

Zeitschrift: Bulletin de la Société Fribourgeoise des Sciences Naturelles = Bulletin der Naturforschenden Gesellschaft Freiburg

Herausgeber: Société Fribourgeoise des Sciences Naturelles

Band: 56 (1966-1967)

Heft: 1

Artikel: Contrôle chimique de la ventilation et liquide céphalo-rachidien

Autor: Held, Denys R.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-308423>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 28.01.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Contrôle chimique de la ventilation et liquide céphalo-rachidien *

PAR DENYS R. HELD

Institut de Physiologie, Université de Fribourg, Suisse
Directeur: Professeur PIERRE HAAB

I. INTRODUCTION

De nombreux processus physiologiques dépendent critiquement des pressions partielles d'oxygène et de gaz carbonique dans le «milieu intérieur» de l'organisme. Dans la plupart des conditions, la respiration maintient effectivement ces pressions entre des limites étroites.

Les symboles de physiologie respiratoire utilisés dans ce travail sont conformes à l'usage le plus généralement accepté (45 b). En voici la liste:

P_{O_2}	pression partielle d'oxygène, mm Hg
P_{AO_2}	pression partielle d'oxygène dans l'air alvéolaire, mm Hg
P_{aO_2}	pression partielle d'oxygène dans le sang artériel, mm Hg
	Des symboles analogues sont utilisés pour identifier les pressions partielles de gaz carbonique (CO_2).
\dot{V}_E	ventilation expiratoire, litres BTPS/min
\dot{V}_A	ventilation alvéolaire, litres BTPS/min
\dot{V}_{O_2}	consommation d'oxygène, ml STPD/min
BTPS	(Body Temperature and Pressure, Saturated): indique que la grandeur donnée pour un volume de gaz est valable à la pression barométrique effective, à la température corporelle et à une saturation de vapeur d'eau de 100 %.
STPD	(Standard Temperature and Pressure, Dry): indique que la grandeur donnée pour un volume de gaz correspond aux conditions standard de pression (760 mm Hg) et de température (0°C) et à une saturation de vapeur d'eau de 0 %.

* Travail publié avec l'aide du Conseil de l'Université de Fribourg.

La respiration doit donc être considérée comme une fonction homéostatique autant que comme une fonction d'échange.

La dépendance de la ventilation pulmonaire envers la composition chimique du «milieu intérieur», implicite dans le concept homéostatique de la fonction respiratoire, a été abondamment étudiée dans les 50 dernières années. La théorie de la régulation chimique de la ventilation issue de ces recherches permet d'interpréter de façon satisfaisante le contrôle de la ventilation dans la plupart des situations physiologiques; une exception notable est l'hyperventilation associée à l'exercice musculaire, qui ne peut actuellement être expliquée par aucun stimulus chimique identifié.

Si l'analyse descriptive de la régulation chimique de la ventilation est assez avancée, les mécanismes physiologiques sur lesquels elle repose n'ont pas été complètement définis. Les questions imparfaitement résolues concernent notamment le nombre et l'identité exacte des stimulus chimiques, le mode d'interaction de ces stimulus et la localisation de certaines zones chémosensibles.

Le but de ce travail est de présenter dans leur contexte général des recherches récentes (43) qui ont contribué à définir le rôle du liquide céphalo-rachidien dans la régulation chimique de la ventilation au repos.

II. LE CONTROLE CHIMIQUE DE LA VENTILATION

On peut admettre que l'expérience quotidienne a fait naître très tôt chez l'homme la conscience d'une subordination de l'activité respiratoire aux besoins de l'organisme. A la fin du XVIII^e siècle, la découverte des échanges pulmonaires d'oxygène et de gaz carbonique par Lavoisier devait ouvrir la voie à une étude rationnelle de la dépendance entre la respiration et les autres fonctions vitales.

En 1868, Pflüger (47) démontra que l'hypoxie et l'hypercapnie provoquent une hyperpnée et spécula que l'oxygène et le gaz carbonique étaient impliqués dans le contrôle physiologique de la ventilation. Trente-sept ans plus tard, les observations classiques de HALDANE et PRIESTLEY (21) confirmèrent l'hypothèse de Pflüger et définirent l'importance respective de ces deux facteurs. Une technique très simple de collection de l'air alvéolaire permit à HALDANE et

PRIESTLEY de démontrer qu'il existe entre la pression partielle de gaz carbonique dans l'air alvéolaire ($P_{A\text{CO}_2}$) et la ventilation une dépendance extrêmement critique qui tend à stabiliser la $P_{A\text{CO}_2}$ autour de 40 mm Hg, mais qu'en revanche la ventilation n'est affectée par la $P_{A\text{O}_2}$ que lorsque cette dernière tombe au-dessous de 60 mm Hg environ. Ces observations définissaient d'emblée, et avec une lucidité remarquable, les propriétés générales de la régulation chimique de la ventilation; elles fournirent un cadre solide aux recherches ultérieures visant à élucider les mécanismes par lesquels O_2 et CO_2 influencent la ventilation.

Ces mécanismes sont discutés ci-dessous séparément pour l' O_2 et pour le CO_2 . On notera qu'une telle séparation, bien que traditionnelle, est quelque peu arbitraire. Il existe des interactions entre les effets de l' O_2 et du CO_2 sur la ventilation, et ces interactions constituent en elles-mêmes un problème dans certaines situations physiologiques comme la respiration en haute altitude.

1. Contrôle de la ventilation par l'oxygène

Jusque vers 1930, l'hyperpnée hypoxique avait généralement été mise sur le compte d'une sensibilité intrinsèque du centre respiratoire à l'hypoxie. Cette conception fut renversée par la démonstration des fonctions chémoréceptrices du glomus carotidien par HEYMANS + al. (24), puis du glomus aortique par COMROE (5). La découverte des chémorécepteurs périphériques ne constitua pas seulement une étape théorique importante: elle offrit aussi aux recherches de nouvelles possibilités d'approche dirigée par stimulation ou dénervation sélectives. Les résultats de ce type de recherches peuvent être résumés comme suit:

- a) L'hypoxie n'exerce aucune stimulation sur le centre respiratoire lui-même, mais déprime son activité (2); cet effet est explicable par les propriétés générales du tissu nerveux et ne requiert pas l'hypothèse d'une chémossensibilité spécifique. Par conséquent, l'action stimulante de l'hypoxie sur la ventilation est entièrement attribuable aux chémorécepteurs périphériques.
- b) La réponse ventilatoire à l'hypoxie est déterminée par la Po_2 du sang perfusant les chémorécepteurs et non par son degré de saturation (6). Comme la consommation d' O_2 du tissu chémorécepteur

n'est pas négligeable, la Po_2 déterminante n'est théoriquement pas identique à la Po_2 du sang artériel; il a été suggéré que cette différence était responsable de l'absence de corrélation satisfaisante entre la ventilation et la Po_2 artérielle notée dans ces cas particuliers (9).

- c) La sensibilité individuelle à l'hypoxie varie entre de larges limites, mais de façon générale l'influence du stimulus hypoxique sur la ventilation ne devient manifeste que dans l'hypoxie profonde.

Ces derniers résultats suggèrent que la chémosensibilité envers l' O_2 n'intervient guère dans le contrôle de la ventilation en normoxie. A première vue, ils semblent difficiles à concilier avec la persistance dans les fibres nerveuses issues du glomus carotidien d'une activité électrique sensible à l' O_2 en présence de Po_2 normales ou élevées (14, 15). En fait, il a été démontré par COMROE et ses collaborateurs (13, 52) et par DEJOURS + al. (10) que le passage de l'inhalation d'air à l'inhalation d' O_2 pur provoque une dépression ventilatoire, mais que cette dépression est corrigée après quelques cycles respiratoires. Il est apparent que même dans le domaine des Po_2 artérielles normales, le contrôle de la ventilation par l' O_2 reste potentiellement actif, mais qu'il est presque totalement masqué par l'extrême sensibilité de la ventilation au CO_2 .

Le temps constitue une variable supplémentaire de grande importance pratique pour l'évaluation du rôle de l' O_2 dans la régulation ventilatoire. L'étude de l'adaptation à l'altitude montre qu'une hypoxie prolongée modifie la réponse ventilatoire à la résultante des stimulus O_2 et CO_2 (51). Le rôle des chémorécepteurs à l' O_2 dans ce phénomène reste mal défini.

2. Contrôle de la ventilation par le gaz carbonique

Si les expériences de HALDANE et PRIESTLEY (21) impliquaient clairement le CO_2 dans le contrôle de la ventilation de repos en normoxie, elles ne fournissaient aucun renseignement sur le lieu et le mode de son action.

En 1909, DOUGLAS et HALDANE (12) démontrent qu'immédiatement après l'exercice musculaire la sensibilité de la ventilation est augmentée, et que cette augmentation est liée à la présence d'acide lactique dans le sang circulant. Leur observation donna naissance

à l'idée que l'action du CO_2 n'était pas spécifique, mais dépendait de ses propriétés d'acide. Ce concept fut vigoureusement formulé par WINTERSTEIN en 1911 sous le nom de «Reaktionstheorie» (53); il dut subir plusieurs remaniements pour rendre compte d'observations qui semblaient contredire sa validité (54, 55). Rétrospectivement, on peut dire que l'un des grands mérites de la «Reaktionstheorie» est d'avoir ravivé constamment et avec insistance le problème du site d'action du CO_2 . A ce titre, les conceptions les plus récentes sur la signification du pH du liquide céphalo-rachidien pour sa ventilation (16, 38) peuvent justement être considérées comme un aboutissement de la «Reaktionstheorie».

L'excellente corrélation démontrable entre la PCO_2 alvéolaire ou artérielle et la ventilation dans l'acidose respiratoire incita d'emblée la supposition, souvent implicite, que le CO_2 agissait sur des récepteurs en contact avec le sang artériel. Ce concept était a priori arbitraire, puisque le CO_2 est une substance hautement diffusible et traverse avec facilité toutes les membranes biologiques connues. Néanmoins, sa présence latente semble avoir contribué dans une mesure non négligeable à créer arbitrairement les difficultés auxquelles devait rapidement se heurter l'interprétation des réponses ventilatoires à l'acidose et à l'alcalose métaboliques.

En effet, SCOTT démontre en 1918 que l'effet ventilatoire de l'administration de NaHCO_3^- n'était pas explicable par le changement associé de pH sanguin (49). De même, NIELSEN remarqua en 1936 que l'acidose métabolique produite par l'ingestion de NH_4Cl provoquait une hyperventilation beaucoup moins marquée qu'une acidose respiratoire équivalente en termes de pH artériel (42a). Ces observations étaient inconciliables avec l'hypothèse d'une dépendance unique de la ventilation soit envers le pH artériel soit envers la PCO_2 ; NIELSEN conclut donc que le CO_2 influençait la ventilation par combinaison de deux effets distincts, l'un spécifique, l'autre dépendant de ses propriétés non spécifiques d'acide. La théorie dualiste de NIELSEN fut reprise et précisée par GRAY (multiple factor theory) (19). Cet auteur démontra que la ventilation pouvait être quantitativement prédite par une expression empirique dont les variables étaient la concentration de H^+ et la PCO_2 du sang artériel. La ventilation dépendait linéairement de chaque variable considérée isolément; la réponse ventilatoire à une variation simultanée de H^+ et de PCO_2 était déterminée par

addition de ces deux effets. GRAY considéra également le stimulus hypoxique comme un facteur additif, mais ce point fut bientôt réfuté par NIELSEN et SMITH (42b). Une combinaison additive des effets du pH et de la Pco_2 artériels apparaît aussi dans l'analyse de LLOYD + al. (33), qui décrit formellement les interactions quantitatives des facteurs participant à la régulation ventilatoire. Plusieurs auteurs étudièrent l'importance respective des facteurs H^+ et Pco_2 pour la ventilation en altérant séparément chacun d'eux (11, 27, 31); leurs résultats indiquent que 40 % environ de la stimulation ventilatoire causée par le CO_2 peuvent être corrélés avec l'effet du CO_2 sur le pH sanguin. La description de l'action ventilatoire du CO_2 en termes de deux facteurs additifs rendait compte de façon très satisfaisante des faits observés: elle servit de base à l'étude de la régulation ventilatoire sous l'angle cybernétique (20).

Si grande que fût son utilité descriptive, le concept de facteurs multiples ne faisait que constater l'existence de corrélations entre la ventilation d'une part, le pH et la Pco_2 du sang artériel d'autre part: il ne fournissait aucun renseignement direct sur le lien causal existant entre ces grandeurs. D'autres approches étaient nécessaires pour étudier le problème du site et de la nature de la chémosensibilité.

La démonstration de réponses ventilatoires à des variations de pH et de Pco_2 dans le sang carotidien (24) souleva la possibilité d'un rôle physiologique des chémorécepteurs périphériques dans la chémosensibilité à H^+ et au CO_2 . Ce rôle a été très diversement apprécié, bien qu'il fût généralement admis que l'inactivation des chémorécepteurs ne diminue pas appréciablement la réponse au CO_2 (25). L'opinion actuelle est que la majeure partie (38) ou même la totalité (16) de la stimulation ventilatoire par le CO_2 est exercée indépendamment des chémorécepteurs périphériques. Le rôle de ces récepteurs dans l'acidose et l'alcalose métaboliques est plus controversé (16, 38).

La conception d'une sensibilité humorale du centre respiratoire lui-même est beaucoup plus ancienne que la découverte des chémorécepteurs périphériques. Elle semble largement due aux observations de FREDERICQ en 1901 (17), montrant qu'un chien dont la tête était perfusée par le sang d'un animal donneur réagissait par une hyperpnée à l'asphyxie de ce dernier. En 1921, WINTERSTEIN donna une impulsion nouvelle à l'idée d'une chémosensibilité centrale par une version modifiée de sa «Reaktionstheorie», attribuant la dépendance de la

ventilation envers le CO_2 et l' O_2 à des variations d'acidité dans le centre respiratoire (54); une hypothèse très semblable fut proposée par GESELL et HERTZMAN en 1926 (18). La théorie de WINTERSTEIN et de GESELL était provoquante parce qu'elle attribuait sans équivoque le contrôle de la ventilation au pH d'un compartiment liquidien distinct du sang artériel. GESELL et HERTZMAN démontrèrent également l'importance de cette distinction (18). Ils raisonnèrent que le liquide céphalo-rachidien (l. c.-r.) était probablement un témoin plus direct des valeurs acide-base du centre respiratoire que le sang artériel; malgré l'insuffisance des électrodes à pH d'alors, ils observèrent que l'administration intraveineuse de NaHCO_3 provoquait une dissociation entre le pH du l. c.-r. et celui du sang, explicable par l'imperméabilité apparente de la barrière hémato-encéphalique de l'ion HCO_3^- (4); ils remarquèrent que les variations de pH du l. c.-r. offraient une meilleure corrélation directionnelle avec la ventilation que les variations de pH du sang.

L'hypothèse de WINTERSTEIN et de GESELL, qui faisait de la ventilation une fonction unique du pH tissulaire ou intracellulaire du centre respiratoire, se prêtait mal à une vérification expérimentale directe: il n'existe pas de possibilité évidente de mesurer et de modifier sélectivement ce pH. Cette difficulté pratique contribua à canaliser l'attention vers la dépendance de la ventilation envers la composition du sang artériel, plus aisément contrôlable. On a vu plus haut comment l'approche artérielle devait mettre en évidence des faits apparemment incompatibles avec la «Reaktionstheorie» et favoriser du même coup l'hypothèse de facteurs multiples.

En 1954, la validité des interprétations de la régulation ventilatoire en fonction de la composition du sang artériel fut brusquement remise en question par les observations de LEUSEN (32). Cet auteur démontre que la ventilation pouvait être influencée indépendamment de la composition du sang artériel par altération des caractéristiques acide-base du l. c.-r. perfusant les ventricules cérébraux. GESELL et HERTZMAN (18) n'avaient étudié le l. c.-r. que comme un témoin commode des effets d'une membrane semi-perméable sur les propriétés acide-base d'un compartiment tissulaire, ainsi que l'indique d'ailleurs le titre de leur travail; la contribution de LEUSEN fut de montrer que la composition du l. c.-r. affectait la fonction du centre respiratoire. Les résultats de LEUSEN furent confirmés par plusieurs auteurs (37, 39).

Il faut noter que tous ces auteurs durent imposer au l. c.-r. des écarts de pH dépassant les limites physiologiques – plusieurs dixièmes de décade – pour obtenir des réponses ventilatoires manifestes: malgré son intérêt pharmacologique, le phénomène découvert par LEUSEN était d'une portée physiologique contestable. Cependant les expériences avaient été faites en narcose profonde, et il est bien connu que la narcose déprime la chémosensibilité ventilatoire. Il était donc permis d'envisager l'importante possibilité qu'en l'absence de narcose, la sensibilité de la ventilation au pH soit suffisamment élevée pour rendre compte de la régulation ventilatoire.

Les recherches décrites ci-après ont été entreprises en 1963 pour explorer cette dernière possibilité (43). L'étude a porté sur la réponse ventilatoire de chèvres entraînées, non narcotisées, à des changements de HCO_3^- dans le liquide perfusant les ventricules cérébraux.

III. RECHERCHES SUR LE ROLE DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN DANS LE CONTROLE CHIMIQUE DE LA VENTILATION

A. PRINCIPE DES EXPÉRIENCES

Ces recherches ont comporté deux séries d'expériences, rapportées séparément sous chiffres 1 et 2 du chapitre «Résultats». Dans la première série, la réponse ventilatoire de chèvres narcotisées à l'inhalation de CO_2 a été déterminée en fonction de la concentration de HCO_3^- du l. c.-r., qui a été modifiée à volonté par perfusion des grandes cavités cérébrales. L'interprétation de cette réponse ventilatoire a rendu nécessaire une deuxième série d'expériences ayant pour objet l'étude des échanges de HCO_3^- entre les cavités cérébrales et le sang.

B. TECHNIQUE

1. Animaux d'expérience

La perfusion du système ventriculaire et l'analyse simultanée de la ventilation pulmonaire, qui n'offrent pas de difficultés techniques particulières lorsque la narcose est utilisée (32, 37, 39), ont été beaucoup plus difficiles à obtenir sur des animaux éveillés.

La perfusion des cavités cérébrales a été rendue possible par implantation dans la calotte crânienne, en un temps chirurgical préliminaire, de tubes-guides de nylon permettant la ponction extemporanée d'un ventricule cérébral et de la citerne occipitale au moyen d'aiguilles métalliques (45a). Grâce à des soins minutieux, certains animaux ont toléré indéfiniment ces tubes-guides sans infection ni réaction tissulaire importante, ce qui a permis de les soumettre à des perfusions répétées au cours de plusieurs mois. Il s'est avéré que la chèvre se prêtait particulièrement bien à ce type de préparation, ses cornes offrant une excellente protection mécanique à l'extrémité saillante des canules implantées. Chaque animal a été patiemment entraîné à accepter le port d'un couvre-face, condition nécessaire à des mesures respiratoires, et à rester raisonnablement immobile sans contention exagérée pendant plusieurs heures. Une canule introduite au début de chaque expérience dans une anse carotidienne a permis d'obtenir à volonté des échantillons de sang artériel à l'insu de l'animal.

2. Mesures

Le débit expiratoire a été déterminé au moyen d'un gazomètre connecté à un enregistreur Grass. Des échantillons de gaz inspiré et expiré ont été prélevés sur solution saturée de CaCl_2 et analysés à l'appareil de HALDANE pour le CO_2 et à l'appareil de PAULING pour l' O_2 . $\dot{V}A$ a été obtenu par la différence entre $\dot{V}E$ et $\dot{V}D$, $\dot{V}D$ étant défini comme le produit de f et de l'espace mort physiologique pour CO_2 mesuré au début de l'expérience pendant l'inhalation d'air.

Le pH, la Pco_2 et la concentration de HCO_3^- du sang artériel ont été déterminés sur des échantillons anaérobiques par la méthode d'Astrup. Lorsque la température corporelle de la chèvre différait de celle de la microélectrode, une correction de -0.014 unité pH/gré a été appliquée aux pH mesurés. La Pco_2 et la concentration de HCO_3^- du perfusat collecté anaérobiquement à la citerne occipitale ont été calculées à partir du CO_2 total (déterminé au microgasomètre de NATELSON) et du pH, en appliquant une correction de température de -0.004 unité pH/gré et en utilisant les valeurs de pK' et de α publiées par SEVERINGHAUS + al. (50) pour le l. c.-r. à différentes températures.

3. Solutions de perfusion; technique de perfusion

Dans la plupart des expériences, trois solutions de perfusion ont été utilisées contenant respectivement 22 m Eq/l (concentration normale), 13 - 18 m Eq/l et 27 - 32 m Eq/l de HCO_3^- . Ces solutions, préparées aseptiquement, contenait en outre 155 m Eq/l Na^+ , 2.8 m Eq/l K^+ , 2.6 p m Eq/l Ca^{++} , 1.6 m Eq/l Mg^{++} , 0.5 m Eq de phosphates, Cl^- constituant le solde des anions. Exception faite pour HCO_3^- et Cl^- dans les deux solutions extrêmes, les concentrations utilisées correspondaient à celles trouvées dans le l. c.-r. de la chèvre (45a). On verra que la Pco_2 du liquide infusé n'avait aucune signification physiologique puisque le liquide s'équilibrail rapidement à la Pco_2 du tissu cérébral pendant son transit; cependant il a été nécessaire de saturer les solutions avec

un mélange de gaz contenant 5 % de CO_2 pour prévenir la précipitation des ions alcalinoterreux.

Après le passage d'une solution de perfusion à la suivante, les mesures ont été précédées d'une période d'attente de 30 minutes au moins. Cette durée était plus que suffisante pour permettre aux concentrations dans le système perfusé d'atteindre leurs nouvelles valeurs d'équilibre: le volume du système ventriculaire cérébral d'une chèvre est d'environ 10 cm^3 (45a), et à un débit de l'ordre de 2 ml/min comme celui utilisé dans les présentes expériences, la composition du liquide sortant est stabilisée après 20 minutes de perfusion (22). Pour chaque solution, la réponse à l'inhalation des 3 mélanges suivants a été mesurée: air, $3 \pm 0.5\%$ de CO_2 et $5 \pm 0.1\%$ de CO_2 . Les prélèvements et mesures ont été faits après 10 minutes d'inhalation de chaque mélange et étalés dans le temps de façon à représenter les conditions moyennes pendant une période de 5 minutes. Chaque période de perfusion, comprenant la détermination de 3 points de la courbe de réponse au CO_2 , a donc demandé 1 h. 30 environ; en conséquence, la durée normale d'une expérience complète a été d'environ 5 heures.

Pour détecter l'éventualité d'une perfusion grossièrement inégale des espaces cérébraux, susceptible de laisser subsister des gradients locaux de concentration de HCO_3^- , le l.c.-r. de 3 chèvres a été remplacé par des solutions artificielles au moyen d'une technique comportant un brassage mécanique: 5 ml de l.c.-r. ont été siphonnés de la citerne occipitale et une quantité égale de l.c.-r. artificiel a été infusée par la même voie; la manœuvre a été répétée jusqu'à ce que les cavités cérébrales aient été lavées par 50–100 ml de solution. Après quelques minutes, la réponse de l'animal au CO_2 a été déterminée comme ci-dessus et corrélée avec la composition du l.c.-r. obtenu simultanément de la citerne occipitale; les résultats ont été comparés à ceux obtenus dans l'ensemble des expériences de perfusion.

C. RÉSULTATS

1. Dépendance de la ventilation envers les caractéristiques acide-base du l.c.-r.

a) Caractéristiques respiratoires normales de la chèvre

La table 1 présente à titre de référence les principales caractéristiques respiratoires de la chèvre non narcotisée dans les conditions basales. Ces chiffres reposent sur des valeurs obtenues de 10 animaux, la plupart pesant entre 35 et 45 kg; les volumes et débits de chaque animal ont été normalisés à un poids corporel de 40 kg par proportionnalité avant d'être inclus dans le calcul des moyennes. Les valeurs indiquées sont influencées dans une certaine mesure par l'existence d'un espace mort artificiel constitué par le couvre-face et les valves (environ 100 ml en tout); l'influence de cet espace mort additionnel sur \dot{V}_A apparaît

indirectement dans la table 1B sous la forme d'une minime élévation de la Pa_{CO_2} . On remarque que les caractéristiques respiratoires d'une chèvre de 40 kg correspondent assez exactement à celles d'un homme de 75 kg.

*Table 1: Caractéristiques respiratoires de la chèvre
(moyennes \pm D. S.)*

A. *Grandeurs respiratoires* (vol./40 kg de poids corporel; 10 animaux)

Débit expiratoire	9.4	\pm	1.8	1/min (BTPS)
Volume courant	536	\pm	148	ml (BTPS)
Fréquence	18	\pm	3	c/min
Ventilation alvéolaire	5.3	\pm	1.7	1/min (BTPS)
Espace mort (masque et valves inclus)			240	ml (BTPS)
Consommation d'oxygène	237	\pm	60	ml/min (STPD)
Quotient respiratoire	0.98	\pm	0.32	
Température rectale	39.0	\pm	0.2	°C

B. *Composition du sang et du l. c.-r.*

	P _{CO₂} mm Hg	(HCO ₃ ⁻) mM/kg H ₂ O	pH à 39 °C	Nombre d'animaux
<i>Sans masque</i>				
Sang artériel	36.7 \pm 2.3	26.4 \pm 2.1	7.453	8
L. c.-r. cisternal	43.1 \pm 1.6	22.4 \pm 0.9	7.348	4
<i>Avec masque</i>				
Sang artériel	38.0 \pm 3.2	26.5 \pm 2.0	7.438	10
L. c.-r. cisternal	46.2 \pm 2.3	22.0 \pm 2.5	7.315	6

b) *Courbe de réponse au CO₂; effet de la perfusion avec du l. c.-r. de composition normale*

La figure 1 montre la réponse ventilatoire typique d'une chèvre non perfusée à l'inhalation de CO₂: V_A varie linéairement avec Pa_{CO₂} entre 39 et 56 mm Hg et sa sensibilité est d'environ 0,9 l/min mm Hg.

La figure 1 illustre en outre l'effet dépresseur dramatique de la narcose sur la ventilation du même animal.

La figure 2 montre que la réponse ventilatoire à l'inhalation de CO₂ n'est pas appréciablement modifiée par la perfusion du système ventriculaire avec du l. c.-r. artificiel de concentration en HCO₃⁻ normale.

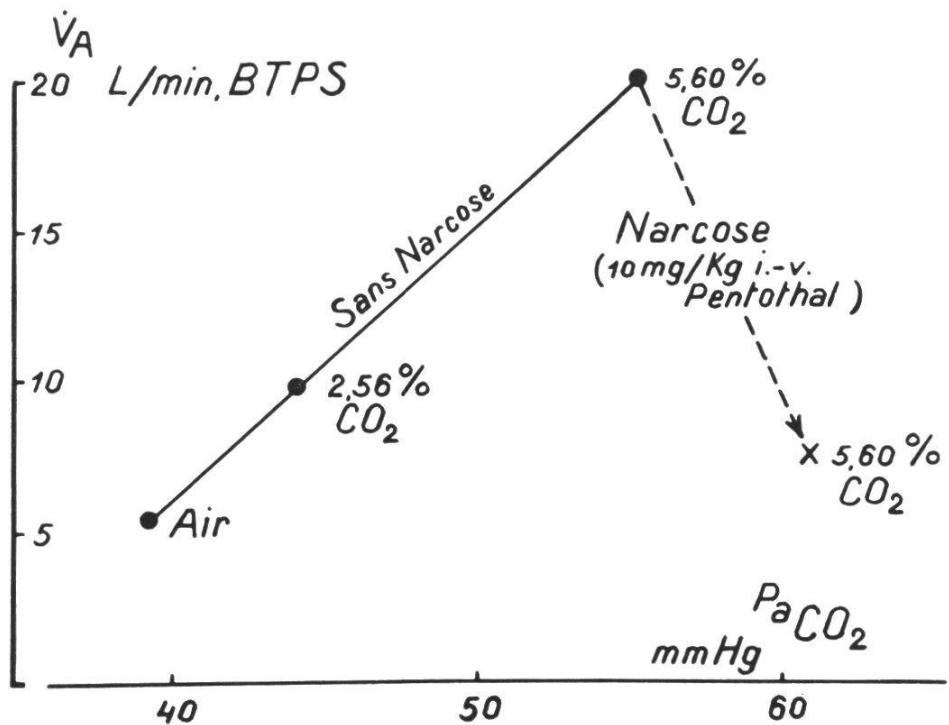


Fig. 1. Réponse ventilatoire à l'inhalation de CO_2 et effet dépressif de la narcose sur cette réponse. Pendant que l'animal respirait 5.6 % de CO_2 , il a reçu une dose de pentothal suffisante pour établir une narcose superficielle (réflexe corneen présent), qui a ensuite été maintenue par de petites doses supplémentaires. Mesures faites entre la 11^e et la 15^e minutes de narcose.

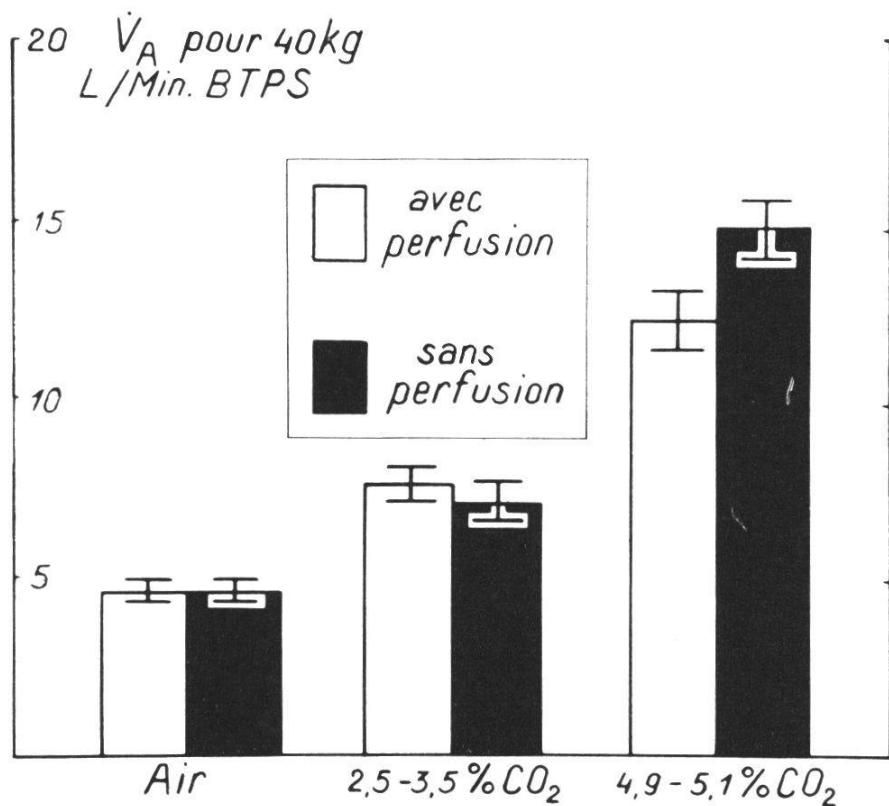


Fig. 2. Comparaison de la réponse ventilatoire au CO_2 en l'absence de perfusion et avec perfusion (moyennes et erreurs standard de 5 chèvres).

MITCHELL + al. ont noté, il est vrai, que la perfusion du 4^e ventricule de chats anesthésiés pouvait en soi déprimer la sensibilité de la ventilation au CO₂ (39); cette discrépance est peut-être explicable par les débits de perfusion relativement énormes utilisés lors de leurs expériences (12–25 ml/min.).

c) Signification de la Pco₂ du liquide de perfusion effluent

La figure 3 illustre la courbe moyenne de réponse au CO₂ de 6 chèvres, exprimée de façon conventionnelle en fonction de la Pa_{CO₂} (courbe de gauche), et en fonction de la Pco₂ du liquide de perfusion effluent (courbe de droite). Il en ressort clairement que la ventilation est aussi étroitement corrélée avec la Pco₂ de l'effluent qu'avec la Pa_{CO₂}. Cette observation suggère que le perfusat s'est équilibré à la Pco₂ du tissu cérébral pendant son transit à travers le système ventriculaire. L'hypothèse d'une équilibration à la pression tissulaire est confirmée par les considérations suivantes:

1. Dans deux expériences (table 2), la Pco₂ de l'effluent est restée pratiquement inchangée lorsque la Pco₂ du liquide infusé a été variée de plus de 50 mm Hg.

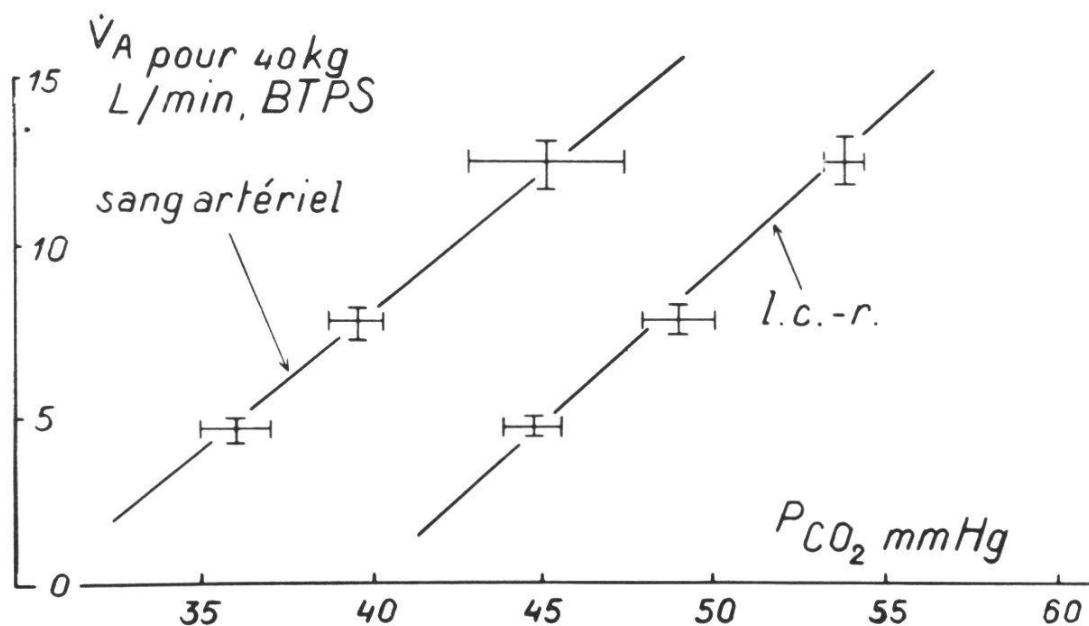


Fig. 3. Réponse ventilatoire au CO₂ pendant la perfusion du système ventriculaire avec du l.c.-r. contenant 22 ± 2 mM/l de HCO₃⁻ (concentration normale). La réponse est exprimée en fonction de la Pco₂ artérielle (courbe de gauche) et de la Pco₂ de l'effluent cisternal (courbe de droite). Moyennes et erreurs standard de 6 chèvres.

2. La P_{CO_2} jugulaire est représentative de la P_{CO_2} du tissu cérébral. Dans l'hypothèse d'une identité de la P_{CO_2} tissulaire cérébrale et de la P_{CO_2} de l'effluent, le décalage horizontal entre les deux courbes de la figure 3 en termes de P_{CO_2} doit donc exprimer la différence artéio-veineuse de P_{CO_2} de la circulation cérébrale.

Table 2: Equilibration du perfusat à la P_{CO_2} du tissu cérébral
(perfusion à 1.6 ml/min)

Chèvre	P_{CO_2} du perfusat mm Hg	
	à l'entrée	à la sortie
G - 5	36	42
	88	43
F - 5	50	45
	112	45

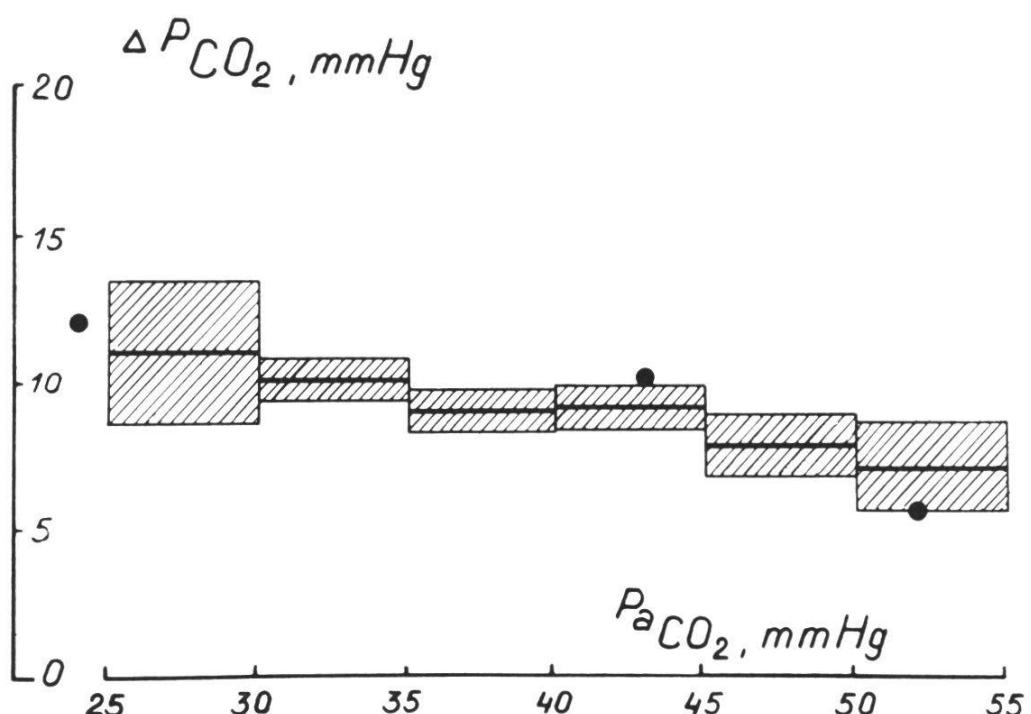


Fig. 4. Différence entre la P_{CO_2} de l'effluent cisternal et la P_{CO_2} artérielle en fonction de la P_{aCO_2} . Résultats de 87 paires d'échantillons de sang artériel et d'effluent cisternal provenant de 6 chèvres pendant l'inhalation de différentes concentrations de CO_2 et l'infusion ventriculaire de différentes concentrations de HCO_3^- . Zone hachurée: erreur standard. Cercles: Valeurs moyennes des différences artéio-jugulaires de P_{CO_2} trouvées chez l'homme par KETY + SCHMIDT (28, 29).

La figure 4 met effectivement en évidence une excellente concordance entre les différences de Pco_2 mesurées entre 87 paires d'échantillons de sang artériel et d'effluent cisternal lors des présentes expériences et les différences artério-jugulaires moyennes de Pco_2 trouvées chez l'homme par KETY + SCHMIDT (28, 29). La diminution de la différence cisterno-artérielle de Pco_2 à Pa_{CO_2} croissante reflète probablement une augmentation du débit sanguin cérébral par vasodilatation.

d) *Effets respiratoires de la perfusion à concentration de HCO_3^- modifiée*

La réponse ventilatoire de la chèvre F-5 à l'inhalation de CO_2 lors de perfusion avec du l. c.-r. artificiel contenant 29, 22 et 16 mM/l de HCO_3^- est illustrée par la figure 5. Il est apparent que pour une Pco_2 donnée, la ventilation varie de façon importante avec la concentration de HCO_3^- du l. c.-r.: par exemple, à une Pco_2 de 46 mm Hg

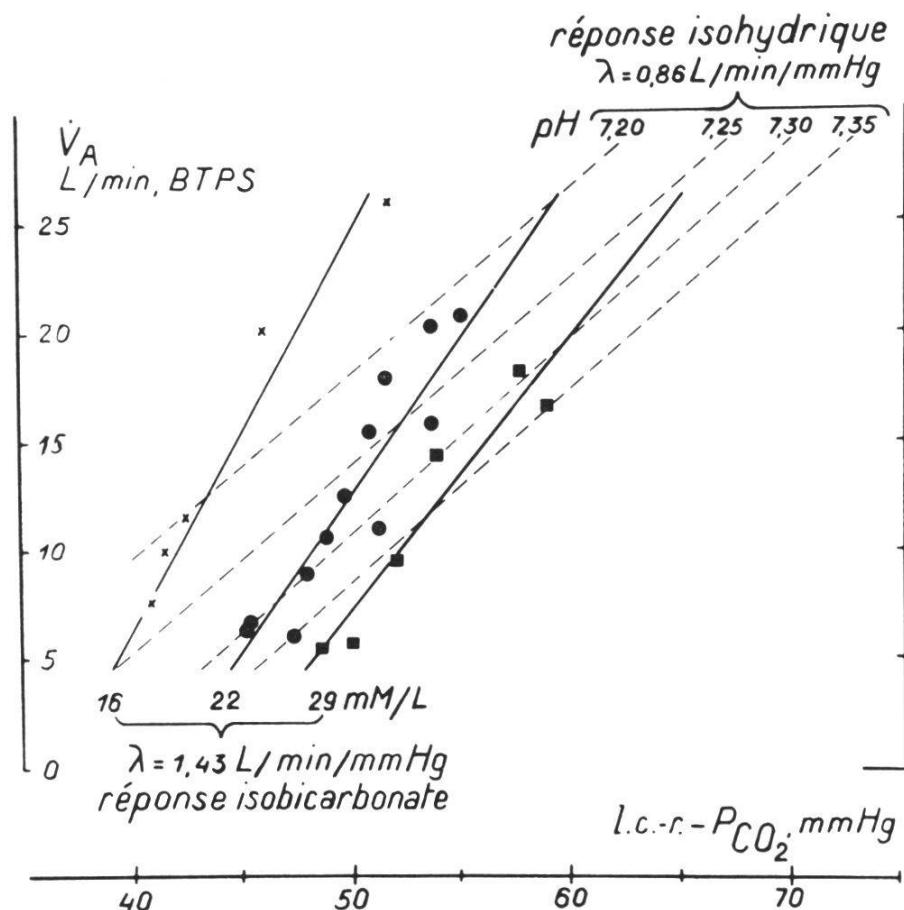


Fig. 5. Réponse ventilatoire de la chèvre F - 5 au CO_2 pendant la perfusion du système ventriculaire avec 3 différentes concentrations de HCO_3^- . Explications dans le texte sous chiffre C 1.

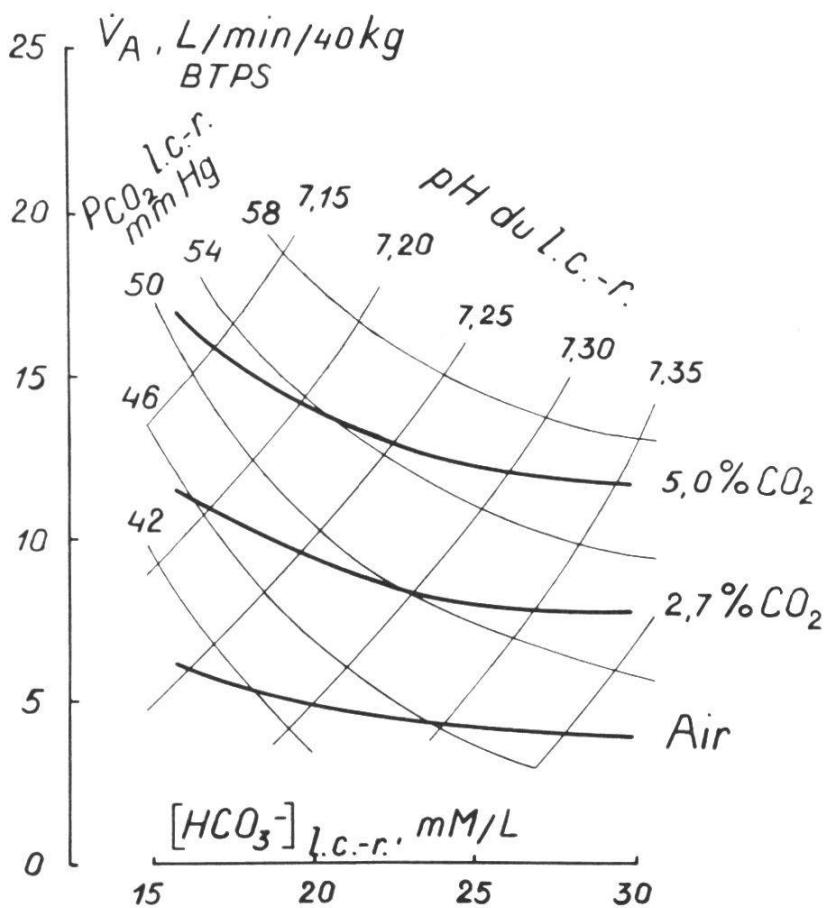


Fig. 6. Ventilation alvéolaire en fonction de la concentration de HCO_3^- du l. c.-r. Courbes en traits fins basées sur les chiffres de la table 3. Courbes en traits gras: réponse spontanée à l'inhalation de 0, 2.7 et 5 % de CO_2 .

(valeur normale pour le l. c.-r.), \dot{V}_A passe de 7.0 à 17.5 l/min lorsque la concentration de HCO_3^- du l. c.-r. est réduite de 22 à 16 mM/l; réciproquement, l'élévation de HCO_3^- produit une dépression de \dot{V}_A .

Puisque la concentration de HCO_3^- et la PCO_2 du perfusat définissent son pH, il est possible de superposer aux 3 courbes de réponse de la figure 5 des lignes de pH constant, qui définissent la réponse ventilatoire «isohydrique». Ces lignes ne sont pas horizontales: il est donc clair que \dot{V}_A n'est pas une fonction unique du pH du l. c.-r., puisqu'à pH constant la ventilation varie avec PCO_2 . La réponse isohydrique au CO_2 représente 60 % de la réponse à HCO_3^- constant. D'autre part, les lignes de pH de la figure 5 font ressortir le fait qu'à HCO_3^- constant, la réponse ventilatoire complète est associée à une variation de pH de 0.1 unité seulement.

La figure 6 décrit fondamentalement les mêmes interdépendances que la figure 5, mais la variable indépendante choisie est cette fois la

concentration de HCO_3^- du l. c. -r. Des données provenant de 6 animaux ont été utilisées pour l'établissement d'une grille de lignes «isohydriques» et «iso- Pco_2 » (traits fins). La figure 6 montre que pour une concentration de HCO_3^- donnée, une infinité de ventilations sont possibles: \dot{V}_{A} n'est défini que si une seconde des trois variables décrivant le status acide-base du l. c.-r. (HCO_3^- , Pco_2 et pH) est fixée. Cependant, lorsque l'animal respire spontanément, cette indétermination tombe parce que la Pco_2 est fixée par la ventilation alvéolaire elle-même en fonction de la Pco_2 de l'air inspiré. Les traits gras superposés à la grille de la figure 6 représentent précisément la réponse ventilatoire spontanée de la chèvre à une altération de la concentration de HCO_3^- du l. c.-r. pour trois différentes concentrations inspiratoires de CO_2 (0, 2.7 et 5.0%). Visiblement, cette réponse spontanée est beaucoup plus faible que la réponse à Pco_2 constante, parce que tout changement de ventilation est limité par l'altération de Pco_2 qu'il provoque. Cependant une diminution de HCO_3^- de 22 à 17 mM/l dans le l. c.-r., analogue à celle que SEVERINGHAUS + al. (50) ont observée chez l'homme pendant l'adaptation à l'altitude, est suffisante pour augmenter la ventilation alvéolaire d'une chèvre de 40 kg de 4.6 à 5.7 l/min.

e) *Comparaison entre lavage répété et perfusion du système ventriculaire*

Le l. c.-r. intracrânien de 3 chèvres a été remplacé par lavage répété avec des solutions artificielles contenant 17 ± 1 , 21 ± 1 et 31 ± 5 mM/l de HCO_3^- (voir technique) et leur réponse ventilatoire au CO_2 a été déterminée. La table 3 compare cette réponse à celle de 6 chèvres

Table 3: Comparaison entre les effets ventilatoires d'une perfusion et d'un lavage répété du système ventriculaire avec des solutions de (HCO_3^-) altérée.

Effluent cisternal (HCO_3^-) mM/l	Pa_{CO_2} mm Hg	$\dot{V}_{\text{A}}/40 \text{ kg, l/min BTPS}$	
		Lavage (3 chèvres)	Perfusion (courbe moyenne de 6 chèvres)
21 ± 1	37.7 ± 1.8	5.4 ± 0.3	6.0
	43.6 ± 1.7	12.1 ± 0.7	11.3
17 ± 1	33.0 ± 2.1	6.0 ± 0.4	8.5
	37.4 ± 1.4	15.2 ± 0.9	13.0
31 ± 5	38.2 ± 3.8	5.4 ± 0.4	4.8
	47.6 ± 4.2	11.3 ± 0.7	12.5

dont le système ventriculaire était perfusé par des solutions équivalentes. Aucune différence systématique n'est évidente entre les deux séries de résultats: les changements de ventilation à pH constant observés pendant les expériences de perfusion (section d, ci-dessus, et figures 5 et 6) ne peuvent donc être expliqués par une perfusion insuffisante d'un compartiment des espaces cérébraux (ventricules ou espaces sous-arachnoïdiens) contenant des récepteurs sensibles au pH seul.

2. Echange de HCO_3^- entre liquide de perfusion et sang

On a démontré dans le paragraphe précédent que la concentration de HCO_3^- mesurée dans l'effluent représentait bien la concentration effective dans les cavités intracrâniennes en rapport topographique avec la zone chémosensitive. Il reste cependant concevable que le site chémosensitif soit situé à quelque distance de ces cavités, en un point intermédiaire d'un profil de concentration de HCO_3^- maintenu par la diffusion interstitielle de HCO_3^- entre le liquide de perfusion et le sang. Les paragraphes qui suivent décrivent des résultats concernant l'échange de HCO_3^- entre le système ventriculaire et le sang.

Une substance donnée peut pénétrer dans le système ventriculaire comme élément constituant du l.c.-r. formé au niveau des plexus choroïdes, ou par échange (actif ou diffusionnel) avec le sang à travers l'épendyme et le tissu cérébral sous-jacent. De même, cette substance peut quitter le système ventriculaire avec le liquide réabsorbé par les villosités arachnoïdiennes ou par passage transépendymaire. Dans les conditions expérimentales d'une perfusion, l'entrée et la sortie du perfusat représentent deux voies supplémentaires. La composante transépendymaire de l'échange de HCO_3^- a été mesurée et mise en rapport avec les concentrations dans le sang et le l.c.-r. de la façon suivante

Symboles utilisés

\dot{V}	débit, ml/min
c	concentration, mM/kg H_2O
i, e, v, p, f, a	symboles désignant respectivement la solution infusée, l'effluent cisternal, le liquide ventriculaire, le plasma capillaire cérébral, le l.c.-r. formé par les plexus choroïdes, et le liquide absorbé par les villosités arachnoïdiennes

c_v	concentration moyenne dans le liquide ventriculaire = $c_e + 0.37 (c_i - c_e)$, mM/kg H ₂ O (voir Réf. 44).
C_{In}	clearance de l'inuline par le système ventriculaire = $(\dot{V}_i c_i - \dot{V}_e c_e) / c_e$, ml/min, numériquement égale au débit de réabsorption des villosités arachnoïdiennes (voir Réf. 22)
\dot{n}	flux net transépendymaire de HCO ₃ ⁻ ou de Cl ⁻ , μ M/min
k_{ex}, k_{in}	coefficients apparents de flux transépendymaire, du système ventriculaire au plasma et du plasma au système ventriculaire.

a) Equation de flux transépendymaire

Par définition, le flux net transépendymaire d'une substance est

$$\dot{n} = k_{ex} \bar{c}_v - k_{in} c_p \quad (1)$$

La quantité totale de cette substance pénétrant dans le système ventriculaire est la somme des quantités entrant avec la solution infusée, avec le l. c.-r. formé, et par passage transépendymaire, soit

$$\dot{V}_i c_i + \dot{V}_f c_f + k_{in} c_p \quad (2)$$

La quantité totale de substance quittant le système ventriculaire dépend de 3 facteurs: effluent, absorption par les villosités arachnoïdiennes et échange transépendymaire, soit:

$$\dot{V}_e c_e + \dot{V}_a c_e + k_{ex} c_v \quad (3)$$

En condition stationnaire, les quantités (2) et (3) sont égales puisque par définition la quantité de substance présente dans le système ne change pas avec le temps. L'équation (1) peut donc s'écrire par substitution:

$$\dot{n} = \dot{V}_i c_i - \dot{V}_e c_e + \dot{V}_f c_f - \dot{V}_a c_e \quad (4)$$

Il a été démontré ailleurs que $\dot{V}_f = \dot{V}_e + \dot{V}_a - \dot{V}_i$, et que $\dot{V}_a = C_{In}$ (22); l'équation (4) donne par substitution de ces égalités:

$$\dot{n} = \dot{V}_i (c_i - c_f) - (\dot{V}_e + C_{In}) (c_e - c_f) \quad (5)$$

Toutes les quantités définissant \dot{n} dans l'équation (5) sont mesurables sauf c_f , la concentration dans le liquide formé par les plexus choroïdes; cependant on peut démontrer que la valeur choisie pour c_f n'influence pas critiquement \dot{n} . Les mesures de AMES + al. (1) sur la concentration de Cl⁻ dans le liquide perlant à la surface des plexus choroïdes suggèrent indirectement que HCO₃⁻ apparaît dans ce liquide à une concentration très voisine de celle du plasma. On a admis ci-après que la concentration molale de HCO₃⁻ dans le l. c.-r. formé par les plexus était égale à sa concentration molale dans le plasma capillaire cérébral, et que cette dernière était de 2 mM/kg H₂O supérieure à celle du plasma artériel.

b) Détermination de l'échange transépendymaire de HCO_3^-

Une comparaison des concentrations de HCO_3^- d'entrée et de sortie lors de la perfusion du système ventriculaire montre que le perfusat perd du HCO_3^- pendant son transit lorsque sa concentration initiale est élevée et gagne du HCO_3^- lorsque cette concentration est basse. Dans 3 expériences, de l'inuline a été ajoutée aux solutions utilisées pour permettre le calcul selon l'équation (5) des flux nets transépendymaires de HCO_3^- responsables de ce phénomène; la figure 7 en présente graphiquement les résultats. Il existe une relation linéaire entre la différence de concentration et le flux de HCO_3^- , avec une pente (coefficients apparents de flux) de 0.19 ml/min. Ce coefficient est de grandeur comparable à celui trouvé pour d'autres petites molécules

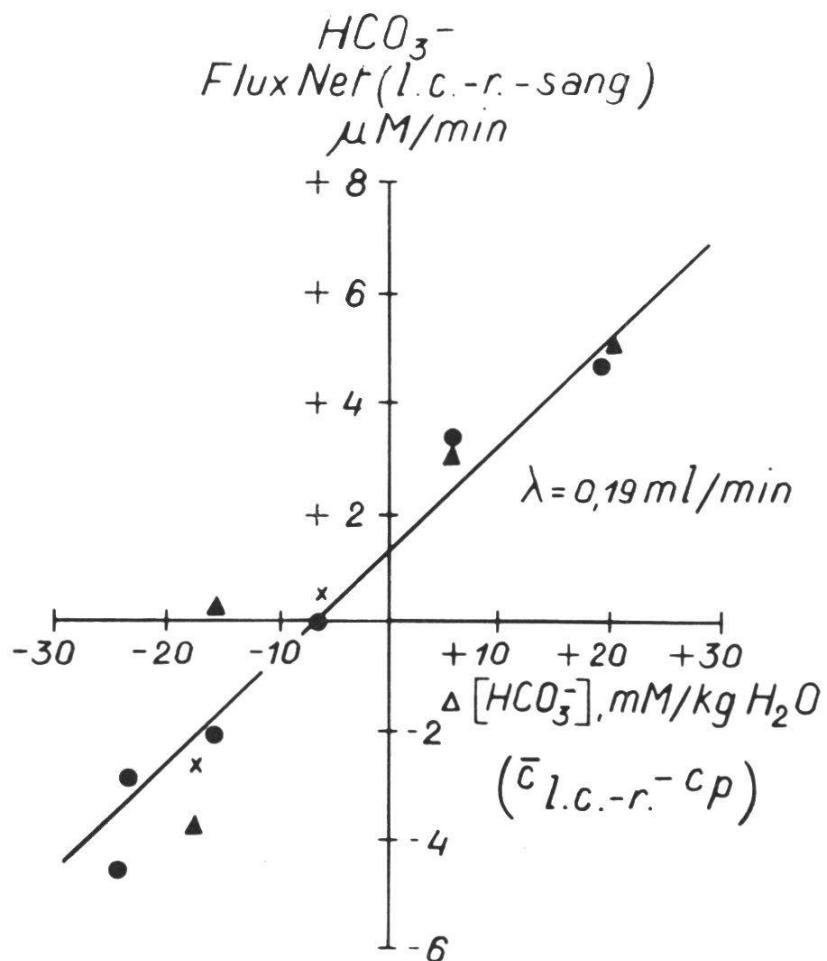


Fig. 7. Flux net de HCO_3^- entre le l.c.-r. et le sang en fonction de la différence de concentration de HCO_3^- entre ces deux milieux. Différence de concentration de HCO_3^- modifiée par altération du l.c.-r., la composition du sang restant constante. Résultats provenant de 3 expériences.

non liposolubles (22). Le fait suggère que l'échange de HCO_3^- a une composante diffusionnelle analogue à celle d'autres petites molécules, associée à un gradient de concentration dans les espaces interstitiels qui séparent les cavités cérébrales des capillaires voisins.

D'autre part, la condition de flux zéro survient à une différence de concentration de 6 mM/kg H_2O (l. c.-r. < plasma), correspondant à la différence de concentration normale entre l. c.-r. et plasma capillaire. L'interprétation de ce gradient à flux zéro nécessite la connaissance du potentiel électrique qui lui est associé. Le potentiel électrique du l. c.-r. a été étudié en détail dans un travail séparé (23) dont la discussion n'a pas place ici. On notera seulement que le potentiel électrique du l. c.-r. est normalement + 5 mv par rapport au plasma, et qu'il ne dépend pas de la concentration de HCO_3^- dans le l. c.-r. Cette valeur permet de calculer que si le flux de HCO_3^- entre l. c.-r. et sang dépendait exclusivement du gradient de potentiel électrochimique, la condition de flux zéro devrait correspondre à une concentration de HCO_3^- de 7 mM/kg H_2O plus élevée dans le l. c.-r. que dans le plasma. Il faut donc conclure que la composante diffusionnelle du passage transépendymaire de HCO_3^- se double d'un transfert actif.

Il est nécessaire de souligner que dans les expériences qui viennent d'être décrites, la différence de concentration entre sang et l. c.-r. a été variée uniquement en agissant sur le l. c.-r. Ces résultats ne permettent donc pas de préjuger de l'effet d'un changement de concentration plasmatique sur l'échange de HCO_3^- entre plasma et l. c.-r. La différence de concentration de HCO_3^- entre plasma et l. c.-r. est augmentée dans l'alcalose métabolique et diminuée dans l'acidose métabolique (3, 7, 46), et le potentiel électrique du l. c.-r. varie avec le pH du sang (23); la combinaison de ces données permet de calculer que le gradient de potentiel électrochimique de HCO_3^- entre plasma et l. c.-r. est fonction du pH du sang.

D. DISCUSSION

On a vu sous chiffre C1 que les réactions ventilatoires observées dans les présentes expériences ne sont corrélables avec aucune des caractéristiques chimiques du l. c.-r. considérée isolément. Il est

néanmoins possible, moyennant certaines hypothèses raisonnables, d'interpréter ces mêmes résultats par l'existence d'une dépendance unique de la ventilation envers le pH du liquide interstitiel à quelque distance des cavités cérébrales. Le pH interstitiel est fixé par la PCO_2 et la concentration de HCO_3^- locales. Comme on l'a montré plus haut, la PCO_2 déterminante ne saurait être très différente de la PCO_2 mesurée dans l'effluent cisternal: le problème de la définition du pH interstitiel se ramène donc à la détermination de la concentration locale de HCO_3^- .

1. Profil de concentration de HCO_3^- entre l. c.-r. et sang capillaire

L'échange de HCO_3^- entre l. c.-r. et sang capillaire doit emprunter trois éléments anatomiques disposés en série:

1. L'épendyme (remplacé à l'extérieur des cavités ventriculaires par la membrane piale),
2. les espaces intercellulaires du parenchyme cérébral, et
3. les parois capillaires et les gaines de cellules gliales qui leur sont associées.

Chacun de ces éléments contribue dans une proportion non spécifiée à déterminer les caractéristiques de l'échange de HCO_3^- décrite sous chiffre C2.

On peut admettre a priori que le transfert actif de HCO_3^- démontré plus haut a son siège soit au niveau de l'épendyme (ou de la membrane piale), soit au niveau des capillaires cérébraux, mais pas dans les espaces intercellulaires du parenchyme. Selon les conceptions actuelles, l'espace interstitiel du cerveau est représenté par des fentes continues de quelque 200 Å de largeur et ne contenant pas de structures définies (26). Ces fentes sont trop larges pour opposer une restriction stérique appréciable à la diffusion de petites molécules. Effectivement, NICHOLLS + KUFFLER (41) ont démontré que les ions Na^+ et K^+ pénètrent dans les espaces extracellulaires du système nerveux central de la sangsue à une vitesse compatible avec une diffusion libre.

Des molécules diffusant du l. c.-r. à travers les espaces intercellulaires rencontrent en chemin de nombreux capillaires échelonnés en profondeur: il en résulte un profil de concentration complexe, déterminé notamment par la perméabilité des capillaires aux molécules en ques-

tion. Des molécules comme THO, qui traversent avec facilité la paroi des capillaires cérébraux, sont absorbées par la circulation locale avant qu'elles n'aient diffusé à une distance appréciable des espaces ventriculaires (22), alors que des molécules telles que l'inuline, auxquelles les capillaires cérébraux sont très peu perméables, diffusent à l'intérieur du parenchyme cérébral jusqu'à 1 ou 2 cm de distance des espaces ventriculaires (48).

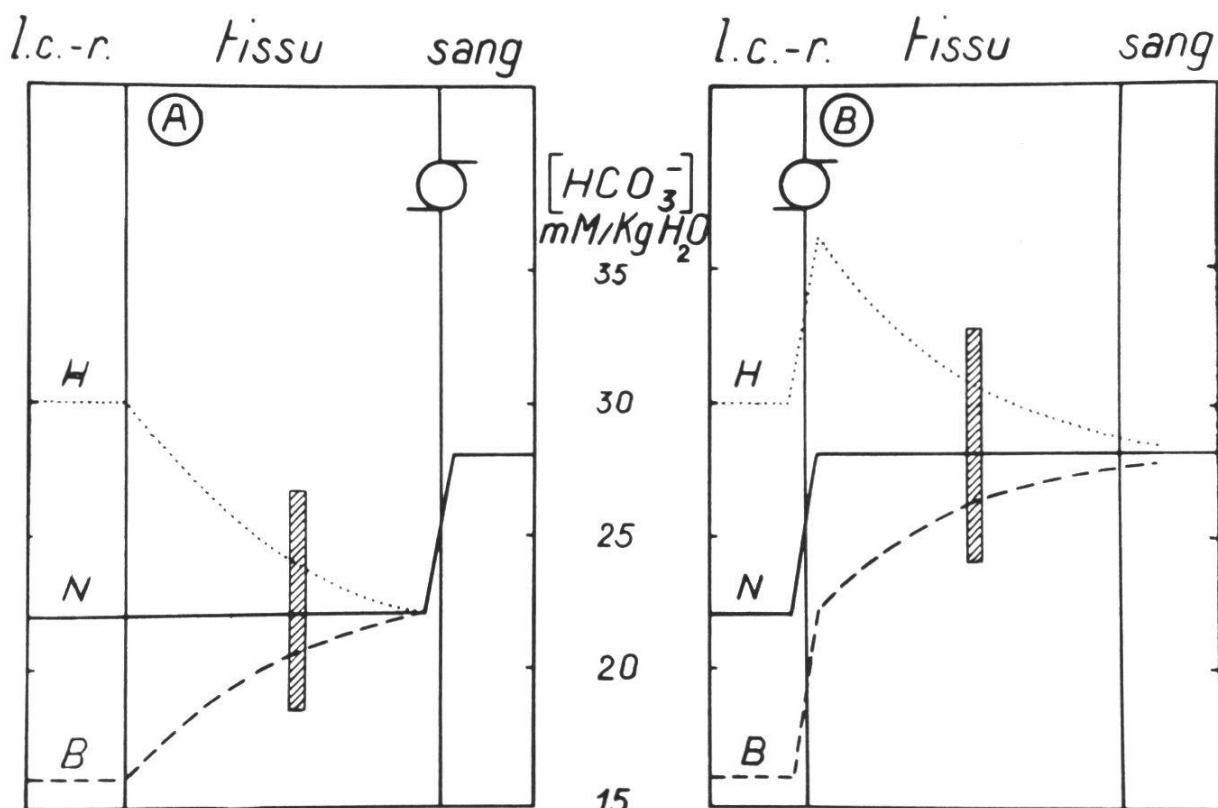


Fig. 8. Profils hypothétiques de concentration de HCO_3^- pendant la perfusion du système ventriculaire avec des solutions contenant 16 (B), 22 (N) et 30 (H) mM/l de HCO_3^- . Les modèles admettent l'existence d'un système de transport actif de HCO_3^- maintenant une différence de concentration de 6 mM/kg H_2O , soit à travers la paroi capillaire (modèle A), soit à travers l'épendyme (modèle B). Barres hachurées: niveau auquel le pH interstitiel est lié à la ventilation par une relation linéaire unique. Explications dans le texte sous chiffre D 1 et 2.

La figure 8 montre deux profils de concentrations hypothétiques de HCO_3^- entre le l.c.-r. et le sang. Ces deux modèles postulent l'existence d'une pompe ionique capable de maintenir une différence de concentration de HCO_3^- de 6 mM/kg H_2O quelle que soit la concentration de HCO_3^- dans le l.c.-r. Dans le modèle A, la pompe est située

à la limite entre l. c.-r. et parenchyme; dans le modèle B, elle se trouve au niveau des capillaires cérébraux. Lorsque la concentration de HCO_3^- est de 6m M/kg H_2O plus basse dans le l. c.-r. que dans le plasma capillaire, le flux net de HCO_3^- est zéro (en accord avec les conditions décrites par la figure 7); il n'existe donc pas de gradient de HCO_3^- dans les espaces intercellulaires cérébraux. Par contre, si la différence entre l. c.-r. et plasma est altérée par des variations imposées de la concentration de HCO_3^- dans le l. c.-r., il apparaît un flux net de HCO_3^- associé à un gradient de concentration interstitielle. Ce phénomène est représenté schématiquement à la figure 8 par des profils de concentrations exponentiels à travers le tissu cérébral; l'hypothèse d'une forme exponentielle des profils de concentrations est arbitraire, mais les conclusions générales qu'on peut tirer du modèle présenté sont indépendantes de la forme réelle de ces profils.

2. Dépendance de la ventilation envers le pH interstitiel cérébral

Pour chaque Pco_2 , le pH d'un site interstitiel est déterminé par la concentration locale de HCO_3^- ; à son tour, cette dernière dépend de la composition du l. c.-r. et de la position du site le long du profil de concentration. Par approximations successives, il a été possible de montrer qu'il existe dans chacun des modèles A et B de la figure 8 un point intermédiaire du profil de concentration auquel la ventilation devient une fonction unique du pH local pour toutes les combinaisons de Pco_2 et de HCO_3^- rencontrées dans les présentes expériences. Ce point est situé à $\frac{3}{4}$ du gradient interstitiel local en direction des capillaires dans le modèle A et à $\frac{2}{3}$ de ce gradient dans le modèle B. En d'autres termes, toutes les réponses ventilatoires observées dans ces expériences peuvent être expliquées par l'hypothèse d'un site chémorécepteur situé à quelque distance du l. c.-r. et uniquement sensible au pH ambiant.

La figure 9 montre la dépendance moyenne entre le pH interstitiel effectif et la ventilation chez 6 chèvres pour les modèles A et B. Dans les deux cas, la ventilation apparaît comme une fonction linéaire unique du pH interstitiel pour des concentrations de HCO_3^- dans le l. c.-r. allant de 16 à 32 mM/l et pour des Pco_2 tissulaires comprises entre 41 et 56 mm Hg. Une comparaison de la figure 9 avec la figure 6,

construite à partir des mêmes données, démontre qu'à pH constant dans le l. c.-r. la ventilation est fortement sensible à la concentration de HCO_3^- du l. c.-r., alors qu'un pH interstitiel donné définit une seule valeur de ventilation indépendamment de la concentration interstitielle de HCO_3^- . La réponse ventilatoire maximum (4 – 18 l/min) est associée à un changement de pH tissulaire effectif de moins de 0.1 unité.

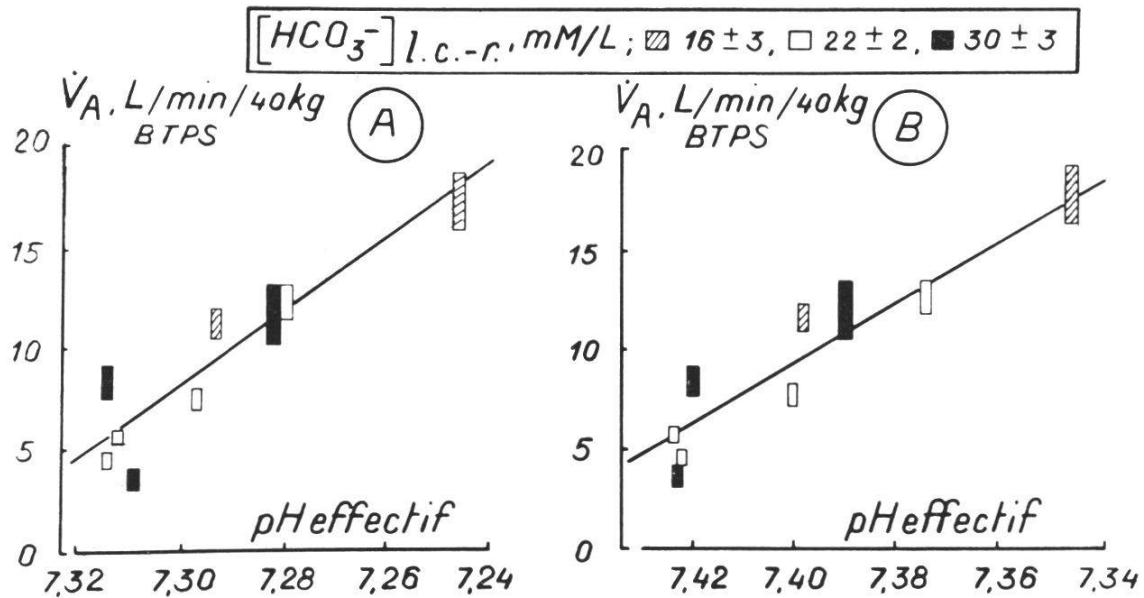


Fig. 9. Dépendance unique de la ventilation envers le pH interstitiel des sites désignés par des barres hachurées sur les profils de concentration de HCO_3^- de la figure 8, pour les modèles A et B. Explications dans le texte sous chiffre D 2.

La sensibilité extrême de la ventilation envers le pH interstitiel explique la dispersion apparente des résultats de la figure 9. Le calcul de chaque pH interstitiel repose sur la mesure de 3 pH sanguins (méthode d'Astrup), ainsi que du pH anaérobie et du CO_2 total du l. c.-r. cisternal. L'erreur totale qui entache le calcul d'un pH interstitiel n'est donc pas négligeable en regard du domaine de pH couvert. Cependant, le point choisi sur le profil de concentration est extrêmement critique pour le regroupement des valeurs de la figure 9; par exemple, pour le modèle A, le calcul du pH interstitiel d'un point situé à 0.65 au lieu de 0.75 le long du profil de concentration donne déjà un regroupement incompatible avec l'hypothèse d'une dépendance unique de la ventilation envers le pH interstitiel. On notera que les deux modèles A et B, qui situent le transport actif de HCO_3^- aux deux extrémités opposées du passage emprunté par le flux, amènent à la conclusion

commune que le site récepteur est fonctionnellement plus proche des capillaires cérébraux que du l. c.-r.

3. Contrôle de la ventilation dans l'acidose et l'alcalose métaboliques chroniques

L'hypothèse qui vient d'être présentée est uniquement fondée sur des expériences dans lesquelles la réserve alcaline du sang n'a pas été altérée. L'absence de parallélisme entre les concentrations de HCO_3^- du l. c.-r et du plasma dans l'acidose et l'alcalose métaboliques chroniques (3, 7, 46) suggère une modification des conditions du transport de HCO_3^- décrites dans les profils de concentration de la figure 8: les présentes expériences n'autorisent aucune prédition sur la valeur du pH interstitiel cérébral lors de modifications de la concentration de HCO_3^- du sang. Par conséquent l'acidose et l'alcalose métaboliques offrent l'importante possibilité d'une approche indépendante pour vérifier le rôle du pH interstitiel cérébral dans le contrôle chimique de la ventilation.

Cette approche a récemment été explorée par FENCL + al. (16), qui ont pu démontrer sur des chèvres non anesthésiées que la même corrélation entre pH interstitiel et ventilation est maintenue dans tous les degrés d'acidose et d'alcalose métaboliques chroniques compatibles avec la vie. Leurs expériences confirment l'extraordinaire sensibilité de la ventilation au pH interstitiel, l'intervalle qui sépare l'hypoventilation profonde (2.5 l/min) de l'hyperventilation maximum (40 – 50 l/min) correspondant à un domaine de pH de 0.2 unité seulement. Il est important de noter que la démonstration d'une dépendance unique entre la ventilation et le pH interstitiel rend peu vraisemblable une participation significative des chémorécepteurs périphériques à la régulation ventilatoire dans les dérangements acide-base. FENCL + al. ont également pu trancher entre les hypothèses A et B présentées ci-dessus en démontrant qu'en l'absence d'altérations imposées par perfusion, il n'existe apparemment pas de différence de concentration de HCO_3^- entre le l. c.-r. et le site chémorécepteur. Les conclusions de ces auteurs débordent le cadre de la régulation ventilatoire en présentant le l. c.-r. et le liquide interstitiel cérébral comme un milieu continu et de composition chimique homogène.

Le concept de la régulation chimique de la ventilation dans les dérangements acide-base chroniques présenté par FENCL + al. (16) est en contradiction avec la théorie développée simultanément par MITCHELL (38). Selon ce dernier, le pH du l. c.-r. est maintenu constant indépendamment du pH sanguin, par un mécanisme homéostatique contrôlant le transport actif de HCO_3^- entre le l. c.-r. et le sang: la stimulation ventilatoire observée lors d'altérations chroniques du pH est donc entièrement attribuable aux chémorécepteurs périphériques. Les deux séries d'expériences ayant amené leurs auteurs respectifs à des points de vue aussi diamétralement opposés sont difficilement comparables. Les résultats de MITCHELL ont été obtenus en partie sur des chiens anesthésiés, en partie sur des volontaires soumis à des conditions expérimentales s'écartant peu de la normale. FENCL + al. (16) suggèrent que les minimes variations de pH du l. c.-r. suffisantes selon eux pour expliquer la réponse ventilatoire de l'acidose et de l'alcalose chroniques ont pu échapper à l'observation dans les conditions techniques des expériences de MITCHELL et de ses collaborateurs.

4. Lieu et nature des structures chémosensibles

Des expériences de perfusion localisée ou d'application topique de froid et de diverses substances ont amené LOESCHCKE + KOEPCHEN (35, 36) et MITCHELL + al. (39, 40) à proposer l'existence de chémorécepteurs spécifiquement sensibles au pH du l. c.-r. et situés superficiellement dans l'area postrema, les recessus latéraux du 4^e ventricule ou la face antéro-latérale de la moelle allongée. Aucune identification morphologique indubitable de ces chémorécepteurs n'a été présentée, bien que LOESCHCKE ait récemment attiré l'attention sur des structures particulières situées vers les recessus latéraux du 4^e ventricule (34).

L'hypothèse de pH récepteurs en contact direct avec le liquide des grandes cavités cérébrales semble avoir été initialement encouragée par l'idée implicite que des substances appliquées superficiellement ne peuvent pénétrer dans le tissu cérébral en concentration suffisante pour affecter des structures profondes. Cette notion est contredite par la démonstration d'une perméabilité non négligeable des limites du système ventriculaire à des molécules comme Na^+ , K^+ , HCO_3^- ,

l'urée, la créatinine et même l'inuline (8, 22, 48 et présent travail). Au-delà de l'épendyme, des molécules de cet ordre de grandeur se déplacent dans l'interstice cérébral à une vitesse compatible avec une diffusion libre (41); même la diffusion de quantités absolues minimes suffit à affecter appréciablement les concentrations interstitielles locales à cause du volume très réduit de l'espace interstitiel du cerveau. FENCL + al. (16) admettent que le liquide interstitiel cérébral est en continuité avec le l. c.-r. Il n'est donc pas nécessaire de supposer que le site pH-récepteur est en rapport topographique direct avec le l. c.-r. En fait, on a démontré plus haut que les effets ventilatoires d'une altération du HCO_3^- dans le l. c.-r. ne sont compatibles avec l'hypothèse unique d'un site pH-sensible que pour autant qu'on admette que ce site est localisé à quelque distance des grandes cavités cérébrales.

Les expériences présentées ne permettent pas de préciser la profondeur à laquelle se situe le site pH-sensible proposé à l'intérieur du tissu cérébral. Une mesure directe du pH interstitiel cérébral est difficilement réalisable avec les techniques actuelles; en revanche, le problème pourrait être abordé indirectement par l'étude des transients respiratoires consécutifs à un changement abrupt de la composition du sang ou du l. c.-r. au voisinage des chémorécepteurs. On peut calculer qu'en l'absence de restriction stérique un ion de la taille de HCO_3^- diffuse dans le liquide interstitiel à une vitesse telle que 50 % d'un changement instantané de concentration sont transmis à une distance de 100μ en 6 secondes environ. Selon MITCHELL (38), une diminution soudaine de HCO_3^- dans le liquide perfusant la région chémosensible provoque une hyperpnée détectable après 8 secondes et atteignant son maximum après 4 minutes; la réponse à une altération de Pco_2 dans le perfusat est environ 3 fois plus rapide. LAMBERTSEN + al. (30) ont démontré que la réponse ventilatoire dynamique à des changements abrupts de CO_2 dans le gaz inhalé a une constante de temps plus longue que le changement de Pco_2 du sang et plus courte que le changement de Pco_2 du l. c.-r.

En supposant admis le concept d'une régulation de la ventilation sous la dépendance du pH interstitiel cérébral, on peut se demander si l'hypothèse de récepteurs spécifiques connectés par voie synaptique aux neurones du centre respiratoire demeure indispensable. L'injection de substances telles que H^+ , Ca^{++} ou Mg^{++} dans le système ventri-

culaire provoque des réactions physiologiques très marquées telles que des modifications de la pression artérielle et de l'excitabilité réflexe (56), et il semble plausible d'admettre que ces effets dépendent d'une modification du milieu humoral baignant certains centres plutôt que de l'intervention de chémorécepteurs spécifiques à chacune de ces substances. Par analogie, il est tentant d'interpréter la dépendance de la ventilation envers le pH interstitiel cérébral comme le résultat d'une action directe du pH ambiant sur le fonctionnement de certains neurones du centre respiratoire lui-même. Les conclusions du présent travail rejoignent donc le concept d'un rôle unique du pH interstitiel du centre respiratoire, formulé il y a plusieurs dizaines d'années par WINTERSTEIN (54) et GESELL (18).

Le pH tissulaire responsable du contrôle de la ventilation est déterminé conjointement par la PCO_2 du tissu cérébral et par la concentration locale de HCO_3^- . Il est intéressant de comparer les fonctions respectives de ces deux facteurs dans la régulation ventilatoire. La PCO_2 , sensible à la moindre variation des échanges gazeux pulmonaires, est idéalement apte à corriger les fluctuations momentanées de la ventilation: la concentration de HCO_3^- , pratiquement constante dans les conditions normales, fixe le point auquel la PCO_2 tend à stabiliser la ventilation. Les mécanismes de transport qui contrôlent la concentration de HCO_3^- du l. c.-r. doivent donc être considérés comme une partie intégrante de la régulation ventilatoire.

RÉSUMÉ

L'auteur fait l'historique du concept de la régulation chimique de la ventilation, puis présente des recherches récentes (43) concernant le rôle qu'y joue le liquide céphalo-rachidien. Ces recherches permettent de présenter une image notablement simplifiée du contrôle chimique de la ventilation. Il n'est plus nécessaire d'admettre que la ventilation est contrôlée par deux stimulus distincts, l'un dépendant de CO_2 et l'autre de l'ion H^+ : l'hypothèse expérimentalement fondée d'un site chémosensible se trouvant en contact indirect avec le liquide céphalo-rachidien permet de rendre compte de la régulation ventilatoire normale par un stimulus unique, représenté par le pH interstitiel du tissu cérébral.

SUMMARY

Following a historical survey of the concept of the chemical regulation of breathing, recent work (43) bearing on the part played by the cerebrospinal

fluid is presented. Experimental evidence justifies a notably simplified view of the chemical control of breathing: the long-favored hypothesis of a dual control by CO_2 and H^+ can be replaced by the assumption of a single stimulus, brain interstitial pH, acting upon a chemosensitive site located at some distance of the cerebrospinal fluid cavities.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach einem historischen Überblick über die Entwicklung der Auffassungen betreffend der chemischen Regulation der Atmung werden die Ergebnisse neuerer Untersuchungen (43) besprochen, welche die Rolle des Liquor cerebrospinalis definieren. Es ergibt sich daraus ein vereinfachtes Bild der chemischen Regulation der Atmung. Die Annahme einer Steuerung der Atmung durch pH und CO_2 kann ersetzt werden durch die experimentell fundierte Hypothese eines einzigen Stimulus, nämlich des extrazellulären pH des Hirngewebes; der pH scheint chemosensible Strukturen zu beeinflussen, die sich in einigem Abstand von den Ventrikeln befinden.

BIBLIOGRAPHIE

1. AMES, A., M. SAKANOUE and S. ENDO. *J. Neurophysiol.* **27**, 672–861, 1964.
2. BJURSTEDT, A. G. H. *Acta Physiol. Scand. Suppl.* **38**, 1–88, 1946.
3. BRADLEY, R. D. and S. J. G. SEMPLE. *J. Physiol.* **160**, 381–391, 1962.
4. COLLIP, J. B. and P. L. BACKUS. *Am. J. Physiol.* **51**, 551, 1920.
5. COMROE, J. H. *Am. J. Physiol.* **127**, 176–191, 1939.
6. COMROE, J. H. and C. F. SCHMIDT. *Am. J. Physiol.* **121**, 75–97, 1938.
7. COWIE, J., A. T. LAMBIE and J. S. ROBSON. *Clin. Sci.* **23**, 397–404, 1962.
8. CSERR, H. *Am. J. Physiol.* **209**, 1219–1226, 1965.
9. DALY, M., DE BURGH, C. J. LAMBERTSEN and A. SCHWEITZER. *J. Physiol.* **125**, 67–89, 1954.
10. DEJOURS, P., Y. LABROUSSE, J. RAYNAUD et A. TEILLAC. *J. Physiol. (Paris)* **49**, 115–120, 1957.
11. DOMIZI, D. B., J. F. PERKINS and J. S. BYRNE. *J. appl. Physiol.* **14**, 557–561, 1959.
12. DOUGLAS, C. G. and J. S. HALDANE. *J. Physiol.* **38**, 420–440, 1909.
13. DRIPPS, R. D. and J. H. COMROE. *Am. J. Physiol.* **149**, 277–291, 1947.
14. EULER, U. S. von, G. LILJESTRAND and Y. ZOTTERMAN. *Skand. Arch. Physiol.* **83**, 132–152, 1939.
15. EYZAGUIRRE, C. and J. LEWIN. *J. Physiol.* **159**, 222–237, 1961.
16. FENCL, V., T. B. MILLER and J. R. PAPPENHEIMER. *Am. J. Physiol.* **210**, 459–472, 1966.
17. FREDERICO, L. *Arch. Biol. Paris* **17**, 561–576, 1901.
18. GESELL, R. and A. B. HERTZMAN. *Am. J. Physiol.* **78**, 610–629, 1926.

19. GRAY, J. S. *Science* **103**, 739–744, 1946.
20. GRODINS, F. S., J. S. GRAY, K. R. SCHROEDER, A. L. NORINS and R. W. JONES. *J. appl. Physiol.* **7**, 283–308, 1954.
21. HALDANE, J. S. and J. G. PRIESTLEY. *J. Physiol.* **32**, 225–266, 1905.
22. HEISEY, S. R., D. HELD and J. R. PAPPENHEIMER. *Am. J. Physiol.* **203**, 775–781, 1962.
23. HELD, D., V. FENCL and J. R. PAPPENHEIMER. *J. Neurophysiol.* **27**, 942–959, 1964.
24. HEYMANS, C., J. J. BOUCKAERT et L. DAUTREBANDE. *Arch. intern. Pharmacodyn.* **39**, 400–450, 1930.
25. HEYMANS, C. and E. NEIL. *Reflexogenic Areas of the Cardiovascular System*. Churchill, London 1958.
26. HORSTMANN, E. und H. MEVES. *Z. Zellforsch.* **49**, 569–604, 1959.
27. KATSAROS, B., H. H. LOESCHCKE, D. LERCHE, H. SCHOENTHAL und N. HAHN. *Arch. ges. Physiol.* **271**, 732–747, 1960.
28. KETY, S. S. and C. F. SCHMIDT. *J. clin. Invest.* **25**, 107–119, 1946.
29. KETY, S. S. and C. F. SCHMIDT. *J. clin. Invest.* **27**, 484–492, 1948.
30. LAMBERTSEN, C. J., R. GELFAND and R. A. KEMP, in *Cerebrospinal Fluid and the Regulation of Ventilation*, C. McC. Brooks, F. F. Kao and B. B. Lloyd ed., Blackwell, Oxford 1966.
31. LAMBERTSEN, C. J., S. J. G. SEMPLE, M. G. SMYTH and R. GELFAND. *J. appl. Physiol.* **16**, 473–484, 1961.
32. LEUSEN, I. R. *Am. J. Physiol.* **176**, 39–44, 45–51, 1954.
33. LLOYD, B. B. and D. J. C. CUNNINGHAM, in *The Regulation of Human Respiration*, D. J. C. Cunningham and B. B. Lloyd ed., Blackwell, Oxford 1963.
34. LOESCHCKE, H. H., in *Cerebrospinal Fluid and the Regulation of Ventilation*, C. McC. Brooks, F. F. Kao and B. B. Lloyd ed., Blackwell, Oxford 1966.
35. LOESCHCKE, H. H. und H. P. KOEPCHEN. *Arch. ges. Physiol.* **266**, 586–610, 1958.
36. LOESCHCKE, H. H. und H. P. KOEPCHEN. *Arch. ges. Physiol.* **266**, 628–641, 1958.
37. LOESCHCKE, H. H., H. P. KOEPCHEN und K. H. GERTZ. *Arch. ges. Physiol.* **266**, 569–585, 1958.
38. MITCHELL, R. A., in *Advances in Respiratory Physiology*, C. G. Caro ed., Arnold, London 1966.
39. MITCHELL, R. A., H. H. LOESCHCKE, W. H. MASSION and J. W. SEVERINGHAUS. *J. appl. Physiol.* **18**, 523–533, 1963.
40. MITCHELL, R. A., W. MASSION, C. S. CARMAN and J. W. SEVERINGHAUS. *Fed. Proc.* **19**, 374, 1960.
41. NICHOLLS, J. G. and S. W. KUFFLER. *J. Neurophysiol.* **27**, 645–671, 1964.
- 42a NIELSEN, M. *Skand. Arch. Physiol. Suppl.* **10a**, 87–208, 1936.
- 42b NIELSEN, M. and H. SMITH. *Acta physiol. Scand.* **24**, 293–313, 1952.
43. PAPPENHEIMER, J. R., V. FENCL, S. R. HEISEY and D. HELD. *Am. J. Physiol.* 436–450, 1965.

44. PAPPENHEIMER, J. R., S. R. HEISEY and E. F. JORDAN. Am. J. Physiol. **200**, 1–10, 1961.
- 45a PAPPENHEIMER, J. R., S. R. HEISEY, E. F. JORDAN and J. DE C. DOWNER. Am. J. Physiol. **203**, 763–774, 1962.
- 45b PAPPENHEIMER, J. R. Fed. Proc. **9**, 602–605, 1950.
46. PAULI, H. G., C. VORBURGER and F. REUBI. J. appl. Physiol. **17**, 993–998, 1962.
47. PFLUEGER, E. Arch. ges. Physiol. **1**, 61–106, 1868.
48. RALL, D. P., W. W. OPPELT and C. S. PATLAK. Life Sci **1**, 43–48, 1962.
49. SCOTT. Am. J. Physiol. **47**, 43, 1918.
50. SEVERINGHAUS, J. W., R. A. MITCHELL, B. W. RICHARDSON and M. M. SINGER. J. appl. Physiol. **18**, 1155–1166, 1963.
51. STICKNEY, J. C. and E. J. VAN LIERE. Physiol. Rev. **33**, 13–34, 1953.
52. WATT, J. G., P. R. DUMKE and J. H. COMROE. Am. J. Physiol. **138**, 610–617, 1943.
53. WINTERSTEIN, H. Arch. ges. Physiol. **138**, 167–184, 1911.
54. WINTERSTEIN, H. Arch. ges. Physiol. **187**, 293–298, 1921.
55. WINTERSTEIN, H. New England J. Med. **255**, 331–337, 1956.
56. WINTERSTEIN, H. Pharmacol. Rev. **13**, 71–107, 1961.

