

Les modèles intégrés en recherche fondamentale

Exemple de l'étude du contrôle nerveux de la fonction ventilatoire chez le mammifère

Pr O. Pierrefiche

Master BiSa – M1S2

Objectifs pédagogiques

- Comprendre l'**organisation anatomo-fonctionnelle** du réseau respiratoire bulbo-pontique
- Comprendre la notion de **rythmicité** au niveau du contrôle d'une fonction
- Connaître la **neurogenèse du rythme** respiratoire chez l'**animal adulte** et chez le **nouveau-né**
- Connaître la notion de **pacemaker** et son fonctionnement

Compétences attendues

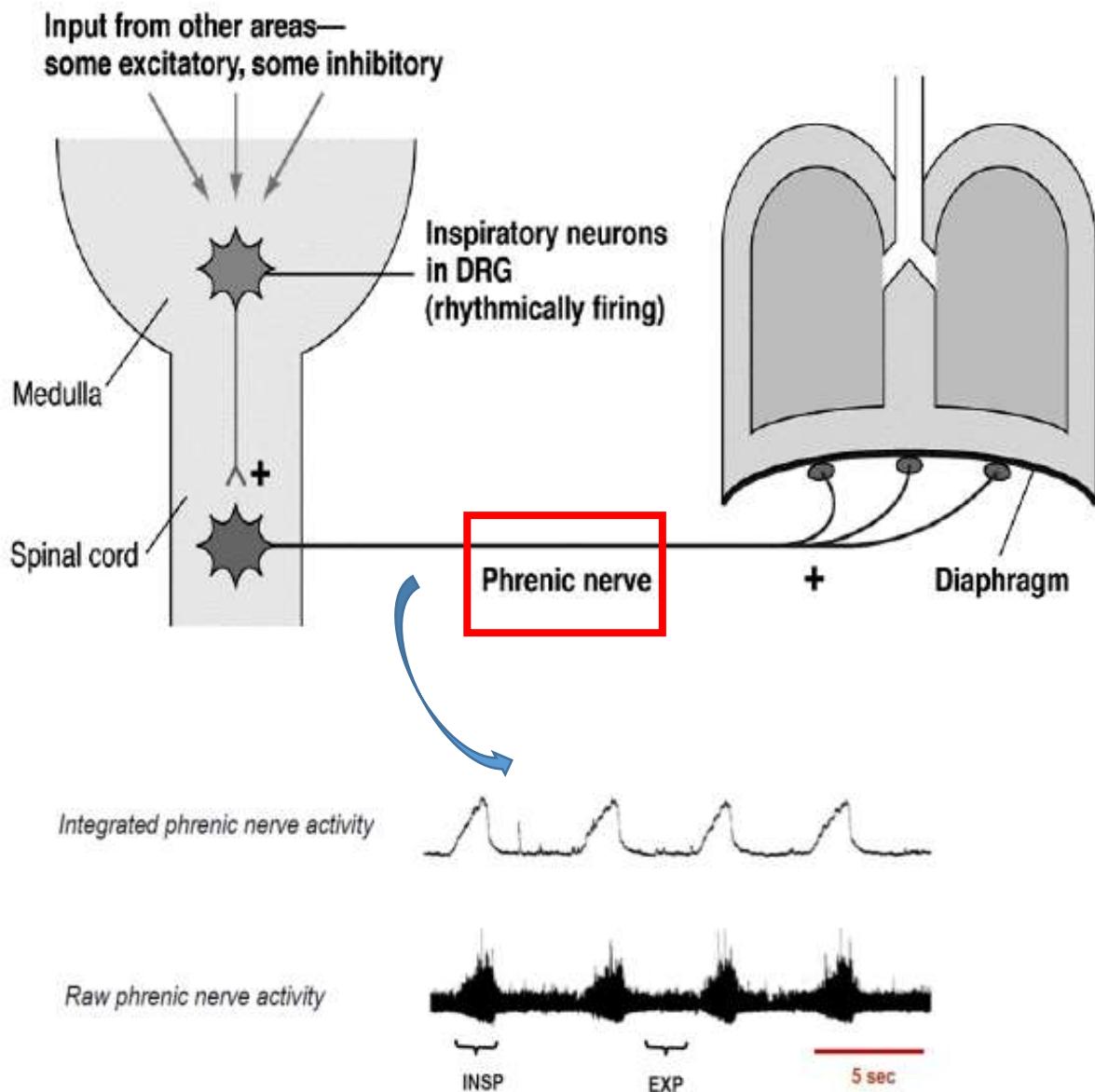
- Comprendre **l'apport d'un modèle intégré** dans le cadre de l'étude d'une fonction physiologique particulière
- Connaître les **limites et les avantages** d'une telle approche
- Connaître le développement **d'autres approches complémentaires** et leurs **limites et avantages**
- Savoir restituer le bien-fondé de l'utilisation de divers modèles expérimentaux

Plan

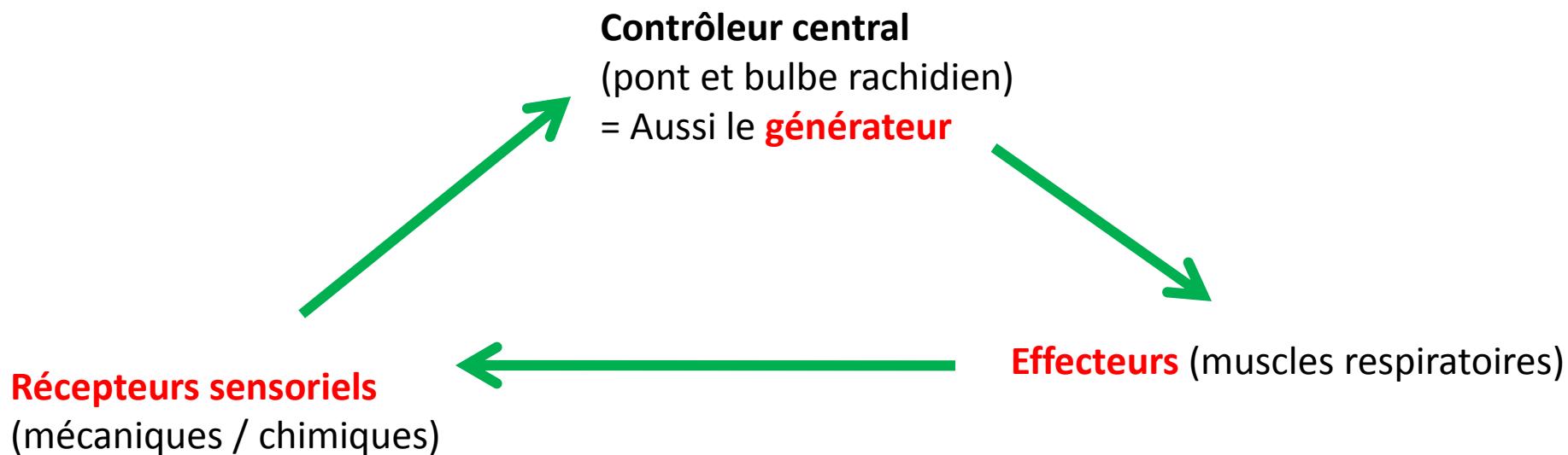
- Rappels sur l'organisation anatomo-fonctionnelle du système respiratoire
- I La régulation chimique
- II La régulation nerveuse
- III Répondre aux questions des sciences fondamentales
- IV Recherche translationnelle en respiration: le cas apneustique

Rappels - Le contrôle de la respiration

- **Inconscient** : jusqu'à ce que cela se passe mal : dyspnée (haute altitude par ex.)
- **Ou conscient** : plongeurs, chanteurs, ...
- **Vital** : arrêt respiratoire = début de la mort cérébrale
- **Deux tâches importantes**
 - Etablir/maintenir une rythmicité automatique pour contracter les muscles respiratoires → **rythmogenèse**
 - Ajuster ce rythme aux demandes : métabolique (gaz du sang, pH) /mécanique (posture) /comportements épisodiques non-ventilatoires (parler, manger..) → **adaptations physiologiques**



Eléments de base de régulation de la respiration



- Respiration = fonction autonome de nature rythmique, contrôlée par deux mécanismes de régulation
 - I-Une régulation **chimique**
 - II-Une régulation **nerveuse**

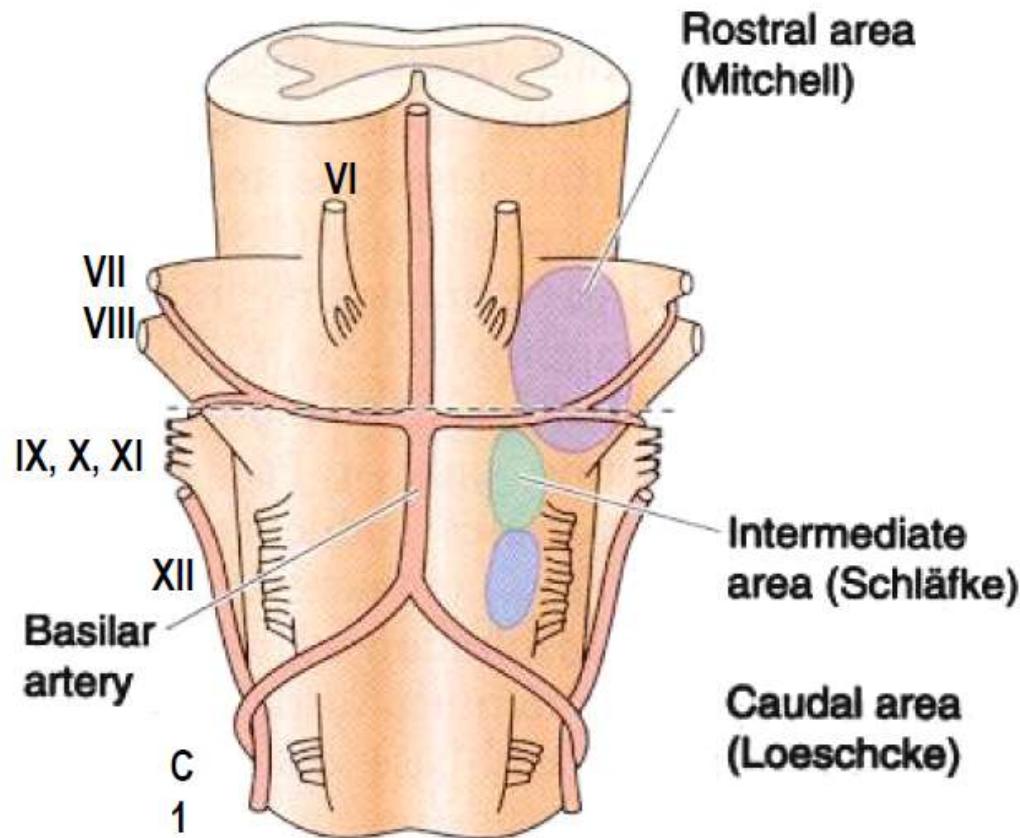
I-La régulation Chimique

- 3 facteurs
 - Baisse de PO₂ artérielle
 - Augmentation de PCO₂ artérielle
 - Baisse du pH plasmatique ou du LCR

I.1. Les chémorécepteurs centraux

Vue ventrale du tronc cérébral

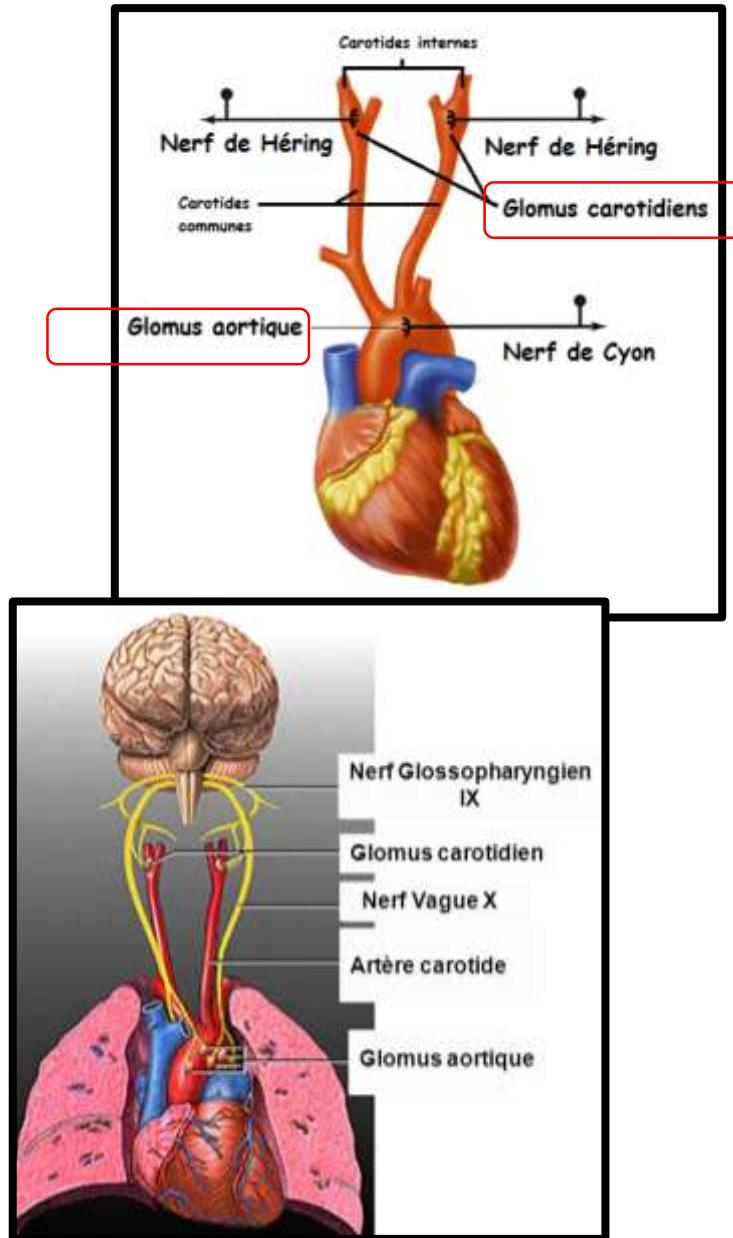
CHEMOSENSITIVE REGIONS



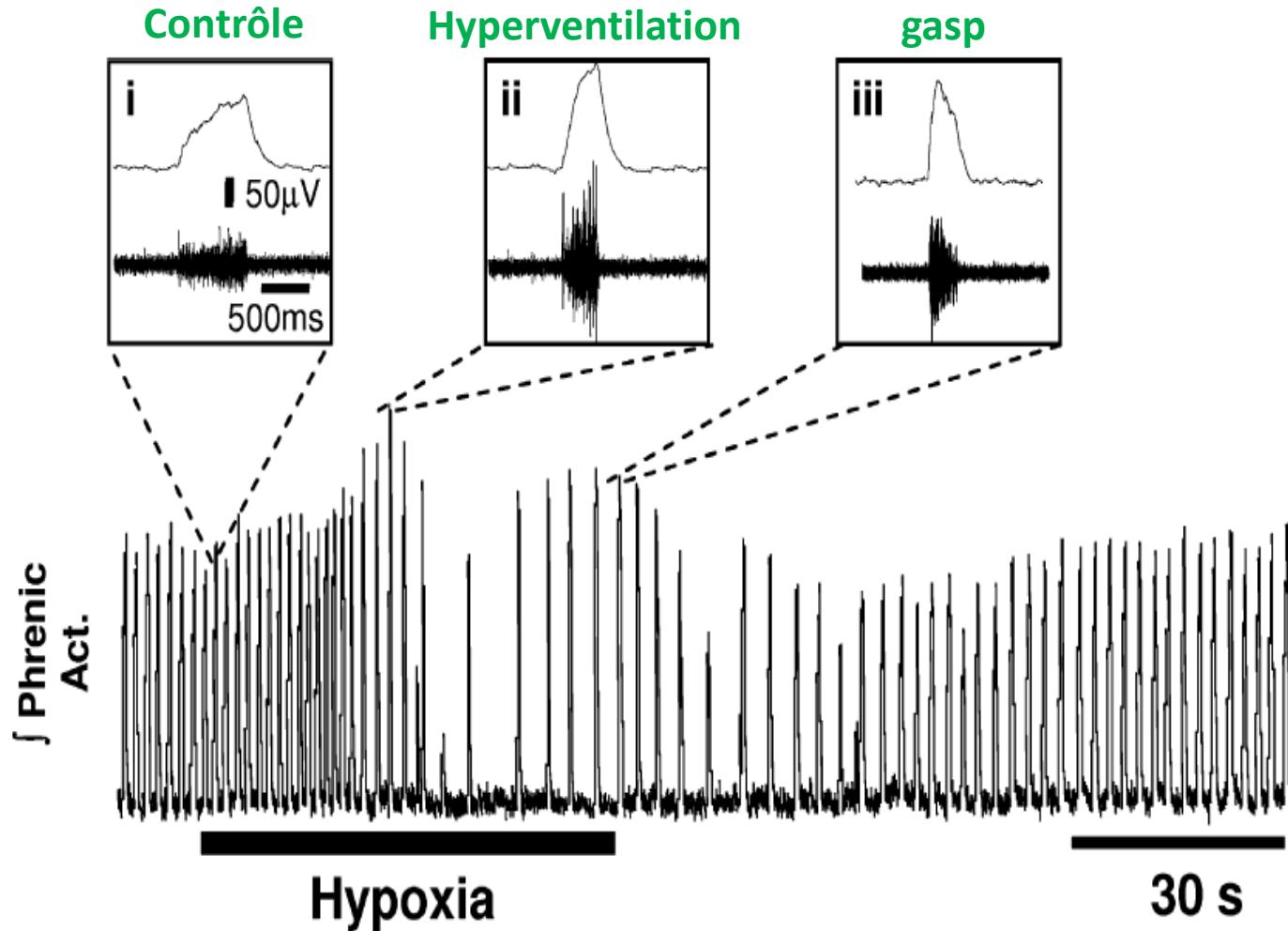
- Proches des entrées des nerfs crâniens VI, VII (facial), VIII (auditif), XII (hypoglosse)..
- **Zones bilatérales**
- Stimulées par application de solutions **acides** ou à **forte PCO₂** à la surface :
 - **Augmente la ventilation**
- **Zones réversiblement déprimées par application de froid/d'anesthésie : diminuent la ventilation**

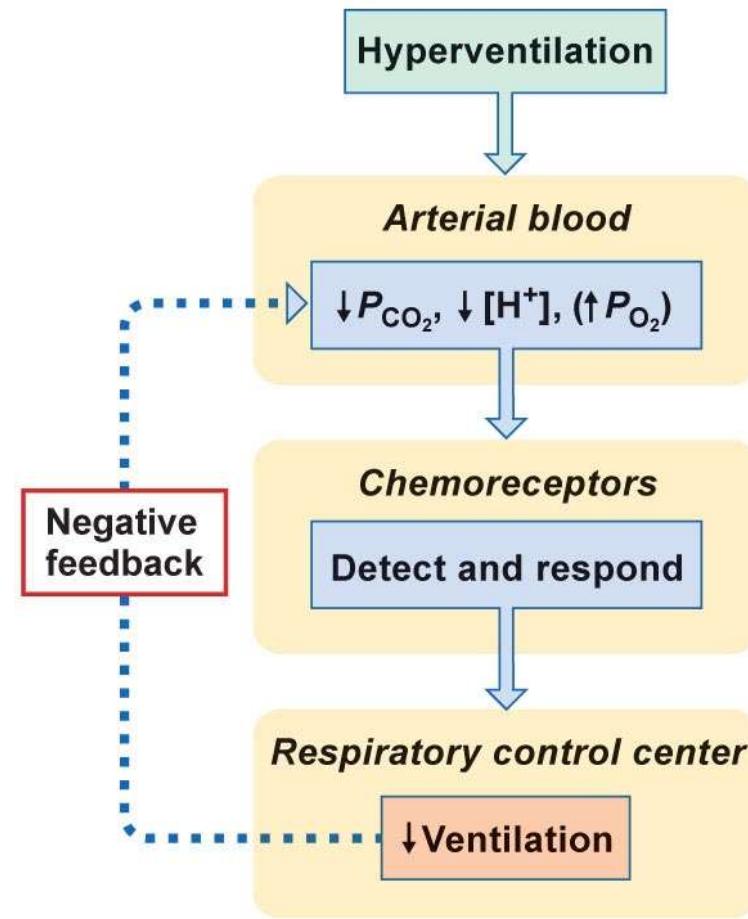
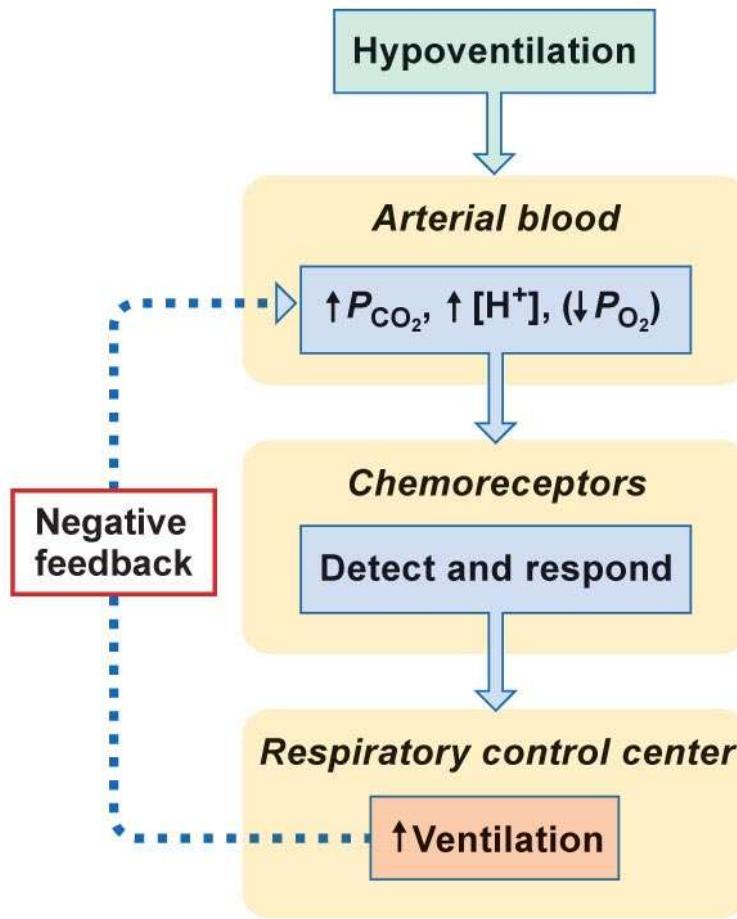
I.2. Les chémoR périphériques

- Mesurent PO₂, PCO₂ et pH artériels
- **Diminution de PO₂ → hyperventilation**
- Aug. PCO₂ et dim. pH artériel → **hyperventilation**
- En absence de ChémoR périphériques, une hypoxie provoque une unique dépression
 - **→ rôle activateur de la respiration de ces R**



Réponse à l'hypoxie : différents rythmes





(a) Hypoventilation

(b) Hyperventilation

Initial stimulus

Physiological response

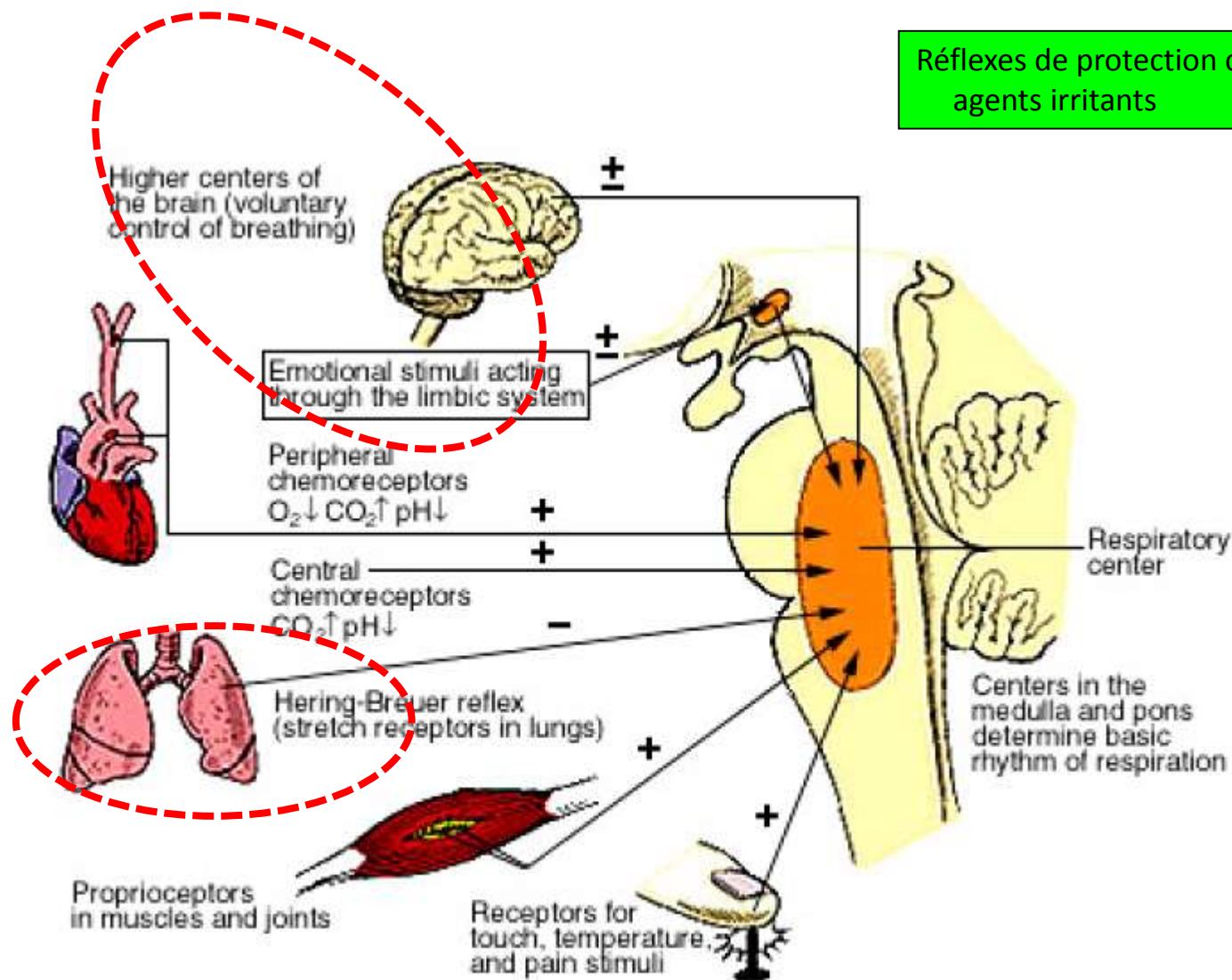
Result

II-La régulation Nerveuse

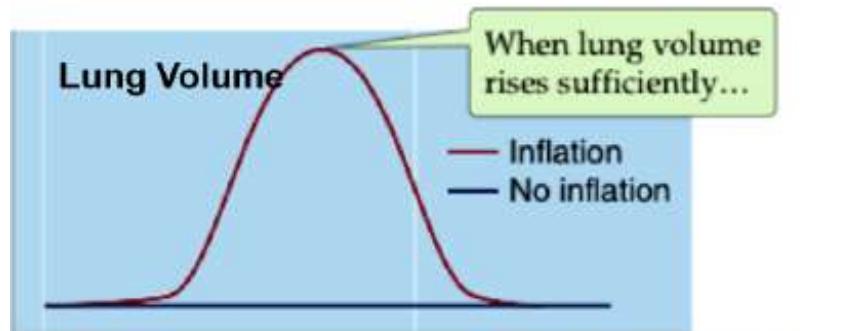
- Contrôle INVOLONTAIRE rythmique de muscles striés volontaires
- Rythme immuable : inspiration-expiration
- Grandes variations des besoins de l'organisme
 - ex : exercice musculaire
 - ex : atteintes respiratoires

Signaux contribuant à la rythmicité respiratoire

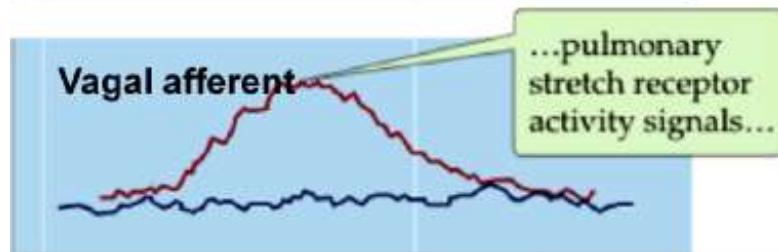
Réflexes de protection contre les agents irritants



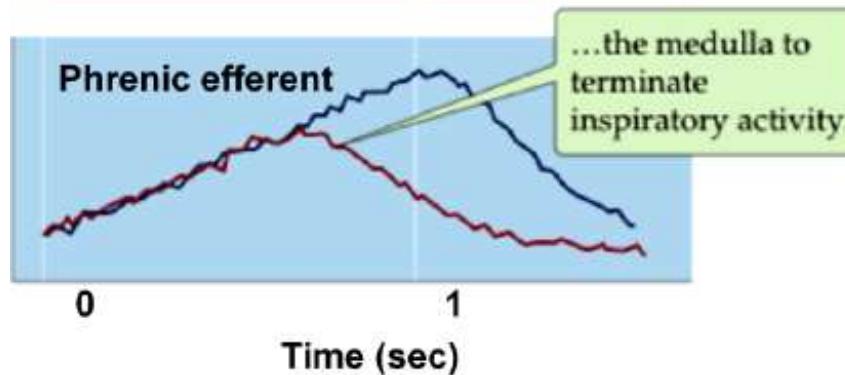
II.1.1 Réflexe de distension pulmonaire



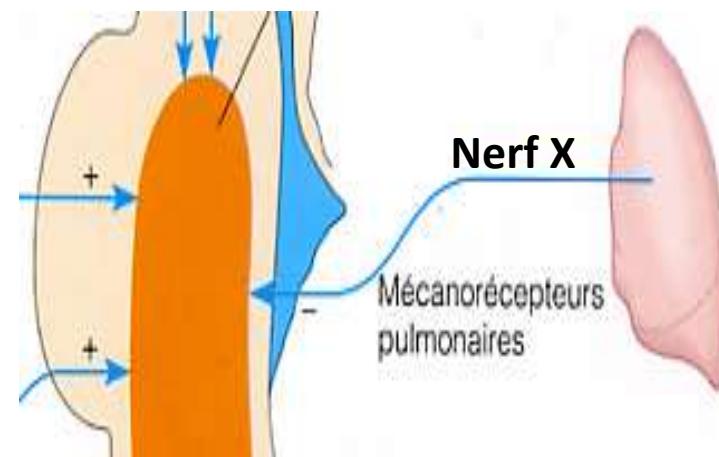
Slowly adapting pulmonary stretch receptors



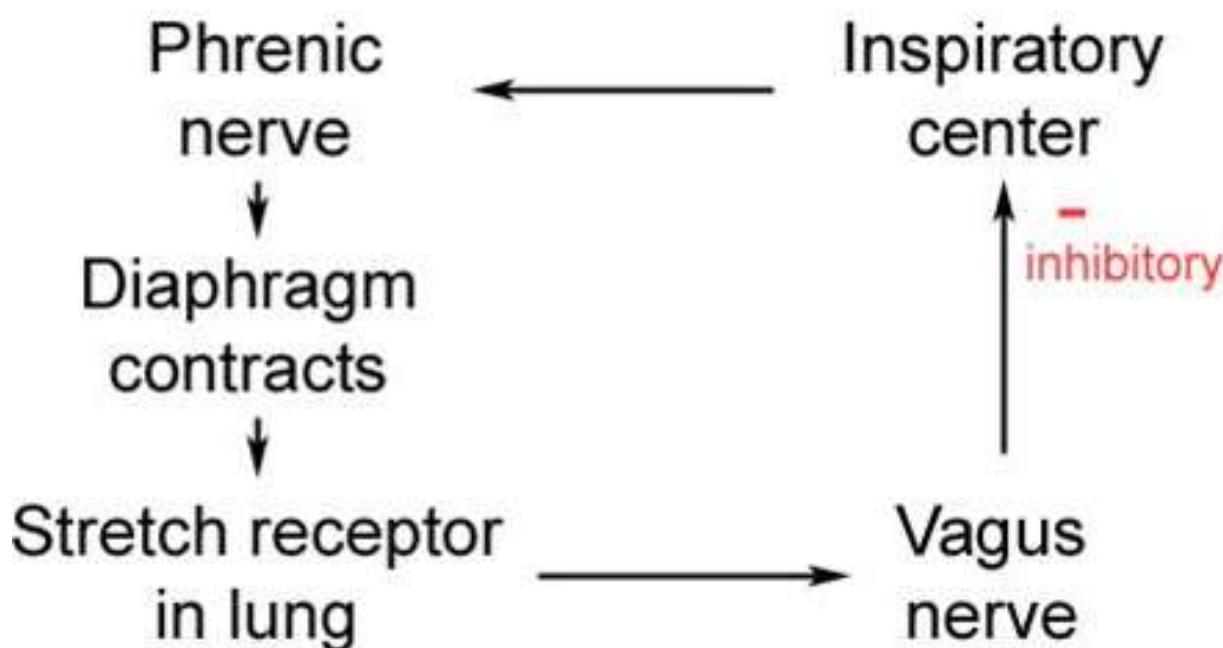
Rapidly adapting pulmonary stretch (irritant) receptors



C-fiber or Juxtacapillary (J) receptors

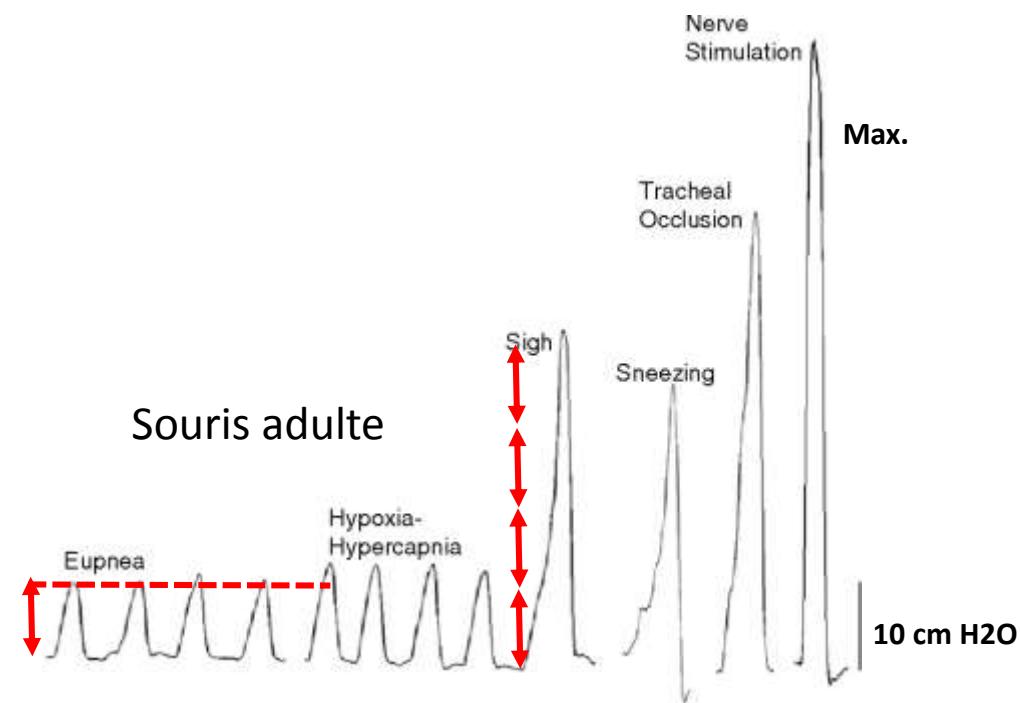


Hering-Breuer reflex



Réflexe d'Hering-Breuer

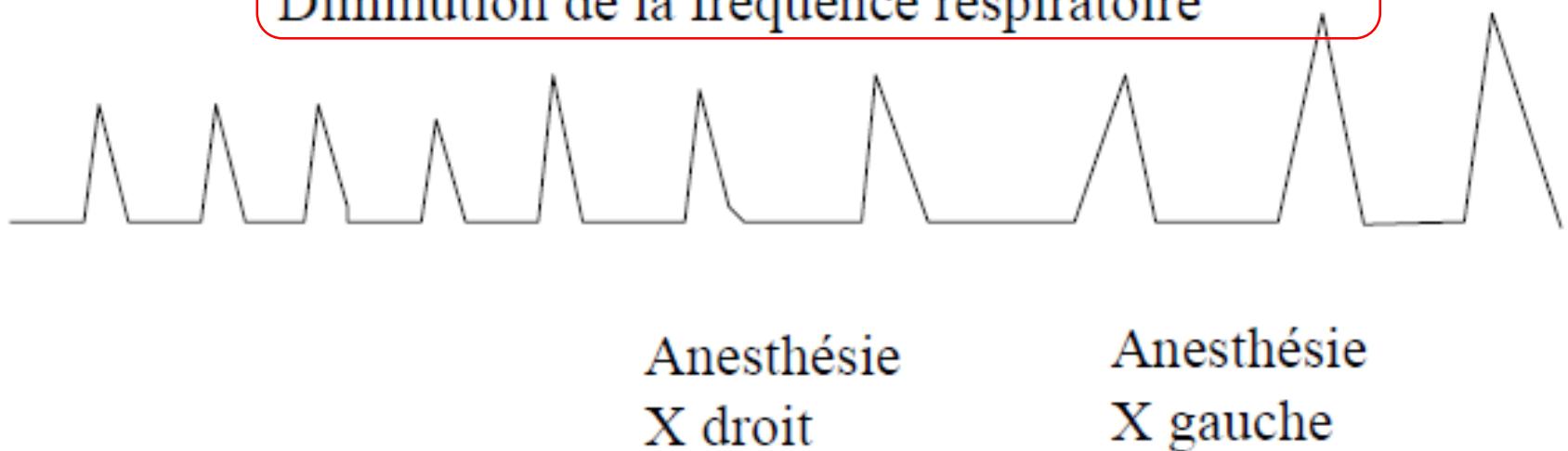
- Activé lorsque le volume courant augmente de plus de trois fois la normale
- Donc, réflexe protecteur d'une sur-inflation pulmonaire
- Soupir, reniflement, Occlusion trachéale..



Mise en évidence du rôle des nerfs vagus sur le contrôle de la respiration

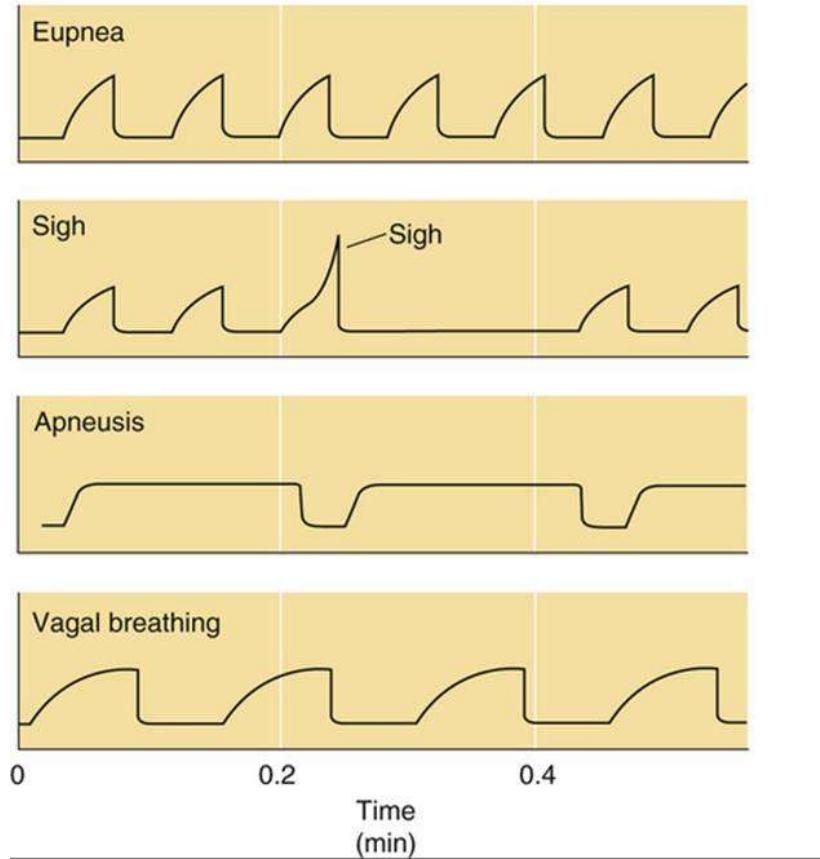
- Effet d'une section des vagus sur les mouvements respiratoires

Augmentation progressive du volume courant
Diminution de la fréquence respiratoire

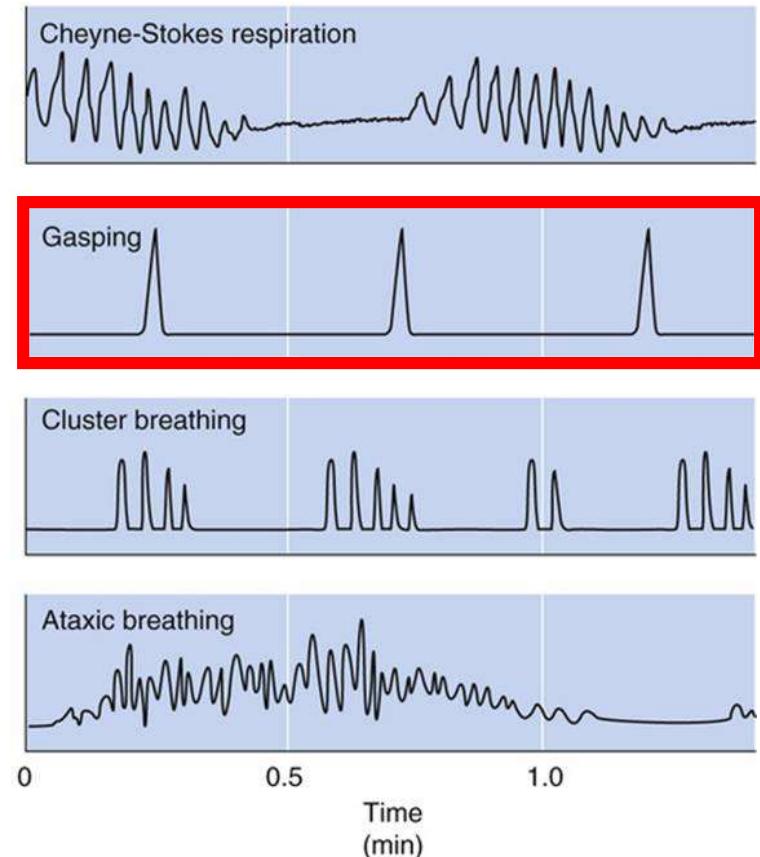
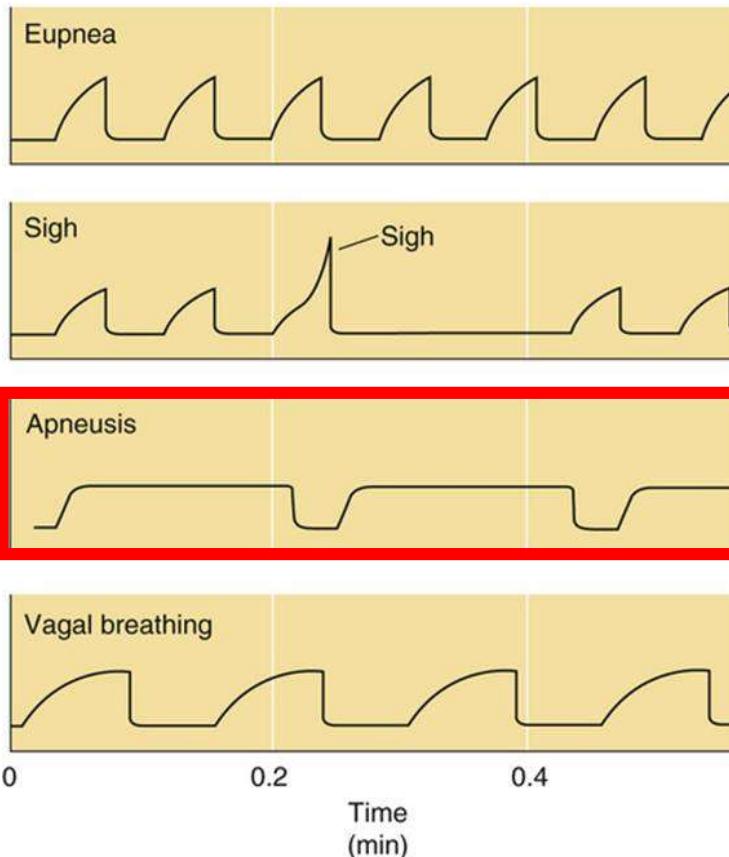


Une voie d'arrêt de l'inspiration a été interrompue !!!

Les différents rythmes physiologiques... et pathologiques



Les différents rythmes physiologiques... et pathologiques



III. Questions à résoudre

- Où est fabriqué le rythme respiratoire ?
 - → localisation des aires cérébrales
- Comment est-il fabriqué ?
 - → identification des neurones impliqués
 - Propriétés émergentes de réseau?
 - → étude des propriétés de connexions interneuronales
 - Propriétés pacemaker?
 - → recherche/étude de propriétés de neurones particuliers tq pacemaker cardiaque

Complexité

- A l'inverse du cœur: pas de pacemaker respiratoire (??)
- Pas qu'un seul muscle respiratoire: l'excitation cyclique de nombreux muscles est nécessaire et ces muscles sont impliqués dans d'autres fonctions (parole..déglutir..)

Où est fabriqué le rythme respiratoire ?
→ localisation des aires cérébrales

- Respirer c'est vivre et Vivre c'est respirer
Nécessité d'une préparation *in vivo* !!!

- Nos connaissances relèvent d'études physiologiques animales classiques (Chat anesthésiés ou décérébrés, rats) auxquelles se sont ajoutés des études récentes sur préparations isolées
- **in vivo vs in vitro**

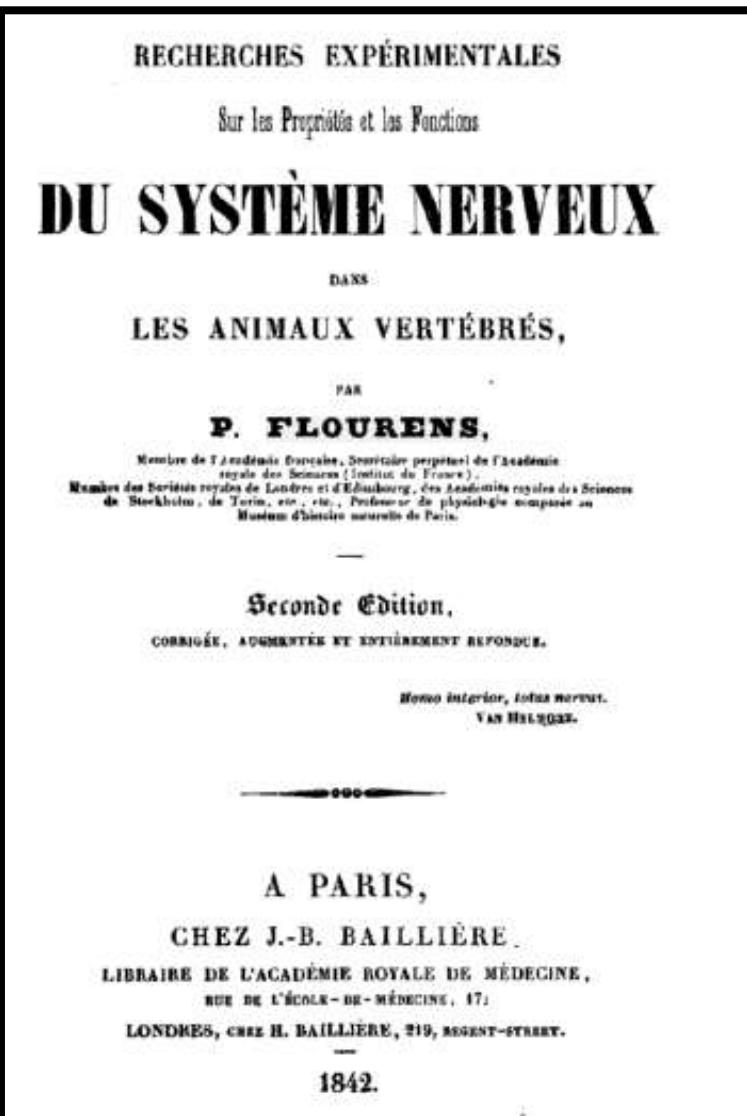
GALIEN



Galien de
Pergame
129-v.200

- Grec né à Pergame (Turquie),
médecin des Gladiateurs à
Rome
- « *La respiration stoppe avec un coup d'épée dans le haut de la nuque mais une blessure dans la partie basse provoque une paralysie des 4 membres et laisse la respiration intacte* »

Pierre-Marie FLOURENS (1794-1867)



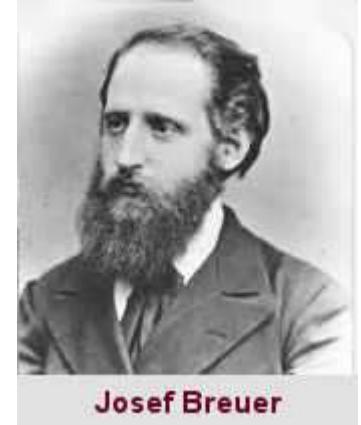
Recherches expérimentales sur les propriétés et les fonctions du système nerveux dans les animaux vertébrés

1842



- Expériences de sections sérielles du TC sur des animaux divers
 - « Le nœud vital »

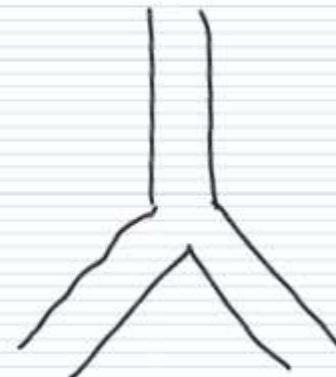
Hering et Breuer 1868



Josef Breuer
(1842-1925)

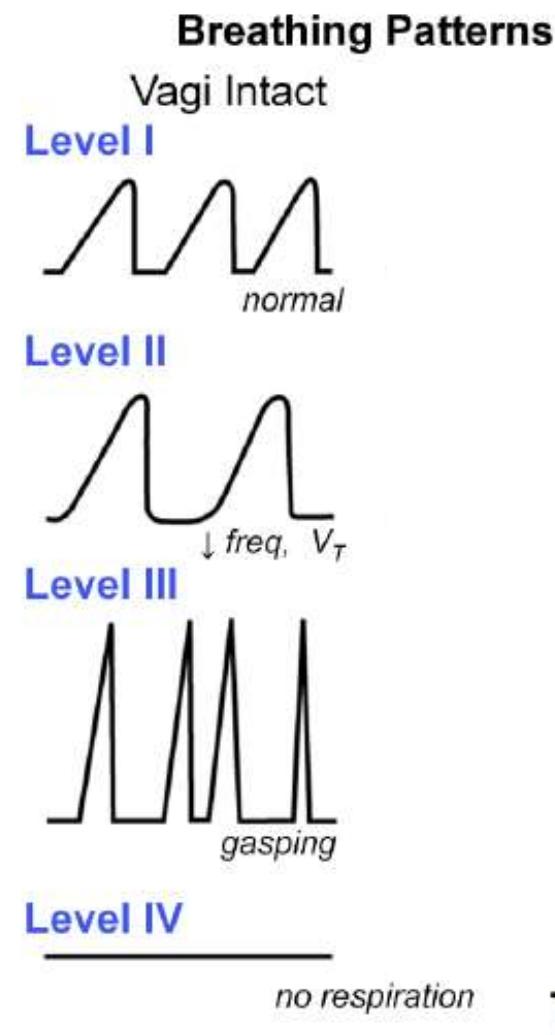
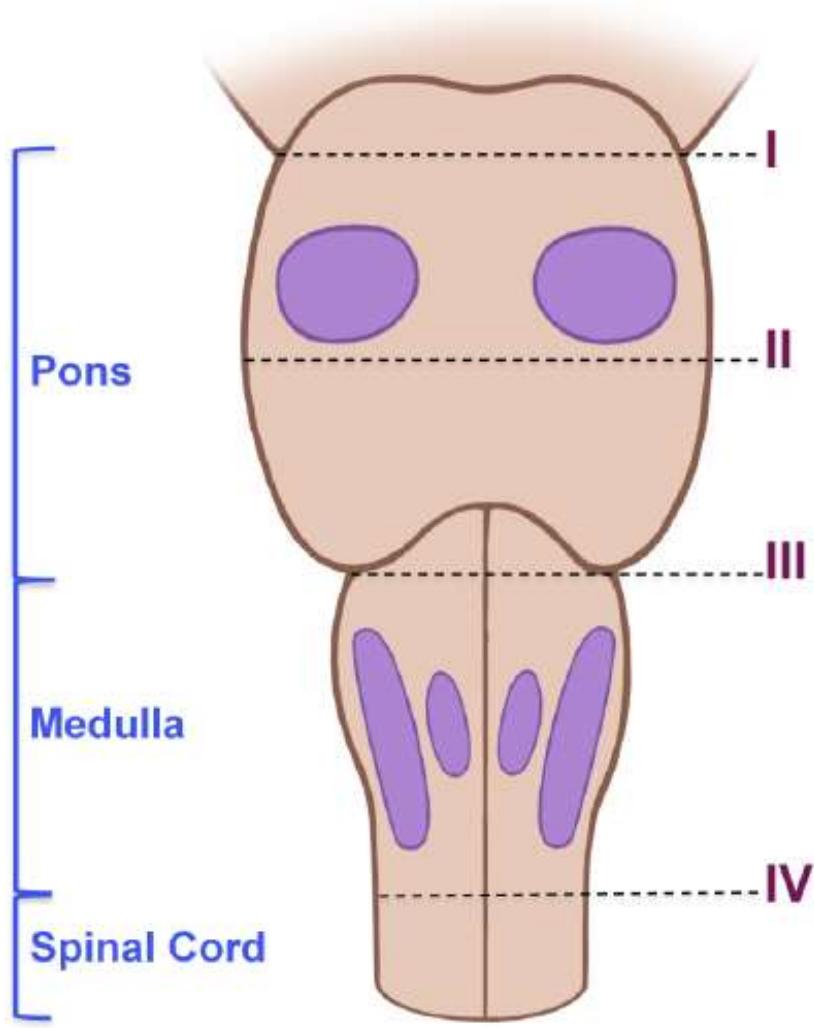
Hering-Breuer Reflex

- Prevent overexpansion of the lungs
↳ Inhibit inspiratory Neurons
- Stretch Receptors

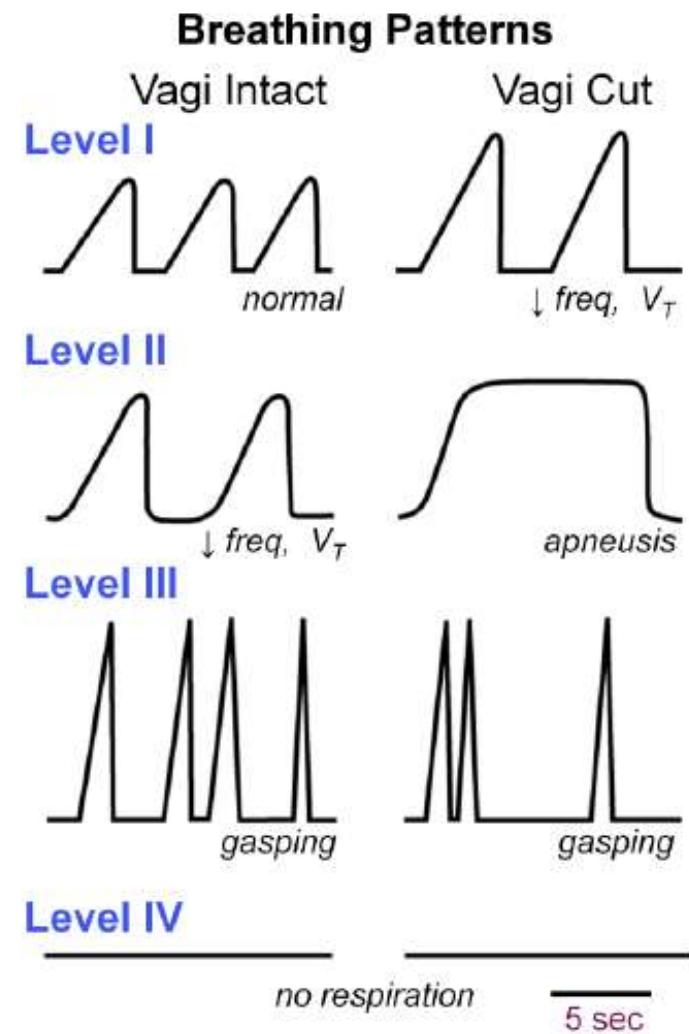
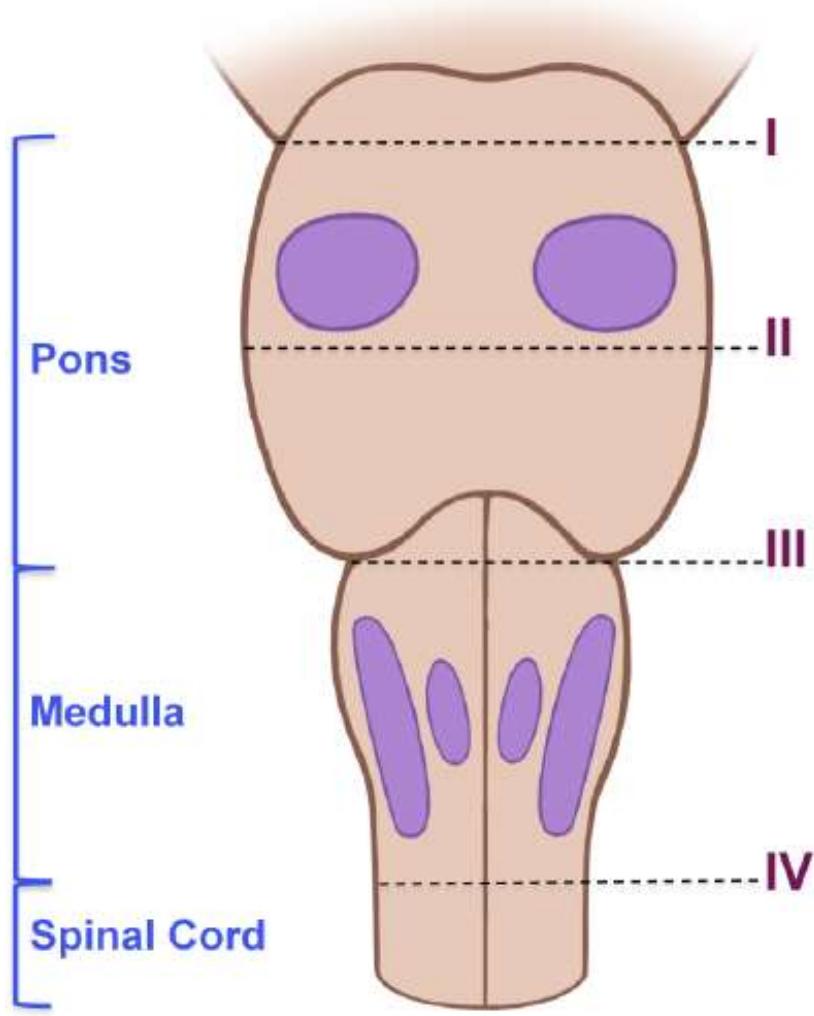


Ewald Hering
(1834-1918)

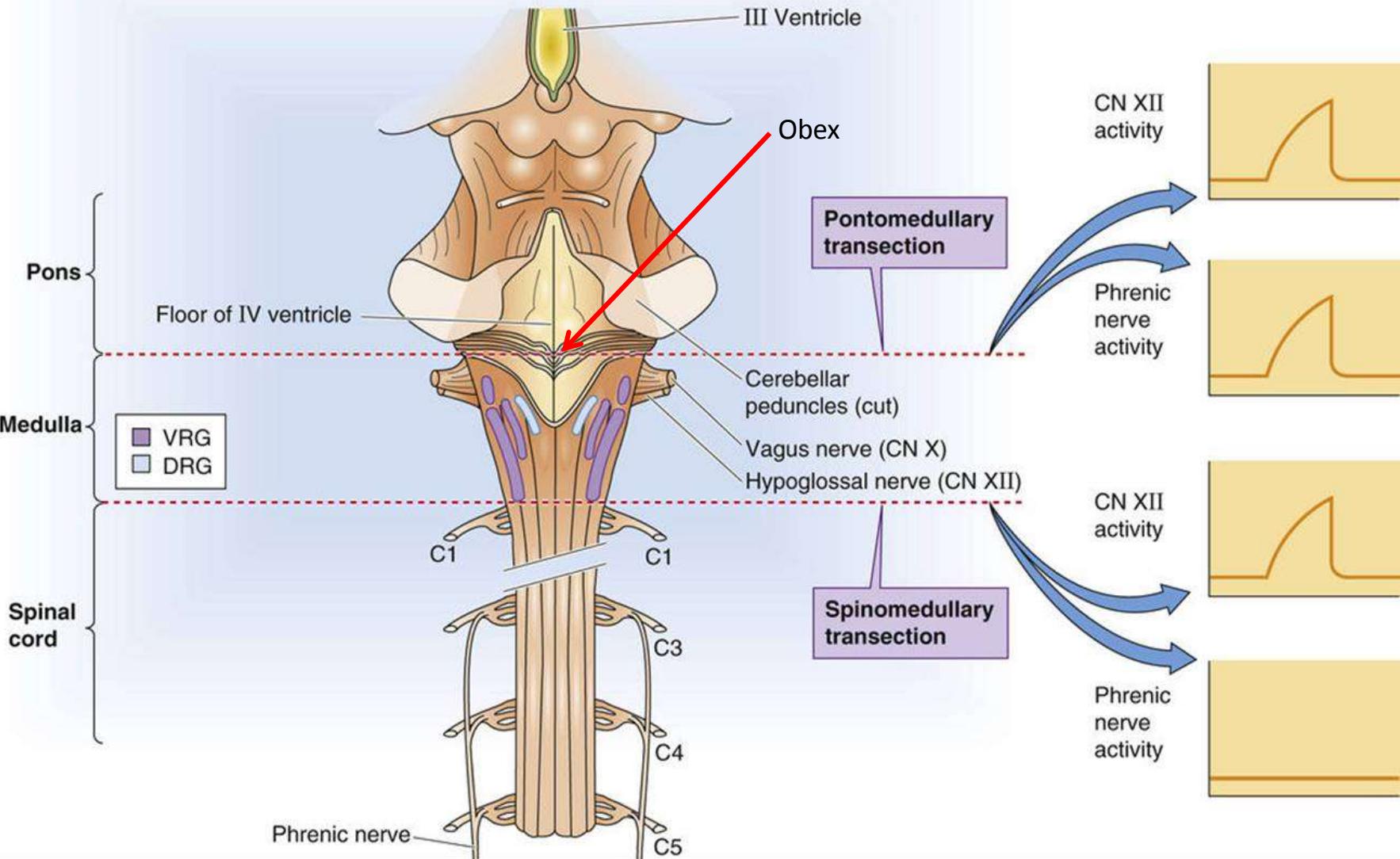
Lumsden : exp. de sections étagées. 1923



Lumsden : exp. de sections étagées. 1923



Le rythme est présent sur d'autres nerfs....

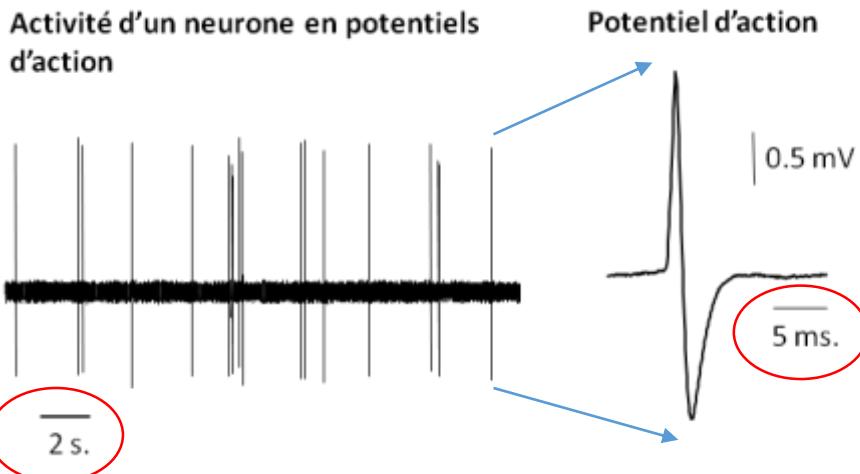
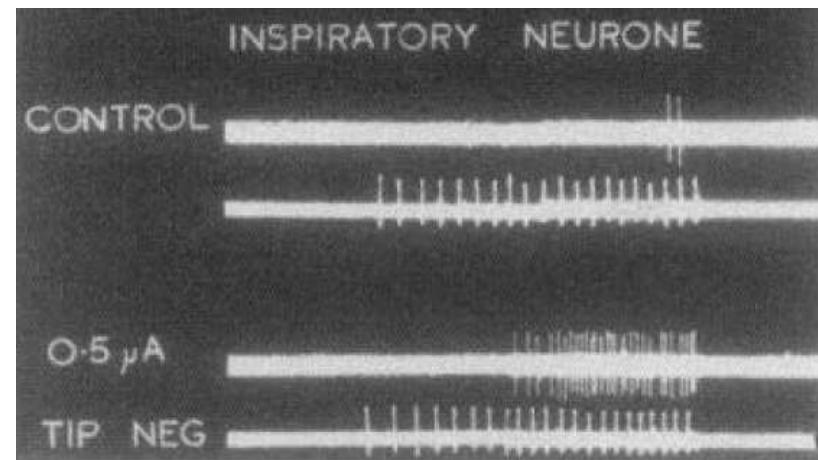


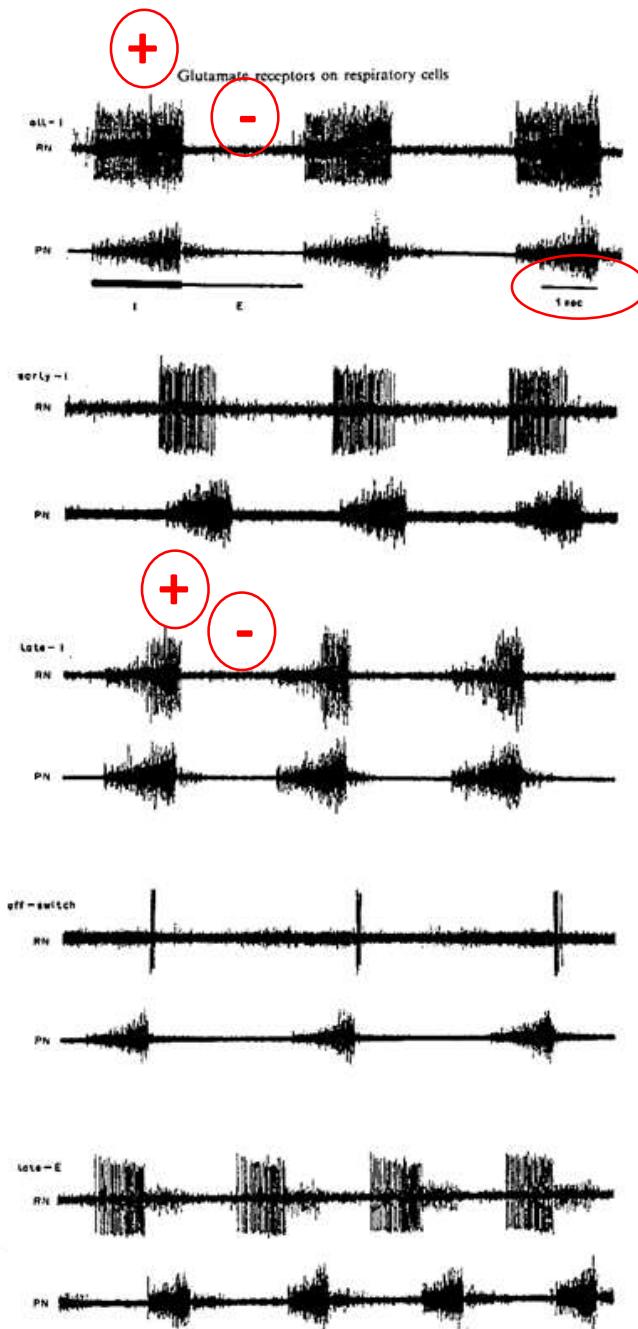
1960...Baumgarten, Salmoiraghi..

1970...

- Electrophysiologie
- Extracellulaire

enregistrement extracellulaire de l'activité unitaire en potentiels d'action des neurones



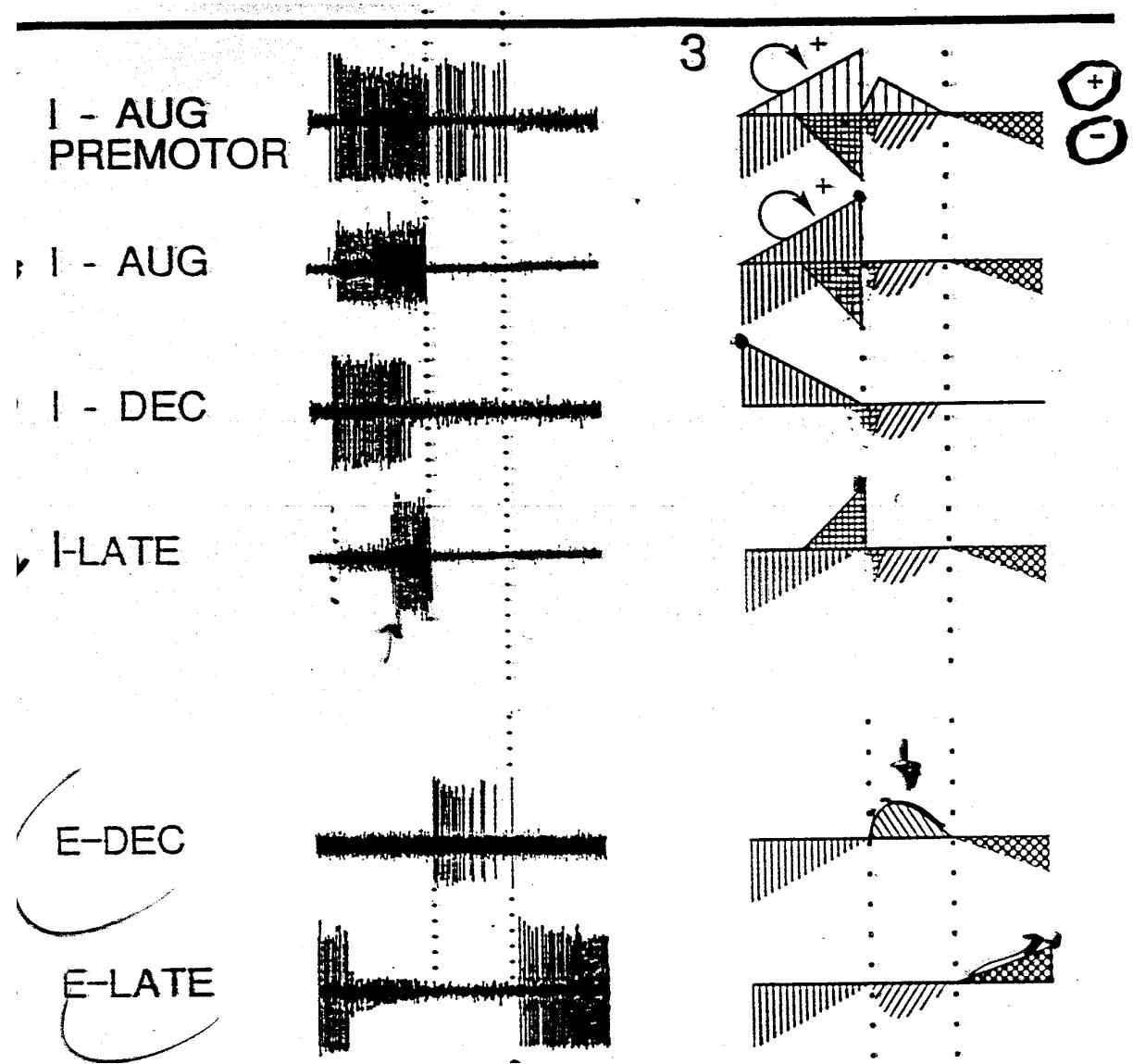


Identification *in vivo* des neurones respiratoires bulbares

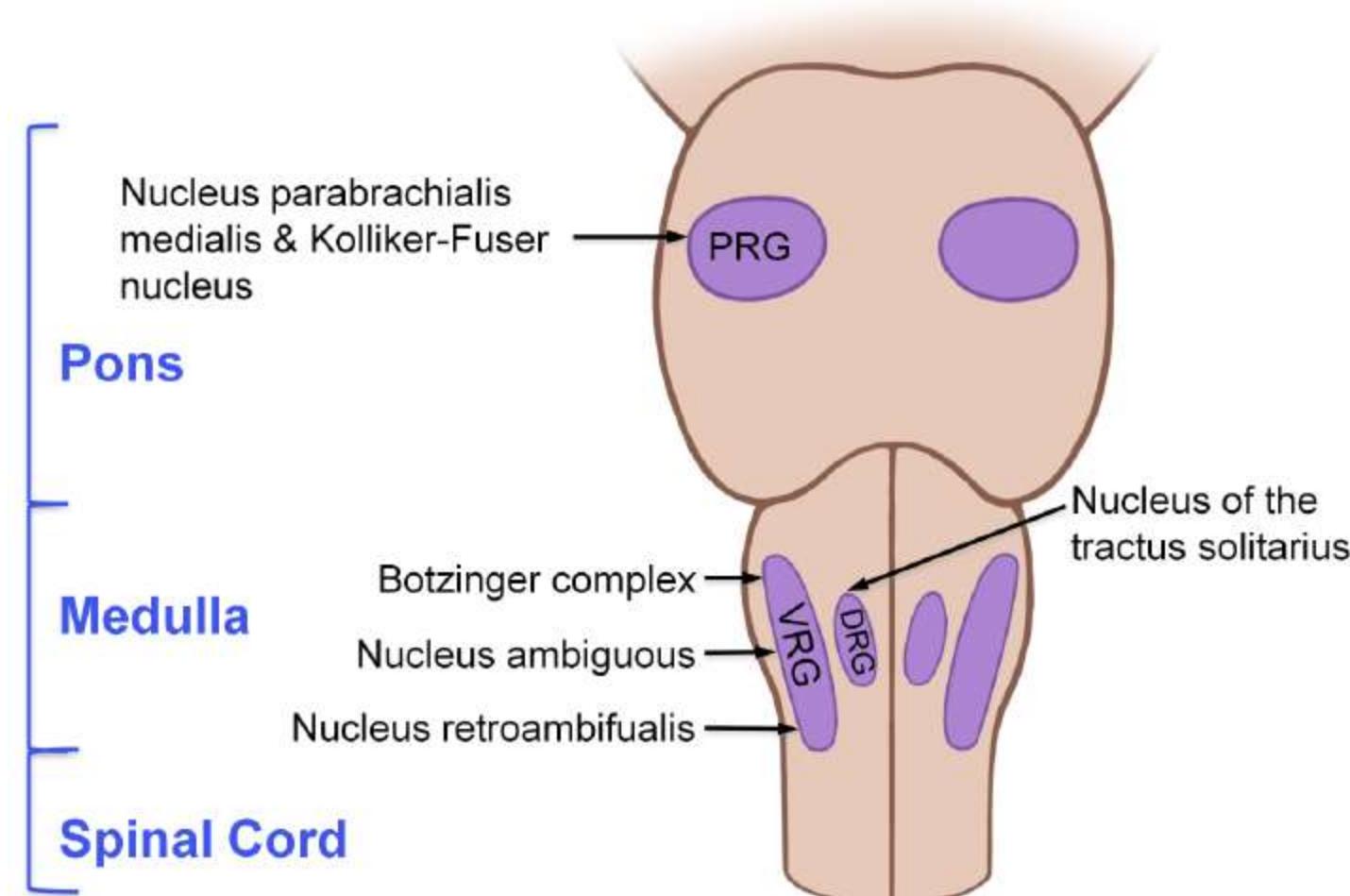
Chat adulte anesthésié, bivagotomisé, curarisé, ventilé artificiellement

Enregistrements extracellulaires dans le bulbe rachidien (Pierrefiche et al., 1991)

Les sous-types de NRB enregistrés en extracellulaire



Pontine and Medullary Respiratory Neuron Aggregations (dorsal view)

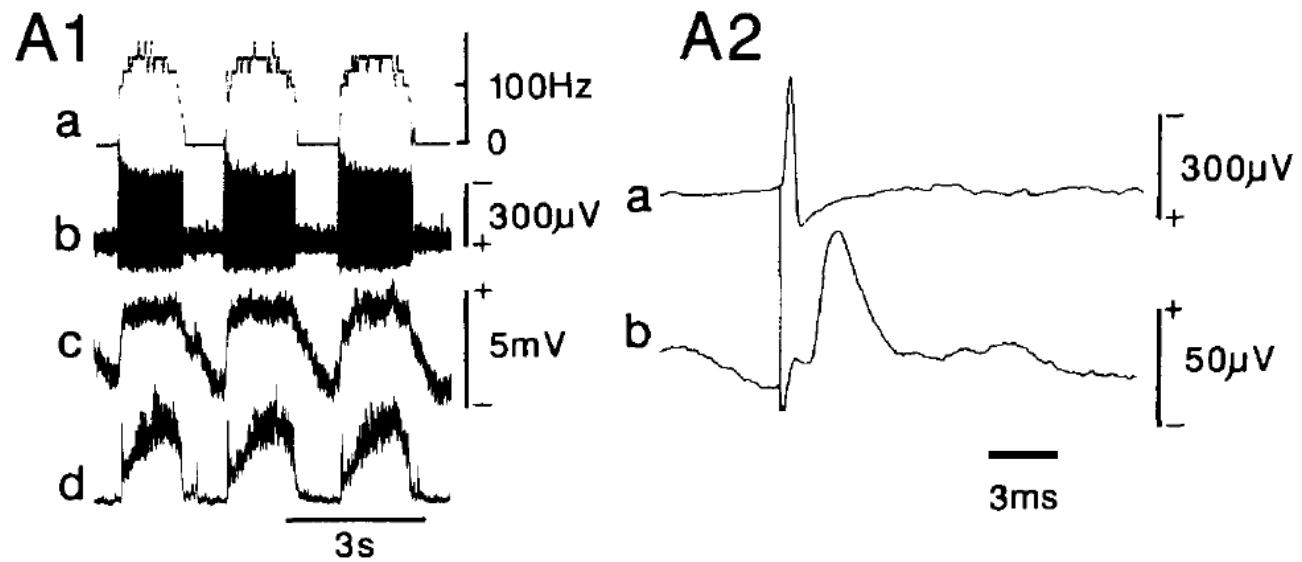


1970-1980 : Organisation du réseau par identification des sites de projections

a) histogramme de fréquence de PA extracel. du neurone b.

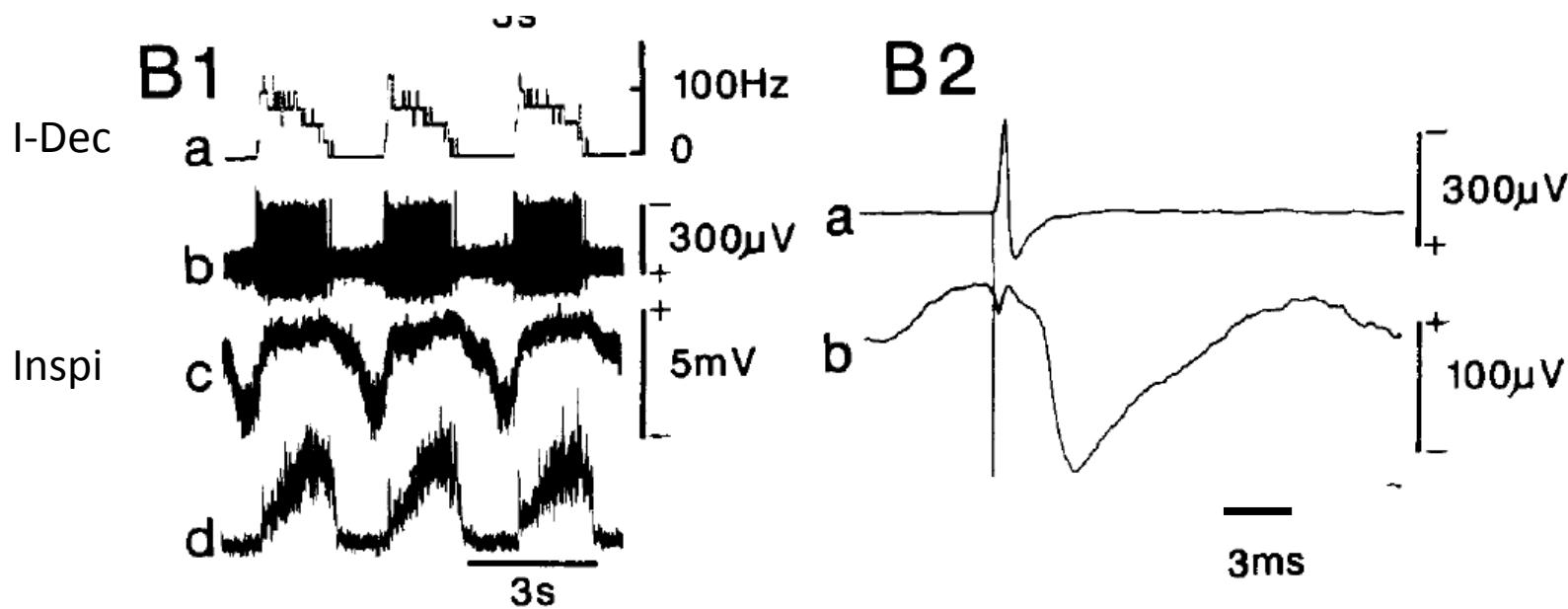
c) Potentiel intracellulaire

d) nerf phrénique



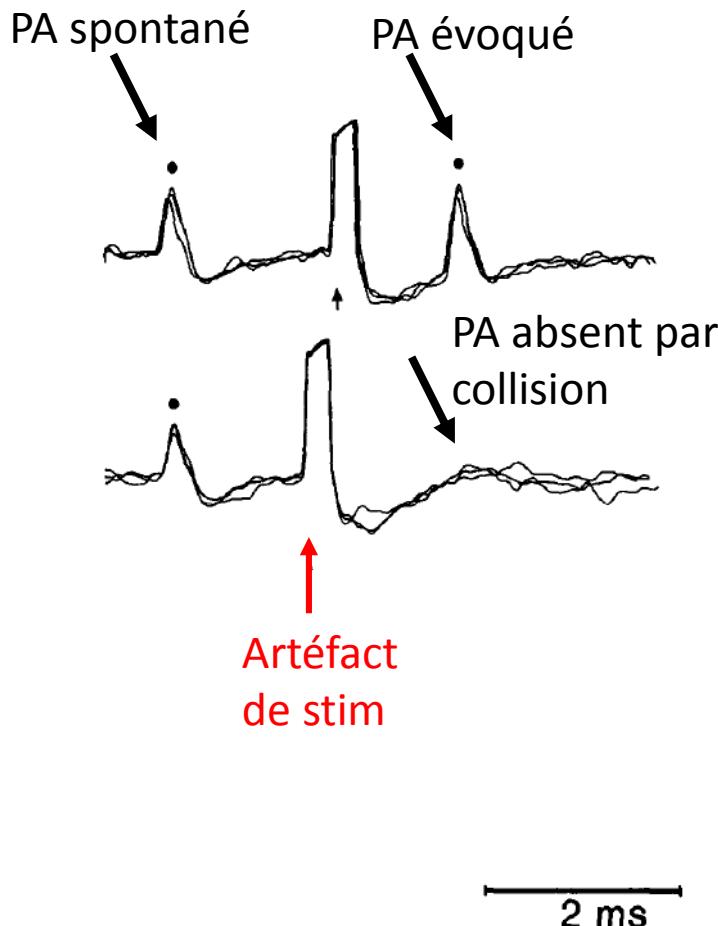
- **Technique du Spike-triggered averaging (STA).** Chaque PA extracellulaire de b (en A2a) va déclencher une réponse dans le neurone enregistré en intracellulaire (en A2b). Le type de connexion est ainsi révélé.

1970-1980 : Organisation du réseau par identification des sites de projections



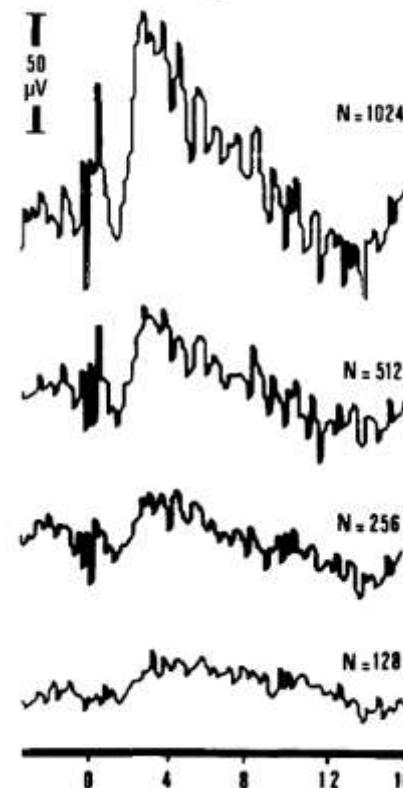
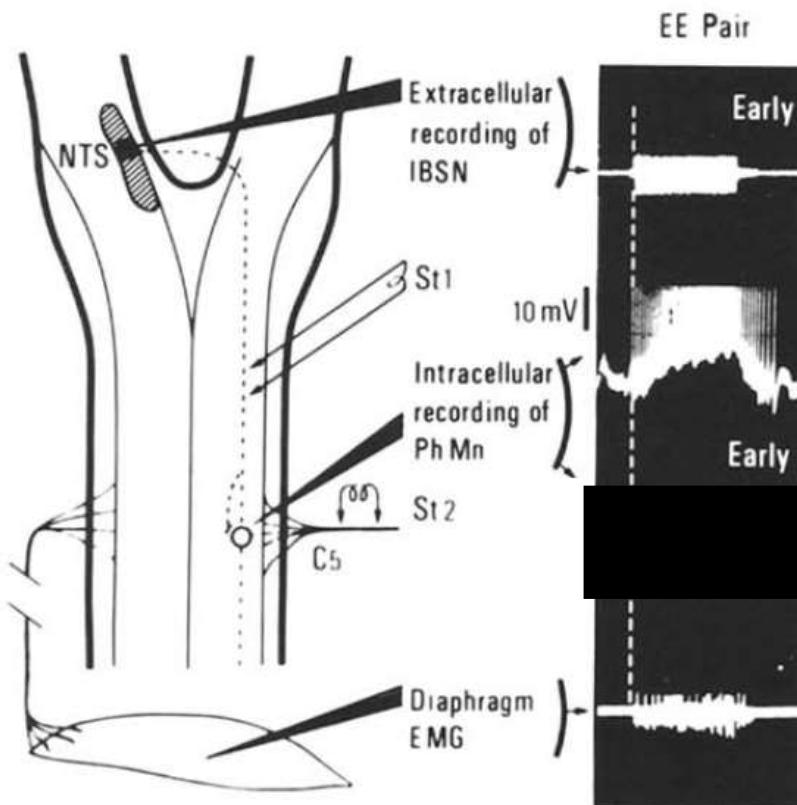
Ezure et al., 1989

1970-1980 : Organisation du réseau par identification des sites de projections



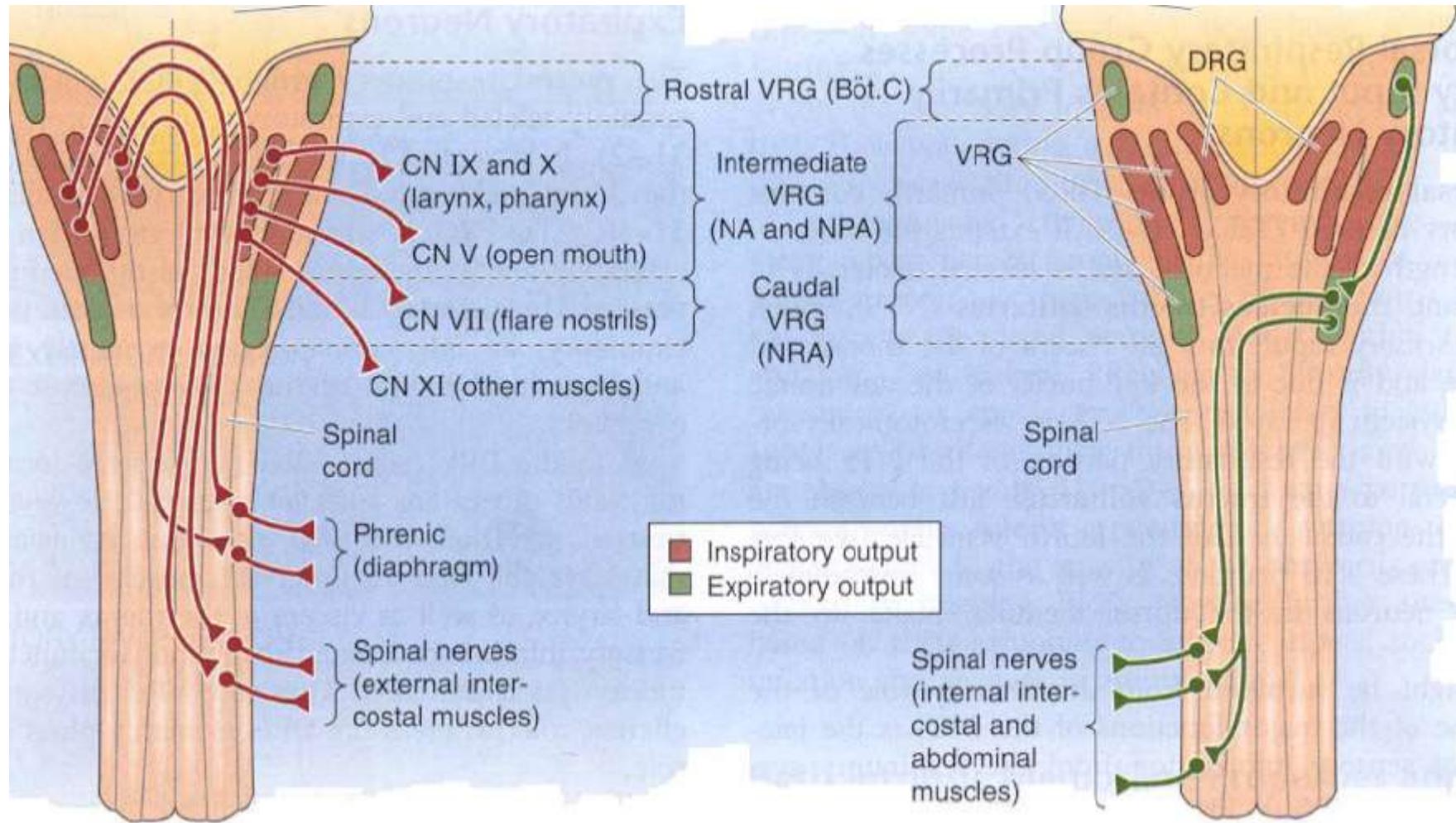
- **Technique de la collision antidromique** (Fedorko et al., 1989) entre deux neurones respiratoires.
- Ici un neurone du complexe du Bötzinger et un neurone controlatéral du Noyau rétroambigu.
- On stimule le neurone du rétroambigu et on enregistre la réponse du neurone du Bötzinger

1970-1980 : Organisation du réseau par identification des sites de projections



- On utilise chaque PA extracellulaire en IBSN pour déclencher le moyennage de la réponse intracellulaire du motoneurone phrénique
- Le PPSE est extrait du bruit de fond par stimulation successives (additions-moyennage des signaux) – Monteau *et al.*, 1985

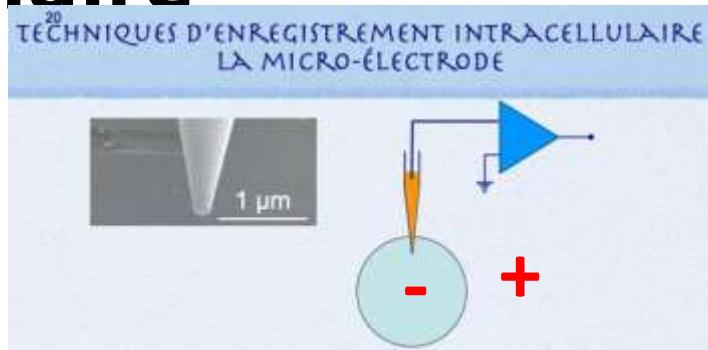
Activité inspiratoire et expiratoire au sein des régions bulbares



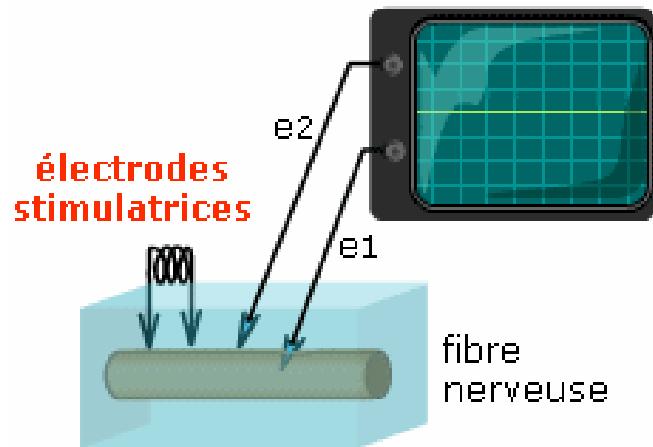
Sorties motrices inspiratoires

Sorties motrices expiratoires

1980...Enregistrements intracellulaire

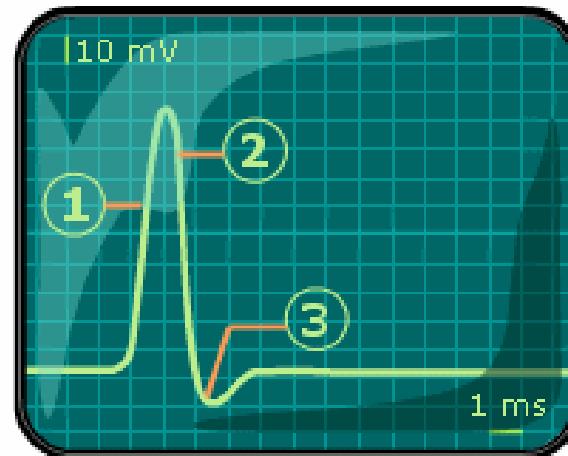


Dispositif d'enregistrement



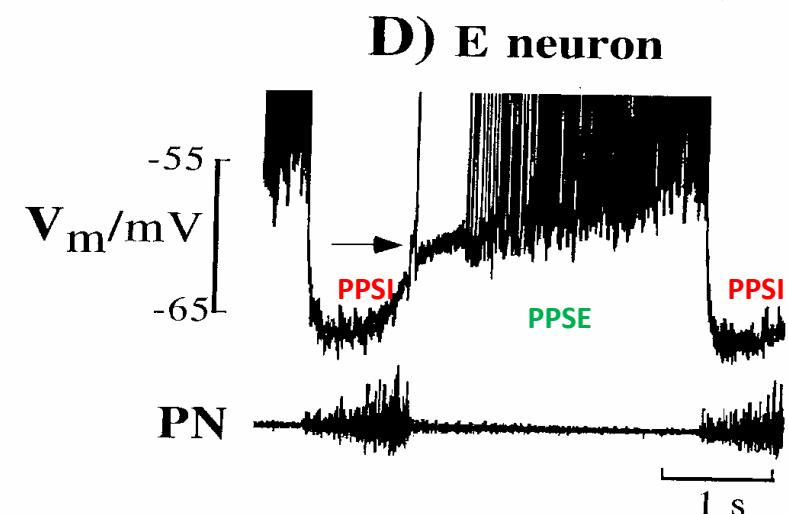
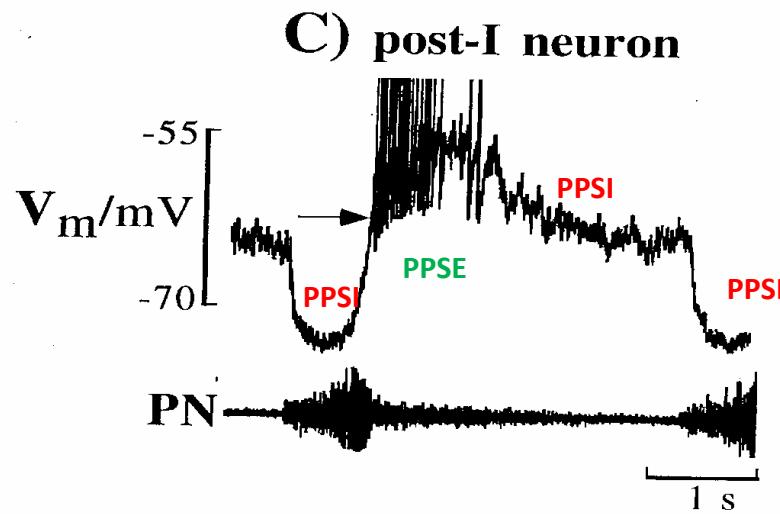
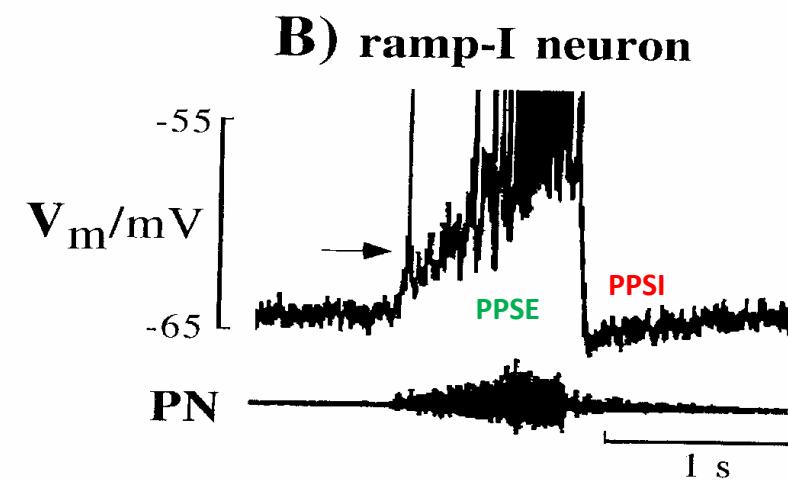
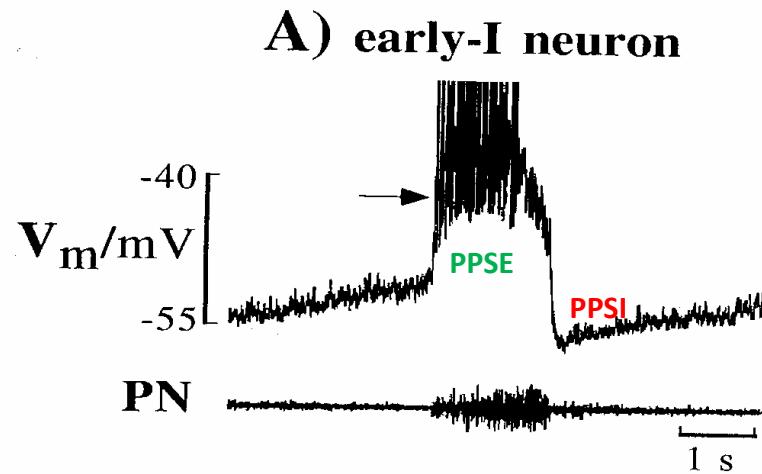
e1 et e2 : électrodes réceptrices

Enregistrement du potentiel d'action



1. dépolarisation
2. repolarisation
3. hyperpolarisation

1980...Enregistrements intracellulaire

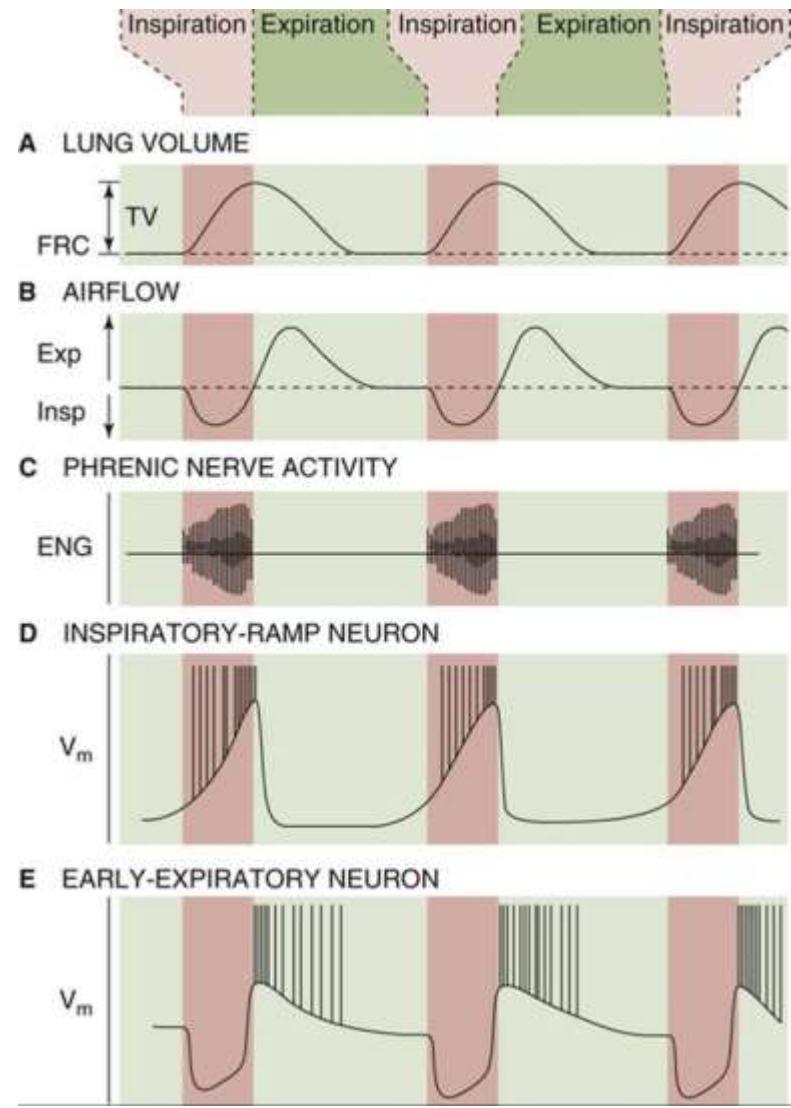


Le réseau respiratoire bulbo-pontique

Les neurones respiratoires

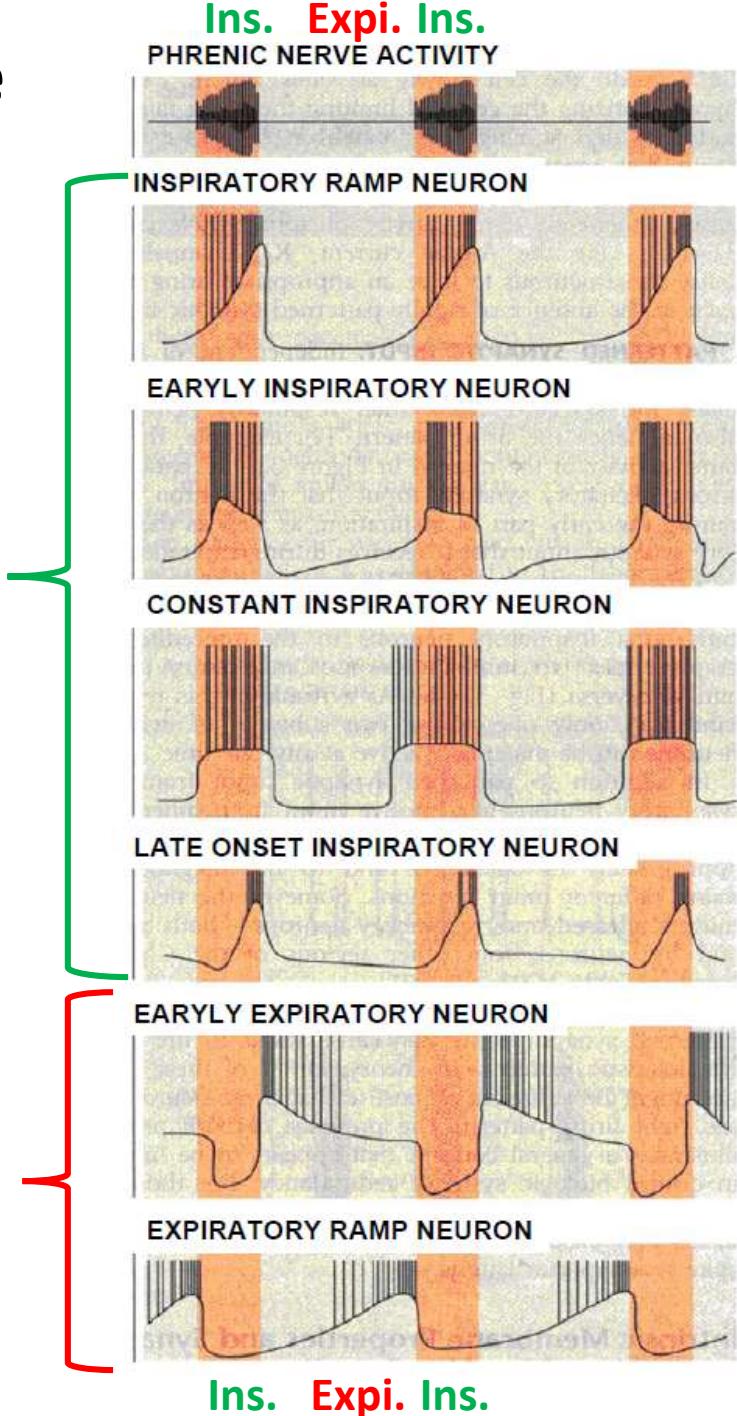
- Classification simple :

- Neurones I** : déchargent en phase avec le nerf phrénique
- Neurones E** : déchargent pendant la phase de silence du nerf phrénique
- Neurones transitionnels** : déchargent entre deux phases respiratoires

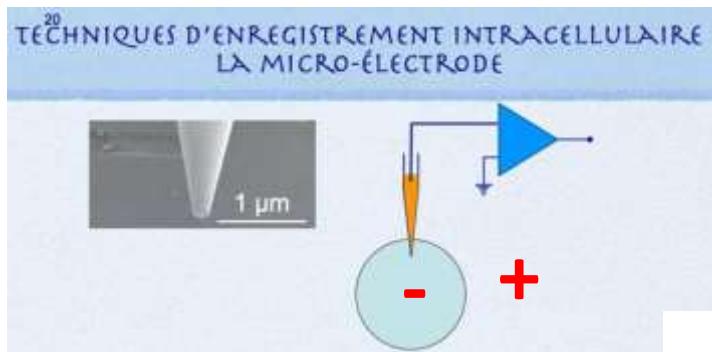


Activité des neurones pendant le cycle respiratoire

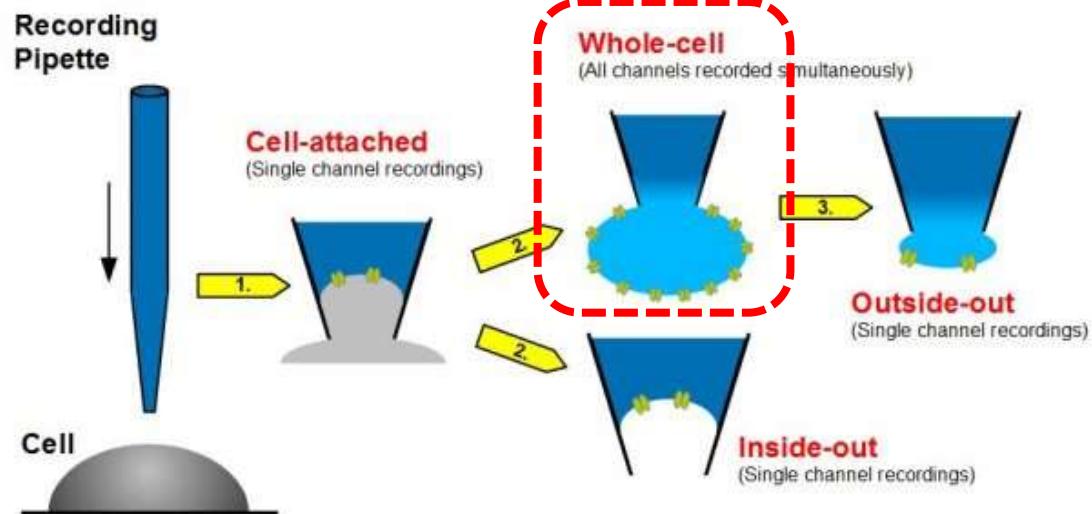
- Type de décharge différents
- Moment d'activité différents
- Trois types fonctionnels de neurones
- 1) Neurones pré moteurs **Bulbospinaux** projettent sur les corps cellulaires des:
 - MN/ IN de la moelle épinière cervicale, thoracique et lombaire qui innervent les muscles respiratoires
- 2) IN **Propriobulbaires** : relaient les entrées sensorielles vers
 - D'autres MN
 - Les neurones bulbospinaux
- 3) MN de nerfs **crâniens** : branches du vague + facial qui projettent vers les muscles des VAS.



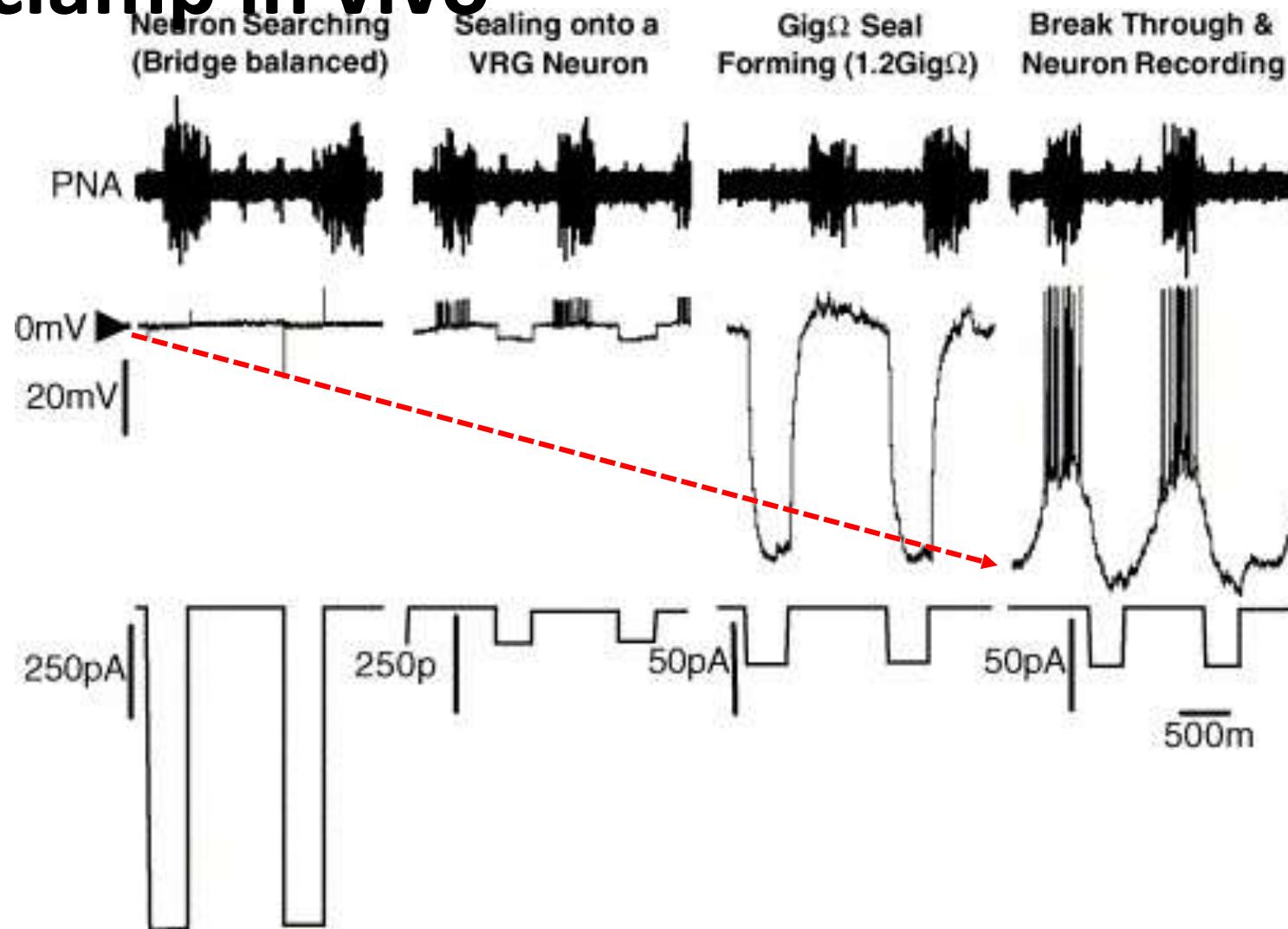
1990...Enregistrements en Patch-clamp in vivo



Four Basic Patch-Clamp Recording Configurations



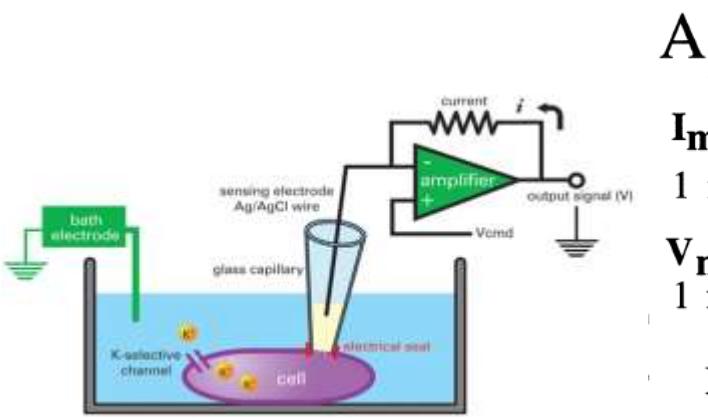
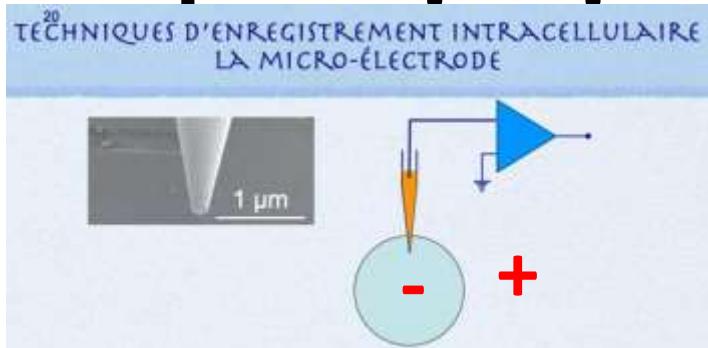
Enregistrement electrophysiologique en patch- clamp *in vivo*



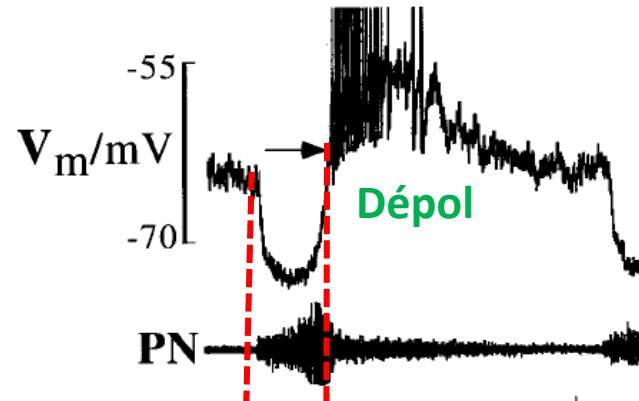
1980...Enregistrements

intracellulaire

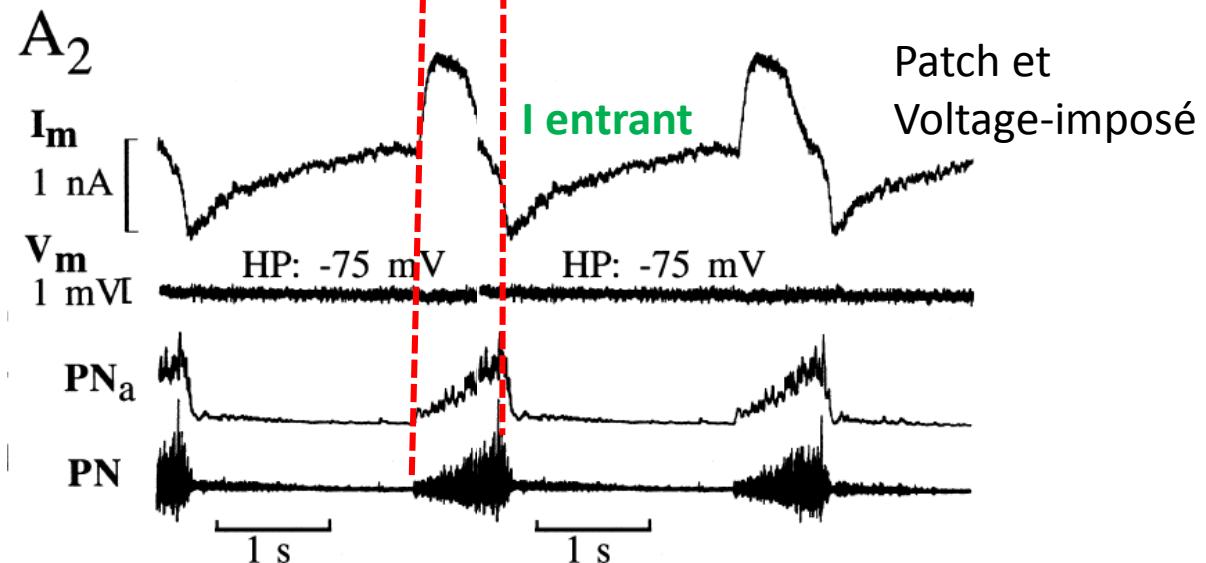
1990...Enregistrements en Patch-



C) post-I neuron



Intracellulaire et
Courant-imposé

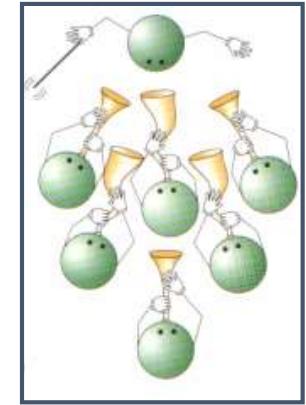


Patch et
Voltage-imposé

Rythmogenèse – Le RRB... Comment ça marche ??

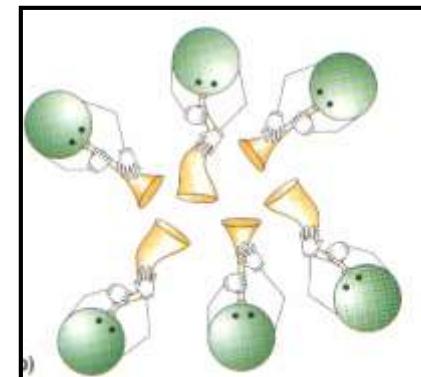
- **Neurones pacemakers**

- **Propriétés intrinsèques** des neurones du réseau : canaux ioniques sur la membrane des neurones et comment ils affectent la réponse du neurone lors d'entrées synaptiques



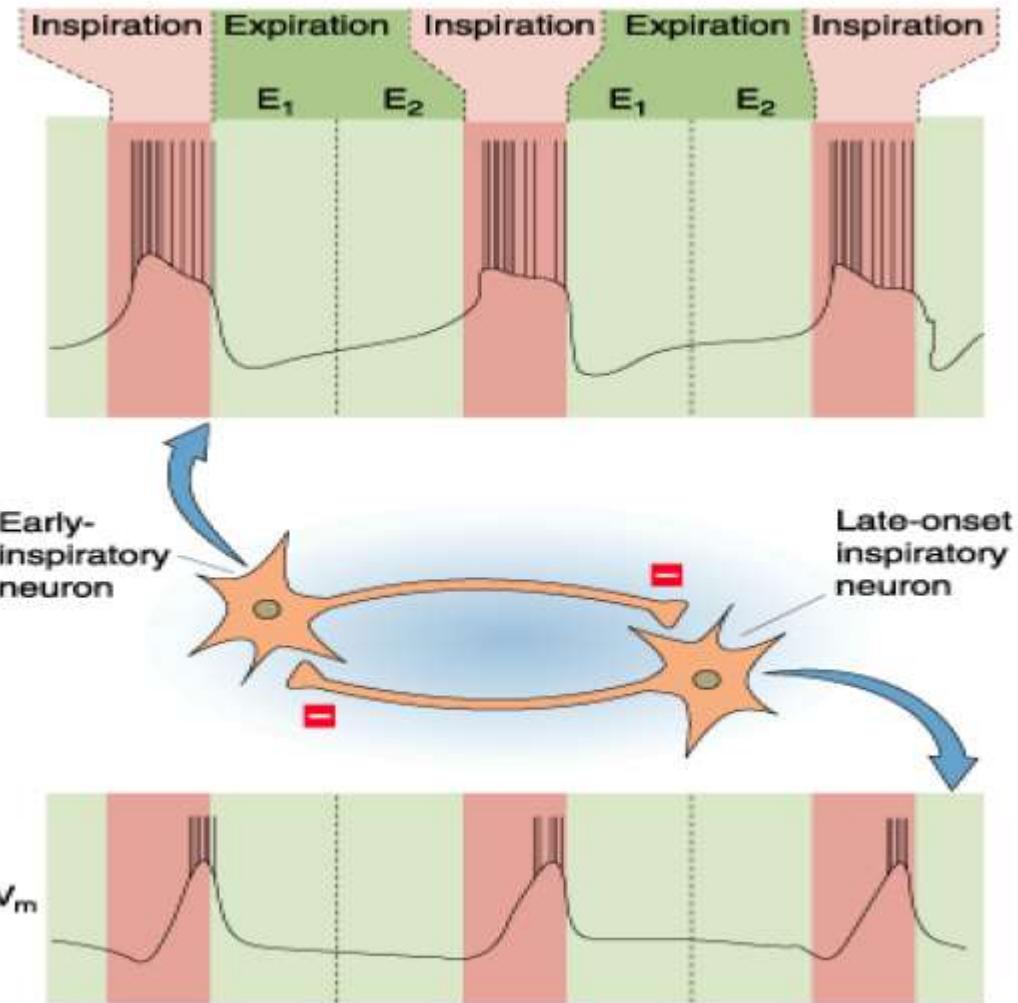
- **Interconnexions neuronales : pptés de réseau**

- → **inhibitions réciproques**
- Pas besoin de neurones pacemakers



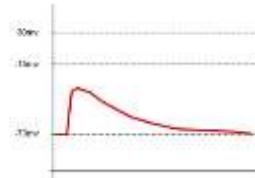
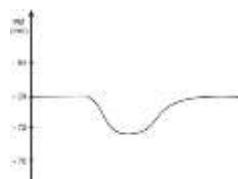
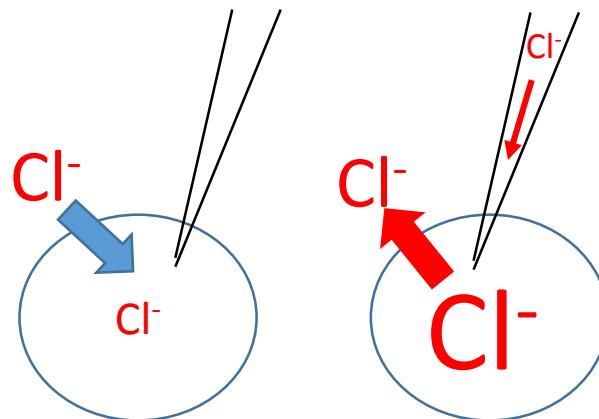
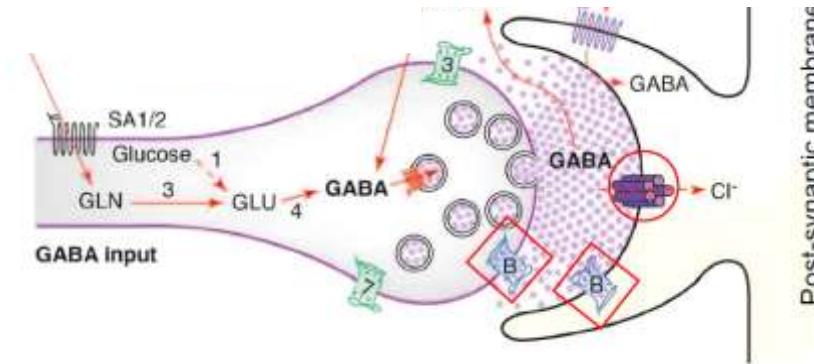
Déterminants du Rythme Respiratoire

- **Propriétés intrinsèques** : les plus simples des générateurs rythmiques sont les cellules pacemakers
- Les pacemakers respiratoires existent-ils??

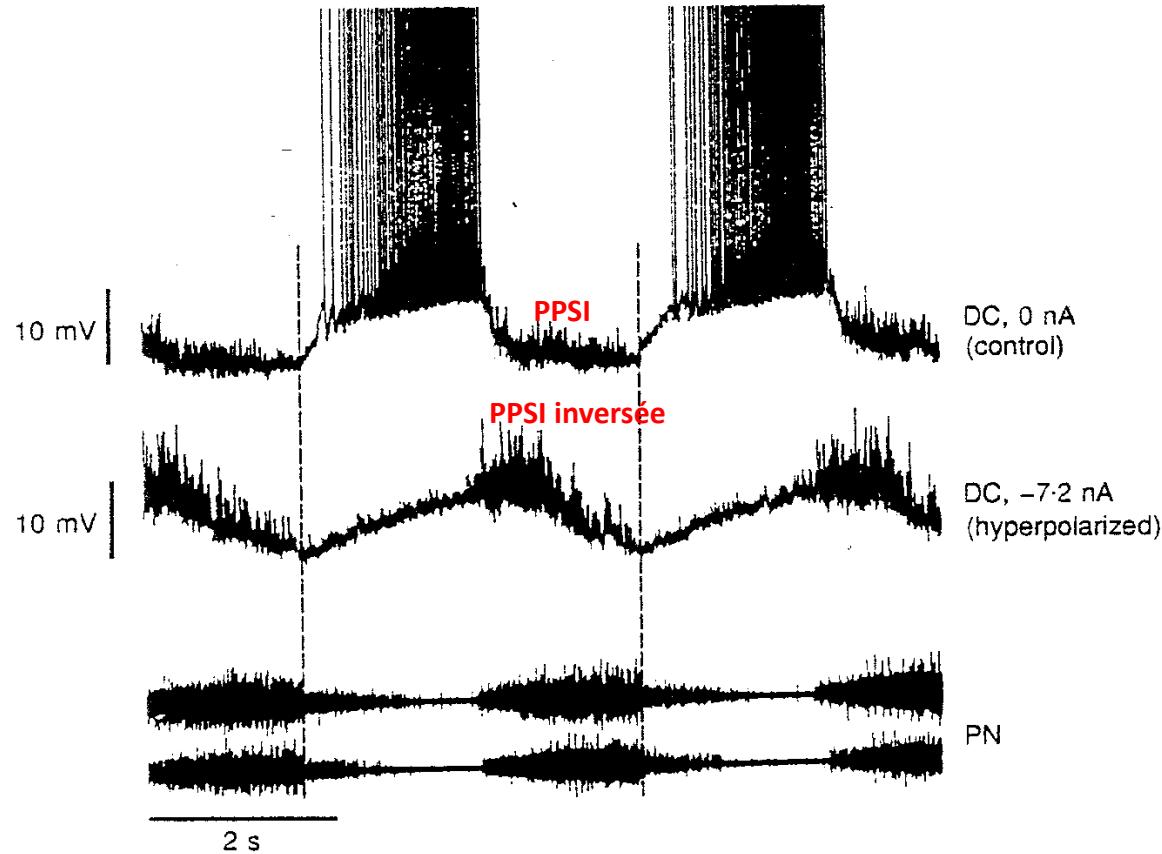


- **Prriétés de réseau:** genèse d'un rythme sans pacemakers **SI** le circuit neuronal contient des inhibitions réciproques—ex entre DRG & VRG
- Débat: Quel modèle ? Réseau, pacemaker ou hybride ? Etat-dépendant ??

Les NRB sont soumis à des PPSI pendant leur phase de silence (= propriétés de réseau)

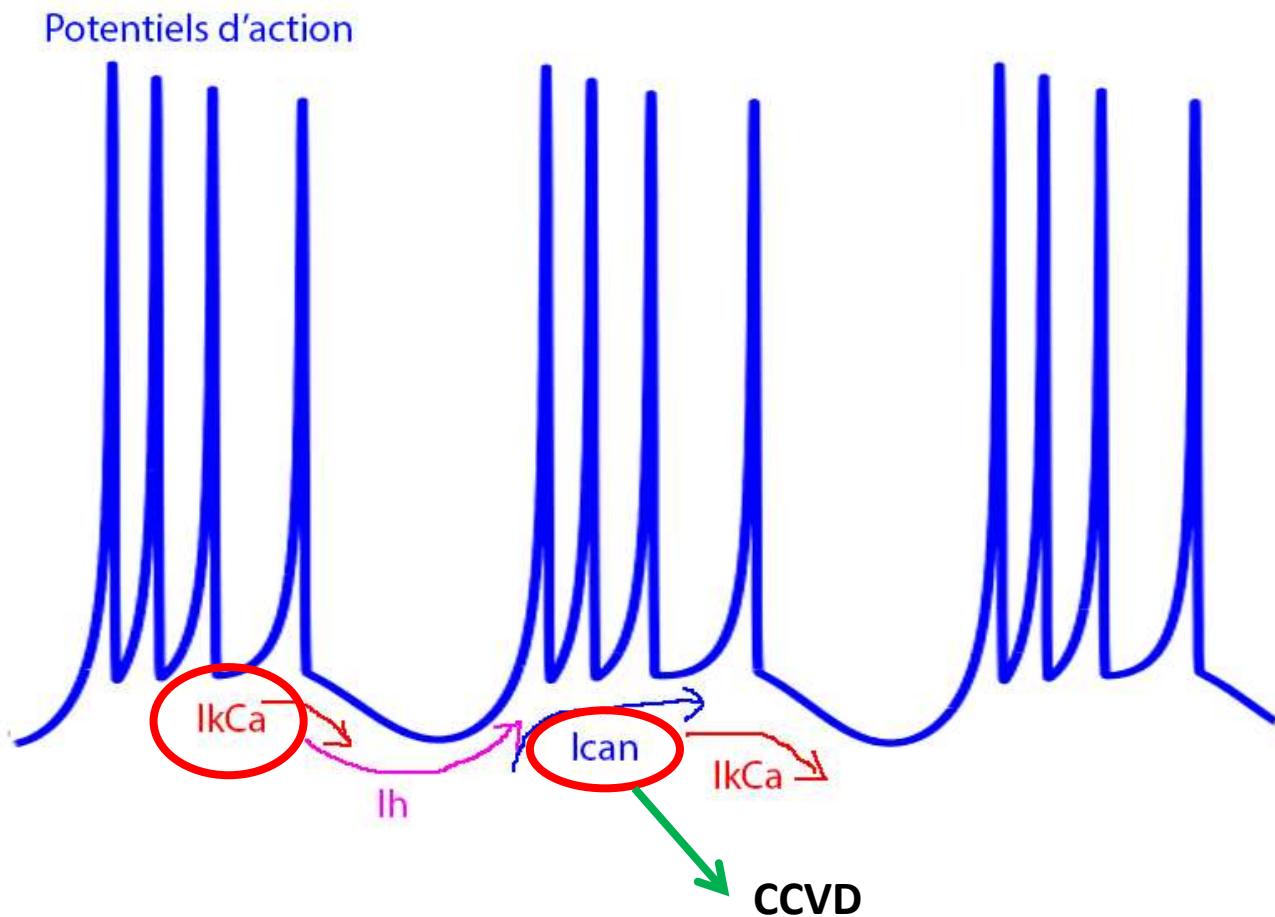


Les NRB sont soumis à des PPSI pendant leur phase de silence (= propriétés de réseau)

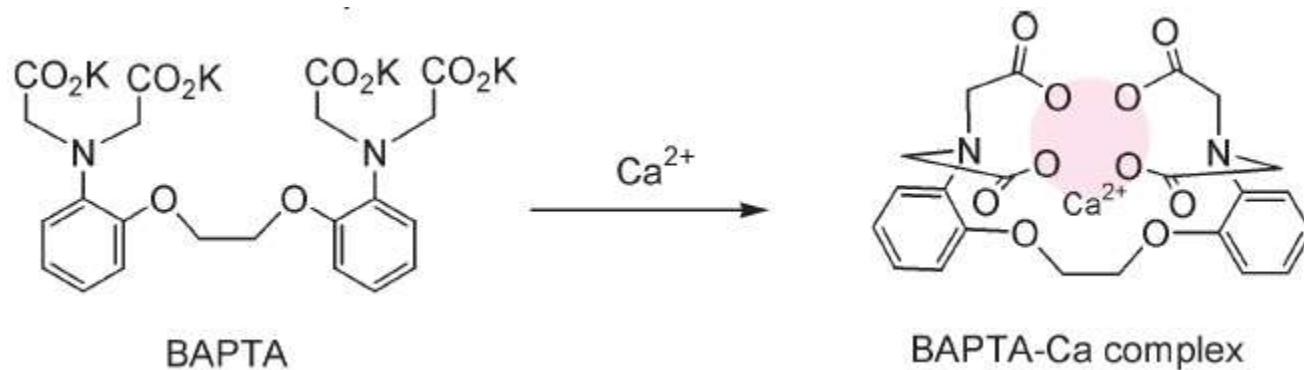


Inhibitions réciproques entre neurones respiratoires bulbaires
Inhibitions GABA et/ou Glycine
Les propriétés de réseau existent chez l'adulte

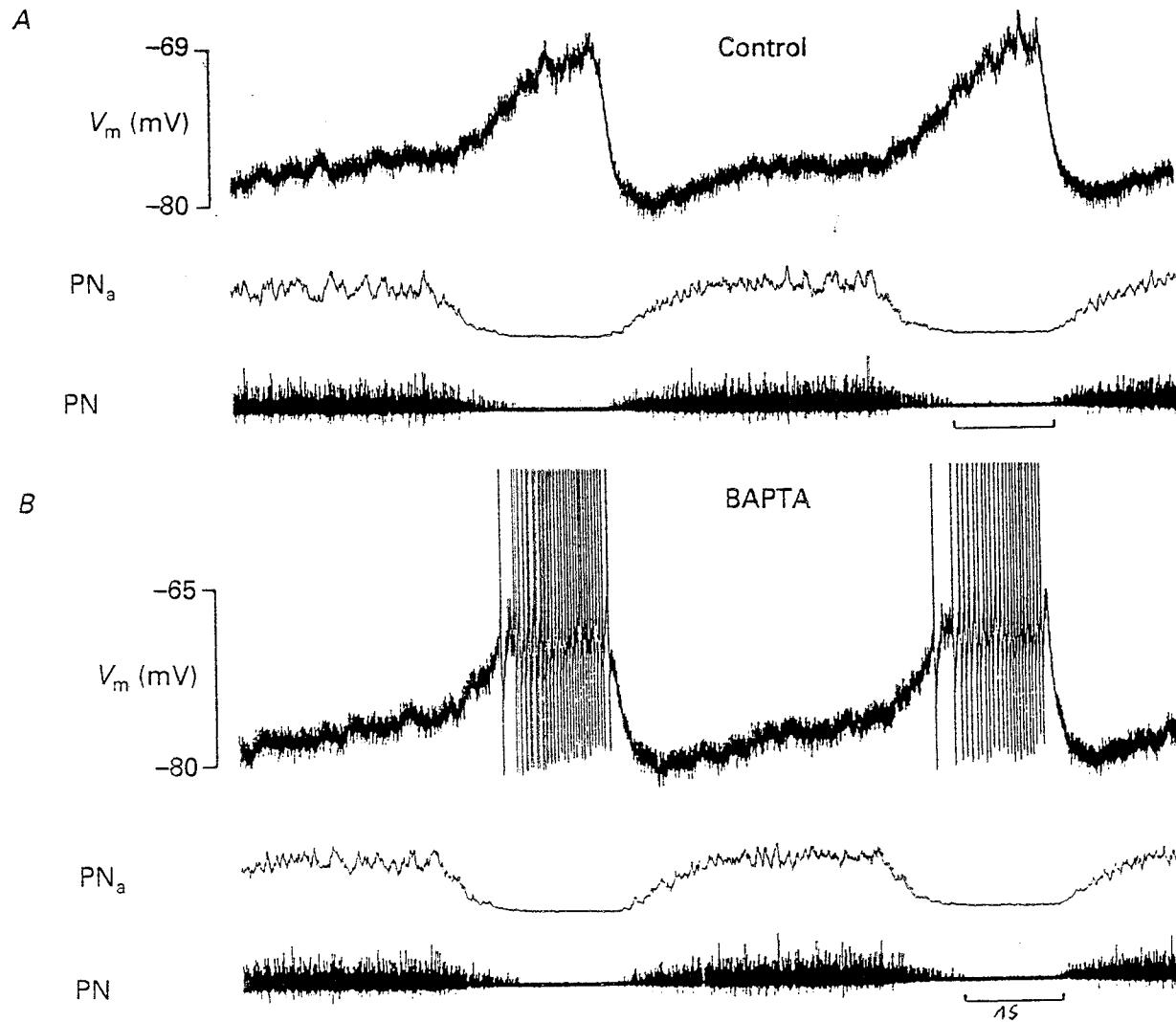
Courants membranaires de bases pour une oscillation spontanée



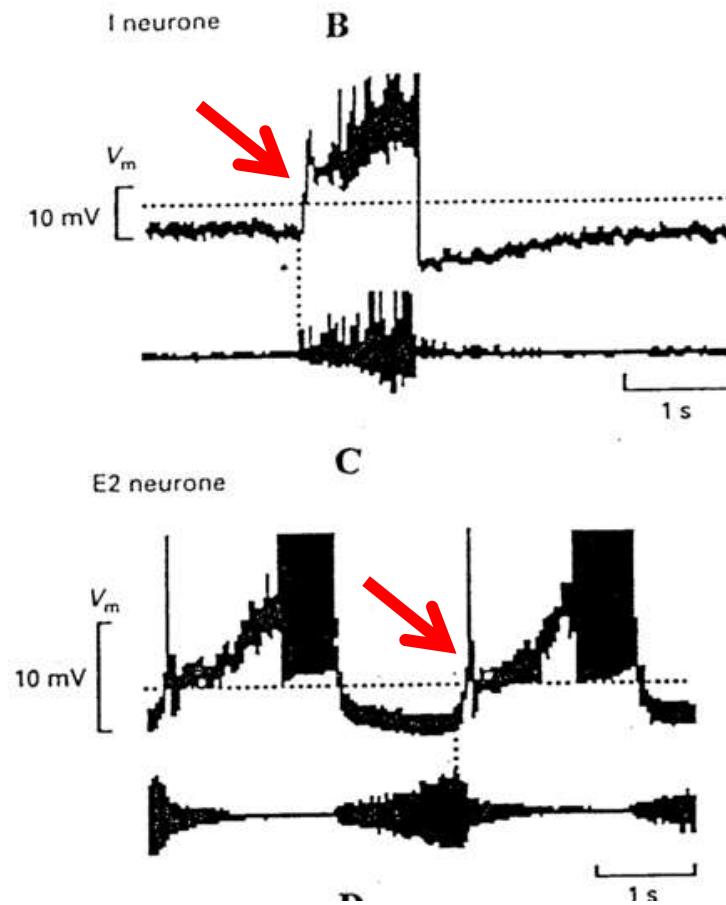
Niveau intracellulaire de calcium et activité des NRB (= propriétés intrinsèques)



Niveau intracellulaire de calcium et activité des NRB (= propriétés intrinsèques) : $IK_{(Ca)}$

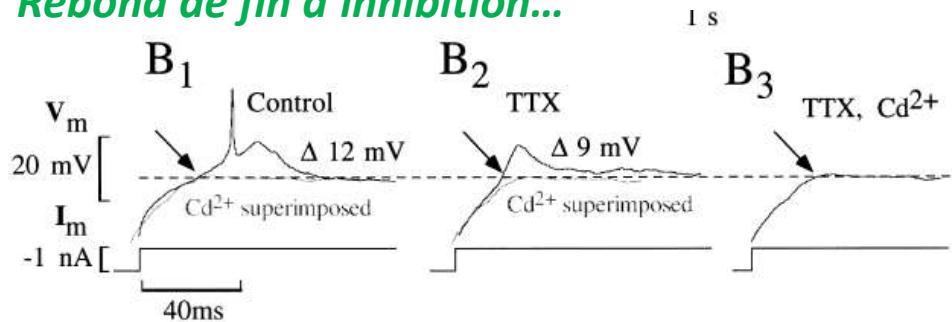


Courants calciques voltage-dépendants dans les NRB *in vivo*; adulte



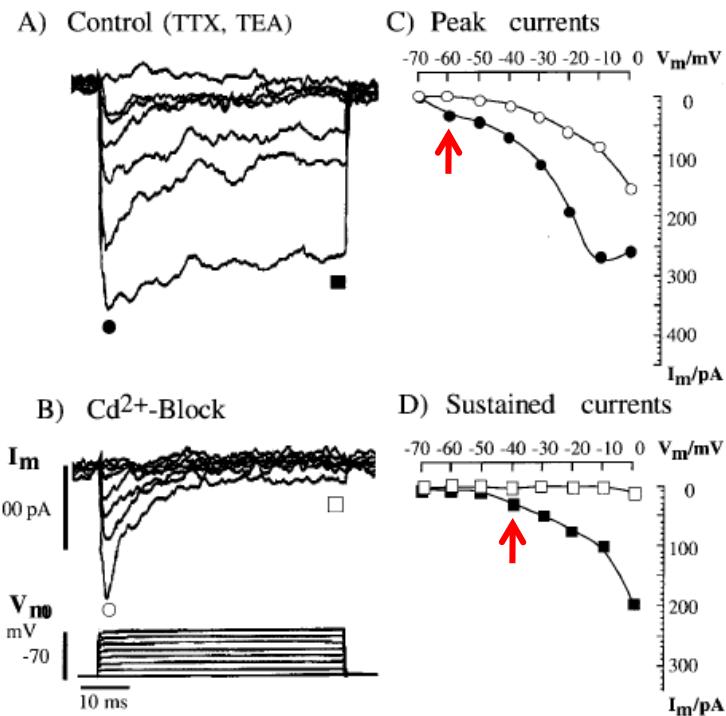
Courants calciques voltage-dépendants dans les NRB *in vivo*; adulte

Rebond de fin d'inhibition...



...et pendant la bouffée d'activité

Propriétés intrinsèques des neurones respiratoires bulbaires : patch-clamp *in vivo*



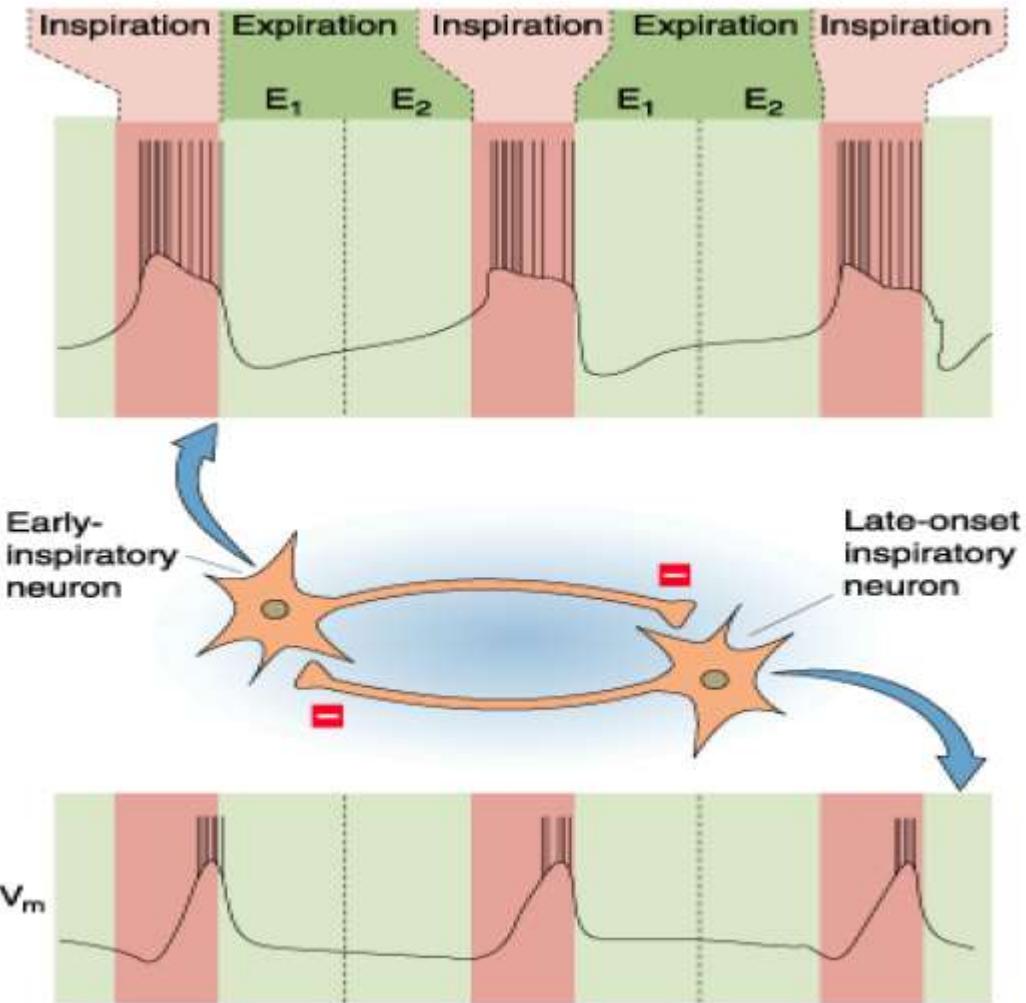
Déterminants du Rythme Respiratoire chez l'adulte

- **Les propriétés membranaires intrinsèques :**

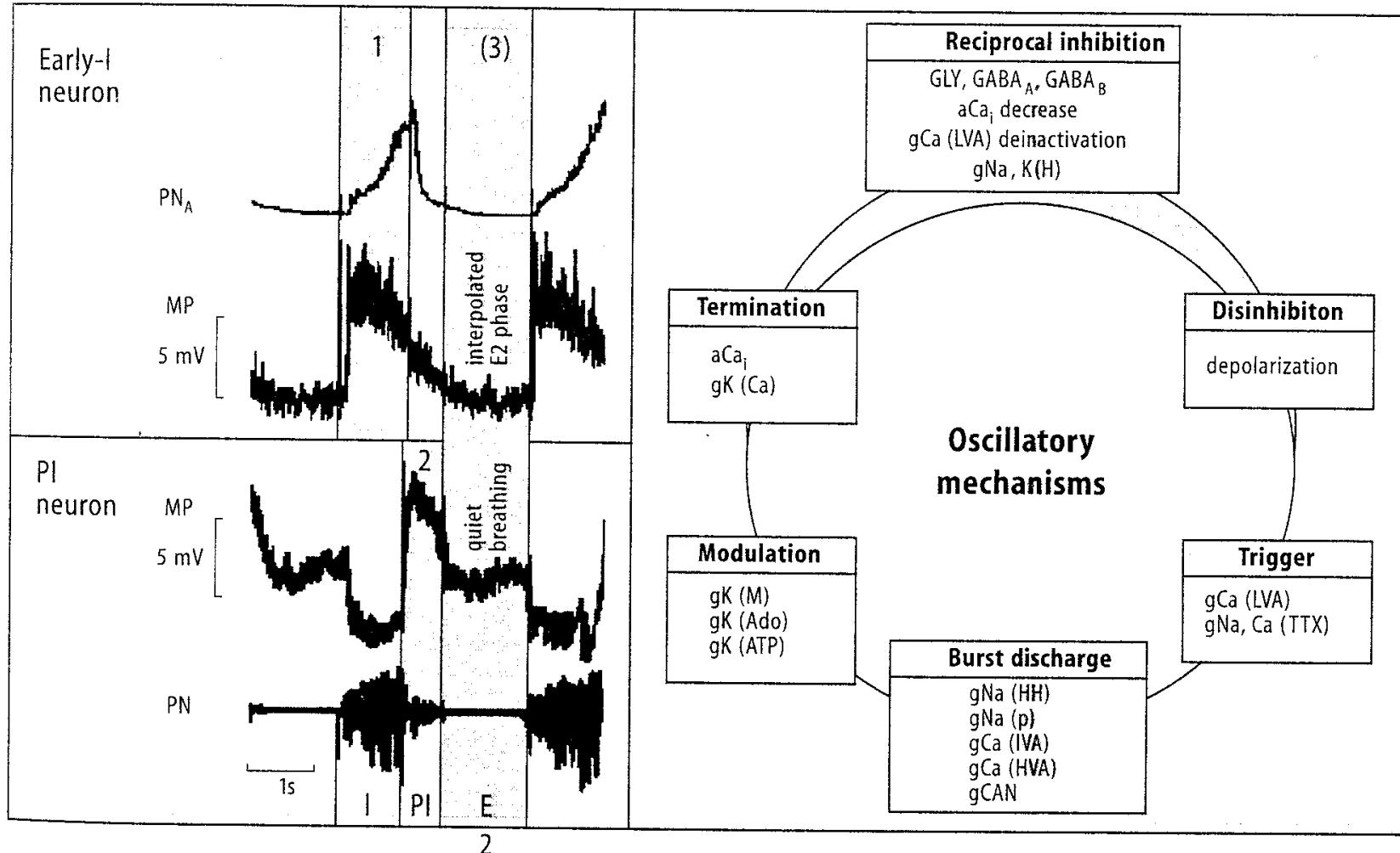
- $Ik(ca)$
- CCVD

- **Les entrées synaptiques :**

- GABA
- GLYCINE



Propriétés de réseau et propriétés intrinsèques cohabitent dans le RRB de l'adulte



Existe-t-il des pacemakers?

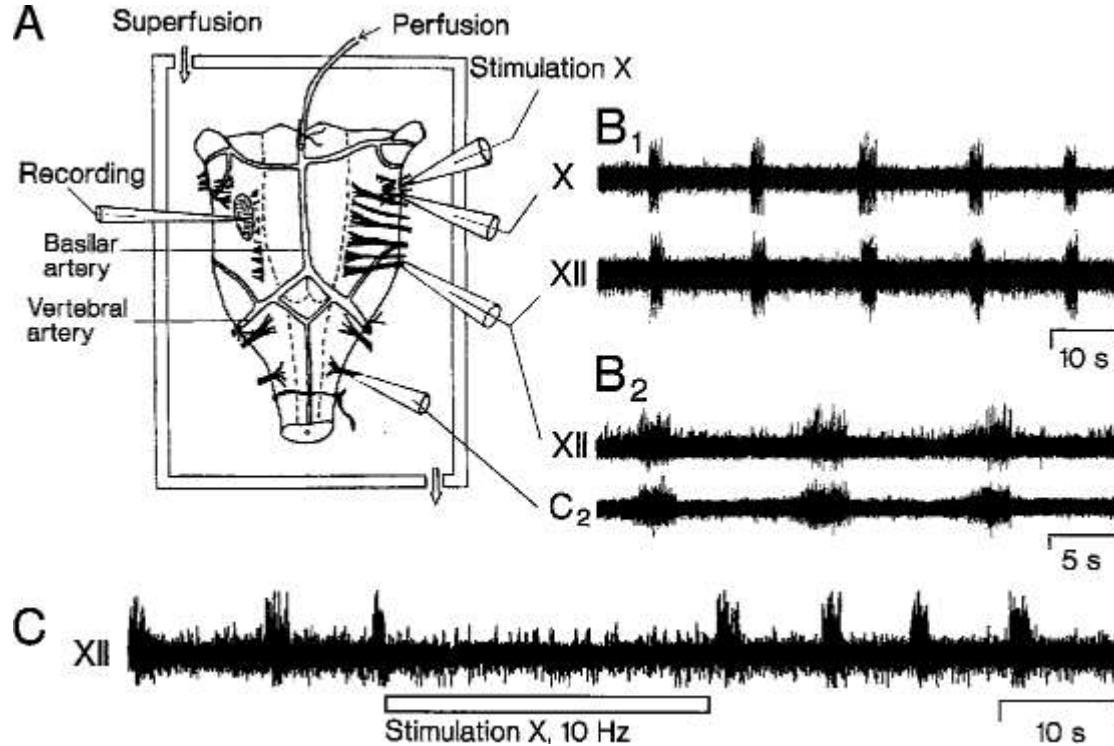
- → **Approche réductionniste à développer**
- **Pourquoi?**

- Déf: isolé de toutes entrées synaptiques, un tel neurone présente un rythme spontané de son potentiel de membrane

Tronc cérébral-Moelle épinière isolée
Tranche coronale bulbaire

Tronc cérébral-Moelle épinière isolée

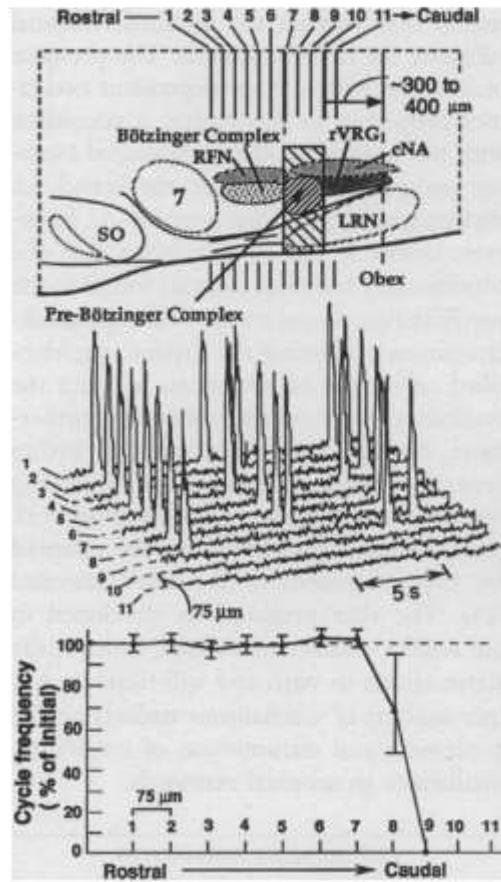
- Avantages?
- Limites?



1991...Spontaneous rhythmic brainstem slice..Smith JC

Pre-Bötzinger Complex: A Brainstem Region That May Generate Respiratory Rhythm in Mammals

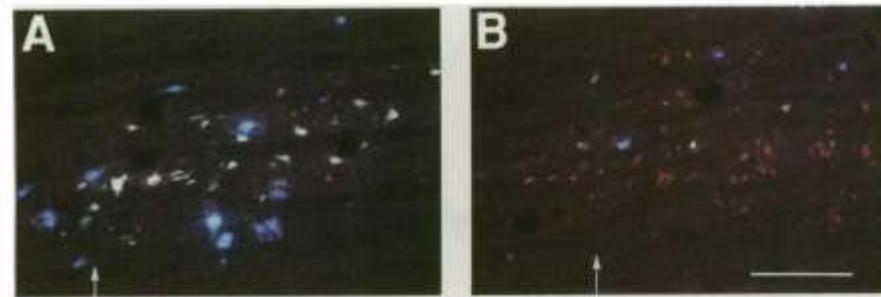
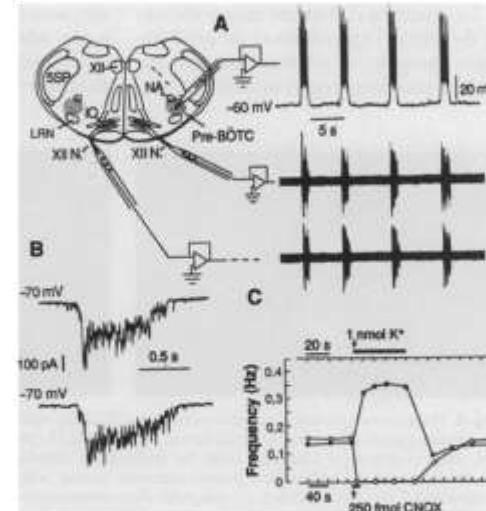
JEFFREY C. SMITH,* HOWARD H. ELLENBERGER, KLAUS BALLANYI,
DIETHELM W. RICHTER, JACK L. FELDMAN

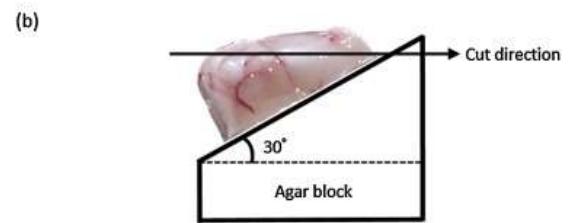
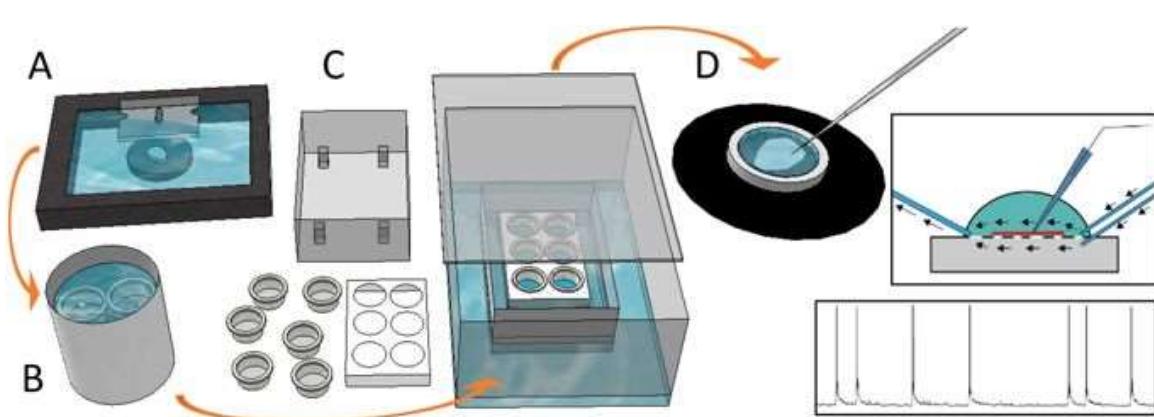
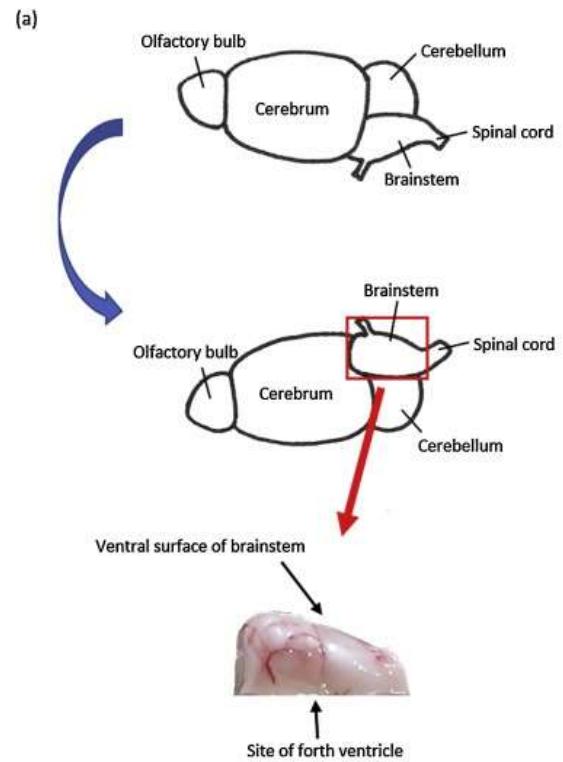


- Raton P0-P8
- TC-ME isolées (à gauche)
- Tranche rythmique de tronc cérébral (à droite)

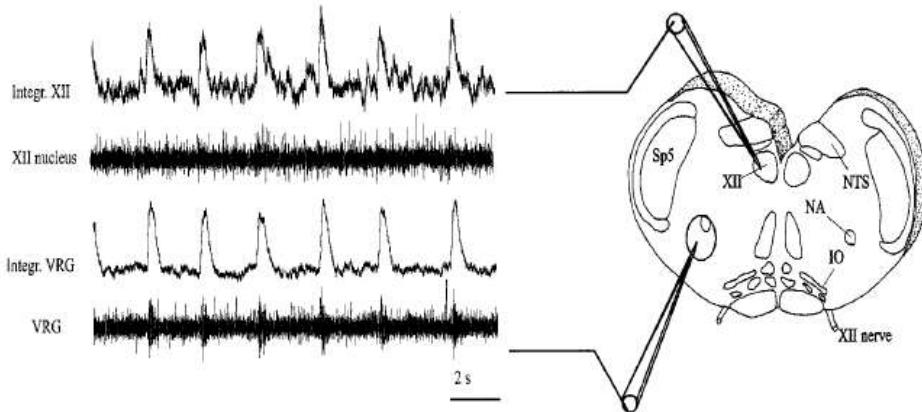
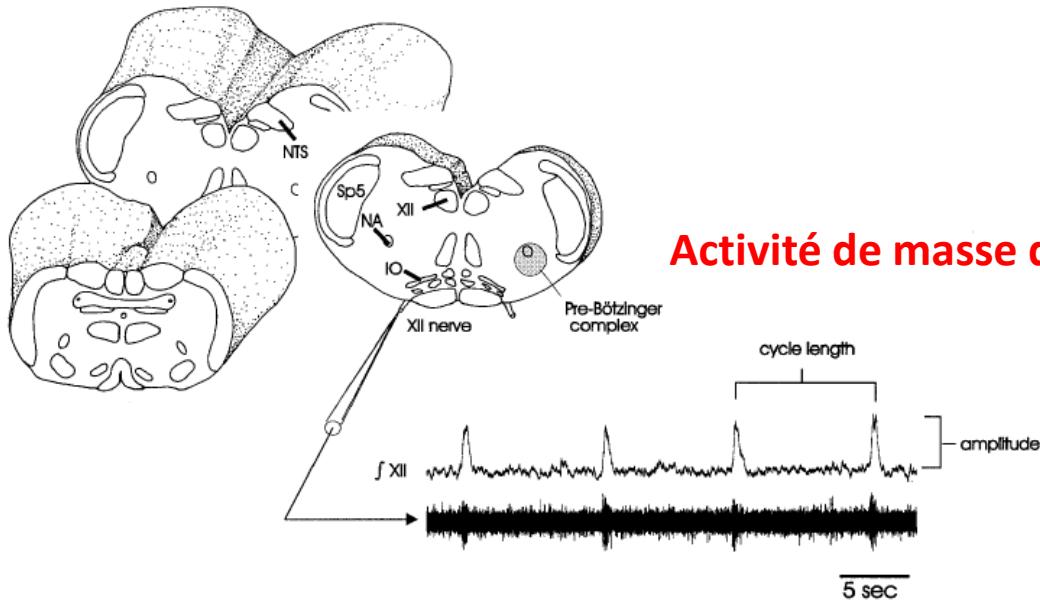
Tranche bulbaire

SCIENCE, VOL. 254



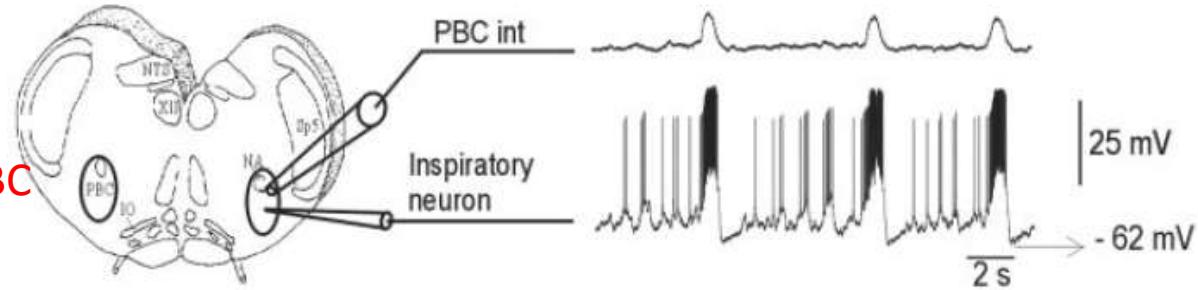


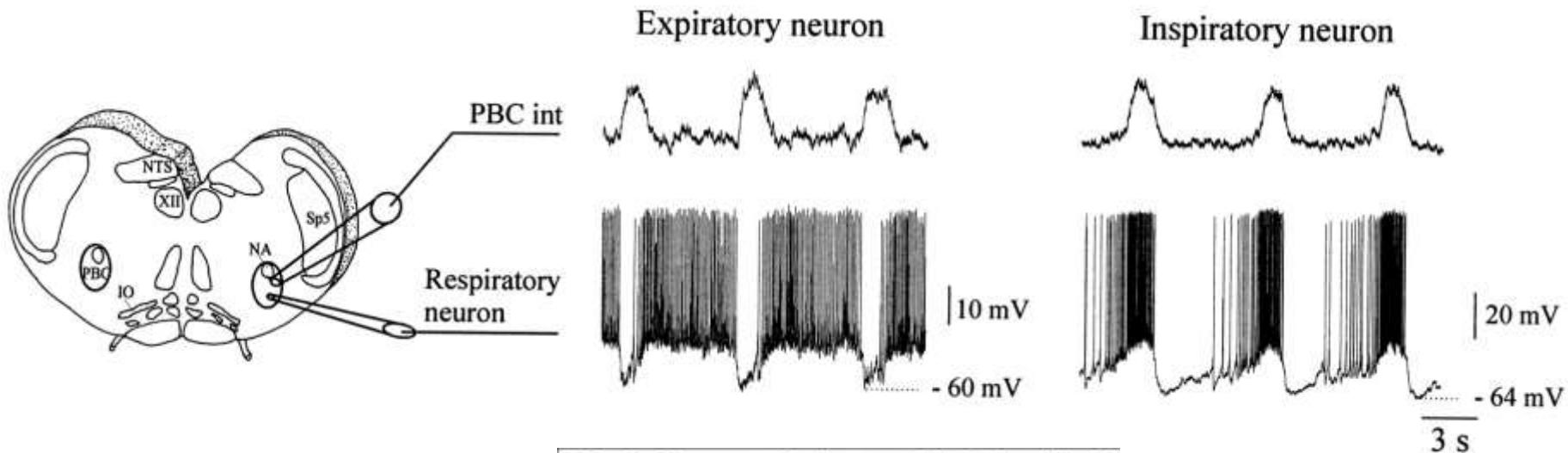
Avantages?
Limites?



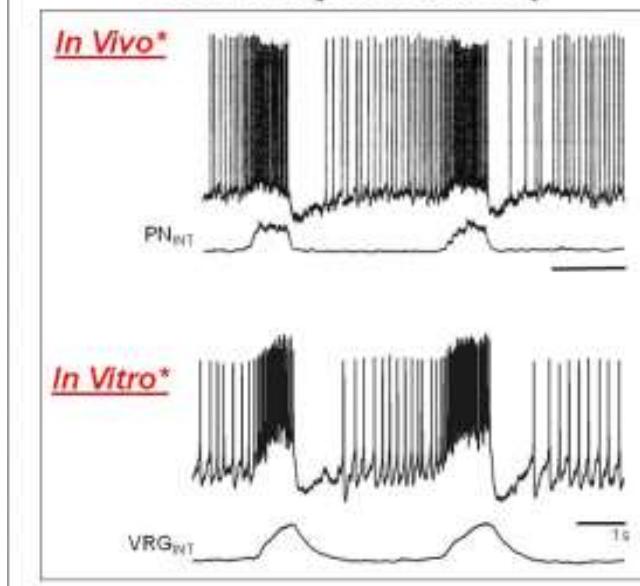
Activité de masse du nerf XII
et de son pool de MN

Activité de masse du PBC
et patch-clamp de neurone du PBC

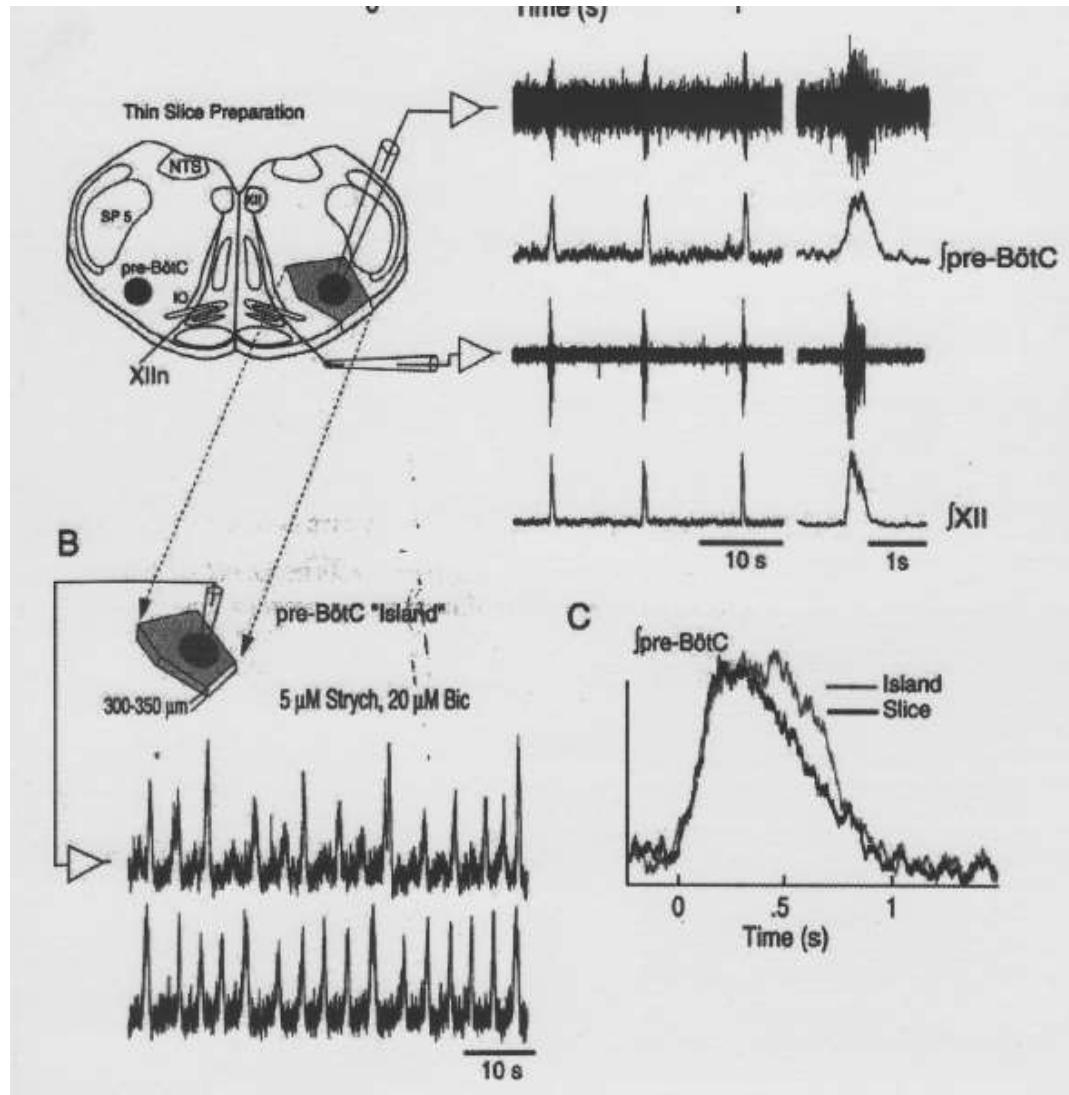




**Medullary activity can be identified:
“Fictive eupneic activity”**



Existe-t-il des pacemakers?

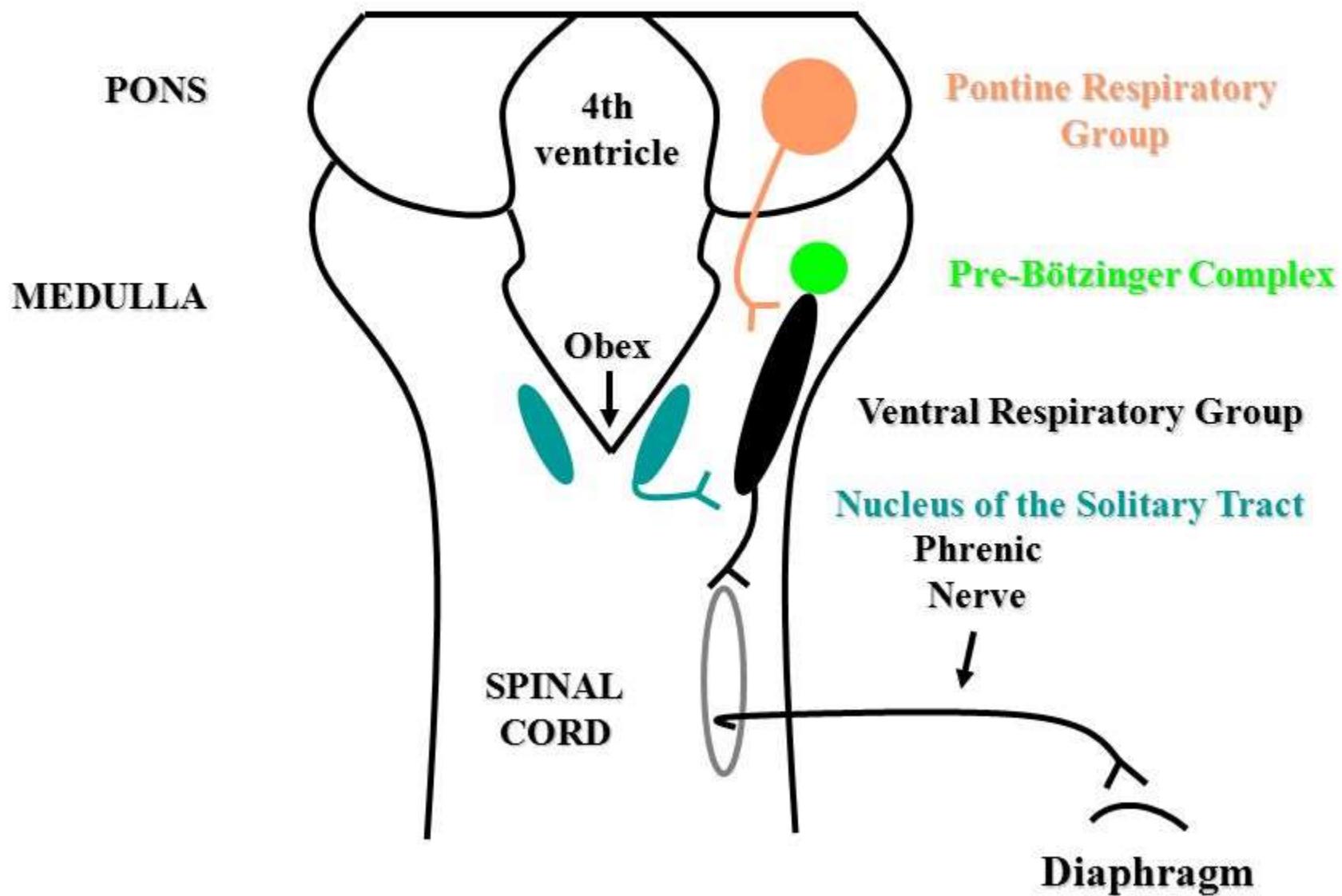


Rythmicité continue en présence de:

Strychnine et de bicuculline

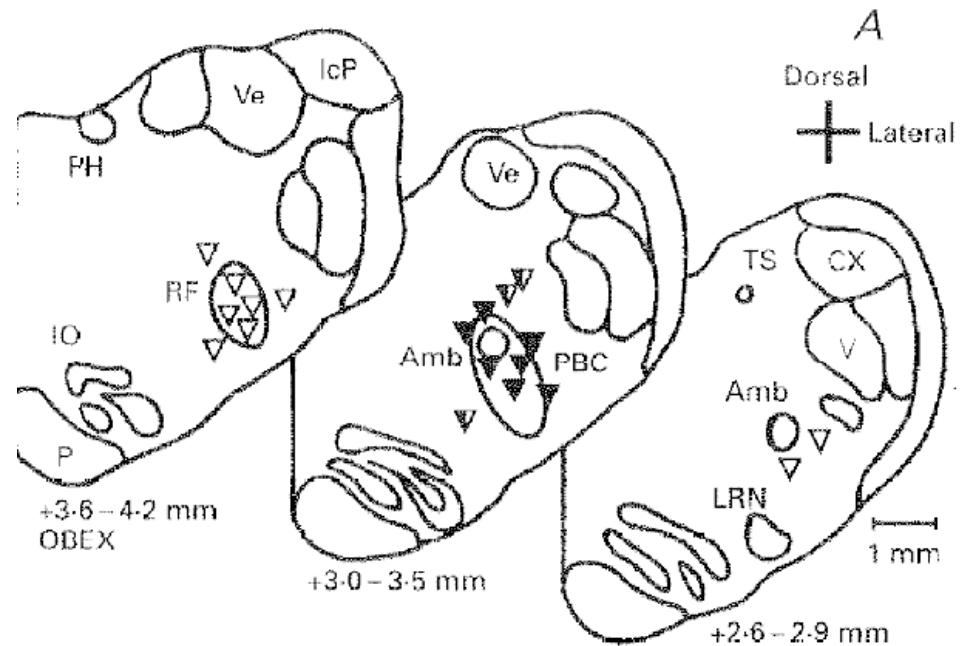
Ccon???

Important Respiratory Control Sites in the Mammalian Brainstem



Le pré-Bötzinger *in vivo*

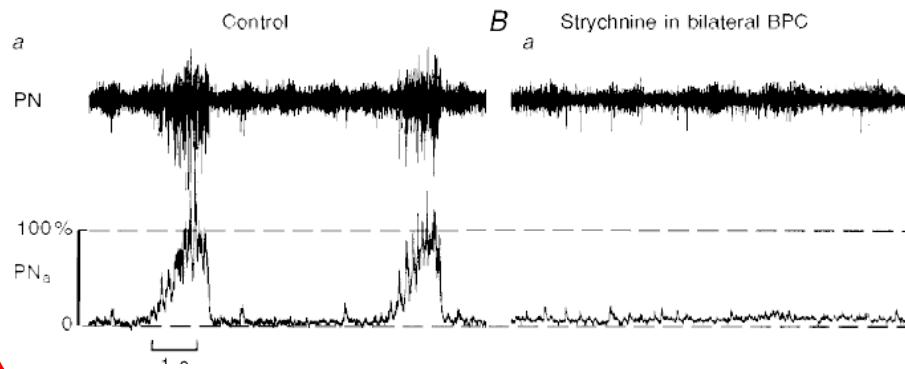
- Chat anesthésié
- Bivagotomisé
- Ventilé artificiellement



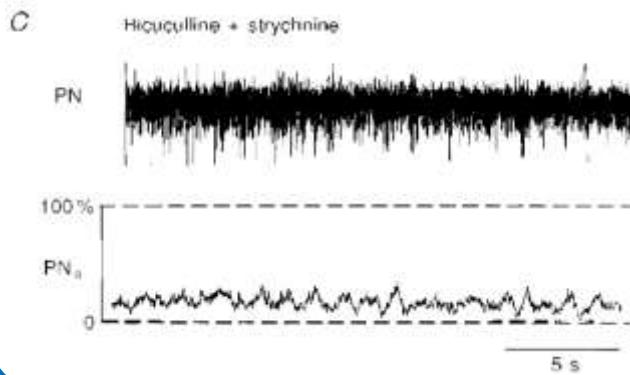
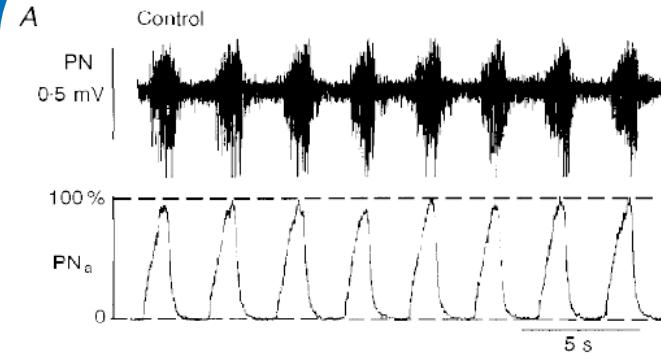
- Coordonnées par rapport à l'obex
- Triangles blancs: injections inefficaces
- **Triangles noirs : injections efficaces**
- Triangles blanc et noir: injections à effets retardés

Le pré-Bötzinger *in vivo*

- Injections bilatérales



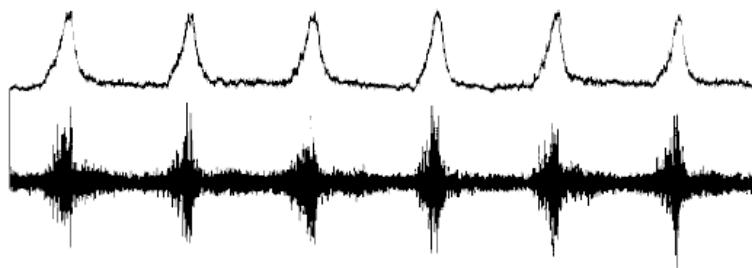
- Injections bilatérales



Pierrefiche et al., 1998

A

Respiratory activity



B

Bilateral lesion of the pre-Bötzinger region

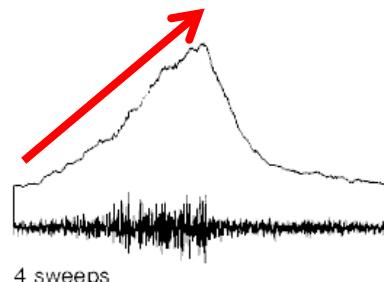


C

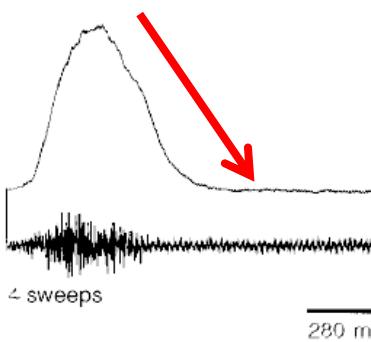
Gasping during hypoxia



D



E



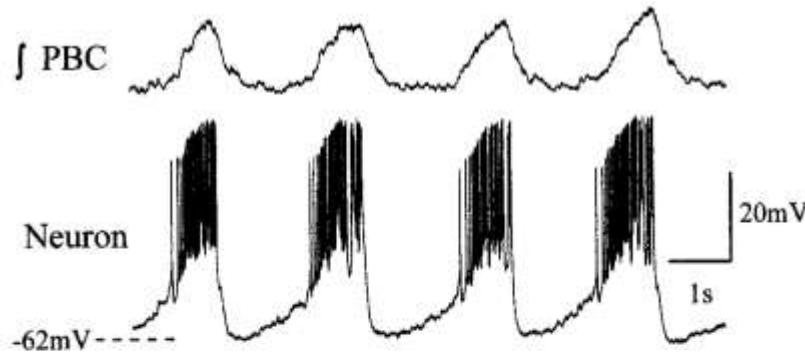
Le pré-Bötzinger *in vivo*

- Abolir le PBC n'empêche pas l'activité en gasp d'être générée sous l'effet d'une hypoxie sévère
- → gasp est produit ailleurs
- → gasp est du à des pacemakers

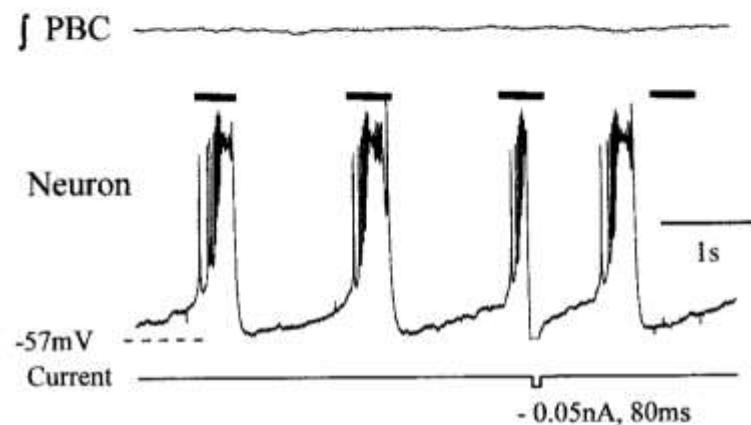
Pierrefiche et al., 1998

Critères d'identification de neurones pacemakers $\frac{1}{2}$ in vitro

A 8mM $[K^+]$,



B 8mM $[K^+]$, + CNQX + CPP+ Bicuculline + Strychnine



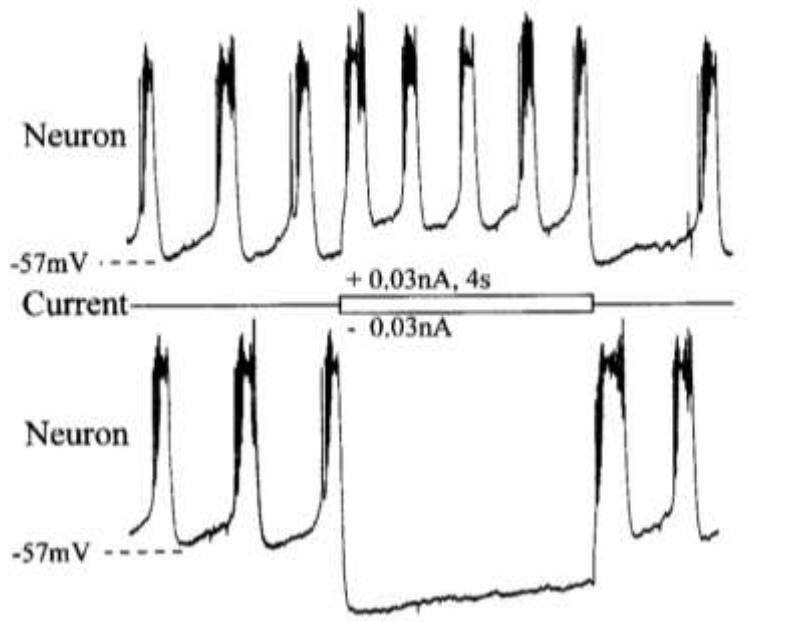
- A) Contrôle

- B) Après isolement synaptique

- CNQX?
- CPP?
- Bic?
- Stry?

Critères d'identification de neurones pacemakers 2/2 in vitro

C 8mM $[K^+]$ _o + CNQX + CPP + Bicuculline + Strychnine



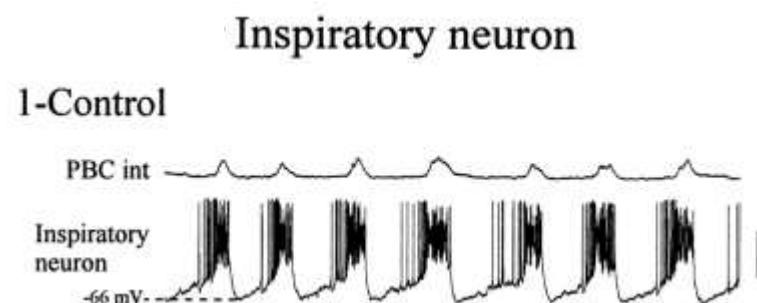
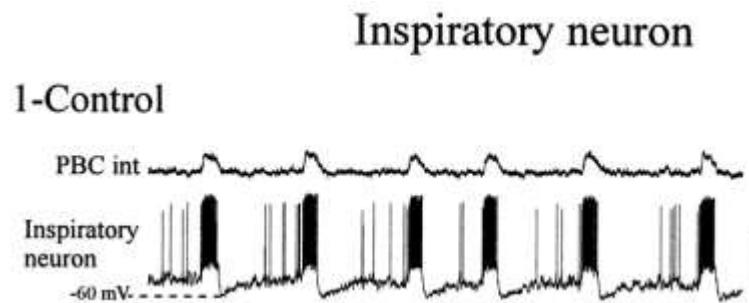
- Une fois isolé:
- Une dépolarisation doit accélérer le rythme
- Une hyperpolarisation « reset » le rythme

Des neurones pacemaker dans le PréBötzinger

The Journal of Neuroscience, August 1, 2000, 20(15):5858-5866

Role of Inspiratory Pacemaker Neurons in Mediating the Hypoxic Response of the Respiratory Network *In Vitro*

Muriel Thoby-Brisson and Jan-Marino Ramirez



Des neurones pacemaker dans le PréBötzinger

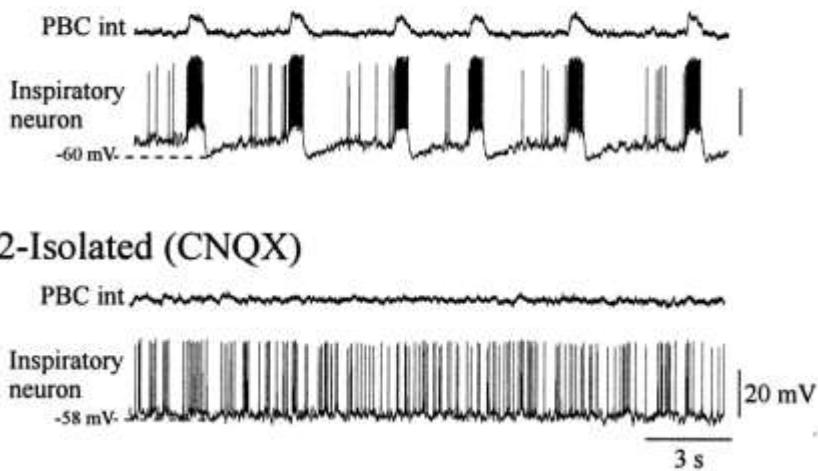
The Journal of Neuroscience, August 1, 2000, 20(15):5858-5866

Role of Inspiratory Pacemaker Neurons in Mediating the Hypoxic Response of the Respiratory Network *In Vitro*

Muriel Thoby-Brisson and Jan-Marino Ramirez

A- Non-Pacemaker Inspiratory neuron

1-Control



2-Isolated (CNQX)

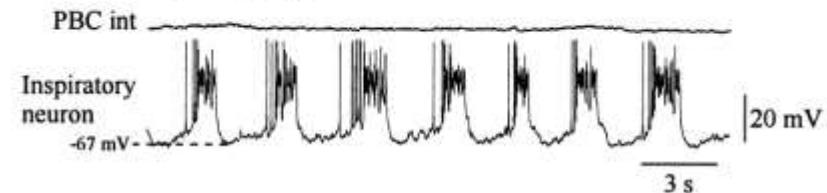


B- Pacemaker Inspiratory neuron

1-Control

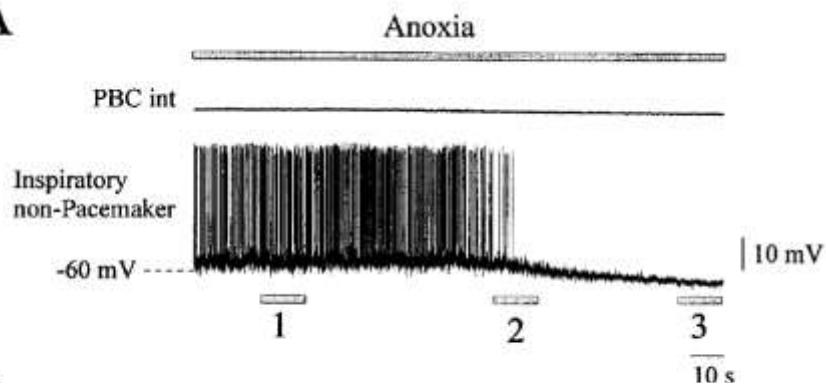


2-Isolated (CNQX)

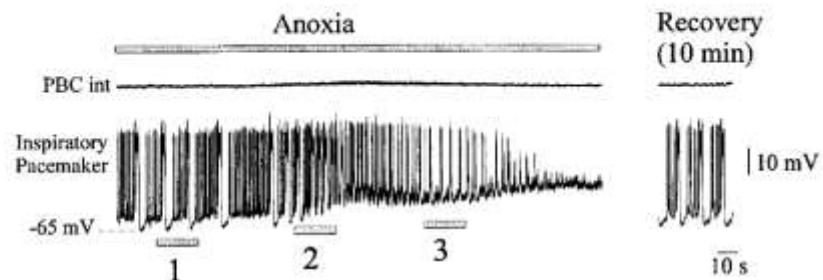


Des neurones pacemaker dans le PréBötzinger: réponse au manque d'O₂

A

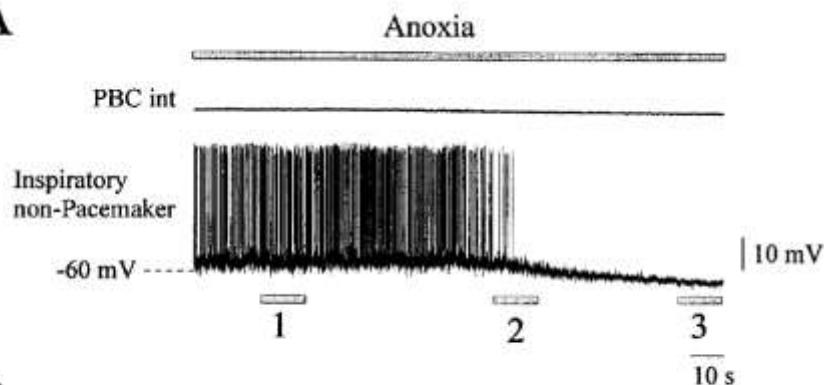


A

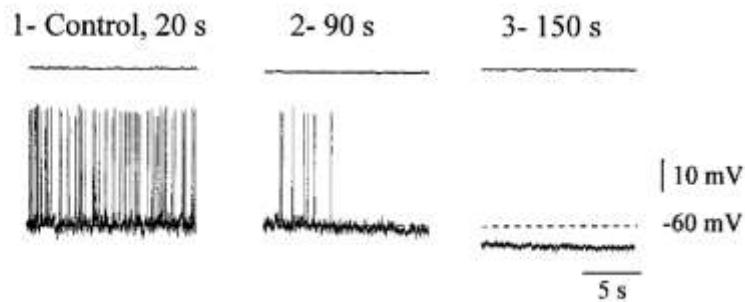


Des neurones pacemaker dans le PréBötzinger: réponse au manque d'O₂

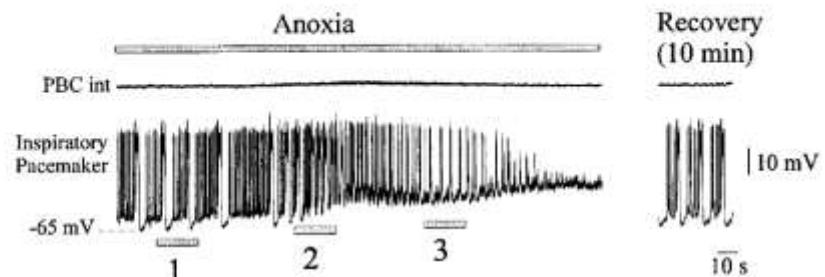
A



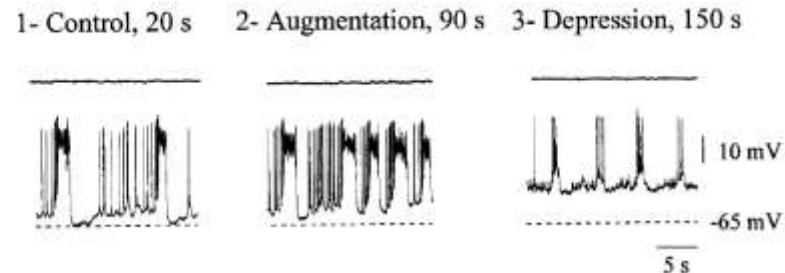
B



A

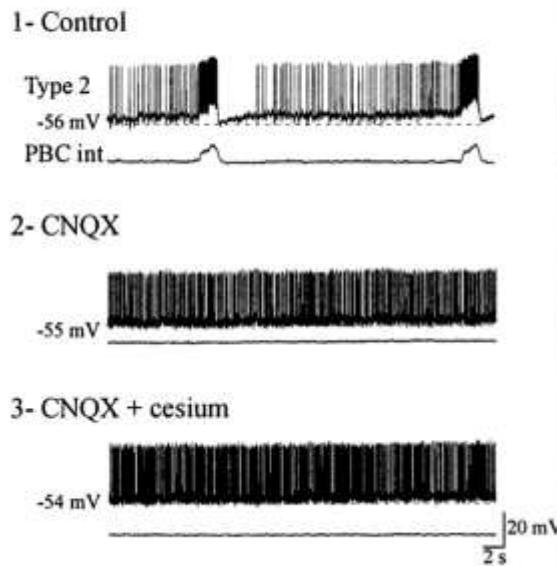


B

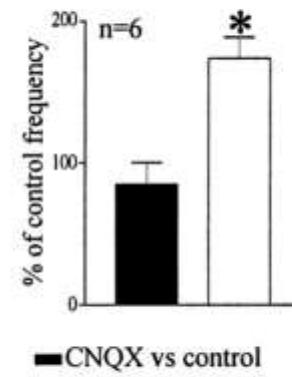
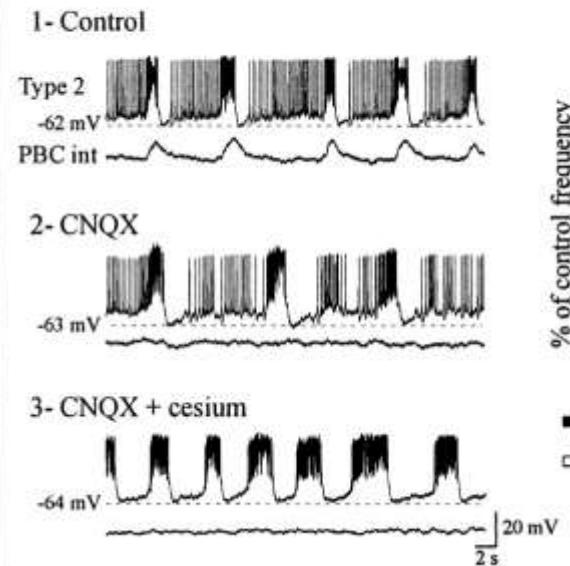


Le courant transmembranaire I_h est présent dans les pacemakers

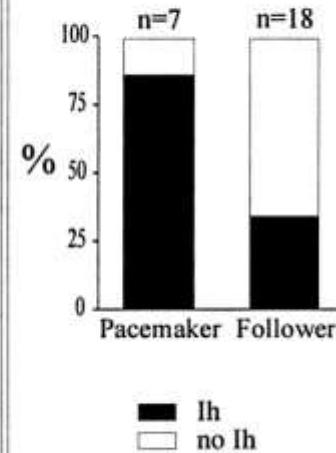
A- Type 2 follower



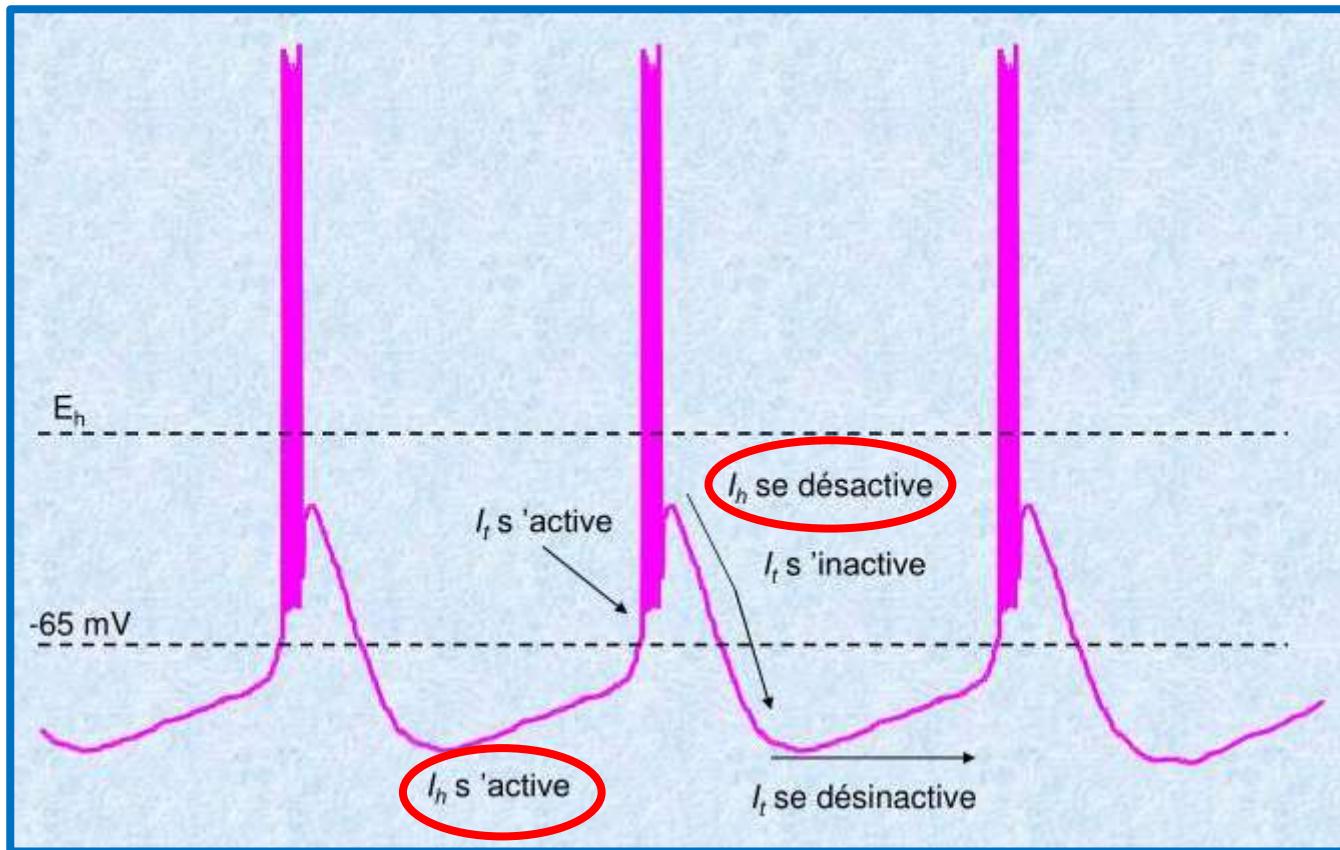
B- Type 2 pacemaker



C- % of neurons

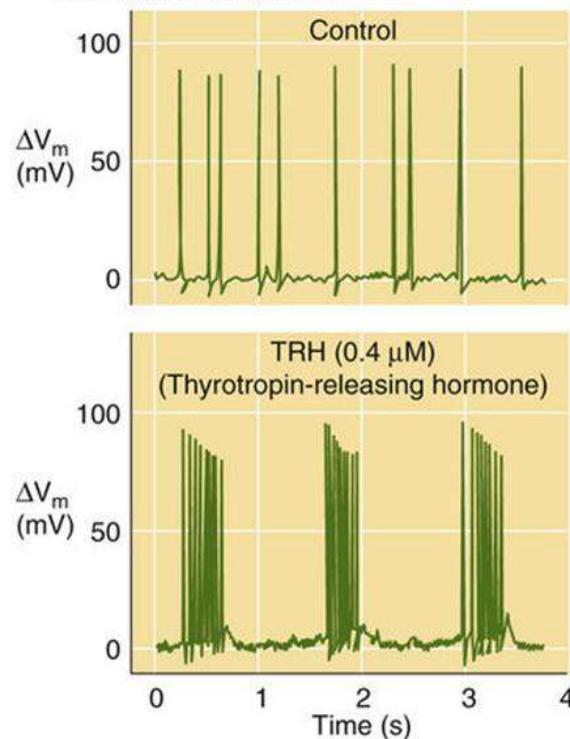


I_h, un courant de neurones pacemakers thalamiques

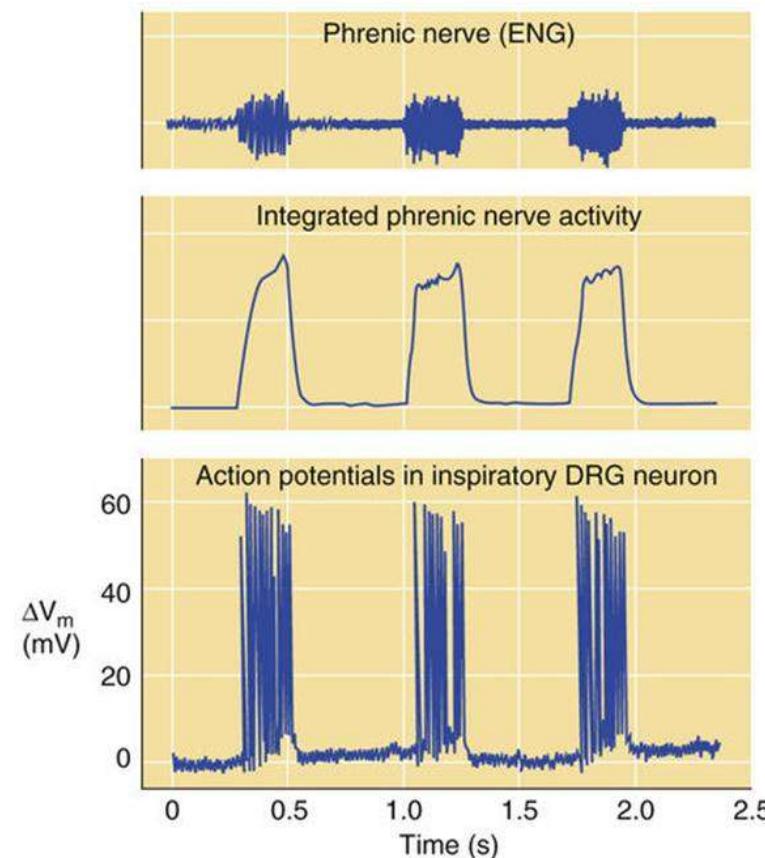


Activité pacemaker dans le GRD ??

A INDUCTION OF BURSTING ACTIVITY BY TRH IN A BRAIN SLICE



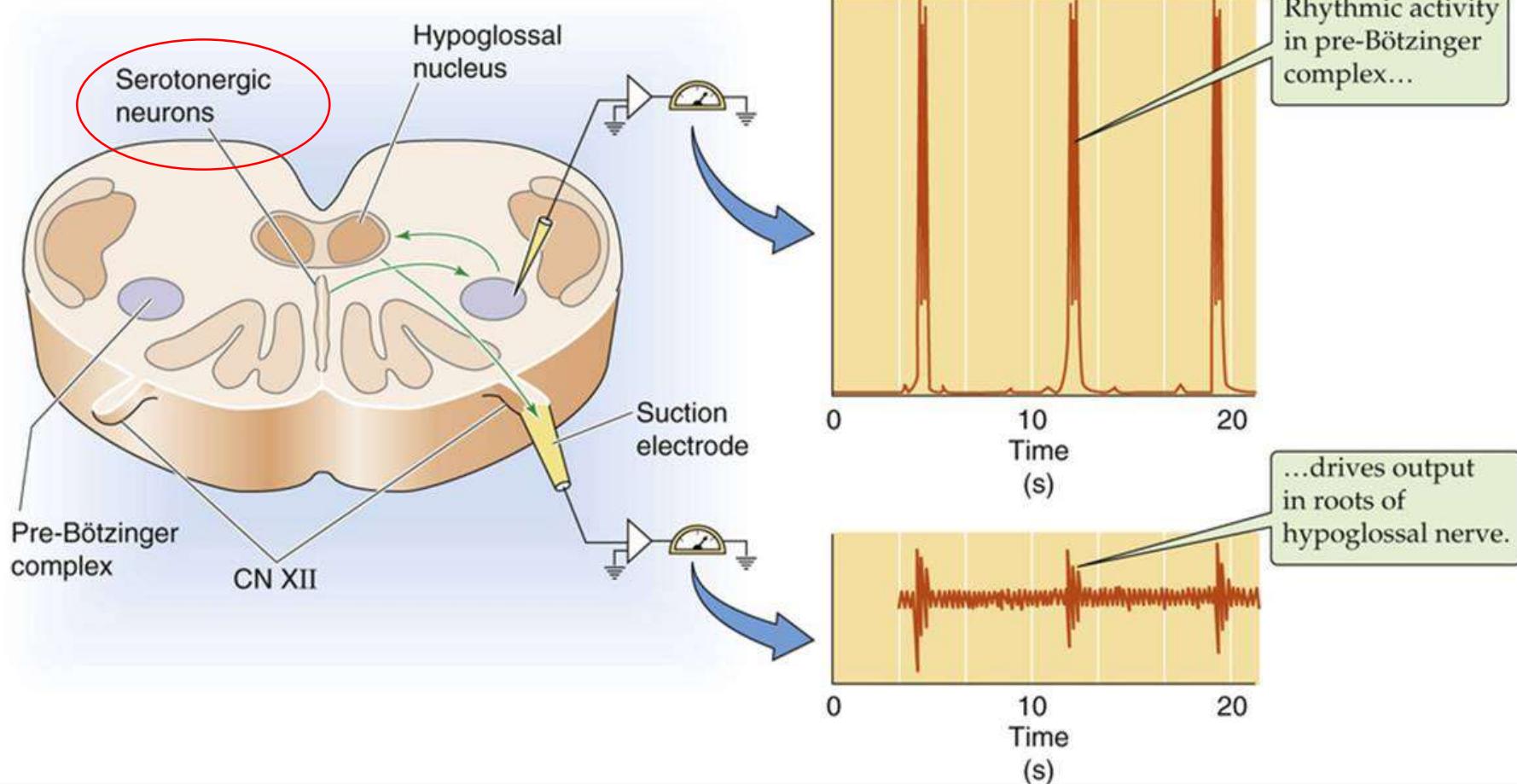
B BURSTING ACTIVITY IN INTACT BRAIN



Activité pacemaker. ENG, electroneurogram; ΔV_m , membrane potential difference. **A**, from Dekin MS, et al.; Science 229:67, 1985 dans une tranche de NTS; **B**, data from Richerson GB, Getting PA. Brain Res 409:128, 1987.) Montrant l'activité équivalente dans un animal intact.

Neurones du Raphé (5HT) projettent dans le GRD (NTS) : libération de TRH+5-HT. Cette activité pourrait contribuer à la genèse du rythme ou l'adapter en régulant d'autres sites

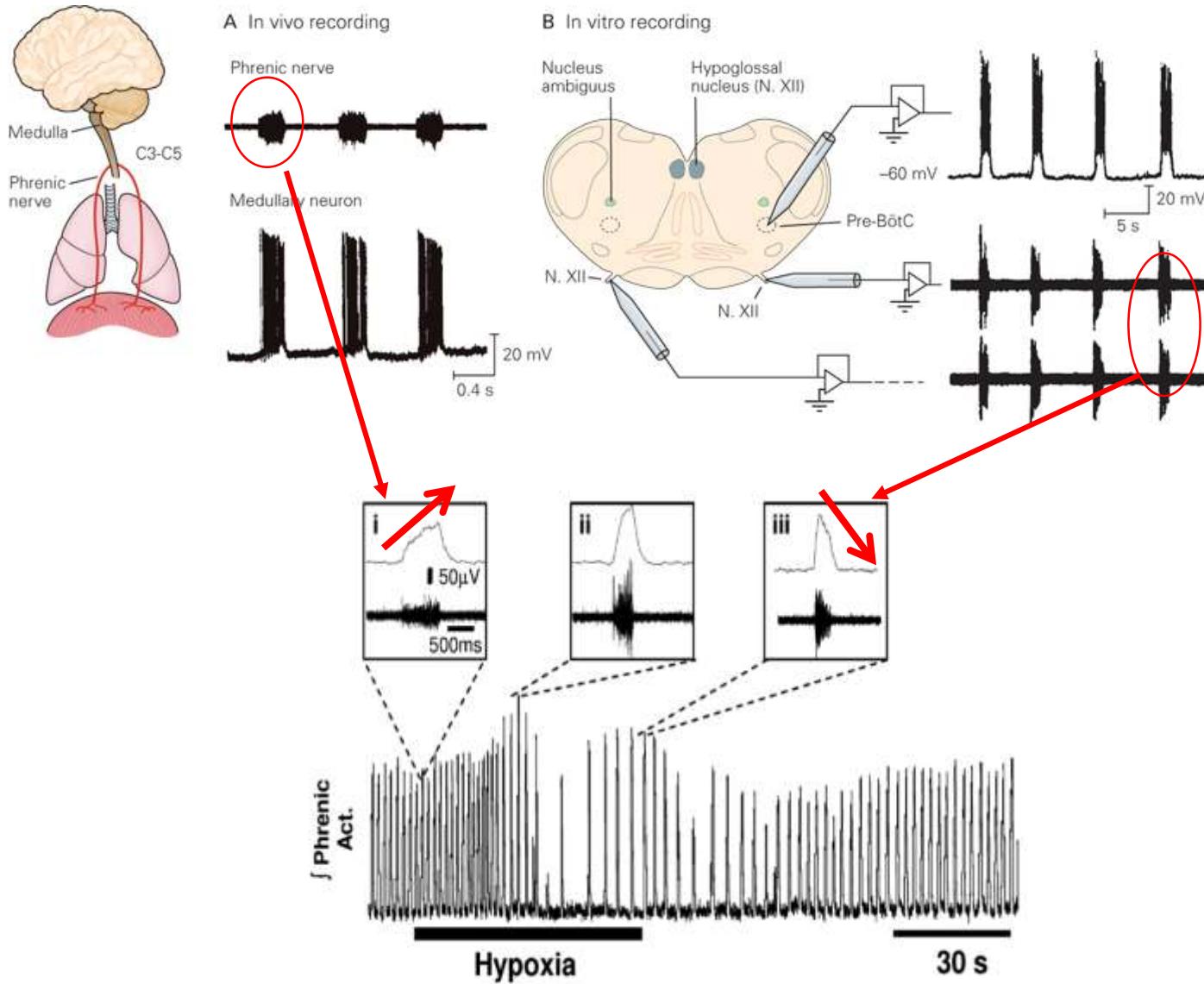
Rôle d'autres régions? Les noyaux du Raphé



Le modèle de tranche in vitro spontanément rythmique...histoire d'une petite controverse

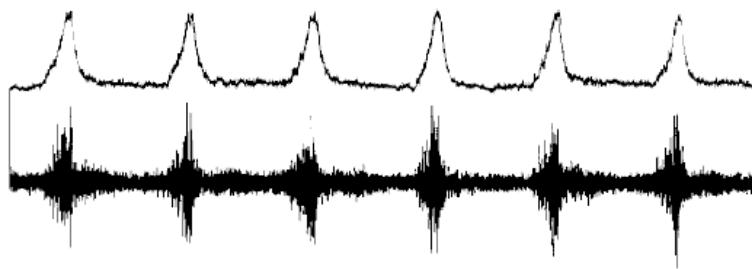
- I) le rythme généré in vitro est-il de l'eupnée
- II) les différentes activités rythmiques in vitro
sont-ils le reflet d'activités in vivo ??

Eupnée ou gasp ????



A

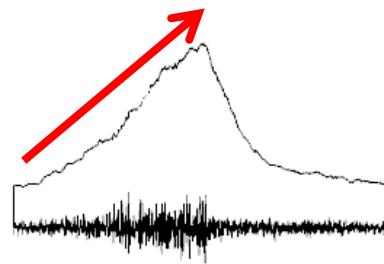
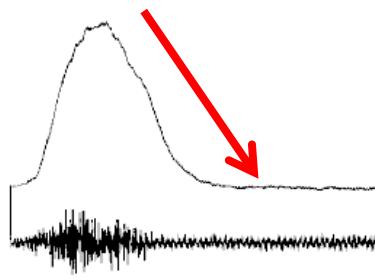
Respiratory activity

**B**

Bilateral lesion of the pre-Bötzinger region

**C**

Gasping during hypoxia

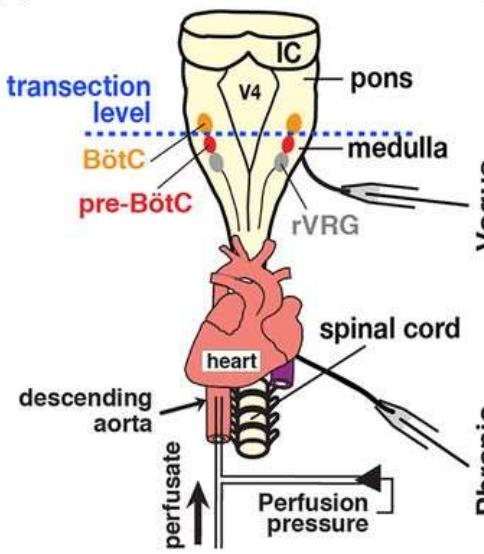
**D****E**

Le pré-Bötzinger *in vivo*

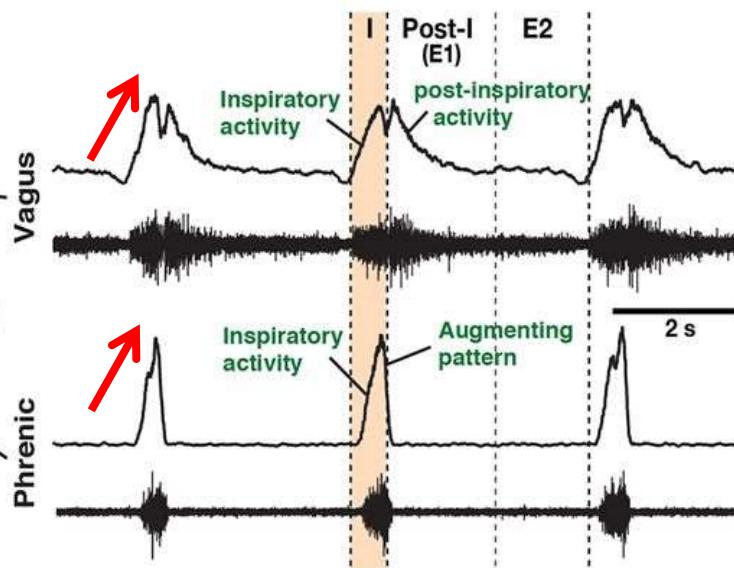
- Abolir le PBC n'empêche pas l'activité en gasp d'être générée sous l'effet d'une hypoxie sévère

Le gasp apparaît si on supprime le pont

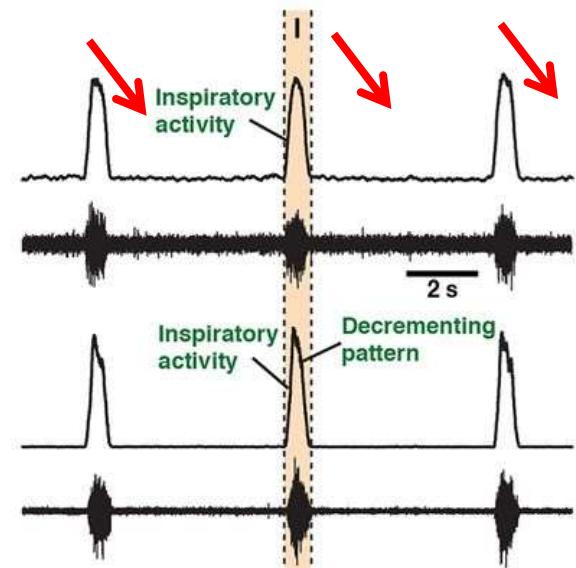
A



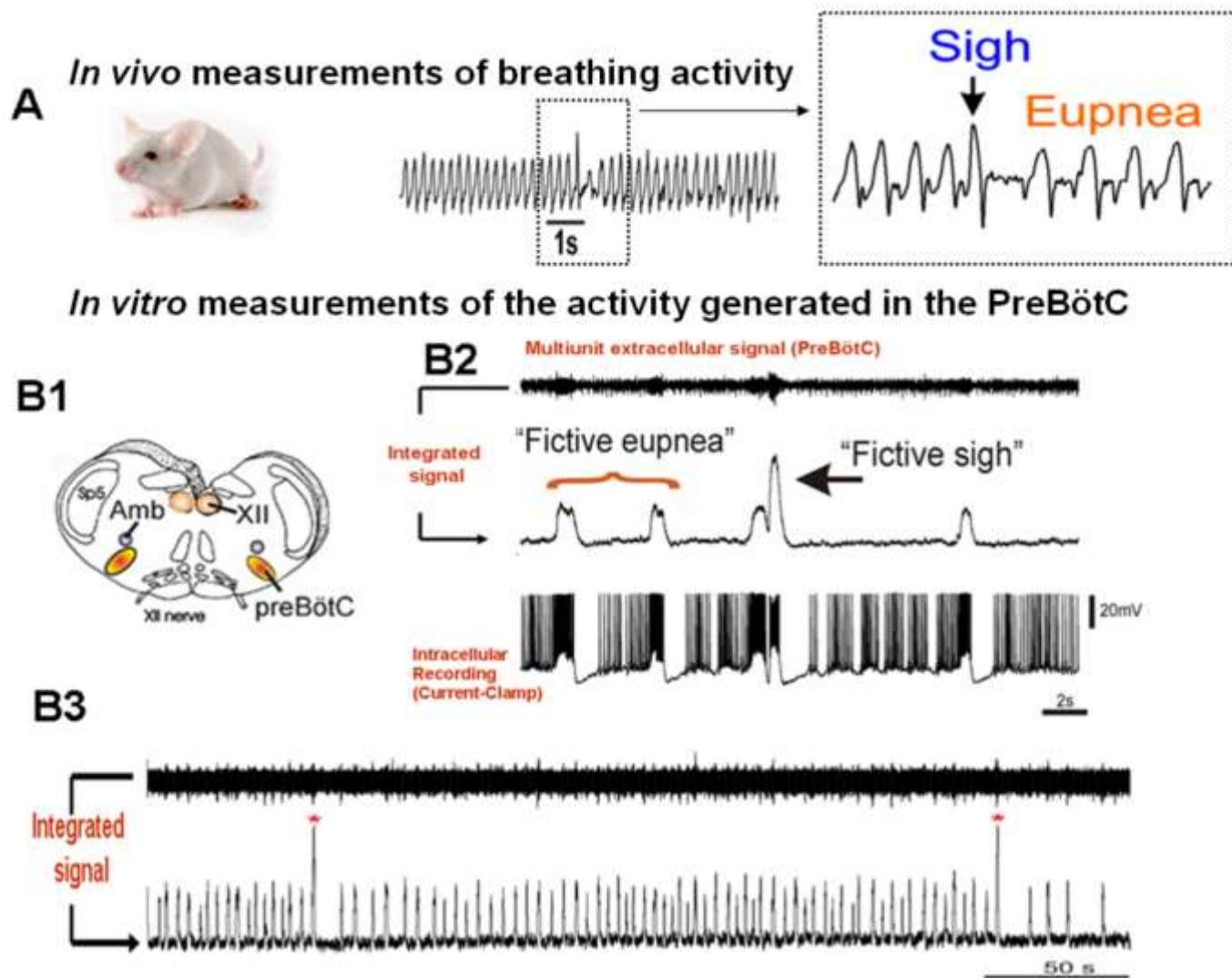
B Intact *in situ* preparation (3-phase pattern)



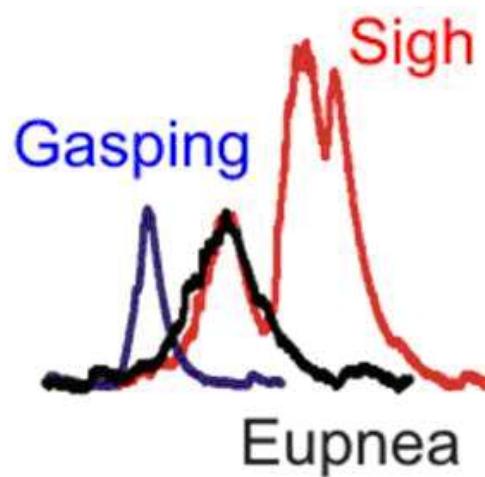
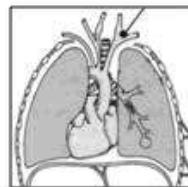
C Reduced *in situ* preparation (1-phase pattern)



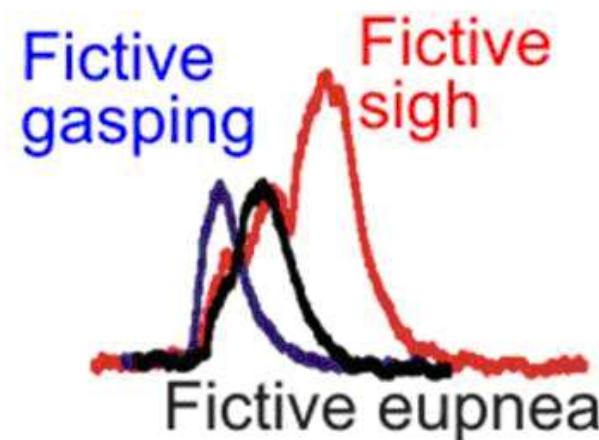
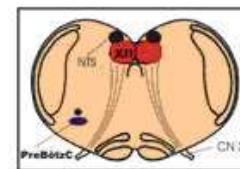
La tranche peut même soupirer...



Neuronal activities in the preBötC resemble respiratory activities *in vivo*



Respiratory Activity

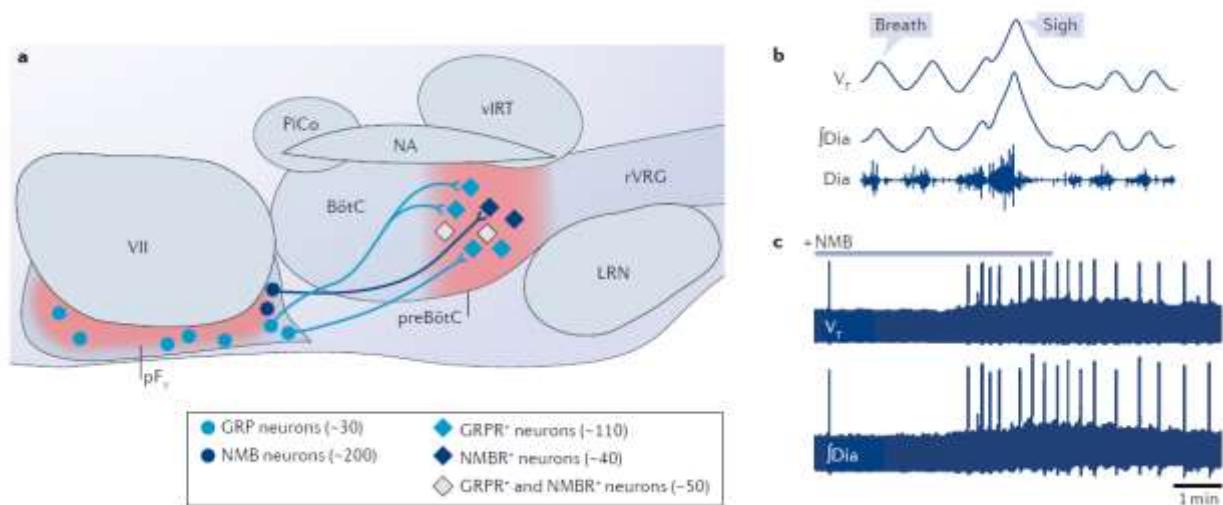


Neuronal Activity

Soupir..Le mécanisme neurobiologique



De chaque côté du tronc cérébral, un marqueur fluorescent révèle les deux réseaux de 200 neurones qui contrôlent le réflexe du soupir chez la souris (©Krasnow lab/Stanford).



Del Negro et al., Nature Review Neuroscience 2018

- Chez la souris 2 centres contrôlent le soupir:
 - Le premier groupe envoie du GRP (Gastrin-releasing Peptide) et Bombésine (GRP) et Neuromédine B (NMB),
 - .. au second groupe, qui, en réponse, déclenche le soupir.
- Si on empêche le premier groupe de neurones d'envoyer le signal au deuxième, les soupirs n'ont plus lieu.

...le soupir !!!

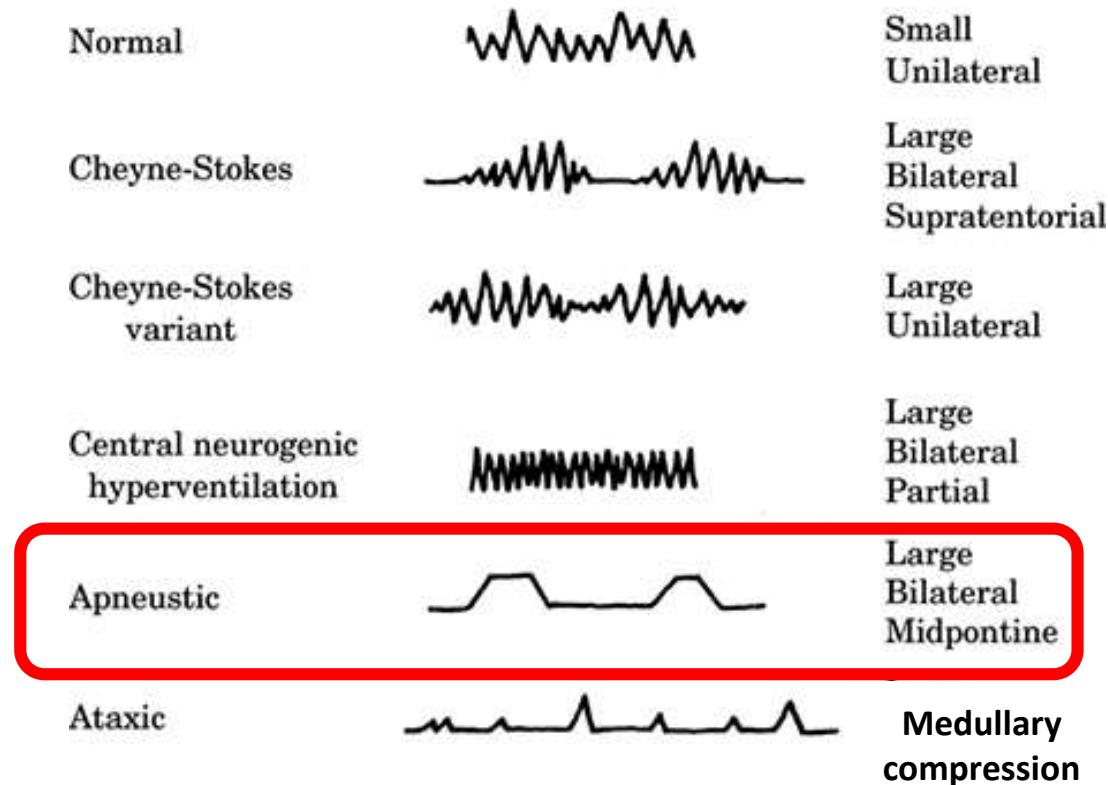
- **DéfS:** Expiration ou inspiration plus ou moins forte et prolongée qui rétablit un équilibre respiratoire perturbé le plus souvent par une vive émotion. *Soupir de contentement, de délivrance, de douleur, de gratitude, de regret, de soulagement*
- Ou...Expiration prolongée qu'on laisse échapper sous l'influence d'un sentiment de tristesse, d'une émotion, d'une souffrance.
- Ou....forte respiration exprimant un sentiment, une émotion
- Ou...Respiration forte et bruyante que l'on pousse sous l'effet de la douleur ou d'une émotion

Soupir.. Mécanisme neurobiologique, *Jack Feldman Nature 2016*

- **Physiologie:** les soupirs, (bâillement ou rire), représentent différents types de respiration dont l'objectif est de faire entrer de l'oxygène dans les parties profondes des poumons → prévenir la **rétraction du poumon**
- ...Les scientifiques cherchent maintenant à comprendre le lien entre les émotions et le mécanisme biologique du soupir.

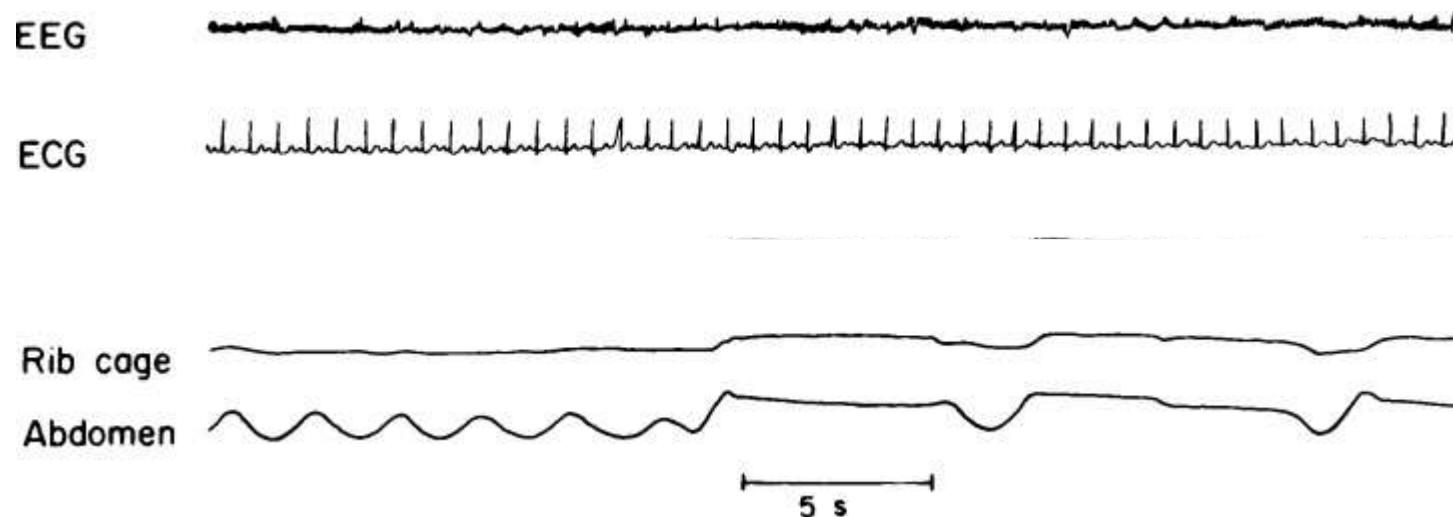
Aspect translationnel de l'approche *in vivo*: ex de l'apnéeuse

- Arythmies respiratoires chez l'Homme



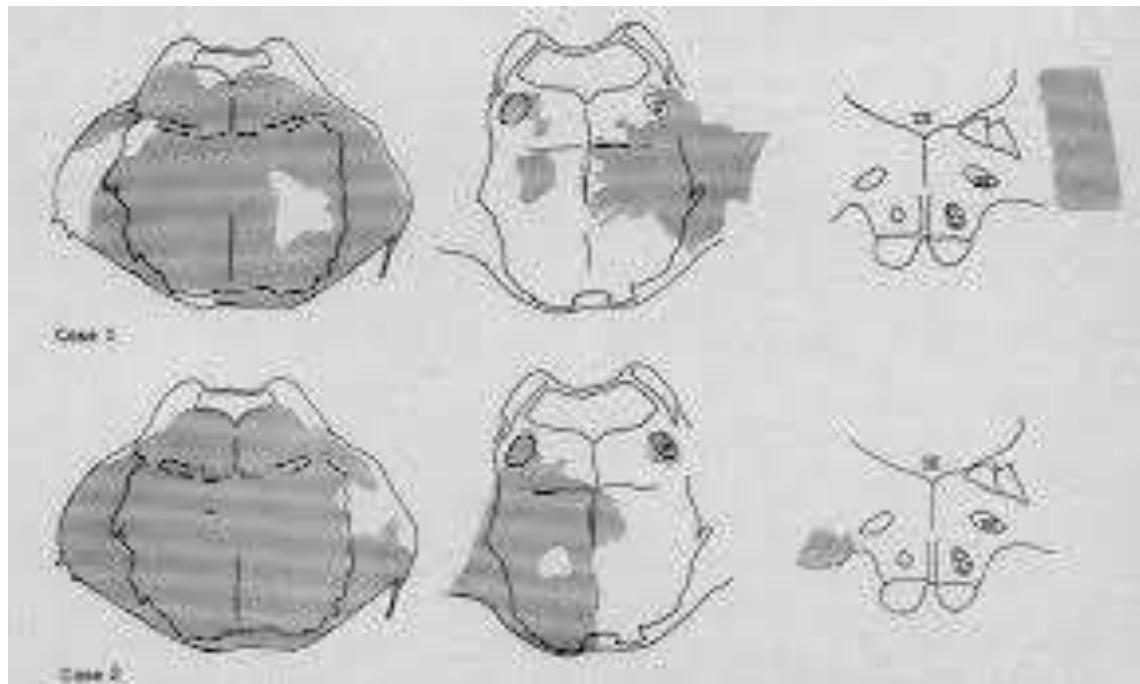
Cheyne-Stokes ventilation. Central neurogenic hyperventilation occurs with a large pontine lesion, systemic hypoxia, or metabolic acidosis; associated with brain stem tumors, lymphomas and astrocytomas, and metastatic disease. **Apneustic breathing occurs with large bilateral midpontine lesions. It has a very poor prognosis.** Ataxic respiration is a pattern of irregular breathing in which shallow and deep breaths alternate randomly with irregular pauses; associated with medullary compression, very poor prognosis.

Apneustic Breathing: A Characteristic Feature of Brainstem Compression in Achondroplasia? Mador et al., 1990



“...apneustic breathing in five patients with achondroplasia (Nanisme d'origine héréditaire et congénitale). In contrast to experimental models of apneusis, these patients appeared to have intact vagal function and no evidence of pontine disease. However, all our patients displayed clinical, structural, and electrophysiologic features of cervicomedullary compression, a well-recognized complication of achondroplasia..; apneustic breathing was reduced in the majority of our patients following decompressive surgery...”

Apneustic Breathing in Man ; PLUM, et al., 1964



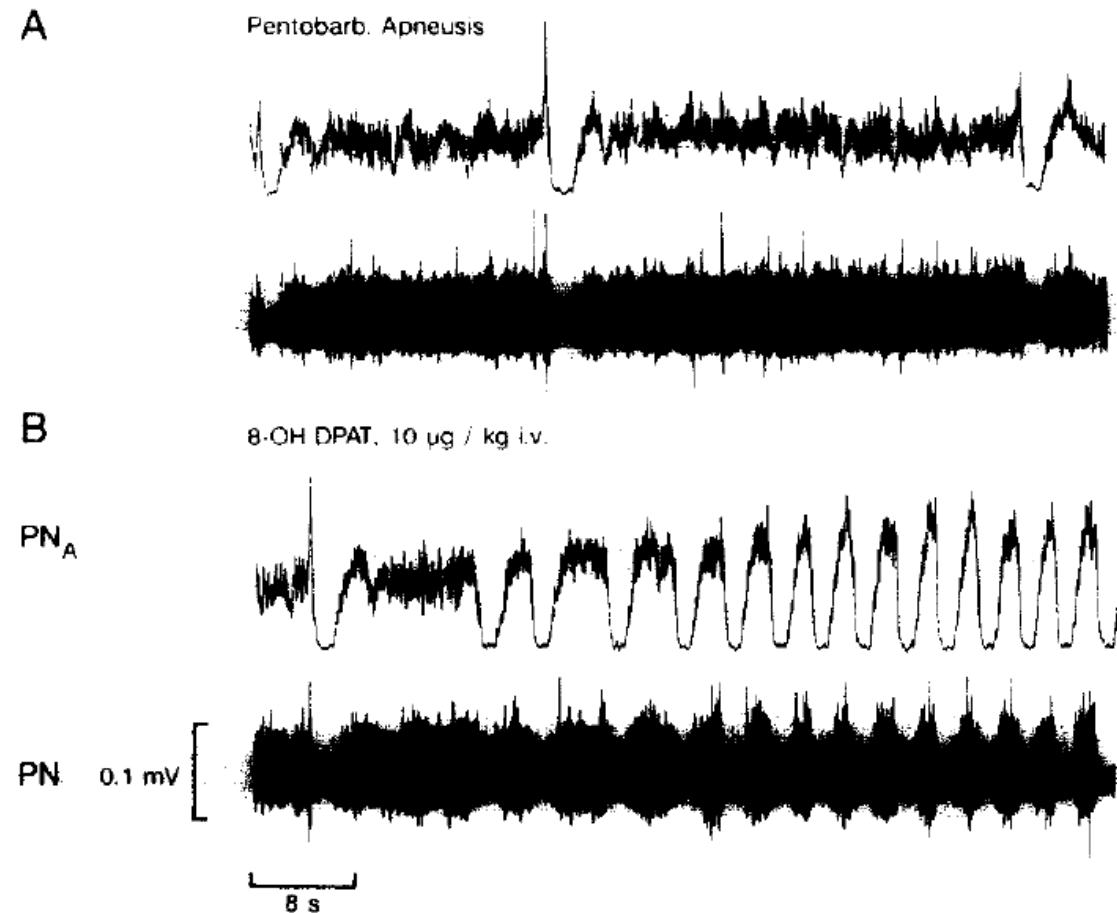
“..apneustic breathing in two adults, both of whom **had lesions destroying the dorsal-lateral pons rostral to the trigeminal nerves**. Neither patient had lesions involving vagal pathways or medulla oblongata. Since these humans did not have the combined pontine-vagal lesions associated classically with apneusis in animals,^{3,4} their findings prompted us to re-examine traditional concepts of central respiratory control.”

Clinical reports of respiratory abnormalities following the 1919-1921 influenza-encephalitis pandemic include descriptions of inspiratory breath holding, which may have been physiological apneusis. **Apneusis** has been described **in a premature infant with medullary hemorrhages.**”

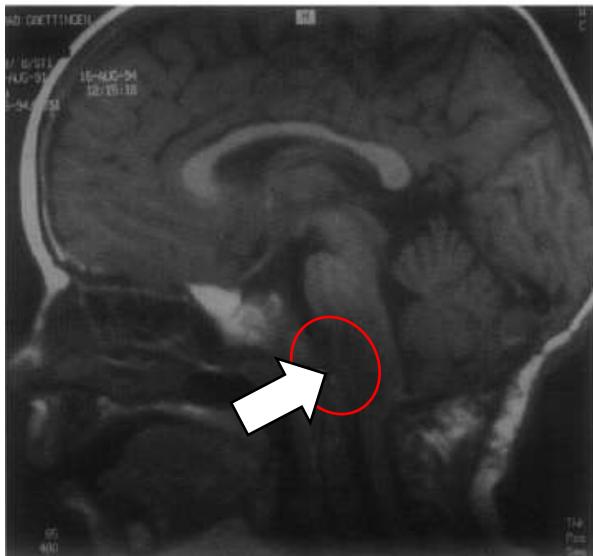
Aspect translationnel de l'approche in vivo: ex de l'apnéeuse

Serotonin 1A-receptor activation suppresses respiratory apneusis in the cat. Lalley PM, Bischoff AM, Richter DW. Neurosci Lett. 1994 May 19;172(1-2):59-62.

- Chez le Chat anesthésié
- 8-OH-DPAT
= Ago 5-HT1A

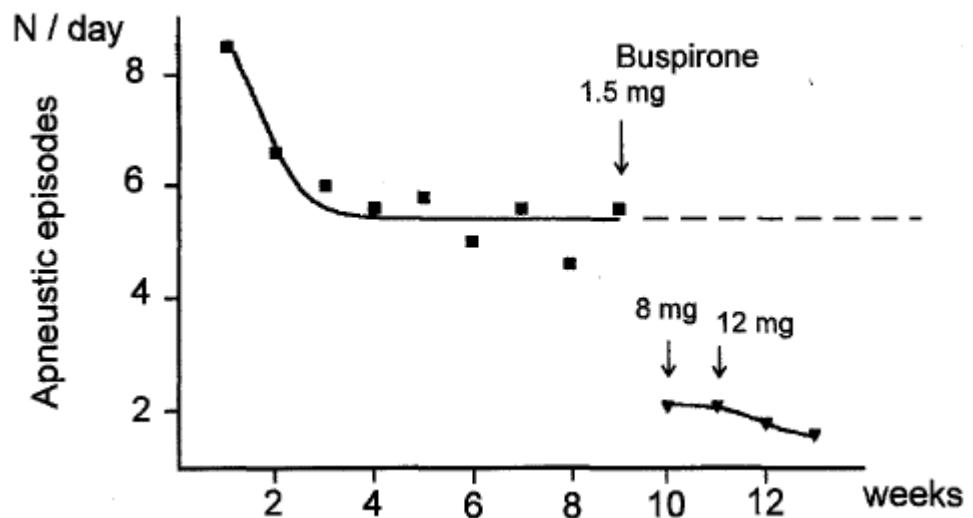
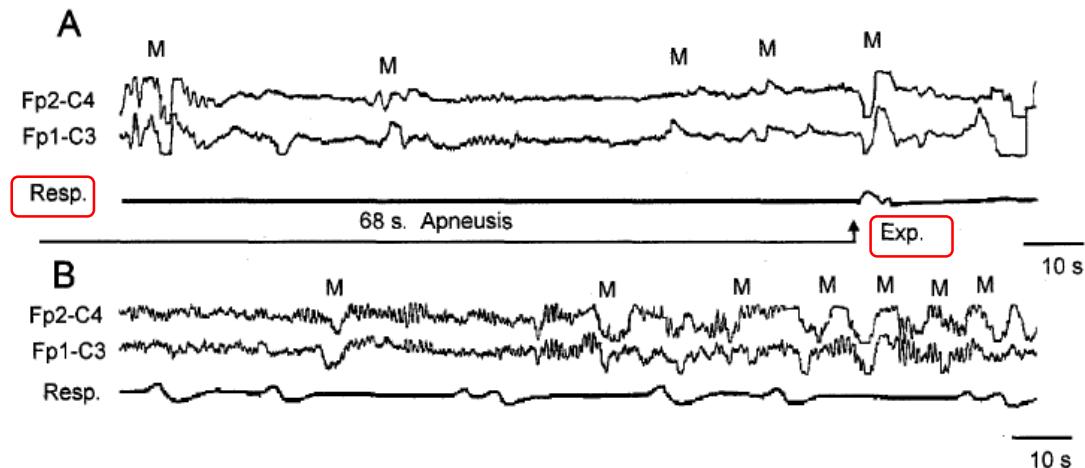


Treatment of apneustic respiratory disturbance with a serotonin-receptor agonist.
Wilken B, Lalley P, Bischoff AM, Christen HJ, Behnke J, Hanefeld F, **Richter DW**.
J Pediatr. 1997 Jan;130(1):89-94



Après chirurgie d'un
Astrocytome dans le pont

Buspirone = Ago 5-HT1A



Conclusion

- L'approche *in vivo* reste essentielle pour:
 - Identifier les substrats neurobiologiques d'une activité neuronale strictement organisée
 - L'observation de certains indices physiologiques
 - A chaque fois que l'expression de la fonction nécessite une large part de l'organisme !!
 - Etudier les boucles de régulation d'une fonction
 - Faire le lien entre *in vitro* et *in vivo*
 - Constituer une étape avant une application clinique