi délivrés pendant 1 mn, en respectant des périodes de repos de 5 mn entre les stimulations. Les cathéters intracarotidien et intracaverneux étaient reliés à des capteurs de pression (EM 750 Phymep Paris) eux-mêmes reliés à un amplificateur (Bionic Instruments Phymep Paris) connecté à un micro ordinateur (Atari 386-16) et à une table traçante (HP 7470).

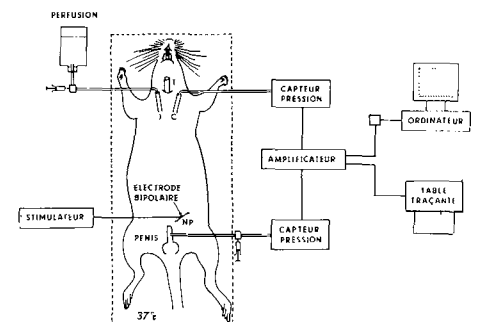


Figure 1 : Schéma du dispositif expérimental - NP : Nerf pelvien

2 - Recueil des données

Les signaux électriques (PA, PIC) étaient automatiquement enregistrés (4 points/s), transformés en mm Hg et conservés en mémoire (Unkelscope, MIT). Le recueil des valeurs de PA et PIC débutait 60 s avant la stimulation électrique et durait 205 s. Pour chaque stimulation électrique on disposait donc d'un enregistrement comprenant 820 valeurs de PA et de PIC grâce auxquelles les moyennes ont été calculées. PICF et PAF ont été définies comme les valeurs moyennes de PIC et PA pendant la minute d'enregistrement précédant la stimulation nerveuse (F : flaccidité). Comme dans les modèles mis au point chez le singe et le chien (13) nous avons distingué 4 périodes caractérisant la réponse caverneuse à la stimulation électrique (Fig. 2). La latence de la réponse a été définie comme la période de temps

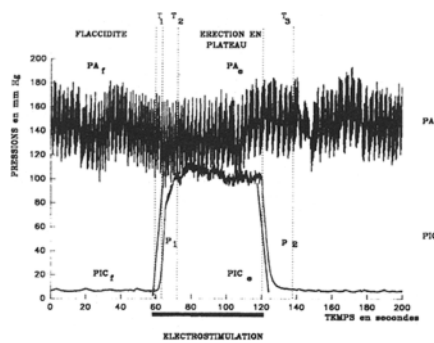


Figure 2 : Exemple d'enregistrement informatisé des pressions intracaverneuse et artérielle lors de l'électrostimulation du nerf caverneux.

Les paramètres suivants ont été mesurés :

PICF : Pression intracaverneuse (PIC) moyenne durant les 60 s précédant la stimulation (flaccidité).

PAF : Pression artérielle (PA) moyenne durant les 60 s précédant la stimulation (flaccidité).

T1 : Durée de la latence, période après le début de la stimulation pendant laquelle PIC est inférieure à PICF + 2 écarts-type.

T2 : Durée de la tumescence, période suivant la latence, pendant laquelle PIC augmente très rapidement.

P1 : Pente de la tumescence.

PICE : PIC moyenne durant la phase d'érection en plateau.

PAE : PA moyenne durant la phase d'érection en plateau.

T3 : Durée de la détumescence, période, après l'arrêt de la stimulation, pendant laquelle PIC décroît rapidement.

P2 : Pente de la détumescence.

qui s'écoulait à partir du début de la stimulation jusqu'à ce que PIC ait atteint une valeur supérieure à PICF + 2 écarts type. La phase de tumescence a été définie comme le temps T2 pendant lequel PIC augmentait rapidement à partir de la valeur PICF + 2 écarts type, P1 étant la pente de cette augmentation. La phase d'érection complète en plateau correspondait à la période de temps pendant laquelle PIC demeurait à une valeur élevée jusqu'à la fin de la stimulation électrique. Les moyennes des valeurs de PIC et PA pendant la phase d'érection complète ont été calculées et désignées PAE et PICE (E : érection). La phase de détumescence débutait à la fin de la stimulation : elle a été caractérisée par le temps T3 au cours duquel la pression intracaverneuse diminuait jusqu'à une valeur inférieure à PICF + 2 écarts type, P2 étant la pente de la détumescence.

3. Statistiques

Les résultats ont été exprimés sous forme de moyennes et écarts types. Le test t de Student a été appliqué et les valeurs de p inférieures à 0,05 ont été considérées comme significatives. Pour tester la corrélation entre PAE et PICE durant l'érection, une régression linéaire a été appliquée entre les deux variables, PA étant la variable

indépendante, r représentait le coefficient de corrélation.

RESULTATS

Chez tous les animaux, l'électrostimulation du nerf caverneux ou du nerf pelvien a provoqué de façon reproductible une augmentation significative de la pression caverneuse. Un engorgement sanguin et un accroissement du diamètre pénien étaient observés lorsque la pression intracaverneuse dépassait 50 mm Hg. Au delà de 95 mm Hg, une érection complète se produisait. Elle était caractérisée par une disparition de l'angulation pénienne, physiologique à l'état flaccide chez le rat, et par une rigidité.

A l'état flaccide la pression caverneuse (PICF) était de 15 ± 3 mm Hg (135 enregistrements chez 33 animaux). Cinquante et une réponses à la stimulation du nerf caverneux ont été enregistrées chez 15 animaux (1er groupe). Leur latence était de $4,4 \pm 0,3$ s (T1). PICE ($63,9 \pm 6,1$ mm Hg) était atteinte à une vitesse de $7,6 \pm 1,1$ mm Hg/sec (P1) après une phase de tumescence qui durait $11,8 \pm 0,9$ s (T2). La détumescence se produisait en $32,8 \pm 3,1$ s (T3), à la vitesse de $2,5 \pm 0,6$ mm Hg/s (P2), 3 fois plus faible que la vitesse de tumescence. Les réponses caverneuses à la stimulation du nerf pelvien (2ème groupe, 83 enregistrements chez 18 animaux) étaient comparables à celles observées lors de la stimulation du nerf caverneux.

Le tableau 1 montre cependant que la pression intracaverneuse durant l'érection (PICE), mesurée lors de la stimulation du nerf pelvien, était significativement plus élevée ($77,1 \pm 3,2$ mm Hg vs $63,9 \pm 6,1$ mm Hg). Cette différence est à rapprocher de celle observée entre les pressions artérielles durant la phase d'érection en plateau lors de la stimulation du nerf pelvien ($128,5 \pm 3,1$ mm Hg) et du nerf caverneux ($102 \pm 6,1$ mm Hg). Cela nous a fait rechercher s'il existait une relation entre PAE et PICE durant la phase d'érection en plateau. Durant cette Phase, PICE augmentait proportionnellement à PAE quel que soit le nerf stimulé.

Pour la stimulation du nerf caverneux (1^{er} groupe d'animaux) la régression linéaire avait pour équation (1) :

$$(1) : PICE = 0,94 PAE - 31 \text{ mm Hg (Fig. 3)}$$

et pour la stimulation du nerf pelvien (2ème groupe d'animaux) l'équation (2) de la régression

linéaire était :

$$(2) : PICE = 0,76 PAE - 21 \text{ mm Hg (Fig. 4)}$$

Le coefficient de corrélation était plus élevé dans le premier groupe ($r = 0,94$) que dans le second ($r = 0,73$). La comparaison des équations (1) et (2) fait apparaître que pour une même pression artérielle la stimulation du nerf caverneux provoquait une réponse caverneuse plus élevée que la stimulation du nerf pelvien. La PIC à l'état flaccide (PICF) était, par contre, indépendante de la pression artérielle (PAF).

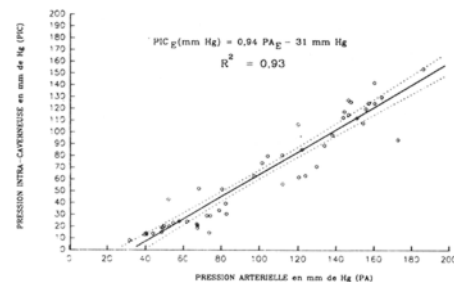


Figure 3 : Variations de la pression intracaverneuse durant l'érection (PICE) induite par la stimulation du nerf caverneux (6V, 10 Hz) chez 15 rats (51 enregistrements) en fonction de la pression artérielle pendant l'érection (PAE).

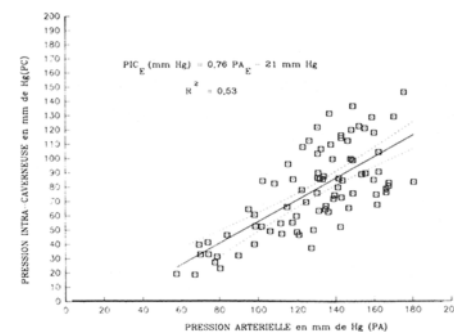


Figure 4 : Variations de la pression intracaverneuse durant l'érection (PICE) induite par la stimulation du nerf pelvien (10V, 15 Hz) chez 18 rats (83 enregistrements) en fonction de la pression artérielle pendant l'érection (PAE).

DISCUSSION

La stimulation électrique supramaximale du nerf pelvien ou caverneux chez le rat provoque une réponse caverneuse en 4 phases comparable à celle produite par la stimulation des mêmes nerfs chez le chien et le singe avec des paramètres électriques semblables (5, 14, 15). La phase de latence qui correspond à l'augmentation initiale du débit dans l'artère honteuse interne est plus brève chez le rat que chez le singe où elle dure 7 à 10 s. Il en est de même pour la tumescence qui dure chez le singe et le chien de 20 à 25 s, et pour la détumescence qui atteint 80 s chez le chien (1,14).

Comme chez le singe et le chien (15), nous avons observé des érections complètes seulement lorsque la pression intracaverneuse atteignait une valeur maximale en plateau. Les érections apparaissaient dans nos expériences lorsque la

Tableau 1 : Valeurs moyennes des paramètres mesurés lors des stimulations électriques du nerf pelvien ou du nerf caverneux. Définition des paramètres : cf fig. 2.

	T1 s	T2 s	P1 mmHg/s	PICe mm Hg	PAe mm Hg	t3 s	P2 mm Hg/s
Nerf caverneux :	4,4	11,8	7,6	63,9	102	32,8	2,5
15 animaux 51 enreg.	+ -0,3	+ -0,9	+ -1,1	+ -6,1	+ -6,1	+ -3,1	+ -0,6
Nerf Pelvien :	3,2	10,4	7,2	77,1	128,5	36	1,3
18 animaux 83 enreg.	+ -0,2	+ -0,7	+ -0,7	+ -3,2	+ -3,1	+ -1,9	+ -0,2

pression intracaverneuse maximale moyenne était supérieure à 95 mm Hg. Les travaux antérieurs chez le rat ne montraient pas d'érections à la suite des stimulations du nerf caverneux ou pelvien, vraisemblablement parce que les pressions intracaverneuses mesurées durant la stimulation ne dépassaient pas 50 mm Hg (8, 16, 18). Ces faibles valeurs étaient dues à une hypotension relative de l'animal pendant les expériences lorsque celle-ci était mesurée. Avec les équations que nous avons déterminées, unissant la pression intracaverneuse et la pression artérielle durant l'érection induite par la stimulation des nerfs caverneux ou pelvien, il apparaît en effet qu'une pression artérielle supérieure respectivement à 130 mm Hg ou à 150 mm Hg est nécessaire pour observer une pression intracaverneuse supérieure à 95 mm Hg, donc une érection complète.

Chez le lapin, Sjostrand évoquait une variation de la réponse érectile, induite par la stimulation électrique du nerf pelvien, en fonction de la pression artérielle (17). Chez le singe, Creed mesurait, 30 à 50 s après le début de la stimulation du nerf pelvien, une pression caverneuse égale à une valeur comprise entre 47 % et 84 % de la pression artérielle (7). Pour Lue, la pression intracaverneuse peut atteindre 85 % de la pression artérielle systolique durant la phase d'érection complète (15). Chez le chien, Lin a montré que la pression intracaverneuse, lors de la stimulation du nerf caverneux, était liée à la pression artérielle diastolique par une équation linéaire (13).

Chez le rat, lorsqu'on compare les deux équations reliant l'amplitude de la réponse caverneuse à la pression artérielle lors de la stimulation des nerfs caverneux ou pelvien, on observe que pour une même valeur de pression artérielle, par exemple 100 mm Hg, la pression intracaverneuse mesurée pendant la stimulation du nerf caverneux (73 mm Hg) est plus élevée que celle mesurée pendant la stimulation du nerf pelvien (55 mm Hg). Cela peut être dû au fait que le nerf caverneux comporte, en plus des fibres postganglionnaires répondant à la stimulation du nerf pelvien, des fibres issues du nerf hypogastrique à destinée pénienne qui seraient impliquées dans les érections psychogènes (4,6).

Le modèle d'érection induite par stimulation électrique chez le rat apparaît donc fiable. Le rat, animal de laboratoire par excellence, est plus aisément accessible que le chien, le singe ou le chat. De très nombreuses études concernant le système nerveux central et périphérique sont disponibles chez le rat (9), ainsi, et en tenant compte des conditions extraphysiologiques créées par l'anesthésie, la poursuite de l'exploitation du modèle d'érection présenté

devrait permettre de mieux comprendre la régulation nerveuse de la fonction érectile. Lors de l'étude de l'effet de substances pharmacologiques sur l'érection, nous montrons qu'il est nécessaire de tenir compte des modifications éventuelles de la vasomotricité générale induites par leur administration.

Remerciements : Ce travail a été subventionné par l'Association Française d'Urologie.

REFERENCES

- 1 - Aboseif SR, Wetterauer U, Breza J, Benard F, Bosch R, Stief CG, Lue TF, Tanagho EA. : The effect of venous incompetence and arterial insufficiency on erectile function : an animal model. *J. Urol.*, 1990, 144 : 790-793.
- 2 - Benoit G, Delmas V, Gillot C, Jardin A. : The anatomy of erection. *Surg. Radiol. Anat.*, 1987, 9 : 263-272.
- 3 - Benoit G, Quillard J, Monod P, Giuliano F, Moukarzel M, Baron JC, Jardin A. : Identification histologique des afférences du plexus pelvien. *Prog. Urol.*, 1991, 1 : 132-138.
- 4 - Bors E, Comar AE. : Neurological disturbances in sexual function with special reference to 529 patients with spinal cord injury. *Urol. Surv.*, 1960, 10 : 191-222.
- 5 - Carati CJ, Creed KE, Keogh EJ. : Autonomic control of penile erection in the dog. *J. Physiol.*, 1987, 384 : 525-538.
- 6 - Chapelle PA, Durand J, Lacert P. : Penile erection following complete spinal cord injury in man. *Br. J. Urol.*, 1980, 52 : 216-219.
- 7 - Creed KE, Carati CJ, Keogh EJ. : Autonomic control and vascular changes during penile erection in monkeys. *Br. J. Urol.*, 1988, 61 : 510-515.
- 8 - Dail WG, Walton G, Olmsted MP. : Penile erection in the rat : stimulation of the hypogastric nerve elicits increase in penile pressure after chronic interruption of the sacral parasympathetic inflow. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 1989, 28 : 251-258.
- 9 - Gabella G. : Autonomic nervous system. In Paxinos G. ed. *Academic Press*, 1985, vol. 2 : 325.
- 10 - Giuliano F, Bernabé J, Benoit G. : Innervation autonome pelvienne du rat mâle. IXth International symposium on Morphological Sciences Nancy, 9-13 septembre 1990.
- 11 - de Groat WC, Steers WD. : Neuroanatomy and neurophysiology of penile erection. In : Tanagho EA, Lue TF, McClure RD eds. *Contemporary management of impotence and infertility*. Williams and Wilkins, Baltimore, 1988 : 3-27.
- 12 - Langworthy OR. : Innervation of pelvic organs in the rat. *Invest. Urol.*, 1965, 2 : 491-511.
- 13 - Linn SN, Yu PC, Huang JK, Yang MCM, Chang LS, Chai CY, Kuo JS. : Castration may not affect penile erectile capacity in terms of peripheral neurocavernous mechanism in dogs. *J. Urol.*, 1990, 143 : 172-174.
- 14 - Lue TF, Takamura T, Schmidt RA, Palubinskas AJ, Tanagho EA. : Hemodynamics of erection in the monkey. *J. Urol.*, 1983, 130 : 1237-1241.

- 15 - Lue TF, Tanagho EA. : Hemodynamics of erection. In : Tanagho EA, Lue TF, McClure RD eds. *Contemporary management of impotence and infertility*. Williams Wilkins, Baltimore, 1988 : 28-38.
- 16 - Quinlan DM, Nelson RJ, Partin AW, Mostwin JC, Walsh PC. : The rat as a model for the study of penile erection. *J. Urol.*, 1989, 141 : 656-661.
- 17 - Sjostrand NO, Klinge E. : Principal mechanisms controlling penile retraction and protrusion in rabbits. *Acta Physiol. Scand.*, 1979, 106 : 199-214.
- 18 - Steers WD, Mallory B., De Groat WC. : Electrophysiological study of neural activity in penile nerve of the rat. *Am. J. Physiol.*, 1988, 254 : R989-R1000.

RESUME : Les mécanismes locaux responsables de l'érection sont sous contrôle neurohumoral. L'exploration de ce contrôle mal connu nécessite un modèle d'étude in vivo de la fonction érectile. Nous avons choisi le rat comme modèle, l'innervation pénienne de cet animal étant très proche de celle de l'homme. Chez 33 rats anesthésiés la réponse érectile à la stimulation électrique du nerf pelvien (NP) ou du nerf caverneux (NC) a été étudiée par la mesure de la pression intracaverneuse (PIC), la pression artérielle était également enregistrée. Chez tous les rats, la stimulation du NP ou du NC a provoqué une augmentation de PIC. La réponse caverneuse à l'électrostimulation présentait 4 phases : latence, tumescence, érection ou tumescence complètes et détumescence. Pendant l'érection la PIC était proportionnelle à la PA suivant une étroite corrélation. La réponse érectile des corps caverneux à la stimulation du NP ou du NC chez le rat était superposable à celle observée chez le chien ou le singe dans les mêmes conditions expérimentales. La relation liant la PIC et la PA durant l'érection doit être considérée lors de l'étude de l'effet sur l'érection de substances pharmacologiques modifiant la vasomotricité générale. Ainsi nous avons validé un modèle d'érection chez le rat. Les avantages évidents du rat sur les gros animaux devraient le faire choisir par les expérimentateurs futurs. **Mots clés :** Erection, rat, électrostimulation, neurophysiologie, hemodynamique. **Andrologie, 1992, 2 : 25-27.**