Exercice 1

rédiger un plan détaillé et hiérarchisé pour les thèmes suivants :

1. cerveau et ventilation
2. la genèse du rythme respiratoire
3. la commande de la ventilation
4. tronc cérébral et respiration
5. respiration et chémosensibilité
6. la PCO_2 et le poumon
7. les afférences nerveuses mises en jeu dans la ventilation
8. les efférences nerveuses mises en jeu dans la ventilation
9. contrôle nerveux de la réactivité bronchique
10. la mécanosensibilité dans la respiration
11. l'effecteur de la réactivité bronchique
12. calcium et réactivité bronchique

réponse :
Il n'y a pas de plan type pour les questions posées, plusieurs plans pouvant être proposés pour chacune d'entre elle. Il n'est donc pas donné de réponses écrites à cette question (pour la méthodologie, voir les discussions lors des séances orales).

Exercice 2

Indiquez les valeurs normales des pressions partielles en O_2 et en CO_2 dans l'air extérieur, dans l'air inspiré, dans l'air alvéolaire, dans le sang artériel, dans le sang veineux ?

réponse :

pression partielle (mmHg)	**PO_2**	**PCO_2**
air extérieur	160. (1)	négligeable (2)
air inspiré	150. (3)	négligeable
air alvéolaire	100.	40.
sang artériel	100. (4)	40. (4)
sang veineux	40.	45.

(1) 760 mmHg x 0,21 (si on néglige la pression partielle en vapeur d'eau)
(2) < 1 mmHg (760 mmHg x 0,001)
(3) (760 – 47) x 0,21 (47 = pression saturante en vapeur d'eau à 37 °C)
(4) en gros, en équilibre avec les pressions partielles alvéolaires

Exercice 3

a) quels sont les muscles respiratoires et comment interviennent-ils dans la ventilation ?

réponse : Les muscles respiratoires sont les suivants :
muscles inspiratoires : diaphragme, muscles intercostaux externes, muscles scalènes, muscles sternocléidomastoïdiens.
muscles expiratoires : muscles intercostaux internes, muscles abdominaux.

L'inspiration est active. La contraction du diaphragme, en abaissant la coupole diaphragmatique, augmente le volume de la partie inférieure de la cavité thoracique. La contraction des autres muscles maintient constant ou augmente le volume de la partie supérieure de la cavité thoracique. L'augmentation de volume de la cavité thoracique entraîne une diminution de la pression pleurale, ce qui entraîne une augmentation de volume du poumon qui crée une dépression alvéolaire, laquelle engendre un flux d'air dans le poumon.
L'expiration normale est passive ; elle est due au relâchement des muscles inspiratoires et au retour au volume thoracique de repos. L'expiration forcée, active, est

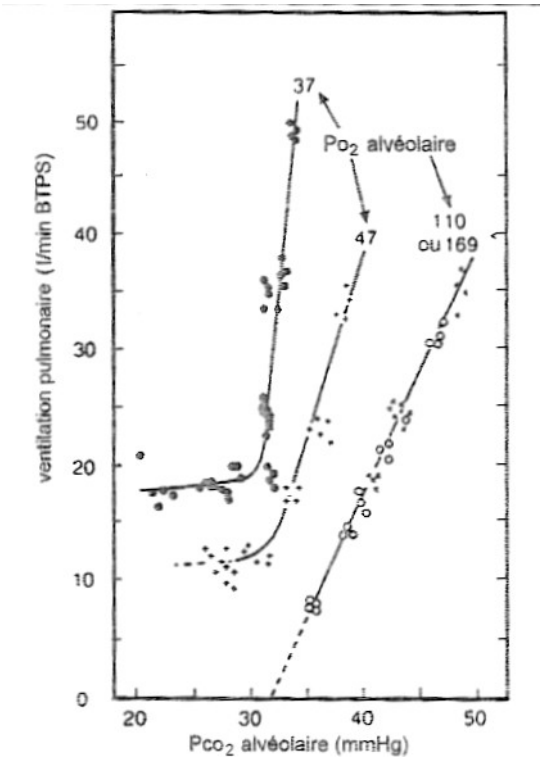
due à la contraction additionnelle des muscles abdominaux et des muscles intercostaux internes qui, en repoussant les viscères abdominaux vers la cavité thoracique et en resserrant les côtes, respectivement, diminuent le volume de la cavité thoracique.

b) quelle serait la conséquence d'une paralysie du nerf phrénique sur la ventilation ?

réponse : Le nerf phrénique innerve le diaphragme. Celui-ci étant le principal muscle inspiratoire, la paralysie du nerf phrénique entraîne celle du diaphragme et donc diminue très fortement l'inspiration et donc la ventilation.

Exercice 4

On étudie les effets de la modification la valeur de la $PACO_2$ pour une PAO_2 donnée sur le ventilation pulmonaire, et on obtient les résultats suivants :



Interprétez les résultats obtenus.

réponse : L'augmentation de la PCO_2 entraîne, de manière linéaire à partir d'un seuil situé à 30 mmHg, une augmentation de la ventilation – dont la conséquence physiologique est une élimination accrue de CO_2 et donc une diminution de la PCO_2. La valeur normale de PCO_2 (40 mmHg pour une PO_2 égale de 100 mmHg) se trouve sur cette droite. Cette sensibilité participe donc à une régulation en boucle, en plus ou en moins, du système respiratoire).

Le système est très sensible à la PCO_2, puisque la pente de la droite est importante (une augmentation de 2 mmHg de PCO_2 entraîne une augmentation de ventilation de plus de 10 %). D'autre part, la pente de la droite est d'autant plus forte que la PO_2 est faible, ce qui montre que les chémosensibilités à la PO_2 et la PCO_2 sont interconnectées.

Exercice 5

b) Une augmentation de la $PACO_2$ se traduit-elle par :
- une augmentation de la PaO_2 ?
- une diminution de la PaO_2 ?
- une absence d'effet sur PaO_2 ?

Pourquoi ?

réponse : Une augmentation de la PCO_2 se traduit par une diminution de la PO_2. En effet, l'augmentation de la PCO_2 est due à une augmentation du métabolisme (augmentation de la production de CO_2) et/ou à une diminution de la ventilation (diminution de l'élimination du CO_2). Or, l'augmentation du métabolisme entraîne une consommation d'O_2 et une diminution de la ventilation entraîne une diminution de l'apport d'O_2. Donc, dans tous les cas, l'augmentation de PCO_2 correspond à une diminution de PO_2.

(L'augmentation de la PCO_2, par la mise en jeu des chémorécepteurs, entraînera une augmentation de la ventilation qui se traduira par une diminution de la PCO_2 et une augmentation de la PO_2).

Exercice 6

On mesure l'activité électrique des neurones des chémorécepteurs centraux sur des tranches de tissus.

a) Ces tissus sont prélevés :

- au niveau du pont ?
- au niveau du bulbe rachidien ?
- au niveau des corpuscules aortiques ?

réponse : Les chémorécepteurs centraux, sensibles au pH et à la PCO_2, sont situés sur la face ventrale du bulbe rachidien. C'est donc sur des tissus prélevés au niveau du bulbe que l'on peut les étudier.

b) On fait varier expérimentalement la PO_2, la PCO_2, ou le pH. On note une augmentation de la fréquence des potentiels d'action lorsqu'on :

- diminue la PO_2 ?
- diminue la PCO_2 ?
- diminue le pH ?

réponse : Les chémorécepteurs centraux sont activés par une diminution du pH et une augmentation de la PCO_2. Une augmentation de la fréquence des potentiels d'action est donc déclenchée par une diminution du pH. (La diminution de la PCO_2 a l'effet inverse. La diminution de la PO_2 n'a pas d'effet.)

c) On mesure sur ces neurones en patch-clamp (cellules entière) les courants potassiques de type I_{Kir} et I_{TASK}. Quelle est la conséquence d'une augmentation de la PCO_2 sur l'amplitude de ces courants ? On effectue ensuite les expériences en présence d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique. Qu'observe-t-on ?

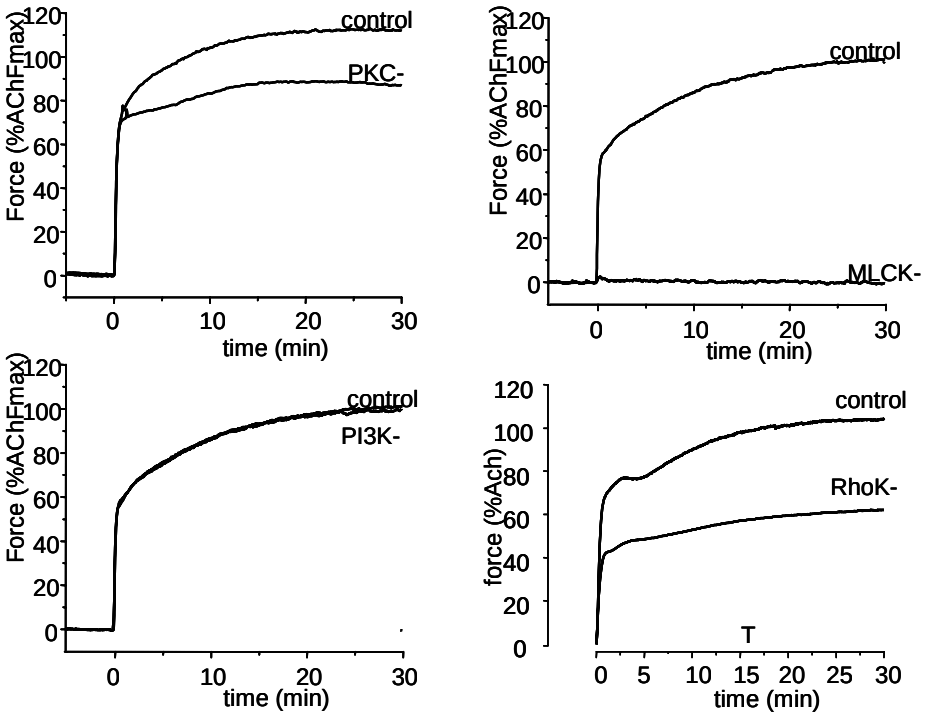
réponse : Dans la cellule, l'augmentation de CO_2 entraîne la formation d'ions HCO_3^- et H^+, réaction catalysée par l'anhydrase carbonique (AC) Au niveau moléculaire, l'augmentation des ions H^+ inhibe les canaux potassiques (ce génère une dépolarisation qui peut entraîner des potentiels d'action). L'augmentation de la PCO_2 entraînera une diminution de l'amplitude des courants potassiques mesurés en patch-clamp. L'inhibition de l'AC abolira cet effet.

d) une variation de 1 mmHg de la PCO_2 entraîne une variation du potentiel de membrane de 1,5 mV. La chémosensibilité d'un neurone isolé explique-t-elle la sensibilité à la pCO_2 observée in vivo ? Pourquoi ?

réponse : La sensibilité in vivo à la PCO_2 est très importante (cf. exercice 4), une augmentation de 1 à 2 mmHg entraînant une augmentation de ventilation d'au moins 10 à 20 %. Or, une dépolarisation de 1,5 à 3 mV ne peut pas entraîner une augmentation de décharge neuronale d'un telle amplitude. Donc, la sensibilité d'un neurone isolé est trop faible pour expliquer à elle-seule la sensibilité observée *in vivo*.

Exercice 7

On mesure la contraction d'anneaux de voies aériennes en réponse à la stimulation cholinergique (ACh), en présence d'inhibiteur de la MLCK, de la RhoK, de la PI3K et de la PKC.



a) Quels sont les rôles respectifs de ces kinases sur la réactivité des voies aériennes ?

réponse : La MLCK est indispensable à la contraction. À l'opposé, la PI3K (PI3 kinase) ne joue pas de rôle dans la contraction. La RhoK intervient partiellement dans la phase initiale rapide de la contraction, et son action se prolonge durant la phase lente. La PKC n'intervient pas dans la phase rapide de la contraction, mais dans la phase lente. Les effets de la RhoK et de la PKC ne sont pas additifs avec ceux de la MLCK.

b) Par quelles voies de signalisation intracellulaire peut-on expliquer les résultats obtenus ?

réponse : Dans le muscle lisse des voies aériennes, la stimulation cholinergique entraîne une augmentation de la concentration cytosolique en Ca^{2+}. Il est connu que la MLCK est activée par une élévation de Ca^{2+}, par l'iontermédiaire du complexe Ca^{2+}-calmoduline. La MLCK activée phosphoryle la MLC, ce qui permet la formation des ponts actomyosique. Selon ce schéma, L'inhibition de la MLCK inhibe la formation des ponts actomyosiques et donc la contraction, ce qu'on observe.

La MLCP est responsable de la déphosphorylation de la MLC, ce qui empêche la formation des ponts actomyosiques et donc limite la contraction. La RhoK et la PKC peuvent inhibiter la MLCP (en la phosphorylant). L'inhibition de la déphosphorylation de la MLC augmente alors la phosphorylation de la MLC par l'effet de la MLCK. Selon ce schéma, le blocage de la RhoK ou de la PCK, qui maintient l'activité de la MLCP, limite l'effet de l'activité de la MLCK, ce qui explique la diminution de contraction lorsque ces deux kinases sont bloquées. Cela explique aussi l'effet non additif : s'il n'y a pas de phosphorylation de la MLC (cas où la MLCK est bloquée), que la MLCP soit active ou non n'a aucun effet. Enfin, l'effet différent dans le temps de l'inhibition de la RhoK et de la PKC suppose une activation rapide de la RhoK et lente de la PKC.

c) quel pourra être l'effet de l'inhibition de la MLCP sur la tension de repos ? sur la contraction induite par l'ACh ?

réponse : L'inhibition de la MLCP peut entraîner une augmentation de la tension de repos, s'il y a una activité basale de la MLCP, et une augmentation de la contraction induite par l'ACh (cf. b)

Exercice 8

a) où s'effectue la genèse du rythme respiratoire ?

réponse : Elle s'effectue au niveau du complexe pré Bötzinger (preBötC) (ou, pour certains auteurs, au niveau du groupe respiratoire parafacial (pFRG) situé à proximité), qui se trouve dans la partie ventrale du bulbe rachidien (partie crâniale du groupe respiratoire ventral (VRG)).

b) quels sont les canaux ioniques identifiés dans les neurones « pacemakers » qui peuvent expliquer la genèse du rythme respiratoire ?

réponse : Il s'agit des canaux sodiques persistants (à inactivation lente) I_{NaP} et des canaux potassiques de fuite I_{Kleak}. L'ouverture des canaux I_{NaP} explique la dépolarisation prolongée des neurones pacemakers et la décharge neuronale durant la phase insporatoire, et la repolarisation et l'arrêt de la décharge neuronale par leur inactivation lente associée au courants I_{Kleak} repolarisants.

Exercice 9

a) où se situe le centre pneumotaxique ?

Il se situe dans le tronc cérébral, au niveau du pont.

b) quel est son rôle dans la ventilation ?

réponse : Il contrôle le volume inspiratoire : l'activation du centre pneumotaxique inhibe la rampe inspiratoire du centre respiratoire bulbaire (rampe inspiratoire = augmentation progressive des potentiels d'actions inspirateur du centre respiratoire blublaire).

Exercice 10

Vers quels muscles sont dirigées les efférences nerveuses des groupes respiratoires ventral et dorsal ?

réponse : Les efferences nerveuses sont les muscles respiratoires au sens large (muscles ventilatoires et muscles dilateurs). Le groupe respiratoire ventral (VRG) contient des neurones inspiratoires et expiratoires ; Le groupe respiratoire dorsal (VRG) contient des neurones inspiratoires.

Les efférences du DRG sont dirigés vers les muscles ventilatoires inspiratoires, qui augmentent le volume de la cavité thoracique. Les efférences inspiratoires du VRG sont dirigées vers les muscles dilateurs (laryngées et pharyngés) qui maintiennent ouvertes les voies respiratoires supérieures lors de l'inspiration. Les efférences expiratoires du VRG sont dirigées vers les muscles intercostaux internes (expirateurs).

Exercice 11

Où se situent les chémorécepteurs périphériques ?

réponse : Ils se situent au niveau de la crosse aortiques (corspuscules aortiques) et des bifurcations des 2 artères carotides (corpsucules carotidiens).

Exercice 12

On soumet les corpuscules carotidiens à une hypoxie. Quelles sont les conséquences sur la ventilation ? Ces conséquences sont-elles modifiées par la section du nerf vague ?

réponse : Les corps carotidiens sont sensible à la PO_2. Si on les soumet à une hypoxie, leur activation entraîne, via le nerf glossopharyngien, une stimulation du centre respiratoire bulbopontique et ainsi une augmentation de la ventilation.
La voie afférente de cette stimulation est le nerf glossopoharyngien et non le nerf vague, les voies effetentes étant des nerfs moteurs (surtour le nerf phrénique). La section du nerf vaque ne devrait donc pas affecter l'effet observé (ce qui ne setrait pas le cas lors d'una activation des corpuscules aortiques, car leurs voie afférente est le nerf vague).

Exercice 13

La destruction des neurones du groupe respiratoire dorsal entraîne-t-elle la perte du rythme respiratoire ?
réponse : Bien qu'elle le modifie, la destruction des neurones du DRG n'entraîne pas la perte du rythme respiratoire, qui est généré au niveau du complexe pré-Bötzinger, situé dans le VRG.