



UNIVERSITÉ
BORDEAUX
S E G A L E N

Master Biologie cellulaire,
physiologie et et pathologie

UE physiologie, pharmacologie, pathologie



La respiration et sa régulation

Le contrôle du système respiratoire

Etienne Roux

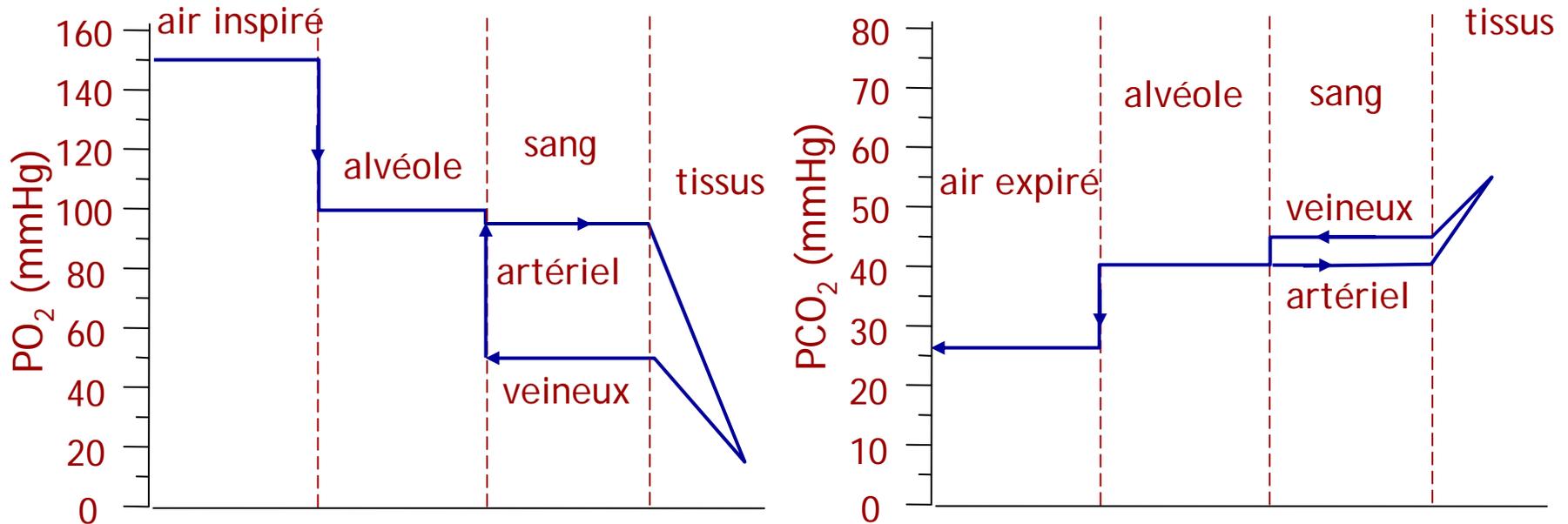
*Adaptation cardiovasculaire à l'ischémie INSERM U 1034
UFR des Sciences de la Vie Université Bordeaux Segalen*

contact: etienne.roux@u-bordeaux2.fr

position du problème

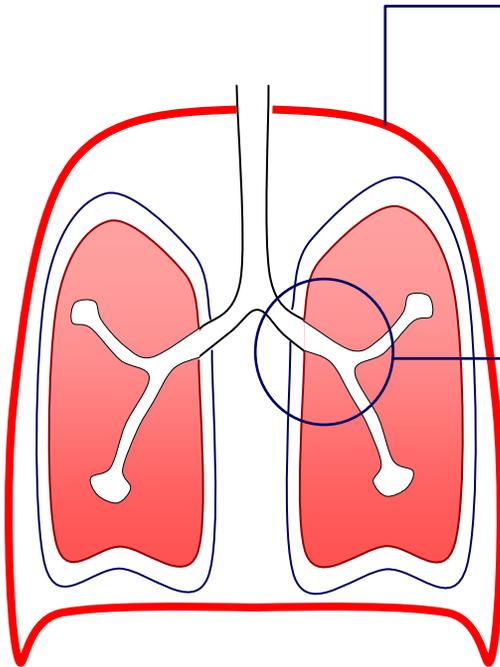
- ✚ assurer les échanges gazeux (O_2 et CO_2) entre le milieu extérieur et l'animal
 - ➔ *interface milieu-animal : barrière alvéolo-capillaire*
- ✚ assurer le renouvellement du milieu au niveau de la surface d'échange
 - ➔ *pompe : ventilation ; tuyauterie : voies aériennes*
- ✚ assurer le transport des gaz dans l'organisme
assurer la libération et la captation d' O_2 et de CO_2
 - ➔ *circulation sanguine, pigments*
- ✚ faire du bon travail
 - ➔ *ajuster les échanges en fonction des besoins : régulation*
 - ➔ *optimiser les coûts*

position du problème



diffusion de l' O_2 et du CO_2 dans l'organisme : cascade de pression décroissante entre les différents compartiments

→ maintien du gradient de pression partielle entre le sang artériel et les tissus



ventilation

variation de volume de la cavité thoracique

amplitude
fréquence

réactivité bronchique

variation de diamètre des voies aériennes

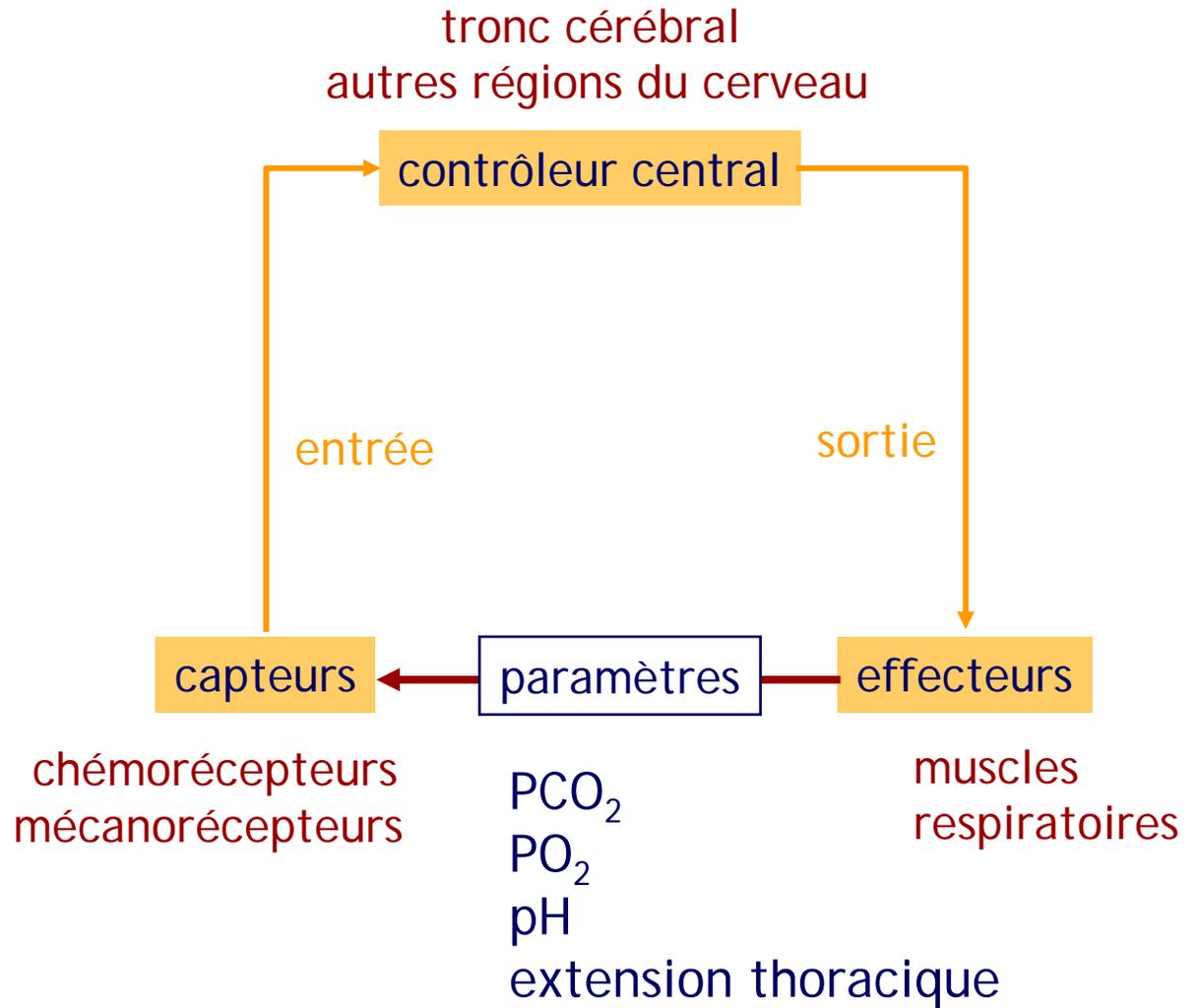
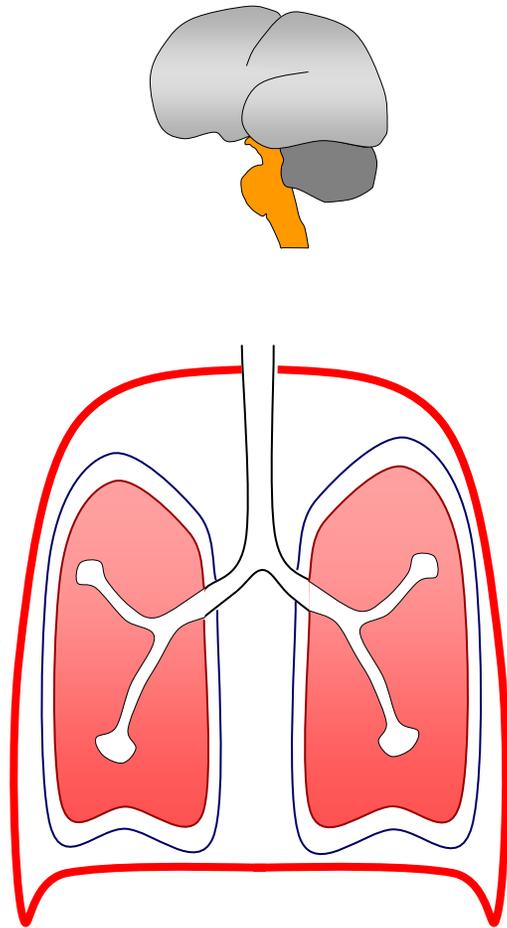
résistance

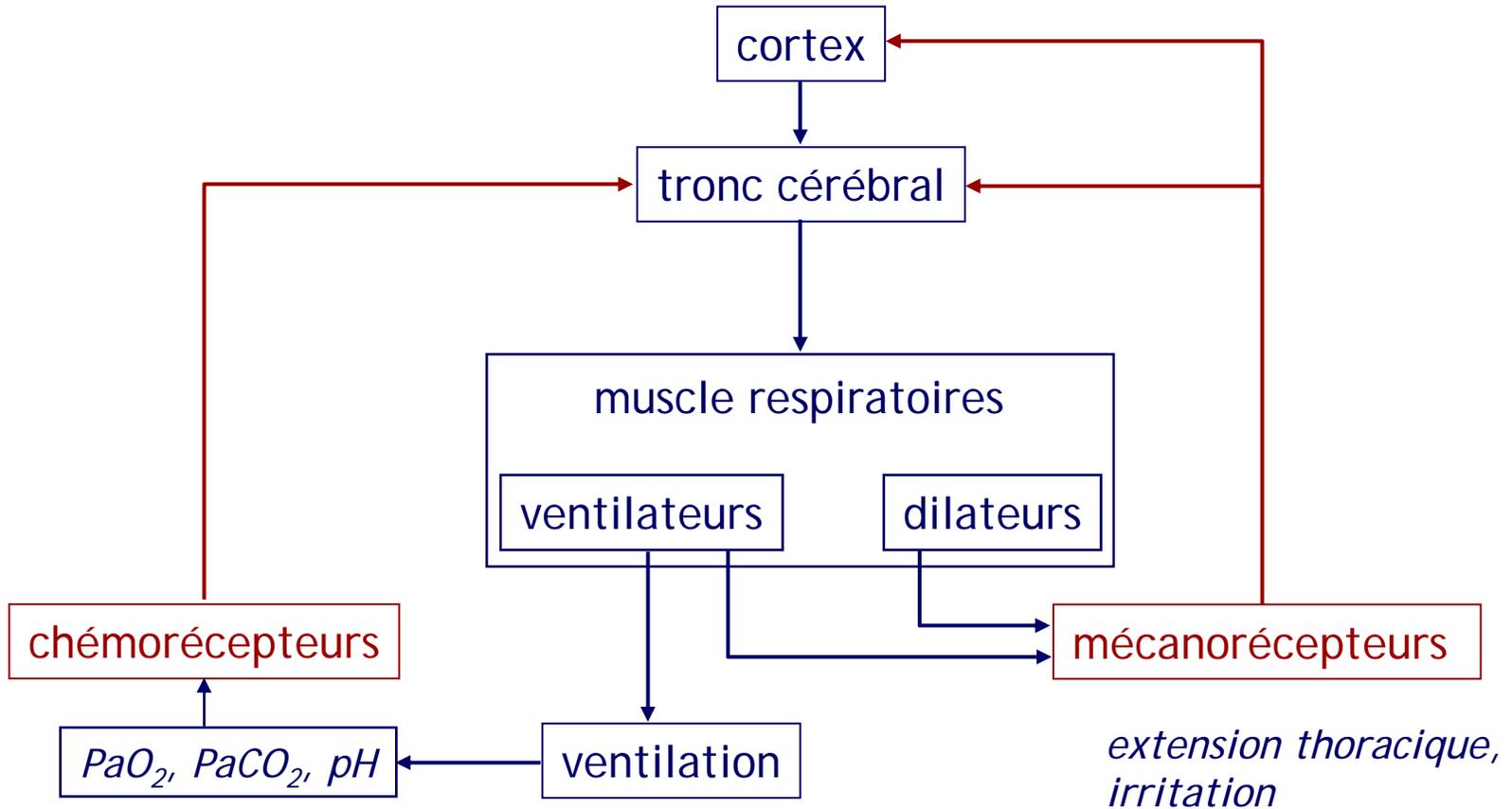
interface avec d'autres systèmes

pH
déglutition
phonation
locomotion

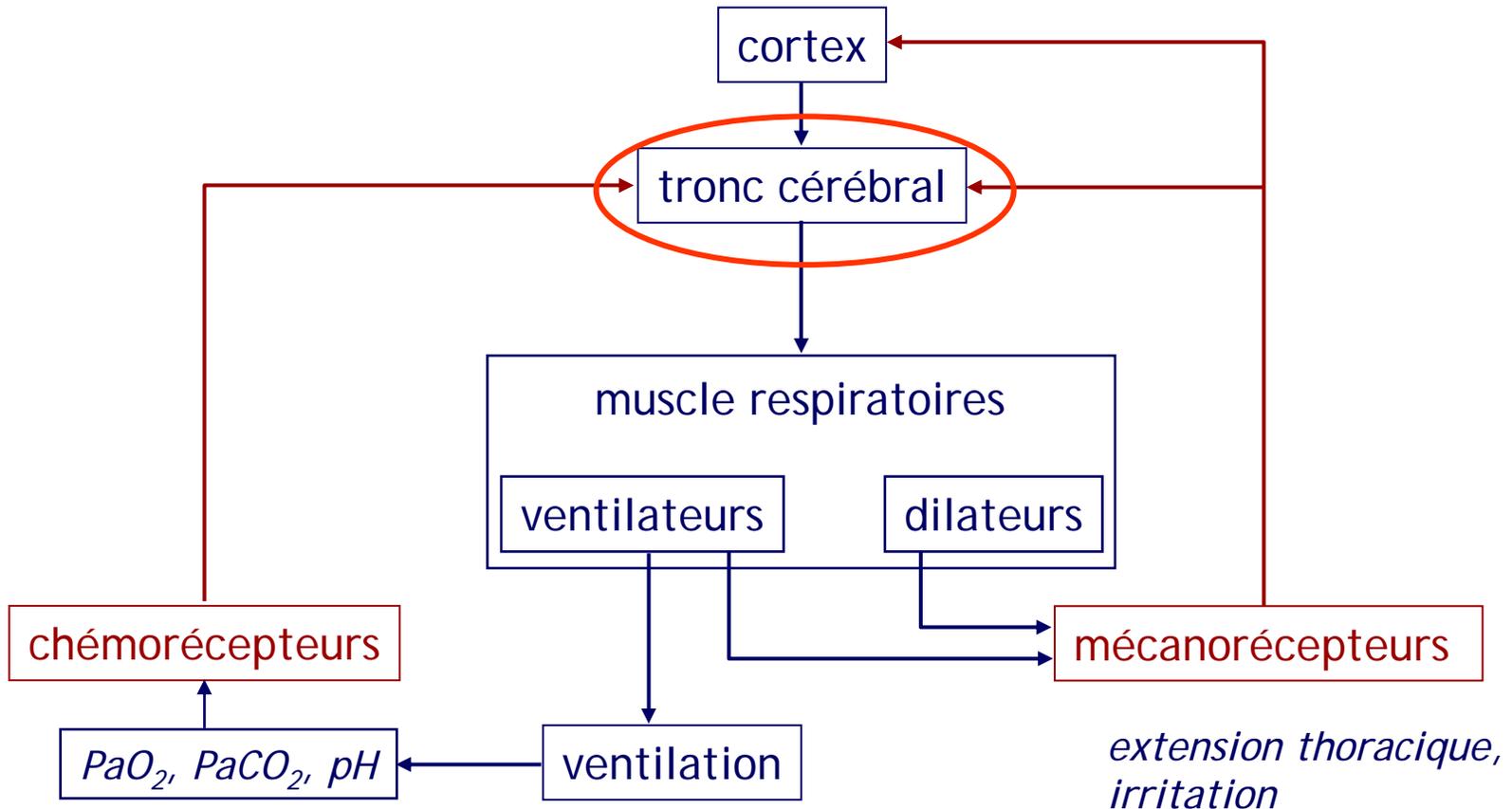
rapport ventilation-perfusion

général
local
réactivité vasculaire



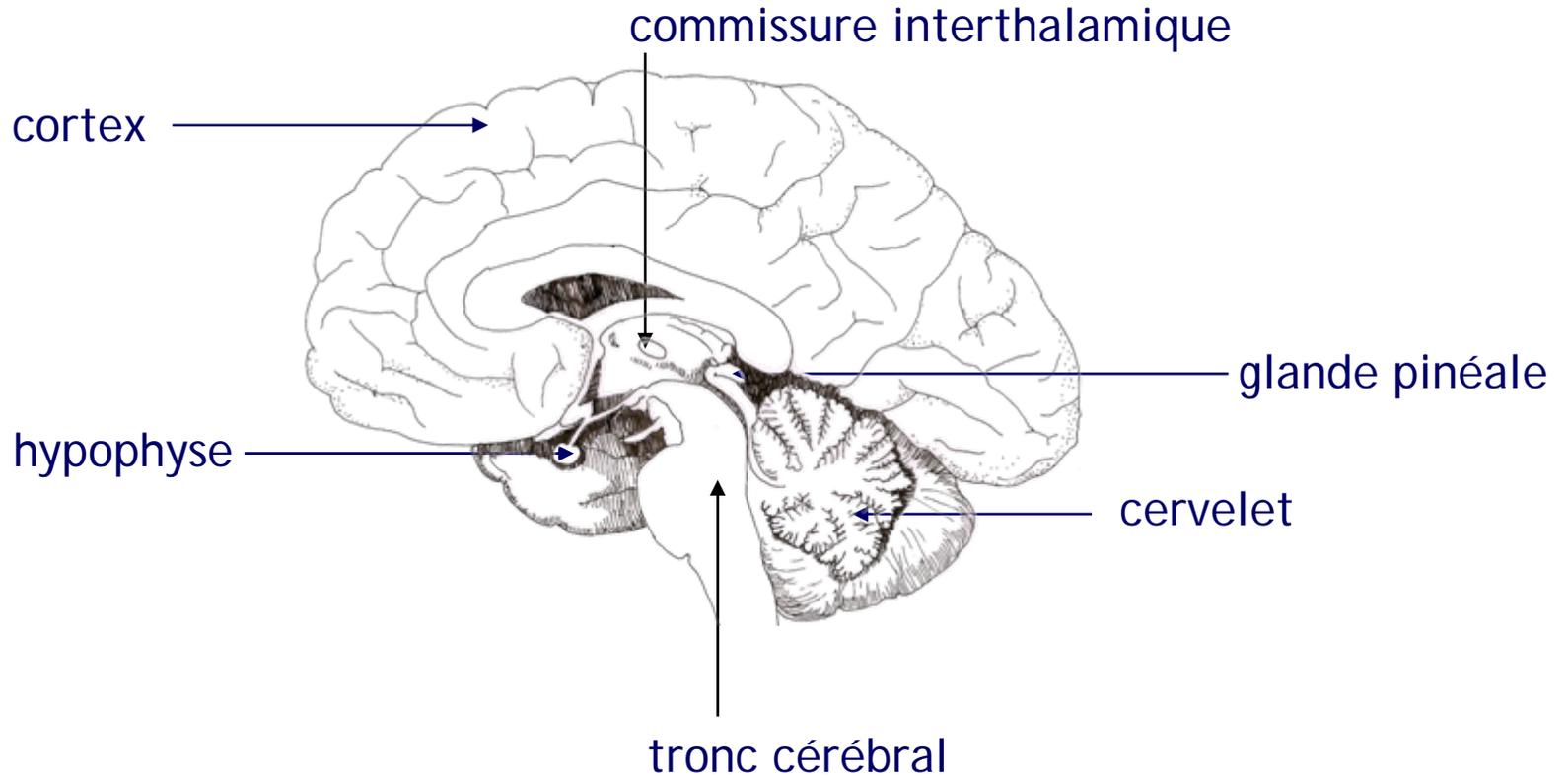


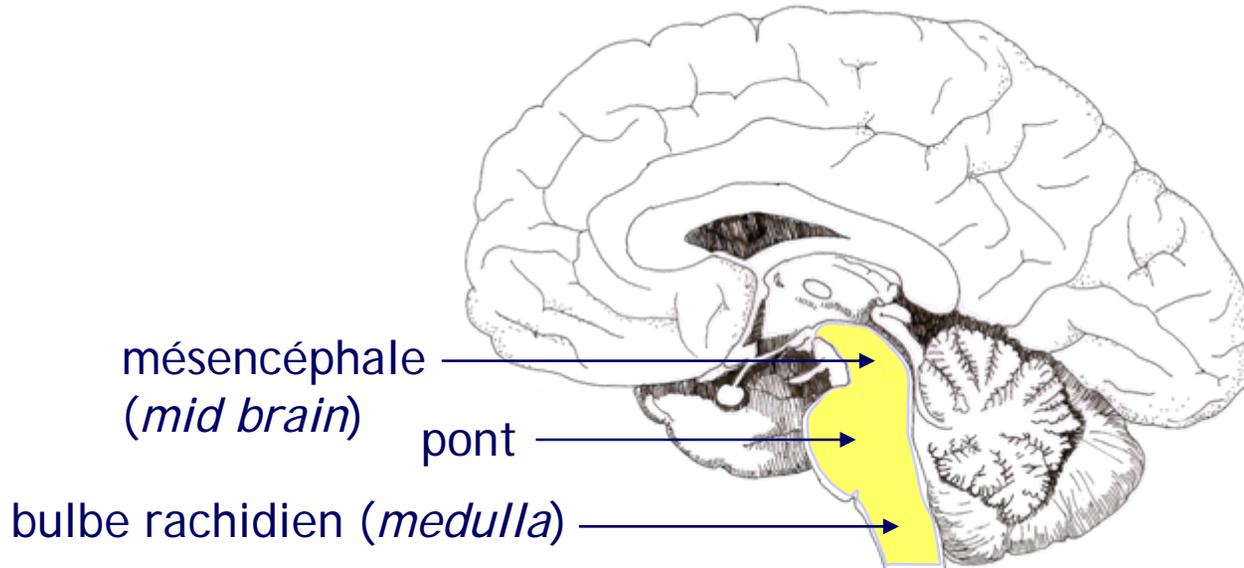
le tronc cérébral



le tronc cérébral

repères anatomiques





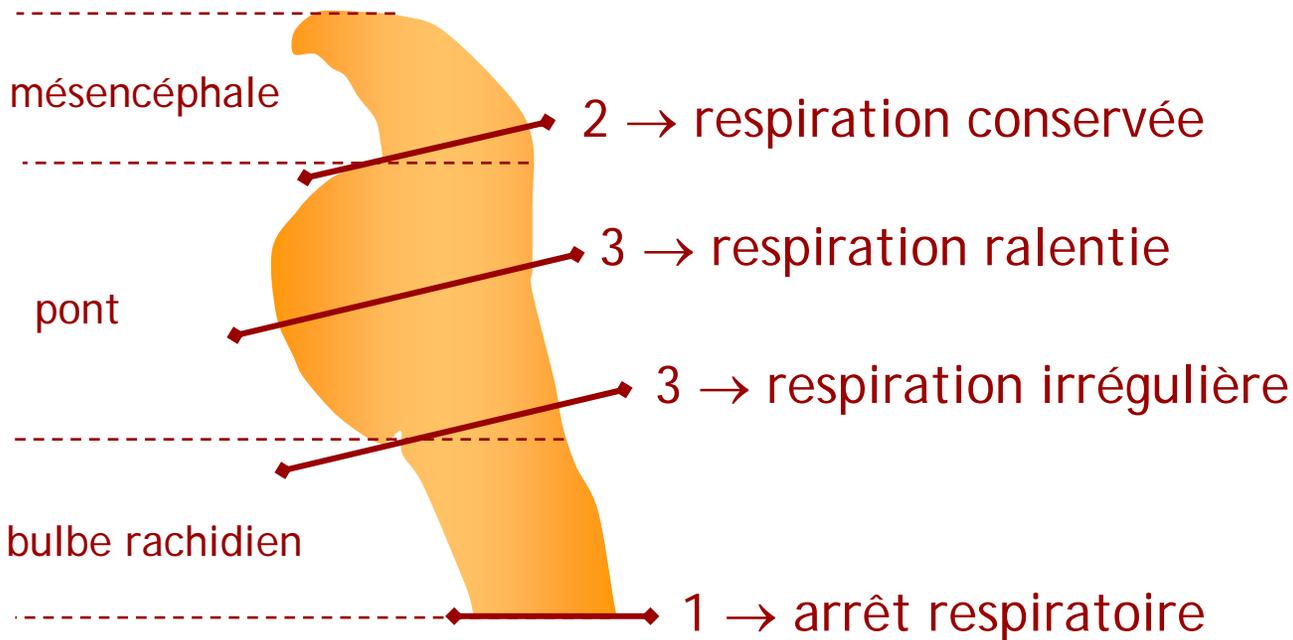
mésencéphale
(*mid brain*)

pont

bulbe rachidien (*medulla*)

tronc cérébral (*brainstem*)

expériences de sections



➔ bulbe rachidien : gènèse du rythme respiratoire

➔ pont : modulation du rythme respiratoire

contrôle bulbopontique

schéma classique

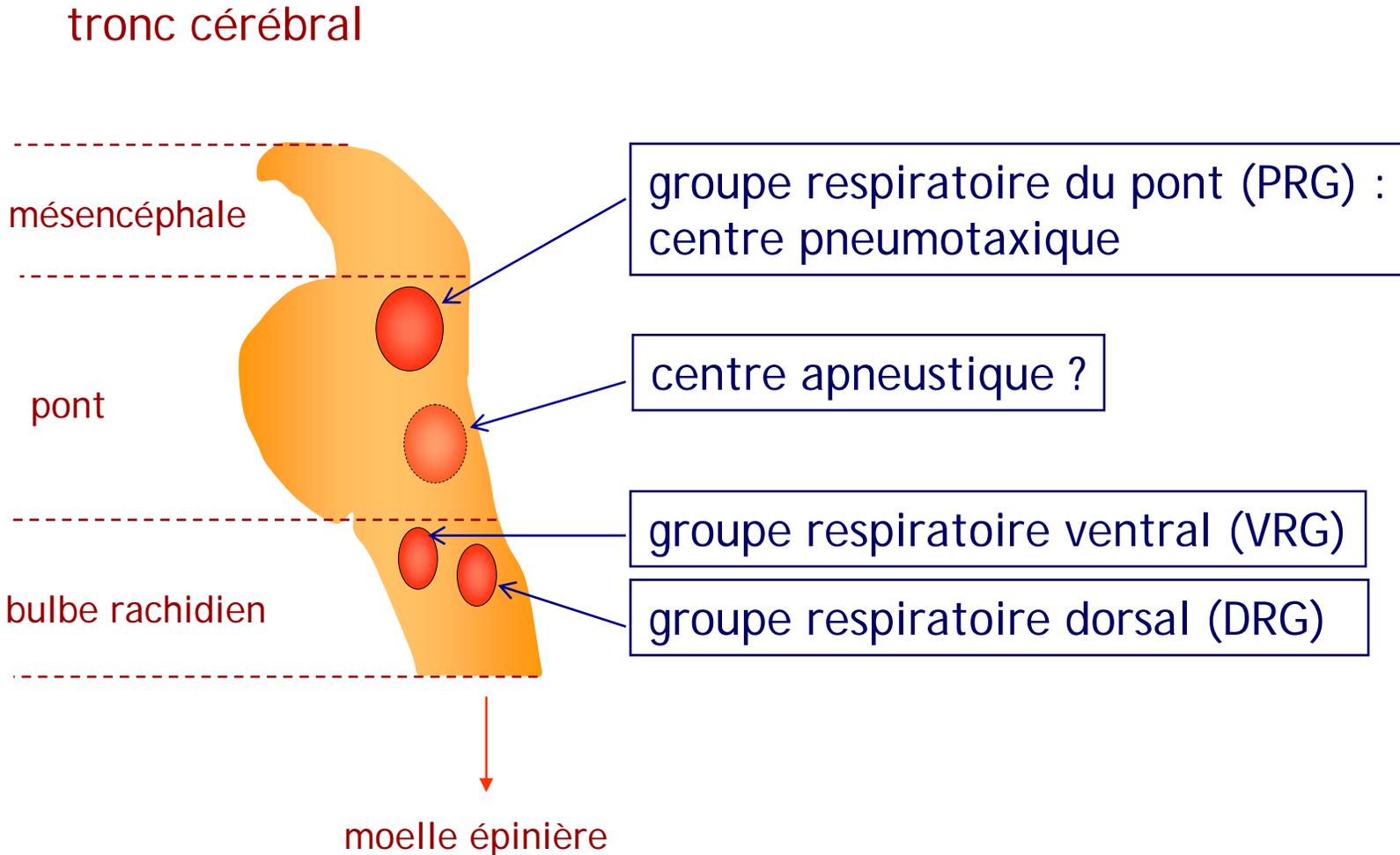
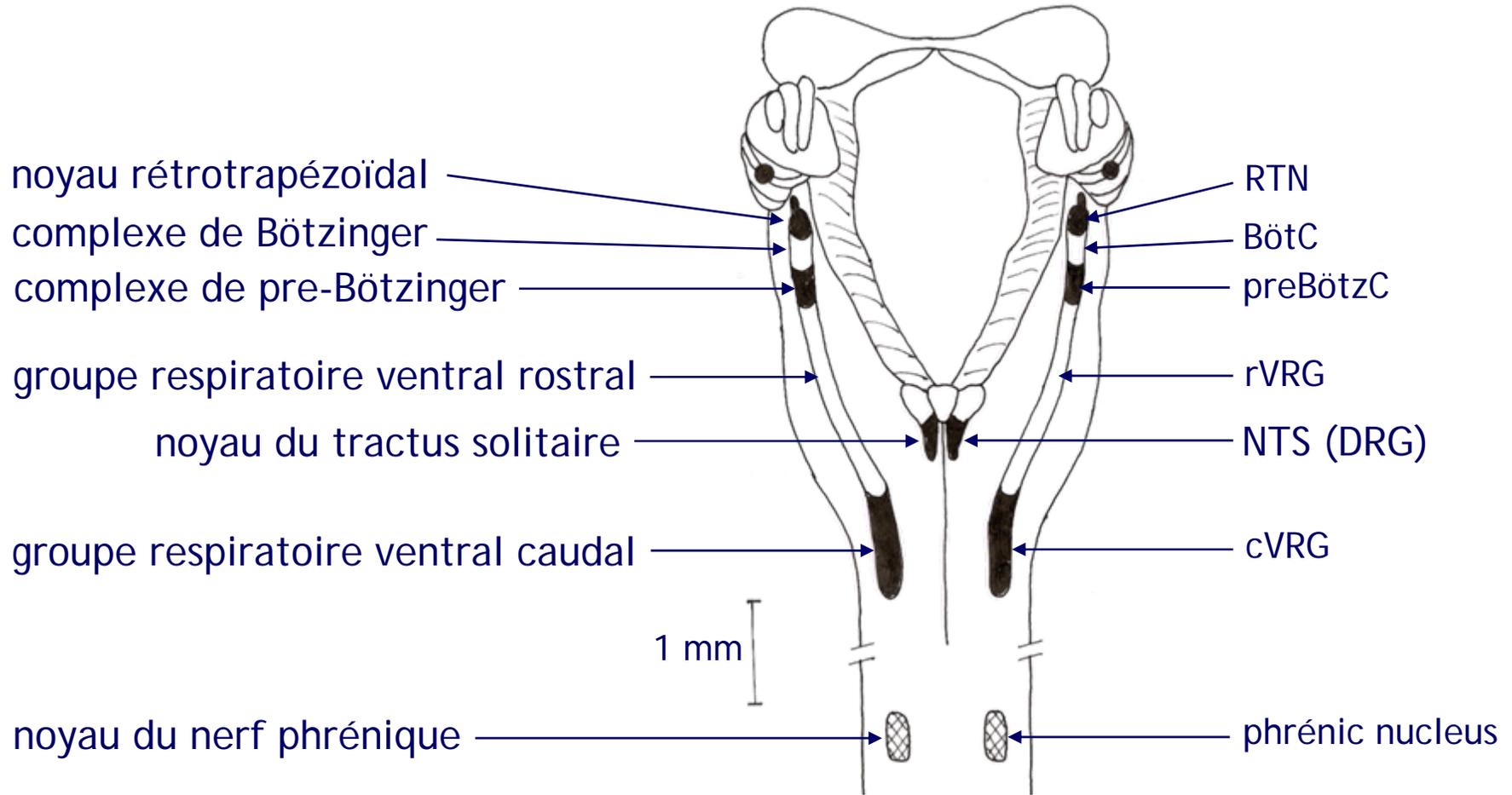


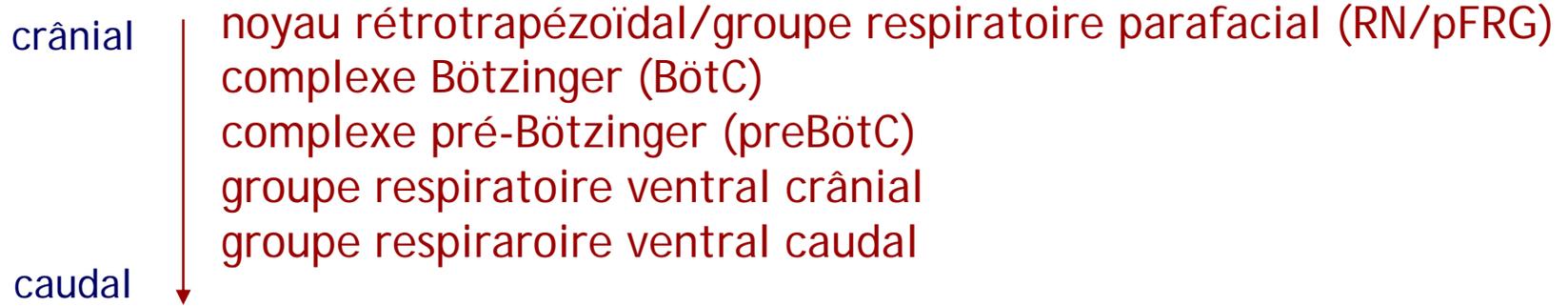
schéma anatomo-fonctionnel



vue dorsale du tronc cérébral et de la moelle épinière cervicale

schéma anatomo-fonctionnel

groupe respiratoire ventral (VRG)



neurones inspiratoires
neurones expiratoires

génèse du rythme respiratoire :
complexe pré-Bötzing (preBötC)
(RTN/ pFRG ?)

groupe respiratoire dorsal (DRG)

noyau du tractus solitaire

neurones inspiratoires

schéma anatomo-fonctionnel

groupes respiratoires ventral (VRG) et dorsal (DRG)

centre bulbaire inspiratoire

déclenchement périodique intrinsèque : génèse du rythme inspiratoire
bouffées répétitives de PA → muscles inspiratoires

chronologie

génèse du rythme respiratoire : ?

1. période de latence
2. apparition et augmentation progressive des PA (→ inspiration active)
3. arrêt des PA (→ expiration passive)

centre bulbaire expiratoire

respiration calme : aire expiratoire silencieuse
hyperventilation : aire expiratoire active

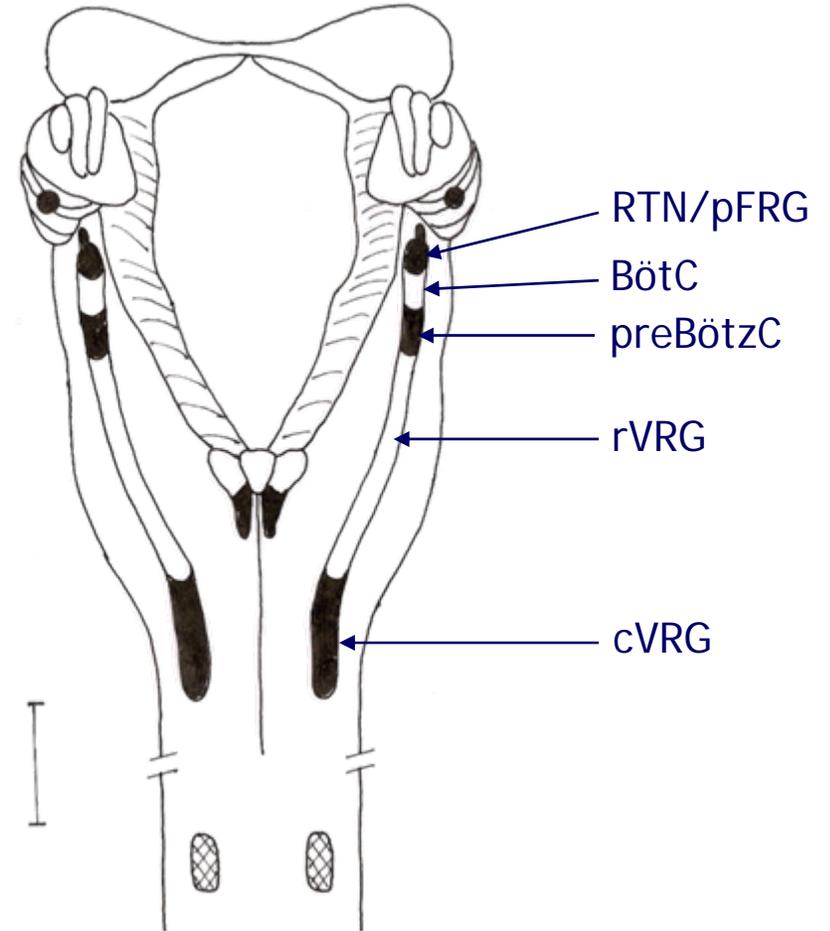
régulation de la ventilation

genèse du rythme respiratoire

contrôle bulbopontique

rôle du complexe pré-Bötzinger

génèse du rythme respiratoire :
complexe pré-Bötzinger (preBötC)
(RTN/ pFRG ?)



régulation de la ventilation

genèse du rythme respiratoire

contrôle bulbopontique

rôle du complexe pré-Bötzinger

génèse du rythme respiratoire :
complexe pré-Bötzinger (preBötC)
(RTN/ pFRG ?)

DRG: destruction des neurones → persistance du rythme respiratoire (RR)

preBötC :

neurones déclenchant avant l'inspiration

neurones avec hyperpolarisation post-inspiratoire prolongée

inhibition des canaux Na^+ (procaïne) → arrêt du RR

genèse du rythme respiratoire

mécanismes cellulaires

mécanismes cellulaires de la genèse du RR

NB : assez spéculatif, par manque de données de physiologie cellulaire et de connectivité intercellulaire

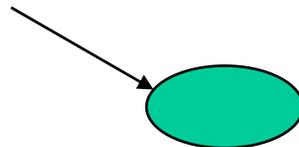
mise en évidence de neurones de type « pacemaker » :
faibles oscillations intrinsèques du potentiel membranaire
(-45 à -55 mV)

« conditional bursting pacemakers » : l'activité « pacemaker » est
amplifiée par les stimulus excitateurs

courants sodiques a inactivation lente (persistant) : I_{NaP}

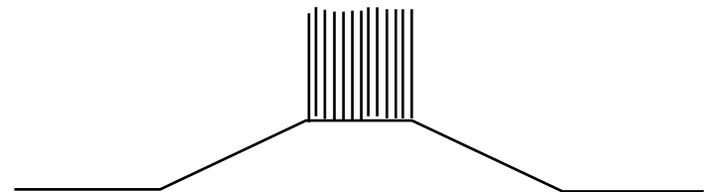
courants potassiques de fuite : I_{KLeak}

stimulus excitateur



-45 mV

-55 mV



régulation de la ventilation

contrôle bulbopontique

genèse du rythme respiratoire

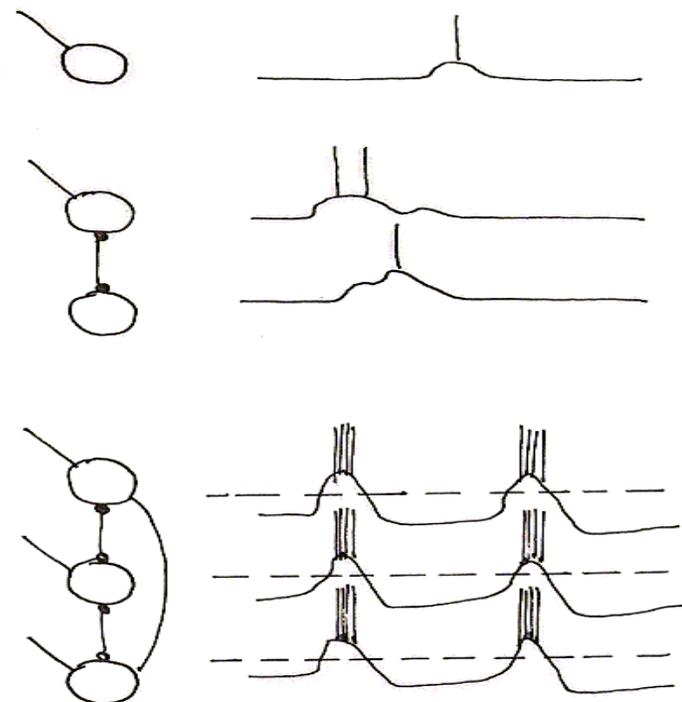
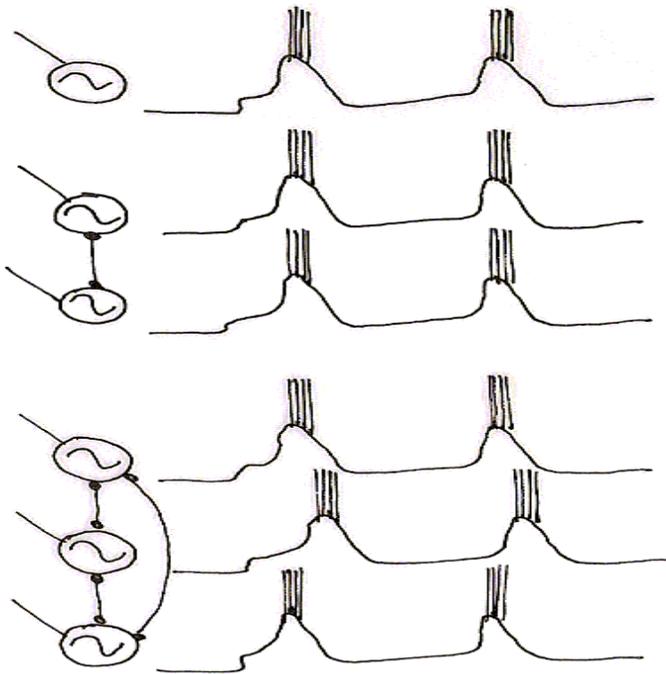
mécanismes cellulaires

hypothèse « pacemaker »

hypothèse « réseau de neurones »

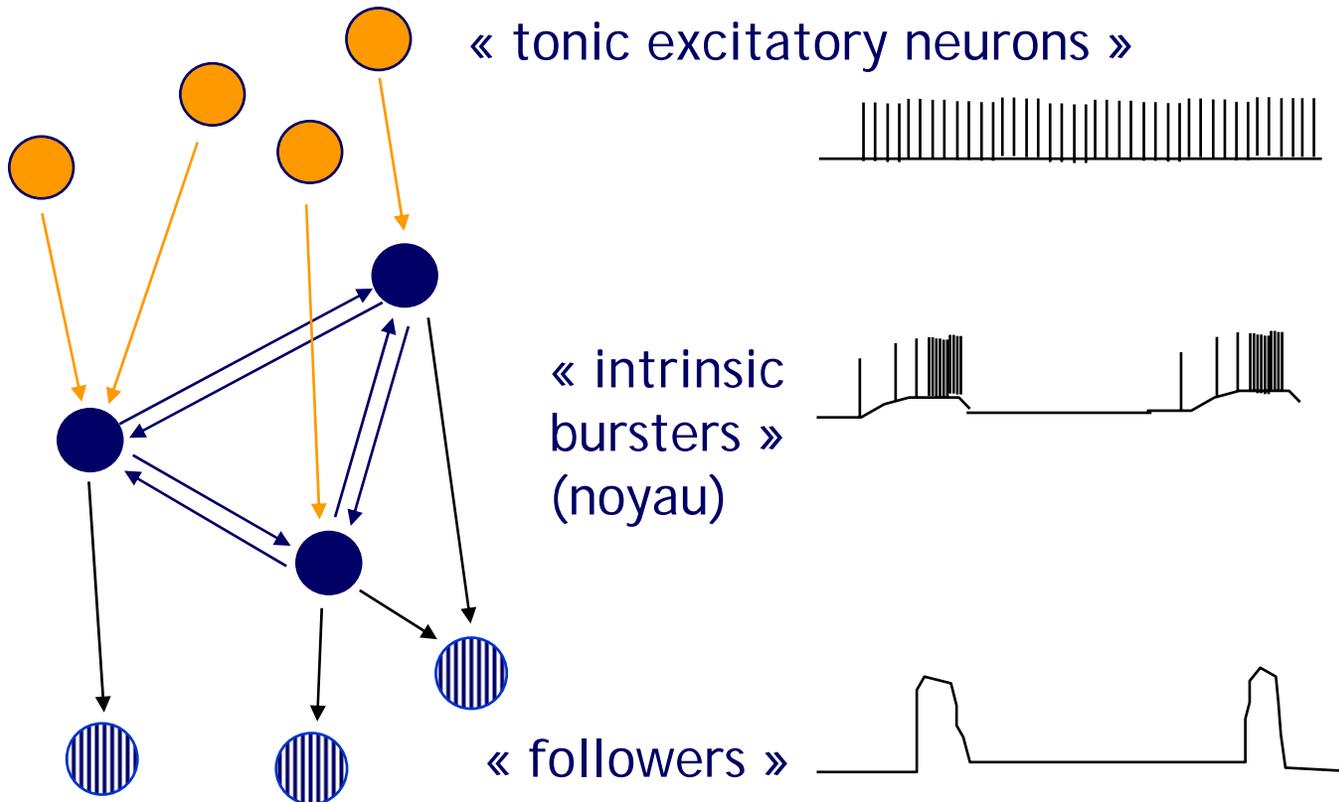
- décharge neuronale individuelle
- synchronisation partielle par connexion interneuronale

- décharge neuronale individuelle impossible
- décharge synchronisée due aux connexions interneuronales



hypothèse du modèle hybride « pacemaker - réseau »

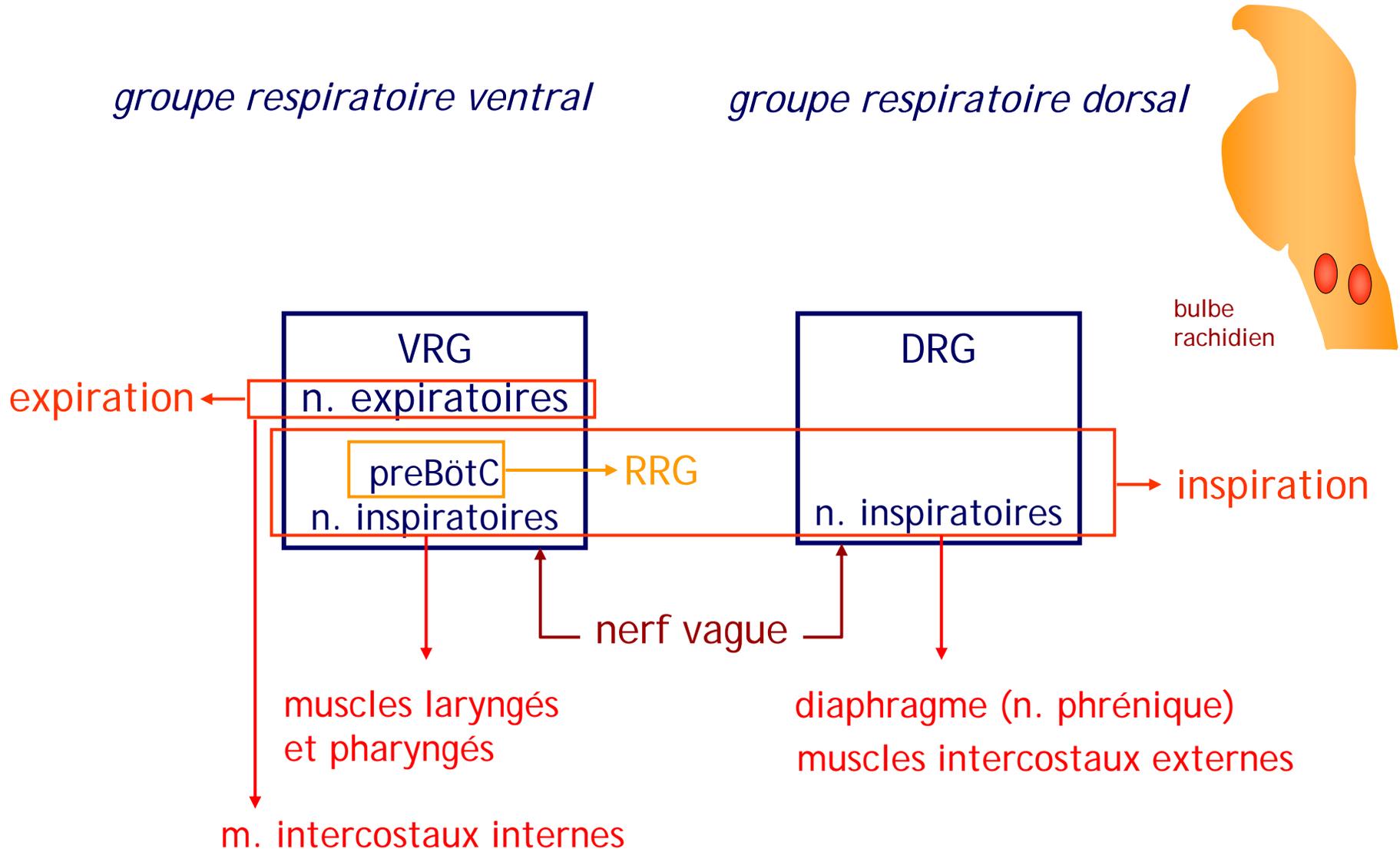
population cellulaire du pre-BötC hétérogène



commande bulbaire de la ventilation

groupe respiratoire ventral

groupe respiratoire dorsal



modulation pontique de la ventilation

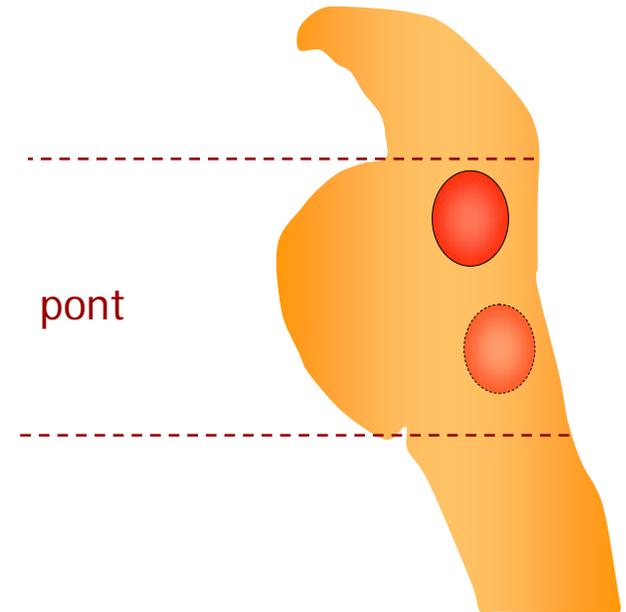
groupe respiratoire du pont : centre pneumotaxique

partie supérieure du pont
inhibition de la rampe inspiratoire du
centre respiratoire bulbaire
→ contrôle du volume inspiratoire

centre apneustique ?

partie inférieure du pont
effet exciteur sur la zone
inspiratoire bulbaire

rôle dans la respiration normale ?



cortex et hypothalamus

- contrôle émotionnel
- contrôle volontaire
- contrôle comportemental

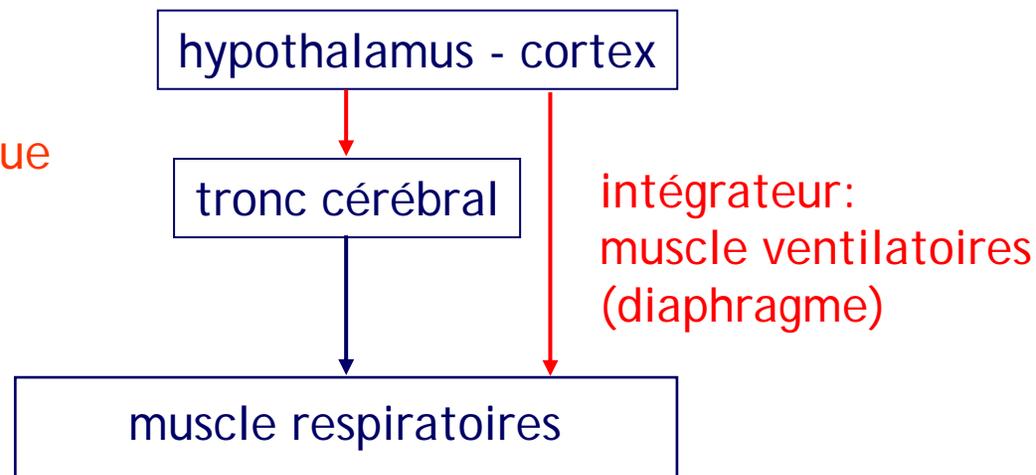
respiration : mécanisme involontaire sous contrôle volontaire

hyperventilation volontaire
hypoventilation volontaire (difficile)

intégration de la commande

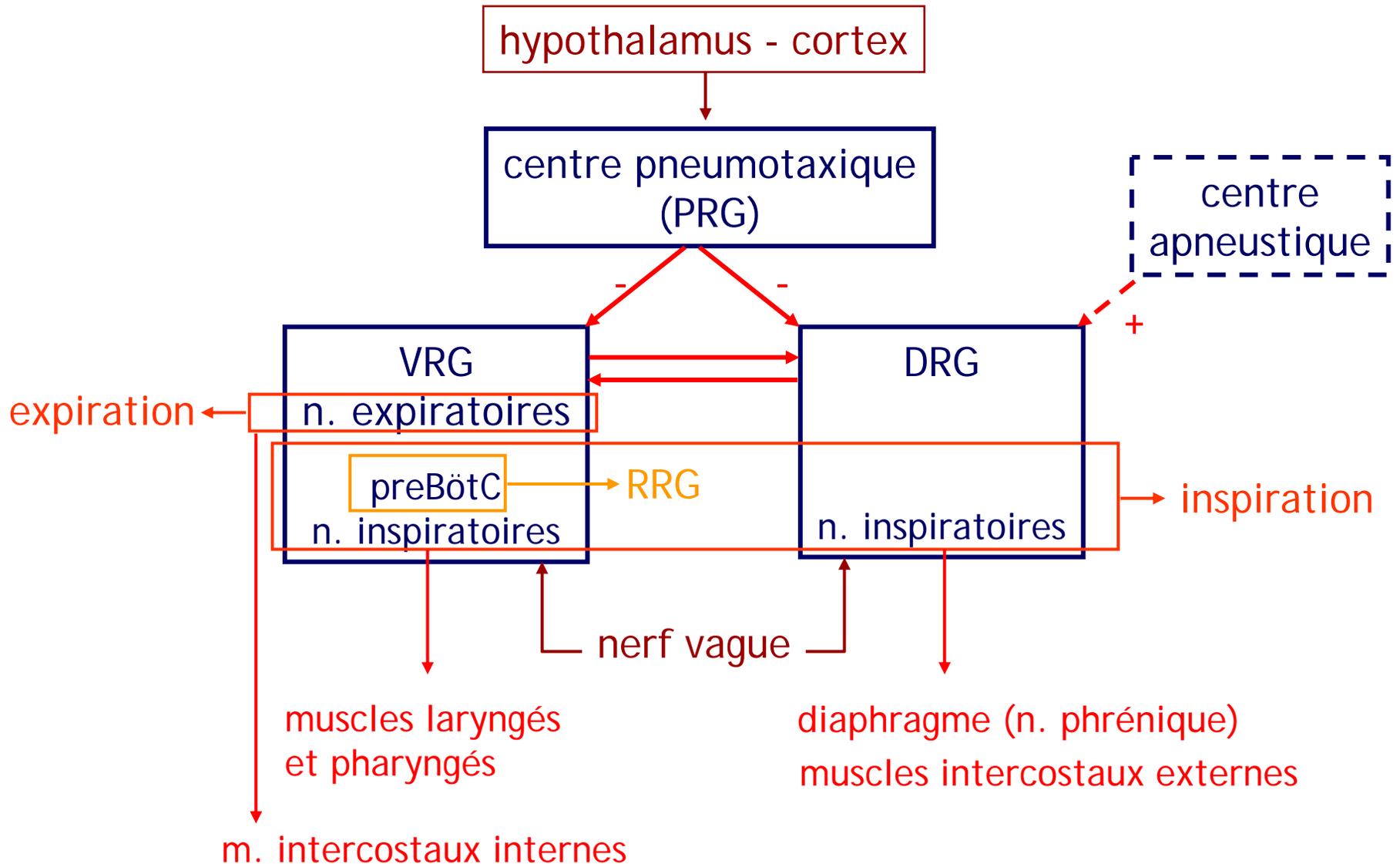
intégration de la commande automatique bulbopontique et du contrôle suprapontique

intégrateur:
centre bulbopontique



régulation de la ventilation relations entre centres de contrôle

centres de contrôle : relations fonctionnelles



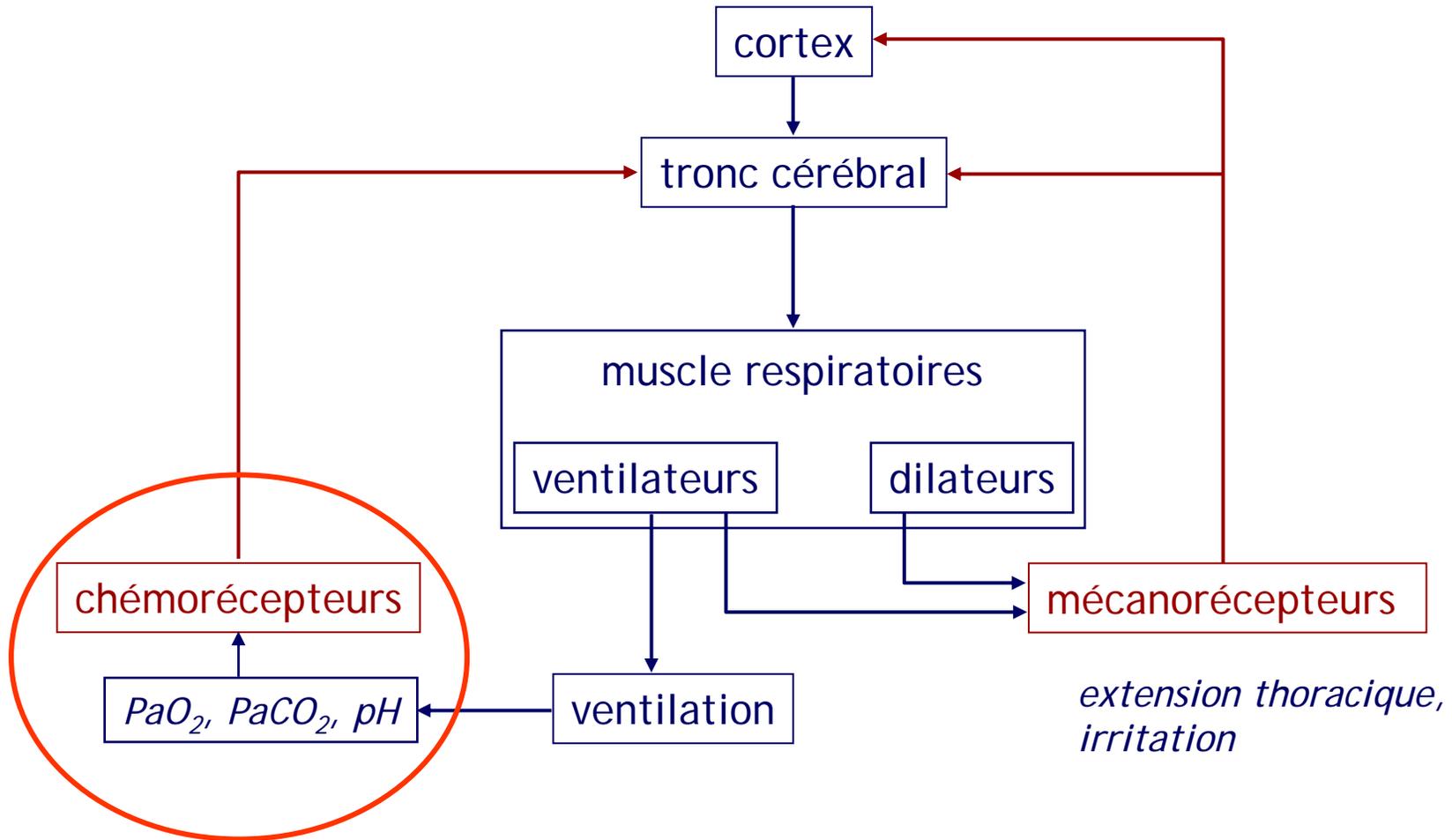


tableau général

variables régulées	capteurs	effecteurs
PCO ₂ pH	chémorécepteurs centraux	ventilation
PO ₂ [O ₂] PCO ₂ pH	chémorécepteurs périphériques	ventilation débit sanguin résistances vasculaires
PO ₂	capteurs rénaux	érythropoïèse

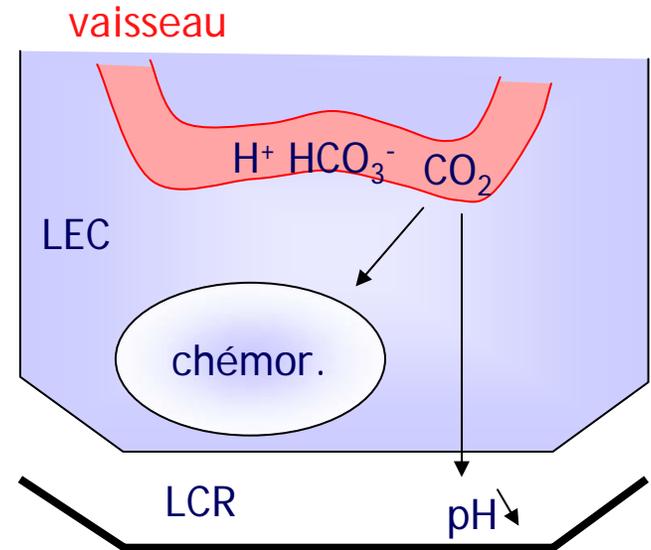
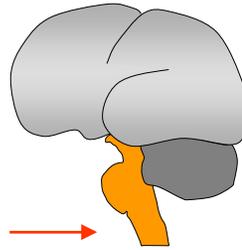
chémorécepteurs centraux

localisation

face ventrale du bulbe

effets

modulation de la ventilation



sensibilité et nature des capteurs

pH, pCO_2

CO_2 : passage dans le LCR → effet sur le pH du LCR → effet sur le pH du LEC

diminution pH ; augmentation PCO_2 → hyperventilation

augmentation pH ; diminution PCO_2 → hypoventilation

chémorécepteurs centraux

sensibilité et nature des capteurs

◆ nature moléculaire du capteur

anhydrase carbonique (AC) nécessaire

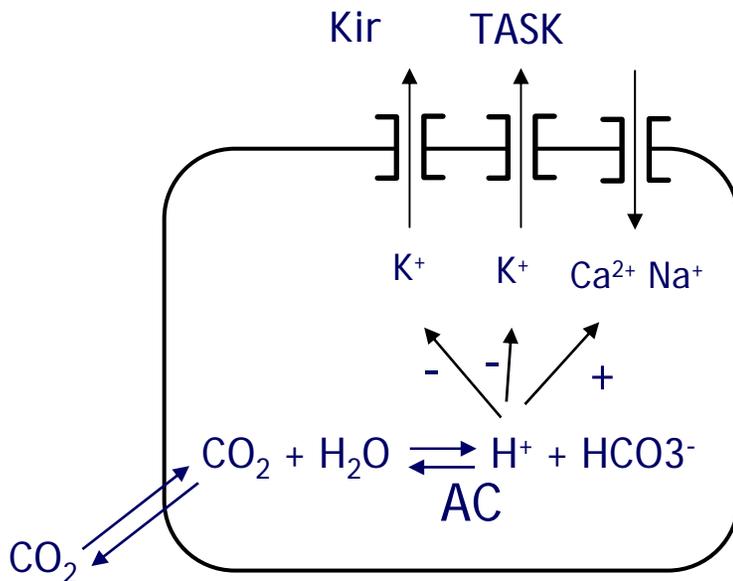
capteurs moléculaires : canaux ioniques sensibles au pH :

canaux Kir (canaux K⁺ rectifiants entrants)

canaux TASK (canaux K⁺ faiblement rectifiants)

(canaux K⁺ inhibés par H⁺)

autres récepteurs : P2X₂, 5-HT_{2A}...



↓pH → ↓ canaux → dépolarisation

sensibilité d'un neurone isolé :

$\Delta\text{PCO}_2 = 1 \text{ mmHg} \rightarrow \Delta V : 1,5 \text{ mV}$

chémorécepteurs centraux

sensibilité et nature des capteurs

- ◆ nature moléculaire du capteur

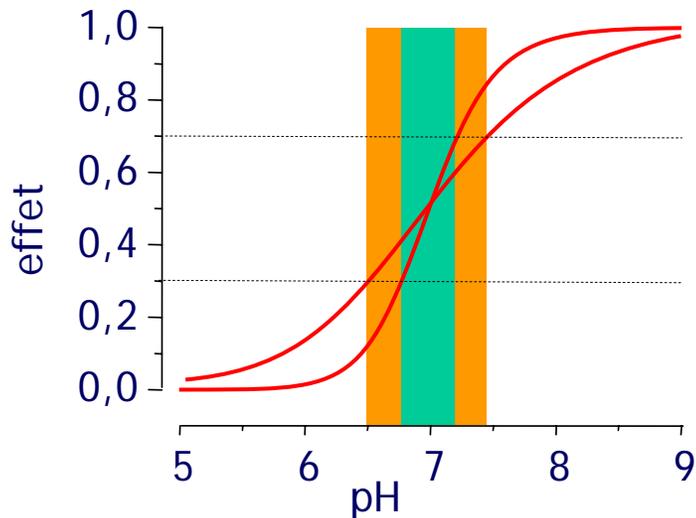
chémorécepteurs :

grande sensibilité ($\Delta 2-3 \text{ mmHg} \rightarrow \Delta 20-30 \%$)

large spectre (grande bande passante) : 20-90 mm Hg

sensibilité d'un neurone isolé :

$\Delta \text{PCO}_2 = 1 \text{ mmHg} \rightarrow \Delta V : 1,5 \text{ mV}$



→ un seul capteur ne peut pas expliquer la sensibilité et la bande passante de la chémosensibilité à la PCO₂

sensibilité et bande passante sont opposées

chémorécepteurs centraux

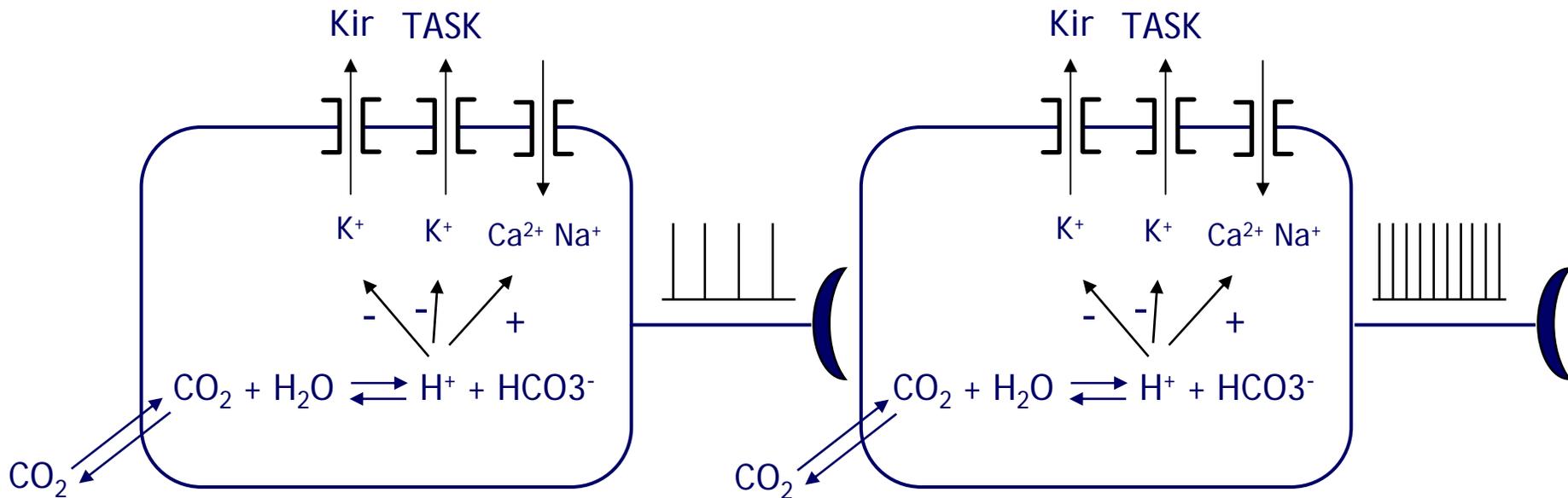
sensibilité et nature des capteurs

- ◆ nature moléculaire du capteur

hypothèse du réseau en parallèle et en série

les canaux ont des bandes passantes différentes:
canaux en parallèle → bande passante globale large

la sensibilité des neurones est augmentée en réseau:
neurones en série → sensibilité globale grande



+ sensibilité directe à la PCO₂ ? (connexine 26)

chémorécepteurs périphériques

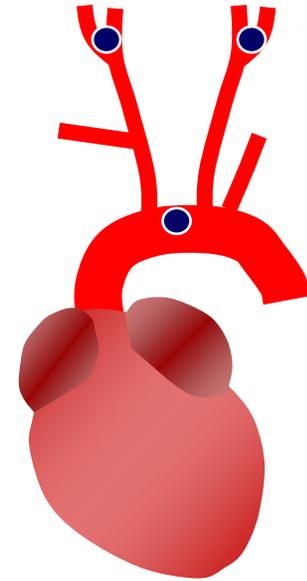
localisation

corpuscules carotidiens (bifurcation artères carotides)

sensibles à PaO_2 , $[\text{O}_2]$, (PaCO_2)

corpuscules aortiques (crosse aortique)

sensibles à PaO_2 , $[\text{O}_2]$, (PaCO_2)



chémorécepteurs périphériques :

sensibilité à la PaCO_2 : moins grande que celle des récepteurs centraux

chémorécepteurs périphériques

corpuscules carotidiens

◆ structure

cellules de type I : cellules neuronales

cellules de type II : cellules de type glial

◆ sensibilité et nature moléculaire du capteur

PaO₂ (PaCO₂)

capteur de la PO₂ : 2 hypothèses

hypothèse 1) capteur = canaux ioniques (K⁺) :

↓PO₂ → dépolarisation → ↑[Ca²⁺]_i → libération de neurotransmetteurs

hypothèse 2) capteur = hème-protéine (cytosolique ou mitochondriale)

concept de « chémosome » : hypothèse 1 + 2

◆ effets

↓PO₂ → libération de neurotransmetteurs (ACh, ATP, substance P...)

activation afférente du nerf glossopharyngien → centre bulbopontique

augmentation de la ventilation

chémorécepteurs périphériques

corpuscules aortiques

- ◆ sensibilité et nature moléculaire du capteur
[O₂] (PaO₂) (PaCO₂)

nature moléculaire du capteur: incertaine
similaire aux corpuscules carotidiens ?

- ◆ effets

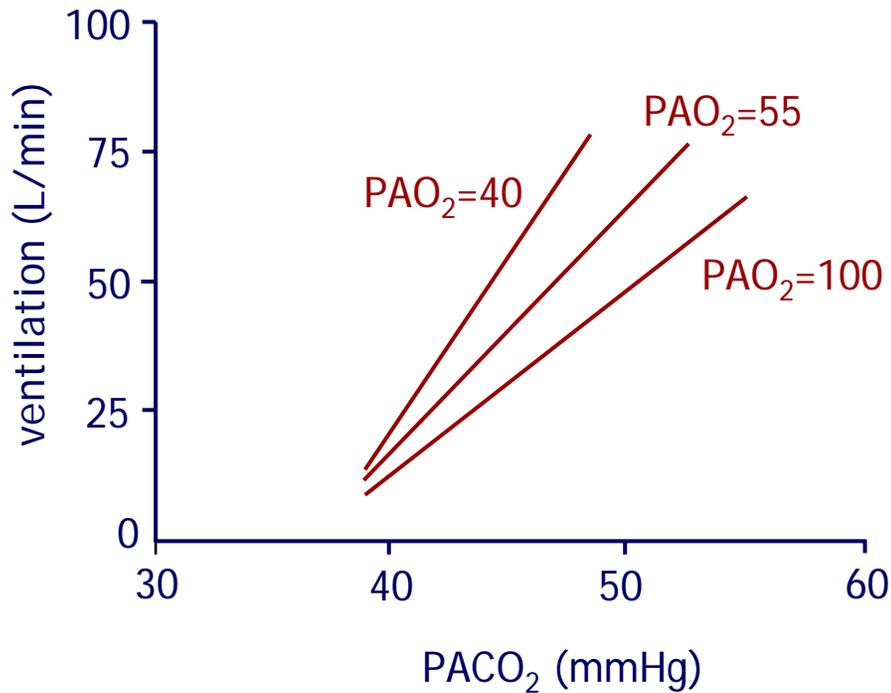
↓[O₂] (même si (PaO₂) normale) → libération de neurotransmetteurs

activation afférente du nerf vague → centre bulbo-pontique
augmentation de la ventilation

En conditions normales, rôle mineur des corpuscules aortiques par rapport aux corpuscules carotidiens

réponse intégrée au CO_2 et à l' O_2

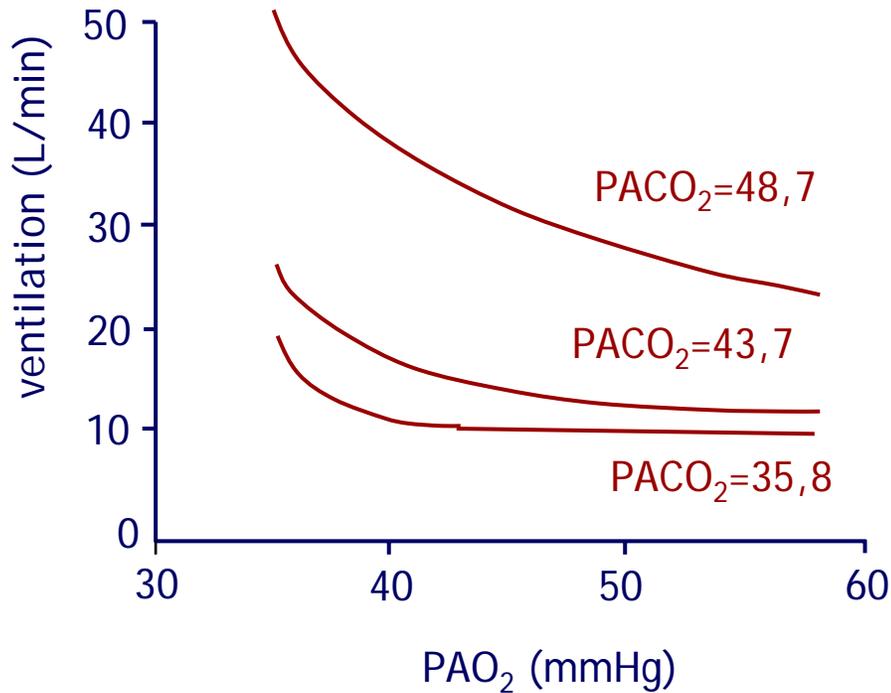
effet de la PAO_2 sur la réponse ventilatoire à la PACO_2



- ◆ la réponse ventilatoire à la PCO_2 est linéaire
- ◆ la réponse est d'autant plus forte que la PAO_2 est faible

réponse intégrée au CO_2 et à l' O_2

effet de la PACO_2 sur la réponse ventilatoire à la PAO_2



◆ la réponse ventilatoire à la PCO_2 n'est pas linéaire

◆ la réponse est d'autant plus forte que la PACO_2 est élevée

réponse intégrée au CO_2 et à l' O_2

système sensible essentiellement aux variations de PaCO_2

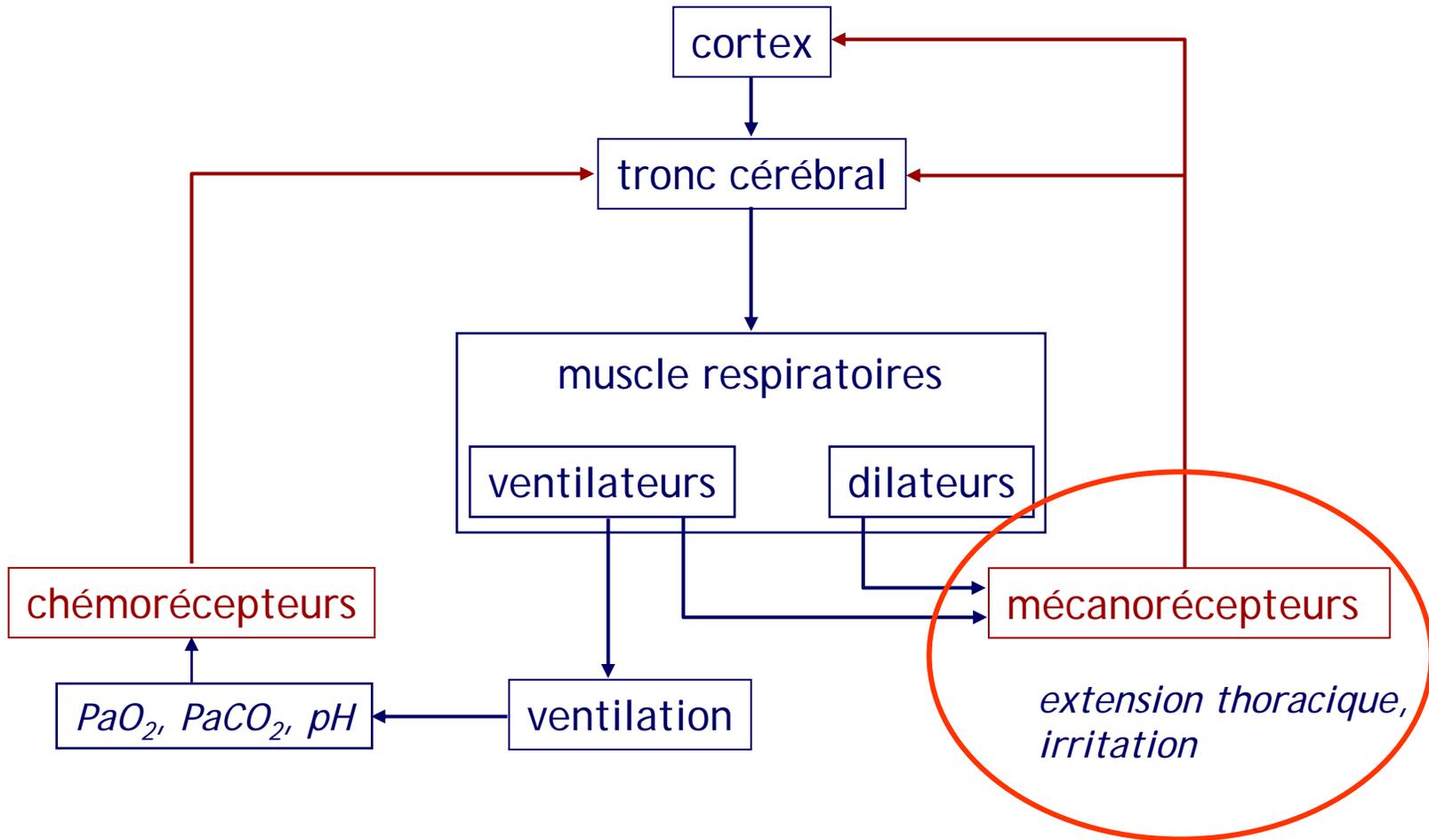
$\uparrow \text{PaCO}_2 \rightarrow$ hyperventilation $\downarrow \text{PaCO}_2 \rightarrow$ hypoventilation

\rightarrow maintien de PaCO_2 dans une fourchette de 3 mm Hg

sensibilité au pH : liée à la réponse au CO_2

conditions « normales » : variations inversement corrélées de PaCO_2 et PaO_2

interdépendance de la régulation de la respiration et de la régulation du pH



- ◆ récepteurs des voies aériennes
sensibilité : distension bronchique ; irritation bronchique
- ◆ récepteurs alvéolaires
sensibilité : dilatation des capillaires ; pression intersticielle
- ◆ récepteurs proprioceptifs de la paroi thoracique
sensibilité : variation de la paroi thoracique (muscle, tendon, articulation)

◆ localisation

muscle lisse bronchique :

tensorécepteurs à activation lente

tensorécepteurs à adaptation rapide

◆ sensibilité

étirement des voies aériennes et distension pulmonaire

↑ tensorécepteurs à activation lente

↓ tensorécepteurs à adaptation rapide

◆ afférences et effets

afférence : nerf vague → tronc cérébral

effets:

lents : allongement du temps inspiratoire (réflexe de Hering-Breuer)

rapides : inhibition de l'expiration

- ◆ localisation

épithélium bronchique

- ◆ sensibilité

irritation

- ◆ afférences et effets

afférence : nerf vague → tronc cérébral

hyperpnée, bronchoconstriction, toux

récepteurs alvéolaires

récepteurs alvéolaires juxtacapillaires (récepteurs J)

- ◆ *localisation*

paroi alvéolaire, près des capillaires

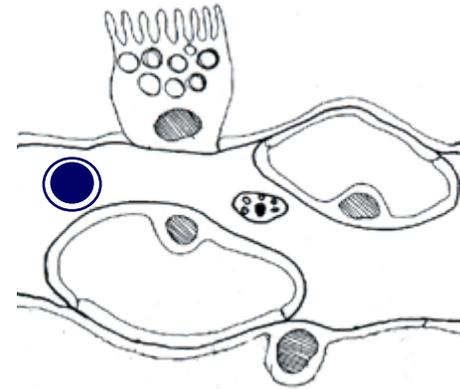
- ◆ *sensibilité*

dilatation des capillaires ;
augmentation de la pression intersticielle

- ◆ *afférences et effets*

afférence : nerf vague (fibres C amyéliniques) → tronc cérébral

ventilation rapide et superficielle
apnée lors de stimulation importante



récepteurs de la paroi thoracique

récepteurs proprioceptifs de la paroi thoracique

◆ *localisation*

paroi thoracique

articulations

tendons

fuseaux neuromusculaires

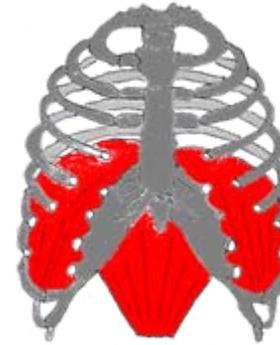
◆ *sensibilité*

activité musculaire respiratoire

◆ *afférences et effets*

afférence : nerf phrénique → tronc cérébral

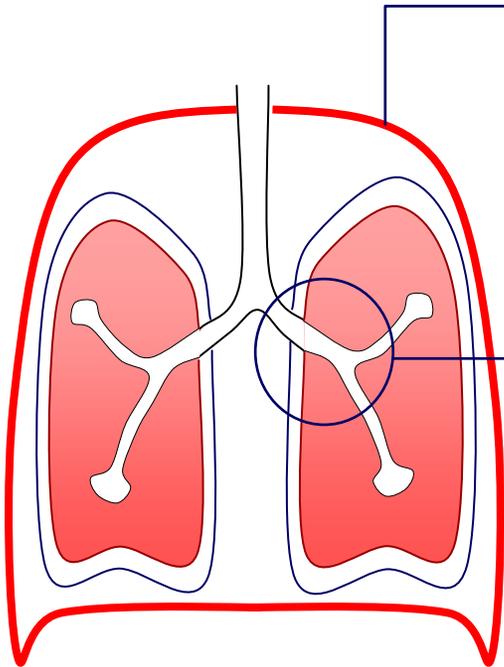
modulation de la ventilation



◆ équivalent au contrôle proprioceptif du fonctionnement des membres

◆ modulent la combinaison entre fréquence respiratoire et volume courant

régulation du rapport ventilation / perfusion



ventilation

variation de volume de la cavité thoracique

amplitude
fréquence

réactivité bronchique

variation de diamètre des voies aériennes

résistance

interface avec d'autres systèmes

pH
déglutition
phonation
locomotion

rapport ventilation-perfusion

général
local
réactivité vasculaire

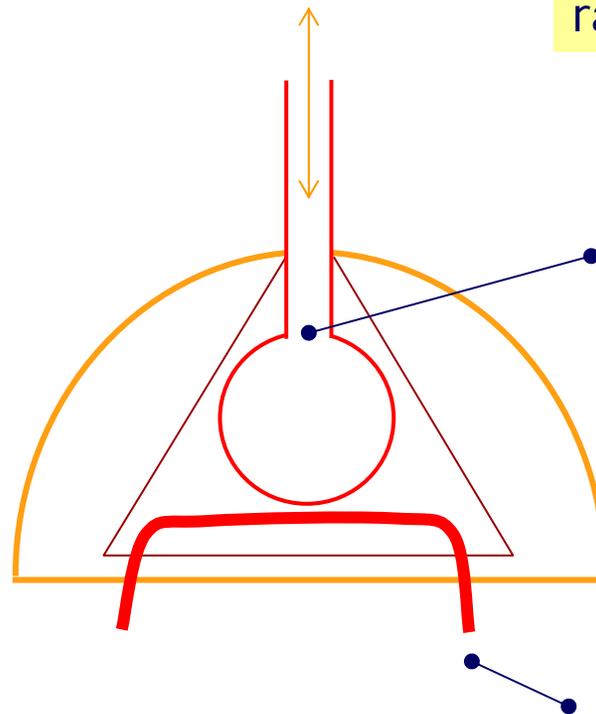
modification du rapport ventilation/perfusion

→ modification PO_2 et PCO_2

→ mise en jeu des chémorécepteurs

débit ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$)

rapport ventilation / perfusion



ventilation
alvéolaire
5250

≈ 1

débit sanguin
pulmonaire
5000

\dot{V}_A / \dot{Q}

fréquence ventilatoire : 12-15 / min

alvéole unique

facteurs intervenants dans la composition en gaz :

- du capillaire alvéolaire
- de l'alvéole

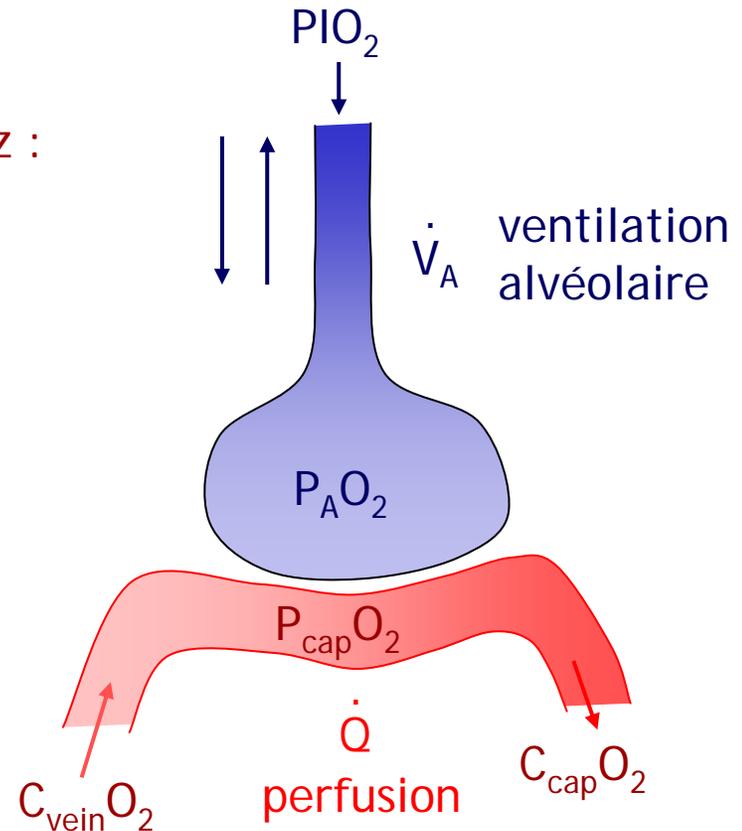
débit alvéolaire (ventilation)

débit sanguin (perfusion)

P_{IO_2}

concentration veineuse en O_2

$$P_{AO_2} = P_{capO_2}$$



pour P_{IO_2} et $C_{vein}O_2$ donnés :

la composition du gaz alvéolaire et du sang capillaire dépend du rapport ventilation/perfusion

$$\dot{V}_A / \dot{Q}$$

alvéole unique

\dot{V}_A / \dot{Q} normal ≈ 1

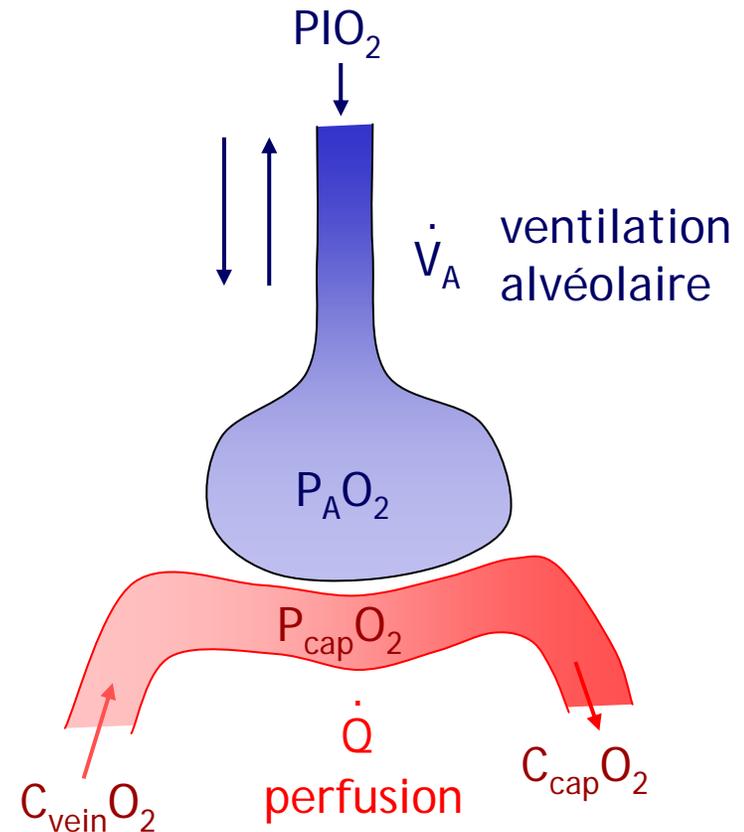
\dot{V}_A / \dot{Q} faible : sang hypoxique

\dot{V}_A / \dot{Q} élevé : sang hyperoxique

équations de gaz alvéolaire

$$P_A \text{CO}_2 = (\dot{V}\text{CO}_2 / \dot{V}_A) K$$

$$P_{A\text{O}_2} = (P_{\text{IO}_2} - (P_{\text{ACO}_2} / R) + F$$



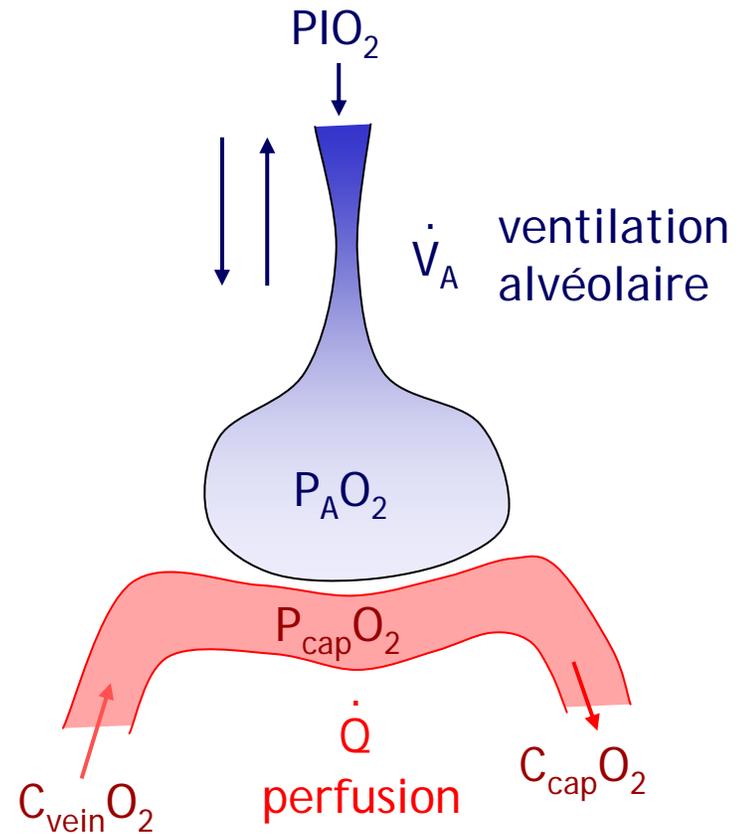
hyperventilation \rightarrow diminution de $P_A \text{CO}_2$ et augmentation de $P_A \text{O}_2$

alvéole unique

effet espace mort : défaut de ventilation

\dot{V}_A / \dot{Q} faible

perfusion trop élevée → sang mal oxygéné

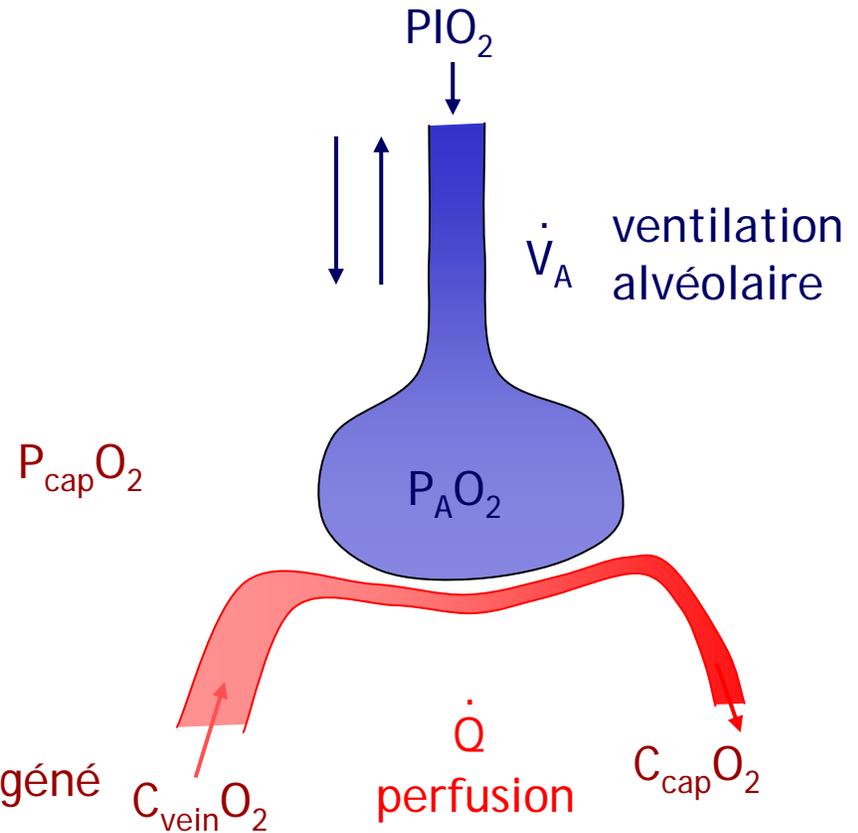


alvéole unique

effet shunt : défaut de perfusion

\dot{V}_A / \dot{Q} élevé

ventilation trop élevée → sang trop oxygéné



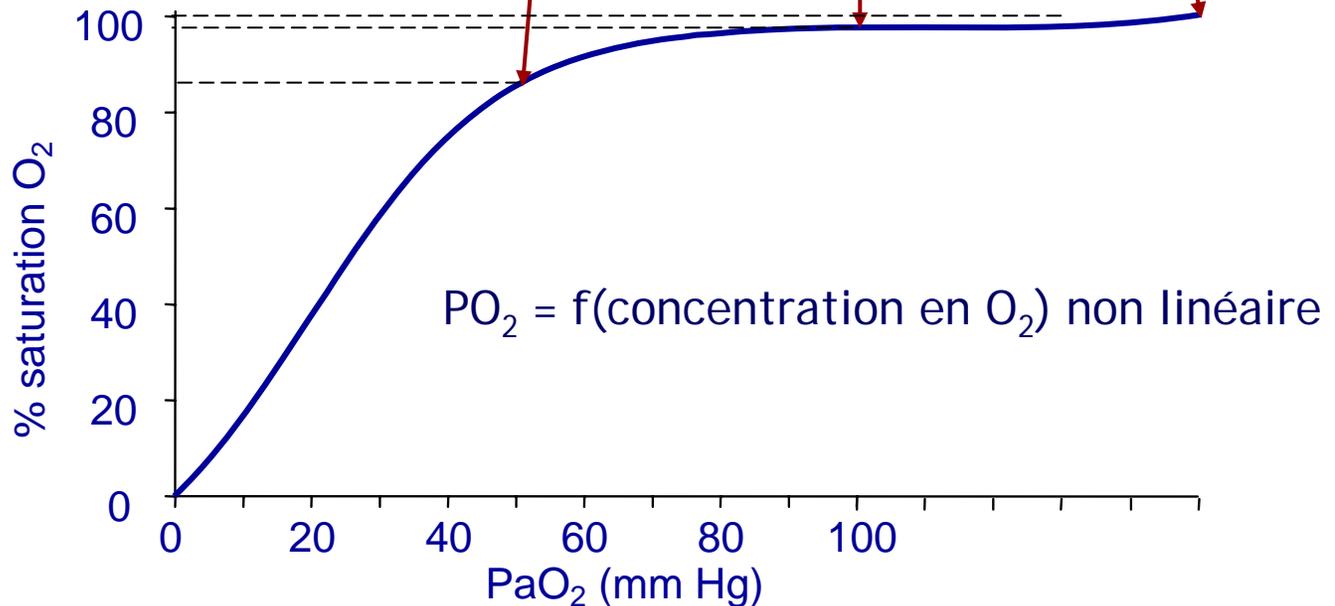
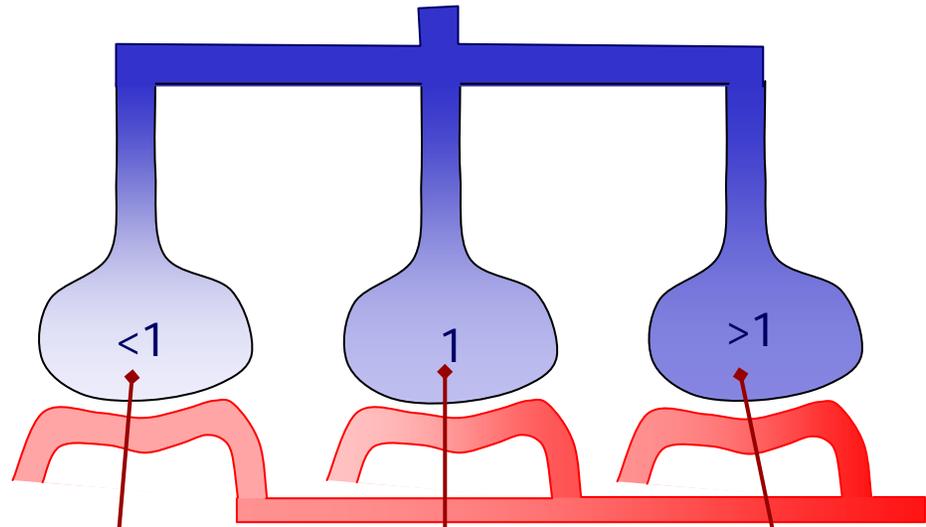
rapport ventilation / perfusion

ajustement local

mélange des sangs capillaires

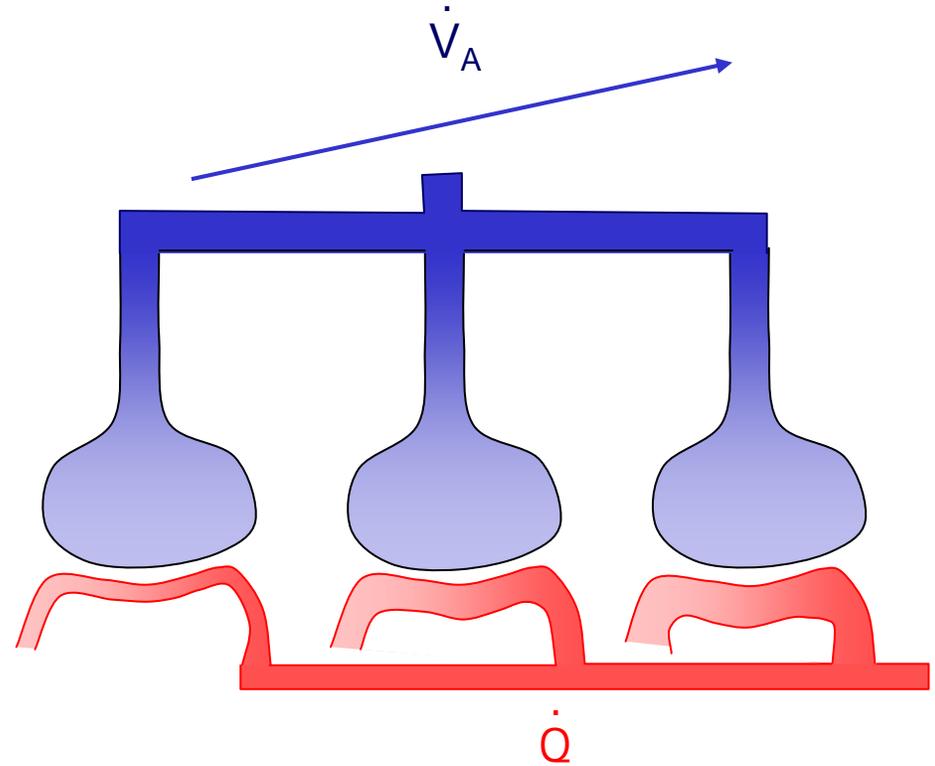
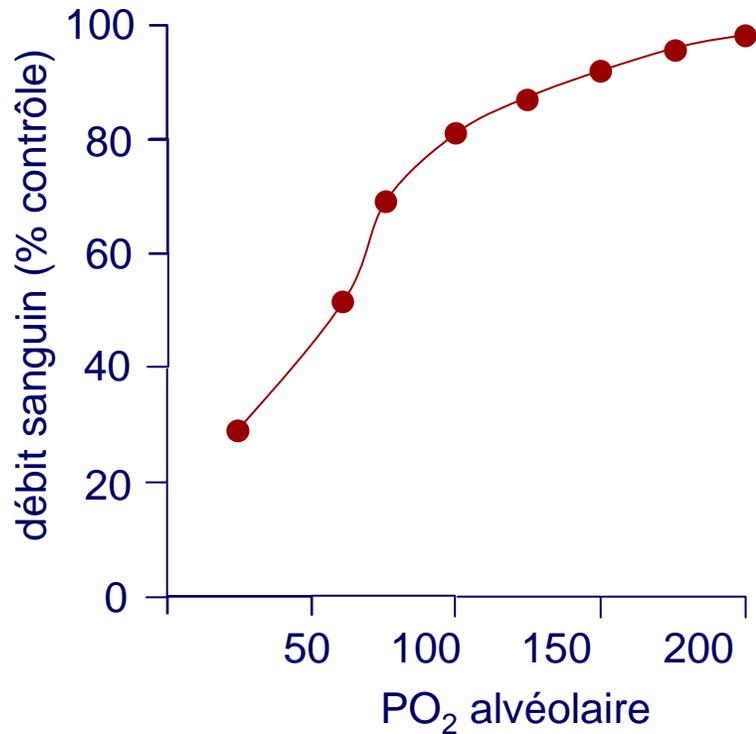
hétérogénéité régionale de \dot{V}_A / \dot{Q}

pas de compensation des territoires hypoventilés par les territoires hyperventilés



la vasoconstriction hypoxique

réponse vasoconstrictrice à une hypoxie alvéolaire

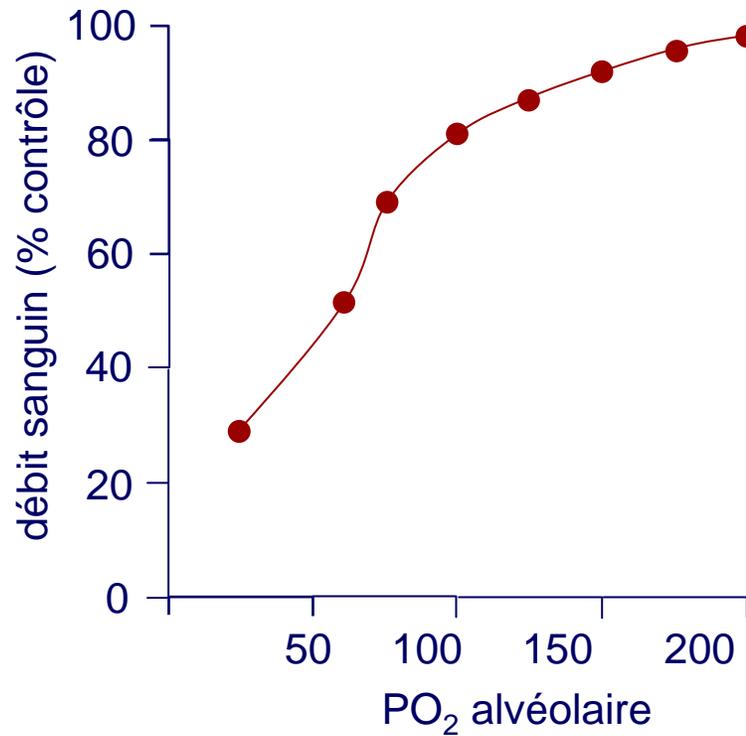


↑ résistances vasculaires → ↓ débit sanguin

conséquences : maintien local du \dot{V}_A / Q

la vasoconstriction hypoxique

réponse vasoconstrictrice à une hypoxie alvéolaire



◆ capteurs

corps neuroépithéliaux (?)
*présents dans les voies aériennes
sensibles à l'hypoxie
libération de sérotonine*

muscle lisse vasculaire (?)

◆ effecteur

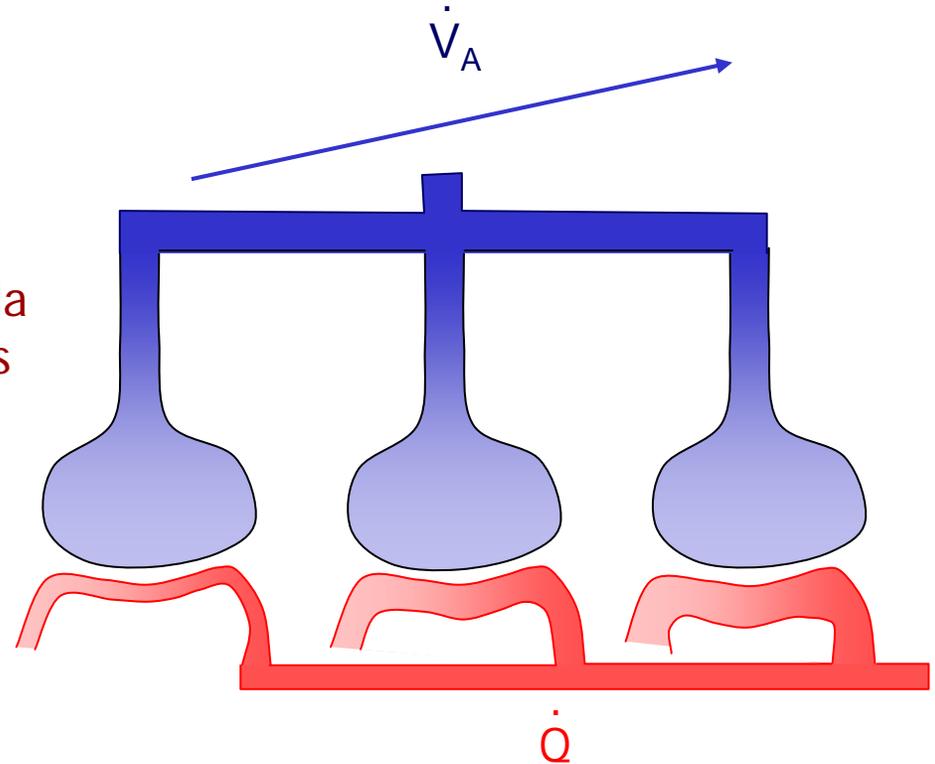
muscle lisse vasculaire

la vasoconstriction hypoxique

conséquences

*adulte : ajustement local du \dot{V}_A / \dot{Q}
hypoxie locale : redistribution de la perfusion vers les secteurs ventilés (circuit en parallèle)*

*NB : hypoxie généralisée :
hypertension (circuit en série)*



foetus et nouveau-né : modulation de la perfusion pulmonaire

shunt droit-gauche : circulations en série / en parallèle

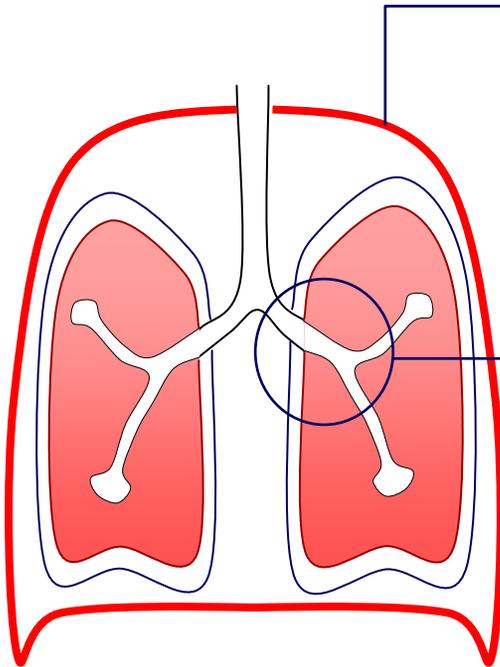
avant la naissance : vasoconstriction hypoxique : shunt important

naissance :

ventilation → vasodilatation : augmentation du débit sanguin pulmonaire

régulation de la respiration

interférences



ventilation

variation de volume de la cavité thoracique

amplitude
fréquence

réactivité bronchique

variation de diamètre des voies aériennes

résistance

interface avec d'autres systèmes

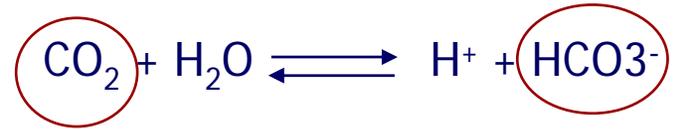
pH
déglutition
phonation
locomotion

rapport ventilation-perfusion

général
local
réactivité vasculaire

interférence dans la régulation de la respiration

régulation du pH



élimination pulmonaire élimination rénale

interférence fonction pulmonaire / fonction rénale

interférence régulation ventilation / régulation pH

phonation

phonation : voies aériennes supérieures (larynx) / expiration

vocalisation : diminution de la sensibilité à l'hypercapnie

déglutition

pharynx : carrefour voies aériennes / voies digestives

fonctionnement coordonné larynx et pharynx lors de la déglutition et de la ventilation

pb : « fausse route »

locomotion

synchronisation mouvements ventilation / locomotion

diminution du coût énergétique de la ventilation