



Déficience de la régulation ventilatoire et insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique

Pascale Martin

► To cite this version:

Pascale Martin. Déficience de la régulation ventilatoire et insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2003. hal-01733944

HAL Id: hal-01733944

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733944>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Pascale MARTIN

le 13 octobre 2003

DÉFICIENCE DE LA RÉGULATION VENTILATOIRE ET INSUFFISANCE RESPIRATOIRE AIGÜE HYPERCAPNIQUE

Examineurs de la thèse:

M. J.-M. POLU	Professeur		Président
M. P. HAOUZI	Professeur	}	Juge
M. J.-F. CHABOT	Professeur	}	Directeur de thèse
M. B. HANNHART	Docteur	}	Juge
M. P. ZUCK	Docteur	}	Juge

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 229034 8

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Pascale MARTIN

le 13 octobre 2003



DÉFICIENCE DE LA RÉGULATION VENTILATOIRE ET INSUFFISANCE RESPIRATOIRE AIGÜE HYPERCAPNIQUE

Examineurs de la thèse:

M. J.-M. POLU	Professeur		Président
M. P. HAOUZI	Professeur	}	Juge
M. J.-F. CHABOT	Professeur	}	Directeur de thèse
M. B. HANNHART	Docteur	}	Juge
M. P. ZUCK	Docteur	}	Juge

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON

Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT

Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET

Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES

Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER

Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY

Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

Philippe CANTON – Henri HEPNER – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU

Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT – Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT - Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTÉ – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie*)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie digestive*)

-

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique)*)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGÉ
Docteur Francis RAPHAEL

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT
Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Philippe CANTON – Professeur Henri HEPNER – Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Gilbert THIBAUT

=====

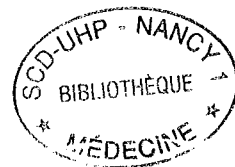
DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE,

Monsieur le Professeur Jean-Marie POLU
Professeur de Pneumologie



Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Vous nous avez chaleureusement accueillie dans votre service et initiée à la pneumologie.

Nous vous témoignons notre profonde admiration pour l'ensemble de votre carrière.

Qu'il nous soit permis d'exprimer, à travers ce travail, notre extrême gratitude, notre profond respect et notre sincère admiration.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE,

Monsieur le Professeur Philippe HAOUZI

Professeur de Physiologie

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger notre travail et nous vous en remercions vivement.

Vous nous avez chaleureusement accueillie dans votre service durant notre externat.

Nous vous sommes reconnaissant pour votre soutien précieux lors du début de notre internat de spécialité.

Nous vous remercions d'accepter de juger notre travail.

Nous vous témoignons ici notre admiration et notre profond respect.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE,

Monsieur le Professeur François CHABOT

Professeur de Pneumologie

Durant notre internat, nous avons eu la chance de pouvoir apprendre à vos côtés et nous sommes fiers que vous nous comptiez parmi vos élèves.

Vous nous avez formé à l'exercice de notre métier, dans la rigueur et le respect.
Vous étiez toujours à l'écoute et nous espérons continuer à collaborer avec vous.

Vous nous avez fait l'immense honneur de nous avoir confié ce travail.
Nous vous en remercions vivement et espérons en avoir été digne.

Qu'il nous soit permis d'exprimer, à travers ce travail, notre profond respect et notre sincère admiration.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE,

Monsieur le Docteur Bernard HANNHART

Chargé de Recherche, INSERM Unité 420, Faculté de Médecine de Nancy.

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger notre travail et nous vous en remercions.

Vous nous avez chaleureusement initiée à la recherche et fait partager vos connaissances.

Nous vous remercions vivement pour votre aide précieuse pour la réalisation de ce travail.

Nous espérons rester digne de votre confiance.

Nous vous témoignons ici notre admiration et notre profond respect.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE,

Monsieur le Docteur Pierre ZUCK

Docteur en Pneumologie

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger notre travail et nous vous en remercions vivement.

Vous nous avez chaleureusement accueillie dans votre service durant notre internat et accepté notre collaboration.

Nous vous témoignons ici notre admiration et notre profond respect.

Nous espérons rester digne de votre confiance.

A mes parents

Merci est un bien faible mot pour vous dire tout ce que je vous dois. Sans vous je ne serais pas ici aujourd'hui. Merci d'avoir été et d'être toujours là. Merci pour votre soutien permanent toujours aussi intense et sincère pendant ces longues études. Merci pour votre Amour. J'espère qu'aujourd'hui vous êtes fiers de moi autant que je suis fière de vous avoir comme parents. Ce jour vous est dédié et restera un symbole pour nous trois.

A ma grand-mère, à mon grand-père,
Trop vite disparus. Je ne vous oublie pas.

A mon oncle Jean.

A mon oncle Michel.

A Mademoiselle Robé.

A mes grands-parents,
Qui me font la joie d'assister à la soutenance. Merci pour leurs encouragements tout au long de mes études et pour leur amour.

A mes oncles et tantes, cousins et cousines, petits cousins et petites cousines
Merci de fonder une famille unie et chaleureuse.

A Nicolas D.

A N.,
Toujours.

A Olivier,
Merci infiniment. Pour ta présence, qui m'est précieuse, ainsi que pour ton amitié sincère. Et pour tout le reste.

A Ingrid,
J'ai presque envie de te dire "lâcheuse" mais bon tu es là aujourd'hui. Merci pour tout. Au fait, on se serait connu si j'avais choisi une autre spécialité?...

A Nelly et Olivier,
Mes "vrais" amis toujours là.

A Philippe,
Qui m'a soutenue lors de mes balbutiements dans la médecine. Merci pour ce que tu m'as apporté.

A Lydie,
Comme une sœur pour moi. Les distances ne nous éloigneront pas.

A Kamal, Soad, Mahdi et Noha,
Merci pour ton soutien, ton aide et ton amitié, cher collègue! Bravo pour ta superbe famille.

A Lionel, A Fabien, A Nicolas,
Vive Marseille et Saint-Etienne.

A Roland, Daniel, Christian, Béa,
Pour leur amitié "vosgienne" de longue date.

A Nathalie,
Ton amitié m'est précieuse. Merci d'avoir été là dans les moments difficiles.

A Armelle,
On se sert les coudes. Merci pour ton amitié.

A Cécile, Stéphane et le petit Jules,
Je suis fier de vous compter parmi mes amis.

A toutes les personnes avec lesquelles j'ai travaillé dans les services et mention spéciale aux équipes messines de pneumologie et de réanimation.
Un grand merci à l'équipe médicale du service de réanimation polyvalente de Metz pour leur précieux soutien.

A Pascale pour sa précieuse aide "technique", sa disponibilité et sa motivation.
A Marie-France et Véronique, merci pour votre aide.

A Nahed,
Pour ta joie de vivre. Reste telle que tu es.

A Sabéa,
Un clin d'œil

A Yann,
T'as intérêt à ce que je sois dans tes remerciements.

A Sandrine et Thierry,
Vous avez fait le bon choix en venant à Nancy.

A tout le personnel du service des Maladies Respiratoires et Réanimation Respiratoire (TD2, TD1 et TD3.)
A très vite, en fait...

A tous ceux qui ont toujours sincèrement crus en moi, je les remercie du fond du cœur.

A tous ceux que j'oublie...

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

PREMIERE PARTIE.....21

1 INSUFFISANCE RESPIRATOIRE.....22

1.1	DEFINITIONS ET RAPPELS	22
1.1.1	Généralités	22
1.1.2	L'insuffisance respiratoire chronique	22
1.1.3	L'insuffisance respiratoire aiguë.....	23
1.1.4	Epidémiologie de l'insuffisance respiratoire aiguë.....	23
1.2	ETIOLOGIES DE L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE AIGUE.....	23
	- Infection bronchique et autres causes infectieuses	24
	- Insuffisance cardiaque gauche	24
	- Pathologie thromboembolique	24
	- Pneumothorax	24
	- Facteurs médicamenteux	24
	- Troubles respiratoires du sommeil	25
	- Période post opératoire.....	25
1.3	DIAGNOSTIC ET EVALUATION DE LA GRAVITE	27
1.4	MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES (22, 25, 58, 64).....	30
1.5	TRAITEMENT.....	35
1.5.1	Traitement symptomatique.....	36
1.5.2	Traitement étiologique.....	37

2 CONTROLE DE LA VENTILATION38

2.1	RAPPELS ET DEFINITIONS	38
2.1.1	Généralités	38
2.1.2	Les acteurs du système de contrôle ventilatoire.....	39
2.2	LES CENTRES RESPIRATOIRES.....	41
2.2.1	Première conception	41
2.2.2	Nouvelles conceptions	43
2.3	LES AFFERENCES REFLEXES.....	44
2.3.1	Régulation chimique de la ventilation.....	44
2.3.2	Les afférences mécaniques.....	47
2.4	LES MECANISMES EFFECTEURS DU CONTRÔLE DE LA VENTILATION.....	50
2.5	DONNEES ACTUELLES: RÔLE DES FACTEURS GENETIQUES.....	50
2.6	PATHOLOGIES DU CONTROLE RESPIRATOIRE.....	51
2.7	LE CONTRÔLE DE LA RESPIRATION AU COURS DE L'IRA	53

3 METHODES D'EXPLORATION DU CONTROLE DE LA RESPIRATION.....54

3.1	PRINCIPE DES METHODES DE MESURE DE LA COMMANDE RESPIRATOIRE.....	54
3.1.1	Le spirogramme.....	55
3.1.2	Pression d'occlusion	56
3.1.3	Fonction régulatrice des centres respiratoires.....	57
	- Homéostasie chimique.....	57
	- Régulation mécanique de la ventilation.....	57
3.2	TECHNIQUES D'EXPLORATION.....	58
3.2.1	Analyse du comportement ventilatoire	58
3.2.2	Réponse ventilatoire au CO ₂	59
3.2.3	Réponse ventilatoire à l'hypoxie	59
3.2.4	Réponse à l'imposition de charges	60

3.3	<i>INTERETS ET LIMITES EN PRATIQUE CLINIQUE</i>	61
3.3.1	Spirogramme.....	61
3.3.2	Pression d'occlusion.....	61
3.3.3	Réactions à l'hypoxie et à l'hypercapnie.....	61
3.3.4	Imposition de charges.....	65
3.4	<i>INDICATIONS DES TECHNIQUES D'ETUDES DES CENTRES RESPIRATOIRES</i>	65
	DEUXIEME PARTIE	67
	1. INTRODUCTION	68
	2. MATERIELS ET METHODES	69
2.1	<i>CARACTERISTIQUES DES PATIENTS</i>	69
-	Type d'études.....	69
-	Critères d'inclusion.....	69
-	Critères d'exclusion.....	69
2.2	<i>METHODES</i>	70
2.2.1	Examens.....	70
-	Clinique.....	70
-	Gazométrie artérielle.....	70
-	Explorations fonctionnelles respiratoires.....	70
-	Examens paracliniques.....	71
-	Mesure de la régulation ventilatoire.....	71
2.2.2	Appareillage pour l'étude de la chémosensibilité.....	72
2.3	<i>ANALYSE STATISTIQUE</i>	76
	3. RESULTATS	77
3.1	<i>Description de l'échantillonnage</i>	77
3.2	<i>Analyse du contrôle de la ventilation</i>	80
3.2.1	Résultats essentiels	81
3.2.1.1	Relation entre chémosensibilité (SV_ECO_2) et gravité de la décompensation ($PaCO_2$).....	81
3.2.1.2	Relation entre chémosensibilité (SV_ECO_2) et mécanique ventilatoire (VEMS/CV).....	82
3.2.2	Autres paramètres analysés	83
3.2.2.1	Autres estimations de la chémosensibilité.....	83
3.2.2.2	Niveau de l'hypoxie et gravité de la décompensation	86
3.2.2.3	Autres estimations de la mécanique ventilatoire.....	87
	4. DISCUSSION	91
	5. CONCLUSION	102
	6. BIBLIOGRAPHIE	104
	ANNEXES	113
	RESUME DE LA THESE:	117

INTRODUCTION

L'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) est une pathologie qui se définit habituellement par une défaillance du système de la respiration aérobie.

L'insuffisance respiratoire aiguë peut également se définir comme une incapacité du poumon à fournir l'oxygène nécessaire au métabolisme aérobie des tissus et dans un deuxième temps, à évacuer le dioxyde de carbone, produit du métabolisme de ces tissus.

Au sens "cellulaire" du terme, l'insuffisance respiratoire peut être le résultat d'une réduction de la quantité d'oxygène qui arrive aux cellules, d'une incapacité relative de l'organisme à augmenter la quantité d'oxygène fournie face à des besoins majorés, ou d'une incapacité des cellules à exploiter l'oxygène fourni.

L'IRA peut être provoquée par des mécanismes variés aboutissant à l'hypoxie tissulaire, dont les principaux sont: une hypoventilation de l'ensemble des alvéoles par anomalies mécaniques de la pompe thoraco-pulmonaire, des shunts faisant rentrer le sang veineux directement dans le lit artériel sans entrer au contact des alvéoles ventilées, des troubles de la diffusion des gaz entre la phase gazeuse pulmonaire et la phase sanguine et une anomalie du rapport entre la ventilation et la perfusion pulmonaire. Tous ces mécanismes qui limitent l'apport en oxygène et diminuent le rejet du CO_2 ont une conséquence identique: créer une diminution du contenu en oxygène du sang circulant (à l'origine d'une hypoxémie caractérisée par une baisse de la PaO_2).

L'hypoxémie se définit par une valeur de PaO_2 inférieure à 60 mmHg (97). Lors de l'insuffisance respiratoire aiguë, l'hématose est altérée et il peut s'associer à l'hypoxémie, une hypercapnie définie par une valeur de PaCO_2 supérieure à 50 mmHg, elle-même concomitante d'une répercussion sur le pH sanguin avec la constitution d'une acidose respiratoire (pH inférieur à 7,35) (14, 30). L'hypercapnie est le résultat d'une diminution de la capacité de l'appareil respiratoire à évacuer le CO_2 par réduction de la ventilation alvéolaire liée à une diminution de la commande ventilatoire (dont l'exemple le plus classique est l'anesthésie générale), ou par anomalie des rapports ventilation-perfusion comme dans l'insuffisance respiratoire aiguë des insuffisances respiratoires chroniques obstructives.

L'IRA peut être soit la conséquence soit, de lésions pleuro-parenchymateuses pulmonaires étendues soit, d'une atteinte fonctionnelle avec des altérations sévères des

volumes pulmonaires mesurés en spirométrie, en l'absence d'atteinte franche du parenchyme pulmonaire. Dans certains cas, un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë peut se révéler sans qu'il n'y ait d'atteinte pleuro-parenchymateuse, ni d'altérations franches de la fonction ventilatoire.

Cependant, dans notre pratique quotidienne de réanimation respiratoire, nous avons constaté des tableaux d'insuffisance respiratoire aiguë de survenue brusque, sans anomalie intra thoracique importante avec une hypoxémie sévère et une hypercapnie élevée, reflets d'une hypoventilation alvéolaire marquée, nécessitant des thérapeutiques d'assistance ventilatoire avec, paradoxalement, à distance de l'épisode d'insuffisance respiratoire aiguë, peu de troubles des échanges respiratoires et de la mécanique ventilatoire.

Nous nous sommes donc intéressés à l'origine d'une telle défaillance respiratoire sans grande atteinte du système ventilatoire. Or, un des éléments rarement pris en compte, se situe à l'étage "supérieur" ou central, qualifié de régulateur de la ventilation. Nous faisons donc l'hypothèse que lors d'une perturbation, même minime, de la fonction respiratoire, un dysfonctionnement du système régulateur pourrait rendre inefficace les réactions de compensation habituelles. Une telle défaillance réactionnelle pourrait entraîner une cascade d'événements anormaux, de gravité croissante, pouvant aboutir à la décompensation globale.

L'objectif de notre travail est donc l'étude des troubles de la régulation du système de contrôle ventilatoire dans le cas particulier de l'insuffisance respiratoire aiguë grave avec hypoventilation alvéolaire et la recherche d'un rôle d'un éventuel dysfonctionnement des centres respiratoires régulateurs dans la survenue de cette pathologie.

Dans la première partie de notre travail, nous redéfinirons le cadre nosologique représenté par l'insuffisance respiratoire, ses étiologies et ses mécanismes, puis nous détaillerons les acteurs du contrôle de la respiration ainsi que les méthodes d'exploration du système de contrôle ventilatoire avec ses applications en pratique. Dans un second temps, nous étudierons les relations entre les divers tableaux d'IRA hypercapnique et la régulation de la ventilation chez ces patients à distance de l'épisode aigu, avec analyse parallèle de la mécanique ventilatoire.

PREMIERE PARTIE

1 INSUFFISANCE RESPIRATOIRE

1.1 DEFINITIONS ET RAPPELS

1.1.1 Généralités

Le rôle du système respiratoire est de fournir à l'organisme l'oxygène (O_2) dont il a besoin pour assurer le métabolisme aérobie de l'ensemble des organes, et d'évacuer le dioxyde de carbone (CO_2) généré par ce même métabolisme au niveau des tissus périphériques (14, 15, 64). L'insuffisance respiratoire réalise, chez le patient atteint, une impossibilité de maintenir une hématoxe normale sans mettre en jeu des mécanismes de compensation. L'insuffisance respiratoire est dite obstructive par limitation des débits dans les voies aériennes. Elle est caractérisée par une diminution du volume expiratoire maximal seconde (VEMS) de façon disproportionnée par rapport à la diminution de la capacité vitale (CV) (rapport de Tiffeneau ou rapport VEMS/CV < 70 %). Elle est dite restrictive si elle se caractérise par une diminution de plus de 20 % de la capacité vitale avec diminution proportionnelle du VEMS et rapport de Tiffeneau conservé (97, 99).

L'insuffisance respiratoire peut survenir brutalement, par "pathologie directe" ou constituer un tableau aigu aggravant une insuffisance respiratoire préexistante, chronique.

1.1.2 L'insuffisance respiratoire chronique

L'insuffisance respiratoire chronique (IRC) peut se définir comme l'ensemble des affections à l'origine d'une perturbation chronique des gaz du sang avec PaO_2 inférieure ou égale à 60 mmHg ou $PaCO_2$ supérieure ou égale à 50 mmHg (14, 15, 99). Une autre définition plus satisfaisante consiste à considérer l'insuffisance respiratoire chronique comme l'ensemble des affections thoraco-pulmonaires amputant les possibilités mécaniques du système ventilatoire ou altérant l'hématose (58).

L'insuffisance respiratoire chronique obstructive (IRCO) est une insuffisance respiratoire chronique présentant comme principale caractéristique, une limitation des débits expiratoires due à l'obstruction, c'est-à-dire, la diminution de calibre des voies aériennes. Il s'agit, le plus souvent, de l'aboutissement évolutif de pathologies telles que la broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO), la bronchite chronique et l'emphysème,

certaines formes d'asthme, des dilatations des bronches voire la mucoviscidose (94). L'IRCO atteint environ 20 % des sujets souffrant de broncho-pneumopathie chronique obstructive (94, 97).

L'insuffisance respiratoire chronique restrictive (IRCR) a pour *primum movens* l'amputation des volumes pulmonaires disponibles pour les échanges gazeux et rencontre des étiologies variées.

1.1.3. L'insuffisance respiratoire aiguë

L'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) a une définition variable en fonction de l'existence ou non d'une pathologie pulmonaire sous-jacente. La gravité de cette pathologie aiguë varie selon le terrain du patient, son âge et les maladies chroniques associées (30, 38). Le plus fréquemment, l'IRA constitue une aggravation d'une insuffisance respiratoire chronique obstructive.

Dans ce cas, la décompensation aiguë relève de mécanismes variés : une aggravation nette et brutale des conditions mécaniques du système respiratoire, des modifications hémodynamiques, une dysrégulation de l'hématose (hypoxémie et hypercapnie) et des changements du mode ventilatoire en terme de fréquence et de volume courant.

1.1.4. Epidémiologie de l'insuffisance respiratoire aiguë

L'insuffisance respiratoire aiguë des sujets insuffisants respiratoires chroniques représente le quatrième motif d'hospitalisation en réanimation en France (97, 99). En réanimation, la mortalité de l'insuffisance respiratoire aiguë des insuffisants respiratoires chroniques est de 15,5 % après un séjour dont la durée moyenne est de 12 jours, au cours duquel le recours à la ventilation, pour plus de 48 heures, est noté dans 43 % des cas (73, 81).

1.2 ETIOLOGIES DE L'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE AIGUE

Nous relaterons les étiologies concernant les insuffisances respiratoires aiguës aggravant une insuffisance respiratoire chronique obstructive sous-jacente qui restent les causes les plus fréquentes d'insuffisance respiratoire aiguë (26, 64).

- Infection bronchique et autres causes infectieuses.

C'est probablement le mécanisme le plus fréquent. L'apparition de pus dans l'arbre bronchique majore la réduction des débits expiratoires, déjà largement limité par la réduction du calibre bronchique due à l'inflammation, et altère les rapports ventilation-perfusion. Toute infection, même extra-respiratoire, peut faire décompenser une insuffisance respiratoire chronique obstructive.

- Insuffisance cardiaque gauche

Il faut la rechercher du fait de l'existence de co-morbidités cardiaques fréquemment associées chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique obstructive.

- Pathologie thromboembolique

Cette pathologie doit être systématiquement évoquée. En cas de circonstances favorisantes, d'une sémiologie thoracique ou extra-thoracique évocatrice, de diminution du niveau de la capnie alors que l'état respiratoire s'aggrave, en présence de signes d'insuffisance ventriculaire droite, des examens paracliniques appropriés doivent être réalisés à la recherche de ce diagnostic.

- Pneumothorax

C'est une cause classique mais rare chez le sujet insuffisant respiratoire chronique obstructif.

- Facteurs médicamenteux

L'imputabilité à une prise médicamenteuse d'une insuffisance respiratoire aiguë survenant chez un sujet atteint d'insuffisance respiratoire chronique obstructive est souvent impossible à affirmer. Parmi les médicaments couramment incriminés, on retrouve: les diurétiques thiazidiques (à l'origine d'une alcalose métabolique délétère pour le contrôle de la ventilation), les anxiolytiques, les médicaments bêta-bloquants, y compris sous forme de collyres, les erreurs de "gestion" de l'oxygénothérapie à domicile, les antitussifs (qui altèrent le drainage des sécrétions respiratoires).

- Troubles respiratoires du sommeil

Des facteurs tels que l'obésité, souvent associée à des co-facteurs tels que le diabète, l'hypertension artérielle lorsqu'ils sont associés à l'IRCO, peuvent favoriser les apnées du sommeil, qui peuvent, par leur retentissement cardiaque, leur aggravation de l'hypoxémie alourdir l'insuffisance respiratoire (99).

- Période post opératoire

Les conséquences mécaniques ou réactions fonctionnelles antalgiques de la chirurgie abdominale sus-ombilicale et la chirurgie thoracique avec thoracotomie sont les principales causes d'IRA sur un terrain d'insuffisance respiratoire chronique obstructive (53).

D'autres étiologies de l'insuffisance respiratoire aiguë existent et sont moins fréquentes: (97, 99). Elles peuvent survenir chez des patients atteints d'une autre forme d'insuffisance respiratoire chronique, plutôt restrictive. Le tableau n°1 relate les principales causes d'insuffisance respiratoire chronique dans sa forme restrictive:

**Tableau n°1: PRINCIPALES PATHOLOGIES SOURCE POTENTIELLE
D'INSUFFISANCE RESPIRATOIRE CHRONIQUE RESTRICTIVE.**

D'après T.Similowski (99).

Affections parenchymateuses pulmonaires

- Fibrose pulmonaire
- Pneumopathies infiltrantes chroniques

Affections pleurales

- Séquelles d'hémothorax, de pleurésie purulente
- Séquelles de pneumothorax thérapeutique de la tuberculose

Affections pariétales

- Obésité majeure
- Déformations thoraciques (scoliose, séquelles de thoracoplastie)
- Spondylarthrite ankylosante

Affections neuromusculaires

- Sclérose latérale amyotrophique
- Neuropathies périphériques
- Myasthénie
- Dystrophie musculaire congénitale
- Myopathies
- Myotonie

En dehors de ce large éventail étiologique, un tableau brutal est parfois diagnostiqué sans qu'aucune cause franche soit retrouvée et surtout sans anomalies pulmonaires antérieures évidentes. D'où l'intérêt de bien cerner l'ensemble des mécanismes physiopathologiques mis en jeu dans cette pathologie.

1.3 DIAGNOSTIC ET EVALUATION DE LA GRAVITE

Alors que le diagnostic positif de l'insuffisance respiratoire aiguë survenant chez l'insuffisant respiratoire chronique obstructif ne pose, en général, pas de problèmes, il est primordial de faire un diagnostic de la gravité de l'insuffisance respiratoire aiguë. Le symptôme principal est, très souvent, la dyspnée (104), classiquement aggravée et intense avec, selon les étiologies, d'autres signes associés tels qu'une expectoration purulente (en cas de bronchite) ou une douleur thoracique, par exemple (40).

Les critères de gravité ont été colligés par la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF) en 1997 et actualisés en 2003 (Recommandations pour la prise en charge de la BPCO): cf tableau n°2.

Concernant l'hématose, les gaz du sang devraient être réalisés en air ambiant afin de permettre une interprétation valable. En terme de gravité de l'insuffisance respiratoire aiguë, la profondeur de l'hypoxémie a une valeur pronostique du fait de la forme de la relation de $PaO_2 - SaO_2$ (cf figure n°1): en deçà de 40 mmHg, une variation minime de PaO_2 s'accompagne d'une variation importante de SaO_2 exposant à l'hypoxie tissulaire et aux accidents afférents, cardiaques et neurologiques. Toutefois, l'IRCO peut entraîner des adaptations modifiant la position de la courbe $PaO_2 - SaO_2$ et dans ce cas, aucune corrélation entre la clinique, le pronostic et la valeur de PaO_2 n'est possible (97). Concernant le niveau d'hypercapnie, il a moins d'importance que la cinétique de l'augmentation de la capnie. Pour l'acidose respiratoire, ce sont les ions H^+ qui, par leur cinétique, jouent un rôle indicateur de la gravité de l'insuffisance respiratoire aiguë.

Tableau n°2: CRITERES DE GRAVITE DE L'IRA DES IRCO (MODIFIE D'APRES LES RECOMMANDATIONS POUR LA PRISE EN CHARGE DES BPCO, Société de pneumologie de langue française, 1997)D'après T.Similowski (99).

Terrain

- Oxygénothérapie au long cours
- Co-morbidité (cardiopathie gauche, alcoolisme, obésité, ...)

Clinique

- Fréquence respiratoire > 25 cycles/min
- Cyanose
- Fréquence cardiaque > 110 battements/min
- Oedèmes des membres inférieurs
- Troubles des fonctions supérieures
- Trouble de la vigilance, coma
- Tremblement alaire
- Utilisation des muscles respiratoires accessoires
- Respiration paradoxale
- Choc

Fonction

- Débit expiratoire de pointe < 100 L/min

Gazométrie en air ambiant

- $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$, alarmant si $< 45 \text{ mmHg}$
- $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$, alarmant si $> 70 \text{ mmHg}$
- $\text{pH} < 7,30$
- Aggravation rapide d'un paramètre par rapport à des valeurs connues, ou après mise en route d'un traitement.

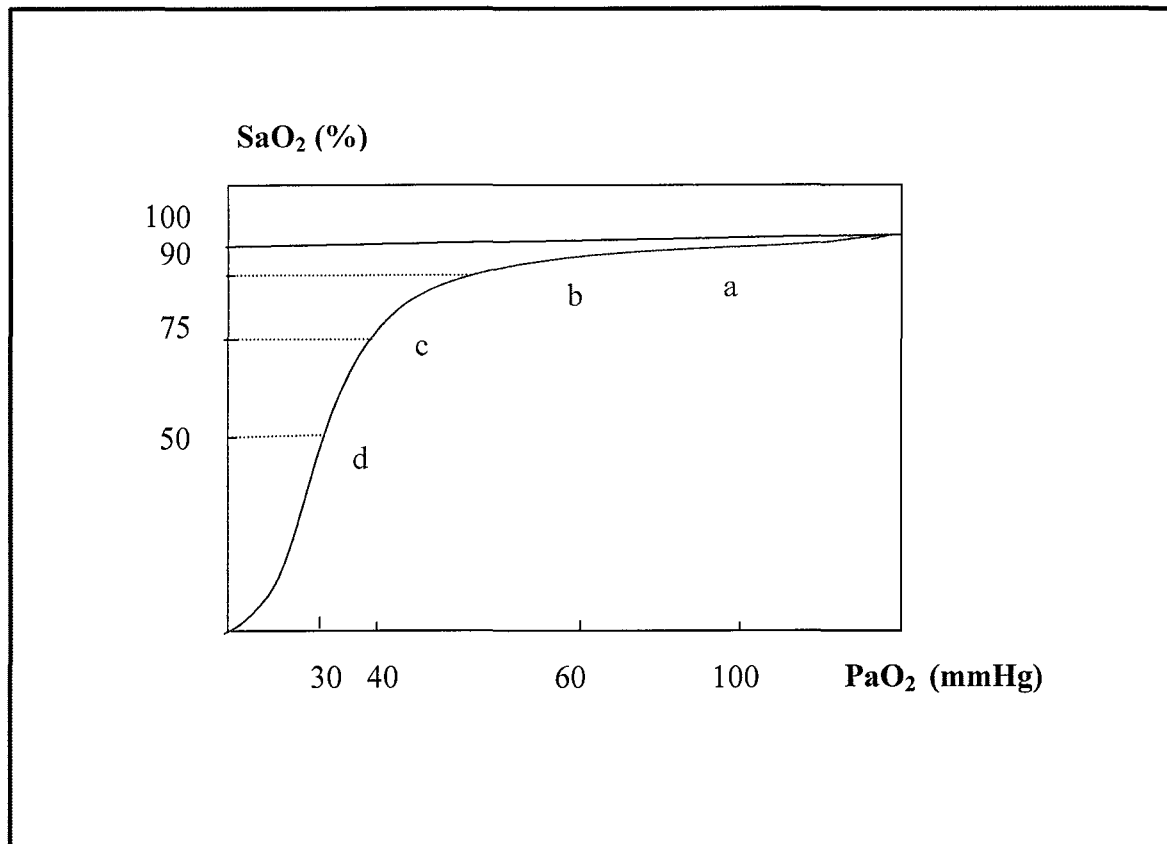


Figure 1 : Relation entre PaO_2 – SaO_2 et indications d'admissions « préventives » en réanimation au cours de l'IRA des sujets IRCO. D'après T.Similowski (99).

- Entre a et b : PaO_2 varie de façon importante sans que SaO_2 ne soit très affectée.
- De b à c : la situation change, pour une baisse de PaO_2 de 20 mmHg la SaO_2 passe de 90 % à 75 %.
- En-deçà de c : une variation minime de PaO_2 va entraîner une diminution importante de SaO_2 .
- d : point correspondant à la valeur de SaO_2 à 50 %.

1.4 MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES (22, 25, 58, 64)

La plupart des données de la littérature, concernant la physiopathologie de l'insuffisance respiratoire concernent le cas particulier du sujet insuffisant respiratoire chronique obstructif. C'est chez ce patient, le plus fréquemment atteint de décompensation, que la physiopathologie est la mieux connue (24).

Les décompensations aiguës des IRCO sont caractérisées par une aggravation des conditions mécaniques du système respiratoire, par des dégradations hémodynamiques aboutissant à une hypoxémie et une hypercapnie et à une adaptation du mode ventilatoire avec élévation de la fréquence ventilatoire à très petits volumes courants. Nous allons développer, successivement, ces différents paramètres.

1.4.1 Les altérations mécaniques

Elles s'objectivent par deux principaux items: une diminution des débits maximaux et des modifications de la configuration thoraco-abdominale.

⇒ La baisse des débits maximaux définit le trouble ventilatoire obstructif (TVO).

La maladie respiratoire chronique est responsable de la limitation des débits respiratoires entraînant un collapsus bronchique particulièrement au cours de l'expiration qui devient active. Pour vaincre les résistances bronchiques, l'effort de compression expiratoire écrase encore plus les conduits déjà rétrécis. Ainsi, paradoxalement, plus le malade veut souffler fort, plus il comprime ses bronches et limite, par conséquent, ses débits. Les patients, en raison d'une limitation de l'expiration, n'ont pas la possibilité d'accroître les débits expiratoires en soufflant plus fort car l'élévation de la pression intra thoracique engendrée ne fait qu'aggraver l'obstruction des voies aériennes.

L'allongement du temps expiratoire ne peut être compensé que par un raccourcissement du temps inspiratoire donc par une augmentation de l'effort inspiratoire.

Si on définit la ventilation V_E comme le produit de la fréquence ventilatoire (f_v) par le volume courant (V_T) :

$$V_E = f_v \times V_T$$

f_v est aussi l'inverse de la durée totale du cycle respiratoire T_{TOT} avec $T_{TOT} = T_I + T_E$, T_E représentant le temps expiratoire et T_I , le temps inspiratoire soit :

$$f_v = 1 / T_{TOT} \quad (\text{ou encore } f_v = 60 / T_{TOT} \text{ si } f_v \text{ est exprimée en cycle/minute.})$$

$$V_E = V_T \times f_v = V_T \times 1 / T_{TOT}$$

Comme seule l'inspiration est la phase active du cycle respiratoire, on peut donc faire intervenir, comme l'a proposé Milic-Emili en 1975 (69):

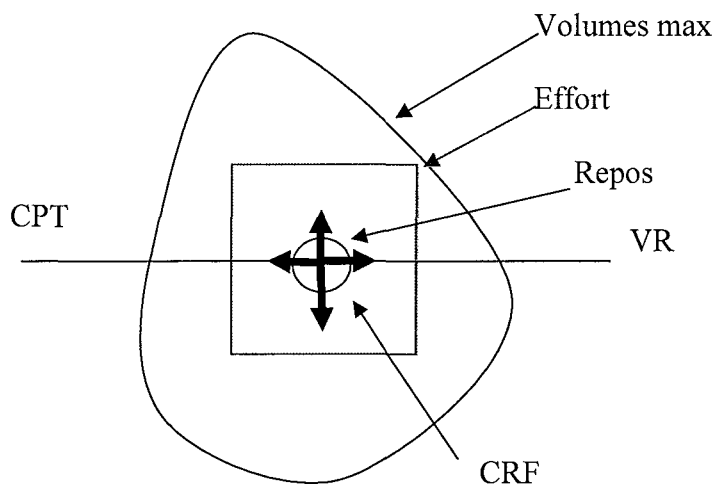
$$V_E = V_T / T_I \times T_I / T_{TOT} = V_T / T_E \times T_E / T_{TOT}$$

V_T / T_I et V_T / T_E représentent respectivement les débits inspiratoire et expiratoire moyens et T_I / T_{TOT} et T_E / T_{TOT} , la part de cycle réservé respectivement à l'inspiration et à l'expiration. Si les débits diminuent, la seule compensation possible pour maintenir une V_E *ad hoc* est d'augmenter la durée de la phase correspondante. Les débits expiratoires limités entraînent un allongement de la durée relative de l'expiration donc un raccourcissement de la durée relative de l'inspiration.

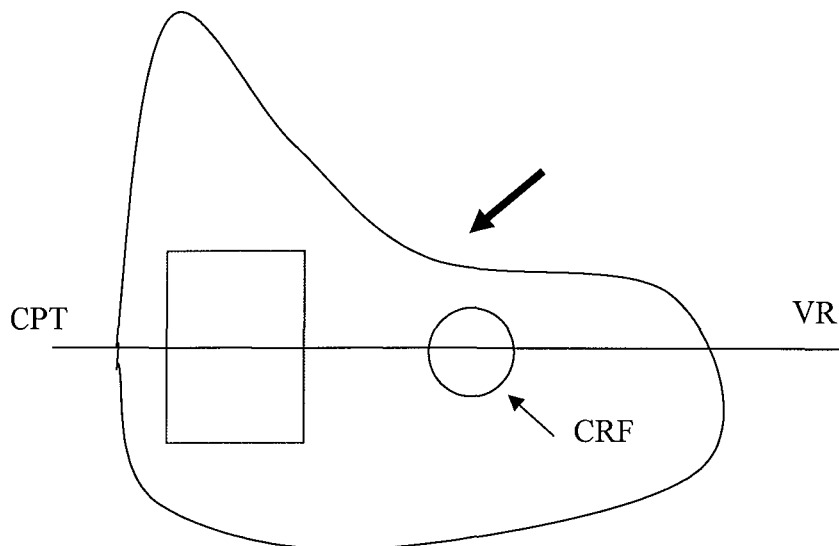
Donc, les trois stratégies compensatoires possibles, en cas de limitation des débits expiratoires, sont:

- 1) De lutter contre l'obstruction expiratoire reposant sur les muscles expiratoires ;
- 2) De raccourcir l'inspiration reposant sur les muscles inspiratoires ;

3) De ne pas expirer totalement, le temps expiratoire étant limité, le volume pulmonaire n'a pas toujours suffisamment de temps pour se vider et le volume pulmonaire de fin d'expiration (CRF) s'accroît. Au cours d'une insuffisance respiratoire aiguë, pour compenser une limitation des débits expiratoires, le malade doit ventiler à partir d'un volume pulmonaire plus grand, cela signifie qu'il se produit une distension thoracique, dite distension dynamique (97), qui se traduit sur le plan fonctionnel par une augmentation de la capacité pulmonaire totale (CPT), de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) et du volume résiduel (VR) et favorise ainsi l'efficacité des muscles expiratoires.



Courbe n° 1



Courbe n° 2

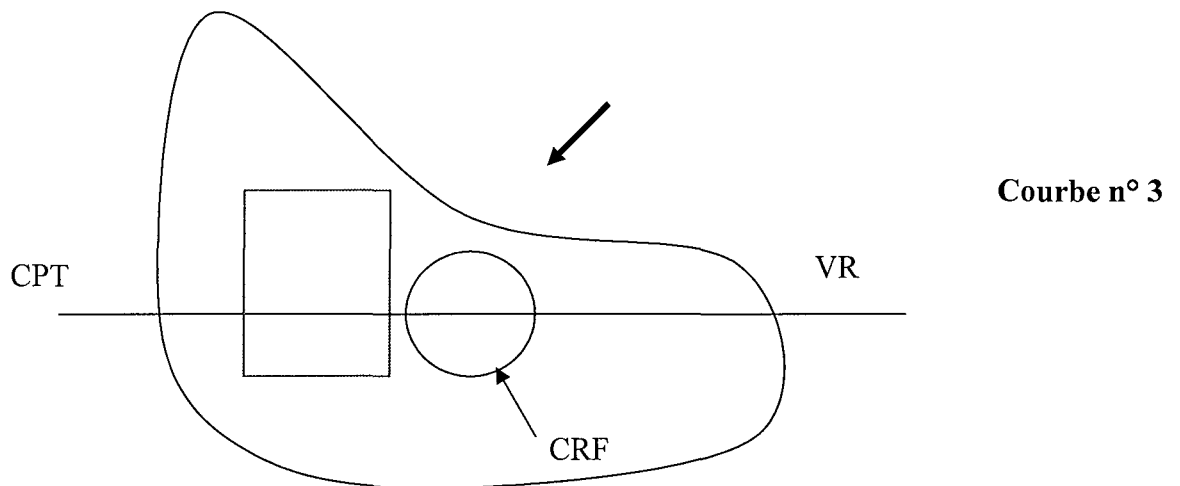


Figure 2 : Représentation schématique des mécanismes de l'obstruction à la distension.
D'après T.Similowski (99).

Légende: CRF = capacité résiduelle fonctionnelle, VR = volume résiduel, CPT = capacité pulmonaire totale.

Courbe n° 1 : courbe débit- volume normale

Courbe n° 2 : courbe débit- volume symbolisant une obstruction bronchique

Courbe n° 3 : courbe débit- volume symbolisant une limitation du débit expiratoire.

Normalement, la courbe débit- volume maximale (en haut) autorise, pour augmenter la ventilation à partir du volume courant 4 degrés de liberté. L'obstruction bronchique (au milieu), puis la limitation du débit expiratoire (en bas) vont restreindre cette liberté: à l'extrême, les seules possibilités d'augmenter la ventilation passent par des phénomènes inspiratoires (augmentation du débit inspiratoire, respiration à plus haut volume pulmonaire).

On peut en conclure que l'insuffisance respiratoire aiguë au cours des IRCO se caractérise par:

- Une élévation des résistances des voies aériennes et une chute de la compliance dynamique.
- Une baisse des débits expiratoires maximaux avec collapsus des voies aériennes exagéré à l'expiration.
- Une élévation de la distension thoracique qui favorise les débits expiratoires mais handicape l'effort des muscles inspiratoires, placés dans des conditions mécaniques (tension-longueur) défavorables.
- La sollicitation compensatoire des muscles engendrent une fatigabilité musculaire.

⇒ La configuration thoraco-abdominale: au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë, elle constitue un moyen compensatoire pour permettre d'augmenter le débit et d'allonger le temps expiratoire face à la limitation des débits maximaux. Cette stratégie compensatoire repose sur l'ensemble des constituants principaux de cette configuration thoraco-abdominale dont le chef de file est le diaphragme (24).

1.4.2. Hémodynamique

L'IRA et les régimes de variation de pressions intra thoraciques qu'elle entraîne aboutissent à des conséquences hémodynamiques de gravité variable:

- Des troubles hémodynamiques thoraciques dus aux fortes variations de pression intra thoraciques liées aux efforts respiratoires.
- Une élévation du débit cardiaque, de l'index cardiaque et de la fréquence cardiaque pour maintenir une consommation en oxygène normale.
- Une HTAP de type pré-capillaire.

1.4.3 Rapports ventilation-perfusion (5).

Ils sont détériorés dans l'IRA, comme en témoignent :

- l'hypoxémie et l'hypercapnie.
- l'aggravation de l'effet shunt par rapport à l'état de base avec correction incomplète de l'hypoxémie lors de l'administration d'oxygène pur.
- l'augmentation de l'effet espace mort, c'est-à-dire de la fraction du volume courant inutilisable pour les échanges gazeux en raison de l'élévation de la fréquence respiratoire (5).

1.4.4 Rôle des centres respiratoires

Face au déficit respiratoire, les centres régulateurs de la ventilation vont réagir par un ensemble de réactions compensatrices. A côté de la chémosensibilité, existe-t-il une influence sur le rythme respiratoire de la part des récepteurs intra bronchiques et juxta capillaires qui renseignent, en permanence, les centres respiratoires sur l'état de distension et d'irritation des bronches ? (5, 25). Au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë, les réactions de défense qui vont se mettre en jeu sont, pour une grande part, des réactions fonctionnelles du système respiratoire qui vont tenter de compenser les déficits, et tout particulièrement, le handicap mécanique de la pompe thoracopulmonaire. Ces compensations sont essentiellement sous le contrôle des centres régulateurs de la ventilation, situés au niveau du bulbe rachidien. En cas d'aggravation de l'hypoxémie, les centres eux-mêmes, peuvent devenir inefficaces, déprimés par le manque d'approvisionnement en oxygène. Nous allons développer plus en détail dans le prochain chapitre les modèles de ces centres régulateurs de la ventilation.

1.5 TRAITEMENT

L'insuffisance respiratoire aiguë se traite selon deux modalités: d'emblée un traitement de l'urgence, symptomatique puis indissociablement un traitement étiologique.

1.5.1 Traitement symptomatique

Il a pour objectif principal le maintien d'une oxygénation correcte sans majorer excessivement l'hypercapnie (95, 97). En effet, l'apport d'oxygène supprime le rôle stimulant de l'hypoxémie et diminue l'activation des centres respiratoires. Ainsi, une oxygénothérapie à faible débit (0,5 l à 2 l/min ou FIO₂ de 24 à 31% au masque) doit être commencée dès le début de la prise en charge.

Le second objectif est de diminuer le travail des muscles respiratoires trop sollicités. L'aide ventilatoire inspiratoire soulage le travail musculaire. Elle peut être réalisée de façon non invasive lorsque le patient est capable de coopérer selon son état de conscience principalement et lorsqu'il ne présente pas des signes d'épuisement respiratoire, auquel cas, le recours à une intubation orotrachéale et à une ventilation mécanique assistée est nécessaire.

Le traitement de la broncho constriction et de l'inflammation bronchique est primordial. Bien que favorisée par la thérapeutique, la fonction des muscles respiratoires se doit d'être renforcée: rôle de la kinésithérapie respiratoire qui comporte des techniques de drainage bronchique permettant d'évacuer les sécrétions bronchiques et indiquée uniquement quand le désencombrement paraît primordial. Cette technique ne doit pas être utilisée chez les patients en situation précaire au risque d'aggraver l'épisode de détresse respiratoire. Une autre méthode consiste à faire réaliser des exercices respiratoires avec pour but d'améliorer les conditions mécaniques de la ventilation, et donc la distribution aérienne et les échanges gazeux. Ces exercices tendent à ralentir la fréquence ventilatoire, augmenter le volume courant, optimiser la course diaphragmatique, corriger les asynchronismes respiratoires, développer une expiration freinée et optimiser la toux. Ces exercices sont néfastes pour les patients présentant un trouble obstructif sévère car une augmentation de leur volume courant majore le travail élastique respiratoire par le biais d'une majoration de la distension (97).

Tout ceci permet de conclure à la prudence de la réalisation de la kinésithérapie respiratoire chez les patients présentant une insuffisance respiratoire aiguë.

1.5.2 Traitement étiologique

Il est au mieux adapté à la cause de l'insuffisance respiratoire aiguë. Une antibiothérapie adaptée en cas d'infection, un traitement anticoagulant en cas d'embolie pulmonaire, drainage pleural si pneumothorax, traitement par diurétiques et vasodilatateurs si insuffisance cardiaque gauche.

2 CONTROLE DE LA VENTILATION

2.1 RAPPELS ET DEFINITIONS

2.1.1 Généralités

La ventilation résulte de l'action des muscles respiratoires qui mobilisent la cage thoracique et les poumons et qui aboutit à l'entrée et à la sortie d'air dans les poumons. La partie passive de la pompe thoraco-pulmonaire qui se mobilise est composée de la cage thoracique, des bronches et du parenchyme pulmonaire.

La contraction phasique des muscles respiratoires est gouvernée par une commande extrinsèque cérébrale qui permet le maintien de l'homéostasie en adaptant la ventilation à diverses situations. Les centres qui gouvernent cette commande reçoivent des stimulations chimique (hypoxie, hypercapnie, acidose), mécanique (compensation de charges) ou mixte (exercice par exemple) (39, 41).

Les structures responsables de ces automatismes sont situées dans le tronc cérébral (protubérance et bulbe rachidien). Elles reçoivent et intègrent des informations afférentes sur l'état du système et, en retour, renvoient par le biais d'une chaîne de transmission (nerfs moteurs dont le nerf phrénique et les motoneurones spinaux), des commandes variables qui ajustent l'action des effecteurs (96). Les systèmes automatiques restent sous la dépendance corticale, permettant les modifications ventilatoires volontaires nécessaires à la phonation, le chant ou la déglutition.

L'existence de formations nerveuses situées au-dessus du bulbe rachidien (protubérance) responsables de l'activité cyclique ventilatoire spontanée est admise depuis très longtemps (34). Galien fut le premier à émettre cette hypothèse après avoir constaté une paralysie respiratoire chez un homme victime d'une fracture de la colonne cervicale haute. C'est au 19^{ème} siècle que la localisation des centres respiratoires fut précisée: Legallois (1812) montra alors que l'ablation du cerveau et du cervelet permet de conserver un rythme respiratoire normal alors que la section sous bulbaire arrête la ventilation pulmonaire (34).

2.1.2 Les acteurs du système de contrôle ventilatoire

La ventilation pulmonaire procède de l'activité de centres respiratoires largement connectés avec d'autres formations nerveuses supérieures et avec des récepteurs situés au niveau périphérique (11).

Le système de contrôle de la ventilation est régi par trois catégories d'acteurs:

Les récepteurs, de différents types, collectent les diverses informations et les transforment en influx afférents.

Les centres intègrent ces informations, qu'ils utilisent pour moduler la commande qu'ils produisent et envoient aux effecteurs par des voies efférentes. Des influences suprapontines peuvent modifier cette commande, tant dans son rythme que dans son intensité (57).

Les effecteurs musculaires transforment la commande reçue par les voies efférentes en force. Cette force, appliquée au système respiratoire passif, sera transformée en pression motrice qui aspire le gaz de l'atmosphère vers l'alvéole où auront alors lieu les échanges gazeux (96).

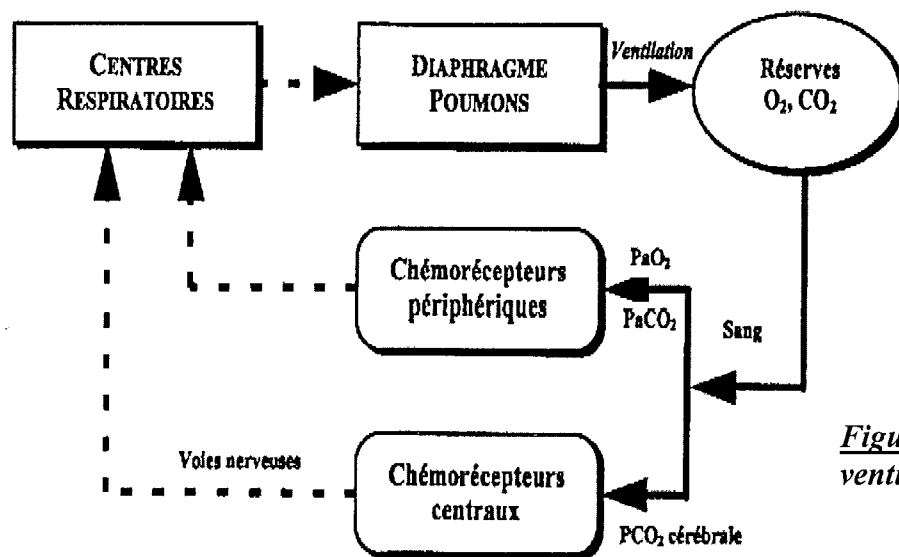


Figure 3: Schéma du contrôle ventilatoire.

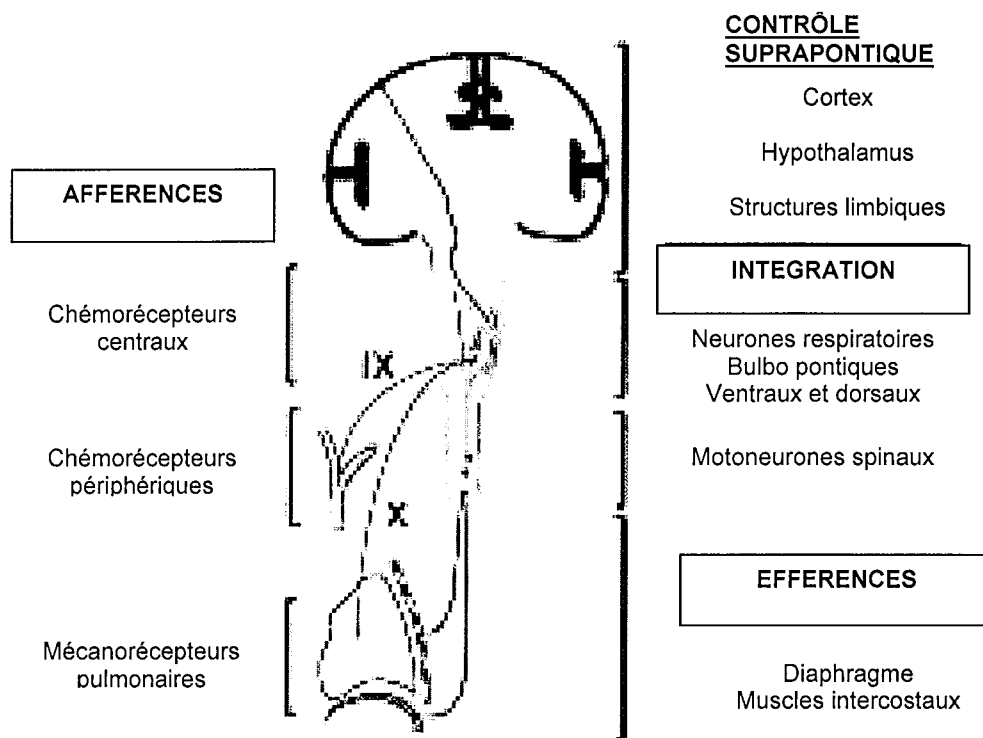


Figure 4 : Représentation schématique des acteurs du système de contrôle de la ventilation
D'après Gaultier (46)

Les réseaux de neurones respiratoires du bulbe intègrent les messages afférents des chémorécepteurs centraux (sensibles aux variations de pH du liquide céphalo-rachidien lié à la PaCO_2), périphériques (carotidiens principalement, sensibles à la PaCO_2 , à la PaO_2 et au pH) et des mécanorécepteurs pulmonaires. Le contrôle des efférences (muscles respiratoires : diaphragme et muscles intercostaux) est ajusté de telle sorte que la PaCO_2 et la PaO_2 restent stables. Le contrôle par l'arc chémoréflexe se combine à la modulation de la ventilation par les structures suprapontiques (cortex, hypothalamus, structures limbiques) en fonction des états de vigilances, des émotions et des activités cognitives.

2.2 LES CENTRES RESPIRATOIRES

La localisation et l'identification des centres respiratoires proviennent d'études réalisées chez l'animal. Les physiologistes ont essayé de localiser ces centres par des techniques d'abord assez grossières de section du tronc cérébral à différents niveaux. Puis, ils ont utilisé des techniques plus fines de blocage réversible par congélation de très petites régions du cerveau ou des techniques d'excitation électrique localisée avec précision (9, 23).

Plus récemment, des techniques d'enregistrement des potentiels d'action électriques par micro électrodes au sein de très petites populations cellulaires ont été mises au point.

L'ensemble de ces expériences montre l'existence de trois parties principales dans les centres respiratoires. Les différenciations sont essentiellement fonctionnelles.

2.2.1 Première conception

Ces centres correspondent à des régions plus particulièrement denses en cellules nerveuses ayant une activité respiratoire déterminée: un centre bulbaire, un centre apneustique et un centre pneumotaxique.

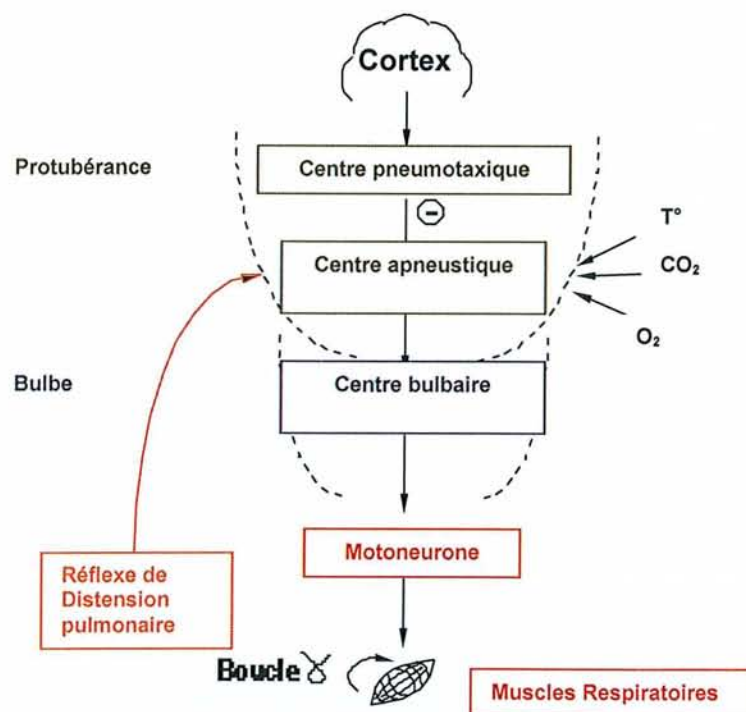


Figure 5: Représentation schématique des centres respiratoires.

2.2.1.1 Le centre bulbaire

Il est situé dans la formation réticulaire du bulbe. Expérimentalement, l'animal privé de ce centre par section sous le bulbe cesse tout mouvement respiratoire. Ce centre bulbaire reçoit des informations des centres sus-jacents (cf. infra), du cortex, et de nombreux récepteurs. Certains neurones présentent une activité inspiratoire, et d'autres essentiellement une activité expiratoire (34). En cas de section entre le bulbe et la protubérance, ce centre, alors isolé des centres sus-jacents, envoie des impulsions activatrices aux muscles respiratoires avec un rythme anarchique.

2.2.1.2 Le centre apneustique

Il est situé au-dessus du bulbe, au niveau de la protubérance. Il est en relation directe avec le centre bulbaire et entraîne une activation prolongée des neurones inspiratoires. Isolé, des parties supérieures, ce centre bulbaire entraîne une activation prolongée des neurones inspiratoires qui aboutit à une grande inspiration bloquée qui ne s'arrête pas: c'est l'apneuse.

Son activité est périodiquement limitée par le centre pneumotaxique sus-jacent ou peut-être directement par les influx venant des nerfs pneumogastriques, afférences des réflexes d'origine pulmonaire (34).

2.2.1.3 Le centre pneumotaxique

C'est le plus haut situé des trois centres. Il ne semble pas être un entraîneur rythmique en soi. Il reçoit des influx ascendants du centre bulbaire qui inhibent l'inspiration dans un mécanisme de rétroaction négative en bloquant l'activité du centre apneustique. Il ne facilite pas l'inspiration mais il encourage la respiration rythmique. Il n'est pas intermédiaire entre les afférences réflexes et le centre bulbaire.

2.2.2 Nouvelles conceptions

Depuis une quinzaine d'années, l'importance du contrôle comportemental et volontaire de la ventilation ainsi que les interactions entre contrôle sous-cortical et cortical est soulignée (50).

Des neurones de type pacemaker ont été localisés dans une région appelée le **complexe pré-Bötzinger** (21, 51).

Des marqueurs spécifiques ont permis à l'équipe de Feldman d'évaluer la taille de ce complexe entre 150 et 200 neurones. Sa présence est nécessaire et suffisante à la production de la totalité des comportements respiratoires complexes connus en pratique clinique (46). . Ce complexe est essentiel dans la production du rythme respiratoire. Ce dernier est modulé par des réseaux d'inter neurones responsables de son organisation spatio-temporelle finale. Ces neurones établissent entre eux un système complexe de connexions synaptiques mettant en jeu de nombreux neurotransmetteurs.

Les acides aminés excitateurs, tels le glutamate, semblent nécessaires à l'expression du rythme ventilatoire par le biais de l'activation de récepteurs de type non-NMDA (N-méthyl-D-Aspartate).

Les neurones du complexe pré-Bötzinger expriment les récepteurs aux tachykinines du système non adrénergique non cholinergique (NK1) et les récepteurs morphiniques μ , la sérotonine. La noradrénaline semble aussi pouvoir intervenir dans l'élaboration du rythme respiratoire mais son rôle n'est pas précisément déterminé. (105).

En dehors des relations qu'ils présentent entre eux, les centres respiratoires reçoivent différentes afférences réflexes venant des chémorécepteurs d'une part et, d'autre part des récepteurs mécaniques situés au niveau pulmonaire. Nous allons détailler, dans le chapitre suivant, les différents protagonistes du système des afférences réflexes.

2.3 LES AFFERENCES REFLEXES

Les afférences réflexes contrôlant l'activité des centres respiratoires sont de deux ordres : les afférences métaboliques, déterminant la régulation chimique de la ventilation, et les afférences mécaniques, destinées à l'adaptation aux conditions mécaniques périphériques.

2.3.1 Régulation chimique de la ventilation

Les principaux facteurs métaboliques susceptibles d'influencer la respiration sont: PaCO_2 , PaO_2 et pH. Leur action est inégale: le CO_2 est le plus puissant stimulant, avant l'hypoxie ou l'acidose métabolique. Le niveau d'oxygène est contrôlé grâce à des afférences périphériques alors que les niveaux de pH et de PaCO_2 interviennent essentiellement par des afférences d'origine centrale (35, 36).

2.3.1.1. Les afférences métaboliques périphériques

Les chémorécepteurs périphériques, surtout sensibles à la PaO_2 et pour une moindre part la PaCO_2 et le pH, sont essentiellement représentés par **les corpuscules carotidiens et aortiques** (7, 9). Les premiers, les plus importants, sont situés à proximité directe de la bifurcation des artères carotides communes. Leur parenchyme est constitué de cellules glomiques de type I dépendantes du nerf glosso-pharyngien. Ces cellules sécrètent, en réponse aux baisses de PaO_2 , des neuromédiateurs divers (acétylcholine, dopamine, noradrénaline, substance P, enképhalines...). Elles sont entourées de cellules de type II, probablement gliales. Les cellules gliales de type I contiennent des catécholamines (norepinephrine et dopamine). Lorsqu'elles sont exposées à l'hypoxie, elles relarguent les neurotransmetteurs qui stimulent les fibres nerveuses afférentes du sinus carotidien (nerf d'Hering) situées dans le nerf glosso-pharyngé (IX) (12, 101). Les cellules de type II soutiennent les cellules de type I. Cf. figure n° 6 et figure n° 7 (17).

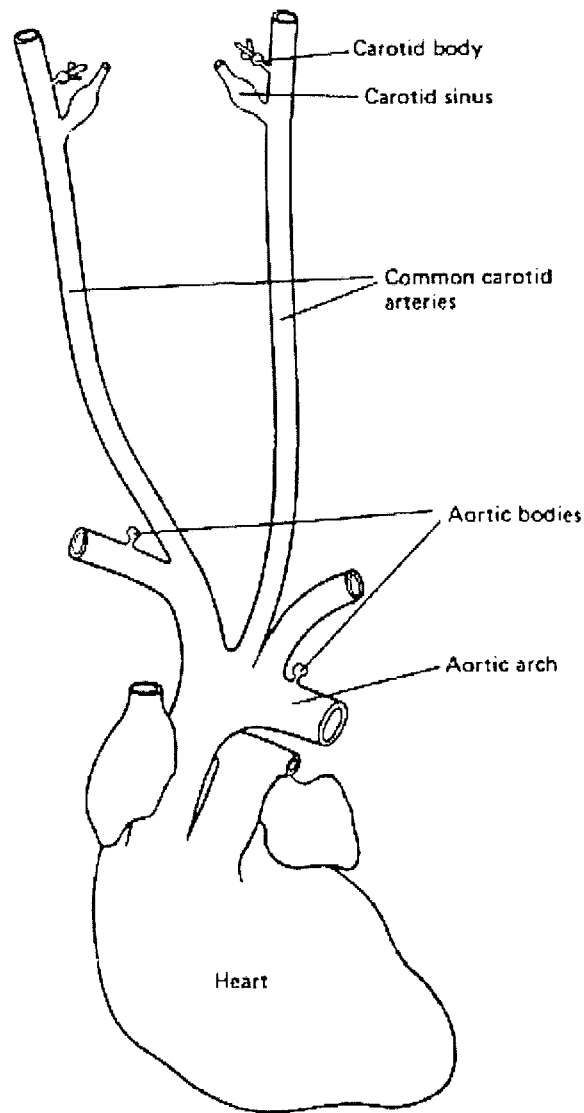


Figure 6 : Représentation schématique de la localisation des corpuscules aortiques et carotidiens D'après Caruana-Montaldo (17).

Légende: heart = cœur; aortic arch = crosse aortique; aortic bodies = corpuscules aortiques; carotid body = corpuscule carotidien; common carotid arteries = artères carotides communes.

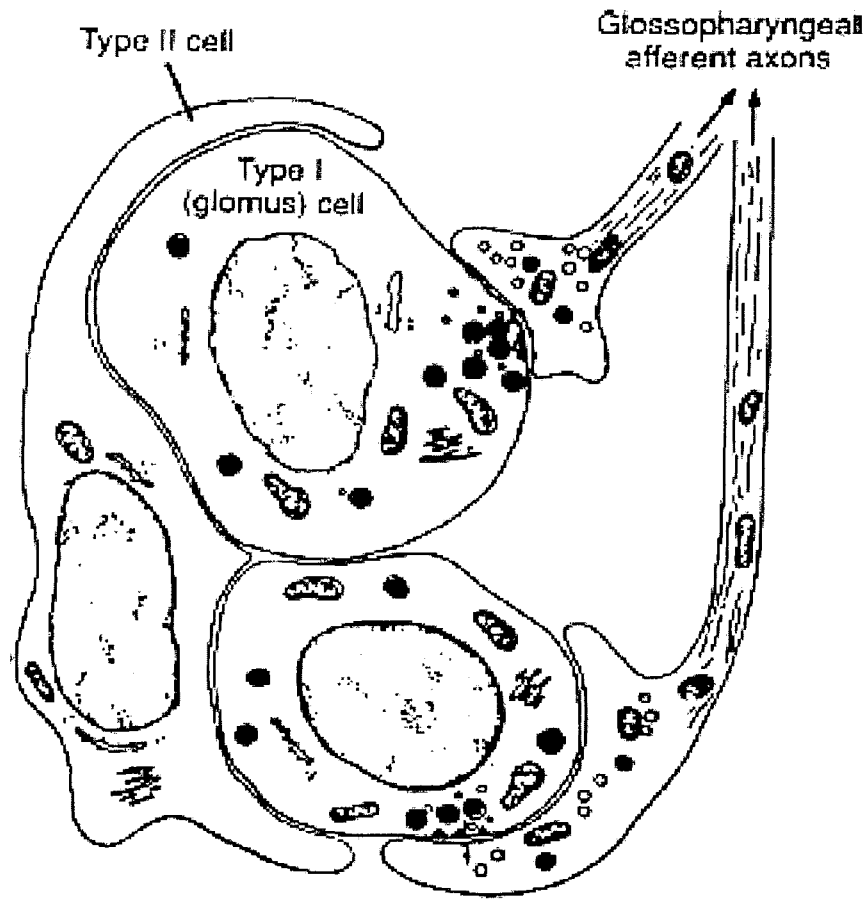


Figure 7 : Représentation d'un corpuscule carotidien montrant les deux différents types cellulaires.

Légende: type II cell = cellule gliale de type I; type I (glomus) cell = cellule gliale de type II;
glossopharyngeal afferent axons = axones afférents du nerf glossopharyngé.

Ces chémorécepteurs sont stimulés essentiellement par l'hypoxie et synergiquement par l'hypercapnie.

Au cours de la ventilation normale, il existe une oscillation rythmique et inversée de PaO_2 et PaCO_2 . Il s'y surajoute un autre rythme de décharge d'une période de dix à douze secondes d'origine inconnue et qui prédomine au niveau des chémorécepteurs aortiques (9). Les récepteurs carotidiens rendent compte de l'amplitude de ces différentes oscillations qui pourraient avoir un rôle dans l'intégration sensorielle au niveau du tronc cérébral.

Le rôle modulateur du pH et de la PaCO_2 reste encore mal connu. Les mécanismes de la sensibilité de ces récepteurs demeurent hypothétiques ; en ce qui concerne l'hypoxie, les cellules de type I pourraient contenir une cytochrome oxydase de faible affinité pour l'oxygène, dont le degré d'oxygénation déterminerait la libération de neuromédiateurs (61).

2.3.1.2. Les afférences métaboliques centrales

Chez l'animal, la réponse ventilatoire au CO_2 persiste lorsque les chémorécepteurs périphériques sont dénervés. Des chémorécepteurs centraux sont, en effet, localisés sur: la face ventro-latérale du bulbe et dans le quatrième ventricule. Leur mécanisme d'action n'est pas parfaitement élucidé. Ils pourraient être en cause dans la réponse ventilatoire à l'acidose métabolique par le biais des variations de CO_2 qui lui sont associées (96). Ce sont les récepteurs chimiques, essentiels, qui règlent la sensibilité à l'hypercapnie. Les cellules réceptrices sensibles semblent distinctes des cellules motrices, mais y sont mêlées (75, 76, 77, 78).

2.3.2 Les afférences mécaniques

De nombreux récepteurs sont source d'afférences qui renseignent le système de contrôle respiratoire sur l'état mécanique du système ventilatoire passif ainsi que sur l'état des effecteurs participant au système ventilatoire actif (96).

2.3.2.1. Les récepteurs

- les mécano-récepteurs: leur rôle apparaît primordial. Ils sont présents en grande quantité dans la paroi thoracique, au niveau des tendons et des articulations. Ils renseignent surtout sur les contraintes mécaniques. D'autres récepteurs pulmonaires sont impliqués mais leur rôle est bien moins capital: la régulation est en effet peu perturbée chez les greffés pulmonaires dont toutes les afférences pulmonaires sont exclues.

- les tensio-récepteurs à adaptation lente: localisés dans les grosses bronches et dans la trachée, au contact du muscle lisse. Ils sont source de fibres myélinisées participant à la constitution du nerf vague (X). Ils renseignent le système central sur le volume pulmonaire et leur recrutement varie de façon inverse à la compliance.

- les tensio-récepteurs à adaptation rapide: ont la même localisation que les précédents. Leur activité diminue au cours d'une inflation pulmonaire à pression transpulmonaire constante.

- les récepteurs irritants: situés à la surface des bronches. Ils répondent à de nombreux stimuli comme, par exemple, la brusque variation de volume pulmonaire. Leur stimulation entraîne une respiration rapide à petit volume courant.

- les récepteurs J: sont des terminaisons libres situées dans l'interstitium pulmonaire juxta capillaire. Ils sont stimulés par l'augmentation des pressions de remplissage du cœur gauche. Ils entraînent une respiration rapide et de faible amplitude ainsi qu'une inhibition réflexe périphérique.

- les fibres C amyéliniques: collectent vers le nerf vague des informations en provenance des récepteurs irritants et des récepteurs J.

2.3.2.2. Les réflexes

Ils sont nombreux et interfèrent avec la régulation de la respiration. Nous ne citerons que les principaux.

Les réflexes vagues sont les plus influents et sont à point de départ broncho-pulmonaire. Ils interviennent pour éviter toute surcharge, contraintes excessives ou même traumatisme.

Le réflexe de Hering Breuer ou réflexe d'arrêt de l'inspiration par inflation pulmonaire, encore appelé réflexe de distension pulmonaire a pour point de départ les tension récepteurs sus cités. Efficace chez l'animal et l'enfant, il semble perdre de son influence chez l'homme adulte. Ce sont les mécanorécepteurs qui, en cas de distension, venant inhiber l'inspiration entraînent une élévation de la fréquence respiratoire. Ils intéressent essentiellement les afférences mécaniques, et joueraient, globalement, un rôle modérateur. Ce réflexe joue un rôle mineur chez l'homme sain en ventilation calme, spontanée. En revanche, il devient actif dans les cas pathologiques qui aboutissent à une distension plus marquée des voies aériennes (34).

Le réflexe permet alors de réguler le travail respiratoire, indépendamment des chémorécepteurs:

- En effet, si les voies aériennes sont moins souples et plus résistantes, la pression transpulmonaire les distend moins en inspiration. Il s'en suit une respiration lente, à bas débit, plus appropriée pour limiter l'énergie nécessaire pour vaincre des résistances.

- Dans le cas où le parenchyme pulmonaire perd de sa souplesse, en cas de fibrose interstitielle par exemple, la pression transpulmonaire distend plus les voies aériennes. Le réflexe de distension raccourcit l'inspiration, élève la fréquence ventilatoire. La respiration devient rapide et superficielle, maintenant le travail élastique minimum.

2.4 LES MECANISMES EFFECTEURS DU CONTRÔLE DE LA VENTILATION

A partir des centres respiratoires, l'information efférente est véhiculée par le nerf phrénique et des motoneurones spinaux. Elle aboutit aux effecteurs, proprement dits, les muscles respiratoires, (96), qui vont permettre la mobilisation du soufflet thoraco-pulmonaire et les transferts de gaz dans les poumons. Les muscles inspiratoires sont essentiels, l'expiration étant normalement passive. Le diaphragme est le muscle inspiratoire principal, les muscles intercostaux restent accessoires.

2.5 DONNEES ACTUELLES: RÔLE DES FACTEURS GENETIQUES

L'influence des facteurs génétiques dans les pathologies respiratoires est un nouveau champ de recherche (46). Les études des facteurs génétiques dans les pathologies du contrôle respiratoire restent encore peu développées en raison de la difficulté de caractériser ces pathologies, la multiplicité des gènes impliqués (107), les interactions entre facteurs génétiques et de l'environnement (44, 45, 46).

Par ailleurs, des recherches récentes ont permis de réévaluer le rôle des acteurs de la chémosensibilité: la conception classique selon laquelle les sites centraux de la chémosensibilité sont localisés dans des aires restreintes de la surface ventrale du tronc cérébral est révolue (33). Des neurones ayant des propriétés chémosensibles intrinsèques (c'est-à-dire la capacité de détecter des modifications du pH extracellulaire et donc de contribuer à la réponse ventilatoire) existent de façon diffuse dans le système nerveux central, et des régions comme l'hypothalamus postérieur, le cervelet, le locus coeruleus, le raphé médian, et de multiples noyaux du tronc cérébral, contribuent tous à la réponse ventilatoire à l'hypercapnie (46).

Les chémorécepteurs périphériques ne sont pas les seuls capteurs en cause dans la boucle de réponse, et des régions multiples du cerveau ont une réponse à l'hypoxie de type excitatrice contribuant ainsi à l'augmentation de la ventilation lorsque l'oxygénation diminue.

La notion de "plasticité" neuronale est mise en avant par divers auteurs:

Pour C.Gaultier *et al.*, le réseau neuronal impliqué dans la réponse ventilatoire à l'hypoxie a la capacité de modifier et d'adapter sa réponse en fonction d'expériences préalables, c'est-à-dire qu'il existe une plasticité neuronale à ce niveau. Cependant, en cas de pathologie, la plasticité neuronale des réponses ventilatoires peut devenir mal adaptative (46). Pour Gallego *et al.*, la notion de comportement respiratoire est fondamentale. On peut donner au comportement respiratoire un contenu opérationnel en terme de contrôle volontaire, de conditionnement et d'apprentissage. L'auteur souligne, au vu des données expérimentales, la plasticité du comportement respiratoire ainsi que sa sensibilité aux conditionnements chez l'animal et chez l'homme (42). Ces mécanismes restent accessoires lors de la ventilation spontanée non volontaire.

2.6 PATHOLOGIES DU CONTROLE RESPIRATOIRE

Les pathologies du contrôle respiratoire se caractérisent essentiellement par une hypoventilation alvéolaire indépendante d'anomalies des muscles respiratoires, de la mécanique thoracopulmonaire ou des échanges gazeux intra pulmonaires.

Le syndrome d'hypoventilation alvéolaire centrale congénitale (SHVACC), appelé autrefois syndrome d'Ondine, est cliniquement la mieux caractérisée des pathologies du contrôle respiratoire même si elle reste une pathologie orpheline (6). On rapporte environ 200 cas de la maladie depuis sa description en 1970. Le nouveau-né atteint de SHVACC présente une hypoventilation spontanée en particulier au cours du sommeil (6, 46, 49). Le système de régulation central de la ventilation est déficient; seule la respiration volontaire est possible. Ce syndrome se révèle, dans la majorité des cas, durant les premiers jours de vie, et est caractérisé par une hypoventilation durant le sommeil, et, en particulier, durant le sommeil à ondes lentes. Dans les formes les plus sévères, on peut retrouver l'hypoventilation pendant les phases d'éveil. L'origine de l'hypoventilation est centrale et ne s'accompagne d'aucune pathologie respiratoire, cardiaque malformative ou neuromusculaire associée. Les sujets atteints n'ont pas de réponse ventilatoire aux stimuli chimiques (hypercapnie et hypoxie) et ce déficit ne se corrige pas avec la croissance (47, 66). Le mécanisme serait un dysfonctionnement des circuits neuronaux assurant l'intégration des signaux provenant des chémorécepteurs. L'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique, au cours de tests de

réponse à l'hypercapnie et à l'hypoxie, montre des défauts d'activation des diverses structures du tronc cérébral et du cervelet habituellement impliquées (46).

Une pathologie du contrôle respiratoire peut également rendre compte de l'hypoventilation de certains sujets obèses (17), atteints du *syndrome de Prader-Willi* (2, 48). Cette pathologie réalise une forme de *syndrome obésité-ventilation* (62, 89, 110, 117), conséquence mécanique de l'obésité sur la ventilation, ou de pathologies bronchiques obstructives (17, 68).

Les facteurs génétiques jouent un rôle dans le contrôle respiratoire chez l'homme ; il existe des similitudes entre le régime ventilatoire et les réponses ventilatoires aux stimuli chimiques chez des jumeaux homozygotes (3, 106). Ceci suggère que des facteurs génétiques interviennent dans le développement précoce des circuits neuronaux assurant la modulation voire la genèse du contrôle de la respiration (46). C'est aussi le cas du *syndrome de Prader-Willi*, qui est une maladie génétique avec des anomalies du chromosome 15 (111) Il associe hypotonie néonatale, obésité morbide, hypogonadisme, retard statural et retard mental. Chez des sujets atteints, le plus souvent des adolescents et des jeunes adultes, des anomalies du contrôle respiratoire ont été mises en évidence à type de diminution des réponses ventilatoires aux stimuli hypercapnique et hypoxique et une absence de réponse au test d'hyperoxie (2, 48). L'origine génétique du SHVACC a également été suggérée par la survenue de cas familiaux.

Les pathologies touchant directement l'intégrité des centres respiratoires eux-mêmes peuvent s'accompagner d'une hypoventilation alvéolaire centrale. Le sommeil supprimant le stimulus de l'éveil est souvent révélateur. La *malformation d'Arnold Chiari de type II* qui correspond à une ectopie de la partie inférieure du vermis, de la protubérance et du 4^{ème} ventricule dans le trou occipital (8, 60), qui peut venir compromettre par compression le fonctionnement normal des centres bulbaires. Une cure chirurgicale peut partiellement compenser ce déficit. Le *locked-in syndrome*, quant à lui, réalise la pathologie inverse du syndrome d'Ondine: il n'y a pas de ventilation volontaire, seule subsiste la ventilation spontanée avec ses régulateurs réflexes. Il faut également mentionner les troubles détectés de fourniture d'oxygène (asphyxie, confinement, altitude) et les pathologies neuromusculaires touchant l'effecteur thoraco-pulmonaire (46).

2.7 LE CONTRÔLE DE LA RESPIRATION AU COURS DE L'IRA

L'exploration du contrôle de la ventilation au cours de l'insuffisance respiratoire aiguë est difficile.

En cas d'IRA, la ventilation est courte et rapide avec une fréquence respiratoire élevée et un petit volume courant. L'activité cérébrale et le travail respiratoire (défini comme l'activité des muscles respiratoires (64)) sont augmentés, par rapport à l'état de base, par réaction compensatrice des centres. Les réflexes ventilatoires chémosensibles restent efficaces.

La réponse ventilatoire à l'hypoxémie chez les patients en IRA aggravant une BPCO sous-jacente, persiste : l'administration d'une concentration fractionnelle inspirée de 100% d'oxygène à des patients atteints de BPCO en décompensation induit une chute immédiate de la ventilation avec aggravation de l'hypercapnie. Cette hypoventilation récupère dans un délai d'environ dix minutes. Il persiste aussi une réponse ventilatoire au CO_2 en conditions hyperoxiques chez ces patients même si la pente de la réponse ventilatoire au CO_2 est habituellement plus faible chez les sujets BPCO en décompensation (17, 105).

3 METHODES D'EXPLORATION DU CONTROLE DE LA RESPIRATION

Un abord du contrôle de la respiration est possible par des techniques simples.

La commande de la respiration se définit comme l'expression du générateur central de la ventilation qui se caractérise classiquement par deux composantes : la fréquence ventilatoire (reflet du rythme de la commande respiratoire) et l'amplitude et la forme du signal (correspondant au volume courant (96)). Comme nous l'avons vu précédemment (cf: chapitre 1.4.1), l'amplitude est mieux définie par le débit inspiratoire moyen (V_T/T_I) et le rythme par la durée relative de la phase active, T_I / T_{TOT} .

L'activité du générateur central de la respiration est d'abord transmise aux motoneurones bulbaires et spinaux. Les nerfs crâniens et spinaux conduisent ensuite l'influx efférent vers les muscles des voies aériennes supérieures et vers les muscles respiratoires. Ces derniers transforment l'activité du générateur central de la ventilation en variations de volume thoracique, donnant des variations des pressions motrices qui poussent et aspirent l'air, produisant la ventilation. In fine, la ventilation se décompose donc en deux éléments fonctionnels reflétant directement la commande respiratoire: le débit inspiratoire (V_T/T_I) issu de l'intensité de la commande et la fin de la commande déterminant la fin de l'inspiration (T_I/T_{TOT}) (105).

3.1 PRINCIPE DES METHODES DE MESURE DE LA COMMANDE RESPIRATOIRE

Les explorations *in vivo* du contrôle respiratoire sont basées sur la mise en évidence des signaux transmis par l'effecteur respiratoire.

Les caractéristiques de la ventilation sont explorées grâce à la spirométrie qui enregistre les débits et volumes d'air entrant et quittant les poumons. La commande neuromusculaire peut être quantifiée grâce à la mesure de la pression buccale d'occlusion ($P_{0,1}$). La réactivité des centres est explorée par des tests fonctionnels mesurant le comportement ventilatoire dans des situations de stimulations variées (hypoxie, hypercapnie, exercices, charges additionnelles).

Les méthodes de mesure de référence sont la spirométrie et la pléthysmographie. Elles permettent le calcul d'une valeur quantitative de la ventilation (V_E) et de ses composants (volume courant (V_T), fréquence respiratoire (f_v), durée du cycle respiratoire (T_{TOT}), temps inspiratoire et expiratoire (T_I , T_E), rapport T_I/T_{TOT} , débit inspiratoire moyen V_T/T_I (témoin de l'intensité de l'activité inspiratoire centrale) (46).

3.1.1 Le spirogramme

La ventilation (V_E) est le produit du volume courant (V_T) par la fréquence (f_v) :

$$V_E = V_T \times f_v$$

La fréquence étant l'inverse de la période (T_{TOT}) du cycle ventilatoire, l'équation précédente peut s'écrire :

$$V_E = V_T \times 1/T_{TOT}$$

En faisant intervenir la durée de l'inspiration (T_I), l'équation devient :

$$V_E = (V_T/T_I) \times (T_I/T_{TOT})$$

Cette équation comporte deux éléments essentiels qui caractérisent la ventilation :

- V_E est issue d'une pente d'activité inspiratoire, d'intensité V_T/T_I
- Qui se termine cycliquement après une durée d'activité T_I , en pourcentage de la durée totale T_{TOT} .

Le volume courant V_T est l'intégrale fonction du temps du débit moyen pendant la durée de l'inspiration T_I et fait intervenir à la fois, l'amplitude du signal et sa durée.

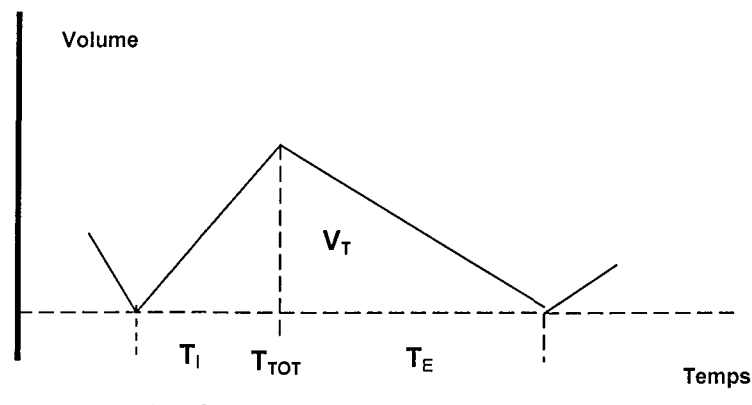


Figure 8: Représentation schématique d'un spirogramme D'après Hannhart (52)

Le rapport V_T/T_I correspond à la pente d'activité inspiratoire et représente le débit moyen inspiratoire correspondant à la transformation mécanique de l'amplitude du signal nerveux.

Le rapport T_I/T_{TOT} exprime la durée relative l'inspiration au cours du cycle ventilatoire et peut donner des indications sur le système de séquençement de l'inspiration par les centres respiratoires.

Le spirogramme ne fournit qu'une approche très indirecte de la commande ventilatoire puisqu'il requiert, en plus, l'intégrité des voies de conduction nerveuse, des muscles respiratoires, ainsi que des poumons et des voies aériennes.

Les pathologies pulmonaires associant des modifications des résistances et de la compliance conduisent, en général, à une sous-estimation de la commande respiratoire car la totalité du signal neurologique ne peut plus être transformée en débit et en volume, seules variables mesurées. L'intérêt clinique du spirogramme est, par conséquent, réduit. La ventilation ne peut être considérée comme le seul paramètre mesurant l'activité des centres respiratoires (105).

3.1.2 Pression d'occlusion

Il s'agit d'une technique d'évaluation de la commande respiratoire (19). La technique de mesure est simple, non invasive et repose sur la mesure de la pression négative produite par la contraction des muscles inspiratoires contre des voies aériennes occluses (112,113). Comme l'occlusion des voies aériennes supprime les variations de débit la pression mesurée n'est influencée ni par la résistance des voies aériennes ni par la compliance pulmonaire (27). En revanche, elle nécessite l'intégrité du système de conduction nerveuse et de contraction musculaire respiratoire.

Pour mesurer la pression d'occlusion, le sujet respire au travers d'un double circuit, inspiratoire et expiratoire, séparé par deux valves unidirectionnelles. Par moment, la voie inspiratoire est occluse à l'insu du sujet pendant l'expiration. L'inspiration suivante s'effectue donc contre une résistance infinie, à partir de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF), niveau de fin d'expiration. Un sujet éveillé ne détecte l'occlusion de la voie inspiratoire qu'environ 200 ms après le début de l'effort, temps normal d'un réflexe (27). Or, avant qu'il

ne réagisse, l'effort se traduit par une montée en pression à la place d'un débit qui s'avère être absolument reproductible dans une circonstance donnée.

La pression mesurée avant le temps de réflexe, par exemple après 100 ms (0,1 sec d'où le terme de $P_{0,1}$ dépend uniquement de la commande respiratoire inconsciente provenant du générateur central de la ventilation et reflète son intensité. La pression d'occlusion $P_{0,1}$ d'un sujet normal éveillé au repos est : $0,93 \pm 0,48$ cm H₂O (27).

3.1.3 Fonction régulatrice des centres respiratoires

- Homéostasie chimique

Comme la ventilation assure les échanges d'oxygène et de gaz carbonique (CO₂), on peut définir un système de contrôle rétroactif liant la ventilation aux pressions d'oxygène et de CO₂. Les changements de PCO₂, détectés par des récepteurs bulbaires, ou les changements de PaO₂ détectés par des récepteurs périphériques (surtout carotidiens) modifient fortement l'activité ventilatoire. Ces réactions varient largement d'un individu à un autre, mais sont reproductibles à 20% chez un sujet donné.

Leur exploration se fait en modifiant la composition des gaz inspiratoires par hypercapnie, hyperoxie ou hypoxie et en analysant le comportement respiratoire qui en résulte (52).

- Régulation mécanique de la ventilation

Les paramètres mécaniques interviennent également dans la régulation du contrôle ventilatoire. En cas d'augmentation d'impédance du soufflet thoraco-pulmonaire, des mécanismes compensateurs vont être mis en œuvre pour tenter de maintenir la ventilation (52).

Ils agissent en minimisant la dépense énergétique, quitte à laisser l'hématose se dégrader légèrement avec une hypercapnie et une légère hypoxie. Ces phénomènes compensateurs peuvent être explorés par des techniques d'imposition de charges mécaniques externes.

3.2 TECHNIQUES D'EXPLORATION

3.2.1 Analyse du comportement ventilatoire

L'exploration du comportement ventilatoire doit se pratiquer chez un sujet détendu et confortablement installé. Les variations des périmètres du thorax et de l'abdomen sont mesurés.

- Mesure de la ventilation V_E

Pour mesurer la ventilation, la pléthysmographie d'induction est l'une des méthodes engendrant le moins de contrainte mais nécessitant un étalonnage délicat. La mesure des volumes peut se faire par divers spiromètres, mais l'idéal reste l'intégration d'un signal de débit mesuré avec un pneumotachographe type Fleisch. Cet appareil est obstrué par une grille écran de faible résistance. La perte de charge de part et d'autre de l'écran étant proportionnelle au débit qui le traverse; la différence de pression représente le débit (capteur différentiel Validyne - DP 45 $\pm$ 2hPa)

- Mesure de la $P_{0,1}$

La mesure de la pression d'occlusion, $P_{0,1}$, nécessite un capteur de pression buccale (Validyne – DP 45 $\pm$ 100 hPa) et des circuits inspiratoire et expiratoire séparés avec soupapes unidirectionnelles ainsi qu'un système d'occlusion insonore de la voie inspiratoire.

La voie inspiratoire doit être fermée à l'insu du sujet au cours d'une expiration et la $P_{0,1}$ mesurée au début de l'inspiration suivante. Un système électrique de levée automatique de l'occlusion après 0,1 s évite de perturber le cycle étudié et permet de multiplier les mesures (115).

- Mesure des gaz respiratoires

Le PCO_2 est analysé dans les gaz expirés par capnographie à infrarouge (Cosmo, France). L'oxygénation peut être suivie par oxymétrie transcutanée, mesure non invasive de la saturation oxyhémoglobinée à l'aide d'un oxymètre de pouls (Ohmeda 3700, Balder, Co, USA).

3.2.2 Réponse ventilatoire au CO₂

Les mesures sont faites en condition hyperoxique pour éliminer toute stimulation hypoxique (20).

Le sujet doit être préalablement laissé au repos pendant une dizaine de minutes. La méthode la plus simple d'utilisation est la technique de ré-inspiration développée par Read (86). Le sujet ré-inspire dans un ballon de 6 -7 litres contenant initialement 6% de CO₂ (FICO₂ = 6%) et au moins 50% d'O₂ dans de l'azote, en ré inspirant et soufflant dans le même ballon, la production métabolique de CO₂ accroît progressivement la teneur en CO₂ et FICO₂ s'élève peu à peu. Ainsi, en moins de cinq minutes, cinq à sept mesures sont effectuées sur une gamme échelonnée de 6 à 11 %. L'échantillon de gaz prélevé pour analyse de FCO₂ doit retourner dans ce circuit fermé.

3.2.3 Réponse ventilatoire à l'hypoxie

La sensibilité à l'hypoxie est testée de façon à peu près parallèle à la sensibilité à l'hypercapnie.

Il existe trois principales méthodes de mesures de la réponse ventilatoire à l'hypoxie:

- la méthode de Dejours: consiste à faire inhaler au sujet un ou plusieurs cycles d'azote pur et de mesurer les modifications ventilatoires sur les cycles suivants. Cette méthode est simple, rapide, sans danger et reproductible. En revanche, la brièveté du stimulus fait qu'il n'est pas possible d'être certain que la réponse des chémorécepteurs soit complète (20).

- La technique d'inhalation de mélanges gazeux appauvris en oxygène à fraction fixe dite technique d'hypoxie progressive isocapnique de Weil : on observe la réponse ventilatoire à, au moins, deux mélanges gazeux appauvris en oxygène, chacun des paliers devant durer 5 à 10 minutes. Cette méthode, longue de réalisation, a peu d'application clinique (109).

- La technique d'appauvrissement progressif du mélange inhalé en oxygène décrite par Rebuck (88): Cette méthode est fondée sur la ré-inspiration dans un sac contenant environ 6 litres d'un mélange 24% O₂ et 6 % de CO₂ dans de l'azote. Le niveau légèrement hypercapnique correspond au mélange intra-alvéolaire initial (expiratoire) que l'ensemble sac-

circuit- poumon va rapidement atteindre. La ré-inspiration permet à la FIO_2 de baisser graduellement en raison de la consommation métabolique d' O_2 . On peut aussi ajouter de l'azote dans le circuit inspiratoire de façon croissante pour faire chuter la PaO_2 à 40 mmHg en 10 à 15 minutes. Il faut corriger la capnie et maintenir l'isocapnie par absorption de chaux sodée.

Le niveau d'oxygénation peut être mesuré par P_{EO_2} . Cette mesure nécessite un appareillage lourd et l'exploitation de la courbe hyperbolique de la réponse $V_E = f(PaO_2)$ est délicate (109). Heureusement, la mesure de SaO_2 est maintenant aisée grâce à la technique d'oxymétrie de pouls transcutanée appliquée au doigt. De plus, la réponse $V_E = f(SaO_2)$, linéaire, est d'exploitation facile.

3.2.4 Réponse à l'imposition de charges

Les charges imposées peuvent être élastiques, résistives ou à seuil. L'imposition d'une charge élastique consiste à faire respirer un sujet dans une enceinte fermée et rigide. Une charge à seuil ne devient effective que lorsque le sujet développe un effort égal ou supérieur à la charge. Une charge résistive freine les débits respiratoires. Elle doit être aussi linéaire que possible dans la gamme des débits rencontrés, c'est-à-dire que la résistance ne doit pas s'accroître avec le débit. Face à une charge inspiratoire ou expiratoire, le sujet doit augmenter des pressions respiratoires pour maintenir les débits satisfaisants. La réponse ventilatoire à l'imposition de charges mécaniques externes doit être comparée à la ventilation libre de repos. La charge peut entraîner une hypoventilation qui à son tour va stimuler la respiration.

L'intérêt d'utiliser le couplage des techniques de ré-inspiration de CO_2 et addition de charges permet d'obtenir une analyse plus fine de l'effet des charges. La ré-inspiration de CO_2 , en ouvrant la boucle de régulation chimique, permet de comparer l'effet de la charge pour un niveau de PCO_2 donné expérimental (52).

3.3 INTERETS ET LIMITES EN PRATIQUE CLINIQUE

3.3.1 Spirogramme

Cet examen, simple décrit de façon globale le comportement ventilatoire.

Chez les patients atteints de trouble ventilatoire obstructif, les réactions compensatrices entraînent une V_E avec une phase expiratoire proportionnellement longue par rapport à T_I (T_I/T_{TOT} diminue) et des débits moyens expiratoires très abaissés. La fréquence ventilatoire est finalement élevée (52).

3.3.2 Pression d'occlusion

Elle est élevée chez les patients atteints de maladie pulmonaire chronique et reflète la lutte des centres respiratoires contre la charge mécanique que constitue le handicap thoraco pulmonaire.

A long terme, une forte $P_{0,1}$ reflète d'un effort élevé, peut aboutir au développement d'une fatigue.

A contrario, une $P_{0,1}$ qui reste basse sous stimulation peut refléter une faible activité inspiratoire congénitale ou acquise par la chronicité de la maladie, ou révéler une faiblesse des muscles respiratoires (27, 52).

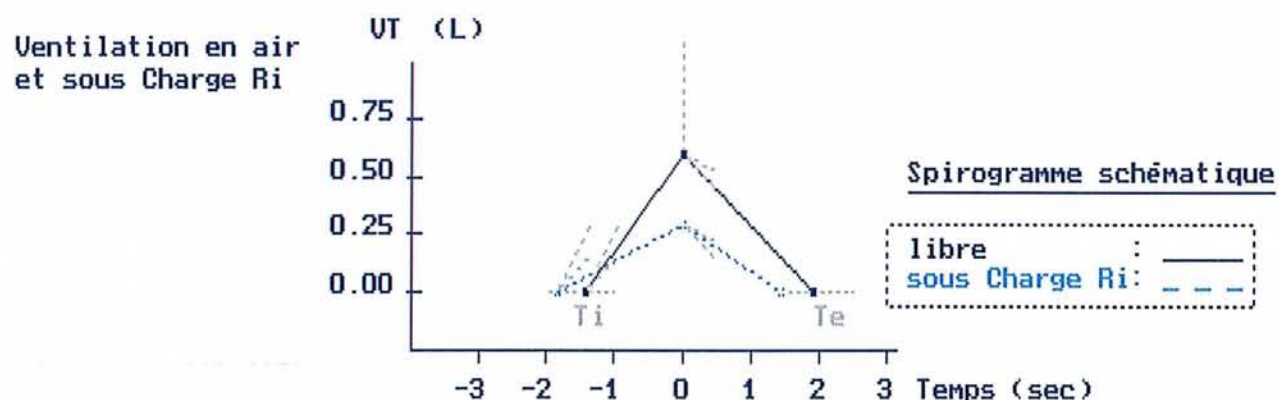
3.3.3 Réactions à l'hypoxie et à l'hypercapnie

Un déficit des réactions chémoréflexes représente un facteur aggravant d'une insuffisance respiratoire. La baisse de la réponse au CO_2 n'est pas toujours associée à la baisse de sensibilité à l'hypoxie. Une baisse isolée de la réponse au CO_2 pourrait représenter une adaptation à l'hypercapnie chronique; une baisse simultanée, rare, aux deux stimuli reflète une atteinte fonctionnelle des centres respiratoires (42, 52).

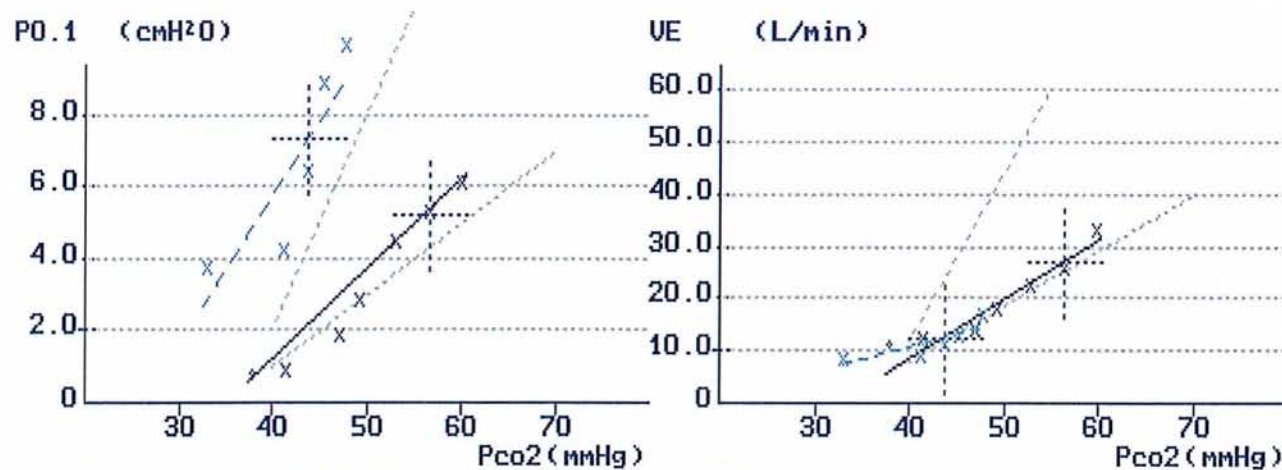
Ci - après: Figures 9 : Exemples de résultats d'étude fonctionnelle des centres respiratoires

Etude Fonctionnelle des Centres Respiratoires (Chémosensibilité)

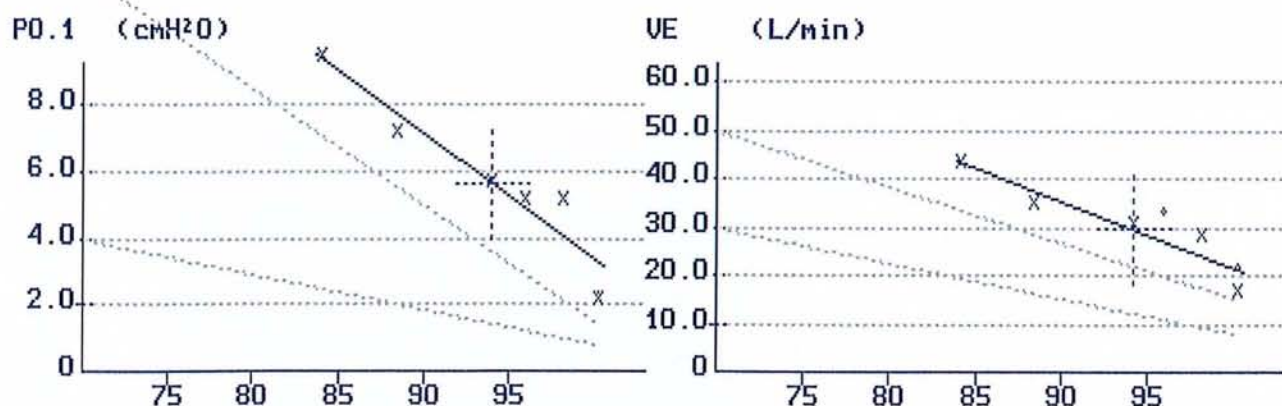
Patient n°1: Réponse des centres à l'hypercapnie et à l'hypoxie normales.



Réponse ventilatoire : hypercapnique - libre et sous Charge Ri

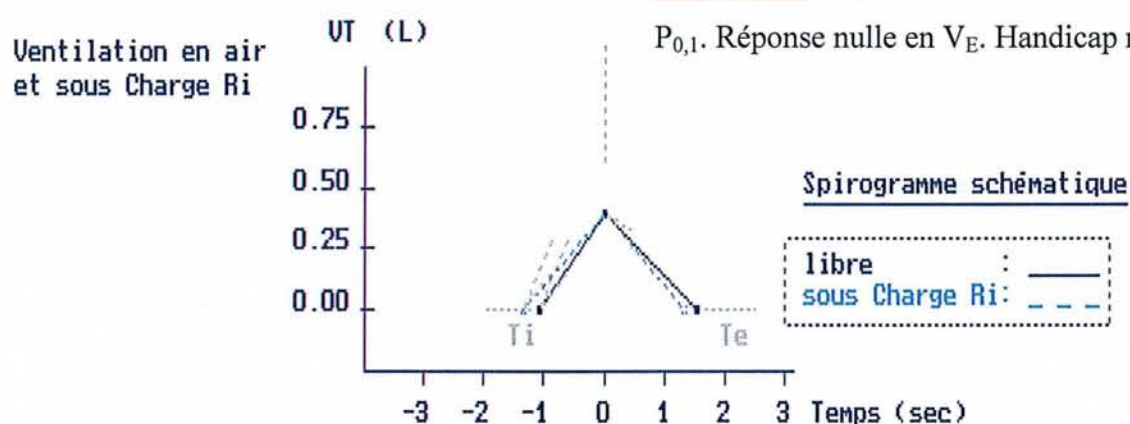


Réponse ventilatoire : sous hypoxie - libre

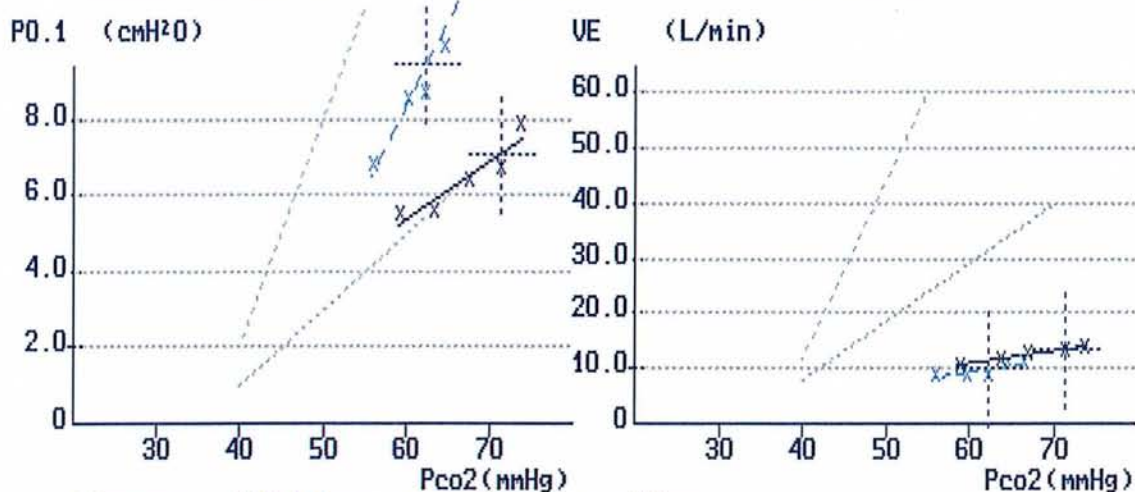


Etude Fonctionnelle des Centres Respiratoires (Chemosensibilité)

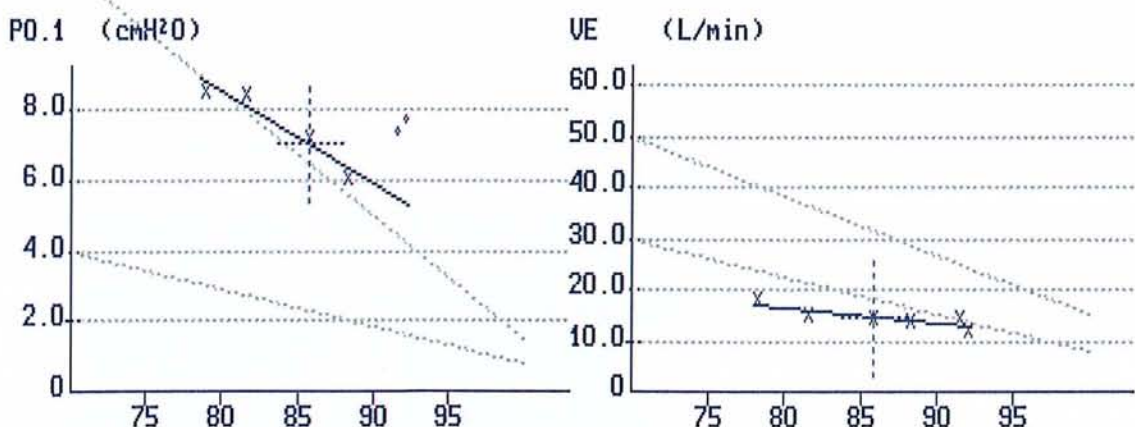
Patient n°2: Réponse des centres normale en $P_{O,1}$. Réponse nulle en V_E . Handicap mécanique.



réponse ventilatoire : hypercapnique - libre et sous Charge Ri



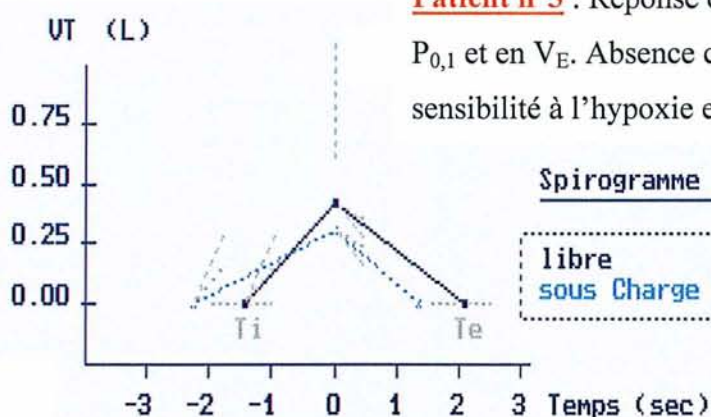
Réponse ventilatoire : sous hypoxie - libre



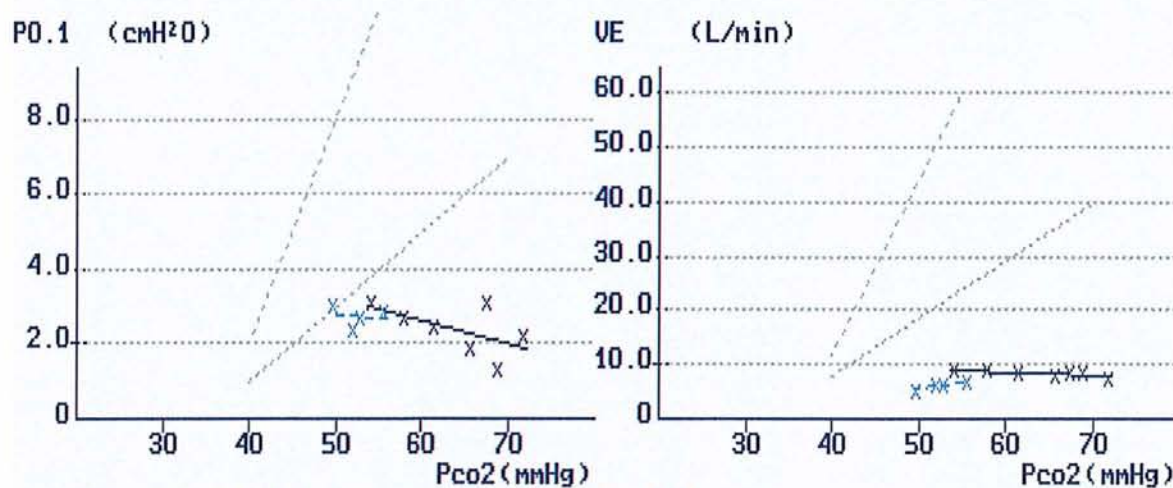
Etude Fonctionnelle des Centres Respiratoires **(Chémosensibilité)**

Patient n°3 : Réponse des centres nulle en $P_{O,1}$ et en V_E . Absence complète de sensibilité à l'hypoxie et à l'hypercapnie.

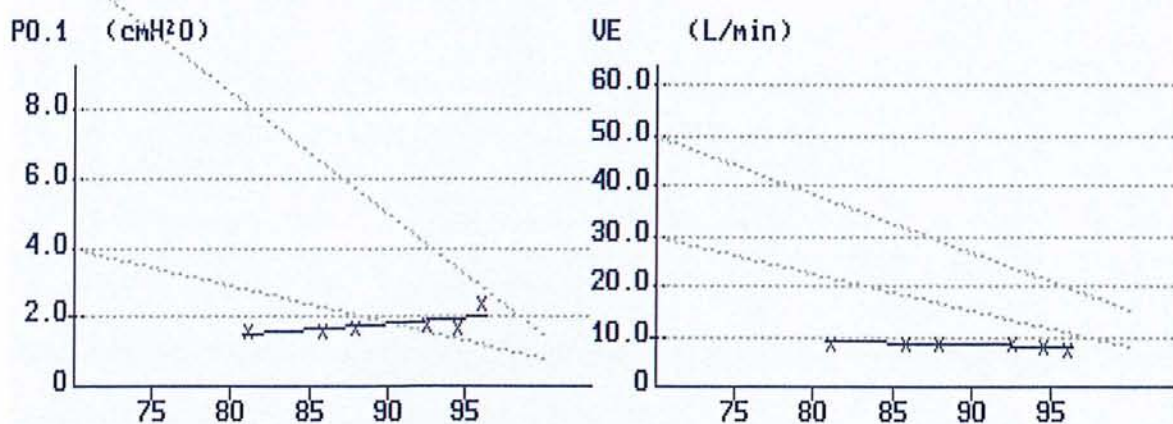
Ventilation en air
et sous Charge Ri



Réponse ventilatoire : hypercapnique - libre et sous Charge Ri



Réponse ventilatoire : sous hypoxie - libre



L'exploration de la chémosensibilité des centres respiratoires du patient n°2 montre: la réponse en $P_{0,1}$, issue des centres respiratoires est normale tant à la stimulation hypercapnique qu'à la stimulation hypoxique. Les centres respiratoires ressentent l'élévation du taux sanguin de CO_2 et la traduisent à l'effecteur respiratoire. Cependant, en raison de perturbations, l'effecteur respiratoire est inefficace pour augmenter la ventilation et cette ventilation n'augmente pas: la réponse ventilatoire (V_E) est donc plate.

Pour le patient n° 3, la réponse en terme de $P_{0,1}$ est nulle; elle n'engendre aucune stimulation de l'effecteur qui n'agit donc pas sur la régulation de la ventilation. Par conséquent, la réponse en V_E est inexistante.

3.3.4 Imposition de charges

L'étude de la réponse à une charge mécanique permet d'évaluer les mécanismes compensatoires chez les malades. Le seuil de reconnaissance des charges est intéressant en pratique clinique car on le retrouve souvent abaissé chez les patients souffrant de trouble ventilatoire obstructif. La réponse dépend, à la fin de la perception de la charge, de l'intégration centrale (contrôle) et des possibilités mécaniques de l'effecteur. Une charge externe additionnelle imposée à une charge intrinsèque initialement élevée est moins ressentie (loi de Weber) et la réaction sera d'autant affaiblie.

La réponse aux charges est essentiellement d'origine corticale, volontaire et faiblement réflexe. La réaction aux charges est très affaiblie sous anesthésie ou durant le sommeil.

3.4 INDICATIONS DES TECHNIQUES D'ETUDES DES CENTRES RESPIRATOIRES

Des tests fonctionnels respiratoires peu perturbés associés à des gaz du sang révélant une hypercapnie doivent faire suspecter l'éventualité d'un comportement anormal du système de contrôle ventilatoire. Dans ce cas, un test rapide de dépistage consiste à vérifier la disparition d'une hypercapnie après 30 à 60 secondes d'hyperventilation volontaire: la baisse de commande centrale est due à l'origine de l'hypoventilation, source de l'insuffisance

respiratoire (hypercapnique). La levée volontaire de l'hypoventilation, indépendante des centres, permet le rétablissement de l'hématose.

Les objectifs de l'exploration du système de contrôle de la respiration reposent sur une analyse du comportement ventilatoire au repos, l'étude de la réaction face à des perturbations chimiques (hypercapnie ou hypoxie) ou les réactions face à l'imposition de charges mécaniques externes.

DEUXIEME PARTIE

1. INTRODUCTION

Le but de l'étude est d'analyser le système de contrôle de la ventilation chez des patients ayant présenté une insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique nécessitant une hospitalisation dans un secteur de réanimation respiratoire.

Nous avons étudié 31 patients qui ont été hospitalisés dans le service de Réanimation Respiratoire du service des Maladies Respiratoires du CHU de Nancy pour une insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique. Ils ont été étudiés lors d'une hospitalisation de contrôle dans le service des Maladies Respiratoires dans un délai de 2 à 6 mois après l'épisode aigu. Nous avons étudié chez eux, les troubles de l'hématose, leur état mécanique thoraco-pulmonaire et le comportement de leur système central de contrôle de la ventilation.

Les patients avaient présenté un tableau d'insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique définie par un pH inférieur ou égal à 7,35 et une valeur de PaCO_2 au moment de l'épisode aigu supérieure ou égale à 50 mmHg. Au décours de l'épisode aigu, pour une période variant entre deux et six mois, tous les patients ont été hospitalisés pour une réévaluation clinique, gazométrique en état stable, et réalisation d'une exploration fonctionnelle respiratoire (EFR). Il était apparu que certains patients du groupe ne présentaient qu'une altération modérée de leur fonction respiratoire, compte tenu du tableau d'insuffisance respiratoire aiguë sévère pour lequel ils avaient été initialement hospitalisés. Nous avons alors émis l'hypothèse que leur décompensation aiguë pouvait être due à un déficit des phénomènes compensatoires issus des systèmes de régulation centrale de la ventilation.

Nous avons donc élargi les investigations par l'étude fonctionnelle de la commande centrale de la ventilation à la recherche d'un dysfonctionnement des centres respiratoires. Parallèlement, ces patients ont bénéficié d'une spirométrie et d'une pléthysmographie, de la mesure des gaz du sang. L'étude fonctionnelle des centres respiratoires, réalisée dans le laboratoire d'exploration des centres respiratoires du service des Maladies Respiratoires, comportait l'analyse de la ventilation de repos et de la réponse à des chémostimulations, hypoxique et hypercapnique. La réponse était mesurée en terme de ventilation (V_E) et de pression d'occlusion ($P_{0,1}$) reflet de la commande inspiratoire centrale.

Le but de cette étude, est de vérifier l'hypothèse selon laquelle une décompensation respiratoire aiguë non accompagnée de grave détérioration chronique de la fonction mécanique ventilatoire pourrait être favorisée par un déficit des systèmes de régulation de la ventilation.

2. MATERIELS ET METHODES

2.1 CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

- Type d'études

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, portant sur un échantillon de patients ayant présenté une insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique menée de 1996 à septembre 2003. Ils ont tous été initialement hospitalisés dans l'unité de Réanimation Respiratoire du service des Maladies Respiratoires du CHU de Nancy. Ils ont, d'autre part, été, dans un second temps, hospitalisés en secteur d'hospitalisation conventionnelle du même service deux à six mois après l'épisode aigu pour une étude spirométrique et pléthysmographique et d'un examen fonctionnel du système de contrôle de la respiration.

- Critères d'inclusion

Les patients inclus présentaient une insuffisance respiratoire aiguë avec hypoventilation alvéolaire définie par des critères cliniques associant une dyspnée aiguë avec polypnée, parfois cyanose et selon l'étiologie principale des douleurs thoraciques, des anomalies auscultatoires, une encéphalopathie respiratoire (sueurs, tremblement alaire et céphalées) et confirmée par des critères gazométriques avec $\text{pH} \leq 7,35$ et $\text{PaCO}_2 \geq 50$ mmHg avec $\text{PaO}_2 \leq 60$ mmHg.

- Critères d'exclusion

Ont été exclus de l'étude, les patients présentant une pneumopathie bilatérale hypoxémiante, un syndrome de détresse respiratoire aigu (SDRA), ou toute pathologie parenchymateuse pulmonaire grave pouvant expliquer le tableau d'insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique ainsi que les sujets âgés de moins de 18 ans .

2.2 METHODES

2.2.1 Examens

Mise à part les examens cliniques et paracliniques effectués au moment de l'IRA, les autres examens ont été pratiqués au cours du bilan de contrôle, à distance de l'épisode d'insuffisance respiratoire aiguë.

- Clinique

Au moment du diagnostic, nous avons recueilli pour chaque patient: l'âge, le sexe, le poids, la taille, l'histoire clinique, les antécédents, le traitement. Nous avons recherché les signes de détresse respiratoire aiguë: dyspnée stade IV (selon l'échelle de Sadoul), mise en jeu des muscles accessoires avec tirage des muscles sus-sternaux, intercostaux, balancement thoraco-abdominal; les signes d'encéphalopathie respiratoire avec sueurs, tremblement alaire et céphalées, témoins d'une hypercapnie.

- Gazométrie artérielle

Le prélèvement des gaz du sang artériel est fait au lit du malade, au repos, en prélevant au moins 1 ml de sang au niveau de l'artère radiale. Le prélèvement est ensuite analysé par l'appareil «Radiometer Copenhagen ABL 520», (Copenhagen, Danemark). On obtient le pH, la pression artérielle en oxygène ou PaO₂, la pression artérielle en gaz carbonique ou PaCO₂, la saturation artérielle en oxygène (SaO₂) et le taux artériel de bicarbonates (HCO₃⁻).

Les résultats gazométriques sont à prendre avec précaution car, en phase aiguë, 16 des 31 sujets étaient, au moment du prélèvement, sous traitement par oxygène à débit variable. Il en est de même au cours du bilan de contrôle chez 13 sujets.

- Explorations fonctionnelles respiratoires

La spirométrie et la pléthysmographie sont faites par l'intermédiaire de l'appareil «Jaeger Master Screen Body» (Wuerzburg, Allemagne). Les paramètres mesurés sont:

- Le volume expiratoire maximal en une seconde: VEMS, exprimé en litres (L) et en pourcentage de la valeur théorique (% théo).
- La capacité vitale forcée: CVF, exprimé en litres (L) et en pourcentage de la valeur théorique (% théo).
- Le rapport de Tiffeneau: VEMS/CVF, exprimé en pourcentage (%).
- Le volume résiduel: VR, exprimé en litres (L) et en pourcentage de la valeur théorique (% théo).
- La capacité pulmonaire totale: CPT, exprimé en litres (L) et en pourcentage de la valeur théorique (% théo).
- Le rapport VR/CPT, exprimé en litres (L) et en pourcentage de la valeur théorique (% théo).

Les paramètres qui varient en fonction du sexe, du poids et la taille du patient sont exprimés en pourcentage (%) de leur valeur théorique.

- Examens paracliniques

Dans le but d'orienter le diagnostic étiologique de l'insuffisance respiratoire aiguë, tous les patients ont bénéficié d'une radiographie thoracique et d'un électrocardiogramme réalisés à l'admission dans le service de réanimation.

- Mesure de la régulation ventilatoire

Chemosensibilité:

La technique utilisée est dite de «ré-inspiration», avec:

Pour la réponse à l'hypercapnie, un enrichissement progressif en CO₂ du mélange initial inhalé, selon la méthode proposée par Read (86).

Pour la réponse à l'hypoxie, un appauvrissement progressif du mélange inhalé en oxygène décrite par Rebuck (87, 88).

Rappelons que la réponse exprimée en terme de ventilation (V_E) reflète la réponse globale incluant les récepteurs, les centres intégrateurs, la transmission neuromusculaire de la commande et l'effecteur thoraco-pulmonaire.

La réponse exprimée en terme de $P_{0,1}$ correspond à la réponse centrale et neuromusculaire indépendamment des qualités de l'effecteur thoraco-pulmonaire et bronchique.

Réponse à une charge résistive inspiratoire:

Le comportement ventilatoire sous charge est mesuré avec l'adjonction d'une résistance de 30 cm H₂O.s/ L placé dans le circuit inspiratoire.

Pour comparaison, un groupe de 20 sujets sains âgés de 32 à 58 ans a également subi un examen fonctionnel des centres respiratoires en utilisant le même appareillage et la même technique.

2.2.2 Appareillage pour l'étude de la chémosensibilité

L'examen se déroule à distance de toutes prises alimentaires (4heures après) pouvant modifier la régulation ventilatoire (stimulants type caféine, xanthine...). Le sujet, confortablement placé en position semi-assise, les jambes placées à l'horizontal, respire au travers d'un embout buccal, le nez obturé par un pince-nez. Pour mesurer la pression d'occlusion ($P_{0,1}$) et pouvoir obturer le circuit pendant l'expiration, une valve est interposée dans un circuit inspiratoire, distinct du circuit expiratoire grâce à une pièce en Y et 2 soupapes unidirectionnelles. La valve qui permet la fermeture du circuit inspiratoire doit être silencieuse pour ne pas alerter le sujet. Elle est constituée d'un petit ballonnet de caoutchouc placé dans le circuit, et activé par gonflement à l'aide d'une seringue munie d'un ressort. Ce dernier permet le relâchement rapide de l'occlusion en fin de mesure.

La mesure de la ventilation se fait par un système de sac-en-boîte. Les méthodes de ré-inspiration dans un sac modifient en permanence la composition et les caractéristiques du gaz respiratoire (baisse de $F_{I}O_2$, gain de CO_2 , humidification, réchauffement). Ces changements modifient constamment le gain d'un pneumotachographe. Pour se soustraire de

ces erreurs de mesure, il faut éviter que les gaz respiratoires passent directement dans le pneumotachographe en utilisant un système de sac-en-boîte. Le sujet ré-inspire dans un sac souple (60 litres). Le sac est placé dans une enceinte hermétique, ouverte à l'extérieur au travers d'un pneumotachographe. Lors de l'inspiration, le sac se vide du volume courant. Ce volume est remplacé, dans l'enceinte, par de l'air extérieur arrivant au travers du pneumotachographe. A l'expiration, le gaz expiré remplit le sac et chasse un volume identique de l'enceinte vers l'extérieur. C'est toujours de l'air ambiant qui passe au travers du pneumotachographe qui garde alors un gain constant.

- Pour la mesure de la ventilation en respiration calme et spontanée, la voie inspiratoire est branchée directement dans l'enceinte du sac-en-boîte. Le sujet peut inspirer l'air ambiant contenu dans l'enceinte. La voie expiratoire est alors branchée dans le sac, l'air expiré ne pouvant pas se mélanger à l'air inspiré. Le sac est régulièrement vidé.
- Pour la mesure de la ventilation en ré-inspiration dans le sac, les deux voies, inspiratoire et expiratoire, sont réunies dans le sac.

La mesure du CO_2 respiratoire (P_{ETCO_2}) se fait par prélèvement continu d'un échantillon de gaz dans le circuit, passage au travers d'un analyseur CO_2 à infrarouge (Cosma, France) puis retour dans le circuit.

La mesure du niveau d'oxygénation se fait par analyse transcutanée de la saturation oxyhémoglobinée artérielle (SaO_2) à l'aide d'un oxymètre de pouls avec cellule placée sur une pince digitale (Ohmeda 3700, USA).

Pour une épreuve de ré-inspiration hypercapnique, le mélange initial dans le sac contient $F_{\text{I}}\text{O}_2 = 50 \%$ et $F_{\text{I}}\text{CO}_2 = 6,5 \%$. L'hypercapnie initiale permet d'atteindre rapidement dans le circuit complet (sac-tuyauterie-appareil pulmonaire-alvéoles) un niveau de PCO_2 commun proche de $P_{\text{v}}\text{CO}_2$. Le niveau de 50% d' O_2 permet de maintenir une hyperoxie et d'éviter au cours de la manœuvre d'hypercapnie progressive toute stimulation hypoxique.

Pour une épreuve de ré-inspiration hypoxique, le mélange initial dans le sac contient $F_{\text{I}}\text{O}_2 = 22 \%$ et $F_{\text{I}}\text{CO}_2 = 6,5 \%$. Le niveau de CO_2 inspiré, qui s'égalise dans l'ensemble du circuit et du système pulmonaire, est maintenu stable. La production métabolique de CO_2 (300-350 mL/min), qui est expirée, est éliminée par prélèvement continu d'un échantillon du gaz du circuit, par une pompe d'aquarium (100 mL/min), sur de la chaux sodée (absorbeur de CO_2) et retour dans le circuit.

Le débit ventilatoire est évalué par mesure de la différence de pression de part et d'autre du pneumotachographe, c'est-à-dire entre l'intérieur et l'extérieur de l'enceinte du

sac-en-boîte (Capteur de pression différentiel Validyne DP45 $\pm$ 2 hPa, USA). Le volume respiratoire est obtenu par intégration du signal de débit en fonction du temps.

La pression d'occlusion $P_{0.1}$ est mesurée à la bouche à l'aide d'un capteur de pression différentiel (Validyne DP45 $\pm$ 100 hPa, USA). La valeur retenue est la pression développée 100 msec après le début d'une inspiration occluse.

Les signaux de débit et de pression sont échantillonnés et numérisés à 100Hz par informatique (Calculateur PC) à l'aide de programmes informatiques personnels. La réponse ventilatoire aux stimulations hypercapnique ou hypoxique est calculée automatiquement à partir des relations entre V_E ou $P_{0.1}$ et soit $P_{ET}CO_2$ soit SaO_2 .

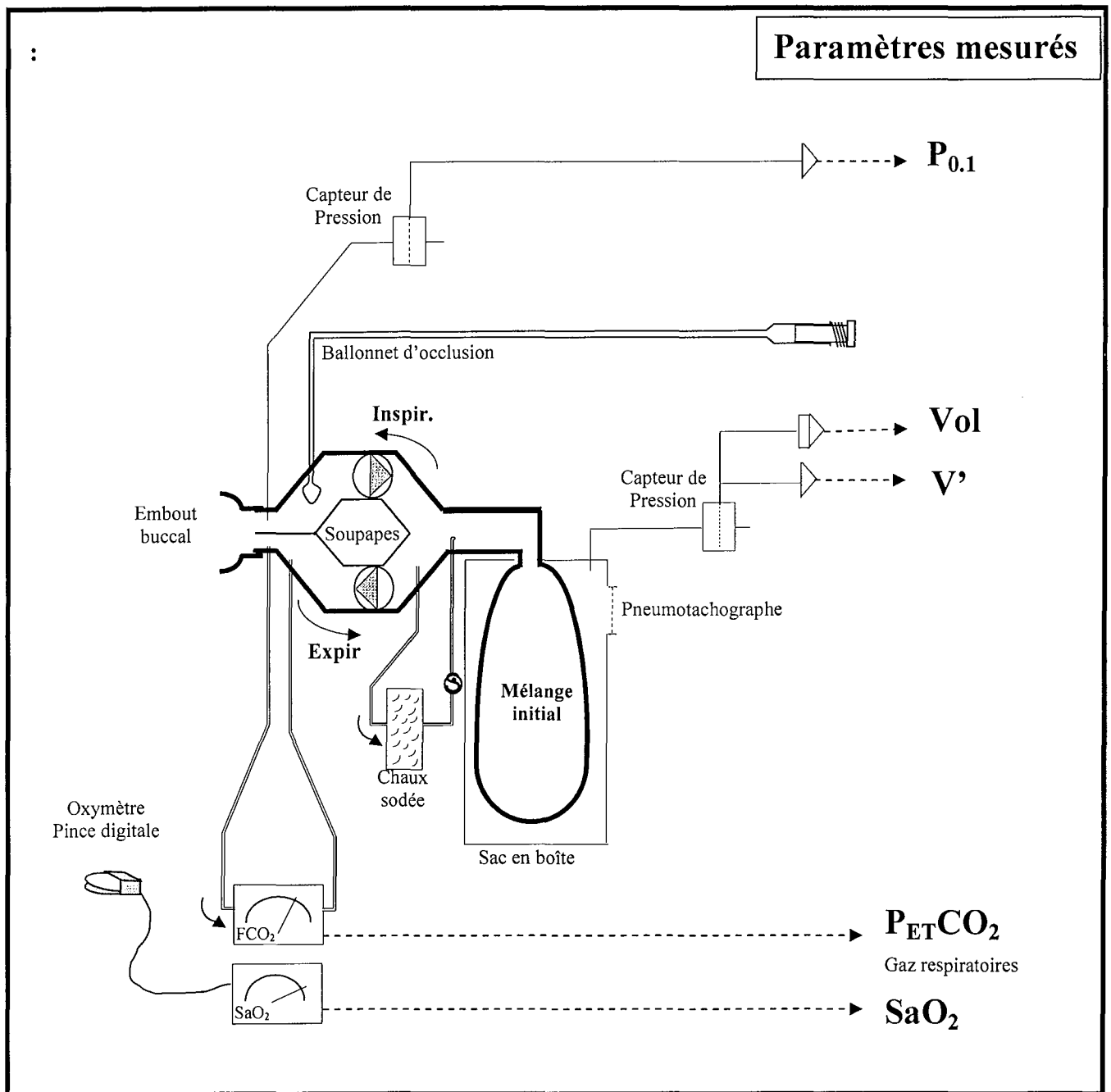


Figure 10: Schéma d'un circuit permettant l'étude de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie – hyperoxique et à l'hypoxie isocapnique par la méthode de ré-inspiration.

(Méthode de ré-inspiration)

-	Mélange initial	Circuit à Chaux
Réponse à l'Hypercapnie :	$O_2 = 50\%$, $CO_2 = 6.5\%$	sans
Réponse à l'Hypoxie :	$O_2 = 22\%$, $CO_2 = 6.5\%$	avec

2.3 ANALYSE STATISTIQUE

Les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyenne +/- écart-type. Les réponses ventilatoire et de $P_{0.1}$ aux stimulations hypercapnique et hypoxique sont exprimées par la pente de la régression linéaire entre V_E (et $P_{0.1}$) et soit $P_{ET}CO_2$ soit SaO_2 , calculée par la méthode des moindres carrés. Ainsi la sensibilité ventilatoire au CO_2 est la pente (SV_{ECO_2}) de la relation $V_E = f(P_{ET}CO_2)$ telle que: $V_E = SV_{ECO_2} \cdot P_{ET}CO_2 + b$. De même, la réponse centrale au CO_2 est $SP_{0.1}CO_2$ et les réponses à l'hypoxie sont exprimées par: SV_{EO_2} et $SP_{0.1}O_2$.

Les corrélations linéaires entre deux variables ont été calculées par méthode des moindres carrés. Les comparaisons des variables entre groupes ont été réalisées à l'aide du test t de Student.

3. RESULTATS

3.1 Description de l'échantillonnage

L'échantillon étudié comporte 31 patients, parmi lesquels 19 hommes et 12 femmes. Leurs caractéristiques anthropométriques sont présentées dans le tableau I. Les résultats de l'EFR sont également présentés dans le tableau I.

Patients (n = 31)				
Anthropométrie				
Âge	(ans)	62,4	±	13,7
Taille	(m)	1,64	±	0,0
Poids	(kg)	89,8	±	24,5
BMI	(kg/m ²)	33,2	±	8,4
Examen Fonctionnel Respiratoire				
VEMS	(% théor.)	55	±	17,3
VEMS/CV	(%)	66	±	12,8
CPT	(% théor.)	86	±	21
CVF	(% théor.)	65	±	16,4

Tableau I : Critères anthropométriques et examen fonctionnel respiratoire
moyenne ± écart-type.

BMI = Body Masse Index = Indice de masse corporelle défini par le rapport poids/taille².

VEMS = Volume expiré maximal seconde exprimé en pourcentage de la valeur théorique.

VEMS/ CV = Indice de Tiffeneau.

CPT = Capacité pulmonaire totale exprimée en pourcentage de la valeur théorique.

CVF = Capacité vitale forcée exprimée en pourcentage de la valeur théorique.

L'état gazométrique des sujets en phase aiguë d'IRA et en état stable lors du bilan de contrôle est présenté dans le tableau II.

Gazométrie en phase aiguë				
PaO ₂	(mmHg)	57,3	±	14,2
PaCO ₂	(mmHg)	72,8	±	23,1
pH		7,31	±	0,08
Gazométrie en état stable				
PaO ₂	(mmHg)	65	±	8,8
PaCO ₂	(mmHg)	49	±	6,34
pH		7.40	±	0.02

Tableau II : Critères gazométriques en stade aigu (16 patients sous O₂, 15 patients sans O₂) et en état stable (13 patients sous O₂, 18 patients sans O₂)
moyenne ± écart-type

Le bilan global d'exploration fonctionnel des centres respiratoires dans le groupe de patients et de témoins (55) est présenté dans le tableau III.

		Patients (n = 31)			Témoins normaux (n = 20)		
Réponse des centres ventilatoires:							
<i>Chemosensibilité</i>							
S V _E CO ₂	(L min ⁻¹ .mmHg ⁻¹)	0,49	±	0,36	2,54	±	1,6
S P _{0,1} CO ₂	(cmH ₂ O.mmHg ⁻¹)	0,17	±	0,14	0.49	±	0,5
S V _E O ₂	(L min ⁻¹ . % ⁻¹)	0,79	±	0,74	4.01	±	5,8
S P _{0,1} O ₂	(cmH ₂ O.% ⁻¹)	0,37	±	0,49	0,65	±	0,7
<i>Réponse à une charge</i>							
Δ V _E	(%)	91	±	25			
Δ P _{0,1}	(%)	162	±	89			

Tableau III : Réponse des centres ventilatoires *moyenne ± écart-type*

$S V_E CO_2$: sensibilité ventilatoire à la stimulation hypercapnique.

$S P_{0,1} CO_2$: réponse centrale à l'hypercapnie.

$S V_E O_2$: sensibilité ventilatoire à la stimulation hypoxique.

$S P_{0,1} O_2$: réponse centrale à l'hypoxie.

ΔV_E : réponse ventilatoire à une charge résistive inspiratoire exprimée par la différence de V_E avec et sans charge en % de la V_E spontanée sans charge. (Valeur normale : $\Delta > 95$ %.)

$\Delta P_{0,1}$: réponse à une charge résistive inspiratoire en terme $P_{0,1}$ exprimée par la différence de $P_{0,1}$ avec et sans charge en % de la $P_{0,1}$ spontanée sans charge (Valeur normale : $\Delta > 150$ %.)

3.2 Analyse du contrôle de la ventilation

Le but de ce travail est de vérifier l'hypothèse selon laquelle une insuffisance respiratoire aiguë non expliquée par une déficience de la mécanique thoraco-pulmonaire pourrait survenir en raison d'une faillite des systèmes compensatoires issus des centres ventilatoires. Nous avons donc analysé les relations qui peuvent exister entre l'activité compensatrice centrale, la gravité de l'atteinte aiguë et l'état fonctionnel du système mécanique. Ainsi, nous considérons trois paramètres essentiels:

- L'activité compensatoire issue du contrôle de la ventilation par étude fonctionnelle des centres ventilatoires.
- La gravité de la décompensation jugée sur l'hématose (gazométrie)
- L'état fonctionnel du système mécanique ventilatoire exploré par spirométrie et pléthysmographie.

En première approche, et par esprit de simplification, ces 3 éléments essentiels ont été analysés en prenant comme paramètre représentatif de chacun d'eux la variable descriptive la plus caractéristique :

- L'activité compensatoire issue du contrôle de la ventilation par étude fonctionnelle des centres ventilatoires est représentée par la réponse ventilatoire à l'hypercapnie ($SV_{E\text{CO}_2}$).
- La gravité de la décompensation est représentée par la PaCO_2 en phase aiguë.
- L'état fonctionnel du système mécanique ventilatoire est représenté par le rapport de Tiffeneau (V_{EMS}/CV) signe d'un trouble ventilatoire obstructif quand il est inférieur ou égal à 70 % selon la classification internationale de GOLD.

En seconde partie, nous envisagerons les relations entre les autres paramètres descriptifs.

3.2.1 Résultats essentiels

3.2.1.1 Relation entre chémosensibilité ($SV_{E\text{CO}_2}$) et gravité de la décompensation (PaCO_2)

La PaCO_2 mesurée lors de la décompensation aiguë est habituellement considérée comme le reflet essentiel de la gravité de l'insuffisance respiratoire aiguë. La figure 1 ne montre aucune relation nette entre la chémosensibilité et la PaCO_2 . Cette valeur mesurée en phase aiguë est en fait difficilement interprétable en raison du biais créé par l'administration d'oxygénothérapie et la réalisation de gaz du sang dans ces conditions. Comme le montre la figure 1 où sont différenciés les patients soumis ou non à une oxygénothérapie, il n'y a pas de différence significative entre les valeurs de PaCO_2 des deux groupes de sujets.

L'oxygénothérapie n'entraîne pas ici de nette hypercapnie comme pourrait le laisser prévoir une hypoventilation liée à la suppression de la stimulation hypoxique par l'oxygène.

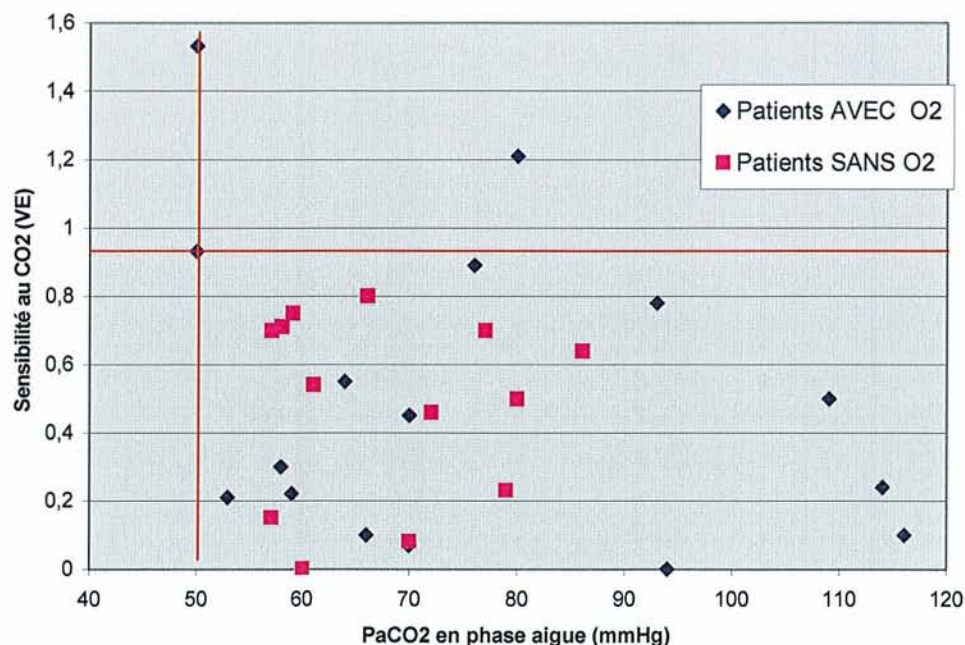


Figure 1: Réponse ventilatoire à l'hypercapnie en fonction de PaCO_2 aiguë. Les patients sont différenciés selon qu'ils sont (losange bleu) ou non (carré fushia) sous oxygénothérapie lors du prélèvement sanguin.

3.2.1.2 Relation entre chémosensibilité ($SV_E CO_2$) et mécanique ventilatoire (VEMS/CV).

La figure 2 montre le niveau de chémosensibilité des patients selon qu'ils ont ou non une atteinte de leur mécanique ventilatoire. Cette figure illustre et résume de façon synthétique le propos essentiel de l'hypothèse formulée dans ce travail.

Les 13 patients qui ne présentent pas de trouble mécanique obstructif ont tous une chémosensibilité à l'hypercapnie clairement abaissée (ils sont tous situés sur la figure dans le cadran inférieur droit). L'hypothèse de travail se trouve donc confirmée par ce résultat.

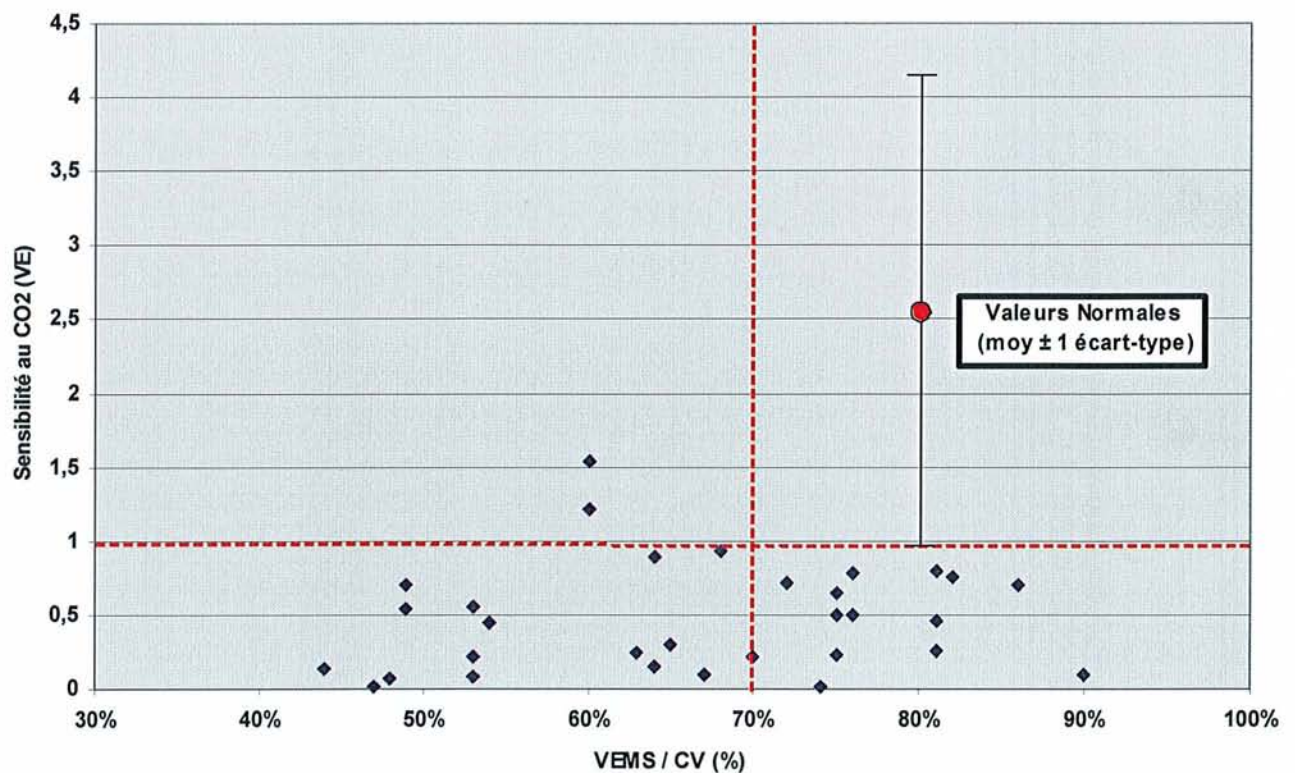


Figure 2: Réponse ventilatoire à l'hypercapnie en fonction du rapport VEMS/ CV chez la population étudiée. Les limites inférieures normales sont représentées en pointillé rouge. Le point rouge correspond aux valeurs des sujets normaux témoins.

Il apparaît de plus sur la figure 2, que 29 des 31 patients présentent une $SV_{E\text{CO}_2}$ inférieure à 0,9 (L/s)/mmHg, limite inférieure (moyenne – un écart-type) trouvée chez les sujets normaux. Parmi les 18 sujets présentant un syndrome obstructif ($VEMS/CV \leq 70 \%$) qui pourrait expliquer l'IRA, 16 ont une baisse de leur chémosensibilité associée.

3.2.2 Autres paramètres analysés

Dans ce chapitre, d'autres paramètres moins représentatifs sont analysés.

3.2.2.1 Autres estimations de la chémosensibilité

L'efficacité de la réponse chémosensible a été essentiellement évaluée dans ce travail par la réponse ventilatoire face à une stimulation hypercapnique qui affecte directement l'hématose. Mais il est possible d'approcher plus directement la sensibilité propre des centres eux-mêmes en évaluant la commande inspiratoire centrale par mesure de la pression d'occlusion ($P_{0,1}$). D'autre part, l'activité réactionnelle des systèmes de contrôle peut également être analysée sous stimulation hypoxique ou face à l'imposition d'une charge résistive inspiratoire.

- Etude de la $P_{0,1}$

Une baisse de la réponse ventilatoire au CO_2 qui affecte les échanges respiratoires peut venir soit d'une chémosensibilité centrale faible soit d'une limitation des débits respiratoires sans nécessairement un déficit central. Dans le cas d'une réponse ventilatoire limitée par une déficience de l'effecteur thoracopulmonaire, la réponse centrale exprimée, en terme de $P_{0,1}$, peut ne pas être affectée. C'est pourquoi le niveau de chémosensibilité centrale ne constitue pas un paramètre étroitement lié à la survenue d'une décompensation aiguë. La figure 3 montre en effet que la baisse de chémosensibilité en terme de $P_{0,1}$ est moins systématiquement retrouvée chez les sujets sans troubles mécaniques.

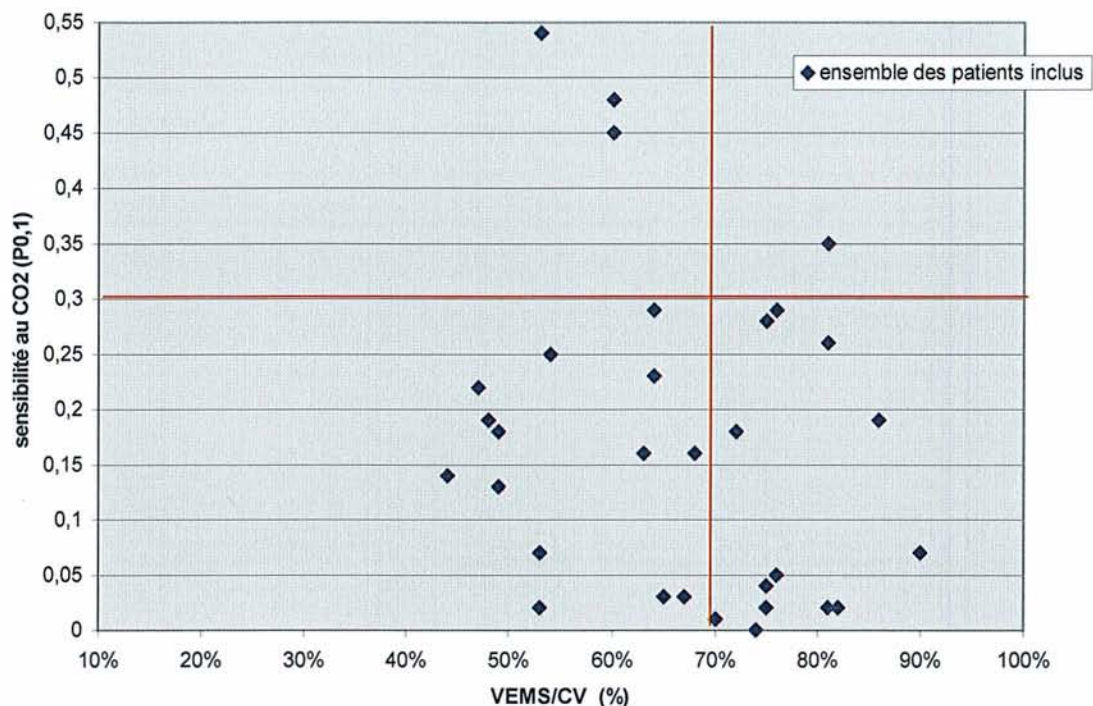


Figure 3: Réponse centrale à l'hypercapnie en fonction de l'indice de Tiffeneau chez l'ensemble des patients inclus dans l'étude.

- Etude de la sensibilité à l'hypoxie ($SV_{E}O_2$)

Lorsque la chémosensibilité est représentée par la réponse ventilatoire à l'hypoxie, comme le montre la figure 4, on s'aperçoit que 8 patients présentent une réponse ventilatoire à l'hypoxie peu perturbée. C'est le cas, en particulier, chez 3 des 13 patients sans trouble obstructif ($VEMS/ CV > 70 \%$).

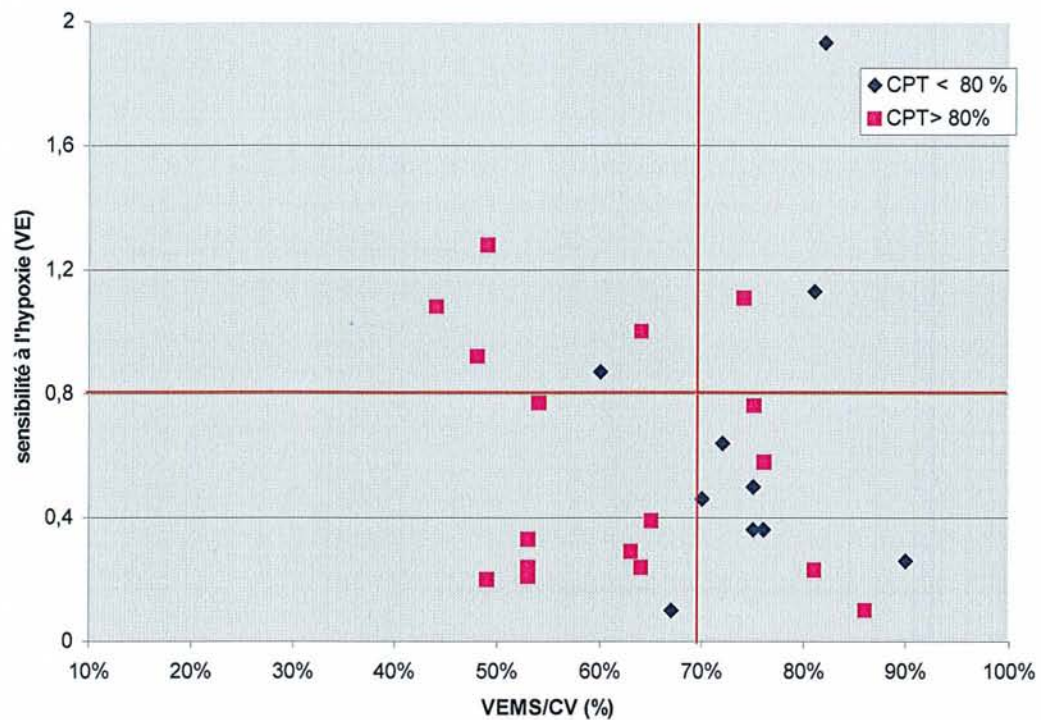


Figure 4: Réponse ventilatoire à l'hypoxie en fonction de la présence ou non d'un syndrome obstructif. Les sujets sont distingués en fonction de l'existence ou non d'un syndrome restrictif ($CPT \leq 80\%$).

- Etude de la réponse à l'imposition d'une charge résistive inspiratoire

Comme le montre la figure 5, la ventilation chez la plupart des sujets est relativement bien préservée face à l'imposition d'une charge résistive. La large dispersion des résultats montre que cette réponse est peu dépendante de l'état mécanique du système ventilatoire qu'il y ait ou non syndrome obstructif ou restriction pulmonaire. Comme une grande part de cette réponse est d'origine corticale, elle ne constitue pas un paramètre représentatif du niveau de réactivité des centres respiratoires.

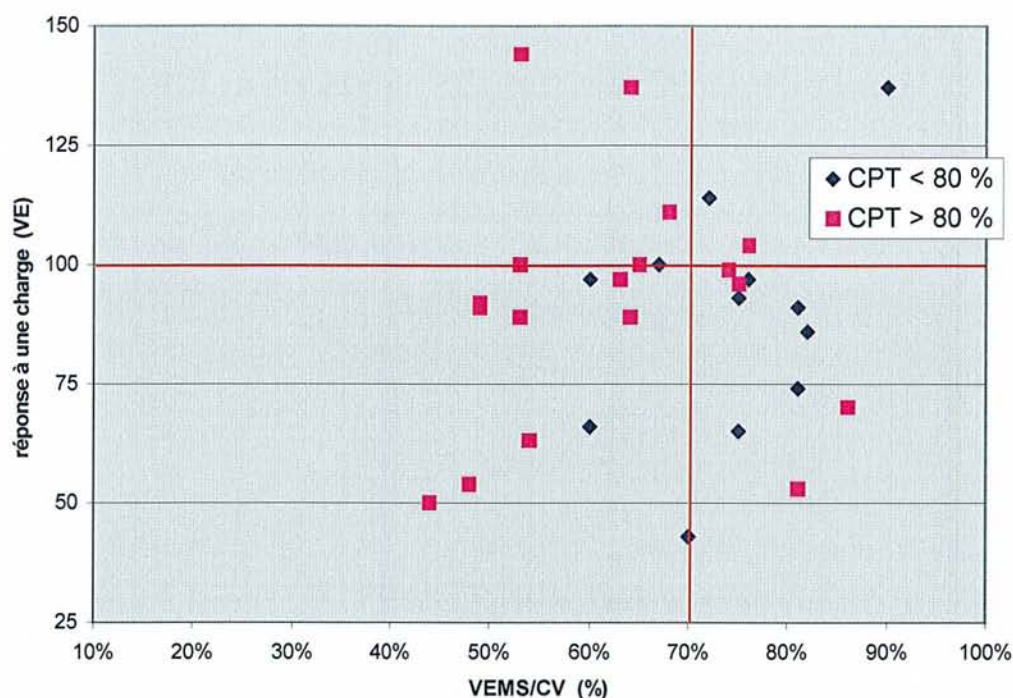


Figure 5: Réponse à une charge en fonction de la valeur du rapport $VEMS/CV$. Les sujets sont distingués en fonction de l'existence ou non d'un syndrome restrictif ($CPT < 80\%$).

3.2.2.2 Niveau de l'hypoxie et gravité de la décompensation

Au cours de la décompensation, la baisse de PaO_2 (hypoxie), comme l'hypercapnie, pourrait refléter la gravité de la faillite des systèmes de régulation incapables de maintenir l'homéostasie de la PaO_2 . Or la figure 6 ne montre pas la relation positive, attendue, entre sensibilité ventilatoire à l'hypoxie et le niveau de PaO_2 en crise.

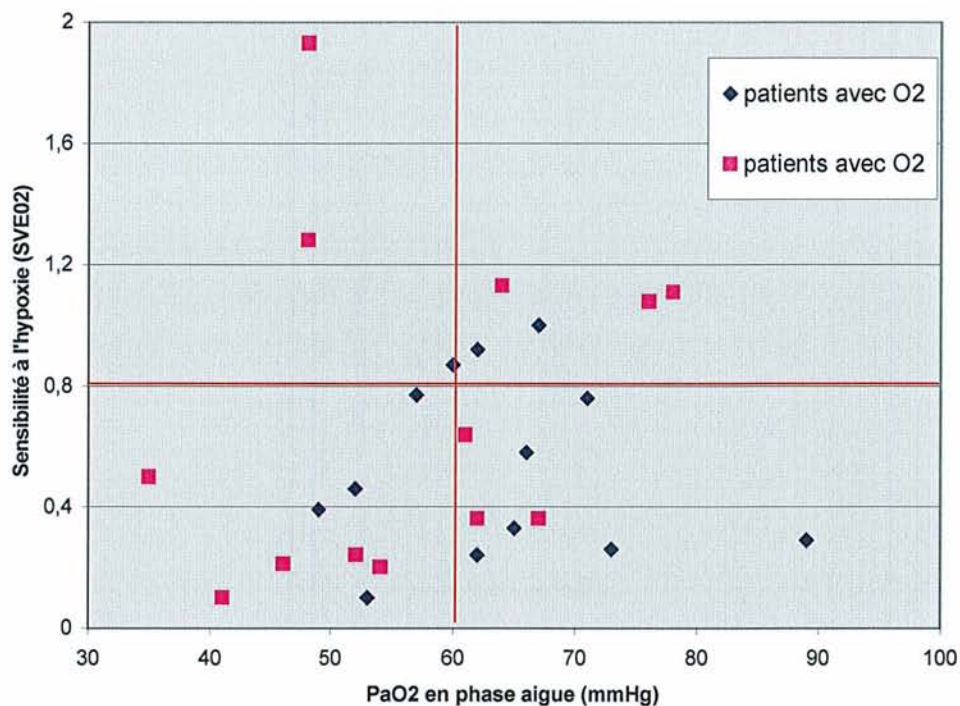


Figure 6: Réponse ventilatoire à l'hypoxie en fonction de la PaO_2 en phase aiguë. Les sujets sont différenciés selon qu'ils sont ou non sous oxygénothérapie.

3.2.2.3 Autres estimations de la mécanique ventilatoire.

- Limitation des débits respiratoires

Nous avons dans un premier temps considéré l'existence d'un trouble mécanique par la seule présence d'un syndrome obstructif ($VEMS / CV \leq 70 \%$); Cependant, la limitation des débits respiratoires par elle-même pourrait constituer un élément pathologique décisif. Le VEMS est le test fonctionnel témoignant de cette limitation.

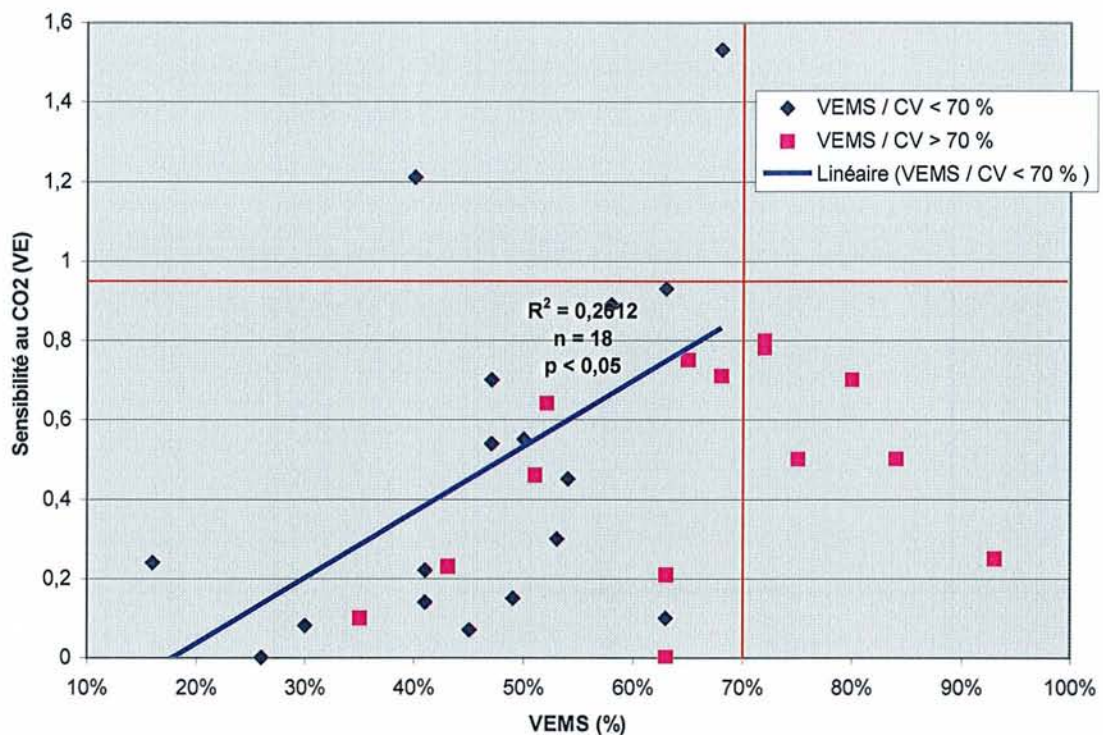


Figure 7: Réponse ventilatoire à l'hypercapnie en fonction de la limitation des débits (VEMS). Les sujets sont différenciés selon la sévérité de l'obstruction. (VEMS/CV $\leq$ 70 %). Une corrélation linéaire entre les 2 paramètres apparaît chez les seuls sujets avec syndrome obstructif.

La figure 7 confirme la figure 2 puisque les seuls sujets limités en débit sont les sujets présentant un syndrome obstructif. Globalement, il n'y a pas de corrélation entre la sensibilité au CO₂ et le VEMS. En revanche, chez les seuls 18 obstructifs (losange bleu), une corrélation linéaire significative apparaît: la réponse ventilatoire au CO₂ est évidemment abaissée chez les sujets les plus limités dans leur débit respiratoire.

- Syndrome restrictif

Dans la figure 2, les troubles de la mécanique étaient réduits à la présence ou non d'un syndrome obstructif. Mais un syndrome restrictif avec limitation de volumes pulmonaires (CPT $\leq$ 80 % théo) pourrait également constituer un trouble de la mécanique responsable de

décompensation aiguë. La figure 8 reprend la figure 2 en distinguant les sujets présentant ou non un syndrome restrictif.

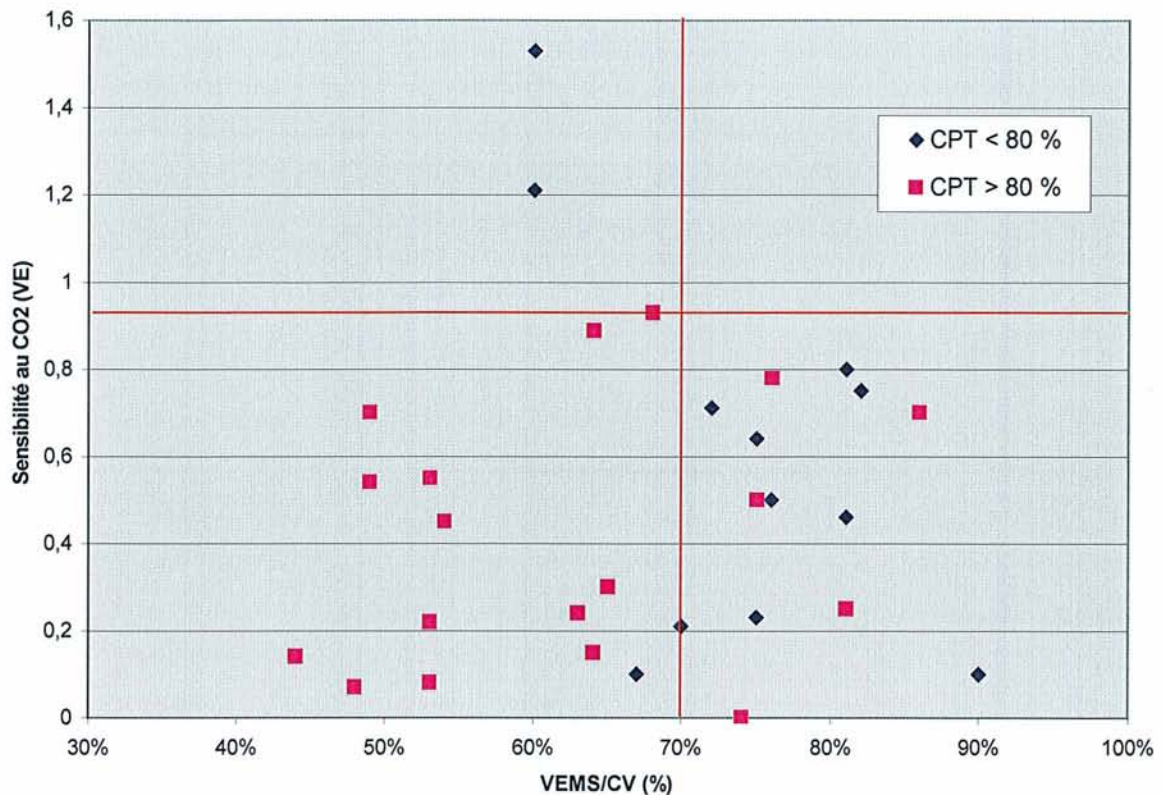


Figure 8: Réponse ventilatoire des centres à l'hypercapnie en fonction de l'obstruction bronchique. Les sujets sont distingués en fonction de l'existence ou non d'un syndrome restrictif ($CPT \leq 80 \%$).

La figure 8 permet de distinguer non seulement des sujets sans syndrome obstructif (partie droite de la figure) mais aussi les sujets qui de plus sont dépourvus de syndrome restrictif (carrés fuschia de la partie droite de la figure). Ces sujets peuvent être considérés comme totalement dépourvus de trouble mécanique. Ils ont tous une réponse ventilatoire au CO_2 effondrés.

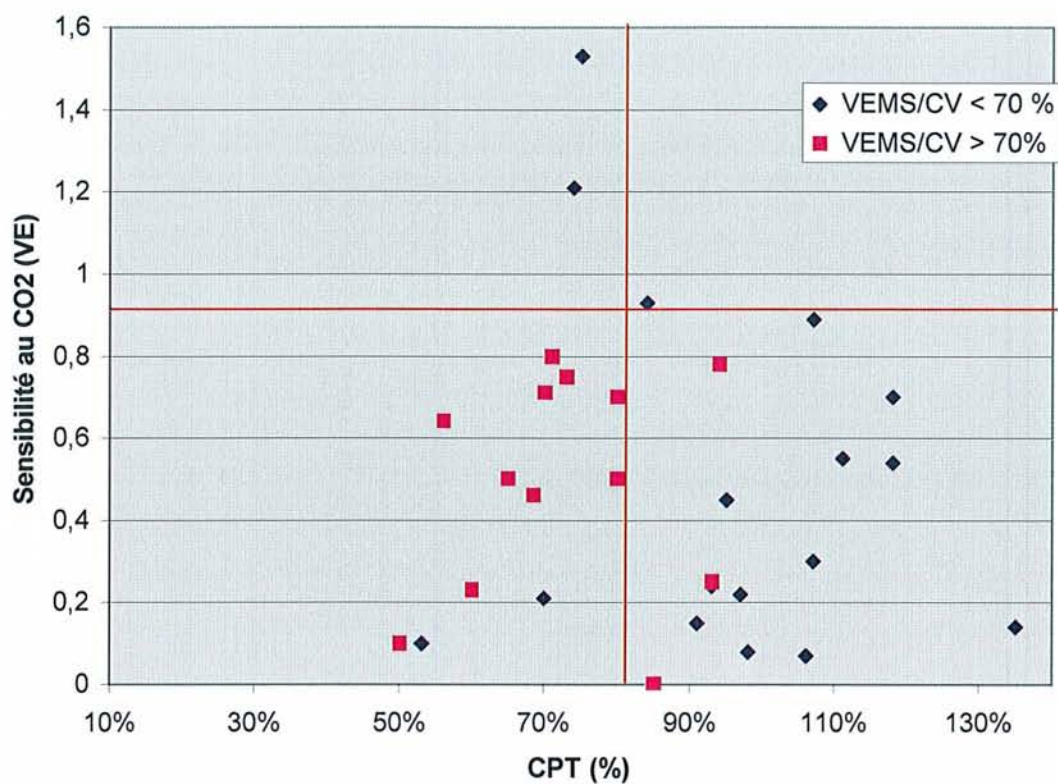


Figure 9: Réponse ventilatoire à l'hypercapnie en fonction de la valeur de la CPT. Les sujets sont distingués en fonction de l'existence ou non d'un syndrome obstructif ($VEMS/CV \leq 70\%$).

Tenir compte de la restriction (CPT) n'apporte rien de plus à ce résultat essentiel: les sujets ayant une IRA mais sans syndrome restrictif ont tous une chémosensibilité faible, voire effondrée.

4. DISCUSSION

Le but de ce travail est de rechercher les causes d'une insuffisance respiratoire aiguë qui ne vient pas d'une faillite grave des échanges respiratoires et qui ne peut s'expliquer par des troubles mécaniques thoraco-pulmonaires permanents. Ce type de décompensation arrive habituellement au décours d'une banale infection broncho-pulmonaire aiguë. Nous faisons l'hypothèse que, dans ce cas, l'origine de la décompensation aiguë pourrait être un dysfonctionnement du système de contrôle de la ventilation, incapable de compenser les troubles fonctionnels, même légers, survenant lors de cette affection inaugurale. L'ensemble des résultats de cette étude confirme l'hypothèse formulée.

Parmi les 31 sujets ayant présenté une insuffisance respiratoire aiguë hypercapnique, des troubles de la mécanique ventilatoire de type obstructif sont présents dans 55% des cas. Les 13 sujets restants présentent tous une chémosensibilité clairement inférieures aux limites normales obtenues chez 20 sujets témoins. Cette défaillance du système de contrôle ventilatoire qui pourrait expliquer la survenue de l'IRA dans ce groupe de patients à la fonction ventilatoire préservée, se retrouve en fait aussi chez la plupart des sujets (29 sur 31) et constituerait ainsi un facteur aggravant, sinon suffisant, à la survenue d'une décompensation respiratoire aiguë.

Des résultats similaires ont été retrouvés par Tardif *et al.* chez 25 patients BPCO en état de décompensation nécessitant une ventilation mécanique. Les réponses ventilatoires au CO₂ étaient très fortement diminuées comparés à 26 sujets normaux. La chémosensibilité centrale de ces patients n'est pas affectée car leur réponse en terme de P_{0,1} reste normale mais la réponse ventilatoire est essentiellement déprimée par l'accroissement de l'impédance mécanique du système respiratoire. Cependant la large dispersion des réponses parmi les sujets aussi bien témoins que malades en limite l'interprétation (108). Une baisse de sensibilité peut cependant être observée chez les malades hypercapniques chroniques. Cette baisse pourrait ne pas être génétique mais constituer un caractère acquis, de défense, pour limiter la lutte contre l'hypercapnie. Elle pourrait aussi s'expliquer par la persistance d'un taux élevé de bicarbonates (HCO₃⁻) (91).

Dans la littérature, plusieurs travaux font allusion au rôle que pourrait jouer une déficience de la chémosensibilité sur la survenue d'une IRA., notamment en cas de dommage

structural et fonctionnel des centres respiratoires. Les sujets atteints du *syndrome d'hypoventilation centrale congénitale (Syndrome d'Ondine)* naissent avec une absence de régulation centrale de leur respiration. Sans réponse ventilatoire ni à l'hypoxie ni à l'hypercapnie, ils ont par conséquent peu de moyens de lutte contre des variations inopinées de l'hématose. Lors d'une infection respiratoire modérée, ils se retrouvent rapidement plongés dans un tableau d'IRA avec céphalées, somnolence, coma et signes de cœur pulmonaire aigu (80).

D'autres auteurs reportent le cas de *malformation d'Arnold Chiari*, avec compression mécanique des centres respiratoires bulbaires, se révélant uniquement par une insuffisance respiratoire aiguë grave (1, 79). Ils concluent à l'importance de l'étude de la commande centrale de la respiration dès lors qu'une IRA ne s'explique pas par des anomalies des l'effecteur pulmonaire. Bokinsky *et al.* relatent le cas d'un patient atteint de la *malformation d'Arnold-Chiari de type I* avec syringomyélie, perte totale de la réponse ventilatoire à l'hypoxie et une diminution marquée de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie, qui développe une IRA. Ils attribuent cette complication à un dysfonctionnement du nerf crânien glosso-pharyngé (IX^{ème} paire) ayant pour rôle d'innervier les afférences périphériques chémoréceptrices carotidiennes (8).

L'insuffisance respiratoire aiguë est une cause habituelle de décès des sujets présentant un *syndrome de Prader-Willi*. Dans cette affection, une obésité souvent morbide est associée à des facteurs familiaux ou génétiques qui pourraient être impliqués dans la dépression de la réponse ventilatoire à l'hypoxie et à l'hypercapnie, elle-même pouvant intervenir dans le mécanisme d'une IRA (70). Arens *et al.* étudient les réponses ventilatoires à l'hypoxie et à l'hypercapnie en répartissant les sujets malades selon l'existence ou non d'une obésité et par rapport à une population témoin comparable. Les sujets non obèses ont une réponse ventilatoire à l'hypercapnie normale; cette dernière est diminuée chez les sujets obèses malades, mais la baisse ne dépend pas du degré d'obésité. L'auteur conclut au rôle primordial du contrôle central de la ventilation, notamment son dysfonctionnement, dans la pathogénie du syndrome de Prader-Willi (2).

Mis à part ces travaux relatifs à la baisse de réactivité ventilatoire observée chez des sujets en IRA, un faible nombre d'information est disponible dans la littérature sur le rôle prépondérant de ce manque de réaction compensatrice comme cause de décompensation respiratoire.

Dans le groupe de patients inclus dans le présent travail, 64 % présentent une obésité caractérisée par un BMI > 30. Est-ce un facteur favorisant ? L'obésité joue-t-elle un rôle dans la baisse de la chémosensibilité des centres respiratoires ou limite-t-elle la réponse ventilatoire par gêne mécanique ? En fait, l'obésité semble associée à une stimulation de l'activité des centres. Sin *et al.* (100) décrivent une association positive entre BMI et la réponse ventilatoire à l'hypercapnie ($SV_{E\text{CO}_2}$), Chapman *et al.* (18) confirment cette relation en montrant que la réponse ventilatoire à l'hypercapnie ($SV_{E\text{CO}_2}$) diminue chez des obèses après réduction de poids par gastropastie. Bien que le mécanisme ne soit pas clair, des études ont montré que les obèses ont un métabolisme plus élevé que les gens maigres qui vient stimuler la respiration et la réponse ventilatoire à l'hypercapnie (29, 118). Ces résultats se retrouvent dans notre étude. Alors que, comme le montrent les figures suivantes, le BMI ne présente aucune relation avec la gravité de l'atteinte aiguë (avec PaCO_2 en phase aiguë: figure 10), ni avec la gravité de l'atteinte obstructive (avec VEMS/CV, figure 11), une corrélation linéaire positive entre la sensibilité à l'hypercapnie et le BMI est présentée sur la figure 12. Ainsi, en aucun cas l'obésité des sujets n'est ici un facteur confondant et ne peut expliquer la baisse de leur chémosensibilité. Au contraire, une élévation de l'effort respiratoire, réalisée par une stimulation de l'activité ventilatoire centrale, est nécessaire pour lutter contre la surcharge pondérale.

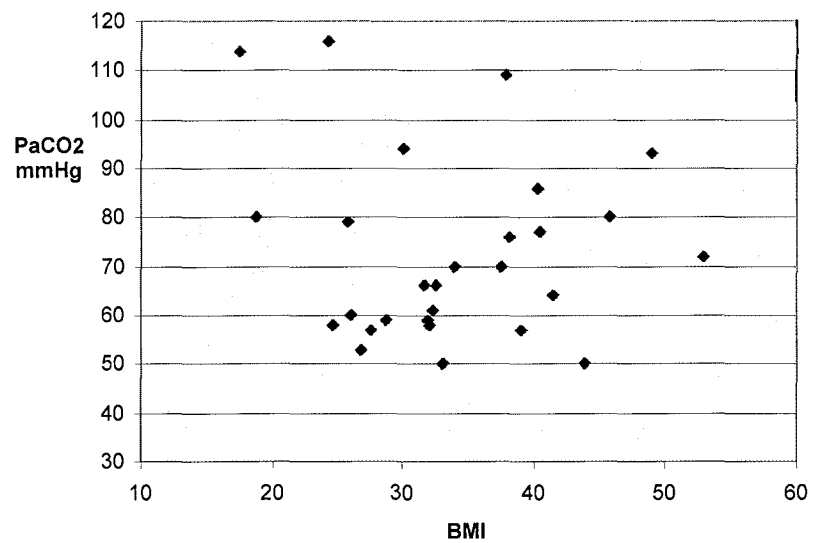


Figure 10 : Relation $PaCO_2$ en phase aiguë en fonction du BMI.

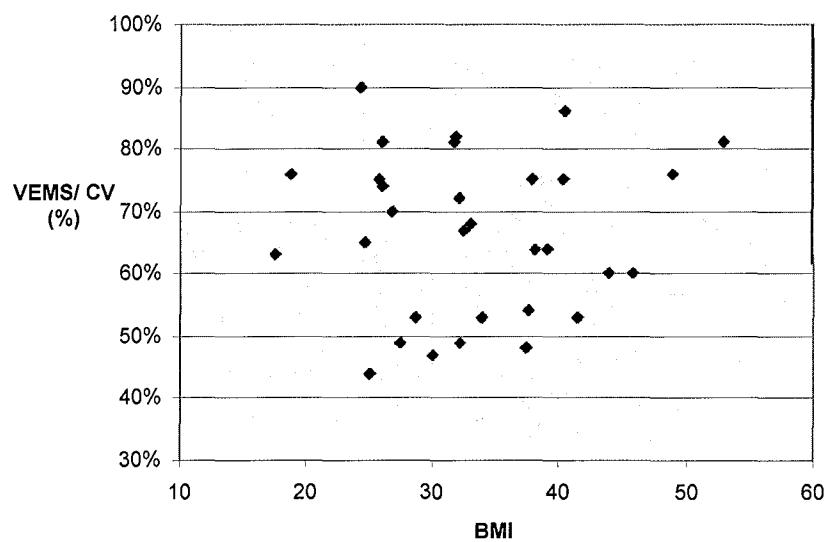


Figure 11: Relation $VEMS/ CV$ en fonction du BMI.

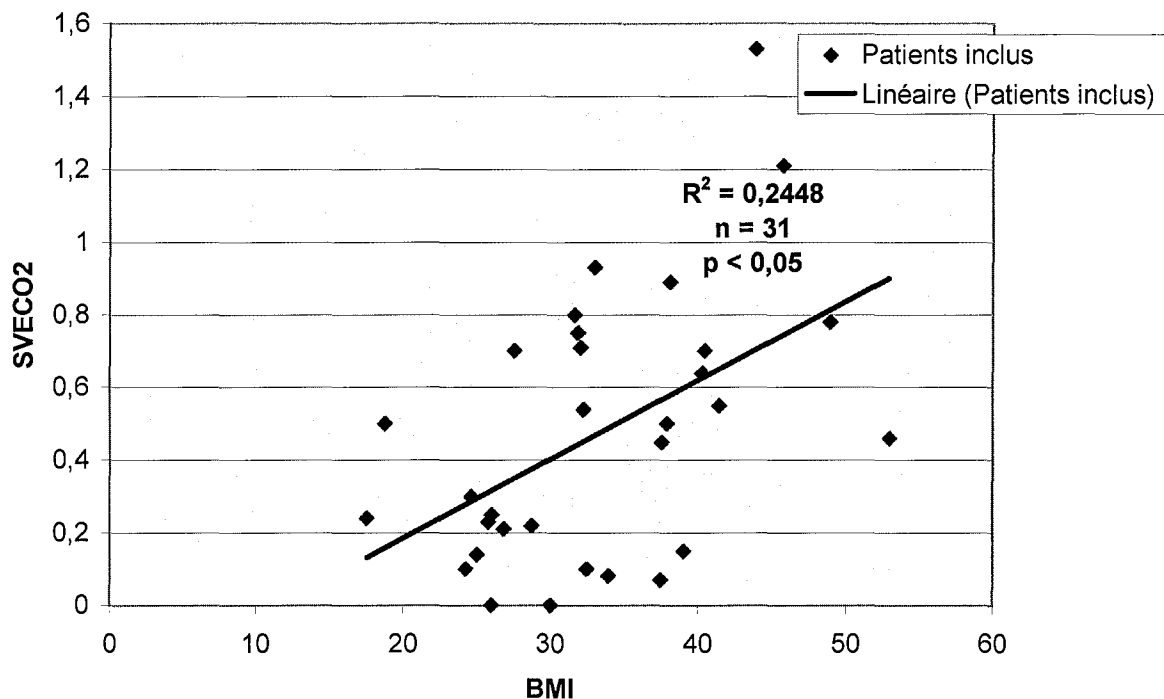


Figure 12: *Courbe de corrélation entre SV_ECO_2 et BMI.*

La forte prévalence d'obèses dans notre échantillon de malades semble indiquer que l'obésité reste un facteur favorisant, indépendamment de son influence sur la régulation ventilatoire.

Notre analyse a porté sur 3 composantes essentielles:

- le contrôle de la ventilation,
- la gravité de la décompensation respiratoire
- l'état fonctionnel de la pompe thoracopulmonaire.

Chacune d'elles a été caractérisée par une seule variable représentative. Cette approche a permis de confirmer clairement notre hypothèse de travail. Mais il nous restait à vérifier que ce choix des variables n'influençait pas nos résultats.

Le contrôle de la ventilation. Pour étudier l'efficacité du contrôle de la ventilation, nous avons concentré nos résultats sur l'étude de la réponse ventilatoire à l'hypercapnie et non à l'hypoxie. La régulation de la PaO_2 est moins fine que la régulation de la capnie et l'influence cette régulation en hypoxie reste difficilement interprétable. Alors que la moindre variation de PaCO_2 est rapidement corrigée par un changement de ventilation, une baisse de PaO_2 doit atteindre des valeurs inférieures à 80 mmHg avant d'entraîner une réponse compensatrice. La régulation a peu d'effets sur les variations faibles. Nos résultats en terme de réponse à l'hypoxie (SV_{EO_2}) sont effectivement moins probants. En fait, la valeur de PaO_2 est difficilement interprétable en raison de l'oxygénothérapie mise en route chez certains patients qui devaient vraisemblablement être plus hypoxiques avant le traitement.

Le niveau d'efficacité de la réponse compensatrice est essentiellement caractérisé par la réponse ventilatoire (V_E) à la stimulation hypercapnique. La réponse centrale par elle-même est quantifiée par la réponse en terme de $P_{0,1}$, un bon indice indépendant de la mécanique ventilatoire. Mais en présence de troubles mécaniques, la réponse centrale, même normale, est rendue inefficace en terme de ventilation. Quelque soit la réactivité centrale, c'est sa traduction ventilatoire qui influence vraiment les échanges pulmonaires et finalement l'hématose.

La pression d'occlusion $P_{0,1}$, est définie comme l'index de la commande neuromusculaire centrale (115). Puisque l'efficacité de la réponse est évaluée à partir de l'élévation d'une pression intra-thoracique transmise à la bouche (pression buccale d'occlusion), elle nécessite l'intégrité de la transmission nerveuse de la commande vers l'effecteur et l'efficacité de ce dernier a créé les pressions (90). Mesurée pendant une courte occlusion buccale complète, le soufflet est immobile, il n'y a pas mouvement d'air, et la réponse reste totalement indépendante de la dynamique de la pompe thoracopulmonaire. Elle ne dépend donc que de l'efficacité des muscles respiratoires. C'est pourquoi l'hyperinflation pulmonaire, qui affaiblit la force contractile des muscles inspiratoires, va influencer la $P_{0,1}$ et son interprétation.

Notre étude fait apparaître l'importance du rôle de la commande centrale de la respiration, notamment la réponse ventilatoire à l'hypercapnie, dans la survenue de l'IRA hypercapnique. Indépendamment de toute altération de la mécanique pulmonaire, un

dysfonctionnement de la commande centrale et de la réponse ventilatoire de la respiration peut suffire à créer un tableau brutal de déséquilibre de l'hématose à l'origine d'une hypoventilation alvéolaire grave. La Figure 13 illustre parfaitement le rôle de la réponse centrale à l'hypercapnie à laquelle est corrélée la réponse ventilatoire V_E pour l'ensemble des patients inclus.

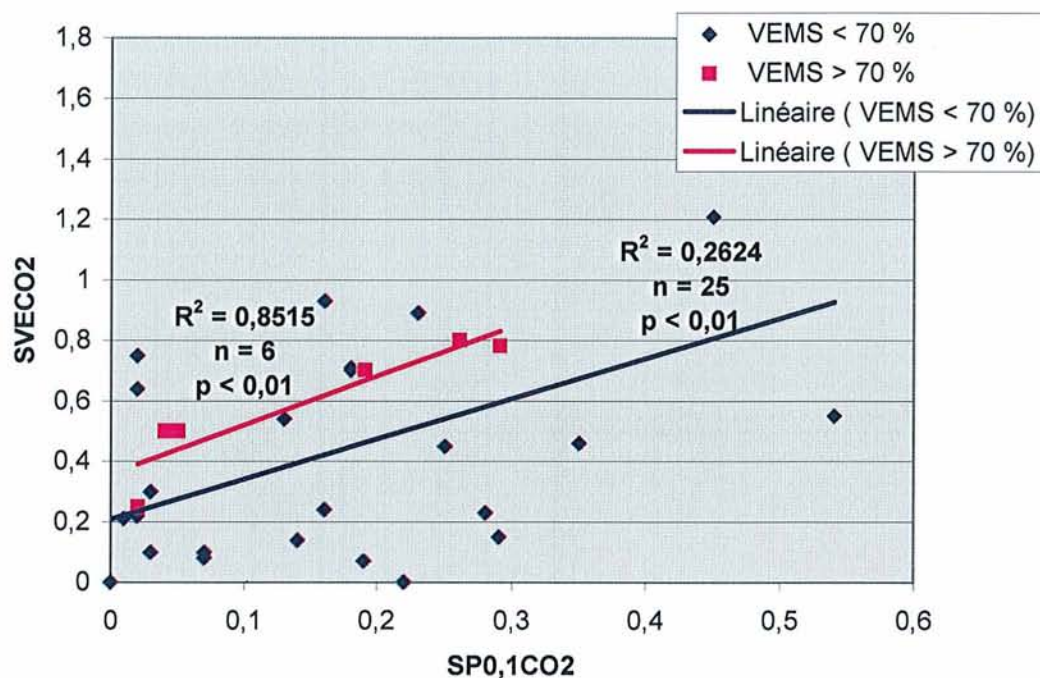


Figure 13: Réponse ventilatoire en fonction de la réponse centrale à l'hypercapnie. Les sujets sont différenciés selon la présence ou non d'une limitation de débit ($VEMS \leq 70\%$).

Comme le montre la figure 13, la réponse ventilatoire est évidemment liée étroitement à la réponse centrale, aux effets de la limitation de débit près. La relation est très étroite chez les sujets non limités (rose). Chez les sujets limités (bleu foncé), la corrélation linéaire est déplacée vers le bas, puisque la réponse ventilatoire est limitée, et vers la droite, avec une réponse centrale nettement augmentée, signe d'une lutte compensatrice des centres respiratoires.

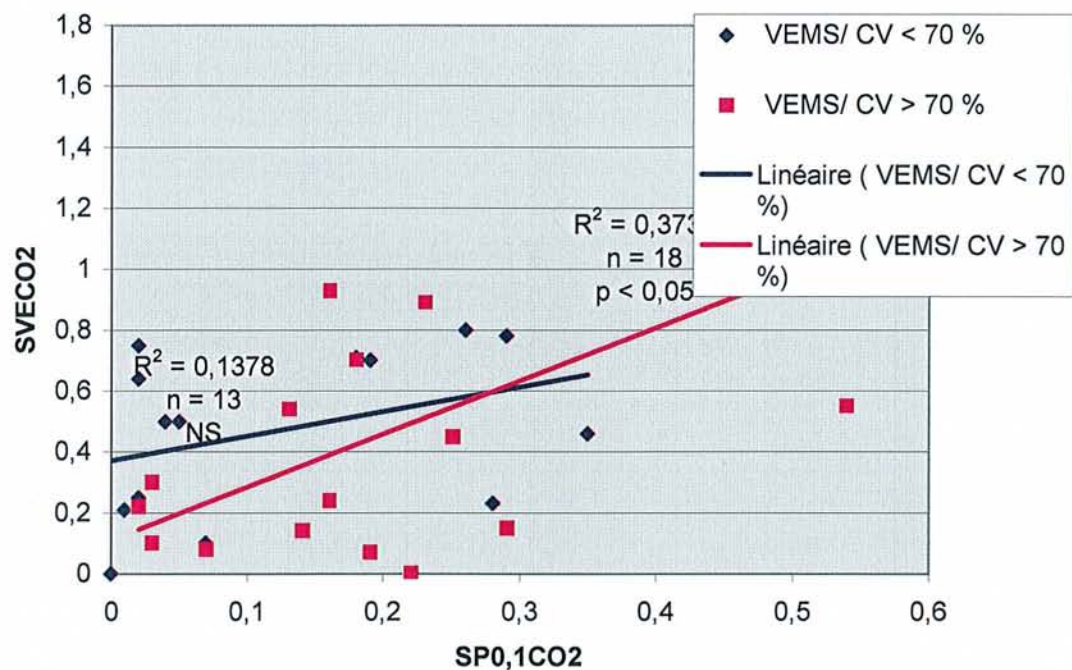


Figure 14: Réponse ventilatoire à l'hypercapnie en fonction de la réponse centrale à l'hypercapnie. Les sujets sont différenciés selon la présence ou non d'un syndrome obstructif ($VEMS/ CV \leq 70 \%$).

Atteinte de la mécanique ventilatoire. La limitation de débit influence directement la réponse ventilatoire, mais ne signifie pas nécessairement l'existence d'une pathologie. Un poumon et des voies aériennes de petite taille ne permet pas de grands débit. Le rapport de Tiffeneau qui normalise le VEMS en fonction de la CV reflète, par son abaissement, une pathologie obstructive. En raison de sujets pathologiques mais non limités en débit (valeur absolue), les relations sont plus lâches et moins caractéristique (fig.14)

La réponse à l'imposition de charges résistive est plus difficile à interpréter: la réponse centrale ($P_{0,1}$) est généralement peu modifiée (83). Elle n'est pas purement réflexe, issue des centres, mais est fortement influencée par le cortex. Cette réponse provient pour une grande part d'une réaction volontaire corticale en réponse à la sensation occasionnée par la charge. Cette réponse est en effet largement diminuée au cours du sommeil (59) ou sous anesthésie

générale (71). Elle ne peut donc pas fidèlement représenter l'activité des centres, ce qui explique le peu de relations trouvées dans ce travail.

Gravité de la décompensation: Au moment de l'hospitalisation initiale, en phase aiguë, certains patients bénéficiaient d'une oxygénothérapie à débit variable. Le traitement n'a pas été interrompu lors de la prise de sang. Il en est de même pour 13 des 31 sujets lors de la seconde hospitalisation de contrôle, à distance de l'épisode d'IRA.

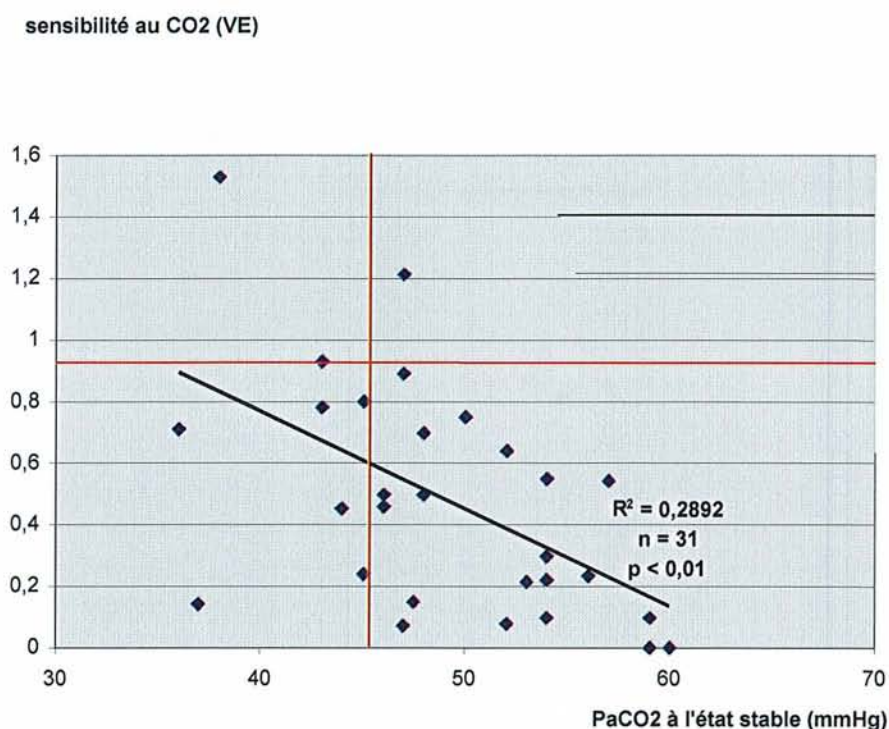


Figure 15: Réponse ventilatoire des centres respiratoires à l'hypercapnie en fonction de la PaCO₂ à l'état stable.

La figure 15 montre une corrélation négative, statistiquement significative, entre la sensibilité ventilatoire des centres à l'hypercapnie et le degré d'hypercapnie artérielle (PaCO₂) en état stable. Cette figure confirme l'efficacité du contrôle de l'homéostasie du CO₂ : le niveau de PCO₂ artérielle est d'autant plus élevé que la réponse ventilatoire à la stimulation hypercapnique est faible.

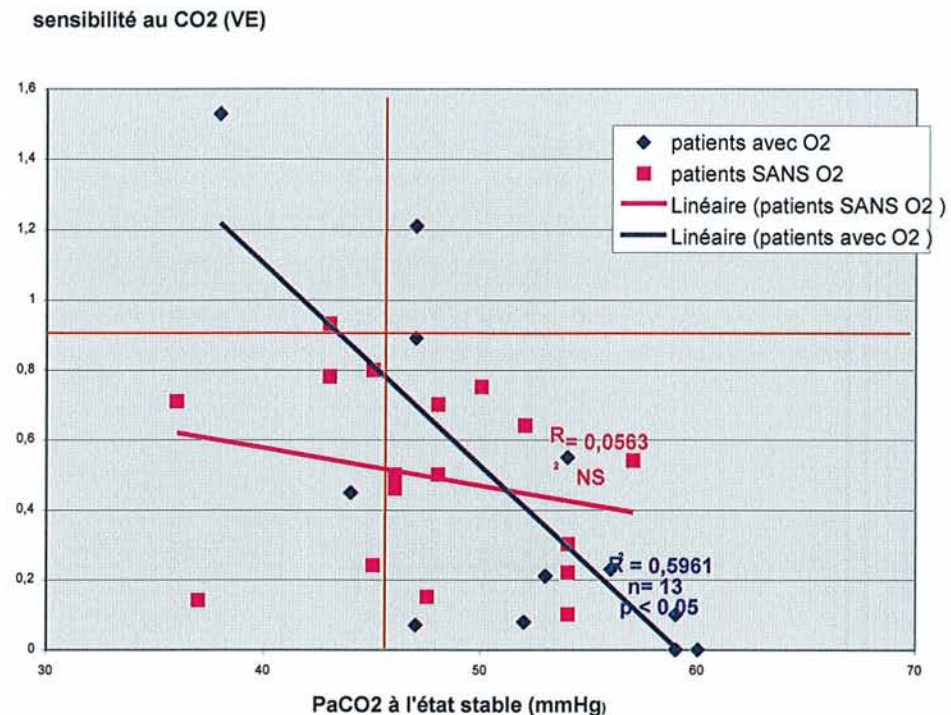


Figure 16: Réponse ventilatoire des centres respiratoires à l'hypercapnie en fonction de la $PaCO_2$ à l'état stable. Les sujets sont répartis selon la présence ou non d'une oxygénothérapie.

L'interprétation des effets de l'oxygénothérapie, à des débits variables, est délicate. On peut cependant remarquer sur la figure 16, où les sujets sont différenciés selon l'instauration ou non d'une oxygénothérapie au moment de la prise de sang artérielle, que la relation entre $SV_{E}CO_2 / PaCO_2$ a tendance à être déplacée vers une réponse au CO_2 améliorée sous O_2 mais vers des $PaCO_2$ augmentées. On retrouve les mêmes conclusions que celles décrites par Aubier et al. (4) : l'administration d'oxygène crée une augmentation de $PaCO_2$ liée à l'hypoventilation due à la disparition de la stimulation hypoxique.

Les limites de notre étude reposent sur le faible effectif de l'échantillon de patients inclus, l'absence d'études similaires antérieures permettant de comparer les résultats. D'autres études seraient nécessaires, avec une population étudiée plus nombreuse, pour confirmer l'ensemble des résultats obtenus.

5. CONCLUSION

Il est bien acquis que l'insuffisance respiratoire aiguë grave a pour étiologies des anomalies des échanges pulmonaires ou de la mécanique ventilatoire. Ce travail démontre qu'une insuffisance respiratoire aiguë mal expliquée en absence d'étiologies habituelles, et en particulier sans altération de la mécanique thoraco-pulmonaire, survient toujours chez des patients qui présentent un grave déficit de chémosensibilité. Ce défaut de régulation ventilatoire apparaît comme un élément décisif à la survenue d'un tel tableau puisque même chez les sujets présentant des troubles mécaniques ventilatoires, une forte majorité (87.1%) ont une faible réactivité de leurs centres ventilatoires associée. Ainsi, le déficit fonctionnel du contrôle de la ventilation qui ne permet pas la mise en jeu de systèmes de compensation au cours d'une affection broncho-pulmonaire, même banale, pourrait constituer, en absence de troubles fonctionnels respiratoires permanents, un élément essentiel dans la survenue d'une insuffisance respiratoire aiguë. Et même en présence d'un état fonctionnel de l'effecteur pulmonaire détérioré, ce déficit central apparaît souvent comme un facteur favorisant.

L'exploration de la régulation centrale de la respiration peut donc apporter des informations diagnostiques essentielles sur l'origine d'une insuffisance respiratoire aiguë et se révèle comme un examen très profitable, en particulier en absence de sérieuses altérations des tests fonctionnels respiratoires. Chez les sujets déficients, l'absence de réactions compensatrices et le manque de signaux d'alarme peut retarder la prise en charge thérapeutique et précipiter une affection initialement banale dans un tableau gravissime d'IRA.

Des études ultérieures et avec un plus grand nombre de patients sont nécessaires pour étayer les conclusions de notre travail. L'activité centrale des centres ventilatoires reste, pour l'heure, souvent peu explorée en pratique clinique quotidienne dans les services de pneumologie et de maladies respiratoires. Elle est, au mieux et rarement réalisée en seconde intention, lorsque les troubles de la mécanique ne suffisent pas à expliquer une symptomatologie sévère. L'étude fonctionnelle du contrôle de la respiration devrait devenir un examen à réaliser à titre systématique au décours d'un épisode d'insuffisance respiratoire

aiguë ayant nécessité un séjour en service de réanimation au même titre que les techniques d'exploration de la fonction pulmonaire (spirométrie et pléthysmographie).

En raison du rôle essentiel de la régulation centrale de la ventilation, et comme le rappelle D.Gozal (50), si les systèmes en cause dans le contrôle de la respiration sont de mieux en mieux connus, il persiste, chez le clinicien formé à la pneumologie, une difficulté à concevoir que *"le cerveau, organe pour le moins extra-thoracique, est un élément d'une importance critique au fonctionnement de son organe favori, thoracique par excellence, et que les notions de neurophysiologie peuvent être importantes dans sa pratique courante"*.

6. BIBLIOGRAPHIE

1. **Alvarez D. RI, Arias M., Valdes L., Pereiro I., De la torre R.** Acute respiratory failure as the first sign of Arnold Chiari malformation associated with syringomyelia. *Eur Respir J* 1995; 8: 661-663.
2. **Arens R. GD, Omlin K.J., Livingston F.R., Liu J., Keens T.G., Ward S.L.** Hypoxic and hypercapnic ventilatory responses in Prader- Willi syndrome. *J Appl Physiol* 1994; 77: 2224-2230.
3. **Arkininstall WW, Nirmel K, Klissouras V, Milic-Emili J.** Genetic differences in the ventilatory response to inhaled CO₂. *J Appl Physiol* 1974; 36: 6-11.
4. **Aubier M, Murciano D, Fournier M, Milic-Emili J, Pariente R, Derenne JP.** Central respiratory drive in acute respiratory failure of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:191-9.
5. **Aubier M, Murciano D, Fleury B, Milic-Emili J, Pariente R, Derenne JP.** The place of VA/Q effects on variations of PaCO₂ in acute respiratory failure of chronic obstructive respiratory insufficiency. *Rev Fr Mal Respir* 1980; 8: 519-26.
6. **Beaufils F, Trang-Pham H, Gaultier C.** Congenital central alveolar hypoventilation syndrome, so-called "Ondine syndrome": an orphan disease, a disease of hope. *Arch Pediatr* 1999; 6: 383-5.
7. **Bianchi AL, Denavit-Saubie M, Champagnat J.** Central control of breathing in mammals: neuronal circuitry, membrane properties, and neurotransmitters. *Physiol Rev* 1995; 75:1-45.
8. **Bokinsky G.E. HLD, Weil J.V.** Impaired peripheral chemosensitivity and acute respiratory failure in Arnold-Chiari malformation and syringomyelia. *N Engl J Med* 1973; 288: 947-948.
9. **Bouverot P, Flandrois R, Puccinelli R, Dejours P.** Study of the role of arterial chemoreceptors in the regulation of pulmonary respiration in awake dogs. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1965;157: 253-71.
10. **Bradley CA, Fleetham JA, Anthonisen NR.** Ventilatory control in patients with hypoxemia due to obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1979;120: 21-30.
11. **Braman SS.** The regulation of normal lung function. *Allergy Proc* 1995;16: 223-6.

12. **Burton MD, Kazemi H.** Neurotransmitters in central respiratory control. *Respir Physiol* 2000;122:111-21.
13. **Campbell EJ.** Respiratory failure. *Trans Med Soc Lond* 1968; 84:172.
14. **Campbell EJ.** Respiratory failure. Definition, mechanisms and recent developments. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1979;15 Suppl:S1-13.
15. **Campbell EJ.** Respiratory failure 30 years ago. *Br Med J* 1979;2: 657-8.
16. **Campbell EJ.** Acute-on-chronic respiratory failure. *Kokyu To Junkan* 1982; 30: 47-53.
17. **Caruana-Montaldo B, Gleeson K, Zwillich CW.** The control of breathing in clinical practice. *Chest* 2000;117: 205-25.
18. **Chapman KR, HH, Rebuck AS.** Ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia in patients with eucapnic morbid obesity before and after weight loss. *Clin Sci* 1990; 78: 541-545.
19. **Davenport PW, Friedman WA, Thompson FJ, Franzen O.** Respiratory-related cortical potentials evoked by inspiratory occlusion in humans. *J Appl Physiol* 1986; 60:1843-8.
20. **Dejours P, Puccinelli R, Armand J, Dicharry M.** Concept and measurement of ventilatory sensitivity to carbon dioxide. *J Appl Physiol* 1965; 20: 890-7.
21. **Del Negro CA, Morgado-Valle C, Feldman JL.** Respiratory rhythm: an emergent network property ? *Neuron* 2002;34: 821-30.
22. **Delafose C, Similowski T, Derenne JP.** Causes and pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998; 53: 305-11.
23. **Derenne JP.** Regulatory mechanisms of ventilation. Methods of clinical investigation . *Bull Eur Physiopathol Respir* 1977;13: 681-727.
24. **Derenne JP, Fleury B, Murciano D, Aubier M, Pariente R.** Physiopathology of acute decompensation in chronic obstructive respiratory insufficiency. *Rev Fr Mal Respir* 1983; 11: 813-32.
25. **Derenne J, Fleury B, Aubier M, Pariente R.** Physiopathologie des décompensations aiguës des insuffisances respiratoires chroniques obstructives. *Rev Fr Mal Respir* 1983;11:813-832.
26. **Derenne JP, Fleury B, Pariente R.** Acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:1006-33.
27. **Derenne JP.** P0.1-about the relevance of 100 milliseconds. *Intensive Care Med* 1995; 21: 545-6.

28. **Derenne JP.** Physiopathology of COPD (steady-state). *Rev Prat* 1995;45: 1221-5.
29. **Doeckel RC, ZC, Scoggin CH.** Clinical semi- starvation : depression of hypoxic ventilatory response. *N Engl J Med* 1976; 295:358-361.
30. **Dombret MC AM.** Insuffisance respiratoire aigue des bronchopathies chroniques. In: Elsevier, editor. *Encycl Méd Chir.* Paris; 1991. 6040-J-10, 8p.
31. **Duvivier C, Peslin R, Hannhart B.** Techniques for measuring pressure, flow and volume in respiratory function tests. *Rev Mal Respir* 1986;3: 449-56.
32. **Erbland ML, Ebert RV, Snow SL.** Interaction of hypoxia and hypercapnia on respiratory drive in patients with COPD. *Chest* 1990;97:1289-94.
33. **Feldman JL, Mitchell GS, Nattie EE.** Breathing: Rhythmicity, Plasticity, Chemosensitivity. *Annu Rev Neurosci* 2003.
34. **Flandrois RBJ, Wiesendanger T.** Régulation de la ventilation pulmonaire. In: editions S, editor. *Physiologie humaine : la respiration.* Paris; 1982. p.119-157.
35. **Fleetham JA, Bradley CA, Kryger MH, Anthonisen NR.** The effect of low flow oxygen therapy on the chemical control of ventilation in patients with hypoxemic COPD. *Am Rev Respir Dis* 1980;122: 833-40.
36. **Fleetham JA, Mezon B, West P, Bradley CA, Anthonisen NR, Kryger MH.** Chemical control of ventilation and sleep arterial oxygen desaturation in patients with COPD. *Am Rev Respir Dis* 1980;122: 583-9.
37. **Flenley DC, Millar JS.** Ventilatory response to oxygen and carbon dioxide in chronic respiratory failure. *Clin Sci* 1967;33: 319-34.
38. **Flenley DC.** Respiratory failure in the adult with chronic bronchitis and emphysema. *Practitioner* 1980;224:1251-8.
39. **Fleury B, Housset B, Derenne JP.** Central control of respiration. *Agressologie* 1985; 26: 343-5.
40. **Fournier M, Derenne JP, Vai F, Pariente R.** Prognostic elements in respiratory insufficiency. Analytical and prospective study. *Ann Med Interne (Paris)* 1977;128: 691-4.
41. **Gallego J, Perruchet P.** Classical conditioning of ventilatory responses in humans. *J Appl Physiol* 1991;70: 676-82.
42. **Gallego J, Gaultier C.** Respiratory behavior. *Rev Mal Respir* 2000;17: 41-9.
43. **Gardner WN.** The CO₂ response : usefulness and uncertainties. *Eur Respir J* 1993; 6: 611- 613.
44. **Gaultier C.** Development of the control of breathing: implications for sleep-related breathing disorders in infants. *Sleep* 2000;23 Suppl 4:S136-9.

45. **Gaultier C, Guilleminault C.** Genetics, control of breathing, and sleep-disordered breathing: a review. *Rev Mal Respir* 2001; 2: 281-295.
46. **Gaultier C, Simonneau M, Dager S, Gallego J.** Genetics and respiratory control: studies in normal humans and genetically modified animals. *Rev Mal Respir* 2003; 20: 77-94.
47. **Gozal D, Marcus CL, Shoseyov D, Keens TG.** Peripheral chemoreceptor function in children with the congenital central hypoventilation syndrome. *J Appl Physiol* 1993; 74: 379-87.
48. **Gozal D, Arens R, Omlin KJ, Ward SL, Keens TG.** Absent peripheral chemosensitivity in Prader-Willi syndrome. *J Appl Physiol* 1994;77: 2231-6.
49. **Gozal D.** Congenital central hypoventilation syndrome: an update. *Pediatr Pulmonol* 1998;26: 273-82.
50. **Gozal D.** Respiratory control: an esoteric zebra or a day-to-day workhorse?. *Rev Mal Respir* 2003; 20: 37-40.
51. **Gray PA, Janczewski WA, Mellen N, McCrimmon DR, Feldman JL.** Normal breathing requires preBotzinger complex neurokinin-1 receptor-expressing neurons. *Nat Neurosci* 2001; 4: 927-30.
52. **Hannhart B, Derenne JP.** Evaluation of respiratory control. *Rev Mal Respir* 1986; 3: 425-9.
53. **Hannhart B, Boulanger G, Audibert G, Laxenaire MC.** Nalbuphine analgesia preserves ventilation after thoracotomy despite a reduction in inspiratory drive. *Respiration* 1992;59: 159-63.
54. **Haouzi P, Marchal J, Alloui EM, Hannhart B, Chalon B, Braun M.** Corticospinal pathway and exercise hyperpnea: lessons from a patient with Arnold Chiari malformation. *Respir Physiol* 2000;123:13-22.
55. **Hirshman CA, McCullough RE., Weil JV.** Normal values for hypoxic and hypercapnic ventilatory drives in man. *J Appl Physiol* 1975;38: 1095-8.
56. **Horn EM, Waldrop TG.** Modulation of the respiratory responses to hypoxia and hypercapnia by synaptic input onto caudal hypothalamic neurons. *Brain Res* 1994;664: 25-33.
57. **Horn EM, Waldrop TG.** Suprapontine control of respiration. *Respir Physiol* 1998; 114: 201-11.
58. **Housset B, Tetard C, Derenne JP.** Respiratory physiotherapy and respiratory mechanics of chronic respiratory insufficiency. *Rev Fr Mal Respir* 1983;11: 915-21.
59. **Iber C. BA, Skatrud J.B., Dempsey J.A.** Ventilatory adaptations to resistive loading during wakefulness and non-REM sleep. *J Appl Physiol* 1982 ; 52: 607-614.

60. **Juan G, Ramon M, Ciscar MA, Garcia B, Lloret T, Cervello MA.** Acute respiratory insufficiency as initial manifestation of brain stem lesions. *Arch Broncopneumol* 1999;35: 560-3.
61. **Kemp PJ, Lewis A, Hartness ME, Searle GJ, Miller P, O'Kelly I.** Airway chemotransduction: from oxygen sensor to cellular effector. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166: S17-24.
62. **Kessler R. CA, Schinkewitch P., Faller M., Casel S., Krieger J., Weitzenblum E.** The obesity- hypoventilation syndrome revisited : a prospective study 34 consecutive cases. *Chest* 2001;120: 369- 76.
63. **Koshiya N, Smith JC.** Neuronal pacemaker for breathing visualized in vitro. *Nature* 1999; 400: 360-3.
64. **L.Delaunois.** Physiopathologie de l'insuffisance respiratoire aigue : mécanismes, causes et conséquences. In: Elsevier, editor. *Encycl Méd Chir.* Paris; 2001. p. 6040-H-10, 12p.
65. **Laghi F. DAN, Tobin M.J.** Pattern of recovery from diaphragmatic fatigue over 24 hours. *J Appl Physiol* 1995; 79: 539-546.
66. **Marcus CL, Livingston FR, Wood SE, Keens TG.** Hypercapnic and hypoxic ventilatory responses in parents and siblings of children with congenital central hypoventilation syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:136-40.
67. **Marcus CL, Glomb WB, Basinski DJ, Davidson SL, Keens TG.** Developmental pattern of hypercapnic and hypoxic ventilatory responses from childhood to adulthood. *J Appl Physiol* 1994;76: 314-20.
68. **Mayer AS, Newman LS.** Genetic and environmental modulation of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Physiol* 2001;128: 3-11.
69. **Milic-Emili J, Whitelaw WA, Derenne JP.** New tests to assess lung function: occlusion pressure--a simple measure of the respiratory center's output. *N Engl J Med* 1975;293: 1029-30.
70. **Moore GC, Zwillich CW., Battaglia JD., Cotton EK., Weil JV.** Respiratory failure associated with familial depression of ventilatory response to hypoxia and hypercapnia. *N Engl J Med* 1976;295: 861-5.
71. **Moote C.A. KRL, Clement J.** Ventilatory compensation for continuous inspiratory resistive and elastic loads during halothane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1986; 64: 582-589.

72. **Mountain R, Zwillich C, Weil J.** Hypoventilation in obstructive lung disease. The role of familial factors. *N Engl J Med* 1978;298: 521-5.
73. **Muir JF, Mayaud C, Derenne JP.** Respiratory high dependency care units (RHDCU) in France. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999;54: 452-5.
74. **Murciano D, Aubier M, Derenne JP.** Assessment of respiratory control in hypercapnic patients (author's transl). *Bull Eur Physiopathol Respir* 1979;15 Suppl:233-43.
75. **Nattie E.** Central vs. peripheral chemoreceptors in ventilatory stimulation by Hacetate. *J Appl Physiol* 1987;62: 2154-9.
76. **Nattie E.** CO₂, brainstem chemoreceptors and breathing. *Prog Neurobiol* 1999;59: 299-331.
77. **Nattie E.** Multiple sites for central chemoreception: their roles in response sensitivity and in sleep and wakefulness. *Respir Physiol* 2000;122: 223-35.
78. **Nattie EE.** Central chemosensitivity, sleep, and wakefulness. *Respir Physiol* 2001;129: 257-68.
79. **Nosedo A. DJ, Hoffmann G., Schmerber J.** Insuffisance respiratoire isolée sur malformation d'Arnold- Chiari. *Rev Fr Mal Respir* 1996;13: 440- 442.
80. **Oren J, Kelly, D. H., and Shannon, D. C.** Long-term follow-up of children with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatrics* 1987;80: 375-380.
81. **Pariente R, Canh VN, Derenne JC, Kiger J, Daghfous J.** Acute respiratory insufficiency due to chronic lung disease. Prognostic study apropos of 500 cases. *Nouv Presse Med* 1974;3: 747-50.
82. **Plotkowski LM, Hannhart B, Elfassi R, Sautegeau A, Peslin R, Sadoul P.** Role of the mechanical impairment on the ventilatory response to CO₂ in chronic airway obstruction. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1987;23: 51-6.
83. **Pokorski M. MT, Takaishi S., Masuda A., Ahn B., Honda Y.** Ventilatory response to chemosensory stimuli in quadriplegic subjects. *Eur Respir J* 1990; 3: 891- 900.
84. **Powell FL, Huey KA, Dwinell MR.** Central nervous system mechanisms of ventilatory acclimatization to hypoxia. *Respir Physiol* 2000;121: 223-36.
85. **Rafferty GF, Gardner WN.** Control of the respiratory cycle in conscious humans. *J Appl Physiol* 1996;81:1744-53.
86. **Read DJ.** A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Australas. Ann. Med.* 1966;16:20-32.
87. **Rebuck AS, Campbell EJ.** A clinical method for assessing the ventilatory response to hypoxia. *Am Rev Respir Dis* 1974;109: 345- 50.

88. **Rebuck AS.** Measurement of ventilatory response to CO₂ by rebreathing. *Chest* 1976;70(1 Suppl): S118-21.
89. **Rochester DF, EY.** Current concepts in the pathogenesis of the obesity-hypoventilation syndrome : mechanical and circulatory factors. *Am J Med* 1974; 57:402- 420.
90. **Sassoon C. TM.** Control of breathing in acute ventilatory failure and during mechanical ventilation. In: Dekker M, Editor. *Control of breathing*; 2001. p. 469 - 516.
91. **Scano G, Spinelli A, Duranti R, Gorini M, Gigliotti F, Goti P, et al.** Carbon dioxide responsiveness in COPD patients with and without chronic hypercapnia. *Eur Respir J* 1995; 8: 78-85.
92. **Similowski T.** Décompensations aiguës des insuffisants respiratoires chroniques. In: Masson, editor. *Réanimation médicale*. Paris: G. Offenstadt. p. 881-886.
93. **Similowski T, Derenne JP.** Relationship between hypercapnia and hypoxemia in chronic obstructive respiratory insufficiency. *Rev Mal Respir* 1988;5: 373-80.
94. **Similowski T, Derenne JP.** Chronic respiratory insufficiency. Etiology, physiopathology, diagnosis, treatment. *Rev Prat* 1994;44: 2745-55.
95. **Similowski T.** Diagnosis and treatment of acute respiratory failure in chronic obstructive respiratory insufficiency. *Rev Prat* 1995; 45: 1243-9.
96. **Similowski T, Duguet C, Derenne JP.** Contrôle de la respiration. In: Flammarion, editor. *Pneumologie*. Paris; 1996. p. 99-124.
97. **Similowski T, Muir, JF, Derenne JP.** L'insuffisance respiratoire aiguë des BPCO. In: EUROTTEXT JL, editor. *Les bronchopneumopathies chroniques obstructives*. Paris: pathologie science formation; 2000. p. pp 191- 218.
98. **Similowski T.** Physiopathology of chronic respiratory insufficiency. *Rev Prat* 2001; 51: 1066-71.
99. **Similowski T, Duguet A, Delafosse C, Derenne JP.** Décompensations des insuffisances respiratoires chroniques obstructives. In: Elsevier, editor. *Encycl Méd Chir*. Paris; 2002. p. 6040-J-10, 16p.
100. **Sin D. JR, Man G.** Hypercapnic ventilatory response in patients with and without obstructive sleep apnea : Do age, gender, obesity and daytime PaCO₂ matter ? *Chest* 2000;117: 454 - 459.
101. **Soto-Arape I, Burton MD, Kazemi H.** Central amino acid neurotransmitters and the hypoxic ventilatory response. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151: 1113-20.
102. **Spengler CM, Gozal D, Shea SA.** Chemoreceptive mechanisms elucidated by studies of congenital central hypoventilation syndrome. *Respir Physiol* 2001; 129: 247-55.

103. **Straus CST.** Fonction respiratoire : la commande respiratoire et sa mesure. In: Masson, editor. *Réanimation médicale*. Masson ed. Paris: G.Offenstadt et al. p. 49-53.
104. **Straus C, Similowski T.** Acute dyspnea. Diagnostic approach. *Rev Prat* 2001; 51: 447-51.
105. **Straus CZM, Vérin E.** Contrôle de la ventilation. In: Masson, editor. *Broncho-pneumopathies chroniques obstructives*. Paris: Husson B, Roche N; 2003.
106. **Tankersley CG, Fitzgerald RS, Levitt RC, Mitzner WA, Ewart SL, Kleeberger SR.** Genetic control of differential baseline breathing pattern. *J Appl Physiol* 1997;82: 874-81.
107. **Tankersley CG.** Selected contribution: variation in acute hypoxic ventilatory response is linked to mouse chromosome 9. *J Appl Physiol* 2001;90: 1615-22; discussion 1606.
108. **Tardif C, Bonmarchand, G., Gibon JF., Hellot, MF., Leroy, J, Pasquis, P., Milic-Emili, J., Derenne, JP.** Respiratory response to CO₂ in patients with chronic obstructive pulmonary disease in acute respiratory failure. *Eur Respir J* 1993;6:619- 624.
109. **Weil J, Zwillich CW.** Assessment of ventilatory response to hypoxia : methods and interpretation. *Chest* 1976;70(1 Suppl): S124- 8.
110. **Weitzenblum E, Kessler R.,Chaouat A.** Alveolar hypoventilation in the obese : the obesity- hypoventilation syndrome. *Rev Pneumol Clin.* 2002;58: 83- 90.
111. **White DP, Douglas NJ, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW.** Sexual influence on the control of breathing. *J Appl Physiol* 1983;54: 874-9.
112. **Whitelaw WA, Derenne JP, Milic-Emili J.** Occlusion pressure as a measure of respiratory center output in conscious man. *Respir Physiol* 1975;23:181-99.
113. **Whitelaw WA, Derenne JP, Couture J, Milic-Emili J.** Adaptation of anesthetized men to breathing through an inspiratory resistor. *J Appl Physiol* 1976;41: 285-91.
114. **Whitelaw WA, McBride B, Amar J, Corbet K.** Respiratory neuromuscular output during breath holding. *J Appl Physiol* 1981;50: 435-43.
115. **Whitelaw WA, Derenne JP.** Airway occlusion pressure. *J Appl Physiol* 1993;74: 1475-83.
116. **Yan S, Sliwinski P, Gauthier AP, Lichros I, Zakynthinos S, Macklem PT.** Effect of global inspiratory muscle fatigue on ventilatory and respiratory muscle responses to CO₂. *J Appl Physiol* 1993;75: 1371-7.
117. **Zwillich C, Sutton FD., Pierson DJ., Greagh EM., Weil JV.** Decreased hypoxic ventilatory drive in the obesity- hypoventilation syndrome. *Am J Med* 1975;59: 343-8.

118. Zwillich C, Sahn SA, Weil JV. Effects of hypermetabolism on ventilation and chemosensitivity. *J Clin Invest* 1977 ; 60: 900-906.

ANNEXES

Tableau I: Caractéristiques anthropométriques et gaz du sang en phase aiguë des patients inclus dans l'étude

Patients	âge	taille (m)	poids (kg)	BMI	oxygène à l'admission	pH admission (IRA)	PaO2 (IRA) mmHg	PaCO2 (IRA) mmHg
n°1	77	1,49	84	37,84	3 L	7,3	71	109
n°2	60	1,56	119	48,90	2L	7,26	66	93
n°3	33	1,65	110	40,40	NON	7,23	41	77
n°4	55	1,79	102	31,83	NON	7,39	48	59
n°5	63	1,71	84	28,73	2,5L	7,37	62	59
n°6	69	1,64	74	27,51	NON	7,36	54	57
n°7	75	1,82	124	37,44	50% FIO2	7,26	62	70
n°8	49	1,7	110	38,06	60% FIO2	7,3	67	76
n°9	71	1,64	118	43,87	2L	7,35	49	50
n°10	73	1,68	110	38,97	NON	7,41	52	57
n°11	63	1,69	92	32,21	NON	7,36	48	61
n°12	78	1,6	63	24,61	1L	7,36	49	58
n°13	65	1,7	98	33,91	NON	7,3	46	70
n°14	59	1,55	45	18,73	NON	7,3	67	80
n°15	55	1,6	62	24,22	3L	7,28	73	116
n°16	22	1,65	144	52,89	NON	7,36	51	72
n°17	73	1,63	84	31,62	NON	7,27	64	66
n°18	75	1,6	66	25,78	NON	7,3	62	79
n°19	69	1,6	103	40,23	NON	7,29	35	86
n°20	80	1,52	75	32,46	0,5L	7,38	53	66
n°21	49	1,63	85	31,99	NON	7,38	61	58
n°22	57	1,75	140	45,71	40%	7,27	60	80
n°23	72	1,58	67	26,84	0,5L	7,37	52	53
n°24	76	1,6	96	37,50	60% FIO2		57	70
n°25	42	1,64	47	17,50	40%FIO2	7,27	89	114
n°26	65	1,79	83	26,00	NON	7,33	78	60
n°27	54	1,53	97	41,40	50%FIO2	7,17	65	64
n°28	73	1,65	90	33,00	1L	7,39	58	50
n°29	75	1,57	75	30,00	1,5L	7,36	54	94
n°30	51	1,63	65	25,00	NON	7	76	138
n°31	59	1,7	74	26,00				

Tableau II : Caractéristiques fonctionnelles des patients inclus dans l'étude.

Patients	CPT %	VEMS %	VEMS/CV%
n°1	80%	84%	75%
n°2	94%	72%	76%
n°3	80%	80%	86%
n°4	73%	65%	82%
n°5	97%	41%	53%
n°6	118%	47%	49%
n°7	106%	45%	48%
n°8	107%	58%	64%
n°9	75%	68%	60%
n°10	91%	49%	64%
n°11	118%	47%	49%
n°12	107%	53%	65%
n°13	98%	30%	53%
n°14	65%	75%	76%
n°15	50%	35%	90%
n°16	68,50%	51%	81%
n°17	71%	72%	81%
n°18	60%	43%	75%
n°19	56%	52%	75%
n°20	53%	63%	67%
n°21	70%	68%	72%
n°22	74%	40%	60%
n°23	70%	63%	70%
n°24	95%	54%	54%
n°25	93%	16%	63%
n°26	85%	63%	74%
n°27	111%	50%	53%
n°28	84%	63%	68%
n°29		26%	47%
n°30	135%	41%	44%
n°31	93%	93%	81%

Tableau III : Réponse des centres respiratoires chez les patients inclus dans l'étude.

Patients	SVE CO2 : VN 1,1- 3,1	SP _{O,1} CO2 :VN 0,16- 0,6	SVE O2 : VN 0,7-1,1	SP _{O,1} O2 :VN 0,05- 0,20	réponse à une charge : VE N>95	réponse à une charge : P _{O,1} VN>150
n°1	0,5	0,04	0,76	0,17	96	89
n°2	0,78	0,29	0,58	0,12	104	215
n°3	0,7	0,19	0,1	0,01	70	113
n°4	0,75	0,02	1,93	0,24	86	123
n°5	0,22	0,02	0,24	0,03	100	154
n°6	0,7	0,18	0,2	0,02	91	160
n°7	0,07	0,19	0,92	0,2	54	64
n°8	0,89	0,23	1	0,35	137	212
n°9	1,53	0,48	2,15	0,39	97	239
n°10	0,15	0,29	0,24	0,15	89	226
n°11	0,54	0,13	1,28	0,27	92	174
n°12	0,3	0,03	0,39	0,09	100	416
n°13	0,08	0,07	0,21	0,07	144	86
n°14	0,5	0,05	0,36	0,22	97	112
n°15	0,1	0,07	0,26	0,03	137	398
n°16	0,46	0,35	2,14	2	91	107
n°17	0,8	0,26	1,13	0,95	74	151
n°18	0,23	0,28	0,36	0,52	65	164
n°19	0,64	0,02	0,5	0,03	93	117
n°20	0,1	0,03	0,1	0,05	100	0
n°21	0,71	0,18	0,64	0,2	114	196
n°22	1,21	0,45	0,87	0,15	66	165
n°23	0,21	0,01	0,46	0,12	43	76
n°24	0,45	0,25	0,77	0,86	63	137
n°25	0,24	0,16	0,29	0,27	97	168
n°26	0	0	1,11	0,31	99	323
n°27	0,55	0,54	0,33	0,7	89	152
n°28	0,93	0,16	3,31	1,9	111	163
n°29	0	0,22	0	0	100	100
n°30	0,14	0,14	1,08	0,64	50	113
n°31	0,25	0,02	0,23	0,03	53	121

Tableau IV : Critères de la ventilation des patients inclus dans l'étude.

Patients	V de repos VE l/min VN 7-15 LITRES	VT VN 0,6- 1,2L	fv VN 10- 17	TI/Ttot VN (0,35- 0,45)	VT/TI (L/s)0,35- 0,6	PO₁ (cmH₂O) VN 1-3	PETCO₂ (mmHg) VN 35-45
n°1	5,1	0,36	14	0,39	0,22	1,9	46,7
n°2	7,2	0,31	23	0,43	0,28	1,3	38,5
n°3	7,7	0,38	20	0,51	0,25	3,7	41,4
n°4	15,3	1,08	14	0,45	0,57	1,5	41,3
n°5	5,3	0,39	14	0,44	0,2	1,8	56,3
n°6	5,9	0,29	20	0,4	0,24	1,9	50,2
n°7	7,9	0,69	12	0,34	0,39	1,3	40,8
n°8	12,8	0,66	19	0,38	0,56	4,8	36,5
n°9	15,2	0,55	28	0,45	0,56	4,4	29,6
n°10	2,8	0,22	13	0,47	0,1	2,5	52,2
n°11	8,8	0,4	22	0,48	0,31	1,2	42,5
n°12	10,1	0,52	19	0,48	0,35	1,8	31,7
n°13	3,8	0,37	10	0,52	0,12	2,8	46,2
n°14	6,4	0,43	15	0,44	0,24	1,6	53,4
n°15	7,1	0,4	18	0,49	0,24	1,4	64,3
n°16	13,8	0,59	23	0,49	0,47	6,3	41,9
n°17	8,4	0,41	21	0,45	0,31	2,1	48,7
n°18	3	0,12	24	0,46	0,11	2,3	43,6
n°19	6,5	0,46	14	0,36	0,3	1,3	53
n°20	5,2	0,28	18	0,37	0,23	2,3	63,4
n°21	9,4	0,76	12	0,44	0,36	1,3	30,6
n°22	7,6	0,57	13	0,44	0,29	1,9	45,6
n°23	7,7	0,48	16	0,42	0,31	2,7	44,7
n°24	10,2	1,13	9	0,42	0,41	2	39,6
n°25	9,1	0,4	23	0,42	0,36	3,6	46,1
n°26	8,2	0,49	17	0,47	0,29	1,2	52,9
n°27	10,1	0,73	14	0,35	0,47	2,3	31,6
n°28	5,7	0,43	13	0,44	0,22	1,7	40
n°29	7,5	0,66	11	0,38	0,33	3,1	43,1
n°30	15	0,81	18	0,47	0,53	3,7	27,6
n°31	7,4	0,43	17	0,43	0,29	1	41,8



VU

NANCY, le 2 JUILLET 2003

Le Président de Thèse

NANCY, le 11 SEPTEMBRE 2003

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur J.M. POLU

Professeur P. NETTER

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 14 SEPTEMBRE 2003

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY I

Professeur C. BURLET

RESUME DE LA THESE:

L'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) hypercapnique survient essentiellement en présence de lésions pleuro-parenchymateuses pulmonaires ou d'atteinte fonctionnelle de la mécanique ventilatoire. Cependant, l'IRA peut survenir en l'absence de telles anomalies. Le but de cette étude, est de vérifier l'hypothèse selon laquelle une décompensation respiratoire aiguë non accompagnée de trouble mécanique ventilatoire est favorisée par un déficit des systèmes de régulation de la ventilation. Nous avons étudié 31 patients au décours d'une IRA hypercapnique. Nous avons analysé chez eux la fonction mécanique pulmonaire et la chémosensibilité des centres respiratoires mesurée par la méthode de ré-inspiration hypercapnique et hypoxique ainsi que la réponse à l'imposition d'une charge résistive inspiratoire. Des troubles de la mécanique ventilatoire de type obstructif sont présents dans 55% des cas. Treize patients restants, sans syndrome obstructif ni restrictif, présentent *tous* une réponse au CO₂ inférieures aux limites normales obtenues chez 20 sujets témoins. effondrée. Cette défaillance se retrouve aussi chez 16 des 18 autres patients. Ces résultats confirment l'hypothèse formulée: la déficience de la régulation respiratoire constituerait un facteur essentiel à la survenue d'une IRA grave non expliquée par des troubles de la mécanique ventilatoire. Dans tous les cas, un déficit du contrôle respiratoire resterait un facteur favorisant la décompensation respiratoire.

TITRE EN ANGLAIS:

Deficiency of the ventilatory control and hypercapnic acute respiratory failure.

THÈSE: MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2003

MOTS CLEFS :

Décompensation aiguë-Hypoventilation alvéolaire-Mécanique ventilatoire-Contrôle respiratoire-Chémiosensibilité.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R.:

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex