



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>

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

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

Par

Thibaud DABUDYK

le 2 Octobre 2009

**IMPLICATION DU SYSTEME NON ADRENERGIQUE NON
CHOLINERGIQUE INHIBITEUR DANS LE CONTROLE DU
TONUS BRONCHOMOTEUR**

Bases physiologiques et expérimentation chez le lapin

Examineurs de la thèse:

Professeur François MARCHAL
Professeur Pierre MONIN
Professeur Cyril SCHWEITZER
Professeur Bruno CHENUÉL

Président
Juge
Juge
Juge

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

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

Par

Thibaud DABUDYK

Le 2 Octobre 2009

**IMPLICATION DU SYSTEME NON ADRENERGIQUE NON
CHOLINERGIQUE INHIBITEUR DANS LE CONTROLE DU
TONUS BRONCHOMOTEUR**
Bases physiologiques et expérimentation chez le lapin

Examineurs de la thèse:

Professeur François MARCHAL
Professeur Pierre MONIN
Professeur Cyril SCHWEITZER
Professeur Bruno CHENUÉL

Président
Juge
Juge
Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Recherche : Professeur Jean-Louis GUEANT

Vice Doyen Pédagogie : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Campus : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Assesseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

Filières professionnalisées :

Prospective :

FMC/EPP :

M. le Professeur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

M. le Professeur Christophe CHOSEROT

M. le Professeur Laurent BRESLER

M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY – Jacques BORRELLY
Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-Pierre CRANCE
Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC
Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE – Gérard FIEVE - Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT - Jacques LACOSTE
Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Bernard LEGRAS
Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT
Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU
Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL
Daniel SCHMITT - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX
Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF
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 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

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

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

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

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

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

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI – Professeur Bruno CHENUÉL

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire (type mixte : biologique))

Professeur Ali DALLOUL

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 LOZNIÉWSKI

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-NAVIER – Professeur François ALLA

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

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 Thomas LECOMPTÉ – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

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

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

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 Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

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

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

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 – Professeur Raymund SCHWAN

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

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

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

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

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

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

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 – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

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 MACÉ

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

Professeur Denis WAHL

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) – Professeur Luc FRIMAT

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 Denise MONERET-VAUTRIN – 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

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

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

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER

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

Professeur Michel SCHMITT – 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

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 Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

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

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

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

Docteur Béatrice MARIE

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

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

Docteur Damien MANDRY

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

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

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

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

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

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

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

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

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

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

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

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

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

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

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

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BEZDETNYA épouse BOLOTINE

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

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

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 Gérard AUDIBERT

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

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Patrick ROSSIGNOL

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

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

Docteur Anne-Christine RAT

**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

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

32^{ème} section : Chimie Organique, Minérale, Industrielle

Monsieur Franck DALIGAULT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

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

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS
Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

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

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Professeur associé Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean FLOQUET
Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Alain LARCAN
Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Guy PETIET - Professeur Luc PICARD
Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Danièle SOMMELET
Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Paul VERT
Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Michel VIDAILHET

=====

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 Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

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)*
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A Monsieur le Pr François MARCHAL,

Professeur de physiologie, Praticien hospitalier,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. J'ai particulièrement apprécié votre convivialité et votre implication dans la recherche scientifique.

Je vous témoigne ma sincère reconnaissance et ma profonde estime.

A Monsieur le Pr Pierre Monin,

Professeur de pédiatrie, praticien hospitalier,

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon intégration et à mon avenir professionnel. Votre engagement auprès des malades et votre implication dans l'enseignement resteront pour moi un exemple.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Pr Cyril Schweitzer,

Professeur de pédiatrie, praticien hospitalier,

J'ai particulièrement apprécié votre accueil au laboratoire de physiologie. Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée en me proposant ce travail de thèse. J'espère qu'il répondra à vos attentes. Vos encouragements et votre disponibilité ont été précieux pour l'aboutissement de ce travail.

Soyez assuré de ma profonde estime.

A Monsieur le Pr Bruno CHENUÉL,

Professeur de physiologie,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Je vous exprime toute ma gratitude.

A tous ceux qui ont participé à la réalisation de cette thèse :

A Cyril pour m'avoir initié au domaine complexe de la physiologie expérimentale, son esprit scientifique restera pour moi un exemple.

A Madame Noëlle BERTIN, Madame Anne-Laure LEBLANC et Monsieur Bruno DEMOULIN pour leur accueil au sein du laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine de Nancy.

A Florent GIRARD pour ses précieux conseils informatiques, son infaillible soutien moral et sa disponibilité.

A Mathieu MARIA pour son aide linguistique, graphique et sa contribution musicale.

A Serge LeTacon pour ses relectures, réflexions et pour m'avoir sans cesse rappeler le rapprochement des échéances.

A Guylnar et Yamina pour m'avoir épaulé pendant ce semestre.

A Juliette pour sa patience et ses conseils rhétoriques.

Et à tous ceux qui ont subi mes interjections étranges et mon stress lors de la réalisation de cette thèse

à mes parents, qui m'ont tout donné et me demandent si peu.

à mes frères Francis, Nicolas et leurs familles, que je vois trop rarement et qui comptent tant.

à Sophie.

à mes potes du quartier : Samir, Goubi, Jül, Boboque, Seb, Sassa, Nico, Nyny, Kat ...qui me connaissent comme des frères.

à Manu.

aux potes de Sombernon : JB, David, Mos, Brice, ET, Yvon...qui vont prendre une bonne volée aux prochaines olympiades.

à ma « belle famille ». Fanfan et Alain, pour leur accueil, leur écoute et les magnifiques voyages réalisés ensemble. A Monlapin (particulièrement concernée par cette thèse), à Ben, Steff, Arthur.

à Aurel, Olive, Perrine

aux lorrains exilés de Bourgogne : Axelle et Guillaume, Malicia, Charles.

Aux amis des bancs de la facultés: Flu, Ben, Hélène, Iris, Mawie thèwèse, Disket...

A Flo, pour sa prévenance, nos parties de tennis et notre complicité des 6 derniers mois.

A mes amis/collègues avec qui j'ai travaillé et qui m'ont beaucoup apporté : Yamina, Carole, Guylnar, Claire, Bruno, Anne, Audrey, Antoun, Hélène, Damien, Jérôme, Sébastien, Béatrice. A Sophie, Marie Caroline, François, Alexia et tous les autres que je n'ai pas eu le temps de connaître.

Aux médecins qui ont contribué à ma formation et m'ont conforté dans le choix de cette belle spécialité qu'est la pédiatrie : Serge, Catherine, Manu, Mathieu, Roxane, Valérie, Rachel, Mr Pinaud, Mr Evrard.

Aux infirmières, auxiliaires et ASH que j'ai côtoyé pendant mon internat.

A Juliette, qui m'apporte bonheur et amour chaque jour et qui porte le plus beau cadeau que l'on puisse offrir.

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES	14
ABREVIATIONS.....	18
INTRODUCTION.....	19
I. ETAT DE LA QUESTION	20
A. Organisation générale du système nerveux végétatif.....	20
1. Le système nerveux périphérique	20
a) Le système nerveux somatique	20
b) Le système nerveux autonome.....	21
c) Les différentes fibres nerveuses	22
d) Effets des neurotransmetteurs	23
e) Voies afférentes.....	23
f) Principales différences anatomiques entre les 2 systèmes.....	25
2. Le système nerveux parasympathique ou cranio-sacral.....	25
a) Situation anatomique.....	25
b) Neurotransmission parasympathique.....	27
3. Le système nerveux sympathique ou thoraco-lombaire	27
a) Situation anatomique.....	27
b) Neurotransmission	27
4. Le système Non Adrénérgique non cholinérgique (NANC)	28
5. Interaction et neuromodulation	28
B. Le système nerveux autonome pulmonaire	29
1. Réflexes adrénérgiques et cholinérgiques	29
a) Mise en évidence historique.....	29
(1) Le XIX ^{ème} siècle	29
(2) Les enregistrements «fibres uniques ».....	30
(3) Ces 10 dernières années.....	30
b) Boucles réflexes.....	31
c) Voies afférentes sensibles	31
(1) Tensiorécepteurs à adaptation lente - SAR (Slowly Adapting Receptor)	32
(2) Tensiorécepteurs à adaptation rapide - RAR (Rapidly Adapting Receptor) ...	33
(3) Fibres C.....	34
(4) NEB's Sensory receptors in neuroepithelial cell bodies	35
d) Voies efférentes	36
(1) Voies sympathiques.....	36
(2) Voies parasympathiques	38
(3) Nerfs contenant les neuropeptides	40
2. Le système NANC.....	41
a) Différences anatomiques et fonctionnelles entre système NANC inhibiteur et excitateur	42

b)	Mise en évidence d'un 3 ^{ème} système nerveux autonome	42
c)	Protocoles expérimentaux	43
(1)	Modalités d'activation	43
(2)	Activation réflexe	43
(3)	Effet en fonction de la localisation.	44
(4)	Réflexe de convergence.....	44
(5)	Implication du NANC en physiologie humaine.	44
(6)	Implication du NANC en pathologie humaine.	44
d)	Le système NANCi.....	45
(1)	Neuromédiateurs.....	45
(2)	Activation des récepteurs.....	45
e)	Le système NANCe.....	46
(1)	CGRP.....	47
(2)	Tachykinines.....	47
f)	L'inflammation neurogénique	48
(1)	Réflexe d'axone.....	49
(2)	Neuropeptides et inflammation des voies aériennes.....	49
(3)	Preuves de l'inflammation neurogénique en pathologie humaine.....	51
C.	Autres voies de régulation de la ventilation	51
1.	La commande automatique.....	51
2.	Les afférences métaboliques.....	52
3.	Effets des afférences extrapulmonaires et des chémorécepteurs sur la régulation du tonus bronchomoteur par le SNA.....	53
D.	BASES TECHNIQUES.....	53
1.	Modalités d'études de la conduction de la fibre nerveuse	53
a)	Historique.....	53
b)	Différentes techniques de refroidissement.....	54
(1)	Thermode.....	54
(2)	Définition de l'effet Peltier.....	54
(3)	Sondes à effet Peltier	55
c)	Application à l'innervation pulmonaire	55
d)	Différentes fibres nerveuses et vitesse de conduction.	55
2.	Méthode des oscillations forcées	56
a)	Historique et principe	56
b)	Définitions.....	57
c)	Propriétés physiques et intérêts.....	57
(1)	L'impédance respiratoire.....	57
(2)	Résistances.....	58
(3)	Caractéristiques et principes techniques.....	58
(4)	Enregistrement en mode monofréquence.	58
3.	Le lapin.....	59
a)	Caractéristiques physiologiques.....	59
b)	Innervation bronchique	59
c)	Système NANCi.....	60
d)	Effets de l'Histamine	60
4.	Preuves expérimentales de l'implication du NO.	61
a)	Métabolisme du NO	61

b) Utilisation de l'inhibition de la NOS par le L-Name.....	61
c) Données chez le lapin.....	62

II. EXPERIMENTATION CHEZ LE LAPIN..... 64

A. Principes de l'expérimentation.....	64
1. Tonus bronchomoteur et perturbation du système NANC	64
2. Objectifs	65
B. Matériel et méthode.....	65
1. Anesthésie et conditionnement chirurgical.....	65
2. Dispositif de mesure.	66
3. Recueil des valeurs.	67
4. Filtrage.	67
5. Manipulation du tonus bronchomoteur.	67
6. Inhibition de la synthèse de NO	68
7. Refroidissement du nerf vague.	68
C. Protocole expérimental.	69
D. Résultats	70
E. Discussion	78

CONCLUSION..... 84

TABLE DES FIGURES..... 85

TABLE DES TABLEAUX 85

BIBLIOGRAPHIE..... 86

SERMENT

« *Au moment d'être admis(e) 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.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) 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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque. »

ABBREVIATIONS

- SNA : Système Nerveux Autonome
- SNC : Système nerveux central
- NANC : système Non Adrénergique Non Cholinergique
- ATP ; Adénosine Tri Phosphate
- ACTH : Adreno Cortico Tropic Hormone
- CGRP : Calcitonine Gene Related Peptide
- Ach : Acétylcholine
- NA : Noradrénaline
- VIP : Vaso Intestinal Peptide
- VA : voies aériennes
- NP : Neuropeptides
- PA : Potentiel d'Action
- SO₂ : dioxyde de soufre
- SAR : Slowly Adapting Receptor
- RAR : Rapidly Adapting Receptor
- NO : Monoxyde d'azote
- NOS : NO synthase
- NK : Neurokinine
- IL6 : interleukine 6
- SNAS : Système nerveux autonome sympathique
- SNAPS : Système nerveux autonome parasympathique
- Ac : anticorps
- DBP : Dysplasie Broncho pulmonaire
- IP : Inspiration Profonde
- PHM : Peptide Histidine méthionine
- BPCO : Broncho-Pneumopathie chronique obstructive

INTRODUCTION

Les voies aériennes sont, au sein du parenchyme pulmonaire dans une situation d'équilibre dynamique entre la contrainte liée à l'inflation du parenchyme d'une part et les forces de rappels élastiques propres au système bronchique[1]. Des mécanismes d'adaptation du calibre des voies aériennes sont constamment en action afin d'obtenir un rapport ventilation/perfusion optimal [2]. Il s'agit de l'action des muscles lisses bronchiques, principaux déterminant du tonus bronchomoteur.

Ces mécanismes d'adaptation sont moins efficaces dans les conditions pathologiques que sont l'asthme, la dysplasie bronchopulmonaire et la bronchite chronique obstructive par exemple. Un dysfonctionnement des muscles lisses des voies aériennes et donc du tonus bronchomoteur est très probable dans l'asthme [3].

Il existe différents systèmes de contrôle du tonus bronchomoteur. Il s'agit de l'intrication de phénomènes purement locaux tels que la distension des muscles lisses bronchiques provoquée par le volume pulmonaire et de l'intervention du système nerveux autonome.

Le système nerveux autonome se compose de trois grandes voies de transmission du message nerveux : le système adrénergique, cholinergique et, découvert dans les années 1980, le système non adrénergique non cholinergique (NANC), lui-même séparé en fonction de son effet inhibiteur ou excitateur.

Le système NANC inhibiteur semble être le seul système nerveux bronchodilatateur présent chez l'homme et fait à ce titre l'objet de nombreuses études et expérimentations.

Les mécanismes de régulation aboutissent à ce que le tonus des voies aériennes soit en situation d'équilibre permanent et luttent contre leur tendance naturelle à se collaber[4].

Notre travail consiste, après avoir posé les bases anatomo-physiologiques nécessaires, à présenter l'expérimentation réalisée en 2009 chez le lapin au laboratoire de physiologie de la faculté de Nancy, sur l'implication des afférences et efférences vagales sur la mise en jeu du système non adrénergique non cholinergique inhibiteur.

I. ETAT DE LA QUESTION

A. Organisation générale du système nerveux végétatif

1. Le système nerveux périphérique

Le système nerveux périphérique forme le lien mettant en relation l'encéphale avec le monde extérieur. Il est composé de nerfs répartis dans tout le corps et est caractérisé par la présence d'arcs réflexes. Il est séparé en système nerveux somatique et autonome (fig1).

a) Le système nerveux somatique

Il concerne principalement l'innervation musculaire striée et l'appareil locomoteur. Le corps cellulaire des neurones est contenu dans le système nerveux central et l'information est conduite dans les neurofibres de type A, épaisses et fortement myélinisées. Ces fibres A sont celles au diamètre le plus important avec une vitesse de conduction de 15 à 130 m.s⁻¹. Il s'agit de neurofibres sensibles somatiques et des neurofibres desservant la peau, les muscles et les articulations. Il est principalement cholinergique et monosynaptique (fig1). Il ne concerne pas l'innervation des viscères, réservée au système nerveux autonome [2].

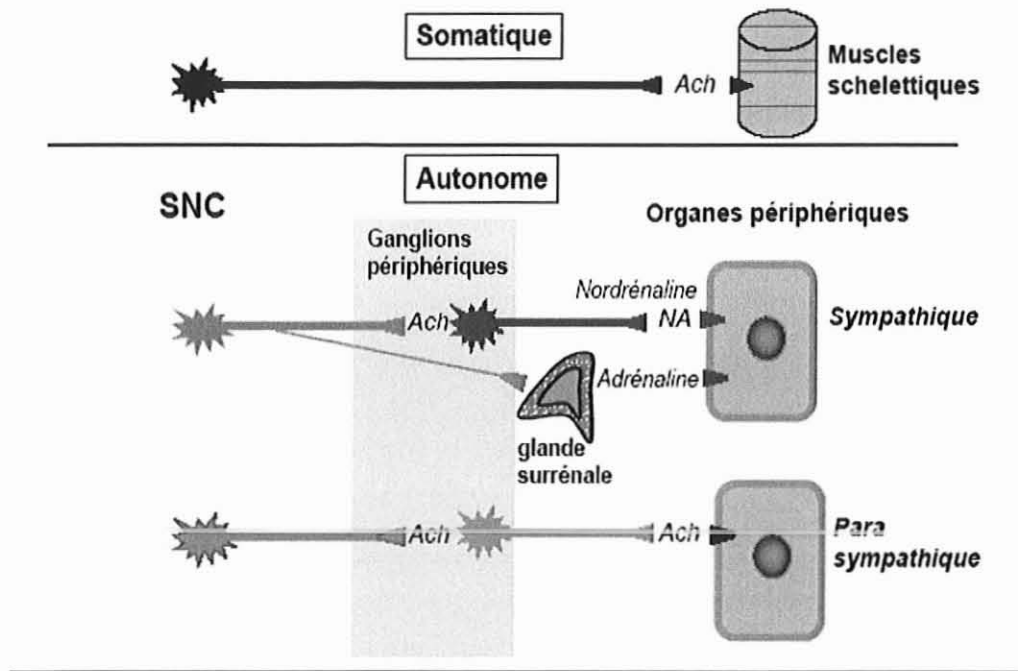


Figure 1: organisation générale du système nerveux périphérique d'après N.Marieb [2].

b) Le système nerveux autonome

Distribué à la plupart des organes du corps, le système nerveux autonome (SNA) a un rôle de modulation et de régulation de la vie « végétative ». Il est également appelé système moteur viscéral en raison de la situation de la majorité de ses effecteurs. La notion d'une organisation bivalente du SNA en un double système efférent, sympathique libérant de la noradrénaline et parasympathique libérant de l'acétylcholine, bien qu'étant la première découverte est actuellement trop élémentaire. Le fonctionnement complexe de ce système est le résultat de l'intervention de nombreux neurotransmetteurs « non adrénériques, non cholinergiques » (NANC) qui président à une modulation fine du fonctionnement des organes [5].

Une des caractéristiques du SNA, système essentiellement involontaire et automatique, est de siéger en dehors du système nerveux central, au voisinage des structures qu'il innerve.

L'organisation se fait en deux neurones (pré et post ganglionnaires) contrôlé par une régulation centrale.

Les axones pré ganglionnaires sont de petit diamètre et faiblement myélinisés et les axones postganglionnaires sont amyélinisés et donc de calibre moindre.

Le SNA se divise anatomiquement en 2 formations réparties en hauteurs dans 2 secteurs différents de la moelle : le système sympathique (SNAS) essentiellement dorso-lombaire et le système parasympathique (SNAPS) essentiellement craniosacral (fig 2).

c) Les différentes fibres nerveuses

Les différences neurophysiologiques et fonctionnelles des fibres nerveuses ont permis d'établir des classifications. La première établie par Erlanger et Gasser (tableau I) classe les fibres en 3 groupes A, B et C. Les fibres de type A étant elles même séparées en 4 sous groupes.

Une autre classification a par la suite été établie pour les fibres sensibles en 5 classes (Ia, Ib, II, III, IV). Nous ne ferons que l'évoquer ici, la première étant préférentiellement utilisée dans la littérature pour l'innervation pulmonaire.

Tableau I: Classification des fibres nerveuses (selon Erlanger et Gasser)
Les fibres A et B sont myélinisées ; les fibres C sont amyéliniques.

Type de fibre	Fonction	Diamètre (µm)	Vitesse en m/s
Aα	Motricité volontaire, proprioception	12-20	70-120
Aβ	Tact, pression	5-12	30-70
Aγ	Motricité des fuseaux neuromusculaires	3-6	15-30
Aδ	Tact, température, douleur	2-5	12-30
B	Fibres préganglionnaires du SNA	<3	3-15
C	Douleur, température Fibres préganglionnaires sympathiques	0,3-1,3	0,7-2,3

d) Effets des neurotransmetteurs

Les effets antagonistes initialement attribués aux systèmes sympathique et parasympathique s'avèrent être complexes et variables en fonction de l'espèce étudiée. Les deux systèmes harmonisent leur action pour aboutir à une modulation fine de l'activité autonome[5]. Par exemple pour les nerfs sympathiques, la noradrénaline et l'acétylcholine sont libérées l'une et l'autre in vitro dans certaines conditions. De même, in vivo, le système sympathique est capable de libérer soit de la noradrénaline, soit de l'acétylcholine.

Le système somatique quant à lui libère toujours de l'acétylcholine (Ach) et est excitateur (fig1). Il existe un chevauchement fonctionnel entre le système somatique et autonome.

On distingue schématiquement 3 grands types de neurotransmission propres au SNA:

- *Cholinergique*

L'acétylcholine (Ach) est le neurotransmetteur de toutes les fibres préganglionnaires (sympathiques et parasympathiques), des fibres postganglionnaires parasympathiques (et accessoirement de quelques fibres sympathiques).

- *Adrénergique*

Elle concerne la synapse périphérique du second neurone sympathique, de type noradrénergique. Elle concerne également les cellules chromaffines de la médullosurrénale qui libèrent de l'adrénaline chez l'homme.

- *autre neurotransmission*

Une multitude d'autres neurotransmetteurs ont récemment été découverts et ont un effet modulateur. On parle alors de neurotransmission de type non adrénergique non cholinergique (NANC). Les médiateurs en jeu varient en fonction des espèces et des organes cibles : sérotonine, l'histamine, peptides, purines, ATP, et autres neurones peptidergiques (ACTH, VIP, substance P, neuropeptide Y, peptide lié au gène de la calcitonine CGRP).

e) Voies afférentes

Parallèlement aux mécanismes de neurotransmission efférente présentée si dessus, le SNA comporte une composante afférente. Cette dernière est principalement prouvée dans le domaine de la sensibilité viscérale et est véhiculée à 80% dans les fibres du nerf vague. Des

récepteurs de différents types (mécano-, chémo-, -thermorécepteurs) transmettent ainsi des messages aux structures de régulations centrales sur la douleur, la coordination de la motricité viscérale, l'homéostasie, le comportement alimentaire, la régulation glycémique. Nous détaillerons ultérieurement les afférences bronchiques.

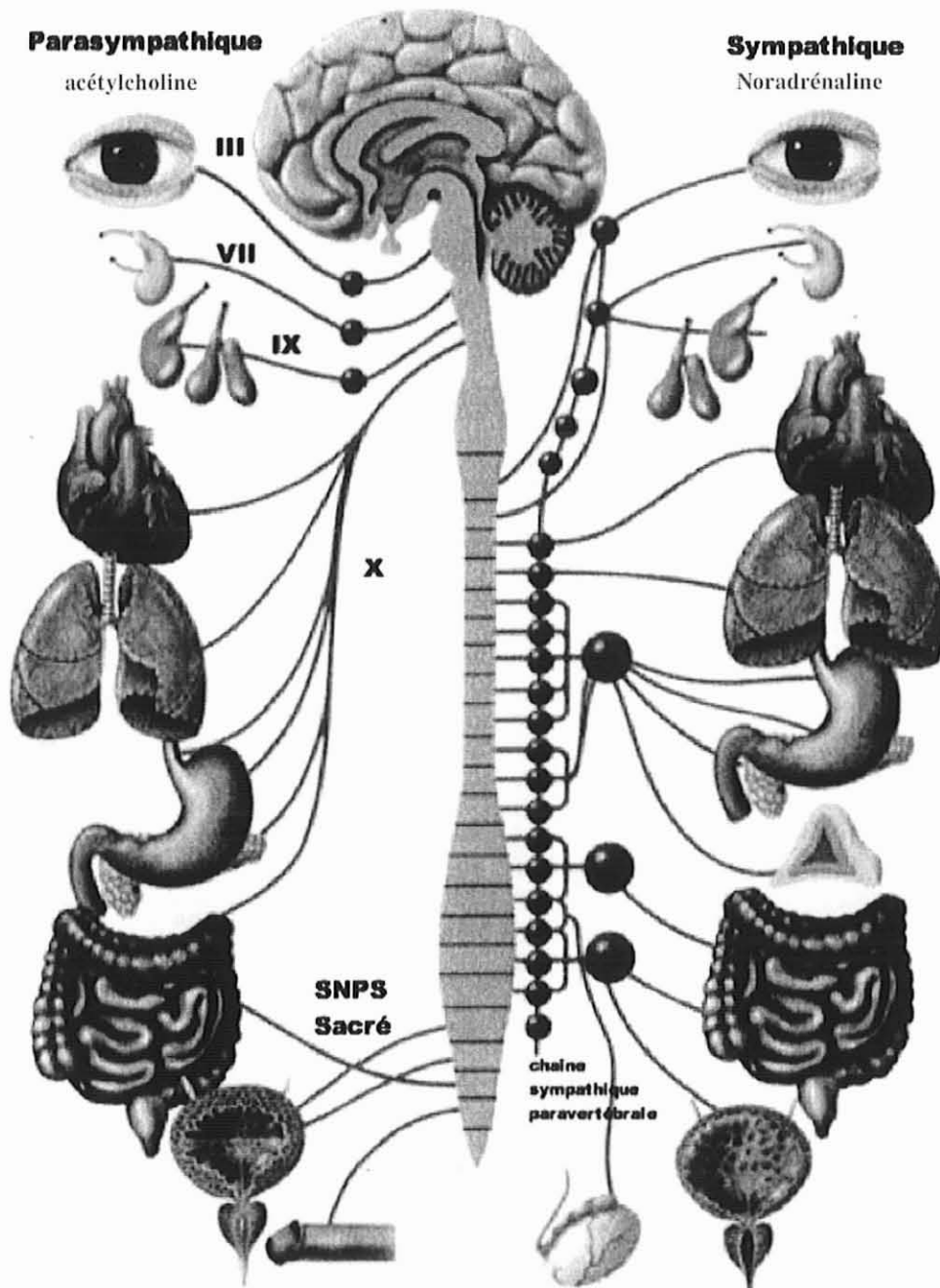


Figure 2: Anatomie schématique comparant l'organisation du système nerveux sympathique et parasympathique d'après N.Marieb. [2]
L'organisation en 2 niveaux du SNPS et les ganglions sympathiques para vertébraux sont bien visibles.

f) Principales différences anatomiques entre les 2 systèmes.

Les 2 systèmes diffèrent (fig2):

- Par la localisation de leur origine centrale
- Par la longueur de leurs neurofibres, les fibres préganglionnaires sont longues et post ganglionnaires courtes pour le SNAPS et inversement pour le SNAS
- Les ganglions parasympathiques sont situés dans les organes viscéraux tandis que les ganglions sympathiques se trouvent à proximité de la moelle épinière.

2. Le système nerveux parasympathique ou cranio-sacral

a) Situation anatomique

Il naît dans les noyaux du tronc cérébral et dans la moelle sacrée. Il comporte anatomiquement 2 origines distinctes :

- Les noyaux du tronc cérébral (III, VII, IV, X)

Les noyaux de ces différentes paires crâniennes ont une localisation propre au niveau du tronc cérébral. Puis les axones pré et postganglionnaires ont un trajet spécifique pour se rendre à leur organes effecteurs: les yeux (paire crânienne III), les glandes lacrymales (VII), les glandes salivaires (IX et VII), la paroi des viscères thoraciques (pharynx, œsophage, cœur et poumon) et abdominaux (pancréas, foie, reins, vessie, uretère, tractus gastro-intestinal supérieur) en ce qui concerne le nerf X (fig 2).

Le nerf vague ou X^{ème} paire crânienne prend naissance principalement au niveau des noyaux moteur dorsaux et ambigus du bulbe rachidien et donnent des ganglions intramuraux au niveau des organes qu'il innerve. Il contient toutes les fibres nerveuses parasympathiques efférentes et la plupart des afférences en relation avec les voies respiratoires. Il donne le nerf laryngé supérieur et le nerf récurrent laryngé qui contiennent les fibres sensorielles à destination de la trachée et des bronches principales (fig 3). Les fibres restantes du vague se rendent ensuite aux voies aériennes (VA) [6]. Les corps cellulaires des fibres vagues

sensitives sont localisés au niveau du ganglion jugulaire et du ganglion inférieur (*nodous ganglion*) et envoient des projections en périphérie vers les VA ou vers la moelle épinière.

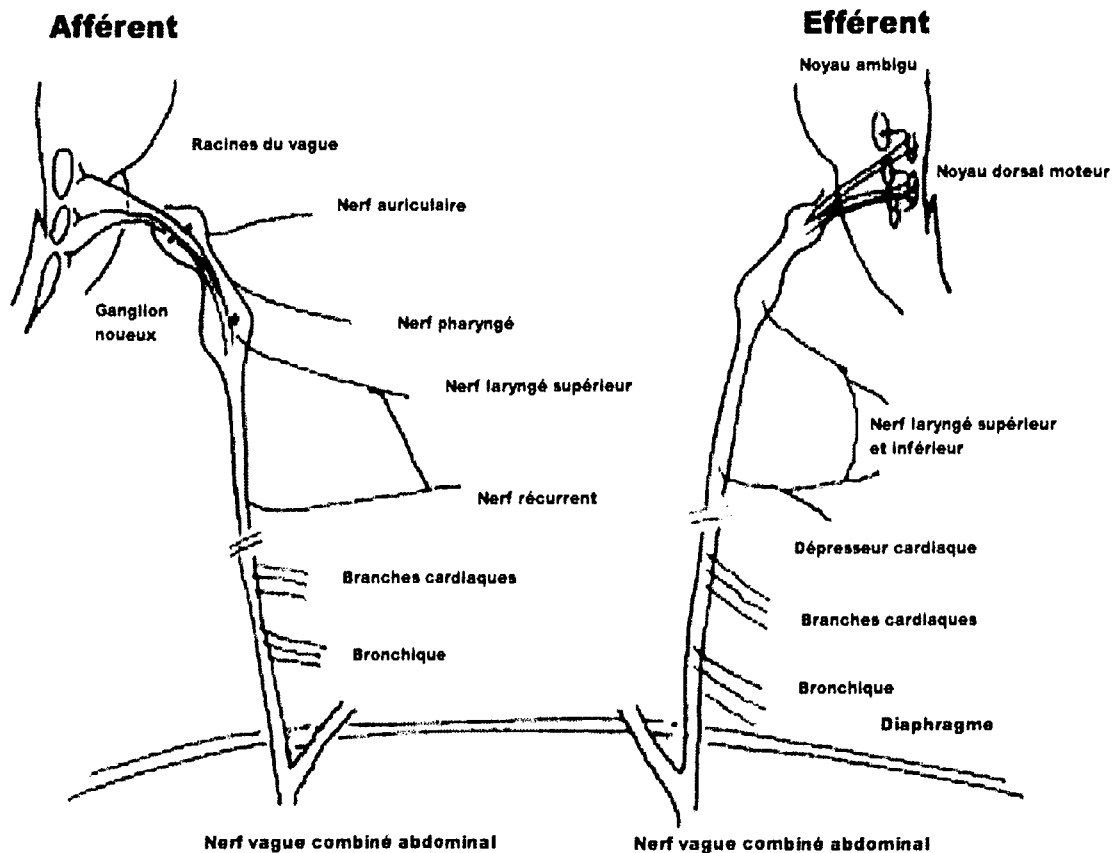


Figure 3: Vue schématique des multiples afférences et efférences contenues dans le nerfs vagues, d'après Paintal 1963 et Agostini [7]

- Le parasympathique sacré.

Son neurone préganglionnaire naît dans les cornes latérales de 2,3 et 4^{èmes} segments sacrés et, après un long trajet, fait synapse dans un ganglion proche de la paroi des viscères cibles. Les neurones postganglionnaires ont ainsi un trajet court et se terminent dans le ganglion proche de la paroi respectivement de la vessie, du tractus digestif inférieur et des organes pelviens. Ils contribuent principalement à la vidange de ces organes et à l'érection [2] (fig 3).

b) Neurotransmission parasympathique.

Le neurotransmetteur dominant est l'acétylcholine associée à un neuropeptide : Vaso Intestinal Peptide VIP [8]. Ce dernier est stocké avec l'Ach dans des vésicules séparées et est libéré après stimulation. De même que pour l'ATP et le système adrénergique, son action neuromodulatrice est à la fois préjonctionnelle en favorisant la libération d'Ach et postjonctionnelle en favorisant son action. Inversement l'Ach semble avoir un effet inhibiteur sur la libération préjonctionnelle de VIP.

3. Le système nerveux sympathique ou thoraco-lombaire

a) Situation anatomique

Son organisation est plus complexe du fait qu'il innerve un nombre plus important d'organes. Tous les axones préganglionnaires émergent des corps cellulaires de neurones situés dans les segments médullaires de T1 à L2.

On distingue différents types de réseaux neuronaux :

- Certaines fibres nerveuses font synapses dans un ganglion du tronc sympathique et donnent quelques nerfs qui se rendent au cœur, poumon et œsophage.
- D'autres font synapses dans le ganglion paravertébral et donnent les nerfs splanchniques. La plupart inhibent les viscères qu'elles innervent.
- Enfin, il existe des voies avec synapse au niveau de la glande médullosurrénale stimulant alors la libération de noradrénaline (NA) [2].

b) Neurotransmission

La cotransmission d'ATP et de NA est prouvée dans diverses espèces [5]. Les nerfs adrénergiques libèrent de l'ATP dans les tissus qui agit de manière complémentaire avec la NA. Une stimulation brève (1s) libère de l'ATP tandis qu'une stimulation plus soutenue libère de la NA (30s)

De plus, le neuropeptide Y [9] est relâché lors de stimulation intermittente à haute fréquence, à partir de vésicules distinctes de celles libérant de la NA et de l'ATP [9]. Il aurait un rôle neuromodulateur préjonctionnel en inhibant la libération de NA et d'ATP ainsi qu'un rôle

postjonctionnel en augmentant leur effet. Enfin, le neuropeptide Y à un effet vasoconstricteur direct expliquant sa mise en jeu dans l'hypertension artérielle.

4. Le système Non Adrénergique non cholinergique (NANC)

Des investigations datant du début des années 80, physiologiques [10, 11], pharmacologiques, et histochimiques indiquent que des neurotransmetteurs autres que l'Ach et la NA sont mis en jeu dans le contrôle périphérique autonome. Leur nature reste discutée, il semble s'agir du NO (monoxyde d'azote), de l'ATP (Adénosine Triphosphate) et de peptides comme le VIP et la substance P.

Ce système semble intervenir non seulement au niveau respiratoire comme nous le discuterons plus longuement ultérieurement mais également au niveau de tous les muscles lisses viscéraux. [12]

5. Interaction et neuromodulation

Le SNA se ramifie en petites branches qui se terminent en varicosités, renflements de 0,2 à 2 μm de diamètre et 1 μm de longueur remplies de vésicules riches en neurotransmetteurs et mitochondries [5]. Une même terminaison nerveuse comporte plusieurs neurotransmetteurs qui coexistent, qu'il s'agisse de NA, d'Ach, de peptides ou de purines. Leur proportion relative varie selon les tissus, l'âge, l'espèce [5]. La libération simultanée de ses neuromédiateurs provoque soit une cotransmission directe sur le même effecteur soit une neuromodulation. Une substance neuromodulatrice est une substance ayant une action sur les autres neurotransmetteurs avec lesquels elle est stockée en modifiant leur effet pré ou post jonctionnel.

La situation et l'organisation des effecteurs du SNA sont ainsi à l'origine de mécanismes complexes du contrôle nerveux. Il s'agit selon les cas d'auto inhibition (après son action post jonctionnelle, le neurotransmetteur inhibe sa libération), d'information croisée (modulation préjonctionnelle), de synergie postjonctionnelle, d'action opposée plus rare, de prolongation de durée d'action, d'effet trophique par régulation de la transcription génique.

B. Le système nerveux autonome pulmonaire

Les voies aériennes sont innervées par des afférences et efférences du système nerveux autonome contrôlant les différentes fonctions des voies aériennes : le tonus musculaire lisse bronchique, les sécrétion de mucus, la circulation sanguine bronchique, la perméabilité vasculaire, le recrutement et l'activation du système immunitaire.

1. Réflexes adrénergiques et cholinergiques

a) Mise en évidence historique

(1) *Le XIX^{ème} siècle*

En dehors de la découverte par l'observation d'animaux et de criminels décapités, par Galien au II^{ème} siècle après JC attribuant ainsi le contrôle de la respiration aux structures centrales, les reflexes pulmonaires n'ont pu commencer à être plus précisément étudiés qu'à partir du début du 19^{ème} avec la découverte de la bobine à induction par Faraday permettant ainsi la stimulation électrique des fibres nerveuses.

Les réflexes laryngaux ont été décrits bien avant ceux concernant le poumon dont l'étude n'a été possible in vivo qu'après l'avènement de l'anesthésie et de la trachéostomie.

Josef Breuer, au cours de ses travaux dans le laboratoire du Dr Hering à Vienne, a permis d'importantes avancées dans la compréhension de la régulation de la respiration[13]. Son originalité a été d'utiliser comme stimulus, des mécanismes physiologiques tels que l'inflation ou la déflation pulmonaire au lieu d'utiliser la stimulation électrique. Il montre que l'expansion volumétrique du poumon inhibe l'inspiration et déclenche l'expiration et que ce mécanisme disparaît après vagotomie : ce reflexe est maintenant connu sous le nom de *reflexe d'inflation-déflation d'Hering-Breuer*.

Les conclusions de Breuer ont alors été discutées et sujettes à controverse avant d'être confirmées dans les années 30 par les études fibres-uniques[14].

Henry Head, toujours dans le laboratoire de Hering, a utilisé la technique mis en place par Gad (en 1880) pour bloquer l'influx nerveux par le froid permettant ainsi l'équivalent de « vagotomies » répétées et réversibles dans la même expérience. Il a pu ainsi confirmer que les reflexes d'inflation et de déflation décrit par Breuer utilisaient les mêmes voies.

(2) *Les enregistrements «fibres uniques»*

50 à 60 ans plus tard, le développement de la valve thermoionique et de l'oscilloscope a permis d'enregistrer des potentiels d'action (PA) à partir de fibres nerveuses isolées du nerf vague. Adrian en 1933 [14] a été le premier à enregistrer des PA déclenchés par l'inflation pulmonaire et inhibés par la déflation. Il s'agit de l'afférence du réflexe d'inflation de Hering-Breuer, issue de récepteurs dénommés par la suite récepteur à l'étirement ou *stretch receptors* puis *Slowly Adapting Receptors* (SARs) du fait des caractéristiques de leur activation.

La recherche d'autres voies réflexes contrôlant la respiration se poursuit et Davies [15], utilise le SO₂ pour inhiber spécifiquement les SAR. Il prolonge ainsi l'inspiration mais raccourcit l'expiration, impliquant ainsi une seconde voie nerveuse mise en jeu dans la respiration de repos. Une vagotomie permet de supprimer cet effet. Il s'agit donc de la mise en jeu des *récepteurs irritants* ou *Rapidly Adapting Receptors* (RARs).

L'existence des RAR a été par la suite clairement démontrée en 1929 par Keller et Loeser en 1929 en utilisant un oscillographe, ils leurs ont attribué la faculté de déclencher la toux. Puis Knowlton et Larrabee en 1946 ont complété leur description et montré leur implication dans l'inspiration profonde et le réflexe de déflation. Miserochi et al ont pour leur part montré que le fait de retirer la partie superficielle de l'épithélium ne modifiait pas l'activité des RAR, prouvant ainsi leur disposition dans les couches profondes de l'épithélium.

On pensait depuis longtemps que la majorité des fibres vagues afférentes étaient non myélinisées, mais c'est Paintal en 1955[16] qui les a identifiées. Il a travaillé sur ces fibres et récepteurs qu'il a initialement dénommé récepteurs juxtapulmonaires (récepteurs J) et finalement fibres C. Ils s'avèrent être présents de façon diffuse du nez aux voies aériennes de plus petit calibre (mais faiblement dans les alvéoles) ainsi que dans la plupart des viscères.

(3) *Ces 10 dernières années.*

Deux nouveaux types de récepteurs ont pu être décrits: les nocicepteurs de type δ , récepteurs de la toux et les corps cellulaires des cellules neuroépithéliales. De plus, les réseaux neuronaux médullaires et centraux sont de mieux en mieux décrits ainsi que leurs connections aux structures corticales impliquées dans le déclenchement volontaire de la toux.

b) Boucles réflexes

La régulation du tonus bronchomoteur répond à des boucles réflexes semblables au réflexe de Hering-Breuer[13]. Des récepteurs spécifiques sont stimulés puis l'influx nerveux est transmis aux centres d'intégration de la moelle ou du tronc cérébral et la réponse est transmise aux cellules effectrices par les nerfs efférents.

En pratique, les réflexes initiés par un stimulus précis, que l'on supposait initialement spécifique à une afférence donnée, dépend probablement de l'activation d'un réseau de nerfs à travers les VA[17]. Un exemple en est la régulation de la toux qui peut être déclenchée par de nombreuses voies afférentes distinctes. Les fibres C peuvent avoir un effet inhibiteur ou activateur du réflexe de toux en fonction des situations. Cette activation semble moins présente chez des animaux anesthésiés (par des barbituriques) supposant une régulation centrale de ces mécanismes [18].

De même, la réponse effectrice finale est le résultat de l'intégration de plusieurs messages parfois opposés.

Sur le plan anatomique, les SNAS et SNAPS sont anastomosés chez l'homme et forment au niveau des voies aériennes inférieures des plexus péri bronchiques qui se continuent dans la paroi trachéobronchique. Il n'a pas été possible jusqu'ici d'obtenir une véritable systématisation anatomique. [1].

c) Voies afférentes sensitives

Les terminaisons nerveuses sensorielles forment des récepteurs spécialisés à partir desquels partent des fibres nerveuses qui relaient les informations au système nerveux central provoquant un changement des réponses motrices et des phénomènes réflexes (apnée, modification de pression artérielles, toux.)

Des études récentes [19] laissent à supposer que l'activité anormale de ses récepteurs dans des processus pathologiques peut conduire à un fonctionnement ventilatoire inapproprié pouvant être perçu comme une dyspnée. Il s'agirait d'une stimulation excessive des fibres C et RARs par rapport à l'activité des SARs et des spindles des parois musculaires.

La classification des différentes fibres afférentes provient d'études réalisées en enregistrant la réponse aux stimulations «fibre unique» chez l'animal anesthésié et confirmées in vitro chez l'homme. Elle se base sur la vitesse de conduction des fibres, leurs diamètre, la nature des stimulus auxquels elles répondent et leur vitesse d'adaptation au maintien du stimulus.

(1) Tensiorécepteurs à adaptation lente - SAR (Slowly Adapting Receptor)

Les axones de ces récepteurs sont myélinisés donc à vitesse de conduction rapide soit environ 50m.s^{-1} correspondant à la vitesse des fibres de type $A\alpha$ (tableau I). Leurs terminaisons ont été localisées dans le muscle trachéal au niveau de la paroi postérieure de la trachée et des grosses bronches à proximité des fibres musculaires lisses

Matsumoto [20] objective leur action en réponse à des drogues comme l'histamine ou l'Ach. Il s'agit d'une contraction des muscles lisses médiée par le nerf vague. Ils ont un rôle dans la régulation du schéma respiratoire. Ils renseignent la commande centrale automatique sur le volume pulmonaire et contribuent à inhiber l'inspiration et faciliter la transition inspiration/expiration. Ils inhibent l'inspiration quand la pression transpulmonaire augmente et sont à l'origine du réflexe de Hering-Breuer [21] caractérisé par la survenue d'une apnée en expiration en réponse à la distension du poumon. Ils s'adaptent lentement lorsque la pression d'inflation est maintenue se fait lentement ce qui leur a valu leur nom. Ils sont inhibés par le CO_2 qui relâche les muscles lisses (bronchodilatation).

On en distingue 2 sous types, bien que certains auteurs aient proposés d'autres classifications et qu'il existe une variabilité inter-espèces.

- Le type I est stimulé par des volumes relativement petits. La plupart sont situés dans les VA extra pulmonaires.
- Le type II est intrapulmonaire et est activé par des volumes plus importants [22].

Ils sont activés par une augmentation de pression[23]produisant alors une diminution du tonus cholinergique. Cet effet s'oppose ainsi directement au réflexe déclenché par les RAR[24].

Ils ont également été décrits comme participant aux réflexes provoquant un renforcement de l'effort inspiratoire [25], une bronchodilatation, une tachycardie et une vasodilatation [26]

Des progrès dans la compréhension et la description de leur structure et fonction sont attendus par l'utilisation des techniques récentes de microscopies électroniques [27].

(2) Tensiorecepteurs à adaptation rapide - RAR (Rapidly Adapting Receptor)

La conduction de leurs fibres est moins rapide que celle des SAR, leur vitesse correspond à des fibres de type A δ myélinisées (3 à 25m.s⁻¹) [28] mais s'adaptent rapidement si le stimulus mécanique est maintenu. Ils sont localisés au niveau de la carène, dans les voies aériennes supérieures et les bronches principales. Leur densité diminue progressivement. Les RAR's localisés au niveau du nasopharynx et larynx sont également appelés récepteurs à l'irritation du fait de leur stimulation par différents facteurs irritants (comme la fumée de cigarette ou l'ammoniaque) et peuvent déclencher la toux [29].

Ils ont la même topographie que les précédents mais sont disposés de façon circonférentielle autour de la trachée et leurs terminaisons sont situées au niveau de la sous muqueuse et de l'épithélium. Il s'agit de récepteurs polymodaux, activé par des stimulus mécaniques et chimiques contrairement aux SAR [30].

Leur activation diminue avec la distension pulmonaire, et inhibe l'expiration. Ils évitent la survenue de bouffées d'inspirations irrégulières pendant une inflation maintenue et peuvent déclencher une bronchoconstriction et une constriction laryngée [31]. Ils sont également responsables d'une sécrétion de mucus.

Ils sont stimulés in vitro par de nombreux agents et mécanismes : l'inflammation bronchique, les médiateurs immunologiques, l'œdème intrapulmonaire [32], l'augmentation de la volémie plasmatique, une obstruction du drainage bronchique, une augmentation des pressions capillaires.

In vivo, leur activation a été démontré en réponse à l'augmentation du volume courant ou de la fréquence respiratoire, la diminution des compliances pulmonaires, l'hyperosmolarité, la capsaïcine, la vérotoxine alcaloïde, la nicotine et l'ammoniaque [30].

Les RARs peuvent être sensibilisés par l'histamine [33].

Les interactions entre RAR et système NANC sont complexes et encore incomplètement connues. La substance P, appartenant au NANCe, n'a pas d'effet sur les RAR in vitro mais est capable de les stimuler in vivo par le biais de l'augmentation de l'eau extra capillaire [32].

Leur action et facteurs stimulants sont sensiblement différents en fonction de leur topographie le long de l'arbre respiratoire. La plupart des stimuli activés par les RAR affectent également d'autres récepteurs dont les récepteurs des fibres C (fig9) et la réponse réflexe finale est probablement une intégration de ses différentes stimulations [29].

Ils pourraient également avoir un rôle dans l'inflammation neurogénique [34] principalement attribué aux fibres C [29].

(3) *Fibres C*

Il s'agit de fibres de faible diamètre, non myélinisées à vitesse de conduction plus lente (environ 2 m.s^{-1}) [28], très chimio sensibles et mécanosensibles lorsque la distension est importante [26]. Elles sont distribuées à la périphérie dans de très nombreux tissus (système cardio vasculaire, territoires cutanés, tube digestifs, voies urinaires) et jouent un rôle dans les phénomènes nociceptifs et inflammatoires [35]. Les premiers à les avoir identifiés sont Coleridge et Coleridge [36].

À leur terminaison se trouvent des récepteurs polymodaux stimulés par des déformations mécaniques, stimuli chimiques, un œdème pulmonaire. On en différencie 2 sous-types, pulmonaires et bronchiques qui ont globalement le même effet sur la respiration mais s'expriment par des neuropeptides différents [30].

- Les fibres C pulmonaires sont sensibles à une augmentation du volume pulmonaire et entraînent une bradycardie, hypotension artérielle et apnée puis une respiration superficielle.
- Les fibres C bronchiques provoquent une bronchoconstriction et une extravasation pulmonaire.

Ils sont probablement également impliqués dans l'inflammation neurogénique [34]. Ils ne provoquent probablement pas la toux comme cela a été évoqué, mais la substance P peut activer les RAR par fuite de liquide dans les muqueuses vasculaires [30]. Inversement, l'activation des fibres C pourraient inhiber la toux chez les animaux anesthésiés [37]. Ils semblent quiescents chez les sujets sains contrairement aux RAR et SAR [31]. La sensibilité des fibres C peut être augmentée par l'histamine [30].

(4) *NEB's Sensory receptors in neuroepithelial cell bodies*

Il s'agit d'un groupe de cellules neuroépithéliales endocrines qui contiennent de nombreux marqueurs neuroendocrines et substances bioactives qui sont probablement mis en jeu dans la réponse à l'hypoxie au niveau des muscles lisses et des vaisseaux. Elles ont une localisation intra épithéliale. Un rôle dans l'adaptation respiratoire à la naissance et dans le développement pulmonaire semble leur être attribuable. Ils sont en liens étroits avec les fibres non myélinisées [30]. La majorité des récepteurs a un rôle afférent et des études en microscopie électronique ont montré un rôle effecteur probablement par réflexe d'axone. Seul un mécanisme reflexe local et d'axone a pu être identifié in vivo, cependant le fait que ses voies transitent par le nerf vague et les ganglions spinaux suggère qu'ils pourraient médier des réflexes centraux sans que la preuve n'aie pu en être apportée[38].

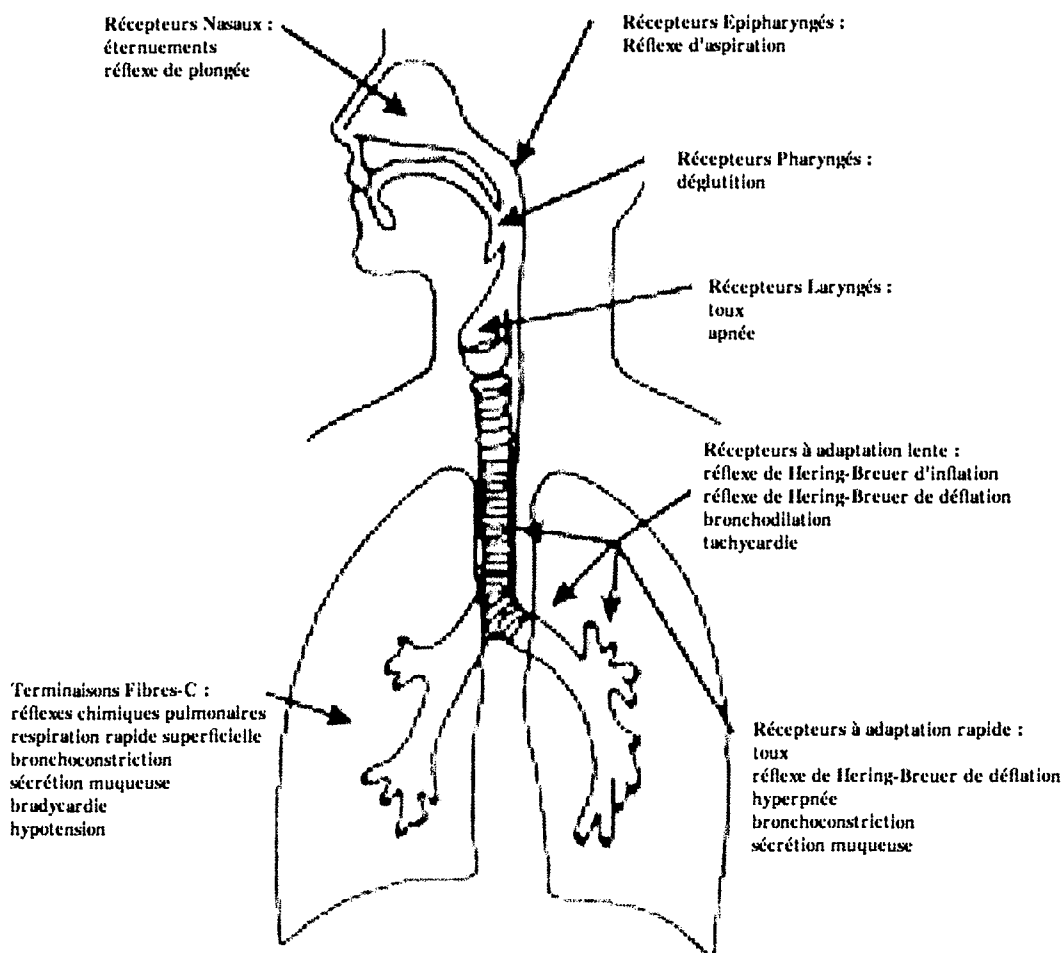


Figure 4 Schéma récapitulatif des différents récepteurs de l'arbre respiratoire et leurs principales fonctions d'après Widdicombe [30], Sant'Ambrogio [22] et Coleridge[31]

d) Voies efférentes

(1) Voies sympathiques

Elles prennent naissance au niveau des 6 premières racines thoraciques et font synapses au niveau du ganglion sympathique. Elles innervent les vaisseaux sanguins bronchiques et les glandes sous muqueuses, sont responsables d'une bronchodilatation faisant suite à une activation des récepteurs β_2 . La glande médullo surrénale est également assimilée à un ganglion sympathique, car les cellules chromaffines, fonctionnent de façon similaires aux cellules sympathiques ganglionnaire en synthétisant de l'Adrénaline (à 80%) et de la NA (à 20%) en réponse à la stimulation par les fibres pré ganglionnaires issues des nerfs splanchniques. La NA et l'adrénaline vont par la suite dans la circulation et stimulent les récepteurs β_2 , ce mode de transmission du message est appelé: *communication neuro-humorale*.

Les neuromédiateurs concernés sont l'acétylcholine au niveau présynaptique puis l'adrénaline, noradrénaline ou neuropeptide Y[39]. La synthèse de la NA a lieu dans les varicosités et les terminaisons synaptiques à partir de la tyrosine, grâce à l'enzyme *tyrosine hydroxylase*. La libération de NA dans l'espace synaptique est dépendante du calcium et se fait par exocytose dès l'arrivée d'un potentiel d'action.

Le muscle lisse bronchique n'est pas innervé directement par le système adrénergique [40] mais ce dernier influence le tonus musculaire lisse de façon indirecte par un effet préjonctionnel par l'intermédiaire des récepteurs α et β .

Les récepteurs mis en jeu sont :

- *Les récepteurs α_1* , présents au niveau de la paroi de vaisseaux sanguins desservant pratiquement tous les organes cibles du système nerveux sympathique à l'exception du cœur. Ils provoquent une vasoconstriction, une constriction des viscères et une dilatation des pupilles. En ce qui concerne le poumon, les récepteurs α_1 sont peu nombreux, leur stimulation a un effet bronchoconstricteur chez l'animal. Chez l'homme il est peu abondant et son activation ne semble être observée uniquement dans certaines conditions particulières [8, 41].

- Il s'agit alors d'une augmentation de la sécrétion séreuse et d'un contrôle du flux sanguin bronchique. Il existe également une bronchoconstriction induite par les α bloquants lors de l'exercice.
- *Les récepteurs α_2 préjonctionnels* pourraient inhiber la libération de norépinephrine et de NPY ainsi que la libération de tachykinines en provenance des nerfs sensitifs [42]. Ils peuvent également avoir un effet inhibiteur sur la transmission cholinergique.
- *Les récepteurs β_1* , sont présents au niveau des reins et du cœur, leur activation entraîne une accélération de la fréquence cardiaque, un inotropisme positif et une sécrétion de rénine. Au niveau pulmonaire, ils ont été localisés dans les parois alvéolaires et les glandes sous muqueuses [8].
- *Les récepteurs β_2* Il s'agit du seul type de récepteurs β présent au niveau musculaire bronchique dont la concentration augmente au niveau périphérique. Ils ont plusieurs cellules cibles au niveau bronchique [43]:
 - action sur les muscles lisses bronchiques :
 - effets directs prédominant relaxant
 - effets également indirects
 - inhibition de la transmission nerveuse cholinergique et NANCe
 - inhibition de la synthèse des seconds messagers intracellulaire induits par les agents bronchoconstricteur.
 - Action sur les cellules épithéliales : augmentation de la fréquence de battements des cils
 - Action sur les glandes à mucus : augmentation de la sécrétion de mucus
 - Stimulation de pneumocytes II pour la synthèse de surfactant
 - Vasodilatation
 - Action sur les mastocytes pour inhiber la dégranulation et la libération des médiateurs néoformés (prostaglandines, leucotriènes)
 - Inhibition de la prolifération des muscles lisses.

- Au niveau des autres organes cibles : Activation de la sécrétion d'insuline, relâchement du tube digestif, relâchement des parois de l'utérus.
- Les récepteurs β_3 , présents au niveau du tissu adipeux, ils déclenchent la lipolyse, ils n'ont pas été localisés au niveau pulmonaire.

Au total, l'effet sur les récepteurs β_2 est plus puissant que l'effet α et la réponse finale de la stimulation adrénergique est bronchodilatatrice[24].

(2) Voies parasympathiques

Elles sont médiées par le nerf vague avec un relai synaptique dans le ganglion parasympathique localisé dans la paroi des voies aériennes (fig6), elles sont responsables du contrôle moteur prédominant. Le neuromédiateur en jeu est l'acétylcholine (Ach) qui active les récepteurs nicotiniques dont la densité est maximale dans les VA proximales. La synthèse de l'Ach a lieu dans le corps cellulaire ou dans la terminaison nerveuse. Elle est libérée au repos par de faibles dépolarisations, et de façon massive lors de l'influx nerveux. Elle se lie à 2 types de récepteurs différents.

Les *récepteurs nicotiniques* sont présents au niveau de toutes les terminaisons nerveuses neuromusculaires des myocytes. Ils sont également présents sur tous les neurones postganglionnaires et au niveau de la médullo surrénale. Les curares sont actifs au niveau neuromusculaire mais peu sur le ganglion autonome. Leur activation est toujours excitatrice. Ils peuvent être bloqués au niveau ganglionnaire expérimentalement par l'hexamethonium[44].

Les *récepteurs muscariniques* sont présents au niveau de tous les organes cibles du système parasympathiques et ont un effet exciteur sur la cellule musculaire lisse dans la plupart des cas sauf au niveau du cœur. Leur effet est antagonisé par l'atropine au niveau des récepteurs M3[11].

Ils concernent également certaines cibles du système sympathiques : les glandes sudoripares mérocrines et les vaisseaux sanguins des muscles squelettiques (vasodilatation) [45].

Il y a 5 sous types de récepteurs muscariniques, 3 sous types ont pu être étudiés chez l'homme au niveau pulmonaire :

- M_1 , localisés au niveau des ganglions parasympathiques, ils augmentent le tonus bronchique [46]. Ils facilitent la neurotransmission médiée par les récepteurs nicotiniques [47].
- M_2 , au niveau des fibres cholinergiques et des muscles lisses, ils ont un effet antagoniste β_2 . Ils ont une action au niveau postganglionnaire présynaptique en inhibant la libération d'ACh et en réduisant la stimulation des récepteurs M_3 post jonctionnels (cf figure 5). Ils entraînent une diminution d'AMPc[48].
- M_3 , provoquent une contraction musculaire lisse et une augmentation de la sécrétion de mucus
- M_4 ont été identifiés au niveau des petites bronches et du parenchyme pulmonaire du lapin mais leur rôle reste encore inconnu.
- M_5 , n'ont pas été identifiés précisément

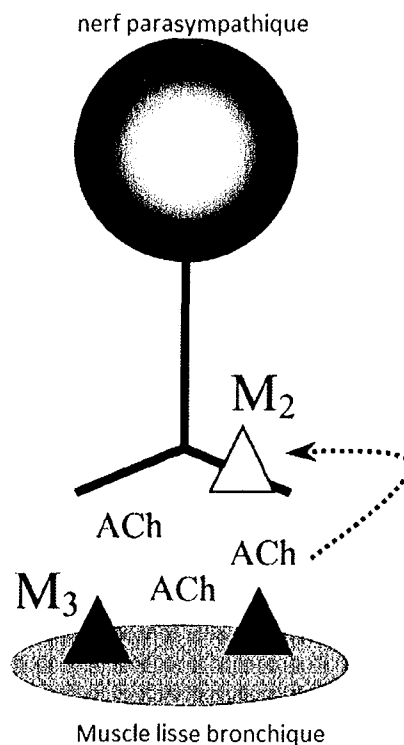


Figure 5: Action des récepteurs muscariniques en réponse à une stimulation cholinergique, d'après Coulson[45].

L'ACh stimule les récepteurs M_3 au niveau des muscles lisses et induisent une bronchoconstriction. Au même moment, l'ACh stimule les récepteurs M_2 au niveau des nerfs qui inhibent la libération d'ACh.

- Tonus bronchomoteur de base.

L'effet d'une vagotomie, du refroidissement du nerf vague, d'injection d'atropine ou d'un bloc de transmission ganglionnaire par l'hexamethonium provoque une bronchodilatation chez l'animal ou l'homme anesthésié ou non en ventilation spontanée ou mécanique. Ceci est en faveur d'une activation du parasymphatique durant la respiration calme résultant en une bronchoconstriction de base [24].

- Différents récepteurs impliqués en fonction de l'espèce :

Le(s) sous-type(s) de récepteurs muscariniques engagé(s) dans les vasoconstrictions est aussi dépendant de l'espèce. Ainsi, les récepteurs M_1 sont impliqués dans les vasoconstrictions pulmonaires chez le lapin, le récepteur M_3 chez l'homme, tandis que les récepteurs M_1 et M_2 sont impliqués chez le chien. Par ailleurs, les cholinestérases modulent les contractions, produites par l'ACh, des artères pulmonaires isolées chez l'homme ou le lapin. Les récepteurs muscariniques impliqués dans ces vasodilatations sont de sous-type M_3 chez le rat et le lapin, tandis que les récepteurs M_3 et M_1 ont été caractérisés dans les artères pulmonaires humaines. Tous ces résultats concernant le contrôle cholinergique du tonus vasculaire pulmonaire indiquent que l'extrapolation de données, obtenues à partir de modèles animaux, aux vaisseaux pulmonaires humains nécessite des précautions. De plus, de nombreuses études montrent que l'âge peut modifier les réponses cholinergiques. Cependant, peu d'informations sont à notre disposition concernant le lit vasculaire pulmonaire et l'âge [49].

La variabilité du SNA contrôlant les voies aériennes est importante dans les espèces à l'exception du système cholinergique.[50]

(3) *Nerfs contenant les neuropeptides*

Encore mal connue, il s'agit d'une population de fibres C sensibles chimiosensibles. La stimulation de ces terminaisons nerveuses provoque un réflexe axonal et libère des neuropeptides comme le CGRP (Calcitonine Gene Related Peptide), la substance P (SP) et neurokinine A entraînant une contraction musculaire lisse, une vasodilatation, un œdème bronchique et une hypersécrétion de mucus, éléments par ailleurs mis en jeu dans l'inflammation bronchique[6]. Ce sont ces structures qui sont impliquées dans la théorie de l'inflammation neurogénique détaillée ultérieurement.

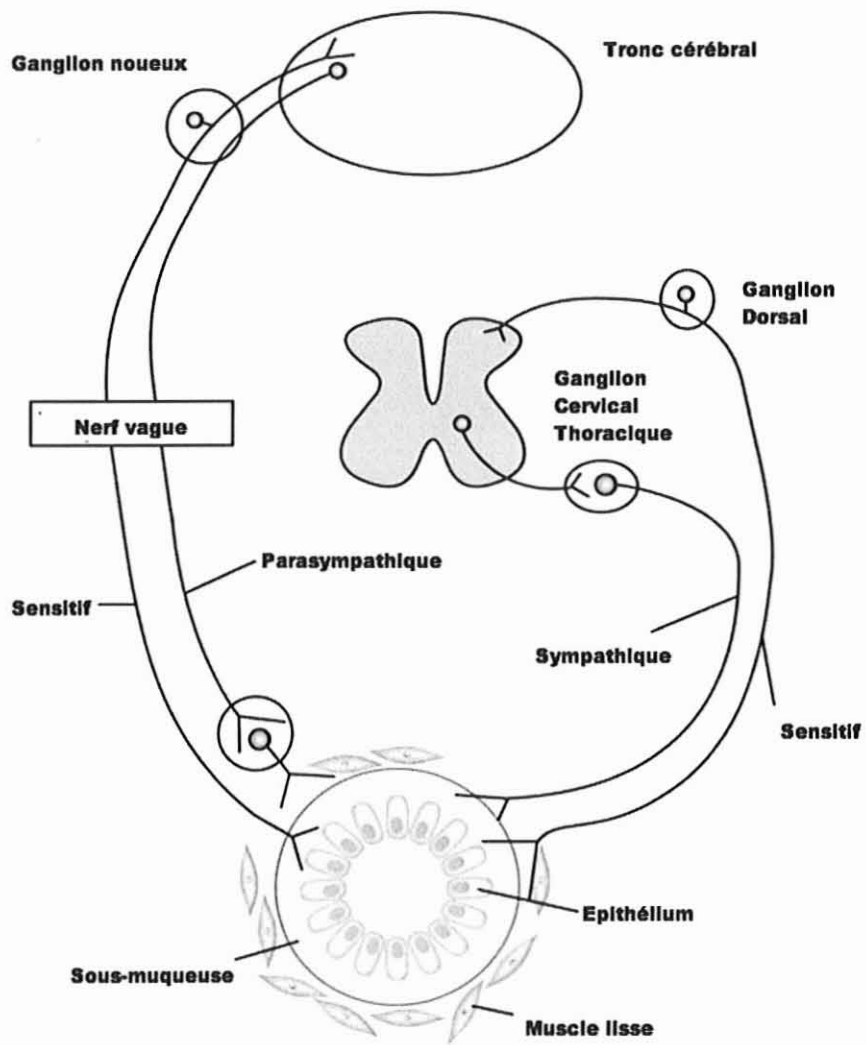


Figure 6: Représentation schématique de l'innervation des voies aériennes, d'après Belvisi [6].

2. Le système NANC

On pensait initialement qu'il s'agissait d'un système nerveux anatomiquement séparé des 2 autres préalablement décrits. On sait maintenant qu'au moins un certain nombre d'effets du NANC sont liés à la libération de substances par les nerfs parasympathiques et sympathiques.

a) Différences anatomiques et fonctionnelles entre système NANC inhibiteur et excitateur

- Le *NANCI* (inhibiteur)

La question de savoir si les voies nerveuses parasympathiques cholinergiques et non cholinergiques empruntent des réseaux réflexes différents reste d'actualité.

Contrairement aux hypothèses de Lammers, [51], des études plus récentes chez le cobaye ont montré que les nerfs cholinergiques et non cholinergiques empruntaient différentes voies vagales plutôt qu'une seule et même voie provoquant une réponse à la fois relaxante et contractile sur le muscle lisse[52]. Elles seraient donc sujettes à différentes influences capables de les moduler [53]. De plus, des études immunohistochimiques ont échoué, chez ce même animal, à apporter la preuve de la libération simultanée au niveau d'une axone parasympathique des 2 types de neuromédiateurs concernés.

- Le *NANCe* (excitateur)

La réponse *NANCe* bronchoconstrictrice semble médiée par la libération de neuropeptides par une sous population de fibres C non myélinisées. Les fibres C sont stimulées par des substance exogènes (cigarette, capsaïcine) ou des substances endogènes comme l'histamine bradykinine et PG [54].

b) Mise en évidence d'un 3^{ème} système nerveux autonome

La stimulation de l'extrémité caudale du nerf vague cervical sectionné, chez le chat anesthésié en ventilation mécanique, a un effet biphasique sur la bronchoconstriction induite par injection IV de sérotonine. Après un blocage des récepteurs muscariniques par l'atropine, la stimulation vagale provoque uniquement une bronchodilatation. Cette dernière n'est pas abolie par le blocage des récepteurs β adrénergiques par du propranolol mais est inhibée par l'utilisation d'hexaméthonium, produit responsable d'un blocage du SNA au niveau ganglionnaire. Cette expérience certifie donc l'existence d'un système nerveux

bronchodilatateur différent du système adrénergique et identifie une efférence préganglionnaire au niveau du nerf vague cervical [10].

Une autre expérience réalisée par Lama et Jammes [11] a permis de mettre en évidence l'activation réflexe du système NANC chez l'animal, surtout chez le chat. Les auteurs ont pour se faire étudié le tonus bronchomoteur après stimulation du nerf vague cervical chez le chat et le lapin anesthésiés. Ils ont mis en évidence une bronchodilatation après augmentation du tonus de base par la sérotonine et blocage du SNA sympathique par propanolol et du SNA parasympathique par atropine. Un tel effet n'a pas pu être mis en évidence chez le lapin bien que la présence du système NANCi au niveau du muscle lisse trachéal ait été objectivée in vitro [55]. Ces travaux ont également mis en évidence le rôle des fibres non-myélinisées motrices dans le renforcement du tonus bronchomoteur parasympathique.

c) Protocoles expérimentaux

(1) Modalités d'activation

L'utilisation de trachées et bronches isolées issue du cochon d'inde ont facilités les études en offrant des voies aériennes de calibre standardisé chez des animaux aux propriétés pharmacologiques bien connus [56] permettant ainsi de comparer les modifications de tonus du muscle lisse concerné.

2 grands types d'activation du SNA ont été majoritairement utilisés chez cet animal :

- une activation postganglionnaire par stimulation électrique transmurale.
- une activation préganglionnaire par stimulation directe vagale.

Ces modèles ont permis de supposer que la réponse NANC contractile n'avait pas de relai ganglionnaire contrairement à la réponse relaxante [57]. Dans ce dernier cas, le relai ganglionnaire semble être localisé en dehors des voies aériennes.

(2) Activation réflexe

La réponse NANC est maximale après stimulation électrique provoquant une augmentation du tonus bronchique ou après injection d'histamine, montrant le caractère réflexe de la stimulation [56].

(3) *Effet en fonction de la localisation.*

L'action du système NANCe semble plus importante au niveau trachéal distal qu'au niveau des bronches de petit calibre [58]. Chez l'homme, la réponse NANC contractile a été mise en évidence uniquement dans les bronches segmentaires [59] mais sa présence au niveau des bronchioles est fortement suspectée par la bronchoconstriction induite par l'inhalation de capsaïcine persistante après blocage muscarinique chez l'homme [60]

Le NANCi a quant à lui été localisé de façon similaire au niveau de la trachée, des bronches segmentaires et des bronchioles.

(4) *Réflexe de convergence*

Le système NANC semble avoir un effet stabilisant du tonus bronchique « *the NANC convergent effect* » puisque des études expérimentales ont pu démontrer que l'effet NANCe diminue au fur et à mesure que le tonus augmente pour devenir, à partir d'un certain seuil, relaxant (mise en jeu du NANCi). Cet effet a été mis en évidence au niveau des bronches principales et distales et ne semble pas être influencé par le système adrénergique ou cholinergique. Les variations des 2 autres systèmes influent seulement sur le niveau de tonus à partir duquel le système NANC s'inverse [61].

(5) *Implication du NANC en physiologie humaine.*

L'effet stabilisant sur le muscle lisse bronchique a été démontré chez le cochon d'inde de manière physiologique mais aussi en présence de médiateurs de l'inflammation comme les prostanoïdes et l'histamine. Chez l'homme, Fuller [60] a démontré l'implication du système NANC en réponse à la capsaïcine. De plus, Lammers [51] a montré que si cet aérosol de capsaïcine était administré après une augmentation du tonus basal, la réponse était alors bronchodilatatrice. Si ce mécanisme fonctionne aussi bien in vivo qu'in vitro, le NANC a un effet stabilisant du tonus musculaire lisse bronchique.

(6) *Implication du NANC en pathologie humaine.*

Certains auteurs évoquent un possible déséquilibre entre le NANCi et le NANCe avec une diminution du premier et exagération du second dans les mécanismes physiopathologiques de l'asthme ou de la BPCO [62]. Ceci est sous-tendu par l'observation d'une bronchoconstriction

après injection de NKA chez les sujets asthmatiques non retrouvée chez les sujets sains [63]. De plus, le fait que le NANC soit le seul effecteur neuronal relaxant souligne son importance et son implication possible en pathologie.

d) Le système NANC

Une stimulation électrique appliquée aux muscles lisses trachéaux après augmentation du tonus de base par l'histamine en présence d'atropine et de guanéthidine (inhibant la transmission adrénergique) provoque une relaxation NANC monophasique. Cependant, la même relaxation provoquée sur les petites bronches est diphasique, comportant une composante initiale rapide puis une plus lente. Le L-NAME (inhibiteur de NO synthase, fig 7 p 46) abolit la première mais pas la deuxième composante. Des produits antagonistes du VIP atténuent fortement la relaxation persistante sous L-name. Ces données indiquent que 2 neuromédiateurs sont probablement mis en jeu : le NO et Le VIP [50]

(1) Neuromédiateurs

Les neuromédiateurs principaux mis en jeu sont le VasoIntestinal Peptide (VIP), le Peptide Histidine Methionine (PHM), le peptide activant l'adénylate cyclase pituitaire (PACAP) et le NO [64]. Les fibres préganglionnaires ont une origine non vagale [8].

(2) Activation des récepteurs

Les récepteurs au VIP sont localisés au niveau du muscle lisse vasculaire pulmonaire, du muscle lisse des grosses bronches, de l'épithélium alvéolaire et des glandes sous muqueuses. La liaison du VIP à son récepteur active l'adénylate cyclase puis produit de l'AMPc [65]. Les effets du VIP sont assez proches de ceux des récepteurs β adrénergiques, il s'agit d'un des plus puissants agents relaxant le muscle lisse bronchique. La théorie proposant une libération conjointe au NO par les nerfs cholinergiques entraînant un effet antagoniste à l'Ach [8] est actuellement discutée. Il semblerait que des voies différentes soient empruntées [66].

Le VIP et le NO ont un effet préjonctionnel en inhibant la libération d'Ach. Parallèlement à son action sur le muscle lisse, le VIP stimule la sécrétion de mucus et a un effet vasodilatateur [8].

Le PHM stimule également l'adénylate cyclase et active les mêmes récepteurs que le VIP. Il est donc logique que leurs actions soient sensiblement identiques.

Le NO semble être le neurotransmetteur principal du système NANCi humain. Il est produit par la conversion de la L-arginine en L-Citrulline et Oxygène par l'enzyme « NO synthase » (NOS) selon la réaction suivante :

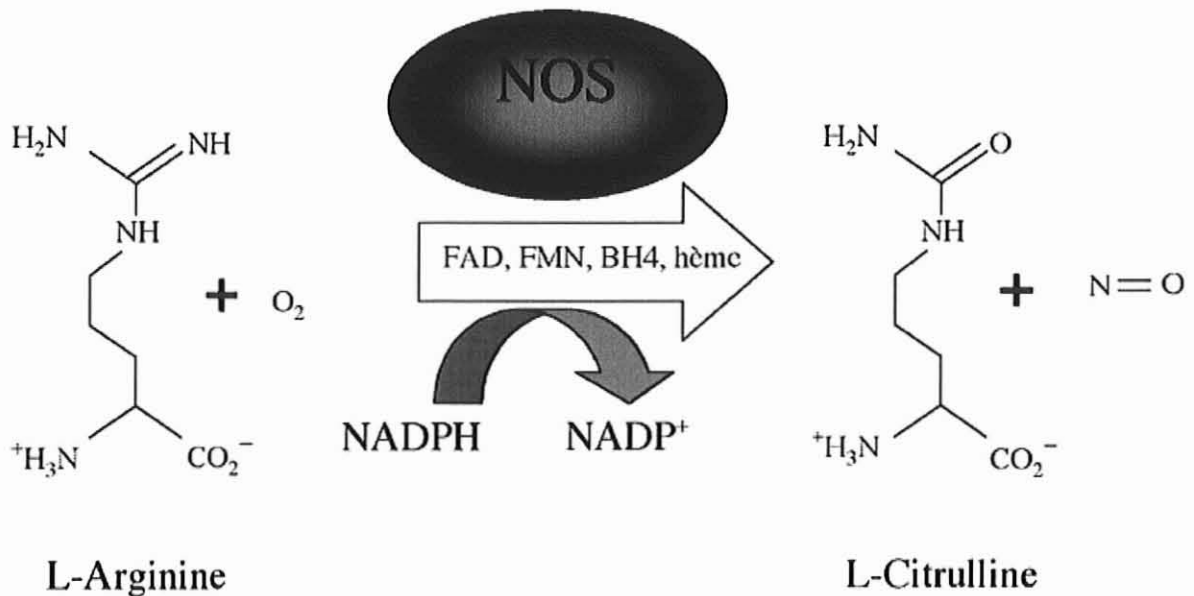


Figure 7: réaction enzymatique de la synthèse du NO[2] par la NO synthase (NOS).

Il est ensuite libéré par simple diffusion. La NOS est inhibée par le L-Name, provoquant ainsi expérimentalement une augmentation de la bronchoconstriction induite par l'ACh. La réponse globale du NANCi chez l'homme fait intervenir le NO, cGMP, et la L-arginine [64]. Les nerfs comportant la NOS sont localisés au niveau du muscle lisse bronchique et trachéal, des glandes sous muqueuses et des vaisseaux sanguins[67]. Son action est essentiellement relaxante du muscle lisse et semble impliquée dans les mécanismes immunitaires humoraux.

e) Le système NANCe

La stimulation des fibres C est responsable de la libération de CGRP et de tachykinines. Ces molécules ont des effets très variés et font l'objet actuellement de nombreuses études étant donnée leur possible implication dans les processus pathologiques tels que l'asthme.

(1) *CGRP*

Il à la même localisation que les tachykinines[39]. Son principal rôle consiste en une vasodilatation par action principalement sur le muscle lisse artériolaire. Un possible effet bronchoconstricteur lui a été attribué [8]in vitro, mais considérant le fait qu'il y ait très peu de récepteurs au CGRP au niveau du muscle lisse bronchique humain, il est plus probable que cet effet soit indirect.

(2) *Tachykinines*

A ce jour, 5 peptides différents ont été identifiés et sont rassemblés sous le terme de tachykinines: il s'agit de la substance P, neurokinine A (NKA), neurokinine B (NKB), neuropeptide K, neuropeptide γ [50].

Chez l'homme, ses tachykinines ont une action sur 3 récepteurs : NK₁, NK₂, NK₃. Ils sont responsables d'une grande variété de processus physiologiques, en voici les principaux (cf figure 8).

- Au niveau des muscles lisses bronchiques, la SP et NKA provoquent une bronchoconstriction. Cette réponse contractile semble être plus importante au niveau des voies distales [8] et est présente chez l'individu sain et asthmatique. Un effet stimulant la sécrétion d'histamine par les mastocytes a été attribué à la SP in vitro mais n'a pas été confirmé in vivo [68]. De plus les récepteurs NK₁ et NK₂ augmentent la perméabilité vasculaire induite par l'histamine[69]. La NKA et SP stimulent la sécrétion de mucus.
- Les tachykinines ont un effet vasodilatateur et augmentent la perméabilité capillaire conduisant à un œdème.
- Leur action sur la neurotransmission chez l'homme n'est pas encore démontrée, en revanche, chez le rongeur, les études montrent un effet facilitateur sur la neurotransmission cholinergique [70] inhibant l'activité NANC_i contribuant ainsi à une broncho constriction majorée.
- L'activation des récepteurs NK₁ augmente la fréquence de battement des cils et est responsable du recrutement des neutrophiles dans les voies aériennes.
- Elles ont également un effet sur le système immunitaire en recrutant et activant les éosinophiles, mastocytes mais aussi en stimulant la prolifération de lymphocytes T et la production de cytokines.

Tous ces effets plaident en faveur d'une mise en jeu dans les processus pathologiques que sont l'asthme et la bronchite chronique.

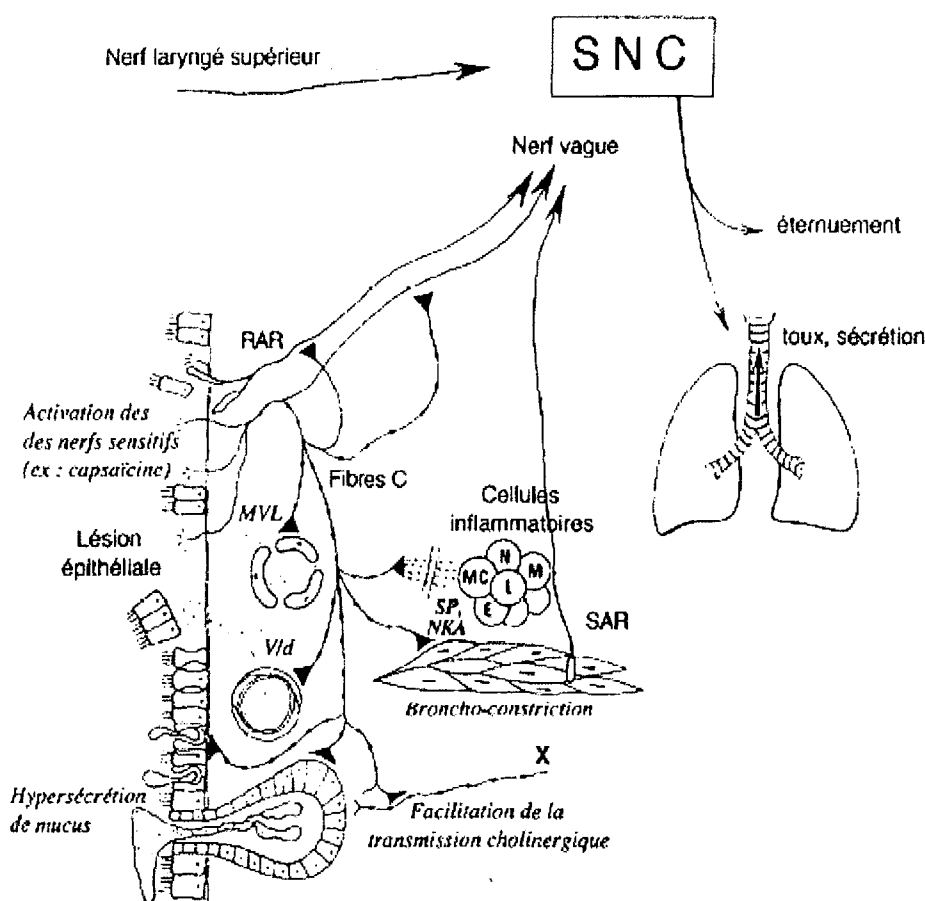


Figure 8: Le système neurosensoriel au niveau des voies aériennes et effets du système NANCe d'après Advenier [69].

SAR : récepteur d'adaptation lente à l'étirement, RAR : récepteurs d'adaptation rapide à l'étirement, MVL : perméabilité microvasculaire accrue, V/d : vasodilatation, MS : sécrétion de mucus, NT : neurotransmission, X : nerf Vague, B/C : bronchoconstriction, E : Eosinophiles, M : Monocytes/Macrophages, L : Lymphocytes, MC : Mastocytes, N : Neutrophiles.

f) L'inflammation neurogénique

La libération des neuropeptides (NP) à l'extrémité des nerfs sensitifs par le réflexe d'axone peut avoir une action inflammatoire sur les voies aériennes : c'est *l'inflammation neurogénique* [34]. Ce mécanisme a été décrit dans différents organes et identifié dans les

voies aériennes supérieures et inférieures [71]. Son implication potentielle dans l'asthme et la BPCO explique en partie son intérêt particulier dans la littérature.

(1) *Réflexe d'axone.*

Le SNA comporte également une propriété fonctionnelle appelée *Vasodilatation antidromique* ou réflexe d'axone. L'influx traverse par voie rétrograde (antidromique) les afférences sensibles et provoque une libération de neurotransmetteurs, ce qui entraîne une vasodilatation focale. Cette transmission sensitivomotrice fait essentiellement intervenir la substance P, le CGRP, l'ATP et les tachykinines. Ce réflexe a été décrit principalement pour expliquer l'activation des extrémités nerveuses des fibres sensibles pulmonaires [40]. L'extrémité des fibres C est en effet exposée à des irritants qui sont constitués en partie du résultat de la desquamation des cellules épithéliales et de l'activation de neuropeptides au voisinage des muscles lisses et vaisseaux.

Cette théorie a été initialement formulée suite à l'observation de l'effet de la capsaïcine, produit irritant extrait du piment rouge, au niveau des voies aériennes. Cette substance active spécifiquement les extrémités peptidergiques des voies aériennes par le biais d'un récepteur spécifique [72] appelé *Valinoid Receptor 1* [73]. Décrit initialement au niveau des voies aériennes par Barnes [34], le réflexe d'axone est mis en jeu dans le mécanisme d'inflammation neurogénique.

(2) *Neuropeptides et inflammation des voies aériennes.*

Les cytokines inflammatoires peuvent augmenter l'expression des gènes des neuropeptides (TK, CGRP et SP) au sein des cellules de l'inflammation et ainsi auto entretenir ce processus. Les NP ont de nombreux effets sur les voies aériennes dont celui d'intensifier la réponse inflammatoire, et ce par plusieurs mécanismes. Inversement, les médiateurs de l'inflammation peuvent intervenir sur les fibres C:

- en amplifiant ou réprimant l'action des NP
- en diminuant la libération des NP à partir des cellules sensibles.
- En augmentant l'expression des gènes dans les cellules nerveuses et inflammatoires.
- En augmentant l'expression des récepteurs aux NP
- En diminuant la dégradation des NP.

Les tachykinines TK activent le muscle lisse, leur action s'exerce principalement sur les petites bronches contrairement à l'Ach dont l'action est maximale en proximal.

La substance P stimule la sécrétion de mucus par les cellules de la sous muqueuse in vitro ainsi que la néo vascularisation (comme il est décrit dans l'asthme). Les TK peuvent également activer les macrophages et monocytes alvéolaires qui relâchent ensuite des cytokines (IL6). Elles provoquent la prolifération et le chimiotactisme des fibroblastes impliqués dans la fibrose retrouvée dans les pathologies chroniques respiratoires.

Les tachykinines augmentent la bronchoconstriction cholinergique en facilitant la libération d'Ach aux extrémités nerveuses.

Les preuves de l'inflammation neurogénique par le réflexe d'axone au niveau de l'extrémité des fibres C sont maintenant bien établies chez les rongeurs. Certains auteurs pensent qu'elle pourrait contribuer à la réponse inflammatoire de l'asthme. Ces mécanismes sont résumés dans la figure 9.

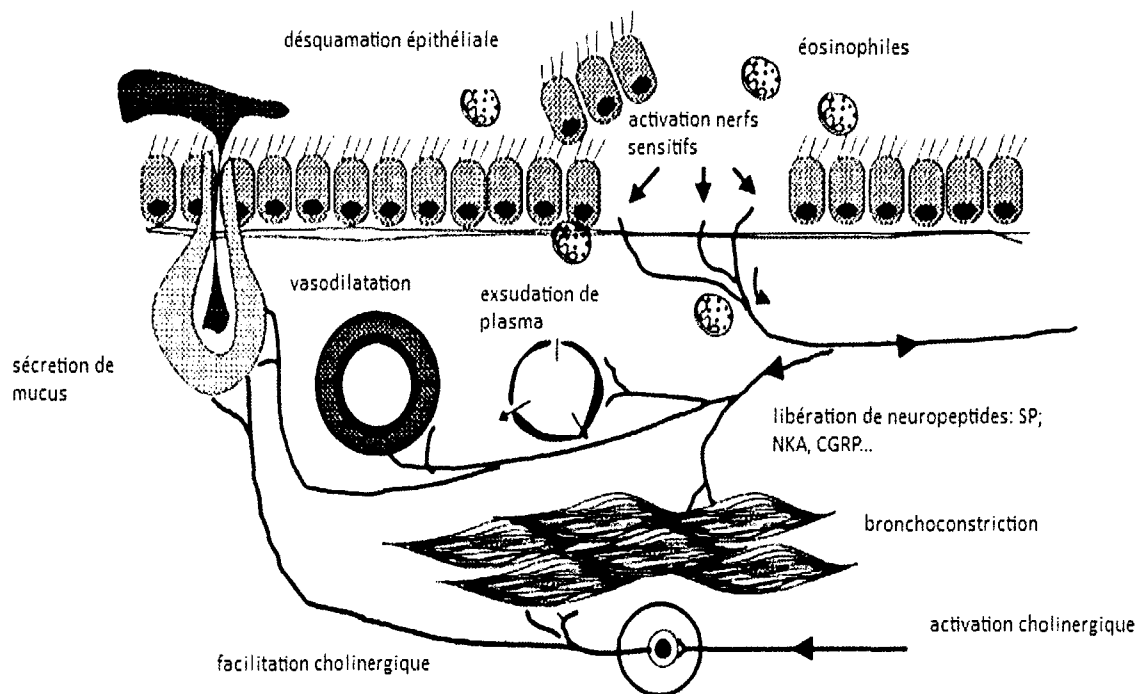


Figure 9: Inflammation neurogénique via un réflexe d'axone. D'après Barnes [34].

Le schéma résume les données précédentes : la substance P provoque une vasodilatation, exsudation plasmatique et une sécrétion de mucus tandis que le NKA entraîne une bronchoconstriction, amplifie la réponse à l'Ach et le CGRP a une action vasodilatatrice.

Les TK sont dégradées par 2 enzymes : la NEP et ACE. La NEP, localisée dans l'épithélium des VA, semble importante dans le contrôle bronchomoteur comme le démontre son activité moindre en réponse à différents agents bronchoconstricteurs de l'asthme [74].

(3) Preuves de l'inflammation neurogénique en pathologie humaine.

La mise en évidence de ce mécanisme est moins évidente chez l'homme que chez le rongeur. La SP et CGRP sont nettement moins représentés au niveau des VA de l'homme comparativement au rongeur comme le prouve les études par immunofluorescence (1% versus 60%) [75]. La bradykinine est un agent bronchoconstricteur puissant chez l'asthmatique mais son rôle est faible chez le sujet sain, son rôle est donc peut être indirect.

Il est identifié que la SP et NKA sont libérées au niveau des VA du sujet asthmatique, d'autant plus que les fonctions de la NEP sont altérées. De plus il y a peu de doute quant à la sensibilisation des afférences nerveuses dans l'asthme, provoquant les symptômes que sont la toux et l'oppression thoracique. Cependant il n'est pas établi que ces effets soient la conséquence de l'inflammation neurogénique.

C. Autres voies de régulation de la ventilation

1. La commande automatique

La commande ventilatoire automatique prend sa source au sein d'un réseau de neurones situés à la partie latérale, rostrale, et ventrale du bulbe rachidien. Deux groupes de neurones se dépolarisent automatiquement jouant un rôle particulièrement important pour la production primaire du rythme ventilatoire : le complexe préBötzinger et le groupe respiratoire préfacial. Cette commande automatique reçoit de multiples afférences dans le but d'adapter la ventilation aux changements de métabolisme au cours de la fièvre, de l'exercice ou en situation pathologique (hypoxie, hypercapnie, acidose) [76].

L'activité des nerfs préganglionnaires est régulée au niveau du tronc cérébral par l'intégration de l'influx polysynaptique en provenance d'afférences pulmonaires et extrapulmonaires. Cette intégration centrale spécialisée fait l'objet de thérapies ciblées. Les terminaisons centrales des afférences des SARs et fibres C se situent au niveau de la région caudale du

noyau du tractus solitaire (NTS) près duquel se terminent également des afférences en provenances d'autres viscères. Ceci peut expliquer en partie pourquoi des réflexes viscéraux différents (bronchospasme, bradycardie, relaxation gastrique) tendent à survenir au même moment dans certaines conditions physiologiques [77].

Les neurotransmetteurs en jeu dans la communication entre les extrémités centrales des afférences et les noyaux du tronc cérébral sont principalement le glutamate et les tachykinines[28].

2. Les afférences métaboliques.

Parallèlement aux afférences décrites ci-dessus, il existe des afférences métaboliques, empruntant d'autres voies anatomiques et sensibles à différents stimuli dont le plus puissant est le CO_2 . Ses afférences métaboliques proviennent principalement de chémorécepteurs centraux, sensibles aux variations de pH et de PCO_2 du liquide céphalo rachidien, et de chémorécepteurs périphériques. Ces derniers sont enchâssés dans les parois artérielles au niveau des bifurcations carotidiennes et de la crosse de l'aorte et sont stimulés par l'hypoxie et par l'hypercapnie [26, 78].

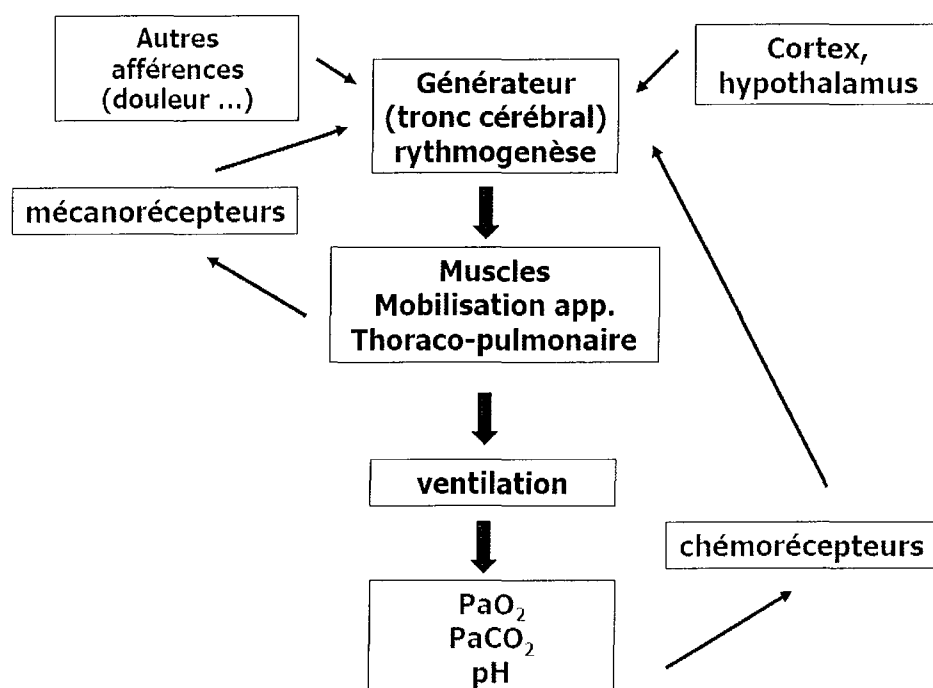


Figure 10: Intégration des différents récepteurs et régulation de la ventilation, d'après Préfaut, C[1] et Marieb, E[2]

3. Effets des afférences extrapulmonaires et des chémorécepteurs sur la régulation du tonus bronchomoteur par le SNA.

L'activation des afférences extra pulmonaires peut altérer l'activité du SNA [31]. Par exemple, l'activation des afférences striées du diaphragme peut provoquer une bronchodilatation en inhibant le tonus cholinergique. Inversement, l'activation des afférences œsophagiennes ou en provenance des voies respiratoires hautes entraîne une bronchoconstriction cholinergique réflexe [79]. Ces réflexes contribuent probablement aux manifestations pulmonaires rencontrées dans les infections des voies respiratoires hautes et le reflux gastro œsophagien.

La stimulation des chémorécepteurs centraux et périphériques semble également être en mesure de réguler le tonus musculaire lisse (fig 10). Ces effets sont essentiellement en rapport avec une interaction sélective avec le SNAPS cholinergique, sans effets sur le SNAPS non cholinergique. Cela va également en faveur de la présence de 2 voies parasympathiques différentes déclenchant soit un bronchospasme ou une bronchodilatation [80].

D. BASES TECHNIQUES

1. Modalités d'études de la conduction de la fibre nerveuse

a) Historique

Paintal [81], Widdicombe [82], Coleridge [36] ont beaucoup étudié la conduction électrique des fibres nerveuses. Leurs travaux ont permis de montrer qu'il était possible de bloquer la conduction nerveuse par le froid procédant ainsi à une vagotomie reproductible et permettant d'étudier l'effet in vivo de la modification d'autres paramètres. Les différentes études effectuées avant celles de Paintal avaient montré des températures de bloc de conduction différentes pour les mêmes fibres, il a attribué ces différences à des aléas d'expérimentation comme la tension ou la pression appliquée sur le nerf étudié.

Il a enregistré chez le chat, les potentiels d'action des nerf vagues, saphènes et sympathiques cervicaux en amont et en aval d'un « réservoir » formé de tissus permettant le

refroidissement. Ce réservoir était un espace cloisonné par la peau, les muscles et le tissu conjonctif au niveau cervical [81].

Il a observé un allongement de la période réfractaire du potentiel d'action quand la température diminue, permettant ainsi d'associer de façon parallèle une température de blocage de conduction à chaque type de fibre nerveuse en fonction de leur vitesse de conduction et donc de leur taille et myélinisation.

Il a remarqué que, dans des conditions similaires, toutes les fibres myélinisées sont bloquées à la même température [81].

Le nerf saphène est bloqué à environ 9° et le nerf vague à 7,6 °c. Il ne semble pas y avoir d'effet de l'ischémie ou de l'hypoxie sur ces résultats.

Deux années plus tard [83], Paintal a montré les effets de la température sur la vitesse de conduction des fibres myélinisées et des fibres non myélinisées. Il a ainsi pu définir comme température inhibant la conduction des fibres myélinisées à 6,5°C et des fibres non myélinisées à 4,3°C.

b) Différentes techniques de refroidissement

(1) Thermode

La technique de refroidissement du nerf vague a depuis été largement employée [84-86], en utilisant alors une thermode creuse refroidit de l'intérieur par un mélange d'eau et d'alcool. Bien qu'efficace pour les animaux d'une taille relativement importante, elle semble plus difficilement applicable aux animaux petits ou nouveaux nés. De plus, cette technique nécessite un apport continu en liquide froid qui peut être problématique pour des températures proches de 0°C. De telles températures peuvent également être dangereuses pour l'expérimentateur.

(2) Définition de l'effet Peltier

Aussi appelé effet thermoélectrique, il s'agit d'un phénomène physique de déplacement de chaleur en présence d'un courant électrique. L'effet se produit dans des matériaux conducteurs de natures différentes liés par des jonctions [87]. Cet effet a été découvert en 1834 par le physicien Jean-Charles Peltier. Il trouve des applications pratiques dans de nombreux domaines : en astronomie, pour refroidir les thermocycleurs dans les laboratoires

d'analyse médicale ou les micros puces contenues dans les ordinateurs et dans certains types de réfrigérateurs alimentaires.

(3) *Sondes à effet Peltier*

Une méthode alternative consiste en l'utilisation de sonde à effet Peltier, décrite plus précisément dans la partie expérimentale de ce travail. Utilisée et mise en application au laboratoire par Patberg [88]. (fig 12 p 68)

L'efficacité pour le refroidissement de 37 à 0°C de la conduction nerveuse vagale ainsi que son caractère réversible a été démontré chez le lapin anesthésié [89]. La température souhaitée est obtenue en 90 secondes et demeure stable à +/- 0,2 °C [89].

c) Application à l'innervation pulmonaire

La littérature est assez abondante concernant le bloc de conduction des afférences contrairement au bloc des efférences. Glowicki [90] a objectivé un bloc spécifique des SAR à 10°C chez le lapin. Patberg [91] a de même confirmé le bloc de conduction des fibres de type A à 10,2°C chez des lapins anesthésiés en ventilation spontanée. En continuant de baisser la température jusqu'à 0°C, il n'a cependant pas pu obtenir de paralysie totale des fibres C comme en témoignait la persistance d'activité diaphragmatique tonique en réponse aux inflations et déflations pulmonaires. Les mêmes conclusions ont été portées par Jonzon chez le chien [85] posant ainsi le problème de la température à appliquer pour paralyser ces fibres C.

d) Différentes fibres nerveuses et vitesse de conduction.

La vitesse de propagation de l'influx dans l'axone dépend schématiquement de 2 facteurs : d'une part du diamètre de l'axone (plus les fibres sont épaisses et plus la vitesse de conduction est élevée) et d'autre part de la présence ou non de myéline (la vitesse est plus élevée en présence de myéline du fait d'une conduction de type saltatoire) [2].

Les nerfs périphériques sont composés de plusieurs types d'axones qui ont des vitesses de conceptions différentes [92](cf. tableau I p 22). Aussi, le potentiel d'action d'un nerf mixte

présente-t-il des caractéristiques différentes d'un PA d'une fibre nerveuse isolée. Il est composé de plusieurs pics (fig 11). Ceci s'applique au nerf vague.

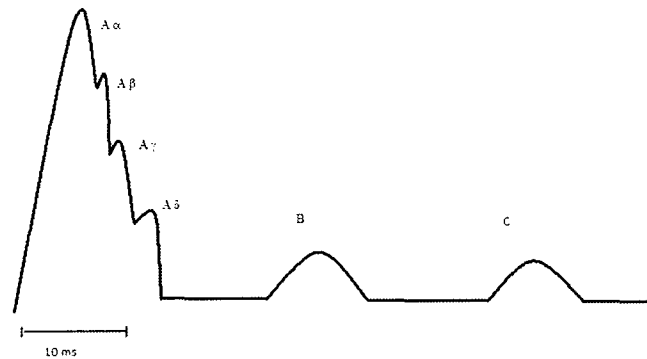


Figure 11: Potentiel d'action enregistré au niveau d'un nerf mixte, d'après Alder[92].

- Mc Allen et Spyers [93] ont montré que les fibres du nerf vagal du chat étaient essentiellement constituées de fibre B (vitesse = 2,8 à 15,5 m.s⁻¹)

2. Méthode des oscillations forcées

a) Historique et principe

Les mesures par oscillations forcées ont été décrites pour la première fois par DuBois et coll en 1956 [94]. Elles consistent à appliquer de faibles variations de pressions de période mono ou multi fréquentielles au système respiratoire à l'aide d'un générateur externe et à étudier la relation entre la pression appliquée et le débit respiratoire qui en résulte[95]. Cette analyse nécessite une transformation de Fourier afin d'obtenir une décomposition du signal en sinusoïdes élémentaires.

Le principal avantage par rapport aux mesures de mécanique ventilatoires habituelles est qu'elle permet d'étudier le comportement du système soit sur une seule, soit sur une large gamme de fréquence et qu'elle ne nécessite pas de coopération de la part du sujet.

Cette technique permet de déterminer lors du cycle respiratoire de multiples valeurs caractérisant la mécanique thoraco-pulmonaire au cours du temps et constitue la technique de

choix pour étudier les variations des résistances thoraco-pulmonaires (Rrs) au cours du cycle respiratoire [96].

Cette méthode a déjà été expérimentée lors de plusieurs protocoles expérimentaux à la faculté de Nancy chez l'animal comme chez l'enfant [97]. Elle est également validée pour étudier l'obstruction bronchique chez l'enfant [95, 98].

b) Définitions

La relation pression débit, appelée *impédance* (Z) peut alors être caractérisée par le rapport d'amplitude des variables et par leur angle de phase, ou par des paramètres dérivés. Zrs exprime la difficulté opposée par le système respiratoire au déplacement de l'air.

Elle se compose de la *résistance respiratoire* (Rrs) lorsque la pression et le débit sont en phase et de la *réactance respiratoire* (Xrs) lorsqu'ils sont en quadrature de phase. Xrs reflète les variations de pression en phase avec le volume liées aux propriétés d'élasticité et/ou avec l'accélération du volume liée à l'inertie du système thoraco-pulmonaire. La *conductance* Grs correspond à l'inverse de Rrs, elle exprime la conductance des voies aériennes pour le flux respiratoire.

c) Propriétés physiques et intérêts

(1) L'impédance respiratoire

L'impédance respiratoire Zrs est déterminée par 3 éléments :

- L'élément *élastique*, caractérise la propriété d'un corps à revenir à sa position initiale après déformation.
- L'élément *résistif* décrit la propriété d'un corps à s'opposer à l'écoulement d'un fluide par l'existence de forces de frottement.
- L'élément *inertiel*, représente l'énergie cinétique nécessaire pour augmenter le débit dans le système

(2) Résistances

La méthode des oscillations forcées permet de décrire les variations de Rrs lors du cycle respiratoire. Rrs correspond aux frottements liés à l'écoulement des gaz dans les VA. Lui-même est dépendant du coefficient de viscosité du gaz, du rayon et de la longueur de la section de bronche considérée d'après la loi de Poiseuille si l'écoulement est laminaire. Rrs varie donc selon le volume pulmonaire [99].

(3) Caractéristiques et principes techniques.

La méthode suppose un comportement linéaire du système respiratoire pour ces faibles déformations. En pratique, la variation sinusoïdale de la pression appliquée au système respiratoire doit être au moins 10 fois supérieure à la fréquence respiratoire du sujet pour pouvoir l'identifier par rapport au bruit [87].

Selon l'endroit où la pression est appliquée (et mesurée) et celui où le débit est mesuré, différentes impédances peuvent être obtenues : il s'agit de *l'impédance d'entrée* lorsque la pression et le débit sont mesurés au même point (bouche ou paroi thoracique par exemple) ou de *l'impédance de transfert* lorsqu'ils sont mesurés en des points différents.

La mesure réalisée dans notre expérimentation est l'impédance d'entrée au niveau de la canule de trachéotomie.

(4) Enregistrement en mode monofréquence.

Le système thoraco-pulmonaire est alors déformé par des oscillations de pression à fréquence unique [100]. L'avantage de ce mode d'utilisation réside dans la possibilité d'obtenir un signal continu avec une bonne résolution temporelle et d'évaluer une région spécifique à plusieurs reprises dans un même cycle respiratoire. De plus, les faibles amplitudes d'oscillations n'interfèrent pas avec les changements mécaniques provoqués par la technique des oscillations forcées [95]. Ce mode est intéressant pour étudier les changements rapides de Zrs survenant pendant le cycle respiratoire et est utile dans l'évaluation des changements du tonus bronchomoteur [95].

3. Le lapin

a) Caractéristiques physiologiques

Le lapin de laboratoire descend de l'espèce « européenne », *Oryctolagus cuniculus*, famille des Léporidés. Le début de son utilisation scientifique remonte au 18^{ème} siècle. On utilise maintenant principalement la souche « new zeland », plus résistante.

Le système respiratoire du lapin est caractérisé par des mouvements incessants des narines, une trachée difficile à intubée avec un laryngospasme fréquent survenant lors de la manipulation à ce niveau. De plus il s'agit d'un animal relativement difficile à anesthésier. Dans l'expérimentation présentée plus bas, nous avons réalisé une trachéotomie afin de pouvoir enregistrer les variations de débit et de pression à ce niveau.

Concernant le système végétatif, le lapin est, contrairement au chien, une espèce sympathicotrope (système parasympathique prédominant).

b) Innervation bronchique

Chez le lapin, contrairement à la plupart des espèces, le nerf vague, le connectif sympathique cervical et le nerf cardio-moderateur de Ludwig Cyon cheminent, dans l'encolure, indépendamment les uns des autres. Il est donc facile de faire une stimulation spécifique de l'un de ces trois éléments.

La composition des fibres vagues du lapin a été étudiée [101][7] et il a été retrouvé une majorité de fibres non myélinisées (fibres C) dans les voies motrices vagues. Widdicombe 1966 a également identifié des fibres de petit calibre myélinisées (groupe B) dans les voies efférentes avec un effet bronchoconstricteur.

Les travaux d'Evans [101] réalisés à partir de stimulations électriques appliquées à l'extrémité caudale du nerf vague sectionné à différents niveaux ont permis de retrouver la répartition de fibres suivante au niveau du nerf vague cervical.

- 23000 fibres dont 2900 soit 13% sont myélinisées.
- 20 à 25% des fibres sont efférentes.
- presque toutes les fibres épaisses ($>10\mu\text{m}$) et 40 à 50% des fibres fines ($<4\mu\text{m}$) myélinisées sont efférentes (fibres B).

- les fibres myélinisées de taille intermédiaires (4 à 10µm) sont afférentes.

Par ailleurs, nous avons rappelé plus haut les différents types de récepteurs au niveau pulmonaire. La répartition de ces récepteurs varie d'une espèce à l'autre, Les SARs et RARs sont abondants chez le lapin et le chat mais rares chez les rongeurs. [26]

Le rôle des SAR dans le contrôle de la respiration semble être nettement plus important chez le lapin que chez l'homme [102].

Les voies aériennes du lapin comportent beaucoup de récepteurs β_2 [11]

c) Système NANCi

Lama et Jammes ont identifié une réponse bronchodilatatrice NANC chez le chat en réponse à une augmentation du tonus bronchomoteur par la sérotonine. Ils n'ont pas obtenu de réponse similaire chez le lapin après injection d'histamine [11] bien que la présence de ce système ait été confirmée histologiquement chez cet animal [55].

d) Effets de l'Histamine

Matsumoto [103] a étudié l'influence de l'histamine sur les SARs du lapin en mesurant l'activité électrique des SAR par dissection du nerf vague gauche et en laissant le reste du nerf intacte. Puis l'étude de l'activité des SARs est effectuée après injection d'histamine à 10 puis 60µg/kg avant et après différentes stimulations : injection d'atropine inhibant la libération cholinergique, paralysie efférente vagale et méquitazine bloquant les récepteurs H_1 des muscles lisses bronchiques.

Après injection d'histamine, l'activité des SARs augmente et ce de façon proportionnelle aux quantités de produits injectés. L'atropine diminue la réponse à l'histamine aux différentes doses. L'ablation des efférences vagues diminue la réponse des SAR à l'histamine à la dose de 10 µg/kg mais peu à 60µg/kg. La méquitazine quand à elle bloque complètement l'effet de l'histamine indépendamment de la dose.

Ces résultats suggèrent que l'action de l'histamine à la posologie de 10µg/kg a un rôle principalement sur la libération d'Ach par le biais du réflexe vagovagal. Une dose de 60µg/kg active les récepteurs H_1 .

4. Preuves expérimentales de l'implication du NO.

a) Métabolisme du NO

Comme nous, l'avons vu, le système NANCi est le seul système bronchodilatateur neuronal chez l'homme. La mise en évidence des neuromédiateurs mis en jeu a fait l'objet de multiples expérimentations impliquant principalement le VIP et le NO. Les variations inter espèces semblent importantes ainsi que les variations de neuromédiateurs en fonction du degré de division bronchique. Le NO est maintenant accepté comme étant probablement le principal neuromédiateur chez l'homme.

Le NO est produit in vivo par une enzyme : la NO synthase selon la réaction précédemment décrite (fig 7). 3 isoformes de la NOS ont été identifiées [104] :

- *NOS_n* neuronale
- *NOS_e* pour endothéliale
- La *NOS_i* pour inducible, est induite par des cytokines au cours d'un processus inflammatoire.

La NOS_i est présente un niveau des extrémités des nerfs du NANCi [104]. La NOS_i est présente principalement au niveau des VA. Une localisation similaire entre la NOS et le VIP au niveau des nerfs des VA a été démontrée aussi bien chez le cochon d'inde que chez l'homme [66]

L'action de la NOS est impliquée dans la régulation du système NANCi ce qui a pu être mis en évidence par plusieurs techniques expérimentales décrites ci dessous.

b) Utilisation de l'inhibition de la NOS par le L-Name

Tucker et al [105], ont les premiers utilisé les effets du L-Name (L-N- nitro arginine) pour bloquer l'action de la NOS. Ils ont utilisé des fragments de trachées stimulés électriquement et enregistré la tension musculaire au niveau de la trachée après avoir inhibé le système adrénergique et cholinergique par infusion d'Ach et de NA. Ils observent ainsi une inhibition de l'effet relaxant du NANCi après injection de L-Name et donc en bloquant la synthèse de NO par la NOS. Le L-Name n'avait par ailleurs aucune action sur la relaxation induite dans les mêmes conditions par le VIP.

D'autres études ont par la suite utilisé cette propriété pour mieux comprendre l'action du NO et donc du système NANCi et ses régulations avec d'autres neuromédiateurs. Quelques unes nous semblent importantes en préambule à notre expérimentation.

Maarsingh et al [106] en 2005 ont étudié l'effet de l'arginase dans la modulation de la relaxation induite par la NOS au sein du NANCi. Ils ont utilisé des préparations de trachée de cochon d'inde et enregistré la tension trachéale en réponse aux stimulations électriques dans différentes conditions :

- Après L-NAME
- Après nor NOHA, inhibiteur de l'arginase

L'arginase et la NOS, partagent le même substrat (L-arginine) et ont donc probablement une inhibition compétitive. Les auteurs ont démontré lors d'une expérience précédente que la L-arginase endogène était impliquée dans la régulation du tonus musculaire lisse des VA. En étudiant son effet sur l'augmentation de la relaxation NANCi induite par stimulation électrique, ils ont montré que la L-arginase avait un effet inhibiteur compétitif avec la NOS en déviant l'utilisation du substrat commun : l'arginine pour synthétiser de l'ornithine au dépend de la synthèse de NO, bronchodilatateur. Cet effet est réversible après utilisation de L-Name, confirmant l'implication du NO dans ce phénomène. Les auteurs évoquent alors une implication de la L-arginase dont l'augmentation de l'activité dans l'asthme a déjà été démontrée [106] dans la régulation physiologique et pathologique du système NANCi.

c) Données chez le lapin

Peu d'expérimentations décrivent le système NANCi chez le lapin dans la littérature, deux d'entre elles fournissent des informations intéressantes.

La première date de 1997 par Dewacheter et al [107], repose sur l'effet du L-Name à posologie croissante sur les résistances pulmonaires, l'élastance, et la production de radicaux libres mesurée au niveau de poumons isolés et perfusés de lapins préalablement sensibilisés par de l'histamine. Cette expérimentation montre que l'effet bronchoconstricteur du L-Name (par levée de la bronchoconstriction induite par le NO) est maximal à la posologie de 15 mg.kg⁻¹ et entre 15 et 40 minutes après l'injection IV. De plus les effets sont significativement plus marqués sur l'élastance que sur les résistances, supposant que le NO module principalement le tonus au niveau pulmonaire périphérique plutôt qu'au niveau trachéal. De

plus, les effets du L-NAME sont complètement réversibles sous L-arginine concernant les résistances mais que partiellement sur l'élastance. Les auteurs évoquent alors un mécanisme adaptatif plus complexe au niveau pulmonaire et supposent une implication des Radicaux libres dont la concentration était plus élevée après l'injection de L- Name.

La seconde étude menée par Vaughan et al [108] utilise le même modèle de poumons isolés et perfusés. Ils ont pour objectifs de localiser les différents types de NOS au niveau pulmonaire. Pour ce faire, ils utilisent le L-Name et des anticorps marqués et mesurent le NO expiré et le degré de vasoconstriction pulmonaire en condition de normoxie puis d'hypoxie. Ils démontrent alors que le L-Name diminue la fraction expirée et augmente la vasoconstriction pulmonaire en condition d'hypoxie. Le NO expiré chez le lapin semble provenir principalement de la NOSe localisée dans les VA et dans l'épithélium alvéolaire et est mis en jeu dans la vasoconstriction pulmonaire hypoxique. Chez le lapin, la NOSn est très peu active et la NOSi ne l'est pas du tout.

Enfin, une expérimentation réalisée sur des trachées isolées de rats a montré une mise en jeu du NO décroissante avec l'âge du rat, pouvant mettre en cause la diminution de la production de NO dans la réactivité des VA avec l'âge [109]

II. EXPERIMENTATION CHEZ LE LAPIN

A. Principes de l'expérimentation.

1. Tonus bronchomoteur et perturbation du système NANC

La dysplasie broncho pulmonaire est encore aujourd'hui et malgré les progrès de la prise en charge néonatale une complication majeure de la prématurité. Ses mécanismes sont complexes et leur compréhension est un enjeu majeur pour essayer d'en limiter les conséquences que sont l'hyperréactivité bronchique et l'augmentation des résistances pulmonaires. Un des facteurs physiopathologique de la DBP est la survenue d'une hyperoxie lors de certaines période charnières du développement [110] du fait de l'immaturité du système anti-oxydant [111] en réponse à l'agression par les radicaux libres [112]. En pratique clinique, il s'agit d'une situation fréquemment retrouvée en réanimation néonatale dans les situations où la prématurité nécessite une assistance ventilatoire.

Le système NANCi est, comme nous l'avons vu précédemment, le seul système efférent bronchodilatateur connu chez l'homme. Le VIP et le NO, probablement libérées conjointement à l'Ach au niveau des extrémités synaptiques des voies efférentes cholinergiques, sont les 2 principaux médiateurs impliqués dans ce système. Une étude récente a incriminé la diminution du NO expiré et de fait l'altération du système NANCi dans la physiopathologie de la dysplasie broncho-pulmonaire[113]. Au cours des premiers jours de vie, certains auteurs ont mis en évidence des anomalies du système NANCi lors des situations pathologiques par des techniques in vitro, par exemple des stimulations de la muqueuse trachéale dans un champ électrique[114].

Il existe peu de données dans la littérature étudiant in vivo l'effet du NO. Au vu des interactions complexes entre NO, épithélium respiratoire et sous muqueuse, le problème de l'extrapolation des données démontrées in vitro est important.

L'objectif des expérimentations réalisées dans le laboratoire de physiologie de la faculté de Nancy est de considérer d'un point de vue intégratif in vivo chez le lapin, l'implication du système NANCi dans le contrôle du tonus bronchomoteur.

2. Objectifs

L'objectif de cette expérimentation est de confirmer la présence du système NANCi médié par le NO chez le lapin in vivo et de montrer son implication dans le contrôle du TBM.

Pour cela, une première mesure des résistances est réalisée à l'état de base et après injection IV d'histamine. Puis nous étudierons l'effet d'un bloc de conduction nerveuse « sélective » en refroidissant le nerf vague par des températures décroissantes.

L'hypothèse de départ est que le système NANCi est plus actif lors de l'augmentation du tonus bronchomoteur. La paralysie successive des afférences et des efférences vagues pourrait révéler la mise en jeu de telle ou telle boucle réflexe selon le tonus bronchomoteur initial.

B. Matériel et méthode

1. Anesthésie et conditionnement chirurgical.

Les expérimentations animales sont réalisées chez 7 lapins (3,06-5,31kg) de souche « New-Zealand ». Les conditions d'élevage et d'expérimentations ont été réalisées en accord avec les recommandations en vigueur 86-609 CEE émises par le conseil européen, les ministères de l'agriculture et de la pêche et de l'enseignement supérieur et de la recherche et autorisées par « les services Vétérinaires départementaux de Meurthe et Moselle ».

L'induction anesthésique est réalisée après abord veineux au niveau de la veine marginale de l'oreille. Les drogues utilisées sont l'uréthane et le chloralose à la posologie de 2 ml/kg (solution chloralose 50 mg/ml+ Urethane 500 mg/ml et borate de sodium à 50 mg/ml, Sigma Chemical.- Aldrich, St Luis, MO, USA). Une demi dose d'anesthésiant est ensuite injectée en fonction de la profondeur résiduelle de l'anesthésie ou systématiquement toutes les 2 heures.

Une fois le lapin anesthésié, un cathéter central fémoral veineux et artériel est posé afin de disposer d'une voie d'abord fiable et de surveiller la pression artérielle. Le lapin est maintenu en décubitus dorsal et un contrôle permanent de la température rectale est effectué à l'aide d'une sonde thermique rectale (Physitemp Instruments, YSI 402 Clifton, NJ, USA).

Une trachéostomie est ensuite réalisée à l'aide d'une canule en acier artisanale de taille adaptée (canule n°1 = impédance 3,36 hPa.s/l ou canule n°2= impédance 1,82 hPa.s/l). Les capteurs de pression et de débit y sont connectés. Une ventilation mécanique en mode volumétrique est entreprise à une fréquence de 35/min, un volume courant de 10 ml/kg et une pression expiratoire positive maintenue à 2 cmH₂O qui seront secondairement adaptés en fonction de la PCO₂ (Harvard®, Rodent Ventilator, Model 683).

Enfin, une paralysie de la jonction neuromusculaire par injection de Pancuronium bromide est réalisée (0,5 mg/kg de Pavulon®, Organon SA, Eragny sur Epte, France) avant le début des mesures et une dose complémentaire est administrée en cas d'irrégularités respiratoires ou systématiquement toutes les 90 minutes.

L'impédance respiratoire Z_{RS} est mesurée par la méthode des oscillations forcées à 20 Hz avec un affichage continu des signaux sur l'écran d'un oscilloscope (Tektronik 2211).

2. Dispositif de mesure.

Un générateur d'onde constitué d'un haut parleur (ZR4009A, Bouyer, Montauban, France) est mis en parallèle du circuit inspiratoire du respirateur. L'impédance propre du haut parleur est suffisante pour ne pas interférer avec la ventilation du lapin et résister aux pressions générées lors de la ventilation mécanique. La pression des voies aériennes est mesurée au niveau de la trachée proximale par un capteur de pression différentielle. Le débit respiratoire est mesuré à la sortie de la canule à l'aide d'un pneumotachographe (Metabo, Hepalinges, Suisse) connecté à un capteur de pression différentielle, similaire au précédent. Les 2 capteurs étaient synchronisés avec une amplitude de 1% et 2° de phase jusqu'à 30 Hz. Le taux de réjection du capteur de débit était de 60dB à 30 Hz. Le signal d'excitation émis était une onde sinusoïdale de 20 Hz générée par un ordinateur de type PC équipé d'une carte de conversion analogique/digitale 12-bit AD/DA (PC-Lab, Digimétrie, Perpignan, France). Les signaux de pressions et de débits étaient filtrés en bandes passantes basse à 32 Hz à l'aide de filtres analogiques à 32 Hz puis numérisés avec un taux d'échantillonnage de 160 Hz.

3. Recueil des valeurs.

Les signaux sont analysés par cycle d'oscillation au rythme de 20 mesures de Z_{RS} par seconde. Les composantes respiratoires des signaux sont éliminés et les coefficients de Fourier de pression et de débit sont divisés afin d'obtenir les rapports Résistances respiratoires/ résistances pulmonaires et réactance respiratoires/ réactance pulmonaires. Enfin, les mesures sont corrigées sur les bases de la constante de temps du pneumotachographe de 2,1 ms et de l'impédance de la canule. Les conductances inspiratoires respiratoires G_{RS} sont calculées à partir des R_{RS} .

4. Filtrage.

Afin d'éliminer les variations de G_{RS} avec le débit, le calcul final ne prenait en compte seulement les valeurs de Z_{RS} qui s'approchaient du débit nul. Selon notre expérience, le signal oscillatoire du débit peut être sujet à d'importantes distorsions, particulièrement lors des épisodes de respiration rapide. Un filtre algorithmique a donc été inclus afin de quantifier le degré de distorsion pour chaque cycle oscillatoire et retirait automatiquement les données non conformes. Le début de la courbe sinusoïdale du signal de débit était calculé oscillation par oscillation comme étant la somme des données de débit sans différence de signaux et la courbe sinusoïdale idéale ayant le même coefficient de Fourier.

5. Manipulation du tonus bronchomoteur.

Le tonus bronchomoteur est augmenté par l'injection continue d'histamine diluée à 0,5 mg/ml, (Sigma Chemical Co.-Aldrich, St. Louis, MO, USA) par un cathéter fémoral. La perfusion est initiée au débit de $30\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{mn}^{-1}$ puis ajustée afin d'obtenir une augmentation de la résistance inspiratoire de 50 à 100%. Une fois la quantité à administrer définie par cette mesure préliminaire, elle ne sera plus modifiée tout au long de la manipulation.

6. Inhibition de la synthèse de NO

La synthèse du NO est bloquée au niveau enzymatique en réalisant une injection IV de L-Name, inhibiteur spécifique de la NOS (10 mg/kg en IVL par voie fémorale sur 20 minutes).

7. Refroidissement du nerf vague.

Il est effectué à l'aide d'une sonde à effet Peltier (Thermoelectric cooler M11025T, Marlow Industries Inc, Dalla, TX, USA). Cette sonde contient une gouttière destinée au nerf vague préalablement disséqué au niveau cervical et séparé du paquet vasculaire. Afin d'augmenter le refroidissement du nerf, le support de la thermode est lui-même refroidit par un élément Peltier plus gros (Thermoelectric cooler 3422-1, Advanced thermoelectric, Nashua, NH, USA) sur lequel un sac contenant de la glace est posé (cf photo). Le refroidissement survient en ajustant l'intensité du courant électrique au sein du premier élément Peltier. La température du nerf vague est contrôlé par un thermocouple (Physitemp PT-6, Clifton, NJ, USA) placé dans la thermode au contact du nerf (fig 12).

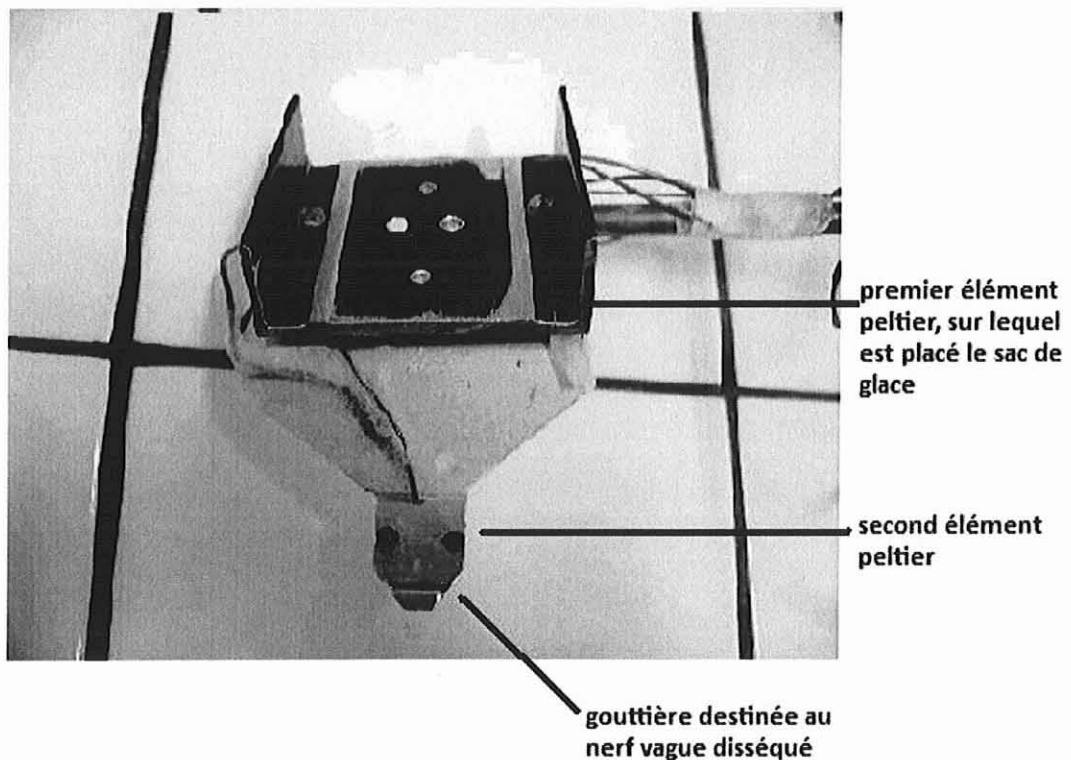


Figure 12 : Photo de la sonde à effet Peltier utilisée

C. Protocole expérimental.

La partie préliminaire de l'expérience consiste pour chaque lapin, en la mesure de la quantité d'histamine à injecter afin d'obtenir une augmentation des résistances pulmonaires d'au moins 50%. Pour ce faire, une première mesure est réalisée en l'absence de toute stimulation et après curarisation pour obtenir le tonus de base. Puis l'injection d'histamine est débutée à $30 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{mn}^{-1}$ puis est arrêtée quand l'effet souhaité est atteint.

L'impédance respiratoire est mesurée dans ses composantes inspiratoires et expiratoires de manière à déduire la résistance (R_{rsi} et R_{rse}) et la réactance (X_{rsi} et X_{rse}) par la méthode des oscillations forcées à 20Hz. Le volume courant V_t , les temps inspiratoires et expiratoires (T_e et T_i) sont mesurés à partir des mesures de débit. Différentes températures sont alors appliquées aux nerfs vagues au moyen de la sonde à effet Peltier: 37°C , 12°C , 8°C , 4°C , et enfin retour à 37°C

- L'effet du refroidissement vagal est ainsi étudié dans 4 conditions successives :
 - A l'état de base (B)
 - Après injection de L-Name (L)
 - Après augmentation du tonus bronchomoteur cholinergique par injection d'histamine (H)
 - Après injection L-Name faisant immédiatement suite à une injection d'Histamine aux posologies précédemment utilisées. (L+H)

- Analyse du tracé de mesure des résistances pulmonaires inspiratoires.

Les mesures obtenues sont enregistrées selon la figure 13. Par souci de lisibilité du graphique, nous n'avons volontairement pas retranscrit les valeurs concernant le retour à la température de 37°C . De ce fait le tracé représenté contient des interruptions interdisant de reproduire une échelle de temps linéaire. Raison pour laquelle nous avons choisi une échelle de temps arbitraire.

Des données similaires sont obtenues pour chacun des 7 lapins. Chaque température appliquée au nerf vague est maintenue pendant une durée d'environ 90 s.

Afin de comparer les valeurs entre les différentes températures et les différentes conditions expérimentales, et du fait de la variabilité des mesures, il nous a fallu obtenir des moyennes

pour chaque lapin. Pour ce faire, nous avons sélectionné les 10 mesures de Zrs à la fin de chaque période de plateau de température (au niveau des flèches représentées sur la figure 13). Nous avons ensuite établi la moyenne des valeurs ainsi obtenue pour l'ensemble des lapins de l'effectif.

Cette démarche a été réalisée pour chaque paramètres reportés : Rrsi, Rrse, Xrsi, Xrse, Vt, Vt/Ti.

Une autre partie des résultats est présentée en pourcentage d'augmentation de Rrsi par rapport aux conditions de base à la même température.

Tous les résultats sont présentés sous le forme : moyennes $\pm$ erreurs standard.

- Analyse statistique

Les valeurs moyennes obtenues sont comparées par test t de Student ou par analyse de variance (ANOVA) selon Fisher température par température et dans les différentes conditions expérimentales.

D. Résultats

L'expérimentation est réalisée chez 7 lapins blancs « new zeland » avec un poids moyens de 3,89 kg (3,06 à 5,31 kg).

- La dose moyenne d'histamine (tableau II) utilisée est de ($32 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{mn}^{-1}$; min= $20 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{mn}^{-1}$; max= $50 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{mn}^{-1}$). L'augmentation moyenne des résistances inspiratoires obtenues par l'histamine par rapport aux conditions de base et à 37°C est de 66,5%.

Tableau II: Poids de chaque lapin et dose d'histamine utilisée

Dose d'histamine utilisée ($\mu\text{g/kg/mn}$)	Poids du lapin (kg)
30	3,276
20	3,6
30	4,185
20	3,315
40	3,06
40	5,31
50	4,5

- un enregistrement caractéristique est présenté à la page suivante (fig13)

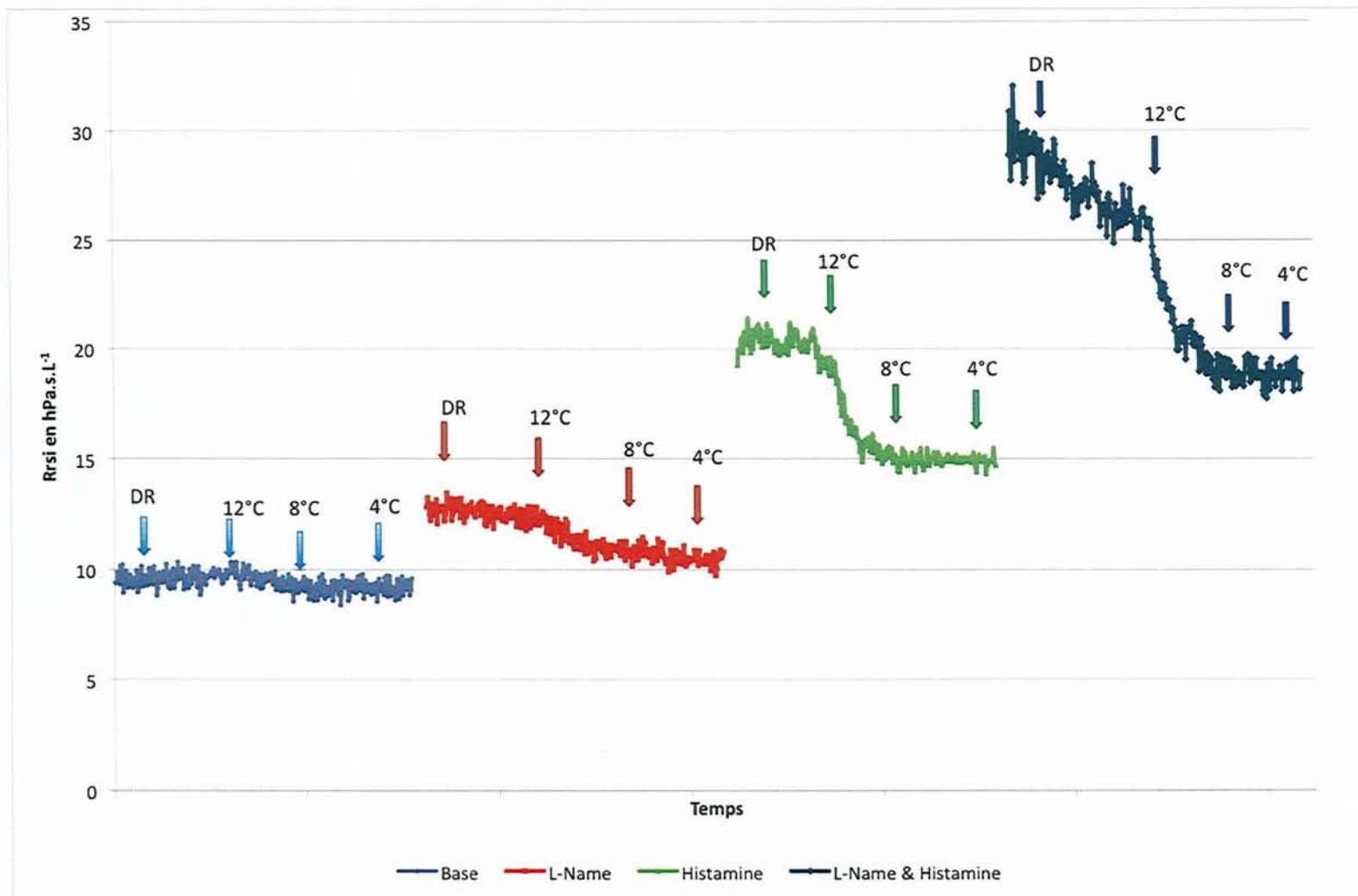


Figure 13: Mesures de Rrsi en fonction du temps (échelle arbitraire linéaire) dans les différentes conditions de variation du Tonus bronchomoteur.
 DR= début du refroidissement, les flèches correspondent au plateau de températures écrites au dessus.

- Conditions de ventilation

Le volume courant est stable au court des différentes mesures sauf après injection d'histamine à 12, 8 et 4°C Vs 37°C mais la différence en mL reste faible et négligeable (tableau III). Les conditions d'une ventilation volumétrique stable et constante sont donc bien respectées.

Le rapport V_t/T_i est stable sans différence significative dans toutes les conditions et températures (tableau IV, $p > 0,05$ test ANOVA pour toutes les conditions).

Tableau III: Volume courant (en mL) en fonction des conditions et températures. ⁿ $p < 0,05$ Vs 37° dans la même condition

Vt	BASE	L-NAME	HISTAMINE	HISTAMINE+ L-NAME
37°C	29,0±0,5	28,8±0,2	29,2±0,6	28,4±0,3
12°C	28,6±0,5	28,3±0,3	28,5±0,6 ⁿ	28,2±0,3
8°C	28,4±0,5	28,1±0,4	28,6±0,6 ⁿ	28,3±0,4
4°C	28,5±0,5	28,1±0,5	28,6±0,6 ⁿ	28,3±0,5
retour 37°C	28,7±0,5	28,6±0,4	28,9±0,6	28,3±0,5

Tableau IV : Valeurs moyennes de rapport V_t/T_i (en mL/s) et erreurs standards.
Aucune différence significative n'a été retrouvée, test ANOVA, $p > 0,05$

V_t/T_i	BASE	L-NAME	HISTAMINE	HISTAMINE+ L-NAME
37°C	43,4±2,4	44,2±3,0	43,2±2,4	44,3±2,9
12°C	42,8±2,4	43,5±3,0	43,3±2,3	44,1±2,9
8°C	42,4±2,6	43,4±3,1	43,3±2,3	44,0±3,0
4°C	43,0±2,3	43,9±3,1	43,5±2,3	44,2±3,1
retour 37°C	43,4±2,3	44,4±2,8	43,5±2,3	44,5±3,1

- Effet de l'augmentation du tonus bronchomoteur par l'histamine.

L'histamine provoque une augmentation des Rrsi à toutes les températures (tableau V) seul ou associé au L-Name comparativement aux 2 conditions sans histamine (B et L). La Rrsi n'augmente plus de manière significative à 8 et 4°C avec la perfusion d'histamine (effet similaire par rapport aux conditions B et L).

Par contre, il existe une augmentation significative de Rrsi dans la condition L+H qui persiste à ces températures.

Tableau V: valeurs absolues des moyennes de Rrsi (hPa.s.L⁻¹) mesurées en fonction des températures et dans les différentes conditions (t-test); [†] p< 0,05 Vs 12°, ^ηp<0,05 Vs 37° dans la même condition; [§]p<0,05 pour tous les 4° vs retour 37° ; [◇] p<0,05 H+L vs L-Name ; * p<0,05 Vs base pour la même température T°C.

Rrsi	BASE	L-NAME	HISTAMINE	HISTAMINE+ L-NAME
37°C	14,9±1,2	15,6±0,7	24,8±2,1*	29,6±2,3 ^{†*}
12°C	13,6±1,1	15,1±0,9	22,4±2,4 ^{η*}	25,2±1,6 ^{η†*}
8°C	13,0±1,0	14,3±0,8 ^η	16,2±1,2 ^{η◇}	20,9±2,3 ^{η†◇*}
4°C	12,7±0,8 ^η	14,6±1,0	16,1±1,4 ^{η◇}	20,1±3,0 ^{η†*}
retour 37°C	16,0±1,6 [§]	16,6±1,6 [§]	28,3±3,0 [§]	26,8±2,7 [§]

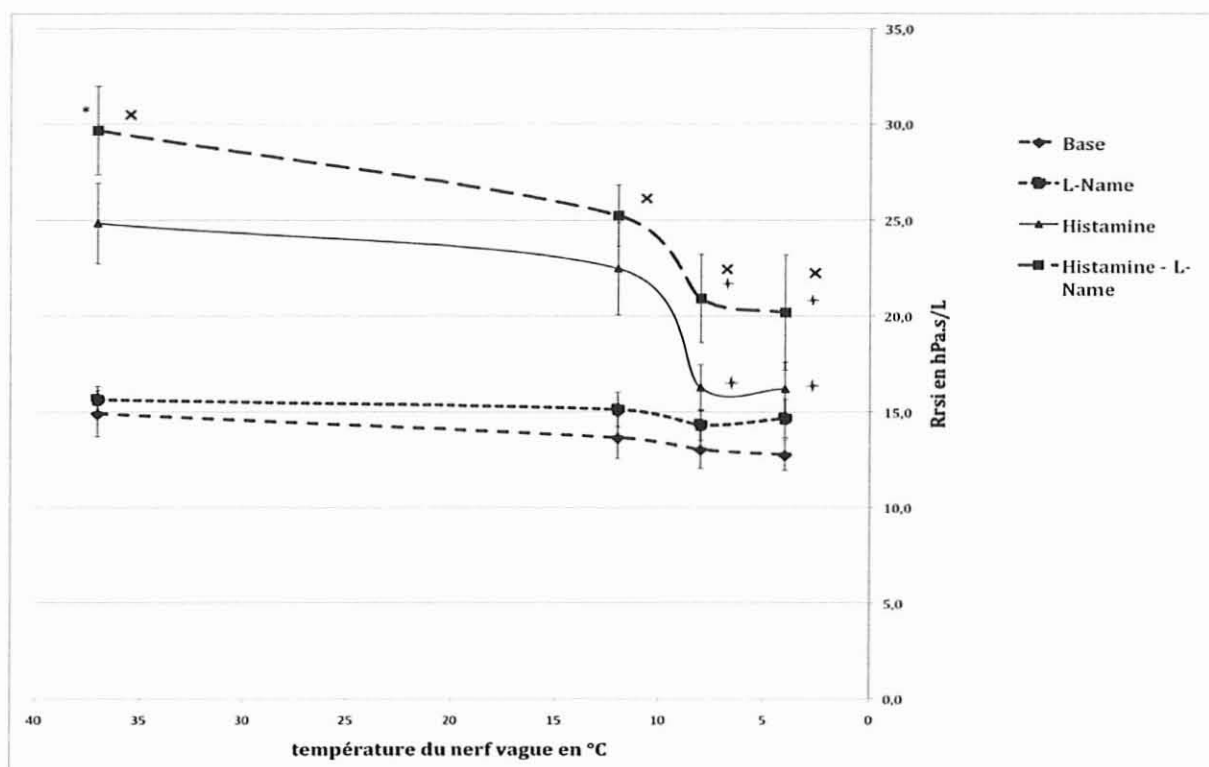


Figure 14: Diagramme représentant les valeurs absolues de Rrsi en fonction des températures et dans les différentes conditions

* $p < 0,05$ Vs base ; $+$ $p < 0,05$ Vs 12°C dans la même condition ; $\times$ $p < 0,05$ H+L Vs L

On observe également une augmentation des Rrsi après injection intraveineuse d'histamine par rapport aux conditions de base (B et L) (t-test ; $p < 0,05$) à toutes les températures mesurées (tableau VI). L'effet du froid sur les Rrsi est manifeste à partir de 12°C dans toutes les conditions.

Tableau VI: valeurs absolues des moyennes de Rrsi (hPa.s.L⁻¹) en fonction des températures et des conditions ; ^φ $p < 0,05$ Vs 12°, ^η $p < 0,05$ Vs 37° dans la même condition ; [§] $p < 0,05$ pour tous les 4° vs retour 37° ; * $p < 0,05$ Vs base pour chaque T°C.

Rrsi	BASE	L-NAME	HISTAMINE	HISTAMINE+ L-NAME
37°C	16,9±1,7	17,2±1,1	25,5±1,7*	32,0±2,9*
12°C	14,7±1,1 ^η	15,7±1,0 ^η	22,4±1,8 ^{η*}	26,6±1,9 ^{η*}
8°C	13,8±1,0 ^{ηφ}	14,5±1,0 ^{ηφ}	16,4±1,0 ^{ηφ*}	21,5±2,9 ^{ηφ*}
4°C	13,7±1,0 ^{ηφ}	14,5±1,0 ^{ηφ}	15,7±1,1 ^{ηφ*}	20,7±3,5 ^{ηφ*}
retour 37°C [§]	17,2±1,8	17,7±1,4	28,5±2,4*	27,7±3,4*

- Effet de l'augmentation du tonus bronchomoteur par l'injection de L-Name

Il existe après L-Name une faible augmentation de Rrsi (de 7 à 15%) et de Rrse (fig 17).

Lorsque l'injection d'histamine est réalisée au décours de la perfusion de L-Name, les valeurs de Rrsi et Rrse sont augmentées par rapport aux conditions de base ($p < 0,05$) (L+H vs B* ou vs L[◊]) et également supérieures par rapport aux résistances mesurées après histamine seule (tableau V). La différence n'est pas significative en valeur absolue dans ce deuxième cas ($p > 0,05$ L+H vs H).

L'analyse de l'augmentation relative de Rrsi par rapport aux conditions de base à la même température (fig 15) révèle une différence entre les conditions H et H+L (ANOVA, $p < 0,05$). L'augmentation des Rrsi à 37°C est de 74% après H et 107% après H+L. La différence est significative à 8°C ($p < 0,05$) et proche du seuil choisi à 4°C ($p = 0,08$).

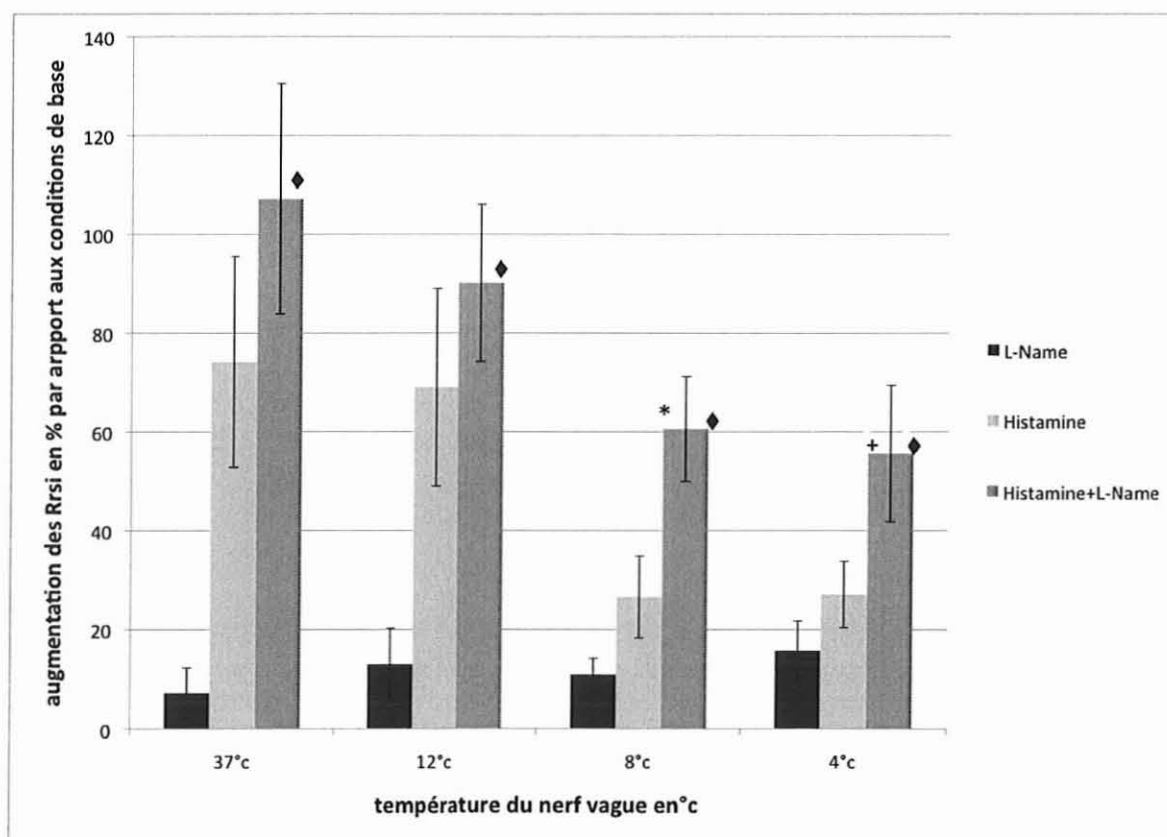


Figure 15: augmentation des Rrsi (en%) par rapport aux conditions de base à la même température

* $p < 0,05$ H+L Vs H ; + $p = 0,08$ H+L Vs H ; ◊ $p < 0,05$ H+L vs L

- Effet du froid sur la conduction nerveuse vagale

A l'état de base, Rrsi diminue avec le froid. Cette différence est significative à 4°C par rapport à 37°C (tableau V). Les Rrsi lors du retour à 37°C sont toujours supérieures aux Rrsi à 4°C (§ tableau V) dans toutes les conditions.

Il n'y a pas de modification du TBM dans les différentes conditions pour Rrsi 8 Vs 4°C.

Le refroidissement du nerf vague provoque une diminution des Rrsi par rapport à 37°C dans toutes les conditions étudiées. Cette différence est significativement plus importante à 8 et 4°C après histamine (avec ou sans L-Name[§]) alors qu'elle ne l'est pas aux conditions de base (fig 16 et tableau VII).

Les résistances mesurées à 12, 8 et 4°C diminuent de façon plus marquée dans la condition Histamine + L-Name par rapport au L-Name seul (* tableau VII). La différence de valeur relative de Rrsi provoquée par le refroidissement vagal avec histamine n'est pas différente après L-name (H vs H+L).

Les résultats sont similaires concernant Rrse (tableau VI), cependant à l'état de base, la diminution atteint le seuil statistique choisi dès 12°C.

Au total, le froid a les mêmes effets dans les conditions de perfusion d'histamine avec ou sans L-Name.

Tableau VII: Effet relatif du froid sur la variation de Rrsi par rapport à 37°C

[§]p<0,05 12 vs 8 ou 12 vs 4°C

^ηp>0,05 B Vs H, ^φp<0,05 B Vs H+L ; * p<0,05 L Vs L+H ; [§]p< 0,05 H Vs L

Rrsi	BASE	L-NAME	HISTAMINE	HISTAMINE+L-NAME
12°C	92,6±5,1	96,8±4,1*	89,7±4,0	85,8±2,5
8°C	88,5±5,0	91,5±3,0*	67,1±5,4 ^{§φη}	70,4±4,2 ^{φ§}
4°C	86,9±4,7	93,8±5,4*	66,4±5,4 ^{§φη}	67,2±5,6 ^φ

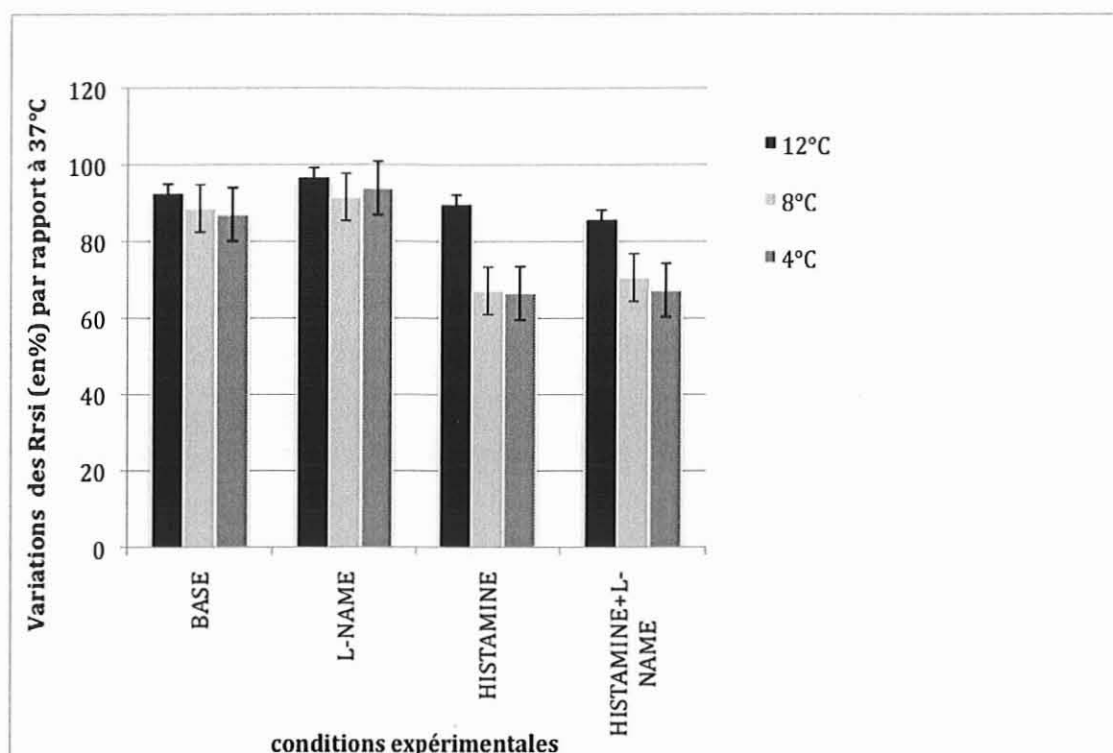


Figure 16: Histogramme représentant le pourcentage des variations de Rrsi par rapport à 37°C dans la même condition (voir tableau V pour les valeurs numériques).

- Valeurs de Xrs

A l'état de base, Xrsi diminue avec la baisse de température de façon significative à 8 et 4°C par rapport à 37°C (tableau VIII). Il existe également une diminution des Xrsi et Xrse entre 8 et 4°C. Xrsi diminue avec l'histamine mais la différence n'est significative qu'à 37°C et ne l'est pas dans les autres conditions.

Tableau VIII: Valeurs moyennes de la réactance respiratoire (Xrsi en hPa.s.L⁻¹) en fonction des températures et dans chacune des conditions ^ap<0,05 vs condition de base ; ^bp<0,05 Vs 12°, ^cp<0,05 Vs 37° dans la même condition ; * p<0,05 Vs 8°C.

Xrsi	BASE	L-NAME	HISTAMINE	HISTAMINE+L-NAME
37°C	4,4±0,8	3,0±1,0	2,3±1,1	0,1±1,8 ^a
12°C	4,0±0,7	2,9±0,8	2,5±0,9	0,5±1,8
8°C	3,6±0,6 ^b	2,8±0,8	2,3±0,8	0,7±1,8
4°C	3,4±0,6 ^{b,c,*}	2,7±0,8	2,5±0,8	0,4±1,9
retour 37°C	4,5±0,8 ^c	3,8±1,1	2,4±1,0	1,0±2,0

Tableau IX: Valeurs moyennes de Xrse (hPa.s.L⁻¹) en fonction des températures et des conditions ^a p<0,05 vs condition de base ; ^b p< 0,05 Vs 12°, ^c p<0,05 Vs 37° dans la même condition ; * p<0,05 Vs 8°C ; ^d p<0,05 Vs 4°C

Xrse	BASE	L-NAME	HISTAMINE	HISTAMINE+ L-NAME
37°C	6,0±1,0	5,2±0,9	5,1±0,8	2,9±1,2
12°C	5,0±0,8 ^c	4,8±0,8	4,7±0,8 ^c	3,2±1,1
8°C	4,7±0,7 ^c	4,5±0,8 ^c	4,3±0,7 ^c	3,2±1,1
4°C	4,5±0,7 ^{c*}	4,4±0,7 ^c	4,3±0,7 ^c	3,1±1,1
retour 37°C	5,9±1,0 ^d	5,7±1,0 ^d	5,2±0,9 ^d	3,5±1,3

E. Discussion

Les résultats sont en faveur d'une activation d'un système bronchodilatateur après augmentation du tonus bronchomoteur par l'histamine. Cette activation est dépendante de l'intégrité de la conduction nerveuse des fibres du nerf vague. Ces données confirment la présence du système NANCi, y compris chez le lapin, et son activation lors de l'augmentation du tonus bronchomoteur. Ce modèle expérimental permet d'étudier l'implication des afférences et des efférences transitant à l'intérieur du nerf vague de manière à distinguer certains processus aboutissant à l'activation et/ou à l'inactivation du système NANCi.

Le calibre des voies aériennes résulte d'un équilibre entre des forces antagonistes sur les 2 faces des parois bronchiques. Il s'agit d'une part de la traction du parenchyme sur la face externe des voies aériennes et d'autre part des forces de rappel élastique des éléments constituant les voies aériennes (muscle lisses en particulier). Il existe un flux efférent permanent vers le muscle lisse, si bien qu'une bronchodilatation est constamment observée après vagotomie, refroidissement vagal ou injection d'atropine [86]. Le blocage compétitif des récepteurs muscariniques par l'atropine ou des récepteurs nicotiniques par injection d'hexamethonium n'est pas rapidement réversible. Il possède également le défaut d'être lentement réversible et de présenter des effets généraux. Le blocage par le froid réalisé ici est

à notre connaissance, le seul moyen efficace d'obtenir un arrêt de la conduction préganglionnaire de façon localisé au niveau pulmonaire.

Dans les conditions de base, le froid provoque une diminution des résistances et donc une bronchodilatation. Il s'agit principalement d'une paralysie des efférences vagales cholinergiques responsables du tonus bronchoconstricteur de repos. Ceci confirme l'efficacité de la technique de refroidissement du nerf vague par le froid et son caractère parfaitement réversible car un retour au TBM de base est observé après arrêt du refroidissement

Les températures utilisées dans notre expérimentation ont été choisies de façon à obtenir un bloc « sélectif » des différentes afférences d'après les données disponibles dans la littérature. Patberg et Glowicki [90, 91] ont observé un blocage des fibres innervant les SAR à $10^{\circ}\text{C} \pm 2$ (fibres de type $A\alpha$) chez le lapin. Une expérience préliminaire nous avait permis d'objectiver dans des conditions similaires chez le lapin une abolition du réflexe d'Hering-Breuer à 12°C . A 8°C , les afférences et efférences myélinisées (RAR, SAR et efférences cholinergiques représentées par des fibres B [101]) sont bloquées. Le blocage des efférences bronchoconstrictrices a également été confirmé dans une expérience préliminaire dans laquelle un abaissement de la température du nerf vague à 8°C entraînait l'abolition de la bronchoconstriction induite par une stimulation électrique appliquée en amont. Nous avons considéré qu'à 4°C , la majorité des fibres non myélinisées (fibres C) étaient bloquées. Ceci implique plusieurs remarques.

- La première concerne la température nécessaire au bloc de conduction des fibres C. Certaines publications signalent que le bloc de conduction des fibres C afférentes n'est pas complet à 6°C chez le chien [85] et qu'une température de 0°C est plus efficace. Ceci pose un problème de réversibilité sur la conduction nerveuse après avoir appliqué une telle température. Des lésions nerveuses incontrôlables à des températures inférieures à 4°C sont possibles.
- Paintal, évoque un effet de la tension appliquée au nerf sur la température de blocage de la conduction [81]. Hors, la mise en place du nerf vagal au niveau de la gouttière prévue à cet usage par la sonde Peltier ne peut se faire qu'avec une légère tension. Ceci pourrait donc modifier les températures de blocage par rapport aux données de la littérature dans le sens de température plus élevées dans notre expérience.

- Au total, même si la totalité des fibres C ne sont probablement pas boquées à 4°C, il semble légitime d'accepter que la majorité de ces fibres le soit si l'on retient les conclusions de Paintal tout en considérant le fait que la tension appliquée peut également augmenter la température de blocage[81].

L'activation du système NANCi est observée dans ce modèle expérimental par les éléments suivants.

Tout d'abord le L-Name a une faible action bronchoconstrictrice dans les conditions de base (figure 15). Ceci a déjà été démontré au niveau de la trachée de cochon d'inde [53]. Une autre expérimentation réalisée sur des poumons isolés de lapin a permis d'objectiver une diminution du NO expiré après L-Name [108] mais peu de données in vivo sont disponibles.

L'inhibition de la NOS supprime la libération de NO qui est un neuromodulateur dont l'action est supposée bronchodilatatrice, induisant ainsi une bronchoconstriction. L'action bronchoconstrictrice à 37°C est faible et non significative. L'action bronchodilatatrice du NANCi est donc faible à l'état basal.

L'histamine, à la posologie utilisée est principalement active en majorant la libération d'Ach [103]. L'adjonction de l'inhibiteur de NOS à l'histamine, provoque une augmentation des Rrsi de 107% par rapport à la base 37°C mais cette différence n'est pas statistiquement significative comparativement à l'histamine seule, probablement du fait d'un nombre de données insuffisant et de la dispersion importante des valeurs mesurées. Par contre la différence entre les effets de l'histamine avant et après L-Name est plus marquée à 8 et 4°C lorsque l'on considère les valeurs relatives par rapport aux conditions de base à la même température.

Après refroidissement, on observe une diminution des résistances d'environ 48% avec l'histamine et 32% avec Histamine et L-Name par rapport à 37°C. Ceci va en défaveur des théories proposant une libération conjointe de NO et d'Ach à l'extrémité des mêmes nerfs cholinergiques en réponse à une stimulation vagale. Si cette théorie était vraie, il serait difficile d'expliquer comment le blocage des efférences vagales par le froid inhiberait la libération d'Ach mais pas celle de NO

L'activation du système NANCi est surtout visible après augmentation du TBM par l'histamine (augmentation des Rrsi de 74% par rapport à l'état de base à 37°) confirmant sa mise en jeu lors de l'augmentation du TBM et donc potentiellement par un effet réflexe [44, 56]. D'après nos données, ce réflexe ne peut être attribuable aux fibres innervant les SAR puisqu'elles sont bloquées dès 12°C et que l'augmentation du TBM reste significative à 12°C. Nous pouvons formuler plusieurs hypothèses concernant la possible boucle réflexe mise en jeu :

- Si les efférences du NANCi sont véhiculées par les fibres C et que ces fibres sont bloquées à 4°C, il y aurait alors des Rrsi supérieures à 4°C Vs 8°C qui n'est pas objectivé ici.
- Il pourrait s'agir d'afférence fibres C et d'efférences sympathiques sur lesquelles nous n'avons pas d'influence dans ce protocole. Il s'agirait d'un déséquilibre entre système parasympathique et sympathique au profit de ce dernier. On sait effectivement que le tonus bronchomoteur est une situation d'équilibre constant entre facteurs bronchoconstricteurs et bronchodilatateurs.
- Il pourrait s'agir d'un réflexe faisant intervenir des fibres C afférentes et des efférences cholinergiques bloquées plus précocement par le froid.
- Il pourrait s'agir d'un effet purement local au niveau de l'épithélium des voies aériennes. Les variations de TBM en réponse au refroidissement vagal observées dans notre expérience seraient alors attribuables uniquement à la diminution de la libération d'Ach.

L'activité du système NANCi médiée par le NO serait présente après histamine mais inhibée après histamine et L-Name induisant ainsi une majoration de la bronchoconstriction. Son activité au repos semble par ailleurs faible. Ceci est concordant avec la théorie du réflexe de convergence stipulant que le système NANCi est activé en cas d'augmentation du TBM de base et inversement [56] pour le NANCe. Ce mécanisme tend à exercer un rétrocontrôle de manière à stabiliser le TBM.

Le rôle du VIP n'est pas étudié ici, il semble pourtant impliqué dans l'effet bronchodilatateur du système NANCi chez le lapin [115]. Certains auteurs n'attribuent au NO qu'un rôle neuromodulateur. La contribution du VIP dans la relaxation des VA serait 100 à 1000 fois supérieur à celle du NO. De plus ces deux médiateurs partagent les mêmes extrémités

neuronales [39, 116]. Aussi serait il intéressant d'étudier l'effet du blocage de l'effet du VIP dans ce protocole (par des Ac capables de se fixer au VIP et de le cliver [117]).

L'effet bronchomoteur de l'Histamine, étudié chez des lapins vagotomisés semble être un effet purement local au niveau des bronches périphériques [118]. Il semblerait donc concordant que la réponse à la modulation du système NANCi en réponse à l'élévation du TBM par l'histamine soit également locale.

Les récepteurs sensoriels sont en interrelation avec les mécanorécepteurs et les structures de contrôle centrales [119]. Le protocole utilisé tend à minimiser ces interactions :

- en contrôlant la capnie (contrôlant l'action des chémorécepteurs)
- par la ventilation mécanique à volume constant (attestée par l'absence de variation du V_t , anova $p > 0,05$). (contrôle des mécanorécepteurs périphériques)
- la sédation et l'analgésie limitent les afférences douloureuses. L'état de sommeil peut toutefois activer les centres récepteurs centraux. Cette condition étant stable pendant toute l'expérimentation, nous pouvons négliger son intervention. Cependant Canning évoque un potentiel effet de l'anesthésie sur les fibres C régulant la toux. Il est donc possible que l'anesthésie modifie les afférences via leur intégration centrale [120]. Le choix des produits anesthésiques réalisés ici, en évitant les barbituriques, a pour but de limiter cette interaction.

L'inspiration profonde (IP) est connue pour avoir un effet bronchodilatateur [121] ainsi qu'un effet bronchoprotecteur. Les mécanismes responsables de ses deux effets sont de natures différentes [122, 123]. Compte tenu du fait que les neurotransmetteurs spécifiques du NANCi sont principalement le NO et le VIP et que l'IP influe sur le NO expiré, il serait envisageable que ce système soit impliqué dans l'effet bronchoprotecteur attribué à l'IP. Si tel était le cas, le fait de ne pas avoir réalisé d'IP dans cette expérimentation pourrait avoir une influence sur les résultats de notre expérimentation. Il pourrait être intéressant d'inclure la réalisation d'IP dans un protocole expérimentale proche de celui-ci afin d'en étudier les effets sur le système NANCi. Ces effets sont difficiles à prévoir à priori.

Enfin, le protocole utilisé dans notre expérimentation est efficace pour étudier la mise en jeu du NO, qu'il soit exercé au sein d'une boucle réflexe par les fibres C, par le système sympathique ou purement local, dans le contrôle du tonus bronchomoteur. Au total, il semble

qu'il existe un équilibre constant entre facteurs contractants et relaxants du muscle lisse bronchique auxquels le système NANCi appartient.

Nous pourrions donc utiliser un protocole similaire chez le lapin nouveau né sain puis chez celui exposé à une hyperoxie in utero pour étudier l'implication du NANCi NO dépendant et évaluer son implication éventuelle dans la dysplasie bronchopulmonaire. Il semble exister une relation entre l'âge et la réponse à l'inflation pulmonaire dans la ventilation spontanée ou l'inspiration profonde [124]. Les voies nerveuses autonomes pulmonaires sont, comme il a été décrit pour le système nerveux central, sujettes à des phénomènes de plasticité neuronale [110] en fonction des conditions d'inflammation et d'oxygénation. Aussi pourrait on imaginer qu'une altération précoce par hyperoxie du SNA pulmonaire et particulièrement du NANCi de part son effet protecteur pourrait être impliquée dans le développement de la DBP.

CONCLUSION

La compréhension des mécanismes de régulation du tonus bronchomoteur est un enjeu important du fait de leurs probables altérations dans les processus pathologiques tels que l'asthme ou la dysplasie broncho-pulmonaire.

Parmi ces mécanismes, le NANCi tient une place particulière en temps qu'un unique système bronchodilatateur nerveux.

L'expérimentation présentée ici s'intéresse à la mise en jeu de ce système chez le lapin lors d'une augmentation du tonus bronchomoteur après injection d'histamine. Sa présence chez cet animal et son activation réflexe semble se confirmer au vu des résultats.

Le blocage de la conduction nerveuse par le froid a permis d'étudier l'implication des afférences et des efférences vagales pulmonaires avant et après inactivation du système NANCi. Les résultats permettent d'exclure une participation des fibres issues des récepteurs à la distension et ne retrouvent pas d'argument pour l'existence d'un arc réflexe impliquant uniquement les fibres C dans ses parties afférente et sa partie efférente.

Au total, le contrôle nerveux du tonus bronchomoteur semble être le résultat d'un équilibre dynamique entre le système cholinergique d'une part et le système nerveux NANCi d'autre part.

Enfin, le modèle expérimental utilisé ici pourrait être appliqué au lapin au cours de son développement pour étudier les modifications du système NANCi lors de l'exposition à une hyperoxie mise en cause dans la physiopathologie de la dysplasie broncho pulmonaire.

TABLE DES FIGURES

Figure 1 :	Organisation générale du système nerveux périphérique	21
Figure 2 :	Anatomie schématique comparant l'organisation du système nerveux sympathique et parasympathique.....	24
Figure 3 :	Vue schématique des multiples afférences et efférences contenues dans le nerfs vagues ...	26
Figure 4 :	Schéma récapitulatif des différents récepteurs de l'arbre respiratoire et leurs principales fonctions.....	35
Figure 5 :	Action des récepteurs muscariniques en réponse à une stimulation cholinergique.....	39
Figure 6 :	Représentation schématique de l'innervation des voies aériennes.....	41
Figure 7 :	Réaction enzymatique de la synthèse du NO par la NO synthase (NOS).....	46
Figure 8 :	Le système neurosensoriel au niveau des voies aériennes et effets du système NANCe.....	48
Figure 9 :	Inflammation neurogénique via un réflexe d'axone	50
Figure 10 :	Intégration des différents récepteurs et régulation de la ventilation	52
Figure 11 :	Potentiel d'action enregistré au niveau d'un nerf mixte.....	56
Figure 12 :	Photo de la sonde à effet Peltier utilisée	68
Figure 13 :	Mesures de Rrsi en fonction du temps dans les différentes conditions de variation du tonus bronchomoteur	71
Figure 14 :	Diagramme représentant les valeurs absolues de Rrsi en fonction des températures et dans les différentes conditions.....	74
Figure 15 :	Augmentation des Rrsi par rapport aux conditions de base à la même température.....	75
Figure 16 :	Histogramme représentant le pourcentage des variations de Rrsi par rapport à 37°C dans la même condition.....	77

TABLE DES TABLEAUX

Tableau I:	Classification des fibres nerveuses.....	22
Tableau II:	Poids de chaque lapin et dose d'histamine utilisée	70
Tableau III:	Volume courant en fonction des conditions et températures.....	72
Tableau IV:	Valeurs moyennes de rapport V_t/T_i et erreurs standards.....	72
Tableau V:	Valeurs absolues des moyennes de Rrsi mesurées en fonction des températures et dans les différentes conditions	73
Tableau VI:	Valeurs absolues des moyennes de Rrse en fonction des T°C et des conditions	74
Tableau VII:	Effet relatif du froid sur la variation de Rrsi par rapport à 37°C.....	76
Tableau VIII:	Valeurs moyennes de la réactance respiratoire en fonction des températures et dans chacune des conditions	77
Tableau IX:	Valeurs moyennes de Xrse en fonction des T°C et des conditions	78

BIBLIOGRAPHIE

1. Préfaut C: **La régulation de la ventilation**. In: *L'essentiel en physiologie respiratoire*. Montpellier: Sauramps Médical; 1993.
2. Marieb EN: **Le système nerveux autonome**. In: *Anatomie et physiologie humaines*. 4^e edn. Bruxelles: DeBoeck Université; 1999.
3. An SS, Bai TR, Bates JH, Black JL, Brown RH, Brusasco V, Chitano P, Deng L, Dowell M, Eidelman DH *et al*: **Airway smooth muscle dynamics: a common pathway of airway obstruction in asthma**. *Eur Respir J* 2007, **29**(5):834-860.
4. Fredberg JJ, Shore SA: **The unbearable lightness of breathing**. *J Appl Physiol* 1999, **86**(1):3-4.
5. Serratrice G, Verschueren A: **Système nerveux autonome**. *Encyclopédie médico-chirurgicale* 2004, **Neurologie**.
6. Belvisi MG: **Overview of the innervation of the lung**. *Curr Opin Pharmacol* 2002, **2**(3):211-215.
7. Agostoni E, Chinnock JE, De Daly MB, Murray JG: **Functional and histological studies of the vagus nerve and its branches to the heart, lungs and abdominal viscera in the cat**. *J Physiol* 1957, **135**(1):182-205.
8. van der Velden VH, Hulsmann AR: **Autonomic innervation of human airways: structure, function, and pathophysiology in asthma**. *Neuroimmunomodulation* 1999, **6**(3):145-159.
9. Potter EK: **Neuropeptide Y as an autonomic neurotransmitter**. *Pharmacol Ther* 1988, **37**(2):251-273.
10. Diamond L, O'Donnell M: **A nonadrenergic vagal inhibitory pathway to feline airways**. *Science* 1980, **208**(4440):185-188.
11. Lama A, Delpierre S, Jammes Y: **The effects of electrical stimulation of myelinated and non-myelinated vagal motor fibres on airway tone in the rabbit and the cat**. *Respir Physiol* 1988, **74**(3):265-274.
12. Itoh H, Sakai J, Imoto A, Creed KE: **[The control of smooth muscle tissues by nonadrenergic noncholinergic (NANC) nerve fibres in the autonomic nervous system]**. *J Smooth Muscle Res* 1995, **31**(3):67-78.
13. Breuer J: **The self-steering of respiration through the Nervus Vagus**, translated by Ullmann. *Breathing: Hering-Breuer Centenary Symposium* 1970:357-394.
14. Adrian ED: **Afferent impulses in the vagus and their effect on respiration**. *J Physiol* 1933, **79**(3):332-358.
15. Davies A, Sant'Ambrogio F, Sant'Ambrogio G: **Onset of inspiration in rabbit during artificial ventilation**. *J Physiol* 1981, **318**:17-23.
16. Paintal BA: **Impulses in vagal afferent fibres from specific pulmonary deflation receptors: the response of these receptors to phenyl diguanide, potato starch, 5-hydroxytryptamine and nicotine, and their role in respiratory and cardiovascular reflexes**. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 1955, **40**(2):89-111.
17. Chou YL, Scarupa MD, Mori N, Canning BJ: **Differential effects of airway afferent nerve subtypes on cough and respiration in anesthetized guinea pigs**. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008, **295**(5):R1572-1584.

18. Canning BJ: **The cough reflex in animals: relevance to human cough research.** *Lung* 2008, **186 Suppl 1**:S23-28.
19. Dallak MA, Pirie LJ, Davies A: **The influence of pulmonary receptors on respiratory drive in a rabbit model of pulmonary emphysema.** *Respir Physiol Neurobiol* 2007, **156**(1):33-39.
20. Matsumoto S: **Effects of vagal stimulation on slowly adapting pulmonary stretch receptors and lung mechanics in anesthetized rabbits.** *Lung* 1996, **174**(5):333-344.
21. Seshia MM, Rigatto H: **Hering-Breuer and chest wall reflexes.** *Semin Perinatol* 1977, **1**(4):369-374.
22. Sant'Ambrogio G: **Information arising from the tracheobronchial tree of mammals.** *Physiol Rev* 1982, **62**(2):531-569.
23. Kesler BS, Canning BJ: **Regulation of baseline cholinergic tone in guinea-pig airway smooth muscle.** *J Physiol* 1999, **518** (Pt 3):843-855.
24. Canning BJ, Fischer A: **Neural regulation of airway smooth muscle tone.** *Respir Physiol* 2001, **125**(1-2):113-127.
25. Schelegle ES, Green JF: **An overview of the anatomy and physiology of slowly adapting pulmonary stretch receptors.** *Respir Physiol* 2001, **125**(1-2):17-31.
26. Kubin L, Alheid GF, Zuperku EJ, McCrimmon DR: **Central pathways of pulmonary and lower airway vagal afferents.** *J Appl Physiol* 2006, **101**(2):618-627.
27. Yu J, Wang YF, Zhang JW: **Structure of slowly adapting pulmonary stretch receptors in the lung periphery.** *J Appl Physiol* 2003, **95**(1):385-393.
28. Carr MJ, Udem BJ: **Bronchopulmonary afferent nerves.** *Respirology* 2003, **8**(3):291-301.
29. Sant'Ambrogio G, Widdicombe J: **Reflexes from airway rapidly adapting receptors.** *Respir Physiol* 2001, **125**(1-2):33-45.
30. Widdicombe J: **Airway receptors.** *Respir Physiol* 2001, **125**(1-2):3-15.
31. Coleridge HM, Coleridge JC, Schultz HD: **Afferent pathways involved in reflex regulation of airway smooth muscle.** *Pharmacol Ther* 1989, **42**(1):1-63.
32. Bonham AC, Kott KS, Ravi K, Kappagoda CT, Joad JP: **Substance P contributes to rapidly adapting receptor responses to pulmonary venous congestion in rabbits.** *J Physiol* 1996, **493** (Pt 1):229-238.
33. Sellick H, Widdicombe JG: **Stimulation of lung irritant receptors by cigarette smoke, carbon dust, and histamine aerosol.** *J Appl Physiol* 1971, **31**(1):15-19.
34. Barnes PJ: **Neurogenic inflammation in the airways.** *Respir Physiol* 2001, **125**(1-2):145-154.
35. Joos GF, De Swert KO, Schelfhout V, Pauwels RA: **The role of neural inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease.** *Ann N Y Acad Sci* 2003, **992**:218-230.
36. Coleridge JC, Coleridge HM: **Afferent vagal C fibre innervation of the lungs and airways and its functional significance.** *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1984, **99**:1-110.
37. Canning BJ: **Interactions between vagal afferent nerve subtypes mediating cough.** *Pulm Pharmacol Ther* 2002, **15**(3):187-192.

38. Adriaensen D, Brouns I, Pintelon I, De Proost I, Timmermans JP: **Evidence for a role of neuroepithelial bodies as complex airway sensors: comparison with smooth muscle-associated airway receptors.** *J Appl Physiol* 2006, **101**(3):960-970.
39. Kummer W, Fischer A, Kurkowski R, Heym C: **The sensory and sympathetic innervation of guinea-pig lung and trachea as studied by retrograde neuronal tracing and double-labelling immunohistochemistry.** *Neuroscience* 1992, **49**(3):715-737.
40. Barnes PJ: **Neural control of human airways in health and disease.** *Am Rev Respir Dis* 1986, **134**(6):1289-1314.
41. Barnes PJ: **Adrenergic and non-adrenergic, non-cholinergic control of airways.** *Respiration* 1986, **50 Suppl 2**:9-16.
42. Lou YP, Franco-Cereceda A, Lundberg JM: **Variable alpha 2-adrenoceptor-mediated inhibition of bronchoconstriction and peptide release upon activation of pulmonary afferents.** *Eur J Pharmacol* 1992, **210**(2):173-181.
43. Johnson M: **The beta-adrenoceptor.** *Am J Respir Crit Care Med* 1998, **158**(5 Pt 3):S146-153.
44. Szarek JL, Gillespie MN, Altieri RJ, Diamond L: **Reflex activation of the nonadrenergic noncholinergic inhibitory nervous system in feline airways.** *Am Rev Respir Dis* 1986, **133**(6):1159-1162.
45. Coulson FR, Fryer AD: **Muscarinic acetylcholine receptors and airway diseases.** *Pharmacol Ther* 2003, **98**(1):59-69.
46. Matsumoto S: **Functional evidence of excitatory M1 receptors in the rabbit airway.** *J Pharmacol Exp Ther* 1997, **281**(1):531-539.
47. Lammers JW, Minette P, McCusker M, Barnes PJ: **The role of pirenzepine-sensitive (M1) muscarinic receptors in vagally mediated bronchoconstriction in humans.** *Am Rev Respir Dis* 1989, **139**(2):446-449.
48. Ehlert FJ, Ostrom RS, Sawyer GW: **Subtypes of the muscarinic receptor in smooth muscle.** *Life Sci* 1997, **61**(18):1729-1740.
49. Walch L, Brink C, Norel X: **The muscarinic receptor subtypes in human blood vessels.** *Therapie* 2001, **56**(3):223-226.
50. Andersson RG, Grundstrom N: **Innervation of airway smooth muscle. Efferent mechanisms.** *Pharmacol Ther* 1987, **32**(2):107-130.
51. Lammers JW, Minette P, McCusker MT, Chung KF, Barnes PJ: **Nonadrenergic bronchodilator mechanisms in normal human subjects in vivo.** *J Appl Physiol* 1988, **64**(5):1817-1822.
52. Canning BJ, Undem BJ: **Evidence that distinct neural pathways mediate parasympathetic contractions and relaxations of guinea-pig trachealis.** *J Physiol* 1993, **471**:25-40.
53. Mazzone SB, Canning BJ: **Evidence for differential reflex regulation of cholinergic and noncholinergic parasympathetic nerves innervating the airways.** *Am J Respir Crit Care Med* 2002, **165**(8):1076-1083.
54. Solway J, Leff AR: **Sensory neuropeptides and airway function.** *J Appl Physiol* 1991, **71**(6):2077-2087.
55. Doidge JM, Satchell DG: **Adrenergic and non-adrenergic inhibitory nerves in mammalian airways.** *J Auton Nerv Syst* 1982, **5**(2):83-99.

56. Linden A: **NANC neural control of airway smooth muscle tone.** *Gen Pharmacol* 1996, **27**(7):1109-1121.
57. Belvisi MG, Chung KF, Jackson DM, Barnes PJ: **Opioid modulation of non-cholinergic neural bronchoconstriction in guinea-pig in vivo.** *Br J Pharmacol* 1988, **95**(2):413-418.
58. Belvisi MG, Stretton CD, Barnes PJ: **Modulation of cholinergic neurotransmission in guinea-pig airways by opioids.** *Br J Pharmacol* 1990, **100**(1):131-137.
59. Lundberg JM, Franco-Cereceda A, Alving K, Delay-Goyet P, Lou YP: **Release of calcitonin gene-related peptide from sensory neurons.** *Ann N Y Acad Sci* 1992, **657**:187-193.
60. Fuller RW, Dixon CM, Barnes PJ: **Bronchoconstrictor response to inhaled capsaicin in humans.** *J Appl Physiol* 1985, **58**(4):1080-1084.
61. Linden A, Ullman A, Lofdahl CG, Skoogh BE: **Non-adrenergic, non-cholinergic neural activation in guinea-pig bronchi: powerful and frequency-dependent stabilizing effect on tone.** *Br J Pharmacol* 1993, **109**(3):845-851.
62. Lilly CM, Kobzik L, Hall AE, Drazen JM: **Effects of chronic airway inflammation on the activity and enzymatic inactivation of neuropeptides in guinea pig lungs.** *J Clin Invest* 1994, **93**(6):2667-2674.
63. Joos G, Pauwels R, van der Straeten M: **Effect of inhaled substance P and neurokinin A on the airways of normal and asthmatic subjects.** *Thorax* 1987, **42**(10):779-783.
64. Belvisi MG, Ward JK, Mitchell JA, Barnes PJ: **Nitric oxide as a neurotransmitter in human airways.** *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1995, **329**(1):97-110.
65. Frandsen EK, Krishna GA, Said SI: **Vasoactive intestinal polypeptide promotes cyclic adenosine 3',5'-monophosphate accumulation in guinea-pig trachea.** *Br J Pharmacol* 1978, **62**(3):367-369.
66. Fischer A, Canning BJ, Kummer W: **Correlation of vasoactive intestinal peptide and nitric oxide synthase with choline acetyltransferase in the airway innervation.** *Ann N Y Acad Sci* 1996, **805**:717-722.
67. Ellis JL, Undem BJ: **Inhibition by L-NG-nitro-L-arginine of nonadrenergic-noncholinergic-mediated relaxations of human isolated central and peripheral airway.** *Am Rev Respir Dis* 1992, **146**(6):1543-1547.
68. Heaney LG, Cross LJ, Stanford CF, Ennis M: **Substance P induces histamine release from human pulmonary mast cells.** *Clin Exp Allergy* 1995, **25**(2):179-186.
69. Advenier C, Faisy C, Naline E, Planquette B, Devillier P: **[Sensory-nerves and airway inflammation: interaction with beta-2-adrenoceptor agonists].** *Ann Pharm Fr* 2007, **65**(4):220-227.
70. Hall AK, Barnes PJ, Meldrum LA, MacLagan J: **Facilitation by tachykinins of neurotransmission in guinea-pig pulmonary parasympathetic nerves.** *Br J Pharmacol* 1989, **97**(1):274-280.
71. Perretti F, Ballati L, Manzini S, Maggi CA, Evangelista S: **Antibronchospastic activity of MEN10,627, a novel tachykinin NK2 receptor antagonist, in guinea-pig airways.** *Eur J Pharmacol* 1995, **273**(1-2):129-135.
72. Lou YP, Franco-Cereceda A, Lundberg JM: **Different ion channel mechanisms between low concentrations of capsaicin and high concentrations of capsaicin and nicotine regarding peptide release from pulmonary afferents.** *Acta Physiol Scand* 1992, **146**(1):119-127.
73. Fisher JT: **The TRPV1 ion channel: implications for respiratory sensation and dyspnea.** *Respir Physiol Neurobiol* 2009, **167**(1):45-52.

74. Di Maria GU, Bellofiore S, Geppetti P: **Regulation of airway neurogenic inflammation by neutral endopeptidase.** *Eur Respir J* 1998, **12**(6):1454-1462.
75. Bowden JJ, Gibbins IL: **Vasoactive intestinal peptide and neuropeptide Y coexist in non-noradrenergic sympathetic neurons to guinea pig trachea.** *J Auton Nerv Syst* 1992, **38**(1):1-19.
76. Feldman JL, Janczewski WA: **Point:Counterpoint: The parafacial respiratory group (pFRG)/pre-Botzinger complex (preBotC) is the primary site of respiratory rhythm generation in the mammal. Counterpoint: the preBotC is the primary site of respiratory rhythm generation in the mammal.** *J Appl Physiol* 2006, **100**(6):2096-2097; discussion 2097-2098, 2103-2098.
77. Mazzone SB, Canning BJ: **Central nervous system control of the airways: pharmacological implications.** *Curr Opin Pharmacol* 2002, **2**(3):220-228.
78. Nattie E, Li A: **Central chemoreception is a complex system function that involves multiple brain stem sites.** *J Appl Physiol* 2009, **106**(4):1464-1466.
79. Canning BJ: **Role of nerves in asthmatic inflammation and potential influence of gastroesophageal reflux disease.** *Am J Med* 2001, **111** Suppl 8A:13S-17S.
80. Ichinose M, Inoue H, Miura M, Yafuso N, Nogami H, Takishima T: **Possible sensory receptor of nonadrenergic inhibitory nervous system.** *J Appl Physiol* 1987, **63**(3):923-929.
81. Paintal AS: **Block of conduction in mammalian myelinated nerve fibres by low temperatures.** *J Physiol* 1965, **180**(1):1-19.
82. Widdicombe JG: **Action potentials in parasympathetic and sympathetic efferent fibres to the trachea and lungs of dogs and cats.** *J Physiol* 1966, **186**(1):56-88.
83. Paintal AS: **A comparison of the nerve impulses of mammalian non-medullated nerve fibres with those of the smallest diameter medullated fibres.** *J Physiol* 1967, **193**(3):523-533.
84. Sekizawa S, Ishikawa T, Sant'Ambrogio FB, Sant'Ambrogio G: **Vagal esophageal receptors in anesthetized dogs: mechanical and chemical responsiveness.** *J Appl Physiol* 1999, **86**(4):1231-1235.
85. Jonzon A, Pisarri TE, Roberts AM, Coleridge JC, Coleridge HM: **Attenuation of pulmonary afferent input by vagal cooling in dogs.** *Respir Physiol* 1988, **72**(1):19-33.
86. Karczewski W, Widdicombe JG: **The effect of vagotomy, vagal cooling and efferent vagal stimulation on breathing and lung mechanics of rabbits.** *J Physiol* 1969, **201**(2):259-270.
87. Stuart DG, Ott LH, Cheshire FC: **Thermal electrodes based on "Peltier effect".** *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1962, **14**:132-135.
88. Patberg WR: **Effect of graded vagal blockade and pulmonary volume on tonic inspiratory activity in rabbits.** *Pflugers Arch* 1983, **398**(2):88-92.
89. Patberg WR, Melchior HJ, Mast JG: **Blocking of impulse conduction in peripheral nerves by local cooling as a routine in animal experimentation.** *J Neurosci Methods* 1984, **10**(4):267-275.
90. Glowicki K, Romaniuk JR: **Differentiation of respiratory reflexes by electrical stimulation and cold blockade of the vagus nerve in rabbits.** *Acta Physiol Pol* 1984, **35**(5-6):432-441.
91. Patberg WR, Nijmeijer A, Schut JK, Versprille A, Zock JP, Zijlstra WG: **Effects of local nerve cooling on conduction in vagal fibres shed light upon respiratory reflexes in the rabbit.** *Pflugers Arch* 1992, **421**(2-3):280-282.

92. Alder J-L, Dinh-Xuan A-T, Duclos M, Kubis N, Mercier J, Mion F, Prefaut C, Roman S: **Physiologie du nerf**. In: *Abrégé de Physiologie PCEMI*. vol. 2006. Paris: Masson; 2006.
93. McAllen RM, Spyer KM: **Two types of vagal preganglionic motoneurons projecting to the heart and lungs**. *J Physiol* 1978, **282**:353-364.
94. Dubois AB, Botelho SY, Comroe JH, Jr.: **A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph: values in normal subjects and in patients with respiratory disease**. *J Clin Invest* 1956, **35**(3):327-335.
95. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farre R, Hantos Z, Desager K, Marchal F: **The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments**. *Eur Respir J* 2003, **22**(6):1026-1041.
96. Peslin R, Hixon T, Mead J: **[Variations of thoraco-pulmonary resistance during the respiratory cycle studied by the oscillation method]**. *Bull Physiopathol Respir (Nancy)* 1971, **7**(1):173-188.
97. Marchal F, Demoulin B, Schweitzer C, Leblanc AL, Bertin N: **Airway response to induced muscular contraction in spontaneously breathing rabbits**. *Respir Physiol Neurobiol* 2008, **160**(2):224-231.
98. Bar-Yishay E, Matyashchuk E, Mussaffi H, Mei-Zahav M, Prais D, Hananya S, Steuer G, Blau H: **Use of the forced oscillation technique to detect bronchodilation in children: experience from the Schneider Children's Medical Center of Israel**. *Isr Med Assoc J* 2009, **11**(4):198-200.
99. Hoppin FG, Jr., Green M, Morgan MS: **Relationship of central and peripheral airway resistance to lung volume in dogs**. *J Appl Physiol* 1978, **44**(5):728-737.
100. Schweitzer C, Marchal F: **[Alteration of bronchomotor tone after deep inhalation. Mechanisms and pediatric data]**. *Arch Pediatr* 2007, **14**(2):178-186.
101. Evans DH, Murray JG: **Histological and functional studies on the fibre composition of the vagus nerve of the rabbit**. *J Anat* 1954, **88**(3):320-337.
102. Widdicombe JG: **Respiratory reflexes in man and other mammalian species**. *Clin Sci* 1961, **21**:163-170.
103. Matsumoto S, Nagayama T, Yamasaki M, Kanno T, Shimizu T: **Cholinergic and H1-receptor influences of histamine on slowly adapting pulmonary stretch receptor activity in the rabbit**. *J Auton Nerv Syst* 1992, **40**(2):107-120.
104. Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G: **Nitric oxide in health and disease of the respiratory system**. *Physiol Rev* 2004, **84**(3):731-765.
105. Tucker JF, Brave SR, Charalambous L, Hobbs AJ, Gibson A: **L-NG-nitro arginine inhibits non-adrenergic, non-cholinergic relaxations of guinea-pig isolated tracheal smooth muscle**. *Br J Pharmacol* 1990, **100**(4):663-664.
106. Maarsingh H, Tio MA, Zaagsma J, Meurs H: **Arginase attenuates inhibitory nonadrenergic noncholinergic nerve-induced nitric oxide generation and airway smooth muscle relaxation**. *Respir Res* 2005, **6**:23.
107. Dewachter P, Vassiliou M, Saunier CG, Hartemann D, Peslin R, Laxenaire MC: **Effect of the inhibitor of NO synthase, NG-nitro-L-arginine methyl ester, on histamine-induced bronchospasm in the rabbit**. *Acta Physiol Scand* 1997, **161**(1):47-53.
108. Vaughan DJ, Brogan TV, Kerr ME, Deem S, Luchtel DL, Swenson ER: **Contributions of nitric oxide synthase isozymes to exhaled nitric oxide and hypoxic pulmonary vasoconstriction in rabbit lungs**. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003, **284**(5):L834-843.

109. Dumitriu IL, Petrescu BC, Gurzu MB, Gurzu B, Slatineanu SM: **[New insight into nitric oxide involvement in regulation of airways smooth muscle tone]**. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2007, **111**(2):454-458.
110. Bavis RW, Mitchell GS: **Long-term effects of the perinatal environment on respiratory control**. *J Appl Physiol* 2008, **104**(4):1220-1229.
111. Jankov RP, Luo X, Belcastro R, Copland I, Frndova H, Lye SJ, Hoidal JR, Post M, Tanswell AK: **Gadolinium chloride inhibits pulmonary macrophage influx and prevents O(2)-induced pulmonary hypertension in the neonatal rat**. *Pediatr Res* 2001, **50**(2):172-183.
112. Baba L, McGrath JM: **Oxygen free radicals: effects in the newborn period**. *Adv Neonatal Care* 2008, **8**(5):256-264.
113. Roiha HL, Kuehni CE, Zanolari M, Zwahlen M, Baldwin DN, Casaulta C, Nelle M, Frey U: **Alterations of exhaled nitric oxide in pre-term infants with chronic lung disease**. *Eur Respir J* 2007, **29**(2):251-258.
114. Fame TM, Colasurdo GN, Loader JE, Graves JP, Larsen GL: **Decrease in the airways' nonadrenergic noncholinergic inhibitory system in allergen sensitized rabbits**. *Pediatr Pulmonol* 1994, **17**(5):296-303.
115. Larsen GL, Fratelli C, Loader J, Kang JK, Dakhama A: **Neuropeptide release from airways of young and fully-grown rabbits**. *Pediatr Pulmonol* 2006, **41**(12):1242-1249.
116. Dey RD, Mayer B, Said SI: **Colocalization of vasoactive intestinal peptide and nitric oxide synthase in neurons of the ferret trachea**. *Neuroscience* 1993, **54**(4):839-843.
117. Berisha HI, Bratut M, Bangale Y, Colasurdo G, Paul S, Said SI: **New evidence for transmitter role of VIP in the airways: impaired relaxation by a catalytic antibody**. *Pulm Pharmacol Ther* 2002, **15**(2):121-127.
118. Matsumoto S, Shimizu T, Kanno T, Yamasaki M, Nagayama T: **Effects of histamine on slowly adapting pulmonary stretch receptor activities in vagotomized rabbits**. *Jpn J Physiol* 1990, **40**(5):737-752.
119. Mitchell GS, Douse MA, Foley KT: **Receptor interactions in modulating ventilatory activity**. *Am J Physiol* 1990, **259**(5 Pt 2):R911-920.
120. Canning BJ: **Anatomy and neurophysiology of the cough reflex: ACCP evidence-based clinical practice guidelines**. *Chest* 2006, **129**(1 Suppl):33S-47S.
121. Pellegrino R, Sterk PJ, Sont JK, Brusasco V: **Assessing the effect of deep inhalation on airway calibre: a novel approach to lung function in bronchial asthma and COPD**. *Eur Respir J* 1998, **12**(5):1219-1227.
122. Scichilone N, Permutt S, Togias A: **The lack of the bronchoprotective and not the bronchodilatory ability of deep inspiration is associated with airway hyperresponsiveness**. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, **163**(2):413-419.
123. Scichilone N, Kapsali T, Permutt S, Togias A: **Deep inspiration-induced bronchoprotection is stronger than bronchodilation**. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, **162**(3 Pt 1):910-916.
124. Ansell TK, Noble PB, Mitchell HW, West AR, Fernandes LB, McFawn PK: **Effects of simulated tidal and deep breathing on immature airway contraction to acetylcholine and nerve stimulation**. *Respirology* 2009.

RESUME DE LA THESE

Le contrôle du tonus bronchomoteur contribue à l'homéostasie en participant à l'existence d'un rapport ventilation perfusion optimal. Il met en jeu des phénomènes à la fois locaux mais aussi nerveux liés au système nerveux autonome. Parmi celui-ci, le système non adrénergique non cholinergique inhibiteur (NANCI) constitue le seul effecteur bronchodilatateur nerveux. Ses anomalies pourraient être impliquées dans des processus pathologiques tels que l'asthme ou la dysplasie broncho-pulmonaire.

Le travail a consisté à étudier, à partir d'un modèle de refroidissement des nerfs vagues chez le lapin adulte New-Zealand, l'implication des afférences et des efférences vagales pulmonaires avant et après blocage du système NANCI. Ce blocage est obtenu par injection, in vivo de L-Name, administré afin de bloquer la sécrétion de monoxyde d'azote, l'un des neuromédiateurs principaux du système NANCI. La mécanique thoraco-pulmonaire des animaux, placés sous ventilation mécanique est déterminée en continue par la technique des oscillations forcées.

Cette étude a permis de mettre en évidence l'activation, probablement d'origine réflexe du système NANCI, lors d'une augmentation du tonus bronchomoteur par l'histamine. L'origine de cette activation est discutée en fonction de l'activité des afférences et des efférences vagales. Les résultats sont en faveur de l'existence d'un équilibre dynamique du contrôle bronchomoteur entre le système cholinergique d'une part et le système nerveux NANCI d'autre part. Aucun argument pour l'existence d'un arc réflexe impliquant uniquement les fibres C dans sa partie afférente et sa partie efférente n'existe cependant dans cette espèce.

TITRE EN ANGLAIS

Non-adrenergic non-cholinergic nerve mediating inhibitory control of airways smooth muscle. Physiological basis and experimental study in a rabbit model.

MOTS-CLES

Système nerveux autonome, Non-adrénergique non-cholinergique, Inflammation neurogénique, Expérimentation animale, Lapins, Oscillations forcées, Tonus bronchomoteur.

THESE DE MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2009

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54 505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex