

Table des matières :	Pages
Table des illustrations	15
PARTIE I : INTRODUCTION et RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	17
I- L'homéostasie cardio – respiratoire	17
I-1. La distribution tissulaire en oxygène	17
I-2. La rythmogenèse respiratoire	18
I-3. Schéma général des réflexes majeurs gouvernant les fonctions cardiovasculaire et respiratoire	21
I-4. Le chémoréflexe central	23
I-5. Le chémoréflexe périphérique	25
I-5.1. Bases anatomiques et histologiques	25
I-5.2. Physiologie	27
I-5.3 Autres sites de chémosensibilité périphérique	29
I-5.4. Maturation et vieillissement du chémoréflexe	29
I-5.5. Chémiosensibilité périphérique : comment la déterminer ?	30
I-5.6. Chémiosensibilité périphérique et insuffisance cardiaque	32
I-6. Les autres réflexes	33
I-6.1. L'ergoréflexe	33
I-6.2. Le réflexe d'étirement pulmonaire	33
I-6.3. Le baroréflexe	34
I-7. Bilan	34
II- Hypoxie et chémoréflexe périphérique	37
II-1. Durée de l'hypoxie	37
II-2. Effets de l'âge	37
II-2.1. Chez l'adulte	37
II-2.2. Chez le nouveau né	39
II-2.3. Chez le fœtus	40
II-3. Effets d'une hypoxie chronique sur le chémoréflexe périphérique à partir d'études menées chez le chat	41
III- Chémoréflexes et chiens brachycéphales	44
III-1. Anomalies de conformation des voies aériennes supérieures	44
III-2. Autres indices	45
III-2.1. Observations cliniques	45
III-2.2. Incidence des chémodectomes (ou tumeurs des chémorécepteurs)	45
III-2.3. L'apnée du sommeil	46
PARTIE II: PROBLEMATIQUE et OBJECTIFS DE CETTE ETUDE PILOTE	50
PARTIE III : ETUDE PILOTE DE LA GAZOMETRIE SANGUINE DE CHIENS BRACHYCEPHALES	51
I- Echantillons de l'étude	51
I-1. Sélection des brachycéphales	51

I-2. Sélection des mésocéphales	51
II- Méthodes	52
III- Analyses statistiques	52
IV- Résultats	53
IV-1. Description de la population	53
IV-2. Morphologie des chiens	54
IV-3. Examens cliniques	55
IV-4. Pressions artérielles	55
IV-5. Ionogramme	56
IV-6. Hématocrite, protéinémie	56
IV-7. Gazométrie	56
IV-8. Résultats du sous-groupage du groupe 1	58
V- Discussion	61
CONCLUSION	67
Bibliographie	68
Annexes	
Annexe 1 : feuille d'inclusion et de mesure	79

Table des illustrations :

Figures :		Page
Figure 1	Facteurs influençant la distribution tissulaire en dioxygène	18
Figure 2	Anatomie du système nerveux central	18
Figure 3	Représentation schématique de la localisation des sites de la rythmogenèse et de l'intégration respiratoires au sein du tronc cérébral (vue dorsale)	19
Figure 4	Représentation schématique fonctionnelle simplifiée des sites de la rythmogenèse et de l'intégration respiratoires au sein du tronc cérébral	19
Figure 5	Organisation générale des réflexes de l'homéostasie cardio-respiratoire	22
Figure 6	Représentation simplifiée des zones de chémosensibilité centrale au sein du tronc céphalique ventral	23
Figure 7	Anatomie du chémorécepteur périphérique	25
Figure 8	Figure 8.a.: Coupe histologique du glomus carotidien	26
	Figure 8.b.: Anatomie et histologie du glomus carotidien	26
Figure 9	Corrélation âge/ modifications de la réponse cardiaque du chémoréflexe lors de syndrome de défaillances multi-organiques	30
Figure 10	Méthodes de détermination de la chémosensibilité périphérique	31
Figure 11	Le cercle vicieux de l'insuffisance cardiaque	33
Figure 12	Synthèse de la physiologie des différents réflexes de l'homéostasie cardio-respiratoire	36
Figure 13	Effets de l'hypoxie sur la ventilation et l'activité nerveuse du sinus carotidien chez le chat	38
Figure 14	Importance du phénomène de « resetting »	40
Figure 15	Effets de l'hypoxie chez le fœtus sain soumis à une hypoxie aigue de 15 min	41
Figure 16	RVH isocapnique d'un chat avant et après une exposition à une hypoxie hypobarique de 3 semaines	42
Figure 17	Réponse du nerf du sinus carotidien suite à une hypoxie aigue après une période de normoxie ou d'hypoxie chronique	43
Figure 18	Comparaison des effets d'une hypoxie aigue sur des chats éveillés préalablement soumis ou non à une hypoxie chronique	43
Figure 19	Comparaison des effets d'une hypoxie aigue sur des chats anesthésiés préalablement soumis ou non à une hypoxie chronique	44
Figure 20	Bloc cœur/poumon d'un chien souffrant d'un chémodectome	46
Figure 21	Effets de l'hypoxie chez des patients souffrant d'apnée du sommeil	49
 Tableaux :		
Tableau 1	Description de la population de l'étude	53
Tableau 2	Caractérisation du syndrome brachycéphale	54
Tableau 3	Résultats des examens cliniques	55
Tableau 4	Valeurs moyennes des pressions artérielles systolique, moyenne et diastolique	55

Tableau 5	Ionogramme	56
Tableau 6	Valeurs d'hématocrite et de protéinémie dans les deux groupes	57
Tableau 7	Gazométrie artérielle	59
Tableau 8	Description des sous-groupes brachycéphales	59
Tableau 9	Résultats des examens cliniques pour les sous- groupes brachycéphales	59
Tableau 10	Valeurs moyennes des pressions artérielles systolique, moyenne et diastolique pour les sous-groupes brachycéphales	59
Tableau 11	Ionogramme des sous-groupes brachycéphales	59
Tableau 12	Gazométrie artérielle pour les sous-groupes brachycéphales	60
Tableau 13	Listes des principales atteintes décrites chez les brachycéphales et place physiopathologique supposée	62 63

PARTIE I : INTRODUCTION et RAPPELS

BIBLIOGRAPHIQUES

I- L'homéostasie cardio – respiratoire

Le système nerveux est constitué de deux grandes entités, le système nerveux volontaire et le système nerveux autonome. Ce dernier est lui-même constitué du système nerveux (ortho) sympathique et du système nerveux parasympathique. Il existe un équilibre permanent entre ces deux composantes autonomes qui permet de réguler l'ensemble des fonctions vitales indépendamment de la volonté de l'individu : circulation, vasomotricité, respiration, sécrétions, défécation, vidange vésicale, érection ... Une des principales fonctions du système nerveux autonome est de maintenir une distribution tissulaire en oxygène adaptée aux besoins de l'organisme.

I-1. La distribution tissulaire en oxygène

Les besoins de l'organisme en oxygène varient en fonction de nombreux facteurs internes et externes : activité physique, température extérieure, certaines situations pathologiques... Physiologiquement, il existe une régulation étroite entre les apports et les besoins en oxygène. La distribution tissulaire en oxygène ($Di O_2$) dépend ainsi de plusieurs facteurs (cf. figure 1).

Le système nerveux autonome agit à différents étages de ce schéma physiologique et module la distribution tissulaire en oxygène. Ainsi, il est bien connu que la fréquence cardiaque, l'inotropie myocardique, la ventilation minute ainsi que les résistances vasculaires périphériques sont modulées par la balance sympathovagale.

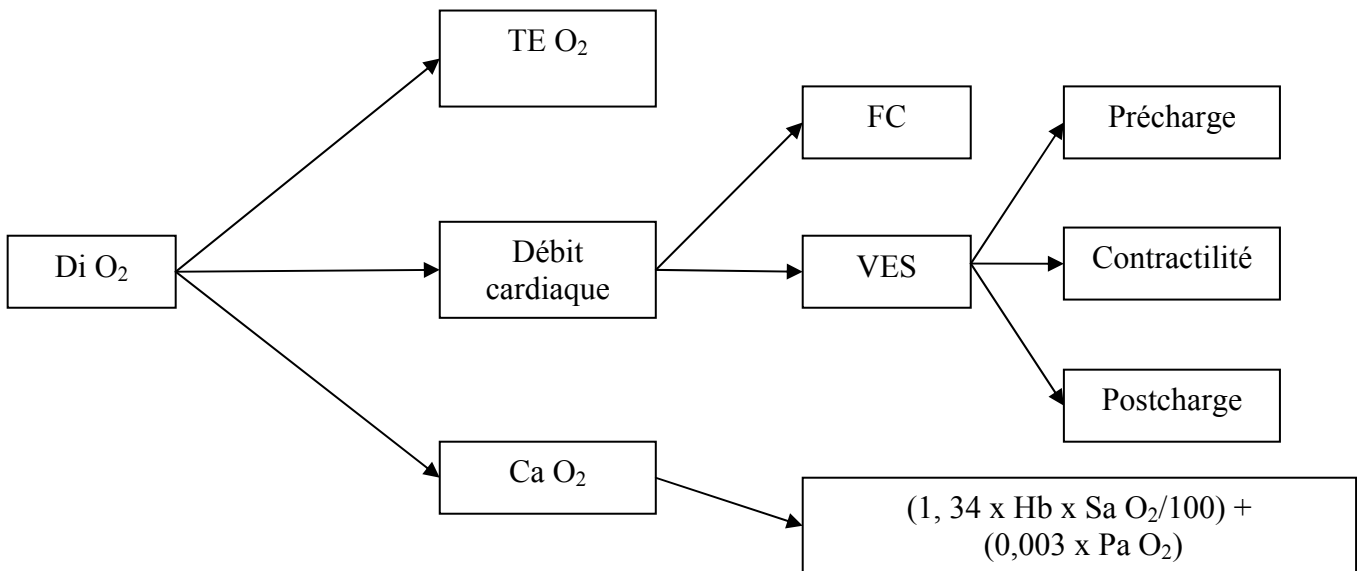


Fig. 1 : Facteurs influençant la distribution tissulaire en dioxygène [d'après VIGANO et al. 2007]. TE O₂ : taux d'extraction du dioxygène, VES: volume d'éjection systolique, FC : fréquence cardiaque, Ca O₂ : contenu artériel en dioxygène, Hb : hémoglobinémie, Sa O₂ : saturation de l'hémoglobine en oxygène, Pa O₂ : pression partielle en oxygène.

Pour mieux comprendre comment la ventilation est adaptée aux besoins en oxygène de l'organisme, il convient d'expliquer comment la respiration est initiée puis modulée.

I-2. La rythmogenèse respiratoire [WARD, 2007, GUYTON et al., 2004]

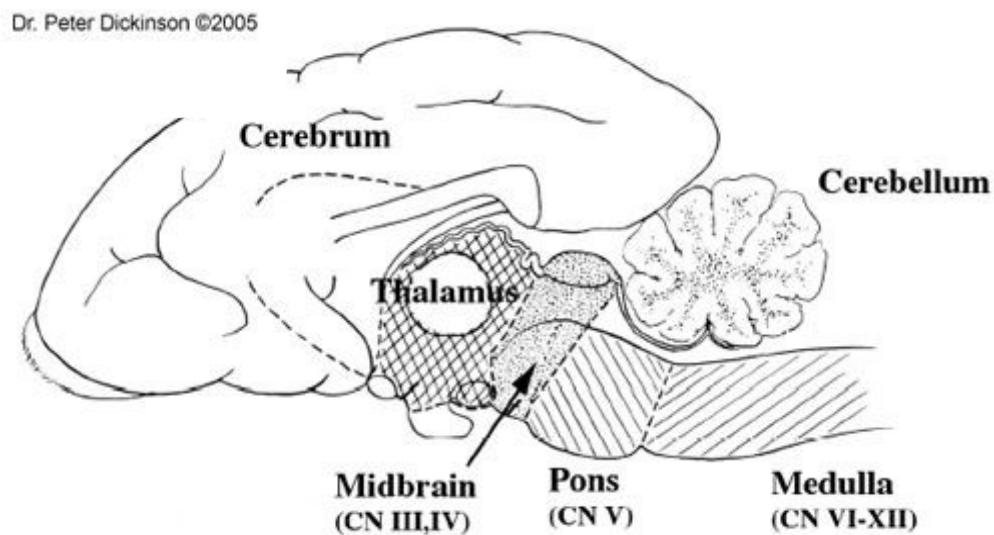


Fig. 2 : Anatomie du système nerveux central [référence internet 1]. Représentation simplifiée qui permet de visualiser les noyaux des nerfs crâniens. Les zones de chémosensibilité centrale et de la rythmogenèse se trouvent dans le tronc cérébral (medulla).

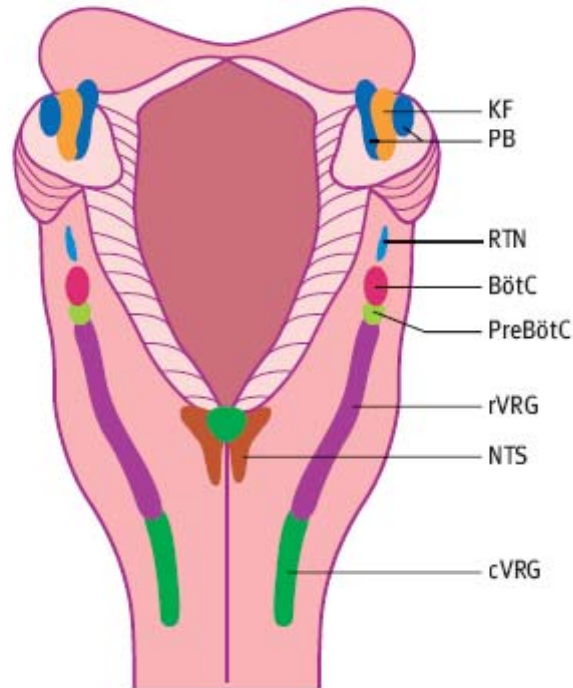


Fig. 3 : Représentation schématique de la localisation des sites de la rythmogenèse et de l'intégration respiratoires au sein du tronc cérébral (vue dorsale) [FELDMAN et al., 1995]. KF : noyau de Kölliker-Fuse, PB : noyau parabrachial, RTN : noyau retrotrapezoïde, BötC : complexe de Bötzinger, Pre BötC : complexe pré- Bötzinger, rVRG : groupe respiratoire rostro-ventral, NTS : noyau du tractus solitaire, cVRG : groupe respiratoire caudo-ventral.

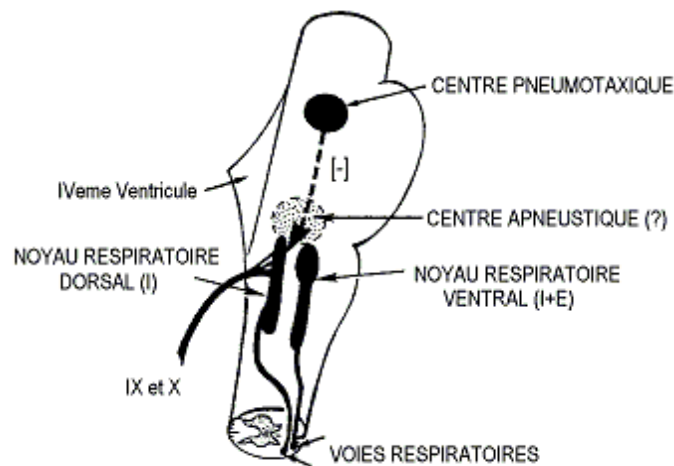


Fig. 4 : Représentation schématique fonctionnelle simplifiée des sites de la rythmogenèse et de l'intégration respiratoires au sein du tronc cérébral [GUYTON et al., 2004] I : Inspiration, E : Expiration.

Le rythme respiratoire est contrôlé par un réseau de neurones situés dans le tronc cérébral (cf. figures 2, 3 et 4) :

- Un groupe de cellules formant le complexe « pré-Bötzinger » (Pre BötC) forme le pacemaker de la respiration. Des expériences lésant ou inhibant cette région ont en effet montré une perturbation conséquente du rythme respiratoire [SMITH *et al.*, 2007].
- Le noyau du tractus solitaire (NTS) ou groupe respiratoire dorsal (GRD) constitue le centre d'intégration des réflexes de l'homéostasie cardio-respiratoire. Il intervient dans l'inspiration [CUNNINGHAM *et al.*, 2007, GUYTON *et al.*, 2005].
- Le groupe respiratoire ventral (GRV), situé dans la région ventro-latérale du tronc cérébral peut être séparé en deux sous-groupes : le groupe caudal (cVRG ou noyau ambiguë, inspiratoire, qui innerve le diaphragme et les muscles intercostaux externes) et le groupe rostral (rVRG ou noyau retro ambigu, expiratoire, qui innerve les muscles abdominaux et intercostaux internes).

Les neurones du GRV sont totalement inactifs en situation physiologique. Une respiration normale est due à la seule activité du GRD pour la partie inspiratoire, l'expiration s'avère dans ce cas passive et résulte de l'élasticité des poumons et de la cage thoracique [GUYTON *et al.*, 2004].

L'hypothèse d'une communication neuronale entre le noyau du tractus solitaire, le complexe « pré-Bötzinger » et le groupe respiratoire ventral permettrait d'expliquer, en conditions physiologiques, la genèse des mouvements respiratoires. Le rythme respiratoire résulte donc d'un équilibre entre l'activation et l'inhibition du complexe pré-Bötzinger et des noyaux inspiratoires et expiratoires.

- Le noyau parabrachial (PB) et le noyau de Kolliker – Fuse (KF) forment le centre pneumotaxique (qui intervient aussi dans le réflexe de reniflement). Il a un rôle important pendant la vie utérine durant laquelle il inhibe la réponse des chémoréflexes centraux et périphériques [MATTURRI *et al.*, 2007]. En effet, en faisant un peu de finalisme pour comprendre l'importance de cette inhibition, un épisode hypoxique entraînerait une activation du chémoréflexe périphérique qui serait inefficace pour le fœtus (tachypnée notamment). A la naissance cette inhibition diminue. Le centre pneumotaxique peut alors interrompre l'inspiration, il s'agit du réflexe de Hering – Breuer :

En réponse à un étirement thoracique important, des mécanorécepteurs situés dans les muscles lisses de l'arbre respiratoire et dans les muscles intercostaux vont, par l'intermédiaire du nerf vague (X), activer le centre pneumotaxique qui interrompt l'inspiration en inhibant l'activité du centre apneustique (promoteur de l'inspiration). Par l'intermédiaire de ce réflexe, le centre pneumotaxique permet donc de contrôler la fréquence et l'amplitude des mouvements respiratoires [GUYTON *et al.*, 2004].

D'autres mécanorécepteurs situés dans l'appareil respiratoire vont aussi influencer le motif respiratoire : récepteurs sensibles aux molécules irritantes, récepteurs J alvéolocapillaires sensibles aux distorsions mécaniques et à la congestion....

Il est à noter que ces différents centres et groupes de neurones interviennent aussi dans l'intégration des afférences du chémorécepteur et contribuent donc à une régulation fine de la respiration [DUTSCHMANN *et al.*, 1998].

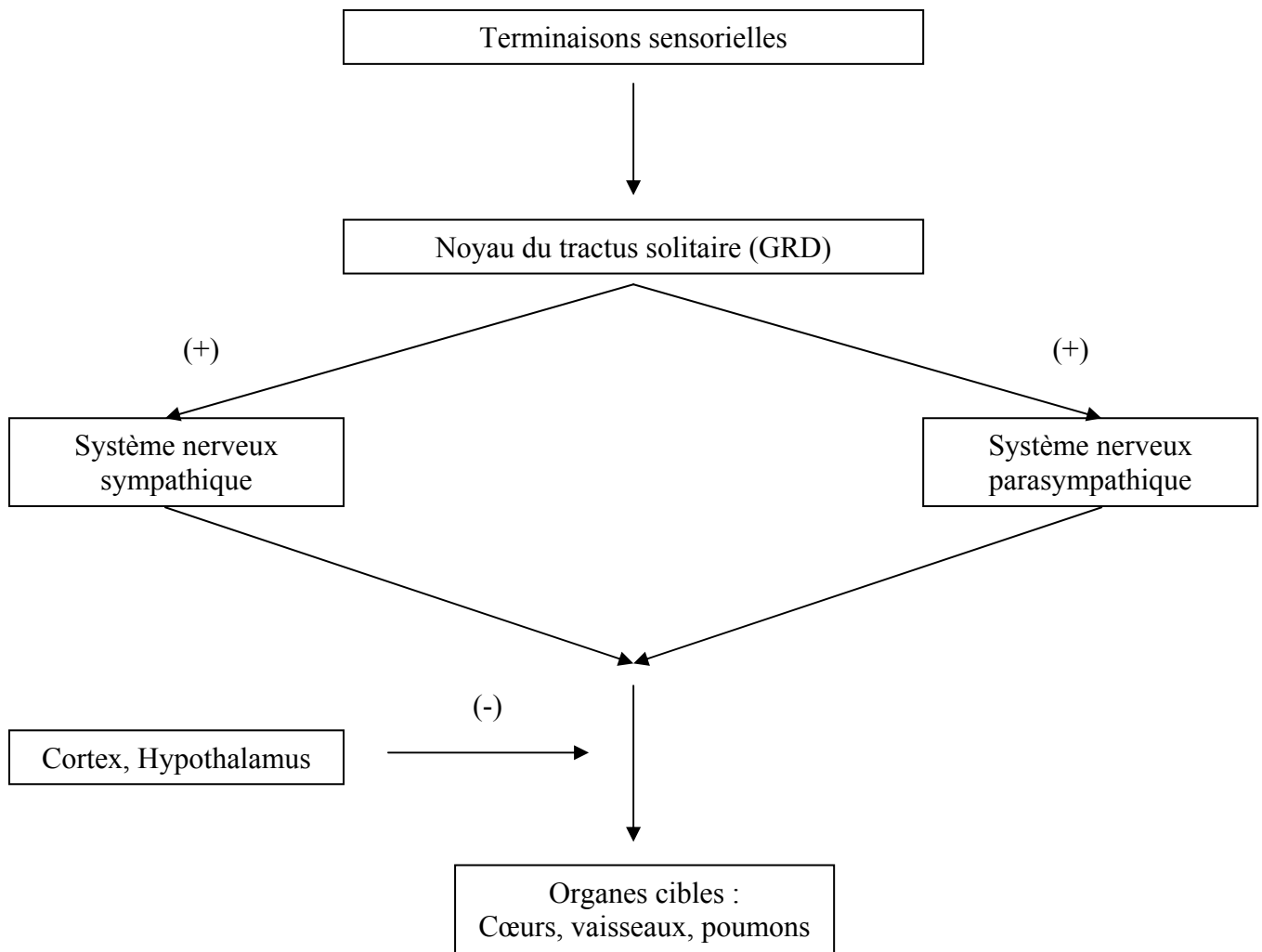
I-3. Schéma général des réflexes majeurs gouvernant les fonctions cardiovasculaire et respiratoire

Pour maintenir la distribution tissulaire en oxygène, la régulation des fonctions cardiovasculaire et respiratoire repose sur quatre réflexes principaux [SCHMIDT *et al.* 2005]:

- le chémoréflexe central et périphérique (contrôle de la ventilation),
- le baroréflexe (contrôle de la pression),
- le réflexe d'étirement pulmonaire (interaction inspiration/expiration),
- l'ergoréflexe (contrôle de l'ajustement cardiovasculaire).

Ces différents réflexes suivent un même schéma fonctionnel (cf. figure 5):

Les terminaisons sensibles (sensibles à des stimuli biochimiques- pression partielle en oxygène, en dioxyde de carbone- ou mécaniques- étirement thoracique, pression artérielle-) relaient l'information aux centres d'intégration situés dans le tronc cérébral et plus particulièrement dans le noyau du tractus solitaire [EUGENIN *et al.*, 1990] (GRD). Ce dernier relai alors l'information aux efférences sympathiques ou parasympathiques qui cheminent jusqu'au cœur, aux vaisseaux et aux muscles respiratoires. Cependant, certaines parties du système nerveux central (néocortex, hypothalamus, noyau parabrachial, noyau de Kölliker-Fuse) peuvent moduler les réponses effectrices du système nerveux autonome.



*Fig. 5 : Organisation générale des réflexes de l'homéostasie cardio-respiratoire
[d'après EUGENIN et al., 1990].*

Le système chémoréflexe a deux supports (central et périphérique) distincts tant d'un point de vue anatomique que physiologique.

I-4. Le chémoréflexe central

Le chémorécepteur central est composé de groupes de neurones situés dans trois zones distinctes distribuées de façon symétrique de part et d'autre du tronc cérébral (cf. figure 6):

- Rostrale (R),
- Intermédiaire (I, celle-ci ne servirait que de relais entre les deux autres),
- Caudale (C).

Ces neurones chémosensibles s'avèrent distincts de ceux responsables de la rythmogenèse, situés plus profondément.

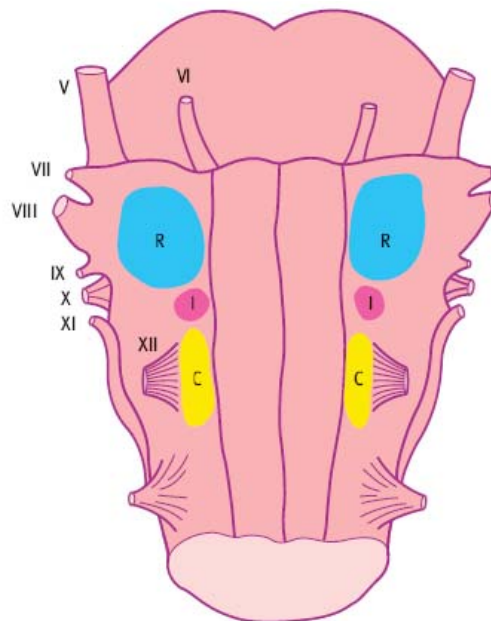
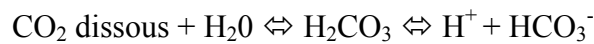


Fig. 6 : Représentation simplifiée des zones de chémosensibilité centrale au sein du tronc cérébral ventral [HLASTALA et al., 1996]. R : zone chémosensible rostrale, I : zone chémosensible intermédiaire, C : zone chémosensible caudale.

Les zones chémoréceptrices centrales sont principalement sensibles à une augmentation locale de la pression partielle en dioxyde de carbone (la pression partielle en dioxygène n'a qu'un effet facilitateur notamment lors d'hypoxie). Ainsi, pour le chémoréflexe central, le pH s'avère être le principal stimulus. La barrière hémato-méningée apparaît cependant imperméable aux ions hydrogène mais perméable au dioxyde de carbone (CO₂). Ainsi, le CO₂ par son hydratation et la libération d'un proton détermine l'activation du chémoréflexe central. Cette réaction est illustrée par l'équation d'Henderson-Hasselbach.

Equation d'Henderson - Hasselbach



L'hydratation du dioxyde de carbone mène à la formation de bicarbonates et de protons.

Le chémoréflexe central peut cependant être directement activés par une production locale de protons comme lors d'hypoxie cérébrale sévère.

En revanche, chez l'Homme, une modification de la pression partielle artérielle en dioxygène ne semble pas avoir d'influences majeures sur le chémoréflexe central [GUYTON *et al.*, 2004]. Cependant, l'activité du chémoréflexe central est potentialisée par celle du chémoréflexe périphérique [DAHAN *et al.*, 2008]. En effet, chez un patient humain dont les corps carotidiens atteints d'une tumeur ont été retirés, on peut observer une réduction d'environ 80% en trois mois de la réponse centrale à l'hypercapnie. Deux ans après la chirurgie, cette réponse a augmenté pour atteindre sa valeur pré-chirurgicale soulignant ainsi la plasticité des chémorécepteurs centraux.

Les mécanismes précis d'activation et de réponse ne sont pas encore clairement identifiés. Ils pourraient impliquer les récepteurs muscariniques post-synaptiques de type 2 (M2) [WARD, 2007].

D'un point de vue fonctionnel, le chémoréflexe central est à l'origine d'une activation sympathique majeure et d'une intense stimulation respiratoire. Le CO₂ est considéré comme le stimulus le plus puissant de la respiration. Cliniquement lors d'hypercapnie, la stimulation de la chaîne paravertébrale sympathique est à l'origine d'une tachycardie (β 1-adrénergique), d'une tendance à la vasoconstriction périphérique (balance α/β – adrénergique) et d'une bronchodilatation (β 2-adrénergique). De plus, l'hypercapnie induit une majoration du volume minute en associant une tachypnée et une amplitude élevée. Chez l'Homme, on observe

qu'une augmentation d'un point de la pression partielle en CO₂ sanguin (au-delà de la valeur seuil de CO₂, dite aussi « set-point ») majeure de 250 à 450 mL/kg le volume minute [référence internet 4].

Ainsi, il apparaît que le principal réflexe ajustant les sphères cardiovasculaire et respiratoire à la pression partielle artérielle en dioxyde de carbone est le chémoréflexe central.

L'ajustement cardiovasculaire et respiratoire à la pression partielle artérielle en dioxygène repose sur un autre système chémoréflexe dit périphérique.

I-5. Le chémoréflexe périphérique

I-5.1. Bases anatomiques et histologiques (cf. figure 7)

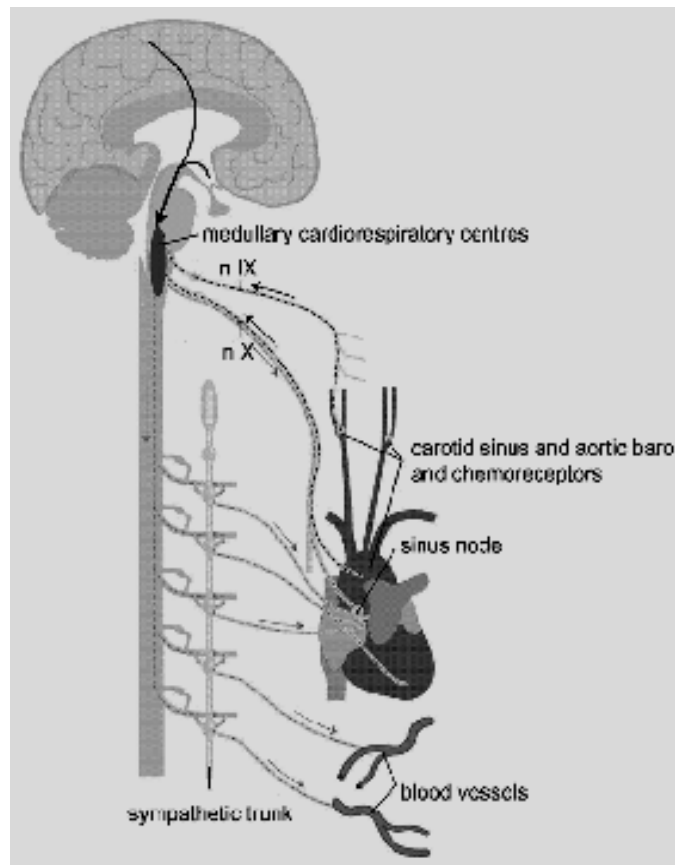


Fig. 7 : Anatomie du chémorécepteur périphérique [VERWAERDE, 2006].

Les zones chémosensibles périphériques se situent dans la crosse aortique et dans le glomus carotidien (seule localisation à avoir une influence sur la ventilation chez l'Homme) [WARD, 2007, SUMEET *et al.*, 1996, GUYTON *et al.*, 2004]. Elles sont richement innervées (nerfs IX pour le glomus carotidien et X pour l'arc aortique [SUMEET *et al.*, 1996]), très vascularisées

et contiennent deux populations cellulaires : les cellules de type I et II [WARD, 2007, GAUDA *et al.*, 2004]. Même si ces zones chémosensibles sont anatomiquement voisines des zones barosensibles, elles s'en distinguent histologiquement (cf. figure 8).

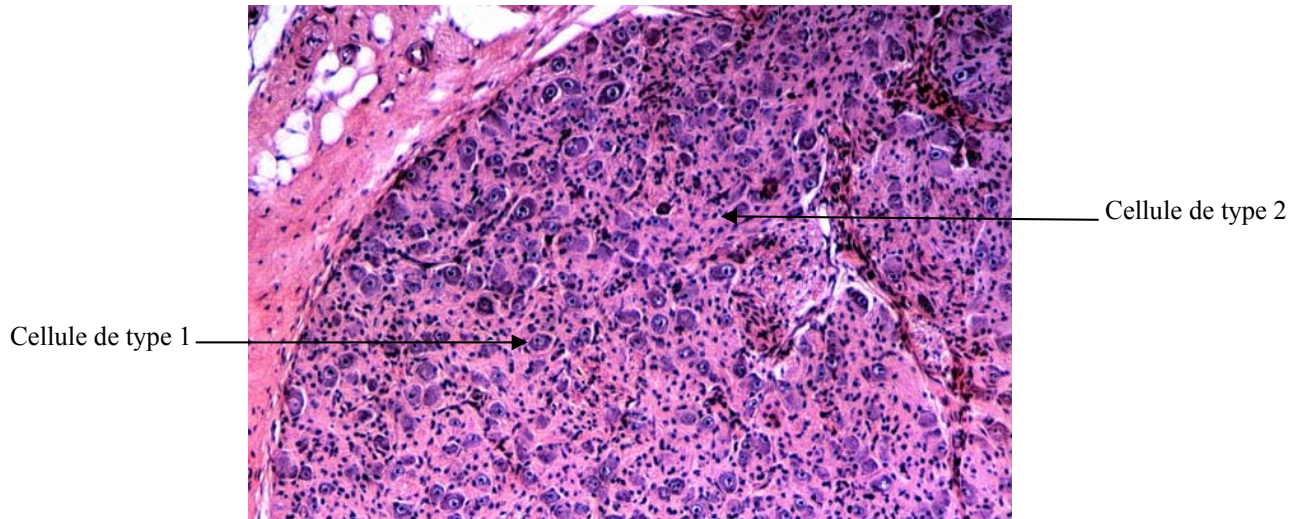


Fig. 8.a. : Coupe histologique du glomus carotidien [ROSS *et al.*, 1995].

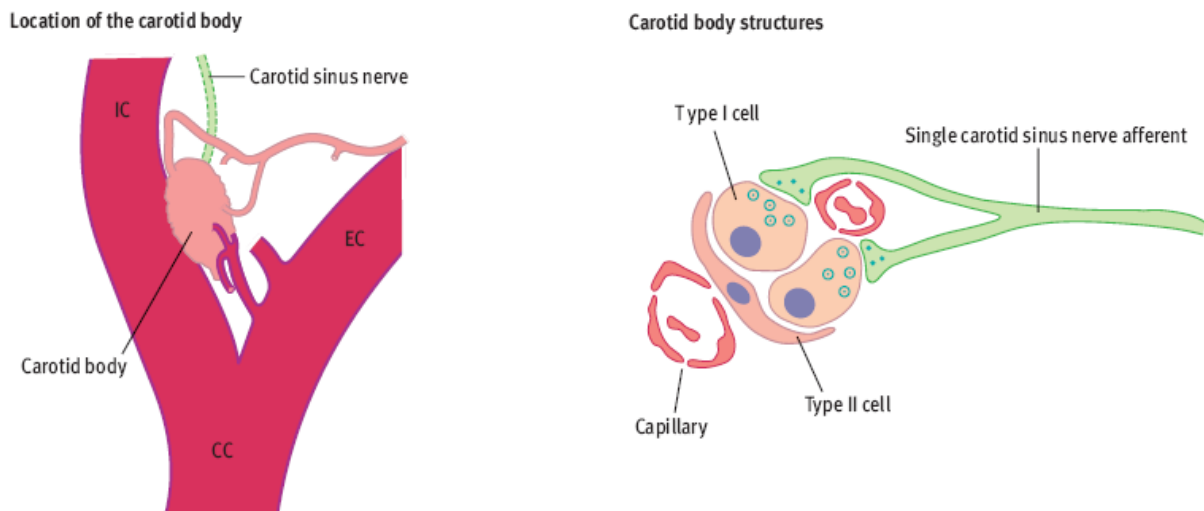


Fig. 8.b. : Anatomie et histologie du glomus carotidien [PEERS, 2002]. IC : carotide interne, EC : carotide externe, CC : carotide commune.

Les cellules de type I, volumineuses, sphériques, contiennent de nombreuses vésicules de neurotransmetteurs (cf. I-5.2.) qui, après exocytose, stimulent et modulent l'activité des afférences nerveuses post-synaptiques du nerf du sinus carotidien [DESPAS *et al.*, 2006].

Les cellules de type II sont des cellules gliales et auraient un rôle trophique et de soutien [DESPAS *et al.*, 2006].

I-5.2. Physiologie

Les chémorécepteurs périphériques sont surtout sensibles aux diminutions de la pression partielle en dioxygène (PaO_2) et dans une moindre mesure sensibles aux élévations de la pression partielle en dioxyde de carbone et à la diminution concomitante du pH sanguin (pour 20%) [WARD, 2007, DESPAS *et al.*, 2006]. A l'échelle cellulaire, une diminution de la pression partielle en oxygène provoque une inactivation réversible des canaux potassiques à l'origine :

- D'une dépolarisation,
- D'une activation des canaux calciques voltage-dépendants,
- D'une entrée massive de calcium intracellulaire,
- D'une exocytose et donc de la libération de neurotransmetteurs dans la fente synaptique.

Il existe un débat quant aux mécanismes de la transmission/transduction du signal. A ce jour, il n'est pas clairement établi que les canaux potassiques en soient les seuls responsables. Certaines études suggèrent que d'autres éléments localisés dans la membrane cellulaire puissent être impliqués. Ainsi, il a été proposé que la NADP (Nicotinamide Adénine Dinucleotide Phosphate) oxydase puisse influencer les canaux potassiques par une activité redox via le peroxyde d'hydrogène [WARD, 2007]. De même, les mitochondries au travers d'une activité métabolique encore mal définie pourraient aussi intervenir dans la transduction du signal [GAUDA *et al.*, 2004].

Par ailleurs, le glomus carotidien sécrète autant de neurotransmetteurs que le cerveau des mammifères [LAHIRI *et al.*, 2006]. La nature du ou des neurotransmetteurs à l'origine de la stimulation des afférences nerveuses est aussi soumise à débat. Il existerait aussi des variations interspécifiques quant à l'importance de tel ou tel neurotransmetteur. Ces derniers peuvent être classés en deux groupes [LAHIRI *et al.*, 2006, GONZALEZ *et al.*, 1995] :

- les conventionnels (stockés dans des vésicules)

Les principaux candidats sont certains neuropeptides, les enképhalines, l'endothéline 1, la substance P, l'adénosine, l'acétylcholine, les catécholamines (noradrénaline et surtout

dopamine) et la sérotonine (5-hydroxytryptamine). Il a d'ailleurs été montré que cette dernière joue un rôle local dans l'intégration des informations provenant des afférences périphériques du chémoréflexe mais aussi du baroréflexe [SINGEWALD *et al.*, 2000, SINGEWALD *et al.*, 1998]. Elle jouerait ainsi un rôle central majeur dans la réponse de l'organisme face aux variations des besoins en dioxygène [REYES *et al.*, 2006].

- les non-conventionnels (non stockés dans des vésicules et libérés par une activité enzymatique)

Ce sont principalement des gaz (monoxyde de carbone CO, et monoxyde d'azote NO) qui ont la capacité de diminuer la sensibilité des chémorécepteurs.

Une fois la phase de transduction terminée, l'activité de base des chémorécepteurs augmente et l'information nerveuse remonte jusqu'au noyau du tractus solitaire par les fibres afférentes des nerfs crâniens IX et X [WARD, 2007, GUYENET, 2000] via les ganglions pétreux [EUGENIN *et al.*, 1990, GAUDA *et al.*, 2004].

Le chémoréflexe périphérique a la capacité de stimuler à la fois l'activité sympathique en direction des vaisseaux et l'activité vagale en direction du cœur [KARA *et al.*, 2003]. Ainsi, l'hypoxie sanguine provoque dans le principe une bradycardie, une vasoconstriction et une tachypnée. La tachypnée provoque alors l'activation du réflexe d'étirement pulmonaire qui entraîne une tachycardie masquant la bradycardie « initiale » provoquée par l'activation du chémoréflexe [GAUDA *et al.*, 2004, JAMES *et al.*, 1969]. En cas d'apnée, cette tachycardie ne sera pas présente, on parle alors de « diving reflex » [KARA *et al.*, 2003] (ce phénomène est d'autant plus marqué quand l'hypoxie et l'apnée apparaissent conjointement avec un stimulus nociceptif dans la région de l'oropharynx ou des voies aériennes supérieures [KARA *et al.*, 2003]). La température corporelle semble elle aussi jouer un rôle dans l'activité du chémoréflexe [FADIC *et al.*, 1991] : une augmentation de la température corporelle chez le chat entraîne une augmentation de la fréquence respiratoire et du volume courant. Après section des afférences du corps carotidien, une augmentation similaire de la température provoque une augmentation moindre de la fréquence respiratoire alors que le volume courant reste lui inchangé. Les corps carotidiens contribuent donc à l'hyperventilation observée lors d'hyperthermie.

I-5.3 Autres sites de chémosensibilité périphérique

D'autres structures ont un rôle physiologique de chémosensibilité. Il semblerait en effet que des glomus situés sur l'artère sous-claviaire, sur l'artère carotide et sur l'aorte abdominale pourraient entraîner l'activation du chémoréflexe périphérique [FORSTER *et al.*, 2000]. Il en est de même pour l'artère coronaire proximale gauche [HAYASHI *et al.*, 1995]. En effet, l'injection de sérotonine près de cette artère provoque une très forte hypertension qui double la pression aortique en 4 à 6 secondes.

D'autres sites, centraux ou périphériques, pourraient aussi intervenir dans la chémosensibilité globale de l'organisme mais leur localisation exacte doit encore être déterminée [FORSTER *et al.*, 2000]. Cependant, l'importance de ces sites reste mineure et ils ne présentent une augmentation de leur activité que lors de défaillance des structures majeures de chémosensibilité situées dans le glomus carotidien et la crosse aortique.

I-5.4. Maturation et vieillissement du chémoréflexe

Chez le fœtus sain, le chémoréflexe périphérique est fonctionnel et répond à l'hypoxie, en revanche pour une même PaO₂, son activité est faible comparée à celle de l'adulte [BLANCO *et al.*, 1984]. Son rôle dans l'initiation périnatale d'une respiration rythmée est encore soumis à débat.

Au moment de la naissance, la maturation des chémorécepteurs périphériques passe par deux étapes :

- Une phase de mise en sommeil : elle se déroule pendant les premières heures voir les premiers jours de la vie. Le seuil d'activation de l'arc réflexe passe alors d'une PaO₂ de 25 torrs à 55 torrs [BLANCO *et al.*, 1984]. Le phénomène initiateur serait le passage du milieu utérin à l'air libre et donc l'augmentation de la pression artérielle en dioxygène.
- Une phase d'augmentation de la chémosensibilité : les chémorécepteurs du glomus carotidien connaissent une nette augmentation de leur sensibilité à l'hypoxie au début la période post-natale. Cependant, cette augmentation de sensibilité est altérée par toute cause d'hypoxie périnatale : une naissance dans un environnement pauvre en oxygène, un part tumultueux ou lent, une césarienne ou encore certaines toxines (comme la nicotine)... Ces altérations dans le processus de maturation sont à l'origine d'une réponse tardive à l'hypoxie

dite inadaptée. Il en résulte des désordres respiratoires sévères qui, chez l'Homme, expliqueraient notamment certains cas de « mort subite du nourrisson » [SCHMIDT *et al.* 2005, GAUDA *et al.*, 2004].

L'âge et le vieillissement sont connus pour être à l'origine d'une moindre efficacité des réflexes ayant pour efférences les systèmes ortho et parasympathiques. Démonstré pour le baroréflexe, cet effet du vieillissement sur la chémosensibilité n'est à ce jour que suspecté. Il n'y a actuellement aucune donnée quant à l'effet de l'âge sur le chémoréflexe et sa sensibilité en situation physiologique. Cependant, il apparaît que plus que l'âge certaines situations morbides, comme le syndrome de dysfonctionnement multi-organique (Multiple Organs Dysfunction Syndrome), soient à l'origine d'une baisse de l'efficacité du chémoréflexe [SCHMIDT *et al.* 2005] (cf. figure 9). Cette perte d'efficacité du chémoréflexe périphérique lors de MODS reposerait sur une modification profonde de la chémosensibilité qui en outre aurait une valeur pronostique péjorative [SCHMIDT *et al.*, 2001].

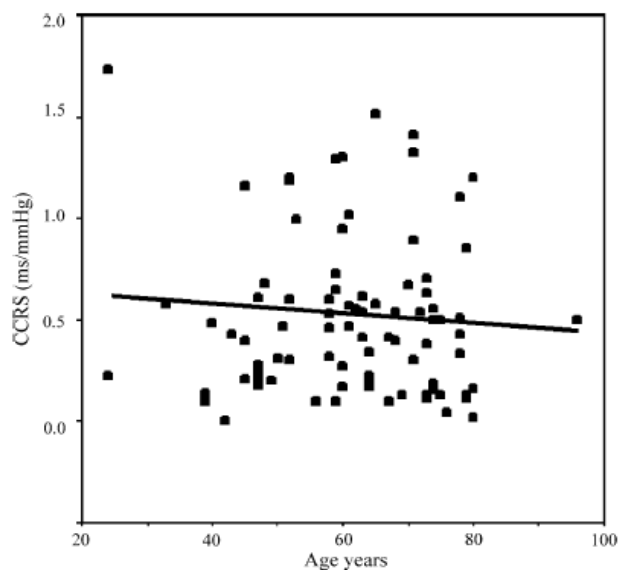


Fig. 9 : Corrélation âge/ modifications de la réponse cardiaque du chémoréflexe lors de syndrome de défaillances multi-organiques [SCHMIDT *et al.* 2005]. Chez des patients souffrant de syndrome de défaillances organiques multiples l'âge n'est pas corrélé à la modification de la réponse cardiaque du chémoréflexe. Peu importe l'âge, c'est l'état pathologique qui semble prendre le dessus sur la réponse du chémoréflexe périphérique.

I-5.5. Chémiosensibilité périphérique : comment la déterminer ?

Compte tenu de la physiologie du chémoréflexe il existe généralement trois façons de déterminer la chémosensibilité périphérique, en évaluant les réponses (fréquence cardiaque,

intervalle R-R, pression artérielle systolo-diastolique, ventilation minute) (cf. figure 10) :

- à une hypoxie,
- à une hyperoxie,
- à une séquence hyperoxie/hypoxie.

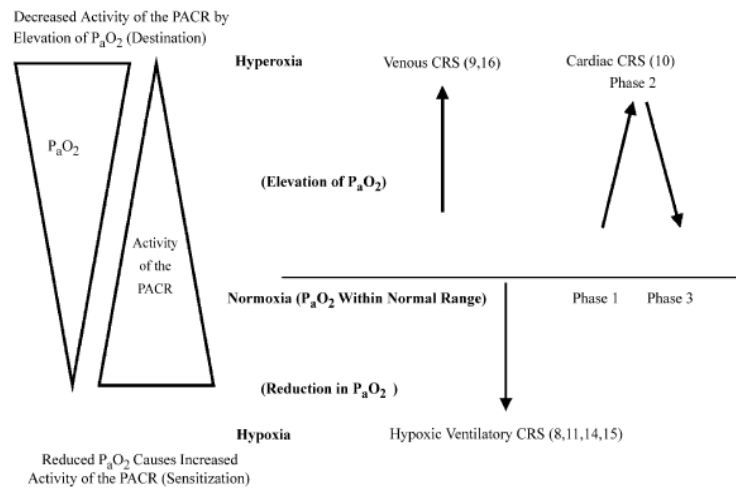


Fig. 10 : Méthodes de détermination de la chémosensibilité périphérique [SCHMIDT *et al.* 2005]. PACR = peripheral arterial chemoreceptor, CRS = chemoreflex sensitivity.

Au cours de la vie, le chémoréflexe périphérique est plus enclin à faire face à une diminution plutôt qu'une augmentation de la pression partielle en oxygène. La détermination de la chémosensibilité périphérique s'avère donc être plus facile en situation d'hypoxie. De plus, en cas d'hypoxie, les réponses cardiovasculaire et respiratoire ont une magnitude plus importante [EYZAGUIRRE *et al.*, 1983]. Cependant, le problème réside dans l'interaction entre le chémoréflexe, le réflexe d'étirement pulmonaire et/ou le baroréflexe, qui ont tous les deux des effets cardiorespiratoires opposés à ceux du chémoréflexe périphérique. Ainsi, l'augmentation du volume minute (et donc de l'amplitude des mouvements respiratoires) induite par la stimulation du chémoréflexe provoque l'activation des récepteurs sensibles à l'étirement et entraîne des effets cardiovasculaires opposés à ceux normalement observés après activation du chémoréflexe. De même, l'activation sympathique induite par la stimulation chémoréflexe s'avère au moins partiellement modérée par la désactivation baroréflexe.

I-5.6. Chemosensibilité périphérique et insuffisance cardiaque

[SCHMIDT *et al.* 2005, SCHMIDT *et al.*, 2001]

L'évaluation de la fonction autonome et de son efficacité apparaît comme pertinente pour repérer précocement les patients présentant un risque accru d'arythmies malignes.

Les moyens classiquement proposés résident dans l'étude des potentiels ventriculaires tardifs, de la variabilité de la fréquence cardiaque, de la sensibilité du baroréflexe et du chémoréflexe. Comme préalablement détaillé, le chémoréflexe entraîne des modifications cardiaques et respiratoires. La détermination de la réponse cardiaque induite par la stimulation du chémoréflexe permet chez l'Homme de reconnaître les patients à risque pour les arythmies malignes (fibrillation notamment). Chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque avancée (hauts grades dans la classification NYHA) une chemosensibilité plus faible a été objectivée notamment chez les patients ayant survécus à un arrêt cardiaque soudain dû à une fibrillation ventriculaire [SCHMIDT *et al.*, 2001]. Pour s'affranchir de l'effet du réflexe d'étirement pulmonaire, chez l'Homme, il est demandé au patient de garder une fréquence et un volume expiratoire constant. La réponse cardiaque pure peut donc être évaluée en réduisant l'influence du réflexe d'Hering-Breuer. Cependant, même la détermination de l'ensemble des paramètres autonomes ne permet pas de garantir une prévision complètement fiable de l'ensemble des risques d'arythmie.

La chemosensibilité est inversement proportionnelle à la sensibilité du baroréflexe. En cas d'insuffisance cardiaque chronique l'inhibition exercée par le baroréflexe est souvent compromise. Ainsi, l'augmentation de la chemosensibilité à l'hypoxie observée chez ces patients peut en partie expliquer que ces individus aient un tonus sympathique important et qu'elle soit considérée comme un biomarqueur d'insuffisance cardiaque présentant une valeur pronostique [ZUCKER *et al.*, 2004].

L'augmentation de la chemosensibilité apparaît comme un mécanisme compensatoire initial en cas d'insuffisance cardiaque naissante mais s'avère à l'origine de conséquences morbides sur le long terme (augmentation des efforts respiratoires, activité sympathique accrue) (cf. figure 11.).

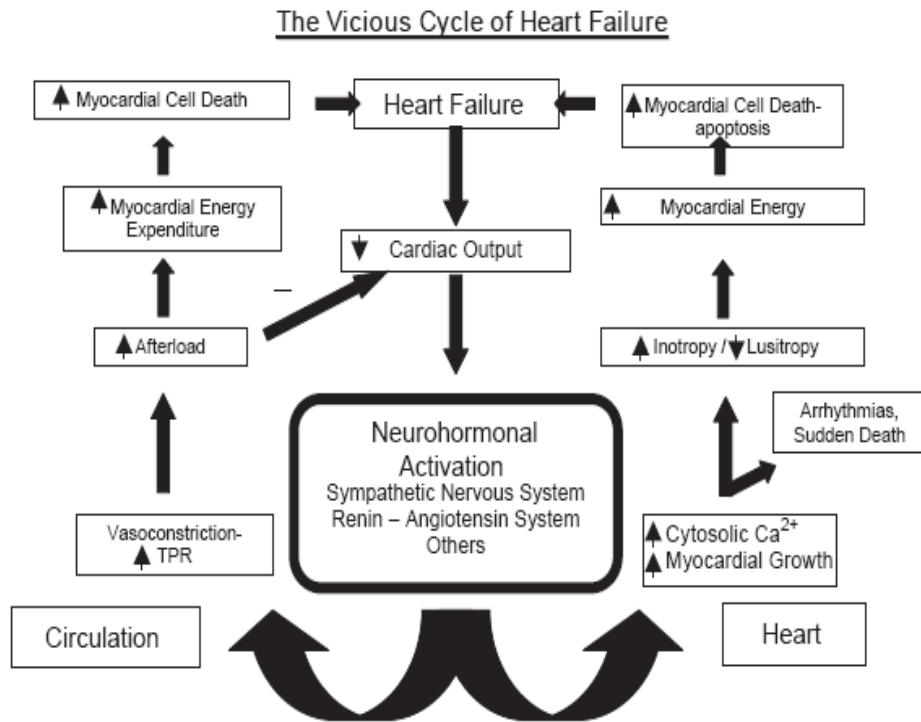


Fig. 11 : Le cercle vicieux de l'insuffisance cardiaque [ZUCKER et al., 2004]. L'augmentation de la chémosensibilité périphérique observée lors d'insuffisance cardiaque entraîne une augmentation du tonus sympathique qui provoque une augmentation du travail du myocarde et donc des remaniements organiques.

I-6. Les autres réflexes

I-6.1. L'ergoréflexe

Les métabolites du travail musculaire sont capables de stimuler certains récepteurs. Ce réflexe est encore mal connu et son activation a été récemment l'objet de nombreuses études notamment lors d'insuffisance cardiaque (avec donc des anomalies métaboliques- acidose et accumulation de métabolites-). En condition physiologique, la stimulation de ce réflexe provoque une vasoconstriction et une hypertension. Les signaux provenant des ergorécepteurs musculaires pourraient aussi communiquer avec les centres médullaires de contrôle de la respiration potentialisant ainsi l'activité du chémoréflexe [SCMIDT et al., 2005].

I-6.2. Le réflexe d'étirement pulmonaire

Les récepteurs se trouvent dans la sous-muqueuse bronchique et les muscles intercostaux.

L'information est transmise au noyau du tractus solitaire par le nerf crânien X (vague). Ces récepteurs sont sensibles à l'étirement (inspiration). En réponse à une inspiration, il y aura une expiration (réflexe de Hering-Breuer) et une augmentation de la fréquence cardiaque qui s'accompagne d'une vasodilatation.

I-6.3. Le baroréflexe

Ce réflexe est le principal système de contrôle de la pression artérielle. Les barorécepteurs sont situés dans la crosse aortique et le sinus carotidien, ils sont sensibles aux variations de la pression artérielle. Ils relaient l'information au noyau du tractus solitaire par les nerfs crâniens IX et X. Si le stimulus est une hypotension, le baroréflexe initiera une tachycardie et une augmentation de la pression artérielle (activation orthosympathique et inhibition parasympathique). Lors de majoration de la pression artérielle, le baroréflexe entraîne une bradycardie et une baisse de la pression artérielle (réduction orthosympathique et renforcement parasympathique).

I-7. Bilan (cf. figure 12)

La ventilation est gouvernée par le chémoréflexe et des efférences provenant du centre nerveux de la rythmogenèse qui induisent une ventilation basale lorsque le chémoréflexe n'est pas stimulé. De manière générale, chez l'Homme, le chémoréflexe central est responsable de 70 à 80 % des influx nerveux liés à la respiration alors que le périphérique n'est responsable lui que de 20 à 30% des influx [WARD, 2007]. Chez l'Homme, il existe cependant une variabilité interindividuelle quant à l'origine des mouvements respiratoires. Certains individus sont plutôt sous l'influence du chémoréflexe central, alors que d'autres sont sous la dépendance majoritaire du chémoréflexe périphérique ou sous celle du centre de la rythmogenèse [MOHAN *et al.*, 1997].

L'adaptation des fonctions cardiovasculaire et respiratoire aux besoins de l'organisme en oxygène et à des variations des gaz sanguins ou encore au changement du statut acido-basique réside de façon dominante dans la subtile balance des activités du système nerveux autonome et des centres respiratoires. La rupture (aigüe ou chronique) de cet équilibre peut promouvoir l'apparition de certains troubles : dyspnée et intolérance à l'effort lors d'insuffisance cardiaque ou encore tachycardie, hypertension et hyperventilation lors d'hypoxie aigüe en cas d'asthme bronchique [SCHMIDT *et al.* 2005].

Les modulations cardiovasculaires ne sont donc pas la résultante du fonctionnement d'un seul réflexe mais bien de l'interaction de multiples réflexes majeurs entre eux et d'influences centrales [SCHMIDT *et al.*, 2001]. Ainsi, l'activation du chémoréflexe provoque une hypertension qui elle-même active le baroréflexe et provoque donc l'effet clinique opposé à celui physiologiquement attendu. Notons que ce dernier réflexe a la capacité d'inhiber les effets du chémoréflexe périphérique mais a un effet plus limité voir inexistant sur le chémoréflexe central [SCHMIDT *et al.*, 2001, KARA *et al.*, 2003]. De même l'hyperventilation provoquée par un épisode hypoxique stimulant le chémoréflexe périphérique entraîne une stimulation des récepteurs pulmonaires sensibles à l'étirement ce qui provoque une diminution plus qu'une augmentation de la fréquence respiratoire [SCHMIDT *et al.*, 2001, KARA *et al.*, 2003].

Ainsi, lors de l'évaluation des systèmes chémoréflexes, il apparaît indispensable de maîtriser notamment le baroréflexe et le réflexe d'Herring-Breuer afin de limiter les éléments confondants des réponses d'origine purement chémoréflexe.

Récepteurs	Localisation	Nerfs afférents	Stimuli	Réponse réflexe
Chémorécepteurs Périphériques	-Glomus carotidien -Crosse aortique	-Nerf crânien IX -Nerf crânien X	↓ P _a O ₂ (↓ pH, ↑ P _a CO ₂)	↑ Ventilation minute ↑ Fréquence cardiaque, vasoconstriction
Chémorécepteurs centraux	Tronc cérébral	Projection au noyau du tractus solitaire	↑ P _a CO ₂ ↓ pH du liquide céphalorachidien	↑ Ventilation minute
Barorécepteurs artériels	-Glomus carotidien -Crosse aortique	-Nerf crânien IX -Nerf crânien X	↑/↓ Pression artérielle (PA)	↑ PA : ↓ Fréquence cardiaque, ↓ PA
				↓ PA : ↑ Fréquence cardiaque, ↑ PA
Récepteurs à l'étirement pulmonaire	-Muscles intercostaux -Sous-muqueuse bronchique	Nerf crânien X	Etirement pulmonaire :	
			Fibres vagues de type A : Basse pression (8-15 cmH ₂ O)	↑ Fréquence cardiaque, vasodilatation
			Fibres vagues de type C : Haute pression (15-30 cmH ₂ O)	↓ Fréquence cardiaque, vasodilatation, hypotension

Fig. 12 : Synthèse de la physiologie des différents réflexes de l'homéostasie cardio-respiratoire [D'après SCHMIDT et al. 2005].

II- Hypoxie et chémoréflexe périphérique [HANSON, 1997]

Dans le cadre de ce travail pilote consacré à la gazométrie sanguine des chiens brachycéphales, nous nous consacrerons essentiellement à l'étude bibliographique du chémoréflexe périphérique connu pour être le système majoritairement impliqué dans la réponse à l'hypoxie. De nombreuses études illustrent l'effet d'une hypoxie chronique sur la chémosensibilité périphérique. Dans ce domaine, les études menées chez l'Homme en haute altitude s'avèrent démonstratrices et témoignent parfaitement de l'effet de l'hypoxie chronique sur les fonctions cardiovasculaire et respiratoire. La chémosensibilité périphérique présente des variations interindividuelles [VIZEK *et al.*, 1987] et s'avère influencée par divers autres facteurs.

II-1. Durée de l'hypoxie

La durée de l'hypoxie revêt une importance cruciale. Tout d'abord, il convient de différencier trois types d'hypoxie. Par convention, une hypoxie aiguë correspond à un épisode d'une durée comprise entre quelques secondes et 1 heure, une hypoxie soutenue à un épisode d'une durée comprise entre 1 et 24 h et le terme d'hypoxie chronique sera utilisé pour des durées de 1 à plusieurs jours.

II-2. Effets de l'âge

Même si dans certaines situations morbides (voir plus haut) la part prise par l'âge dans la modulation de la chémosensibilité périphérique reste soumise à débat, il semble en situation physiologique jouer un rôle important. Ainsi un même épisode hypoxique n'aura pas la même influence sur un fœtus, un nouveau-né ou un adulte.

II-2.1. Chez l'adulte

Il est maintenant bien établi que chez le chat (cf. figure 13) ou la chèvre adulte, un épisode d'hypoxie aiguë entraîne une majoration des réponses cardiovasculaires et respiratoires d'origine chémoréflexe [HANSON, 1997]. Une hypoxie transitoire potentialise donc la chémosensibilité périphérique.

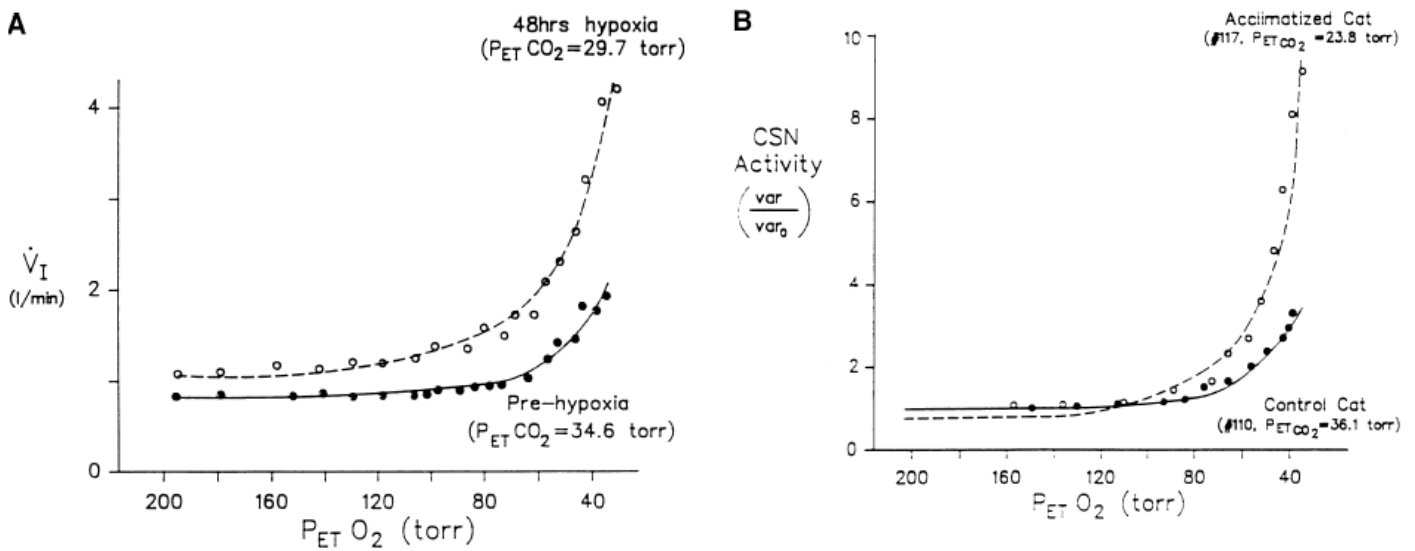


Fig. 13 : Effets de l'hypoxie sur la ventilation et l'activité nerveuse du sinus carotidien chez le chat [HANSON, 1997].

Figure A.

Réponse ventilatoire provoquée par une hypoxie isocapnique chez un chat avant et après exposition à une hypoxie hypobare de 48 heures. Chaque point représente la moyenne sur 30 secondes, \dot{V}_I la ventilation minute, $P_{ET} O_2$ la pression partielle en dioxygène en fin d'expiration. On s'aperçoit que pour les mêmes valeurs de $P_{ET} O_2$ la ventilation minute est plus élevée après l'épisode hypoxique soulignant ainsi la potentialisation de la réponse du chémoréflexe.

Figure B.

Réponse du nerf du sinus carotidien à une hypoxie chez un chat « contrôle » et un chat acclimaté (après exposition à une hypoxie hypobarique de 48 heures). Même si la réponse ventilatoire est la même en début d'expérience, la réponse du nerf du sinus carotidien est plus importante par la suite chez le chat « acclimaté ».

Cette potentialisation a aussi été objectivée au niveau cellulaire chez le rat. En effet, dans cette espèce, un « prétraitement » par une hypoxie chronique provoque une augmentation de la densité des canaux sodiques et un accroissement du contenu cellulaire en dopamine dans le corps carotidien [HEMPLEMAN, 1995, NURSE *et al.*, 1994]. Cependant, il convient de rappeler qu'il est délicat d'interpréter toute modification d'un réflexe sans tenir compte des autres structures anatomiques. Chez le rat adulte, les neurones hypothalamiques et de la région rostro-ventro-latérale du tronc cérébral ont aussi montré une activité accrue en réponse à une hypoxie chronique. De récentes études menées in-vitro ont montré que des neurones situés dans l'hypothalamus [NOLAN *et al.*, 1995], dans la région rostro-ventro-latérale [NOLAN *et al.*, 1993] et dans le noyau rouge [WAITES *et al.*, 1996] sont sensibles à l'hypoxie. Cependant, même s'il n'est pas évident que ces centres puissent être nommés

chémorécepteurs, ils semblent avoir un rôle dans la régulation et la modulation des réflexes cardio-respiratoires.

Ces différentes études montrent que la réponse à une hypoxie aiguë ou subaiguë chez des animaux « acclimatés » pendant une courte période (quelques jours) s'avère majorée.

Les choses sont cependant plus complexes. En effet, lorsque l'acclimatation à l'hypoxie est plus longue (plusieurs semaines ou voir même plus), diverses études semblent indiquer que les réponses chémoréflexes sont diminuées. Ainsi, chez le chat par exemple [TATSUMI *et al.*, 1991] après « un prétraitement » hypoxique de quelques semaines, la réponse du corps carotidien à un épisode d'hypoxie aiguë s'avère diminuée. Ce résultat est en accord avec les précédentes observations réalisées chez les personnes ou animaux vivant en haute altitude pour lesquels la réponse, notamment ventilatoire, à une hypoxie apparaît significativement diminuée.

Ainsi chez l'adulte, la réponse du chémoréflexe est complexe et dépend de nombreux facteurs. Une courte exposition à une hypoxie potentialise les réponses chémoréflexes alors qu'une exposition à plus long terme les diminue.

II-2.2. Chez le nouveau né

De nombreuses observations ont été menées chez l'être humain. Ainsi, chez des nourrissons nés en altitude et évalués jusqu'à l'âge de 5 ans la réponse ventilatoire à l'hypoxie (RVH) s'avère de faible intensité [LAHIRI *et al.*, 1978]. Cette faible réponse reposerait sur un phénomène appelé « resetting » qui n'a pas de support connu avec certitude.

L'hypothèse la plus débattue est celle du déplacement vers la droite de la valeur seuil de PaO_2 sur la courbe de réponse à l'hypoxie du glomus carotidien. Cependant, comme cela peut être observé dans la figure 14, il existe en outre une amplitude de réponse chémoréflexe très différentes chez les nouveaux nés soumis à une hypoxie depuis la naissance. Cette réponse varie aussi en fonction de la durée de l'hypoxie.

Le phénomène de resetting intervient lors de l'augmentation de la PaO_2 au moment de la naissance. Il représente une adaptation de la sensibilité du chémorécepteur à une augmentation soudaine de la PaO_2 . Or si cette pression partielle en oxygène reste faible (hypoxie) à la naissance, la courbe est déplacée vers la gauche, autrement dit la RVH s'avère diminuée. A l'inverse, si la PaO_2 est élevée la courbe est déplacée vers la droite et la RVH

majorée. Ainsi l'augmentation importante de la PaO_2 pendant quelques heures peut augmenter la chémosensibilité périphérique chez le nouveau né.

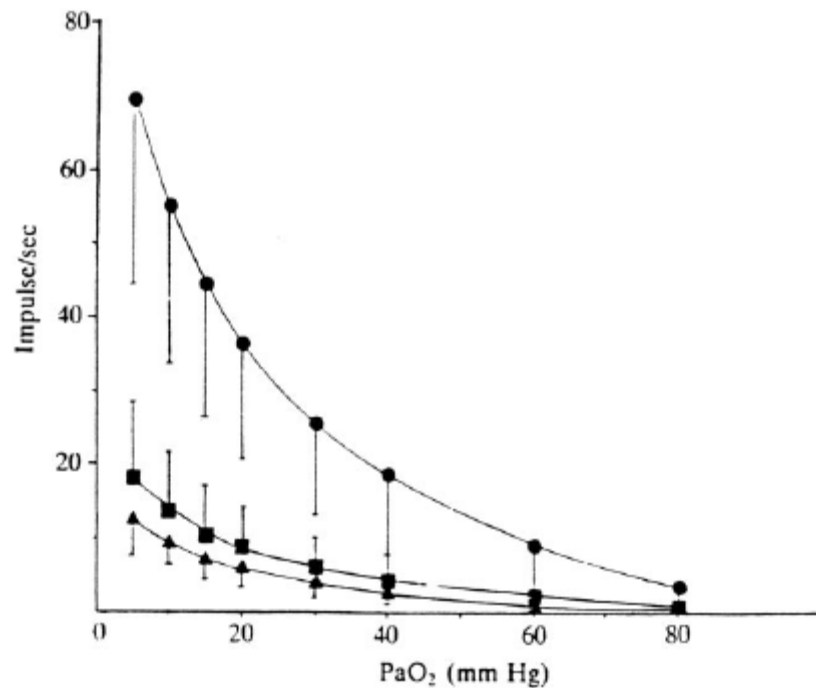


Fig. 14 : Importance du phénomène de « resetting » [HANSON, 1997]. Les fœtus ventilés pendant 27,4heures avec un mélange O_2/CO_2 (ronds noirs) montrent une RVH significativement supérieure à celle des fœtus ventilés avec un mélange N_2/CO_2 (triangles noirs). Par contre, la RVH est beaucoup plus faible lorsque la ventilation avec le mélange O_2/CO_2 ne dure que 7 heures (carrés noirs).

II-2.3. Chez le fœtus

Plusieurs méthodes ont été développées chez le mouton afin d'induire une hypoxie fœtale : embolie de la circulation ombilicale, exposition de la mère à une hypoxie, induction d'une anémie ou exérèse chirurgicale des caroncules.

Les expériences ainsi menées ont montré une augmentation de la chémosensibilité et de la réponse notamment cardiovasculaire chez les fœtus soumis à une hypoxie chronique (cf. figure 15).

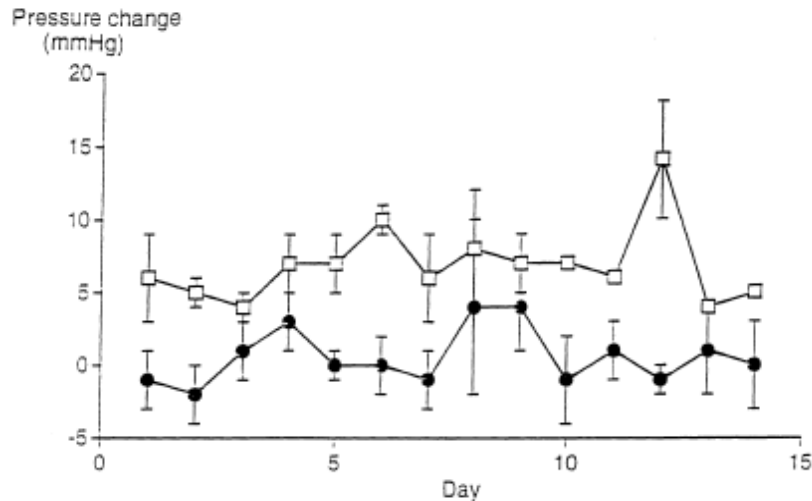


Fig. 15 : Effets de l'hypoxie chez le fœtus sain soumis à une hypoxie aigue de 15 min [HANSON, 1997]. Pression artérielle dans deux groupes de fœtus, l'un normoxique (ronds noirs) et l'autre soumis à une hypoxie chronique (carrés blancs) au cours de la gestation. Les animaux du deuxième groupe ont une pression artérielle plus élevée.

II-3. Effets d'une hypoxie chronique sur le chémoréflexe périphérique à partir d'études menées chez le chat

Classiquement, l'hypoxie chronique est, comme nous venons de l'évoquer, à l'origine d'un phénomène appelé « désensibilisation hypoxique », fréquemment rencontré chez des individus vivant en altitude et exposés à une hypoxie tout au long de leur vie [FORSTER *et al.*, 1971]. Cette perte de sensibilité peut aussi s'acquérir après de longs séjours en altitude [WEIL *et al.*, 1971]. Une étude menée chez le chat [KOICHIRO *et al.*, 1991] a permis de préciser l'effet d'une hypoxie chronique sur la sensibilité du chémoréflexe périphérique.

Cette étude est basée sur les observations de TENNEY et OU [1977] qui avaient démontré que des chats exposés à une hypoxie sévère peuvent présenter une nette diminution de la réponse ventilatoire à l'hypoxie après quelques semaines. Cependant, cette cinétique de désensibilisation apparaît plus rapide chez le chat que chez l'Homme chez qui ce phénomène peut prendre des années. Le chat s'avère donc être un modèle expérimental intéressant pour l'étude des effets de l'hypoxie chronique sur la chémosensibilité périphérique.

Le but de l'étude de KOICHIRO *et al.* est d'observer les effets d'une hypoxie de 3 à 4 semaines sur la chémosensibilité périphérique en simulant une élévation en altitude à l'aide d'un caisson hypobare. Un lot de 10 chats a donc été sélectionné, le groupe témoin et le groupe expérimental étant appariés en fonction de leur réponse ventilatoire à l'hypoxie (RVH) avant l'expérience. Pour cela, les chats ont été préalablement anesthésiés pour obtenir des

mesures basales de leur RVH. 5 des chats ont été placés dans un caisson hypobare afin de simuler une altitude de 5500 m. Les 5 autres sont restés dans des conditions normales de pression atmosphérique (niveau de la mer). Après 4 semaines les animaux ont été évalués vigiles puis anesthésiés.

Pour l'étude sur animaux éveillés, un port de ponction a été placé dans la trachée des chats sous anesthésie. Deux jours plus tard les chats ont été soumis à une hypoxie aigue dans une chambre close.

Pour la partie anesthésiée, une canule endo-trachéale est mise en place pour la mesure des gaz respiratoires et une électrode est placée sur le nerf du sinus carotidien (tout en prenant soin d'abolir l'activité du barorécepteur) afin d'en enregistrer l'activité nerveuse d'origine purement chémoréflexe.

Ainsi, comme illustré dans les figures 16 à 19, il apparait que :

- 1) La ventilation de base (ventilation minute, ET O₂, ET CO₂) mesurée à l'air libre chez chacun des chats après le « prétraitement hypoxie/normoxie » est plus élevée dans le groupe « hypoxique ».
- 2) La réponse ventilatoire à l'hypoxie aigue mesurée chez les animaux éveillés et anesthésiés est significativement plus réduite chez les chats ayant subi une hypoxie chronique. Ainsi, la RVH et l'activité du nerf du sinus carotidien diminuent respectivement de 77% et 56% chez les chats hypoxiques. Une corrélation significative est aussi objectivée entre la RVH et l'activité du NSC.

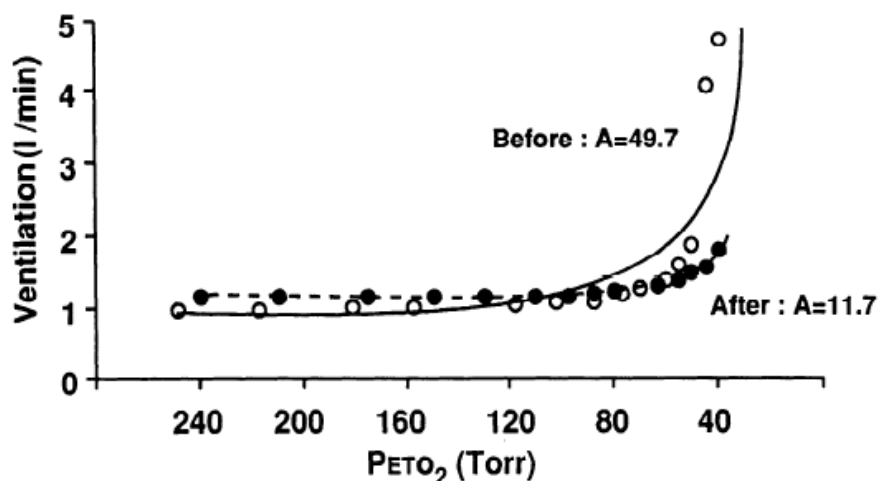


Fig. 16 : RVH isocapnique d'un chat avant et après une exposition à une hypoxie hypobarique de 3 semaines. La RVH est diminuée [KOICHIRO et al., 1991]. $V_i = V_0 + A/(EtCO_2 - 26)$

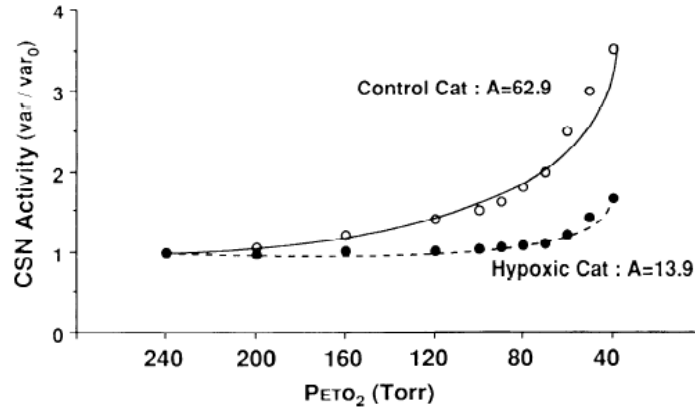


Fig. 17 : Réponse du nerf du sinus carotidien suite à une hypoxie aiguë après une période de normoxie ou d'hypoxie chronique [KOICHIRO et al., 1991]. La réponse du nerf du sinus carotidien à l'hypoxie montre que même si la RVH de deux chats est identique avant exposition à une hypoxie chronique la réponse du nerf du sinus carotidien est significativement plus faible chez le chat hypoxique.

PERIPHERAL CHEMORECEPTORS AND HYPOXIC DESENSITIZATION

751

TABLE 1. Effect of prolonged hypoxic exposure on ventilation and ventilatory responsiveness in awake cats

	Control		Experimental	
	Before	After	Before	After
Body wt, kg	3.93±0.47	4.41±0.38*	3.81±0.30	3.73±0.27
Ventilation in room air				
\dot{V}_I , l/min	1.19±0.15	1.20±0.14	0.95±0.07	1.22±0.12*
$P_{ET_{O_2}}$, Torr	89.2±2.5	89.9±3.0	86.2±0.7	92.3±1.0*
$P_{ET_{CO_2}}$, Torr	31.8±1.0	31.3±0.9	33.3±1.2	28.1±1.3*
V_T , ml	34.8±2.1	34.2±3.0	36.1±2.3	34.1±2.6
f, breaths/min	33.8±2.7	35.1±3.1	26.5±0.6	36.7±3.6*
HVR				
A, Torr · l · min ⁻¹	39.3±6.1	38.2±5.6	53.9±10.1	14.8±1.8*
Best $P_{ET_{O_2}}$, asymptote, Torr	29.8±1.0	28.2±1.6	28.0±2.1	29.8±2.4
\dot{V}_0 , min	1.03±0.11	1.09±0.09	0.88±0.11	1.13±0.14
HCVR				
S, l · min ⁻¹ · Torr ⁻¹	0.15±0.02	0.15±0.02	0.14±0.01	0.16±0.01*
B, Torr	23.4±2.6	23.0±2.4	25.6±2.9	22.2±2.2*

Values are means ± SE. \dot{V}_I , minute ventilation; $P_{ET_{O_2}}$, $P_{ET_{CO_2}}$, end-tidal O_2 and CO_2 tensions; V_T , tidal volume; f, respiratory frequency; A, shape parameter; \dot{V}_0 , hyperoxic ventilation; S, slope of relationship between \dot{V}_I and $P_{ET_{CO_2}}$; B, X-intercept. * Difference between measurements before and after exposure of ambient or simulated high altitude, $P < 0.05$.

Fig. 18 : Comparaison des effets d'une hypoxie aiguë sur des chats éveillés préalablement soumis ou non à une hypoxie chronique [KOICHIRO et al., 1991].

TABLE 2. Ventilation and ventilatory and CSN responses to hypoxia in anesthetized cats

	Control		Experimental	
	Before	After	Before	After
Ventilation in room air				
$\dot{V}O_2$, ml/min	23.8±2.0	25.0±1.9	20.8±1.9	22.6±2.1
$\dot{V}CO_2$, ml/min	17.0±1.4	17.8±1.4	15.2±1.4	15.4±1.5
$\dot{V}I$, l/min	0.48±0.06	0.51±0.04	0.46±0.04	0.59±0.06*
P_{ETCO_2} , Torr	34.2±1.1	34.1±1.1	36.6±1.5	30.5±1.6*
$P_{ET}O_2$, Torr	82.2±1.7	84.2±0.9	80.8±2.2	87.7±2.7*
HVR, phrenic, and carotid sinus nerve responses to hypoxia				
A (HVR), Torr · l · min ⁻¹	39.9±4.2	36.5±3.9	50.2±8.2	8.5±1.8*
\dot{V}_0 , l/min	0.46±0.07	0.47±0.05	0.41±0.05	0.57±0.07*
A (phrenic)‡		71.9±3.1		14.2±2.6†
A (CSN)		46.9±6.3		20.6±4.8†
A (CSN after CSN cut)		43.8±8.7		24.4±5.4†
HCVR				
S, l · min ⁻¹ · Torr ⁻¹	0.02±0.01	0.03±0.01	0.04±0.01	0.06±0.01*
B, Torr	19.3±2.9	16.1±3.1	23.9±4.3	15.8±3.3*

Values are means ± SE. $\dot{V}O_2$, O₂ consumption; $\dot{V}CO_2$, CO₂ production; other abbreviations as in Table 1. * Difference between measurements before and after exposure of ambient or simulated high altitude, $P < 0.05$. † Difference between control and experimental cats, $P < 0.05$. ‡ $n = 3$.

Fig. 19 : Comparaison des effets d'une hypoxie aigue sur des chats anesthésiés préalablement soumis ou non à une hypoxie chronique [KOICHIRO et al., 1991].

L'activité du nerf du sinus carotidien a aussi été enregistrée dans de telles conditions chez des chatons [HANSON et al., 1994]. Hanson a ainsi montré que l'hypoxie mais aussi l'hyperoxie chronique diminuait la RVH.

III- Chémoréflexes et chiens brachycéphales

Bien que les chiens de race brachycéphale soient connus depuis longtemps comme présentant diverses anomalies cardiaques, respiratoires et digestives, il existe peu de données physiopathologiques consacrées à l'origine de ces troubles. Même si certaines équipes de recherche se sont intéressées à ces races comme modèle expérimental d'apnée du sommeil, très peu de données cliniques s'avèrent disponibles pour mieux appréhender la sensibilité et l'efficacité des systèmes chémoréflexes chez ces animaux « ronfleurs chroniques ».

Une revue large de la littérature permet cependant de relever divers indices évocateurs d'une possible « anomalie » de ces chémoréflexes qui par ailleurs pourraient constituer le primum movens des altérations cardiovasculaires fréquemment identifiées dans ces races canines.

III-1. Anomalies de conformation des voies aériennes supérieures

De par leur conformation morphologique particulière, les chiens de race brachycéphale semblent susceptibles de présenter des altérations notamment de l'oxygénation artérielle. En

effet, le syndrome brachycéphale est une affection bien décrite dans ce groupe et est caractérisé par :

- une sténose des narines,
- allongement ± épaissement du voile du palais,
- éversion des ventricules laryngés,
- hypoplasie trachéale.

D'un point de vue théorique au moins, ces anomalies de conformation sont susceptibles d'être à l'origine non seulement d'une hypoxie chronique mais aussi d'un défaut d'élimination du dioxyde de carbone. A ce jour aucune étude bien menée n'a permis d'objectiver de telles conséquences. Cependant outre ces suppositions quant au fait que les brachycéphales soient des animaux candidats à l'hypoxie chronique et aux perturbations de leurs chémoréflexes, il existe d'autres éléments indirects permettant de renforcer cette hypothèse.

III-2. Autres indices

III-2.1. Observations cliniques

Diverses observations cliniques viennent conforter l'hypothèse d'une modification de la chémosensibilité chez ces chiens. Ainsi, il apparaît que l'incidence des détresses respiratoires liées au stress de même que les coups de chaleur soient des entités pathologiques auxquelles les races brachycéphales sont plus exposées que les mésocéphales [BRUCHIM *et al.*, 2006].

III-2.2. Incidence des chémodectomes (ou tumeurs des chémorécepteurs)

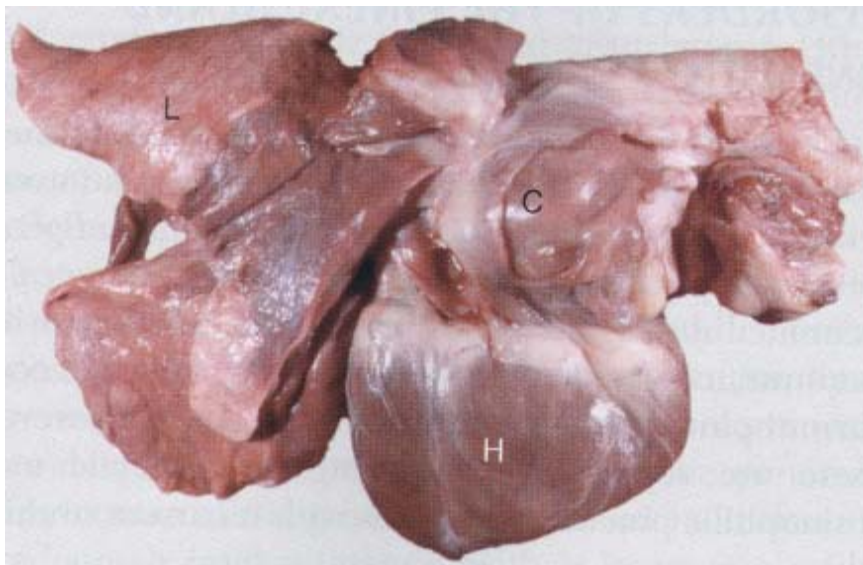
Il a été rapporté que les tumeurs du corps carotidien sont les deuxièmes tumeurs cardiovasculaires primaires les plus fréquentes, les brachycéphales montrant une nette prédisposition raciale, notamment les boxers et boston terriers [WARE *et al.*, 1999].

La stimulation engendrée par l'hypoxie chronique apparaît comme une explication possible et a déjà été mentionnée chez l'Homme [EDWARDS *et al.*, 1971] et pourrait donc constituer une explication à cette incidence accrue chez le chien brachycéphale [HAYES, 1975, MAC GAVIN *et al.*, 2006] car l'hypoxie chronique est connue pour être à l'origine d'un effet de remodelage à l'échelle cellulaire.

Il s'agit le plus souvent de carcinomes. Les tumeurs des corps aortiques (cf. figure 20) présentent un faible pouvoir métastatique. Les tumeurs du corps carotidien sont accompagnées de métastases dans 30% des cas (poumons, nœuds lymphatiques trachéobronchiques et médiastinaux, foie, pancréas, rein) [MAC GAVIN *et al.*, 2006].

Les tumeurs du corps carotidien font partie de la famille des APUDomas (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) qui sont des tumeurs dérivées de cellules qui ont la capacité de produire et de sécréter des amines vasoactives telles que l'adrénaline, la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine [FELDMAN *et al.*, 2004, SCHULLER *et al.*, 2007]. Cependant, chez le chien ces tumeurs n'ont jamais montré de facultés sécrétoires mais apparaissent comme ayant de très grandes similitudes immunohistochimiques avec les tumeurs de l'Homme. On peut donc penser que comme chez l'Homme, la sécrétion de substances vasoactives est un phénomène rare, peu intense mais réel qui pourrait avoir une activité sympathomimétique non-négligeable.

Les conséquences physiopathologiques de ces tumeurs résident donc plus dans l'espace occupé par ces tumeurs qui peuvent, à terme, comprimer les oreillettes et/ou la veine cave en induisant une déstabilisation cardiovasculaire [MAC GAVIN *et al.*, 2006].



*Fig.20 : Bloc cœur/poumon d'un chien souffrant d'un chémodectome [MAC GAVIN *et al.*, 2006]. C. : chémodectome, H. : cœur, L:poumons.*

III-2.3. L'apnée du sommeil [références internet 2 et 3]

Cette affection est bien décrite chez l'Homme. Elle est aussi appelée Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil (SAOS). Le SAOS est défini par la survenue durant le sommeil d'épisodes anormalement fréquents d'obstruction complète ou partielle des voies aériennes

supérieures, responsables d'interruptions (apnées) ou de réductions significatives (hypopnées) de la ventilation et associés à des manifestations cliniques le plus souvent dominées par une somnolence diurne excessive avec parfois des endormissements incoercibles. Les autres symptômes sont le ronflement, l'asthénie et les céphalées matinales, et la constatation d'apnées au cours du sommeil par l'entourage.

Les définitions suivantes servent de standard pour le diagnostic de cette affection chez l'Homme :

- Une apnée se définit comme une interruption de la respiration pendant plus de 10 secondes.
- Une hypopnée par une diminution de la ventilation d'au moins 50 %.

Le diagnostic est établi à la suite de l'objectivation d'un nombre excessif d'évènements (apnées et hypopnées) au cours d'un enregistrement polysomnographique. L'incidence dans la population est estimée entre 0.5 et 5%. Ce chiffre s'élèverait à 45% chez les personnes souffrant d'hypertension artérielle. De même, le surpoids et l'obésité apparaissent comme étant des facteurs favorisant la survenue de ce syndrome.

Durant le sommeil, les muscles du pharynx qui permettent l'ouverture des voies aériennes respiratoires supérieures et le passage de l'air lors de l'inspiration se relaxent mais laissent en principe un espace suffisant pour le passage de l'air. D'un point de vue physiopathologique, certains individus possèdent un passage étroit et la relaxation de ces muscles durant le sommeil provoque la fermeture complète des voies aériennes supérieures [GUYTON *et al.*, 2004]. Les apnées obstructives du sommeil résultent donc de la fermeture («collapsus») des voies aériennes lors de l'inspiration, qui génère une pression négative endopharyngée (pression de « suction»). Ce collapsus peut survenir en un ou plusieurs sites de l'oropharynx ou de l'hypopharynx. Il est à noter qu'il existe une autre forme physiopathologique d'apnée du sommeil : l'apnée du sommeil d'origine centrale qui résulte de lésions dans les centres respiratoires ou d'anomalies de l'appareil neuromusculaire périphérique à l'origine du mouvement respiratoire [GUYTON *et al.*, 2004].

De nombreux facteurs peuvent favoriser à l'apparition de l'apnée du sommeil :

- Facteurs anatomiques : hypertrophie amygdalienne, obstruction nasale, obésité, etc.... Ces facteurs réduisent le calibre des voies aériennes supérieures et augmentent leur résistance.
- Augmentation de la compliance des voies aériennes supérieures (« flaccidité »).

- Facteurs neuromusculaires: réduction trop importante du tonus des muscles dilatateurs du pharynx (muscles affectant la position de la langue, de l'os hyoïde, du palais) au cours du sommeil (d'autant plus que celui-ci est profond ou paradoxal).
- Désynchronisation entre l'activité des muscles dilatateurs et celle du diaphragme.
- Retard à l'éveil en cas de collapsus des voies aériennes supérieures.

Ces anomalies décrites chez l'Homme semblent se rapprocher de celles décrites dans les anomalies de conformation morphologique des voies aériennes des chiens brachycéphales (voir ci-dessus).

On comprend bien que compte tenu de leur conformation, les brachycéphales présentent les mêmes facteurs de risque que les personnes prédisposées à l'apnée du sommeil. Le bulldog anglais constitue même un modèle expérimental spontané pour l'étude des troubles respiratoires du sommeil chez l'Homme [HENDRICKS *et al.*, 1987]. Les études menées dans cette race ont contribué à expliquer certains éléments de la pathophysiologie de la maladie chez l'Homme : l'épisode apnéique est dû à une diminution du tonus de la musculature des voies aériennes supérieures [PETROF *et al.*, 1994] (principalement le sternohyoïdien et le géniohyoïdien), cet événement sera terminé par une reprise soudaine et importante de tonicité. Il semblerait que cette hypertonicité soit la raison pour laquelle aucun épisode d'apnée n'est observé chez des sujets éveillés. Cette alternance d'hyper et d'hypotonicité est à l'origine de remaniements des muscles qui souffrent alors de fibrose et d'œdème qui, même s'il s'agit de processus compensatoires en début d'évolution, à long terme aggravent le collapsus des voies aériennes supérieures (les fibres musculaires sont progressivement remplacées par un tissu conjonctif fibreux). Il s'agit d'un vrai cercle vicieux car la perte de compliance engendrée par les lésions musculaires provoque une augmentation compensatrice du tonus musculaire qui aggrave alors les lésions musculaires et donc la fibrose et la diminution du diamètre des voies aériennes supérieures.

A l'échelle tissulaire, cette augmentation compensatoire du tonus musculaire se traduit par un remplacement des fibres musculaires à chaînes lourdes de myosine de type I par des fibres musculaires à chaînes lourdes de myosine de type II. Les fibres de type I reflètent une activité d'endurance alors que celles de type II sont plus les témoins d'une activité courte et intense. Ce phénomène est aussi appelé « slow to fast shift ». Les témoins de ces modifications peuvent être observés lors d'examen par résonance magnétique (IRM), cette méthode non invasive permet d'observer les signes précoces de la maladie [SCHOTLAND *et al.*, 1996] : œdème et fibrose.

Les études menées chez le chien permettent aussi d'explorer diverses pistes thérapeutiques pour le traitement de la maladie chez l'Homme. Une étude menée par VEASEY *et al.* [1999] a permis de montrer que la trazodone (molécule qui est un antagoniste de la sérotonine mais dont l'un des métabolites, le méta-(chloro-phenyl) pipérazine [m-CPP], est un puissant sérotoninergique) et le L-Tryptophane (précurseur de la sérotonine) pouvaient traiter les troubles respiratoires du sommeil en augmentant la tonicité des muscles assurant l'ouverture des voies aériennes supérieures et en stimulant le chémoréflexe périphérique.

Concernant les chémoréflexes, il a été montré par MAHAMED *et al.* [2005] et KARA *et al.* [2003] qu'il existait une augmentation significative de la chémosensibilité chez les patients souffrant du SAOS (cf. figure 21). Cependant à ce jour, il reste difficile de déterminer avec précision la place physiopathologique de cette modification chémoréflexe dans l'évolution du syndrome d'apnée du sommeil, de même que dans celle du syndrome brachycéphale.

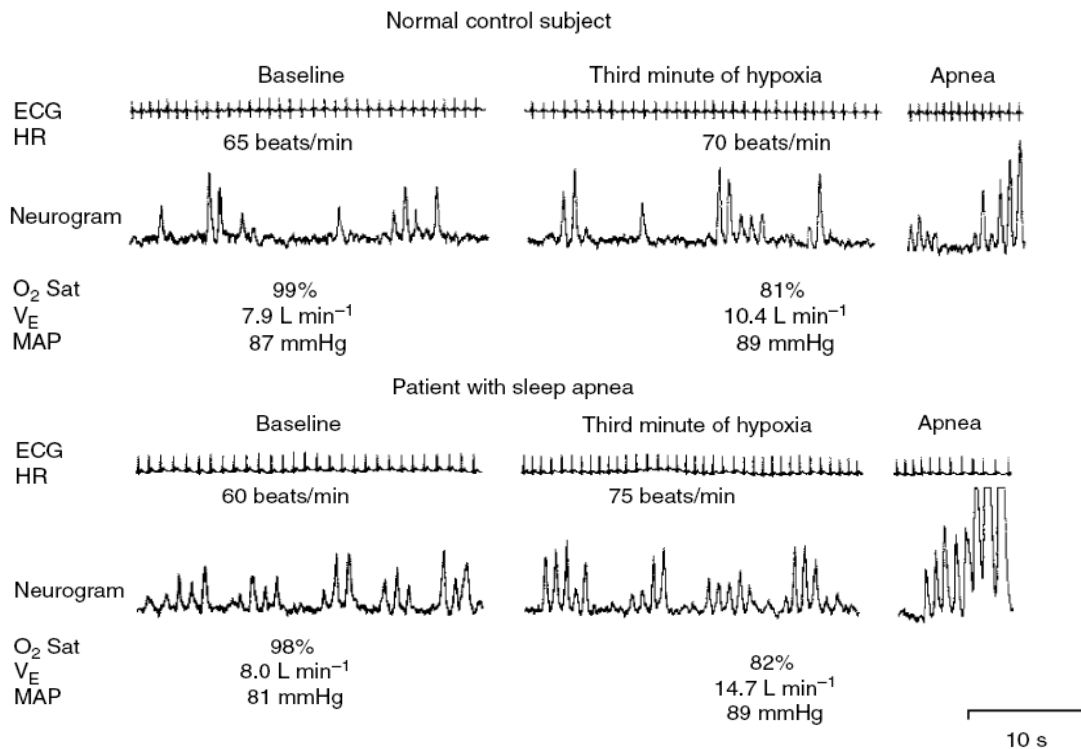


Fig. 21 : Effets de l'hypoxie chez des patients souffrant d'apnée du sommeil [KARA *et al.*, 2003]. Chez le sujet sain, l'hypoxie provoque une légère augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle moyenne et de la ventilation minute. En revanche, chez les patients atteints d'apnée du sommeil cette augmentation est nettement plus importante et l'apnée imposée lève l'inhibition liée aux récepteurs thoraciques sensibles à l'étirement et provoque une nette augmentation de l'activité neuronale.

PARTIE II: PROBLEMATIQUE et OBJECTIFS DE CETTE ETUDE PILOTE

En raison notamment des anomalies de conformation de leurs voies aériennes supérieures ainsi que de la convergence des observations cliniques citées préalablement, il est possible d'émettre l'hypothèse que les chiens brachycéphales puissent présenter des anomalies de leurs systèmes chémoréflexes.

L'objectif de cette étude pilote est de tenter d'objectiver chez le chien brachycéphale des signes pouvant corroborer notre hypothèse selon laquelle ces animaux sont susceptibles d'être en situation d'hypoxie chronique. A l'heure actuelle, il n'existe pas de données précises sur les valeurs de gazométrie sanguine chez les chiens brachycéphales. La question à laquelle nous allons tenter de répondre est donc de savoir si ces animaux présentent ou non un profil sanguin compatible avec une hypoxie chronique en les comparant à un groupe de chiens mésocéphales.

En outre, compte tenu de la forte corrélation entre le phénomène d'apnée du sommeil et l'hypertension artérielle, nous avons complété notre approche gazométrique par une évaluation clinique incluant une mesure de pression artérielle afin de déterminer si les brachycéphales présentent ou non une pression sanguine artérielle supérieure aux chiens mésocéphales.

PARTIE III : ETUDE PILOTE DE LA GAZOMETRIE SANGUINE DE CHIENS BRACHYCEPHALES

L'étude a été réalisée de façon prospective sur deux groupes de chiens distincts : un groupe dit brachycéphale et un groupe témoin apparié en âge, en poids et en taille.

I- Echantillons de l'étude

I-1. Sélection des brachycéphales

Tous les chiens mâles ou femelles de race brachycéphale présentés aux consultations de la clinique de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse entre le 15 Mars et le 15 mai 2008 et répondant aux critères ont été inclus dans l'étude. Les critères d'inclusion dans notre étude sont :

- appartenance à une des races brachycéphales (bulldogs anglais, bouledogues français, carlins ...),
- acceptation des propriétaires à la participation à une étude sans bénéfice direct,
- âge compris entre 6 mois et 8 ans,
- présence ou non d'un syndrome brachycéphale (corrigé ou non).

Les chiens brachycéphales dont l'état de bonne santé n'a pas pu être cliniquement vérifié ont été exclus de notre étude. Les principales affections ayant fait l'objet d'une exclusion sont des affections cardiaques, respiratoires et digestives.

L'ensemble des caractéristiques morphologiques et cliniques des animaux inclus dans l'étude sont présentées dans la partie résultats.

I-2. Sélection des mésocéphales

Ont été inclus dans l'étude en tant que chiens du groupe témoin, des animaux mésocéphales dont l'âge est compris entre 6 mois et 8 ans et dont les caractéristiques morphologiques (poids et score corporel) se sont avérées être comparables à celles des brachycéphales inclus dans l'étude.

Ont été exclus de ce groupe les brachycéphales et tous les animaux présentant une quelconque affection ou une atteinte des voies aériennes supérieures (troubles qui se manifestent par un cornage, des ronflements, des sifflements...).

II- Méthodes

Après le recueil des informations cliniques et paracliniques de chaque animal (voir feuille d'inclusion, annexe 1), un examen clinique complet a été réalisé (fréquences respiratoires, cardiaques, auscultation ...). Dans le cas où l'animal est apparu stressé (agitation, polypnée ...) une période d'habituation et de calme de quelques minutes à quelques heures dans une pièce neutre a été réalisée avant de réaliser un nouvel examen clinique et les ponctions sanguines artérielles.

Les prélèvements artériels ont été réalisés à l'artère métatarsienne ou fémorale au moyen de matériel à usage unique (aiguilles de 25 G et seringues de 1 mL préalablement héparinées). Dans tous les cas, l'animal a été placé dans le calme en décubitus latéral et la zone de ponction aseptisée (tonte et désinfection à la chlorhexidine).

Les ponctions artérielles ont été réalisées en regard du pouls correspondant et la validité du prélèvement a été systématiquement vérifiée par la montée pulsée du sang dans le corps de seringue.

Les dosages ont été réalisés en extemporanée au moyen de l'analyseur Vetstat (IDDEX France) et des cartouches à usage unique de type « gaz sanguin » (IDDEX France). Les résultats de l'ionogramme et de la gazométrie ont été systématiquement imprimés après avoir documenté la température corporelle de l'animal.

Après une période de calme de quelques minutes à quelques heures selon le niveau de stress des animaux, des séries de 5 mesures des pressions artérielles systoliques, moyennes et diastoliques ont été effectuées par méthode oscillométrique (Ramsey instrument) en prenant soin d'adapter précisément la taille du brassard gonflable à la taille du membre support de la mesure.

III- Analyses statistiques

Les comparaisons intergroupes ont été réalisées, après vérification de l'homogénéité des variances au moyen d'un test unilatéral de Student pour séries non appariées. Pour les résultats dont les variances n'étaient pas homogènes (test de F avec $p < 0.1$) les comparaisons

ont été effectuées avec un test d'Aspin-Welch. Une valeur de p inférieure à 0.05 a été considérée comme significative.

IV- Résultats

Sauf indication contraire les résultats suivant sont présentés sous la forme :

Moyenne ± écart type.

« * » : Marque utilisée lorsque les différences apparaissent significatives entre le groupe brachycéphale et le groupe témoin.

IV-1. Description de la population

Le tableau 1.a. montre les races des différents chiens inclus dans l'étude ainsi que l'effectif pour chacune d'entre elles :

	Groupe Brachycéphale		Groupe témoin				
Races	Bouledogue français	Bulldog anglais	Beagle	Berger australien	Croisés	Staffordshire bull terrier	Parson Russel terrier
Effectif	7	4	6	1	2	1	1

Tableau 1.a. : Description de la population de l'étude.

Le groupe des chiens brachycéphales contient 11 individus avec un âge moyen de 42,8 mois ($\pm 19,2$ mois), un poids de 18,4 kg ($\pm 6,9$ kg) et un score corporel de 3,4/5 ($\pm 0,5$). Pour le groupe témoin, qui contient 11 individus, ces valeurs sont respectivement de 37,6 mois ($\pm 12,8$ mois), 14,5 kg ($\pm 6,5$ kg), 3/5 ($\pm 0,4$). L'ensemble de ces données est résumé dans le tableau 1.b.

	Effectif	Age (mois)	Poids (kg)	Score corporel (/5)
Groupe Brachycéphale	11	42,8 \pm 19,2	18,4 \pm 6,9	3,4 \pm 0,5 *
Groupe Témoin	11	37,6 \pm 12,8	14,5 \pm 6,5	3,0 \pm 0,4

Tableau 1.b. : Description de la population de l'étude.

Il apparait que si les animaux sont, conformément aux critères d'inclusion, appariés en âge et en poids, ils ne le sont pas en termes de score corporel.

IV-2. Morphologie des chiens

Pour le groupe brachycéphale, le questionnaire réalisé auprès des propriétaires a permis de montrer que 6 des chiens (55 %) présentent un syndrome brachycéphale qui avait été corrigé chez 2 d'entre eux (18%). 6 chiens (55 %) souffrent de sténose des narines. 3 chiens (27 %) ont déjà présenté des épisodes de syncope. Pour 10 chiens (91 %), les propriétaires rapportent de fréquentes flatulences. 2 chiens (18 %) respirent souvent la bouche ouverte. Tous les brachycéphales (100 %) ronflent fréquemment y compris en période diurne. 1 chien (9 %) tousse plusieurs fois par jour. L'ensemble de ces données est résumé dans les tableaux 2.a. et 2.b.

	Syndrome brachycéphale	Correction du syndrome	Sténose des narines
Groupe Brachycéphale (%)	55	18	55

Tableau 2.a. : Caractérisation du syndrome brachycéphale.

	Syncope	Flatulences	Respiration bouche ouverte	Ronflements	Toux
Groupe Brachycéphale(%)	27	91	18	100	9

Tableau 2.b. : Caractérisation du syndrome brachycéphale.

Les hauteurs au garrot et les circonférences thoraciques sont respectivement de 38,8 cm ($\pm 8,1$ cm) et 60,6 cm (± 13 cm) pour le groupe brachycéphale et de 40,5 cm ($\pm 7,8$ cm) et 56,8 cm ($\pm 9,1$ cm) pour le groupe témoin. L'ensemble de ces données est résumé dans le tableau 2.c.

	Groupe brachycéphale	Groupe témoin
Hauteur au garrot (cm)	38,8 ± 8,1	40,5 ± 7,8
Circonférence thoracique (cm)	60,6 ± 13,0	56,8 ± 9,1

Tableau 2.c. : Caractérisation du syndrome brachycéphale.

IV-3. Examens cliniques

Avant chaque inclusion, un examen clinique a été réalisé sur les animaux. Les données cliniques recueillies sont résumées dans le tableau 3.

	Température (°C)	Fréquence cardiaque (bpm)	Fréquence respiratoire (mpm)
Groupe Brachycéphale	38,5 ± 0,5	117,5 ± 31,4	47,4 ± 37,7
Groupe témoin	38,5 ± 0,3	113,6 ± 31,3	31,8 ± 16,0

Tableau 3. : Résultats des examens cliniques.

Aucune différence statistique n'a été mise en évidence entre les deux groupes pour les trois paramètres cliniques de base (température corporelle, fréquence cardiaque et fréquence respiratoire).

IV-4. Pressions artérielles

Les valeurs moyennes de pressions artérielles systolique, moyenne et diastolique obtenues sont regroupées pour chacun des groupes dans le tableau 4.

	PAS (mmHg)	PAM (mmHg)	PAD (mmHg)
Groupe Brachycéphale	177,6 ± 25,0 *	123,3 ± 17,1 *	95,3 ± 19,2 *
Groupe témoin	153,5 ± 21,7	108,3 ± 12,2	83,0 ± 11,5

Tableau 4. : Valeurs moyennes des pressions artérielles systolique (PAS), moyenne (PAM) et diastolique (PAD).

Comparées à celles des chiens témoins, il apparaît que les pressions artérielles systoliques, moyennes et diastoliques sont significativement plus élevées dans le groupe brachycéphale.

IV-5. Ionogramme

Les valeurs de natrémie, de kaliémie et de chlorémie des chiens témoins et brachycéphales sont rassemblées dans le tableau 5.

	Natrémie (mmol/L)	Kaliémie (mmol/L)	Chlorémie (mmol/L)
Groupe brachycéphale	156,5 ± 3,1 *	3,8 ± 0,4	117,6 ± 7,2
Groupe témoin	158,6 ± 2,0	3,7 ± 0,3	117,5 ± 2,0

Tableau 5. : Ionogramme.

Concernant l'ionogramme, seule la natrémie moyenne du groupe brachycéphale apparaît significativement plus basse que celle du groupe témoin.

IV-6. Hématocrite, protéinémie

Les valeurs obtenues après microcentrifugation et mesure réfractométrique de la protidémie plasmatique sont présentées dans le tableau 6.

	Hématocrite (%) *	Protéinémie (g/L)
Groupe brachycéphale	48,2 ± 3,5 *	62,1 ± 8,0 (p=0,06)
Groupe témoin	44,2 ± 5,4	57,5 ± 5,2

Tableau 6. : Valeurs d'hématocrite et de protéinémie dans les deux groupes.

La valeur moyenne de l'hématocrite des chiens brachycéphales est significativement plus élevée que celle du groupe témoin. Les comparaisons de moyennes montrent que l'affirmation d'une protéinémie plus élevée dans le groupe brachycéphale est associée à un risque de première espèce de 0,06. Cette différence n'est donc pas significativement pertinente.

IV-7. Gazométrie

L'ensemble des résultats gazométriques obtenus chez les chiens inclus dans l'étude sont réunis dans le tableau 7.

	pHa	PaCO ₂ (mmHg)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	PaO ₂ (mmHg)	PaO ₂ /fiO ₂	SaO ₂ (%)	tHb (mg/dL)	An. Gap (mmol/L)
Groupe Brachycéphale	7,40 ± 0,02	36,3 ± 4,6 *	20,5 ± 2,3 *	86,2 ± 15,9 *	4,1 ± 0,8 *	95,2 ± 3,7 (p=0,06)	16,7 ± 1,3 *	22,2 ± 6,3 *
Groupe témoin	7,40 ± 0,04	32,7 ± 2,6	18,4 ± 2,2	100,2 ± 12,6	4,8 ± 0,6	97,1 ± 0,9	15,2 ± 1,9	27,3 ± 2,1

Tableau 7. : Gazométrie artérielle. PCO₂: pression partielle en CO₂, HCO₃⁻: bicarbonatémie, PO₂: pression partielle en O₂, fiO₂: fraction inspirée en O₂, SO₂: saturation de l'hémoglobine, tHb : hémoglobininémie, An. Gap : trou anionique.

Pour des valeurs de pH comparables, il est à noter que les valeurs moyennes de PaCO₂ et de bicarbonatémie du groupe brachycéphale sont significativement plus élevées par rapport aux animaux témoins.

De façon paradoxale, le contenu artériel en dioxygène (calculé selon la formule $CaO_2 = (1.34 \times Hb \times SaO_2/100) + (0.003 \times PaO_2)$) apparaît significativement plus élevé chez les brachycéphales ($20,0 \pm 2,3$ vs $21,5 \pm 1,5$ mL/dL respectivement dans les groupes témoins et brachycéphales). Malgré une saturation artérielle et une pression partielle artérielle en oxygène plus faible, cette observation repose en partie sur une hémoglobininémie significativement plus élevée dans le groupe brachycéphale.

IV-8. Résultats du sous-groupage du groupe brachycéphale

Dans le cadre de l'analyse des résultats, nous avons envisagé malgré un effectif restreint de faire un sous-groupage des brachycéphales sur la base de la valeur de PaCO₂. Pour cela la valeur critique d'attribution à un sous-groupe ou à un autre a été une valeur de PaCO₂ de 35 mmHg. Deux sous-groupes ont donc été créés :

- le groupe normocapnique avec les chiens brachycéphales dont la PaCO₂ est inférieure ou égale à 35 mmHg
- le groupe hypercapnique avec les chiens brachycéphales dont la PCO₂ est strictement supérieure à 35 mmHg

Malgré l'effectif des deux sous-groupes, nous avons réalisé des comparaisons de moyennes entre les sous groupes normocapnique et hypercapnique et entre ces deux sous-groupes et les animaux témoins.

Ne sont présentés ici que les paramètres pour lesquels au moins une des comparaisons s'avère significative. L'existence d'une différence significative par rapport au groupe témoin est signalée par * et celle observée entre les deux sous-groupes de brachycéphales par ●.

Les résultats sont retranscrits dans les tableaux 8, 9, 10, 11, 12 :

	Effectif	Age (mois)	Poids (kg)	Score corporel (/5)
Groupe normocapnique	6	30,3 ± 10,8	17,0 ± 7,1	3,2 ± 0,4
Groupe hypercapnique	5	57,8 ± 16,2 * ●	19,9 ± 7,1	3,6 ± 0,5 *

Tableau 8 : Description des sous-groupes brachycéphales.

	Température (°C)	Fréquence cardiaque (bpm)	Fréquence respiratoire (mpm)
Groupe normocapnique	38,4 ± 0,5	138,0 ± 20,2 (p = 0,054 vs témoins)	26,7 ± 9,0
Groupe hypercapnique	38,6 ± 0,4	92,8 ± 23,6 ●	72,2 ± 45,1 * ●

Tableau 9 : Résultats des examens cliniques pour les sous- groupes brachycéphales.

	PAS (mmHg)	PAM (mmHg)	PAD (mmHg)
Groupe normocapnique	175,7 ± 21,7 *	126,0 ± 21,7 *	100,5 ± 20,9 *
Groupe hypercapnique	180,0 ± 31,1 *	120,0 ± 10,9 *	89,0 ± 17,0

Tableau 10. : Valeurs moyennes des pressions artérielles systolique (PAS), moyenne (PAM) et diastolique (PAD) pour les sous-groupes brachycéphales.

	Natrémie (mmol/L)	Kaliémie (mmol/L)	Chlorémie (mmol/L)
Groupe normocapnique	155,8 ± 2,9 *	3,6 ± 0,4*	115,0 ± 1,8
Groupe hypercapnique	157,4 ± 3,4	4,0 ± 0,3 ●	120,8 ± 10,2

Tableau 11. : Ionogramme des sous-groupes brachycéphales.

	pHa	PaCO ₂ (mmHg)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	PaO ₂ (mmHg)	PaO ₂ /f _i O ₂	SaO ₂ (%)	tHb (mg/dL)	An. Gap (mmol/L)
Groupe normocapnique	7,41 ± 0,03	33,0 ± 2,1	18,9 ± 1,5	94,0 ± 12,6	4,5 ± 0,6	96,8 ± 1,2	16,5 ± 1,1 P = 0,07 vs témoin	25,4 ± 3,9
Groupe hypercapnique	7,40 ± 0,02	40,2 ± 3,3 *	22,4 ± 1,3 * ●	76,8 ± 15,2 * ●	3,7 ± 0,7 * ●	93,2 ± 4,8 P = 0,07 vs témoin P = 0,08 vs normocapnique	17,0 ± 1,6 *	18,4 ± 6,7 * ●

Tableau 12. : Gazométrie artérielle pour les sous-groupes brachycéphales.

Il apparaît ainsi que les chiens brachycéphales présentant une capnie élevée sont les chiens les plus âgés inclus dans l'étude. Il s'avère en outre que les animaux du sous-groupe hypercapnique présentent une réduction significative du rapport $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ qui s'accompagne d'une augmentation significative de l'hémoglobininémie expliquant au moins partiellement l'absence de différence significative dans le contenu artériel en oxygène des animaux des deux sous-groupes ($21,4 \pm 1,7$ vs $21,7 \pm 1,6$ mL/dL respectivement pour les animaux normocapniques et hypercapniques). De plus, si l'ensemble des deux sous-groupes présente une majoration significative de la pression sanguine artérielle systolique et moyenne par rapport aux témoins, cette différence n'existe pas pour la pression artérielle diastolique des chiens hypercapniques.

V- Discussion

Les chiens de race brachycéphale sont de plus en plus représentés dans les consultations vétérinaires. Connus pour présenter des anomalies de conformation des voies aériennes supérieures, ces animaux restent encore assez peu étudiés en ce qui concerne les conséquences physiopathologiques morbides de ce syndrome dit « brachycéphale ». Une des premières difficultés réside dans le fait de déterminer si les atteintes à la fois respiratoires, digestives et cardiovasculaires sont primaires, secondaires ou tertiaires dans l'évolution de ce syndrome.

Ainsi, comme le résume le tableau 13, il reste de très nombreuses énigmes concernant l'enchaînement physiopathologique de ce syndrome dont une partie résulte pour l'essentiel d'assertions qui n'ont à ce jour jamais été corroborées par des faits.

Tableau 13 : Listes des principales atteintes décrites chez les brachycéphales et place physiopathologique supposée (suite page suivante) :

Signes cliniques et atteintes	Précisions	Place physiopathologique supposée
Sténose des narines	Constituerait une lésion primaire présente dans 50 à 84,9 % des cas [PONCET <i>et al.</i> , 2005, RIECKES <i>et al.</i> , 2007].	Atteinte initiale de type congénital (associée au standard de race).
Elongation du voile du palais	Constituerait une lésion primaire présente dans 87,1 à 100 % des cas [PONCET <i>et al.</i> , 2005, RIECKES <i>et al.</i> , 2007, HARVEY, 1982].	Serait un primum movens des signes de cornage inspiratoire, de ronflement mais aussi de dysphagie.
Macroglossie	Constituerait une lésion primaire.	Atteinte initiale de type congénital (associée au standard de race).
Hypoplasie trachéale	Il n'existe pas de certitude quant à sa place physiopathologique. Son existence est souvent évoquée mais seulement deux études permettent de l'attester [HARVEY <i>et al.</i> , 1982, IRUBETAGOYENA, 2005]. Son incidence réelle est encore imprécise.	Atteinte initiale de type congénital (associée au standard de race), notamment chez le bulldog anglais.
Epaississement du voile du palais	Lésions secondaires auto-aggravant le syndrome brachycéphale et ses conséquences.	Du fait des turbulences aériennes, de la majoration des pressions négatives inspiratoires dans les voies aériennes supérieures (VAS) résultant de l'élongation du voile, l'inflammation du bord libre du palais mou serait le support d'un phénomène d'hyperplasie.
Eversion des ventricules laryngés	Présente dans 31 à 51,4% des cas, ces lésions sont supposées comme secondaires aux variations de pression dans les VAS [PONCET <i>et al.</i> , 2005, RIECKES <i>et al.</i> , 2007, HARVEY, 1982].	Constituerait un facteur péjoratif dans l'évolution du syndrome. Cette éversion est notamment incriminée comme favorisant les phénomènes de régurgitations.
Collapsus et fibrose laryngés	Trois stades de collapsus sont décrits mais leurs incidences respectives dans la population brachycéphalique reste mal connue. La fibrose musculaire du larynx est attestée chez le bulldog anglais uniquement [PETROF <i>et al.</i> , 1994].	Résulterait de l'inflammation chronique des voies aériennes supérieures

Signes cliniques et atteintes	Précisions	Place physiopathologique supposée
Fibrose musculaire intercostale	Lésions supposées à partir des études faites chez l'Homme mais non attestées chez les chiens brachycéphales.	Facteur potentiellement aggravant l'hypoventilation.
Cardiomyopathie	Quelques sources secondaires parlent d'une incidence de cardiomyopathies plus élevée que dans la population générale.	Pourrait résulter de possibles altérations induites par l'activation sympathique favorisée par une implication chémoréflexe.
Œdème pulmonaire	Incidence supposée comme majorée chez les brachycéphales, mais aucune donnée ne permet de l'attester.	Résulterait de la combinaison d'une stimulation sympathique, d'une hypoxémie et de variations brutales des pressions intrathoraciques.
Syndrome d'apnée du sommeil et hypoxémie nocturne	Souvent évoquée, l'existence de ce syndrome n'est attestée que par des études sur un petit effectif constitué uniquement de bulldogs anglais [HENDRICKS <i>et al.</i> , 1987, SCHOTLAND <i>et al.</i> , 1996].	Induirait des modifications du chémoréflexe périphérique et/ou centrale.
Hypoxémie chronique	Souvent évoquée, l'existence de cet état n'est attestée qu'en période nocturne et chez les bulldogs anglais [HENDRICKS <i>et al.</i> , 1987, SCHOTLAND <i>et al.</i> , 1996].	Induirait des modifications de la chémosensibilité périphérique et/ou centrale validées en aigue chez l'Homme. Aucune étude ne l'atteste chez les brachycéphales.
Hypertension pulmonaire	Existence supposée mais non objectivée de façon pertinente à ce jour.	Pourrait résulter d'un phénomène direct ou indirect de vasoconstriction pulmonaire induit par l'hypoxie chronique.
Syncope	Prévalence réelle mais incidence mal définie chez les brachycéphales. Les données issues de ce pilote montrent une incidence de l'ordre de 27%.	L'origine de ces syncopes reste mal définie. Elles pourraient résulter soit directement de l'hypoxie cérébrale soit indirectement d'une insuffisance cardiaque.
Tendance à la bradycardie et tonus vagal fort	Très souvent évoquée dans des sources bibliographiques secondaires mais aucune étude précise ne permet de l'attester. Au contraire, une étude non encore publiée réalisée à l'ENVT semble indiquer une fréquence cardiaque des brachycéphales au moins équivalente à celle de mésocéphales [IRUBETAGOYENA, 2005].	Pourrait résulter d'une stimulation chémoréflexe centrale.
Signes digestifs de Vomissements/ régurgitation Dilatation gastrique et aérophagie	Largement objectivés par deux études [PONCET <i>et al.</i> , 2005, LECOINDRE <i>et al.</i> , 2004]. L'incidence de ces signes est variable (jusqu'à 100% d'aérophagie et environ 55% de vomissements).	D'un point de vue physiopathologique, ces troubles seraient la conséquence d'une atonie du cardia, d'une sténose pylorique, et/ou d'une hyperplasie pylorique. Cependant le point d'initiation de ces atteintes reste mal identifié.
Flatulences	Fréquente chez les brachycéphales, la prévalence de ce phénomène reste mal connue par rapport à une population témoin (91% dans ce pilote).	Elles sont rattachées physiopathologiquement au phénomène d'aérophagie.

Cette étude pilote s'intéresse pour la première fois aux données gazométriques et cliniques de ces animaux afin de déterminer si l'hypothèse d'une altération de la chémosensibilité périphérique et/ou centrale peut ou non être un mécanisme candidat à l'explication des atteintes cardiovasculaires et autonomes classiquement décrites chez les chiens brachycéphales.

Nous avons choisi de nous intéresser essentiellement au chémoréflexe périphérique dont le principal stimulus est la P_aO_2 , plus que le contenu artériel en O_2 (CaO_2) [DESPAS *et al.*, 2006]. Nos résultats montrent très clairement que les chiens brachycéphales sont des hypoxiques chroniques mais non hypoxémiques. En effet, contrairement à certaines études réalisées sur de très faibles effectifs [HENDRICKS *et al.*, 1987] aucune différence statistiquement significative n'a pu être prouvée quant à une moindre saturation de l'hémoglobine en oxygène, mais il semblerait tout de même que les chiens brachycéphales tendent à avoir une saturation plus faible que les chiens mésocéphales. Les mesures d'hémoglobinémie et d'hématocrite ont permis de mettre en évidence des phénomènes compensatoires de type « hyperglobulie » expliquant l'absence avérée d'hypoxémie. Cette compensation pourrait d'un point de vue physiopathologique trouver une explication dans la présence de l'hypoxie chronique à l'origine d'une production accrue d'érythropoïétine par le rein. L'origine de l'hypoxie de ces chiens n'apparaît cependant pas claire. En effet, si ces chiens présentent effectivement une anomalie des voies aériennes supérieures, il semble plus probable qu'elle soit au moins initialement à l'origine d'une hypercapnie plus que d'une hypoxie. Cependant, dans l'échantillon global de brachycéphales, nos résultats indiquent que l'intégrité fonctionnelle de l'espace alvéolo-capillaire, évaluée par le rapport P_aO_2/FiO_2 soit altérée et justifie en partie la tendance à l'hypoxie, qui s'avère plus marquée chez les animaux les plus âgés et hypercapniques. Ainsi, l'intervention de séquences chémoréflexes périphériques à l'origine notamment d'une stimulation autonome et respiratoire apparaît comme physiopathologiquement envisageable. Dans le sous-groupe de chiens brachycéphales normocapniques, il n'est pas possible d'objectiver statistiquement, en raison notamment d'un manque de puissance de notre étude, une hypoxémie ou une hypoxie. Cependant l'intervention d'une stimulation chémoréflexe périphérique compensatrice ne peut être exclue en raison notamment de la présence d'un régime tensionnel accru chez ces animaux. Une évaluation directe de l'activité chémoréflexe ou une mesure de l'activité orthosympathique par analyse de la variabilité à court terme de la pression artérielle pourrait venir documenter cette hypothèse.

Dans cette étude pilote, les arguments d'une stimulation sympathique induite par les chémoréflexes sont apportés notamment par des pressions artérielles systoliques, moyennes et diastoliques significativement plus élevées chez les chiens brachycéphales. Cependant, il apparaît difficile de déterminer si l'origine de cette majoration est seulement imputable au chémoréflexe périphérique ou à une modification conjointe des chémoréflexes périphériques et centraux. En effet, les chiens brachycéphales présentent aussi une PaCO₂ élevée qui est connue pour être le stimulus majeur du chémoréflexe central et un stimulus mineur du chémoréflexe périphérique. Cette hypercapnie est par ailleurs compensée par une bicarbonatémie significativement supérieure à celle du groupe témoin ce qui leur permet de maintenir un pH sanguin normal.

Le sous-groupe des brachycéphales hypercapniques présente non seulement un niveau tensionnel élevé mais aussi une fréquence respiratoire traduisant l'existence d'une tachypnée (pouvant résulter d'une stimulation du chémoréflexe central). Il apparaît sensiblement contradictoire d'observer une tachypnée avec une hypercapnie sauf à envisager l'existence soit d'une réduction significative du volume courant (hypothèse compatible avec des phénomènes de fibrose des muscles intercostaux), soit la majoration d'un déséquilibre ventilation/perfusion pulmonaire chez les brachycéphales les plus âgés (hypothèse compatible avec une évolution morbide des sphères respiratoire et/ou cardiovasculaire). Outre une approche histologique, l'approche conjointe des gaz artériels avec une mesure de capnographie pourrait préciser l'origine de cet apparent dilemme.

Les chiens du groupe brachycéphale et plus particulièrement ceux du groupe normocapnique, les plus jeunes, présentent une natrémie plus faible que celle des chiens témoins. Pouvant résulter d'une majoration de la natriurèse cette observation pourrait être le reflet d'un mécanisme initial de compensation (à identifier) visant à limiter la majoration de pression artérielle. Chez les animaux les plus âgés, hypercapniques, la natrémie n'apparaît pas significativement différente de celle des chiens témoins.

L'ensemble de ces observations reste cependant à nuancer. En effet, comme nous l'avons souligné dans l'étude bibliographique beaucoup de facteurs interviennent dans la chémosensibilité. On peut donc penser que les chiens du groupe hypercapnique (qui sont aussi les plus vieux) sont à un stade « plus avancé » de l'évolution morbide de la brachycéphalie. Il est possible de constater que les pressions artérielles sont augmentées de la même façon dans les deux sous-groupes de brachycéphale sauf pour la pression diastolique du groupe hypercapnique qui n'est pas significativement différente de celle des témoins. Cette observation pourrait signer le début d'une baisse de la décharge sympathique et donc de la

chémosensibilité (habituatation) ou traduire un effet vasodilatateur de l'hypercapnie. Les données collectées dans cette étude pilote renforcent donc l'hypothèse d'une possible implication de la chémosensibilité dans l'évolution cardio-respiratoire de la brachycéphalie. Cependant, l'ensemble des preuves reste largement indirect et doit à terme faire l'objet d'une approche plus précise non seulement de l'activité autonome mais aussi de la chémosensibilité.



Conclusion

Il apparaît donc que les chiens brachycéphales sont effectivement des animaux soumis à une hypoxie chronique non nécessairement associée à une hypoxémie diurne qui pourrait selon notamment l'âge des animaux induire l'activation des chémorécepteurs périphériques mais aussi centraux. Enfin, on peut observer que les effets de la durée de l'hypoxie semblent être les mêmes que ceux déjà observés dans d'autres espèces. Une hypoxie de courte durée (jeune chien) entraîne une augmentation de la chémosensibilité périphérique alors qu'une hypoxie chronique entraîne la diminution. Il serait donc intéressant de mettre en place un protocole afin d'évaluer la chémosensibilité périphérique de ces chiens.

Cette étude pilote a permis de confirmer quelques observations cliniques concernant les chiens brachycéphales. Elle présente cependant certaines limites qui tiennent surtout au nombre d'animaux recrutés. Il conviendrait donc de la poursuivre et d'inclure encore d'autres chiens afin de pouvoir séparer la population en plusieurs sous groupes (race, âge, gravité du syndrome, correction ou non du syndrome, effets de la gravité du syndrome et de sa correction sur la descendance...). Les résultats de cette future étude apporteraient beaucoup à la compréhension de la physiologie cardio-respiratoire de ces chiens et seraient d'une aide précieuse pour leur prise en charge (surtout anesthésique ou en situation d'urgence). L'identification de facteurs prédictifs d'un risque cardiorespiratoire chez les chiens brachycéphales pourrait être d'une aide précieuse en permettant d'argumenter la décision de corriger chirurgicalement ou non un syndrome brachycéphale.

AGREMENT ADMINISTRATIF

Je soussigné, A. MILON, Directeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, certifie que

Mr HOAREAU Guillaume, Laurent

a été admis(e) sur concours en : **15 MAI 2008**

a obtenu son certificat de fin de scolarité le : 2003

n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

Je soussigné, Monsieur Patrick VERWAERDE, Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse,

autorise la soutenance de la thèse de :

Mr HOAREAU Guillaume, Laurent

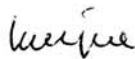
intitulée :

«Approche du chémoréflexe périphérique chez le chien brachycéphale Etude pilote de la gazométrie artérielle »

**Le Professeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Docteur Patrick VERWAERDE**



**Vu :
Le Président de la thèse :
Professeur Christian VIRENQUE**



**Vu :
Le Directeur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Professeur Alain MILON**



**Vu le : 15 MAI 2008
Le Président
de l'Université Paul Sabatier
Professeur Gilles FOUBTANIER**



Bibliographie:

1. BLANCO, C.E., DAWES, C.S., HANSON, M.A., MAC COOK, H.B.
The response to hypoxia of arterial chemoreceptor in fetal sheep and new born lambs,
J. Physiol., 1984, 351, 25-37.
2. BRUCHIM, Y., KLEMENT, E., SARAGUSTY, J., FINKEILSTEIN, E., KASS, P.,
AROCHE, I.
Heat stroke in dogs: a retrospective study of 54 cases (1999-2004) and analysis of risk
factors for death.
J. Vet. Intern. Med., 2006, Jan-Feb; 20 (1), 38-46.
3. CUNNINGHAM, J., KLEIN, B.
Textbook of veterinary physiology. 4^{ème} edition. Saunders Book Company, 2007. 720
p.
4. DAHAN, A., SARTON, E., TEPPEMA, L.
Plasticity in the brain: influence of bilateral carotid body resection (bCBR) on central
CO₂ sensitivity.
Adv. Exp. Med. Biol., 2008; 605, 312-6.
5. DESPAS, F., XHAËT, O., SENARD, JM., VERWAERDE, P., JOURDAN, G.,
CURNIER, D., GALINIER, M., PATHAK, A.
Chémoréflexes: de la physiologie à leur application pratique.
Mt. cardio., mai-juin 2006, vol.2, n°3.
6. DUTSCHMANN, M., HERBERT, H.
NMDA and GABA_A receptors in the rat Kölliker-Fuse area control cardiorespiratory
responses evoked by trigeminal ethmoidal nerve stimulation.
J. Physiol., 1998, 510(3), 793-804.
7. EDWARDS, C., HEATH, D., HARRIS, P., CASTILLO, Y., KRÜGER, H., ARIAS-
STELLA, J.
The carotid body in animals at high altitude.
J. Pathol., août 1971, 104(4), 231-8.
8. EUGENIN, J., LARRAIN, C., ZAPATA, P.
Functional recovery of the ventilatory chemoreflexes after partial chronic denervation
of the nucleus tractus solitaries.
Brain Res., juillet 1990, 523(2), 263-72.

9. EYZAGUIRRE, C., FITZERALD, R.S., LAHIRI, S., ZAPATA, P.
Arterial chemoreceptors.
In: SHEPHERD, J.T., ABOUD, F.M., GEIGER, S.R., (Eds).
The cardiovascular system, Handbook of physiology, Vol. 2.
Bethesda: American Physiological Society, 1983, 557-622.
10. FADIC, R., LARRAIN, C., ZAPATA, P.
Thermal effects on ventilation in cats: participation of carotid body chemoreceptors.
Resp. Physiol., 1991, 86, 51-63.
11. FELDMAN, J.L., SMITH, J.C.
Neural control of respiratory pattern in mammals: an overview.
In: DEMPSEY, J.A., PACK, A.I., (Eds).
The regulation of breathing.
New York: Dekker, 1995, 39-69.
12. FELDMAN, E. C., NELSON, R.W.
Gastrinoma, glucagonoma and other APUDomas.
In: FELDMAN, E. C., NELSON, R.W. (Eds).
Canine and feline endocrinology and reproduction.
St Louis: Saunders, 1996, 645-658.
13. FORSTER, H.V., DEMPSEY, J.A *et al.*
Effect of chronic exposure to hypoxia on ventilatory response to CO₂ and hypoxia.
J. Appl. Physiol., 197, 131, 586-592.
14. FORSTER, H.G., PAN, L.G., LOWRY, T.F., SERRA, A., WENNINGER, J.,
MARTINO, P.
Important role of carotid chemoreceptor afferents in control of breathing of adult and
neonatal mammals.
Resp. Physiol., 2000, 119, 199-208.
15. GAUDA, E., MAC LEMORE, G., TOLOSA, J., MARSTON- NELSON, J., KWAK,
D.
Maturation of peripheral arterial chemoreceptors in relation to neonatal apnea.
Seminar in neonatology, 2004, 9, 181-94.
16. GONZALEZ, C., LOPEZ- LOPEZ, J.R., OBESO, A., PEREZ- GARCIA, M.T.,
ROCHER A.
Cellular mechanisms of oxygen chemoreception in the carotid body.
Resp. Physiol., 1995, 102, 137-147.

17. GUYENET, P.
Neural structures that mediates sympathoexcitation during hypoxia.
Resp. physiol., 2000, 12, 147-62.
18. GUYTON, A., HALL, J.
Textbook of medical physiology, eleventh edition. Saunders Book Company, 2005.
1148 p.
19. HANSON, M.A., EDEN, G.J. *et al.*
Chemoreceptors function in the fetus and neonate.
In: O'REGAN *et al.*
Arterial chemoreflexes, Cell to system. Advances in experimental medicine and
biology, vol 360.
New York: Plenum press, 1994, 99-108.
20. HANSON, M.A.
Role of chemoreceptors in effects of chronic hypoxia
Comp. Biochem. Physiol., 1997, **119A**, n ° 3, 695-703.
21. HARVEY, CE.
Tracheal diameter 2: Analysis of radiographic measurements in brachycephalic and
non brachycephalic dogs.
J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 1982, **18**, 570-576.
22. HARVEY, C.E.
Upper airway obstruction surgery: 1, stenotic nares surgery in brachycephalic dogs.
J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 1982, **18**, 535-537.
23. HARVEY, CE.
Upper airway obstruction surgery 3 : Everted laryngeal saccule surgery in
brachycephalic dogs.
J. Am. Anim. Hosp. Assoc., 1982; **18**: 545-547.
24. HAYASHI, T., THOMAS, J., BUCKHINGAMS, D.
Ultrastructure and immunochemistry of the coronary chemoreceptor in human and
canine hearts.
Am. Heart J., 1995, 129, 946-59.

25. HAYES, H.M.
A hypothesis for the etiology of canine chemoreceptor system neoplasms, based upon an epidemiological study of 73 cases among hospital patients.
J. Small Anim. Pract., mai 1975, 16(5), 337-43.
26. HEMPLEMAN, S.C.
Sodium and potassium current in neonatal rat carotid body cells following chronic in vivo hypoxia.
Brain Res., 1995, 699, 42-50.
27. HENDRICKS, J.C., KLINE, L.R., KOVALSKI, R.J., O'BRIEN, J.A., MORRISON, A.R., PACK, A.I.
The English bulldog: a natural model of sleep-disordered breathing.
J. Appl. Physiol., 1987, 63, 1344-50.
28. HLASTALA, M.P., BERGER, A.J.
Chemical control of breathing.
In: HLASTALA, M.P., BERGER, A.J.
Physiology of respiration.
New York: Oxford University press, 1996.
29. IRUBETAGOYENA, I.
Les complications péri anesthésiques chez le chien brachycéphale : une étude expérimentale.
Th. :Med.vet. : Toulouse: 2005; 4066. 87pp.
30. JAMES, J.E., DALY, M.D.
Cardiovascular responses in apnoeic asphyxia: role of arterial chemoreceptors and the modification of their effects by a pulmonary vagal inflation reflex.
J. Physiol., 1969, 201, 87-104.
31. KARA, T., NARKIEWICZ, K., SOMERS, V.K.
Chemoreflexes: physiology and clinical implication.
Acta Physiol. Scand., 2003, 177, 377-84.
32. KOICHIRO, T., PICKETT, C., WEIL, J.
Attenuated carotid body hypoxic sensitivity after prolonged hypoxic exposure.
J. Appl. Physiol., 1991, 70, 748-55.
33. LAHIRI, S., BRODY, J.S., MOTOYAMA, E.K., VELASQUEZ, T.M.
Regulation of breathing in newborns at high altitude.
J. Appl. Physiol., 1978, 44, 673-678.

34. LAHIRI, S., ROY, A., BABY, S.M., HOSHI, T., SEMENZA, G.L., PRABHAKAR, N.R.
Oxygen sensing in the body.
Prog. Biophys. Mol. Biol., juillet 2006, 91, 249–86.
35. LECOINDRE, RICHARD,
Digestive disorders associated with the chronic obstructive respiratory syndrome of brachycephalic dogs: 30 cases (1999-2001).
Revue de médecine vétérinaire, 2004,155 (3), 141-146.
36. MAHAMED, S., HANLY, P.J., GABOR, J., BEECROFT, J., DUFFIN, J.
Overnight changes of chemoreflex control in obstructive sleep apnea patients.
Respir. Physiol. Neurobiol., 15 avril 2005, 146(2-3), 279-90.
37. MATTURRI, L., LAVEZZI, A.M.
Pathology of the central autonomic system in stillbirth.
The open pediatric medicine journal, 2007, 1, 1-8.
38. MC GAVIN, M., ZACHARY, J.
Pathologic basis of veterinary disease, 4^{ème} edition. Mosby, 2006. 1488 p.
39. MOHAN, R., DUFFIN, J.
The effect of hypoxia on respiratory response to carbon dioxide in man.
Resp. Physiol., 1997, 108, 101-15.
40. NOLAN, P.C., DILLON, D.H., WALDROP, T.G.
Central hypoxic chemoreceptors in the ventrolateral medulla and caudal hypothalamus.
Adv. Exp. Med. Biol., 1995, 393, 261-6.
41. NOLAN, P.C., WALDROP, T.G.
In vivo and in vitro responses of neurons in the ventrolateral medulla to hypoxia.
Brain Res., 1993, 630, 101-14.
42. NURSE, C.A, JACKSON, A., STEIN, A.
Plasticity in cultured arterial chemoreceptors: Effects of chronic hypoxia and cyclic AMP analogs.
In: O'REGAN *et al.*
Arterial chemoreflexes, Cell to system. Advances in experimental medicine and biology, vol 360.
New York: Plenum press, 1994, 167-73.

43. PEERS, C.
Hypoxic regulation of ion channel function and expression.
Exp. Physiol., 2002, 87, 413-22.
44. PETROF, B.J., PACK, A.I., KELLY, A.M., EBY, J., HENDRICKS, J.C.
Pharyngeal myopathy of loaded upper airway in dogs with sleep apnea.
J. Appl. Physiol., 1994, 76, 1746-52.
45. PONCET, C.M. et al.
Prevalence of gastrointestinal tract lesions in 73 brachycephalic dogs with upper respiratory syndrome.
J. Small Anim. Pract., 2005, 46 (6), 273-279.
46. REYES, E.P., FERNANDEZ, R., LARRAIN, C., ZAPATA, P.
Carotid body chemosensory activity and ventilatory chemoreflexes in cats persist after combined cholinergic-purinergic block.
Respir. Physiol. Neurobiol., 16 avril 2007, 156(1), 23-32.
47. RIECKES, T.W. et al.
Surgical correction of brachycephalic syndrome in dogs: 62 cases (1991 – 2004).
J. Am. Vet. Med. Assoc., 2007, 230 (9), 1324-1328
48. ROSS, M.H., ROMRELL, L., KAYE, G.
Histology: a text and atlas, third edition, 1995, Baltimore p318.
49. SCHMIDT, H., FRANCIS, D., RAUCHHAUS, M., WERDAN, K., PIEPOLI, M.
Chemo- and ergoreflexes in health, disease and ageing,
Int. J. Cardiol., 2005, 98, 369-78.
50. SCHMIDT, H. et al.
Assessment of chemoreflex sensitivity in free breathing young subjects by correction for respiratory influence.
Int. J. Cardiol., 2001, 78, 157-65.
51. SCHOTLAND, H.M., INSKO, E., PANCKERI, K.A., LEIGH, J.S., PACK, A.I., HENDRICKS, J.C.
Quantitative magnetic resonance imaging of upper airway musculature in an animal model of sleep apnea.
J. Appl. Physiol., 1996, 81, 1339-46.

52. SCHULLER, S., VAN ISRAËL, N., ELSE, R.W.
Third degree atrioventricular block and accelerated idioventricular rhythm associated with a heart base chemodectoma in a syncopal rottweiler.
J. Vet. Med. A. Physiol. Pathol. Clin. Med., décembre 2007, 54(10), 618-23.
53. SINGEWALD, N., KOUVELAS, D., KAEHLER, S., SINNER, S., PHILIPPU, A.
Peripheral chemoreceptor activation enhances 5-hydroxytryptamine release in the locus coeruleus in conscious rat.
Neurosci. Lett., 2000, 289, 17-20.
54. SINGEWALD, N., PHILIPPU, A.
Release of neurotransmitters in the locus coeruleus.
Prog. Neurobiol., 1998, 56, 237-67.
55. SMITH, J.C., ABDALA, A.P., KOIZUMI, H., RYBAK, I.A., PATON, J.F.
Spatial and functional architecture of the mammalian brain stem respiratory network: a hierarchy of three oscillatory mechanisms.
J. Neurophysiol., décembre 2007, 98(6), 3370-87.
56. SUMEET, S. *et al.*
Peripheral chemoreflex in chronic heart failure: friend and foe.
Am. Heart J., 1996, 132, 900-4.
57. TATSUMI, K., PICKETT, C.K., WEIL, J.V.
Attenuated carotid body hypoxic sensitivity after prolonged hypoxic exposure.
J. Appl. Physiol., 1991, 70, 748-55.
58. TENEY, S.M., OU, L.C.
Hypoxic ventilatory response of cats at high altitude: an interpretation of "blunting".
Respir. Physiol., 1977, 30, 185-99.
59. VEASEY, S.C., FENIK, P., PANCKERI, K., PACK, A.I., HENDRICKS, J.C.
The effects of Trazodone with L-Tryptophan on Sleep-disordered Breathing in the English Bulldog.
Am. J. Resp. Crit. Care Med., 1999, 160, 1659-67.
60. VERWAERDE, P.
Cours de T1PRO, le point sur baroréflexes et chémoréflexes ou comment comprendre la physiopathologie et la clinique.
Toulouse, France, octobre 2006.

61. VIGANO, F., FRAGIO, C., GOY-THOLLOT, I., FELIX, N.M., ROBBEN, J.
Guide pratique de la médecine d'urgence chez le chien et le chat.
Paris: Royal Canin, 2007. p110.
62. VIZEK, M., PICKETT, C., WEIL, J.
Interindividual variation in hypoxic ventilatory response: potential role of carotid body.
J. Appl. Physiol., 1987, 63(5), 1884-89.
63. WAITES, B.A., ACKLAND, G.L., NOBLE, R., HANSON, M.A.
Red nucleus lesions abolish the biphasic respiratory response to isocapnic hypoxia in decerebrate young rabbits.
J. Physiol., 1996, 495, 217-26.
64. WARD, S.
Physiology of breathing I.
Surgery, 2004, 22(8), 1-5.
65. WARD, S.
Physiology of breathing II.
Surgery, 2004, 22(9), 230-4.
66. WARE, W.A., HOPPER, D.L.
Cardiac tumors in dogs: 1982-1995.
J. Vet. Intern. Med., mars-avril 1999, 13(2), 95-103.
67. WEIL, J.V. *et al.*
Acquired attenuation of chemoreceptor function in chronically hypoxic man at high altitude.
J. Clin. Invest., 1971, 50, 186-95.
68. ZUCKER, I.H. *et al.*
The origin of sympathetic outflow in heart failure: the role of angiotensine II and nitric oxide.
Prog. Biophys. Mol. Biol., 2004, 84, 217-32.

SITES INTERNET:

1. IVIS, (Page consultée le 16 septembre 2007), [en ligne].
Adresse URL : <http://www.ivis.org/proceedings/neuroucDavis/2005/dickinson2.pdf>
2. WIKIPEDIA, (Page consultée le 8 novembre 2007). L'apnée du sommeil, [en ligne].
Adresse URL : http://www.fr.wikipedia.org/wiki/Apnee_du_sommeil/
3. LE SITE DE L'APNEE DU SOMMEIL, (Page consultée le 8 novembre 2007), [en ligne].
Adresse URL : <http://www.apneedusommeil.net/>
4. PHYSIOLOGIE DE L'EXERCICE, (Page consultée le 26 février 2008), [en ligne].
Adresse URL :
http://t.verson.free.fr/PHYSIOLOGIE/PHYSIOLOGIE_EXERCICE/PHYSIO-EXERC.htm

ANNEXES

Annexe 1 : Feuille d'inclusion et de mesure

*Nom : Date/heure :
 Race :
 Sexe :
 Date de naissance : Age :
 Poids :
 Poids de la race (standard) :
 Variations du poids de référence selon le sexe (source : Royal Canin):
 Hauteur au garrot : Circonférence du thorax :
 Photo OK

*Motif de la visite:..... Historique médical:.....
 Traitements en cours ?.....

*Informations éventuelles sur le part :

<u>Césarienne</u> :	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	Pas d'information <input type="checkbox"/>
<u>Part tumultueux</u> :	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	Pas d'information <input type="checkbox"/>

*Informations sur un éventuel syndrome brachycéphale :

<u>L'animal a-t-il déjà présenté des épisodes de syncope ?</u> :	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
<u>Flatulences ?</u>	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
<u>Respiration bouche ouverte ?</u>	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
<u>Ronflements ?</u>	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
Matin <input type="checkbox"/> Soir <input type="checkbox"/> Au repos <input type="checkbox"/>	Après un effort <input type="checkbox"/>	
Après un épisode de chaleur <input type="checkbox"/>		

Toux ?OUI NON

Description.....

Sténose des narines ?OUI NON

Elongation du voile du palais ?.....OUI NON

Syndrome corrigé ?OUI NON

Si CORRIGE, à quel âge ?

La mère l'avait-elle aussi ? OUI NON Pas d'information

Si OUI, syndrome corrigé ? OUI NON Pas d'information

*Notation de l'état corporel en 5 points (Body condition scoring) * :.....

*Fréquence Cardiaque au repos :.....PAD.....PAM.....PAS.....

Fréquence Respiratoire au repos:.....Temp.....

Couleur des muqueuses :Ht.....PT

* : 1 : cachexie, 2 : maigreur, 3 : poids idéal, 4 : excès de poids, 5 : obésité morbide.

Gazométrie au repos :

Coller les résultats ici

PAS	PAM	PAD	FC

Remarques :