



Influence de la respiration sur les rythmes du cerveau chez le Rat : une étude électrophysiologique au cours des cycles veille / sommeil

Baptiste Girin

► To cite this version:

Baptiste Girin. Influence de la respiration sur les rythmes du cerveau chez le Rat : une étude électrophysiologique au cours des cycles veille / sommeil. Neurosciences. Université de Lyon, 2020. Français. NNT : 2020LYSE1024 . tel-02612688

HAL Id: tel-02612688

<https://theses.hal.science/tel-02612688>

Submitted on 19 May 2020

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

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



N°d'ordre NNT : 2020LYSE1024

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

**Ecole Doctorale N°476
(Neurosciences et Cognition)**

Spécialité de doctorat : Neurosciences

Soutenue publiquement le 06/02/2020, par :
Baptiste Girin

Influence de la respiration sur les rythmes du cerveau chez le Rat : une étude électrophysiologique au cours des cycles veille / sommeil

Devant le jury composé de :

Gurden Hirac

Directeur de Recherche, CNRS UMR 8251 Paris

Rapporteur

Sargolini Francesca

Professeure des Universités
Université Aix-Marseille, CNRS UMR 7291

Présidente

Perrin Fabien

Maitre de Conférences
Université Lyon 1 CRNL Inserm U128 CNRS UMR 5292

Examineur

Similowski Thomas

PUPH Sorbonne Université

Examineur

Buonviso Nathalie

Chargée de Recherche
Université Lyon 1 CRNL Inserm U128 CNRS UMR 5292

Directrice de thèse

Université Claude Bernard – LYON 1

Président de l'Université	M. Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique	M. Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Didier REVEL
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. Philippe CHEVALLIER
Vice-Président de la Commission de Recherche	M. Jean-François MORNEX
Directeur Général des Services	M. Damien VERHAEGHE

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon-Est – Claude Bernard	Doyen : M. Gilles RODE
Faculté de Médecine et Maïeutique Lyon Sud Charles. Mérieux	Doyenne : Mme Carole BURILLON
UFR d'Odontologie	Doyenne : Mme Dominique SEUX
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation	Directeur : M. Xavier PERROT
Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directrice : Mme Anne-Marie SCHOTT

COMPOSANTES & DEPARTEMENTS DE SCIENCES & TECHNOLOGIE

UFR Biosciences	Directrice : Mme Kathrin GIESELER
Département Génie Electrique et des Procédés (GEP)	Directrice : Mme Rosaria FERRIGNO
Département Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département Mécanique	Directeur M. Marc BUFFAT
UFR - Faculté des Sciences	Administrateur provisoire : M. Bruno ANDRIOLETTI
UFR (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Observatoire de Lyon	Directrice : Mme Isabelle DANIEL
Ecole Polytechnique Universitaire Lyon 1	Directeur : Emmanuel PERRIN
Ecole Supérieure de Chimie, Physique, Electronique (CPE Lyon)	Directeur : Gérard PIGNAULT
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
ESPE	Administrateur Provisoire : M. Pierre CHAREYRON

Résumé

La communication entre les différentes aires cérébrales nécessite une bonne coordination entre les structures. Cette coordination peut notamment passer par une synchronisation des rythmes électrophysiologiques. Nous avons émis l'hypothèse que le rythme respiratoire pourrait agir comme une horloge centrale pour la coordination des rythmes cérébraux. Si cela est vrai nous pouvons nous attendre à ce que l'activité neuronale soit influencée par la respiration dans un large réseau cérébral. Nous avons testé cette hypothèse en enregistrant la respiration et l'activité neuronale dans différentes zones du cerveau chez le rat pendant les différents états de vigilance. En accord avec les publications récentes, nous avons observé que toutes les structures pouvaient être modulées par la respiration. Cependant, nous montrons pour la première fois que cette modulation varie selon l'état de vigilance, chaque état étant associé à un régime respiratoire spécifique. En particulier, une synchronisation à grande échelle, de toutes les structures enregistrées, sur le rythme respiratoire n'est observable que dans l'état d'éveil calme, où la respiration présente une fréquence basse (2Hz), avec un débit d'air relativement élevé. En même temps, nous observons aussi une modulation du rythme rapide gamma (35-80 Hz) dans toutes les aires, seulement dans l'état d'éveil calme. Pour savoir si cette synchronisation respiratoire générale était une conséquence de l'état lui-même ou du régime respiratoire, nous avons cherché à décorréler l'état cérébral du régime respiratoire. Les animaux ont été enregistrés alors qu'ils respiraient un air enrichi en CO₂, où les caractéristiques respiratoires (fréquence et amplitude) sont augmentées par rapport à la condition air seul. Nous avons alors observé que la synchronisation respiratoire, observée en état d'éveil calme, peut s'étendre aux autres stades de vigilance, notamment les états de sommeil (REM et NREM). Nous montrons que l'entraînement du cerveau par la respiration est lié à l'effet combiné de l'amplitude et de la durée d'inspiration. Pour finir nous avons voulu évaluer la part respective des flux d'air liés à la respiration et du contrôle central de la respiration sur l'entraînement du cerveau par la respiration. Nous avons décorrélé la respiration de l'animal des flux d'air dans la cavité nasale grâce à une expérience de double trachéotomie chez l'animal anesthésié. Les premiers résultats semblent montrer que les flux d'air circulant dans la cavité nasale lors des inspirations successives ont une part prépondérante dans l'entraînement du cerveau. En conclusion, la respiration peut entraîner un large réseau cortical *via* l'activation du système olfactif par les flux d'air circulant dans la cavité nasale. Le régime respiratoire optimal pour cet entraînement est une respiration lente et profonde. Cette étude est importante pour comprendre le mode d'action des méthodes de relaxation et de méditation sur le cerveau.

Summary

Inter-area communication requires the different brain rhythms to be coordinated across areas. This coordination can be achieved by synchronizing electrophysiological rhythms. As others, we hypothesized respiratory rhythm could act as a central clock for cerebral rhythms coordination. If true, one can expect neuronal activity to be influenced by respiration in a large brain network. We tested that by recording respiration and neuronal activity in different brain areas in the freely-moving rat during different vigilance states. In agreement with recent publications, we observed that all structures could be modulated by breathing. We provided the additional observation that such a modulation varies according to the vigilance state, each state being associated with a specific respiratory regime. Particularly, we observed a large-scale synchronization of all recorded structures on the respiratory rhythm is only observable in the calm awake state, where the breathing has a low frequency (2Hz), with a relatively high air flow. At the same time, we also observe a modulation of the fast gamma rhythm (35-80 Hz) in all areas, only in the calm awake state. To determine whether this general respiratory synchronization was a consequence of the state itself or of the respiratory regime, we sought to uncorrelated the brain state of the respiratory regime. Animals were thus recorded while breathing a CO₂-enriched air, where the respiratory characteristics (frequency and amplitude) are increased compared to the normal air condition. We observed the across-areas respiratory synchronization observed in quiet state can be extended, under CO₂ condition, to other vigilance states including sleep states (REM and non-REM). We show that the coordination of the brain by breathing is related to the combined effect of the amplitude and duration of inspiration. Finally, we wanted to evaluate the respective share of air flows related to breathing and central breathing control on the brain's training by breathing. We uncorrelated the animal's breathing from the air flows in the nasal cavity through a double tracheotomy experiment in the anesthetized animal. The first results seem to show that the air flows circulating in the nasal cavity during successive breaths have a preponderant part in the entrainment of the brain.

In conclusion, breathing can lead to a large cortical network via the activation of the olfactory system by the air flows circulating in the nasal cavity. The optimal breathing regime for this training is slow and deep breathing. This study is important to understand how relaxation and meditation methods work on the brain.

Remerciements

Je voudrais tous d'abord remercier les membres de mon jury de thèse, qui ont pris le temps d'évaluer mon travail et de me faire des retours très encourageants.

Merci au Dr Hirc Gurdent et au Dr Francesca Sargolini qui ont accepté d'être rapporteurs de mon travail.

Merci au Dr Fabien Perrin qui m'a permis d'avoir un œil nouveau sur mon travail.

Et un grand merci au Dr Thomas Similowski qui a pu suivre mon travail sur le long terme, et qui, chaque année a accepté de faire partie de mon comité de suivi de thèse, en prenant du temps pour s'intéresser à mes travaux : son regard de clinicien et de passionné de recherche nous a permis de bien avancer dans notre étude et nos réflexions.

Je voudrais ensuite remercier Nathalie. Il y a maintenant 5 ans, avec Anne-Marie, tu m'as fait passer un entretien pour un stage de master 1 : je ne savais pas encore vers quoi je voulais aller dans la sphère scientifique. Vous ne m'avez pas sélectionné pour le stage, mais quelques jours plus tard tu m'as écrit pour me dire : « Si tu veux, je te propose un autre sujet de stage, est-ce que ça te dit ? » (Tu ne le disais pas comme ça, mais ça voulait dire ça !). J'ai alors répondu oui. A ce moment-là, je n'imaginais pas du tout jusqu'où cela me mènerait. Avec Laura, tu as commencé à m'inculquer les plaisirs de l'électrophysio et de la respiration, de l'analyse du signal brut avant de regarder plus loin et de commencer à scripter avec Sam. A travers ce stage, j'ai senti que tu me faisais vraiment confiance et que nous partions avec de bonnes bases relationnelles. Après cette expérience, tu m'as proposé de continuer en master, avec un sujet qui allait devenir celui de ma thèse et qui m'a tout de suite motivé. On a alors commencé au quart de tour le sujet, malgré les papiers qui commençaient à sortir sur nos plates-bandes. À l'issue de ce stage, me sentant bien dans mon sujet et dans l'équipe, nous nous lançons dans la préparation du concours de l'école Doc, tu découvres alors mes talents d'orateur, et on se dit qu'il y a du boulot... Malgré le travail, c'est l'échec ! Mais l'histoire se répète : comme pour le stage de M1, quelques jours plus tard, alors que je commençais à me demander ce que j'allais faire, tu m'appelles pour m'annoncer qu'une bourse est disponible pour moi pour les trois années à venir ! Et voilà, c'était parti ! Pendant ces trois ans, tu as vraiment été à mes côtés et tu as su très bien m'accompagner. J'ai eu beaucoup de plaisir à travailler avec toi et nous avons pu nouer une vraie relation professionnelle, mais aussi extra-professionnelle avec de réels échanges amicaux. Alors, Nathalie, un grand merci pour ces cinq ans pendant lesquels tu m'as fait découvrir tous les aspects de la vie d'un chercheur.

Je voudrais ensuite remercier Sam. Tu nous as énormément aidés dans la réalisation de cette thèse, par ton expertise dans les analyses. On peut le dire : tu m'as tout appris en « python » ! Ça a été un vrai plaisir de travailler avec toi, de partager les coups à boire ensemble lors des colocs et aussi de discuter camions !

Pour continuer sur la partie technique, merci à Belkacem pour ton aide dans toute la mise en place de la manip', avec les longues heures de recherche d'où venaient tous les parasites, et le développement de notre setup.

Et plus globalement merci à tout le personnel technique, sans qui la recherche, et ma thèse n'auraient pas été possible : animalier, informaticien...

Merci à tout le Respi-groupe pour votre aide lorsque, avec Nathalie, nous étions perdus et que nous ne savions plus trop où allaient nos réflexions. J'ai apprécié pouvoir parler de sciences avec vous et échanger sur cette thématique de la respiration, qui nous réunit (et qui est la meilleure) !

Un grand merci à toute l'équipe CMO. Vous m'avez très bien accueilli il y a cinq ans, en stage. Et je me suis senti à l'aise au sein de cette grande équipe qui est un peu une grande famille ! Cela a été une chance pour moi de travailler à vos côtés et d'échanger avec chacun de vous !

Ensuite, un grand merci aux quatre énergumènes avec qui j'ai partagé mon bureau ! Anne et Maryne d'abord : nous avons commencé ensemble avec les stages puis en thèse ; ensuite, Lucille puis Maxime nous ont rejoints. Ça a été un plaisir de travailler avec vous, mais surtout de pouvoir avoir des moments de détente ensemble, à manger des bonbons et des gâteaux sans oublier le kebab de Gerland (il va me manquer !).

Un merci aussi à tous mes copains de la fac : nous nous sommes connus en licence, ou plus tard en master, sans forcément savoir jusqu'où nous irions, et voilà qu'une bonne partie d'entre nous est en recherche neuro !

Une pensée particulière pour Inès et Nadia : on a surmonté ensemble la rédaction de la thèse, et cela a été un vrai plus et une vraie motivation pour moi, alors merci !

Je voudrais remercier ma famille qui m'a accompagné au cours de cette thèse. Même si je n'en parlais pas beaucoup, je savais que vous étiez là si j'avais besoin, et j'espère, qu'avec la soutenance, vous avez pu avoir un aperçu de ce que qui m'a occupé au cours de ces trois années.

Et enfin un merci à Béné : tu es arrivée dans ma vie juste quand je commençais, alors tu ne m'as connu que « là-dedans ». Même si tu ne comprenais pas forcément pour quoi je travaillais, ou ce que je faisais vraiment, tu m'as permis de m'échapper, de faire plein d'autres choses à côté et d'avoir des nouveaux projets : ça a contribué grandement à la bonne réussite de cette thèse. Je savais que je pouvais compter sur toi dans les « coups de mou ». Alors pour tout ça, merci !

Sommaire

Abréviations	1
Préambule	2
1. INTRODUCTION.....	3
1.1. Les rythmes cérébraux.....	4
1.1.1. Qu'est-ce qu'un potentiel de champ local ?	5
• L'activité synaptique	5
• Les activités rapides de type potentiel d'action.....	6
• La mesure des PCL	7
1.1.2. Les différentes bandes de fréquences des rythmes cérébraux.....	7
• Delta (1-4Hz)	8
• Thêta (4-8Hz)	8
• Alpha (8-12 Hz)	8
• Beta (12-40Hz)	8
• Gamma (>40Hz)	9
1.1.3. Cas particulier des rythmes du sommeil.....	10
• Les ondes lentes :	11
• Les ripples :	12
• Les spindles :	12
1.1.4. Rôle des rythmes oscillatoires dans le traitement de l'information	12
1.1.5. Spécificité des rythmes lents	15
1.2. La respiration comme rythme lent	17
1.2.1. Les centres de commande de la respiration	17
1.2.1.1. La genèse du rythme respiratoire : les noyaux respiratoires bulbaires.....	17
1.2.1.2. La régulation du rythme respiratoire	19
• Les centres pontiques	19
• Les chémorécepteurs.....	20
• Mécanorécepteurs	20
• Modification comportementale non volontaire	21
• Contrôle volontaire.....	21
1.2.2. Intérêt de la respiration comme rythme global	22
• Rythme fiable peu coûteux en énergie	22

• Rythme flexible	22
• Rythme contrôlable	23
1.2.3. Le rythme respiratoire dans les structures cérébrales.....	23
• Aires olfactives	23
• Aires non olfactives	26
• Origine de la modulation respiratoire	29
○ Influences par la voie olfactive (Voie bottom-up).....	29
○ Influences par les centres respiratoires centraux (voie top-down).....	30
○ Autres voies possibles.....	31
• Influence de la respiration sur les comportements	31
○ Chez le Rongeur :	32
○ Chez l'Humain.....	32
Position du problème	34
2. MATERIELS ET METHODES	38
• Animaux	39
• Chirurgie.....	39
• Dispositif expérimental	41
○ Respiration.....	41
○ Signaux électrophysiologiques.....	43
• Séances d'enregistrement	43
• Trachéotomie	44
• Analyse des données	45
○ Détection de la respiration	45
○ Encodage des états de vigilance	46
○ Analyse spectrale	48
○ Analyse de la covariation PCL-Respiration	49
○ Analyse du taux de couplage en fonction des caractéristiques respiratoires	50
○ Analyse de cohérence	50
○ Analyse de l'effet de la respiration sur la bande gamma	51
○ Statistiques	51
3. RESULTATS	53
1.3. Étude 1 : Influence de la respiration sur les rythmes cérébraux : 1- Influence selon l'état	54
1.3.1. Analyse de la respiration	57
1.3.2. Analyse spectrale des PCL.....	59

1.3.3.	Analyse de la cohérence	60
1.3.4.	Analyse de la covariation respiration-PCL.....	61
1.3.5.	Analyse de la modulation des hautes fréquences par la respiration	64
	Conclusion de l'étude 1.....	65
1.4.	Étude 2 : Influence de la respiration sur les rythmes cérébraux 2- Influence selon le régime respiratoire.....	66
1.4.1.	Modification du régime respiratoire : étude sous CO2	67
1.4.2.	Impacts des caractéristiques respiratoires sur la synchronisation respiration-PCL : étude cycle-à-cycle.	69
	• Couplage respiration – PCL en fonction de l'amplitude d'inspiration	69
	• Couplage respiration – PCL en fonction de la durée d'inspiration	71
	Conclusions de l'étude 2	72
1.5.	Étude 3 : Étude de l'influence des flux d'air circulant dans la cavité nasale chez l'animal anesthésié	75
	Conclusion de l'étude 3.....	81
4.	DISCUSSION.....	83
	DISCUSSION DES RESULTATS	84
	• Étude 1	84
	• Étude 2	87
	• Étude 3	89
	• Comparaisons avec les études chez l'humain	90
	Perspectives	92
	Conclusion générale	94
	Bibliographie	95

Abréviations

AE : Active exploration (Eveil exploratoire)

AP : Anterior Piriform (Cortex piriforme antérieur)

DG : Gyrus Dentée

EEG : Electroencéphalographie

OB : Olfactory Bulb (Bulbe olfactif)

PCL : Potentiel de champ local

PFC : Prefrontal Cortex (Cortex préfrontal)

QW : Quiet Waking (Eveil Calme)

REM : Rapid Eye Movement

S1 : Cortex somésthésique primaire

SWS : Slow Wave Sleep (Sommeil à onde lente)

V1 : Cortex visuel primaire

Préambule

L'olfaction est un sens très lié à la respiration. En effet sans respiration, il n'y a pas d'olfaction. Outre sa fonction de transport des molécules odorantes, la respiration a un rôle plus large dans la perception olfactive. C'est dès les années 1940 que le lien entre respiration et perception olfactive chez l'homme a été étudié (Proetz 1941). Proetz a mené une expérience originale sur ses propres étudiants. Les sujets étaient allongés, la tête en arrière, et on leur remplissait les narines avec de l'eau de Cologne diluée dans du liquide physiologique, de cette manière les sujets ne percevaient aucune odeur, malgré la présence des molécules odorantes au contact de la muqueuse olfactive. Cette expérience était une première étape montrant le rôle clé de la respiration dans la fonction olfactive. Quelques années plus tard, d'autres expériences confirmeront cela. Bocca et al. (1965) ont mené deux expériences chez l'homme. Pour chacun des sujets, une injection intraveineuse d'une odeur (essences de citral ou de menthe) était effectuée. Dans la première expérience, les sujets devaient soit rester en apnée, soit respirer normalement. Dans le premier cas, les sujets n'avaient aucune perception de l'odeur, alors que lors de la respiration normale ils percevaient l'odeur. Dans la seconde expérience il était demandé aux sujets de rester en apnée, mais les expérimentateurs imposaient un flux d'air constant dans la cavité nasale. Les sujets étaient alors capables de percevoir l'odeur. Ces deux études ont donc bien montré que si aucun flux d'air n'est présent dans la cavité nasale, la perception olfactive est impossible. En parallèle de ces études, d'autres ont en plus montré que la respiration peut agir sur le fonctionnement du système olfactif même en l'absence de stimulation olfactive. C'est Adrian (1951) qui sera le premier à faire l'hypothèse que les flux d'air liés à la respiration stimulent le système olfactif, même dépourvus de molécules odorantes. Ce qui sera ensuite confirmé par de nombreuses études (Chaput et al., 1992; Macrides and Chorover, 1972; Rinberg et al., 2006; Ueki and Domino, 1961). **Dans cette thèse, il ne sera pas question d'odeurs. En revanche, nous étudierons l'influence de la respiration sur le cerveau, *via* le système olfactif. Le système olfactif apparaît donc ici comme porte d'entrée du signal respiratoire.**

1. INTRODUCTION

La respiration pulmonaire est une fonction centrale à notre organisme et indispensable à la vie. L'intérêt autour de la respiration remonte à très loin. En effet, on trouve des écrits sur les bonnes pratiques respiratoires dans des textes chinois, notamment dans le Taoïsme, dès le troisième millénaire avant J.C. La respiration est alors considérée comme un élément essentiel de bonne santé et de longévité. Elle est surtout liée aux pratiques de relaxation comme le yoga, où le but est de la contrôler pour arriver à influencer le bien-être. Aujourd'hui encore ces pratiques sont de plus en plus utilisées pour essayer de contrôler notre bien-être, nos émotions, notre concentration...

La respiration reste une fonction très étudiée. Sa génération et sa régulation sont bien connues en revanche son implication sur le reste de l'organisme est encore discutée, notamment sur le cerveau. Mais lors de ces cinq dernières années, de nombreux papiers ont commencé à sortir montrant que la respiration pouvait avoir une forte influence sur des rythmes cérébraux. Au cours de cette thèse, nous nous sommes intéressés à l'influence du rythme respiratoire, d'un point de vue électrophysiologique, sur le fonctionnement cérébral *via* la stimulation du système olfactif par les flux d'air circulant dans la cavité nasale. Au cours de cette introduction je vais alors vous présenter les deux facettes principales de ma thèse qui sont : les rythmes cérébraux et la respiration.

1.1. Les rythmes cérébraux

L'électroencéphalographie (EEG) a été la première mise en évidence des courants électriques circulant au sein du cerveau. Les premiers tracés EEG chez l'Homme ont été réalisés par Hans Berger en 1929. Chez des patients trépanés, pour des raisons médicales, il va déposer à la surface du crâne des électrodes reliées à un galvanomètre à fil, appareil qui détecte de très petits changements de champs électriques. Grâce à cette technique, il va pouvoir obtenir le premier enregistrement de type électroencéphalographie de l'histoire chez l'Homme. Il va même mettre en évidence différents types d'ondes, qu'il va appeler ondes alpha et bêta. L'étude des ondes cérébrales était alors lancée.

Le signal EEG représente un enregistrement macroscopique et de surface. Avec le développement des techniques, et notamment des microélectrodes, il va alors être possible d'enregistrer ces variations de champs électriques au niveau local : on enregistre alors le potentiel de champs local (PCL). Dans ce chapitre sur les rythmes cérébraux, je vais m'intéresser à ce signal particulier qu'est le PCL, car c'est le type de signal que j'ai enregistré dans mon travail de thèse.

1.1.1. Qu'est-ce qu'un potentiel de champ local ?

On lit souvent que le PCL représente la sommation de tous les courants transmembranaires engendrés autour de l'électrode d'enregistrement (Eccles, 1951). Cependant, on discute encore aujourd'hui de l'implication relative des différents types d'activités électriques dans les PCL. En effet, le neurone est une cellule chargée électriquement, à cause d'une différence de charge ionique de chaque côté de la membrane cellulaire. Les mouvements ioniques liés à l'activité neuronale vont former des puits et des sources de courants, qui créent des modifications de potentiel aux abords du neurone. Un débat existe sur la proportion respective des courants locaux synaptiques et des potentiels d'action dans le signal PCL.

- L'activité synaptique

En condition normale l'activité synaptique est la plus importante source de courant extracellulaire (Buzsáki et al., 2012). Cette activité regroupe tous les courants liés aux mouvements d'ions liés aux activités de la synapse. Ce sont des courants relativement lents. Ces courants lents favorisent leur probabilité d'être synchrones et donc favorise leur sommation ce qui les rend plus facilement mesurables (Buzsáki et al., 2012).

Les dendrites et somas des neurones sont des structures avec un intérieur électriquement conducteur et une membrane relativement isolante. Mais la membrane est parsemée de milliers de synapses, équipés de différents canaux ioniques qui induisent des courants excitateurs, impliquant les ions Na^+ et Ca^{2+} . Ces ions, au moment de l'activation du neurone, vont entrer dans la cellule, ce qui va entraîner localement, autour du neurone, une diminution de charge positive ce qu'on appelle un « puits » de courant. Le milieu va alors chercher à

s'équilibrer localement grâce à une source extracellulaire, cela va créer un courant de retour. Ces variations de charges entre les puits et les sources de courants vont constituer la composante principale du PCL, en créant des alternances de courants, des oscillations (voir Figure 1)

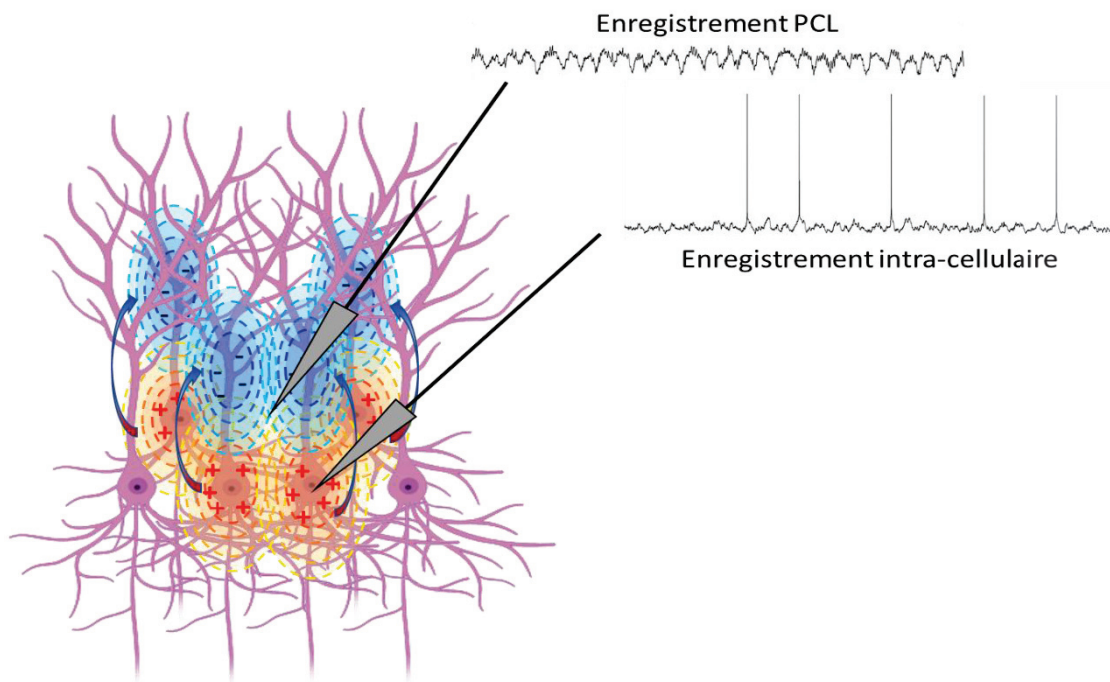


Figure 1 : Représentation de l'activité neuronale globale enregistrée par différents types d'électrode. Nous représentons ici une assemblée de neurone avec une activité électrique. Les puits de courant sont représentés au niveau des axones (en bleu), les sources sont au niveau du soma (en rouge), et les flèches représentent le mouvement des charges électriques créant le courant électrique. Nous pouvons visualiser un enregistrement PCL, qui sera fait avec une électrode positionnée dans la couche cellulaire, et captant l'entièreté des courants électriques alentours. Alors que l'électrode d'enregistrement intracellulaire sera positionnée dans une cellule, et enregistrera le courant électrique interne de cette cellule. Nous pouvons remarquer la similitude de la trace PCL et intracellulaire.

- Les activités rapides de type potentiel d'action

Les potentiels d'action sont les principaux événements électriques extracellulaires des neurones. Pendant un temps il a été considéré que les potentiels d'action ne jouaient pas de rôle dans les rythmes PCL à cause de leur vitesse de propagation très courte. Or des potentiels d'action synchrones peuvent contribuer de manière significative au rythme de haute fréquence des PCL (Buzsáki et al., 2012).

- La mesure des PCL

Contrairement à l'EEG qui est un enregistrement de surface, les potentiels de champs locaux sont des activités oscillatoires que l'on enregistre au sein des structures cérébrales, grâce à l'implantation d'électrodes dans le tissu cérébral. Puisqu'on a vu que le PCL représente une somme de courants au voisinage de l'électrode, on comprend donc pourquoi le diamètre de l'électrode, qui définit le volume de tissu enregistré, est un paramètre important à prendre en considération. Les courants PCL sont enregistrés grâce à des microélectrodes qui peuvent être faites de différentes matières, notamment en verre ou en métal. La différence sera principalement le diamètre de l'électrode, le verre permettant de créer des électrodes à très petit diamètre. Le diamètre va modifier notamment la résistance de l'électrode. La résistance d'une électrode est un paramètre primordial en électrophysiologie. En effet c'est ce paramètre qui va définir la sensibilité de l'électrode. Plus une électrode a une résistance élevée, plus elle va capter une activité locale, proche de la tête de l'électrode.

1.1.2. Les différentes bandes de fréquences des rythmes cérébraux

Les rythmes des PCL sont classiquement classés selon différentes bandes de fréquences. Ces bandes de fréquences ont été découpées au fur et à mesure des travaux les mettant en évidence, en fonction de différentes caractéristiques comme une particularité de fonctionnement dans une tranche, leur présence lors de certains comportements ou dans des structures spécifiques... C'est pourquoi il n'y a pas de barrière fixe entre chaque bande de fréquence, d'un auteur à l'autre ou d'une espèce à l'autre ces bornes peuvent légèrement différer.

L'utilisation de modèles et des enregistrements EEG ont permis de mettre en évidence une différence de propagation des ondes en fonction de leur fréquence. En effet les ondes lentes se propagent sur de plus grandes distances qu'une fréquence rapide. Ainsi les oscillations rapides de types gamma seraient plutôt impliquées dans la communication au sein de réseau locaux et les ondes lentes, comme le thêta, seraient davantage impliquées dans la communication entre aires cérébrales distantes (Kopell et al., 2000; von Stein and Sarnthein,

2000). Dans les paragraphes suivants, je présenterai les bandes de fréquences de la plus lente à la plus rapide.

- Delta (1-4Hz)

Ce sont les ondes cérébrales de basse fréquence et de grande amplitude. Elles sont typiques des phases de sommeil lent. Pendant le sommeil lent, les ondes delta ont deux sources principales : le thalamus et le cortex.

- Thêta (4-8Hz)

Le thêta est classiquement connu comme étant le rythme de l'hippocampe. C'est un rythme qui semble coordonner l'activité sensorielle et motrice pour l'apprentissage et la planification de la navigation. Le rythme thêta est généré au sein de l'hippocampe. Il a comme origine les cellules pyramidales, qui reçoivent des inputs excitateurs venant du cortex entorhinal du côté distal, et des inputs inhibiteurs venant du septum médian par les interneurons locaux, du côté somatique (Buzsáki, 2002). La configuration des cellules pyramidales en couche laminaire va faire que ces courants rythmiques sont à l'origine du rythme thêta.

- Alpha (8-12 Hz)

Chez l'animal ce rythme n'est souvent pas distingué du rythme thêta. Il est seulement séparé dans les études chez l'homme. Le rythme alpha est lié à un état calme, avec les yeux clos. Le circuit thalamo-cortical est l'une des principales sources de rythme alpha. Des stimulations auditives ou visuelles provoquent des réponses alpha dans les voies auditives et visuelles, mais aussi l'hippocampe et la formation réticulée (Başar et al., 2001). Les ondes alpha ont aussi été mises en évidence en lien avec les mouvements (Pfurtscheller et al., 1997) ou avec la mémoire de travail (Klimesch, 1997; Klimesch et al., 1994).

- Beta (12-40Hz)

Le rythme bêta est un rythme retrouvé dans de nombreuses structures cérébrales. Il semble lié plutôt aux processus cognitifs et au système sensori-moteur. Plusieurs études montrent que l'activation du rythme bêta est corrélée avec le mouvement. Il est particulièrement prononcé pendant des contractions musculaires constantes (Baker, 2007). Ces pics de bêta sont visibles dans tout le système moteur, y compris dans le cortex moteur, prémoteur, les noyaux de la base, le cervelet et les unités motrices périphériques (Baker, 2007; Brown, 2007).

D'après Engel et Fries (2010), le rythme bêta joue principalement un rôle dans le lien entre les systèmes primaires et les aires d'ordre plus élevé, dans les situations où il n'y a pas de changement dans la tâche sensori-motrice, lorsque le processus cognitif est connu et ne change pas. Leur hypothèse est que le rythme bêta est le rythme du statu quo.

- **Gamma (>40Hz)**

Le rythme gamma est l'un des rythmes les plus étudiés. Les premières mises en évidence du rythme gamma ont été faites dans le cortex visuel. L'hypothèse était alors qu'il reflétait les liens faits entre les différentes zones du cortex visuel (Hypothèse du binding, Eckhorn et al., 1988; Gray and Singer, 1989). Ensuite, les données ont démontré que des changements d'amplitude ou de cohérence dans la bande gamma peuvent être associés à de nombreux processus : sélection de stimulus, attention, intégration d'information sensorimotrice ou multi sensorielle, préparation de mouvement, mémoire... (Bauer et al., 2007; Fries et al., 2001; Pesaran et al., 2002; Tallon-Baudry and Bertrand, 1999). De façon générale, ce rythme vient de l'interaction constante entre les neurones excitateurs et les interneurons inhibiteurs. Au sein du cortex, les neurones excitateurs vont interagir dans l'ensemble du réseau neuronal local, en excitant également les cellules à corbeille (basket cells) qui sont les principaux interneurons inhibiteurs. Les premières cellules inhibitrices vont alors s'activer, cette activation va s'étendre à l'ensemble des cellules inhibitrices, qui vont avoir un rythme d'activation régulier (Bartos et al., 2007; Vida et al., 2006). Le rôle primordial des interneurons a été mis en évidence par une élégante étude en optogénétique montrant que si on active les interneurons d'une zone artificiellement, un rythme gamma à 40Hz peut se développer dans le réseau (Cardin et al., 2009).

On a pensé pendant longtemps que le rythme gamma, à cause de sa fréquence relativement élevée, ne pouvait pas permettre pas une transmission sur des longues distances et aurait donc plutôt un rôle de synchronisateur local (Kopell et al., 2000). Cependant, des études récentes ont démontré que des groupes neuronaux dans des zones très séparées peuvent être cohérents dans la bande gamma (Bastos et al., 2015; Bosman et al., 2012; Gregoriou et al., 2009).

1.1.3. Cas particulier des rythmes du sommeil

L'activité globale du cerveau est connue pour être modifiée pendant le sommeil. En effet au cours de celui-ci les aires cérébrales vont passer par différents états, avec chacun des caractéristiques oscillatoires bien distinctes. Ces modifications dans les oscillations cérébrales ont permis de mettre en évidence les différentes phases de sommeil. Ainsi aujourd'hui c'est grâce à ces activités spécifiques qu'il est possible de découper le sommeil en 4 stades principaux, chez l'homme, qui sont les stades N1, N2, N3 et le REM (Rapid Eye Movement). Les caractéristiques électrophysiologiques de ces différents stades sont décrites par (Berry et al., 2012) (Voir représentation Figure 2) :

- Le stade N1 présente une activité EEG de faible amplitude oscillant entre 4 et 7Hz
- Le stade N2 est caractérisé par la présence de complexes K. Ces complexes seraient en réalité une onde delta modifiée, avec un rebond d'excitation (Amzica, 2010; Cash et al., 2009). Pendant ce stade il y a également la présence de spindles, décrits ci-dessous.
- Le stade N3 est caractérisé par la présence des ondes lentes et amples de types delta. Chez l'animal ces 3 sous-stades du sommeil lent sont généralement confondus en un seul état de SWS (Slow Wave Sleep).
- Le dernier stade est le stade REM, ou sommeil paradoxal, caractérisé par la présence d'ondes thêta, et un EEG très semblable à celui de l'éveil

Nous allons voir plus précisément les caractéristiques des événements électrophysiologiques présentés ci-dessus.

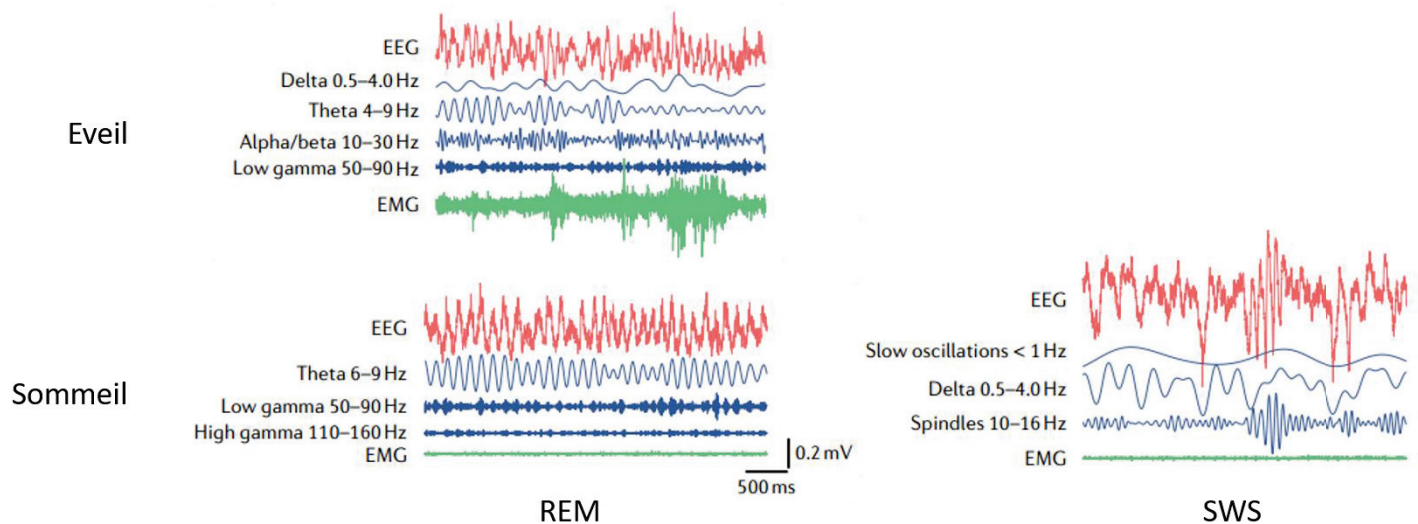


Figure 2 : Représentation des ondes PCL présentes au cours des différents états de sommeil. La trace brute est la trace EEG, en rouge, ses différentes composantes fréquentielles sont représentées en dessous en bleu. L'électromyogramme (EMG) est également présent en vert. Ainsi nous pouvons voir les différences de rythmicité LFP au cours des différents états de veille et de sommeil. Pendant l'état d'éveil, nous voyons une forte présence du rythme thêta, ainsi que la présence de rythmes plus rapides comme l'alpha, le bêta et le gamma, c'est un état où toute la plage fréquentielle peut être présente. L'état de sommeil NREM est caractérisé par la présence d'une oscillation lente, du rythme delta et de spindles. Pendant le sommeil REM le rythme thêta est le rythme prédominant, avec également des bouffées de rythme gamma non présentes pendant le reste du sommeil. D'après Adamantis et al., 2019.

- Les ondes lentes :

Les principales ondes lentes résultent d'une oscillation du système entre un mode down (état hyperpolarisé où les neurones sont silencieux) et un mode up (avec reprise de l'activité synaptique). Ce sont principalement les cellules du thalamus et du néocortex qui alternent spontanément entre ces deux états up et down (Steriade, 2001; Steriade et al., 1993). Un second rythme, plus rapide est également présent pendant le NREM, c'est le rythme delta, qui est d'origine corticale et thalamique. Et enfin, il y a le rythme thêta, généré au sein de l'hippocampe. C'est un rythme caractéristique du stade REM du sommeil. Il serait notamment associé à des fonctions spécifiques dans la consolidation de la mémoire pendant le sommeil (Montgomery et al., 2008).

- Les ripples :

Les ripples sont présentes pendant le sommeil NREM (principalement pendant les stades N1 et N2). Ce sont des hautes fréquences générées dans l'hippocampe et enregistrées dans la couche pyramidale CA1 (Buzsáki, 2002). Ce rythme rapide est dû à une interaction entre une bouffée d'activité de la population de cellules pyramidales de l'hippocampe et les interneurons. Les ripples semblent moduler certains neurones du cortex entorhinal ou du cortex préfrontal, favorisant la communication entre l'hippocampe et ces aires cérébrales (Chrobak and Buzsáki, 1996).

- Les spindles :

Ce sont des événements électrophysiologiques présents pendant le sommeil lent et plus spécifiquement pendant le stade N2. Les spindles correspondent à une succession de cycles à 10-20Hz (Loomis et al., 1935). Ces événements sont issus des cellules du thalamus, et sont dus à une conductance particulière de ces cellules qui les rend rythmiques de façon autonome. Le lien entre le thalamus et le cortex fait que cette rythmicité se retrouve aussi dans celui-ci (Steriade and Llinás, 1988). Le cortex ne fait pas que recevoir ces ondes, ils les régulent également. En effet une lésion du thalamus supprime les spindles, alors qu'une lésion du cortex les préserve, tout en modifiant leur fréquence d'apparition (Steriade et al., 1993).

1.1.4. Rôle des rythmes oscillatoires dans le traitement de l'information

Aujourd'hui, différentes expériences ont montré que ces rythmes oscillatoires n'étaient pas de simples épiphénomènes, résultant du fonctionnement de neurones en réseaux, mais qu'ils pouvaient avoir d'importantes fonctions dans le traitement de l'information. En particulier, les oscillations peuvent jouer un rôle dans la sélection de l'information et dans la formation et /ou communication des assemblées neuronales (Buzsáki et al., 2004).

Les rythmes oscillatoires représentent une variation cyclique de l'excitabilité neuronale, des états de forte excitabilité alternant avec des états de faible excitabilité. De ce fait, ils vont pouvoir agir comme des filtres passe-haut ou passe-bas. En effet, selon que l'information

afférente dans un réseau arrive lors de l'état plus ou moins excitable, les neurones sont plus ou moins sensibles à l'arrivée des trains de potentiels d'actions (Schroeder and Lakatos, 2009). Ceci permet de sélectionner les entrées au niveau du neurone.

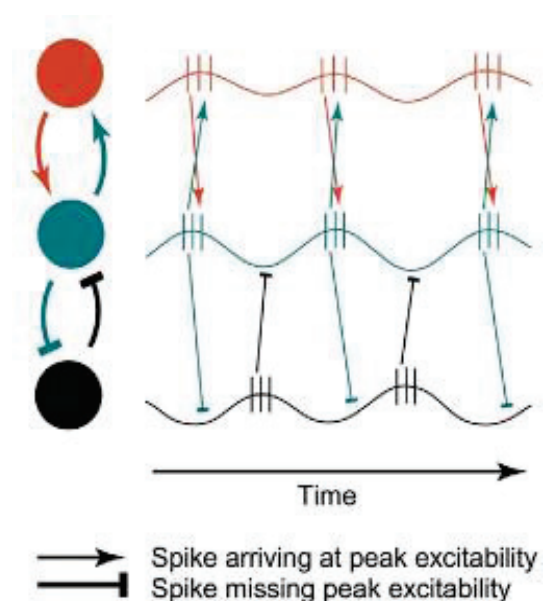
La sélection de l'information par un réseau de neurones peut aussi se faire grâce à la phase de l'oscillation. En effet, il existe différentes études mettant en évidence un codage par phase (Watrous et al., 2015). Par exemple, dans l'hippocampe, les cellules de lieu ont un pattern de décharge synchronisé aux ondes thêta (O'Keefe and Recce, 1993). Dans ces cellules, la localisation est encodée par la phase de la décharge du neurone dans le cycle thêta (Huxter et al., 2003). Un autre bel exemple de codage par phase est celui mis en évidence dans le bulbe olfactif du poisson (Friedrich et al., 2004) : les auteurs ont montré en effet que, parmi les potentiels d'action des cellules mitrales, ceux qui sont bien synchronisés avec l'oscillation du bulbe coderaient la famille de l'odeur ; en revanche, ceux qui sont peu ou pas synchronisés porteraient l'information sur la qualité précise de l'odeur. Les synchronisations oscillatoires permettraient dans ce cas un multiplexage de l'information : ainsi, les potentiels d'action d'une même cellule coderaient l'une ou l'autre caractéristique de l'information selon leur degré de synchronisation sur l'oscillation du réseau. De la même manière, dans le cortex visuel du singe, Montemurro et al. (2008) ont constaté que la phase des potentiels d'action sur l'oscillation delta (1-4 Hz) véhiculait une information supérieure de 54 % à celle véhiculée par l'heure des potentiels d'action.

Par ces capacités de tri, de sélection, de filtrage de l'information que nous venons d'illustrer, les rythmes oscillatoires sont un mode privilégié de synchronisation et de communication entre assemblées neuronales. Pour pouvoir bien fonctionner, en effet, le cerveau a besoin de synchroniser de façon transitoire des assemblées neuronales, afin de permettre à des régions corticales distantes, avec peu d'interconnexions, de se lier temporairement et ainsi coordonner leurs activités lorsqu'une tâche comportementale, par exemple, le nécessite. Prenons l'exemple du système visuel. Toutes les caractéristiques d'une image sont traitées séparément, dans des régions corticales distinctes : pour simplifier, les formes sont traitées dans V3, les couleurs dans V4, les mouvements dans V5. Lorsque je regarde une grenouille verte qui saute sur les nénuphars verts, chacune de ces aires va traiter certaines caractéristiques du stimulus visuel. Comment ces différentes aires spécialisées interagissent-elles pour fournir finalement une image unifiée de mon environnement visuel de sorte que la

grenouille apparaisse comme un objet en mouvement et détaché de l'autre objet vert qu'est le nénuphar ? L'hypothèse dominante est que le lien entre les caractéristiques de l'image va se faire par une synchronisation des potentiels d'action émis par les groupes cellulaires impliqués dans le traitement visuel de cette image par rapport à une oscillation gamma (Gray et al., 1989). C'est ce que Wolf Singer décrit quand il écrit: *"The brain is a highly distributed system in which numerous operations are executed in parallel and that lacks a single coordinating center. This raises the questions of i) how the computations occurring simultaneously in spatially segregated processing areas are coordinated and bound together to give rise to coherent percepts and actions, ii) how signals are selected and routed from sensory to executive structures without being confounded, and finally iii) how information about the relatedness of contents is encoded. One of the coordinating mechanisms appears to be the synchronization of neuronal activity by phase locking of self-generated network oscillations."*

En effet les oscillations du PCL peuvent permettre une synchronisation des potentiels d'actions. Fries en 2005 puis en 2015, modélise le fait que deux aires cérébrales peuvent communiquer entre elles si elles oscillent sur le même rythme PCL. Il va développer la théorie de « Communication through Coherence » (illustration en Figure 3). Une synchronisation rythmique crée des séquences d'excitation et d'inhibition qui focalisent la rythmicité des potentiels de champs locaux et la sensibilité à l'entrée synaptique dans de courtes fenêtres temporelles. La connectivité entre deux aires sera maximale quand les phases des deux aires

Figure 3: Représentation de la théorie de communication par la cohérence. Il y a ici la représentation de trois groupes neuronaux, ayant chacun une oscillation propre, avec des pics d'excitabilité permettant l'expression de potentiel d'action à des moments spécifiques. Les groupes de cellules rouges et vertes sont dans des aires qui oscillent en phase, ainsi leur pic d'activité de potentiels d'action est synchronisé, la communication entre ces aires est possible. Le groupe de cellules noires, par contre, est dans une aire désynchronisée par rapport aux rouges et vertes, leurs potentiels d'actions n'arrivent pas au même moment, la communication entre ces deux groupes cellulaires n'est pas possible. D'après Fries 2005.



sont synchronisées. La fonctionnalité de ce mécanisme a été montrée de façon expérimentale : une cohérence accrue de la bande gamma entre le cortex moteur et les neurones de la moelle épinière au cours de la préparation du mouvement va significativement diminuer le temps de réaction (Schoffelen et al., 2005). Un autre exemple de ce phénomène a aussi été mis en évidence dans une tâche d'attention visuelle chez le primate non humain. Les auteurs enregistrent le cortex visuel primaire V1 et le cortex V4 et observent que le rythme gamma produit dans V1 entraîne un rythme synchronisé en V4 seulement dans la condition où le stimulus est celui de la récompense (Bosman et al., 2012).

En conclusion, les rythmes oscillatoires contribuent au traitement de l'information dans le cerveau de diverses façons, en créant un cadre de référence temporel flexible, à de multiples échelles temporelles, et en alignant dans le temps des phases de forte excitabilité entre des populations neuronales plus ou moins éloignées. Dans ce cadre-là, les rythmes lents constituent un moyen privilégié de communication à longue distance.

1.1.5. Spécificité des rythmes lents

Cette spécificité des rythmes lents est liée justement à la longue périodicité des cycles qui permet une intégration des informations sur de plus grandes fenêtres temporelles. Nous allons ici nous intéresser à l'intérêt que peuvent avoir les rythmes lents dans le traitement de l'information neuronale et le fonctionnement cérébral. Nous allons pour cela nous appuyer sur le rythme lent prédominant dans le cerveau qui est le rythme thêta.

Le rythme thêta est le rythme hippocampique par excellence. Dans l'hippocampe, les cellules de lieu sont des neurones qui s'activent quand l'animal se trouve dans un champ récepteur qui lui est associé. D'un point de vue expérimental, on identifie ces neurones en les enregistrant chez un animal qui parcourt librement un espace. L'activité de ces cellules est maximale lorsque l'animal se trouve à un endroit précis du terrain. Ces activations sont modulées par le rythme thêta (O'Keefe and Recce, 1993). Par rapport au champ de décharge de la cellule de lieu, les potentiels d'action apparaissent sur le pic du cycle thêta lorsque l'animal entre dans le champ. À mesure que le rat traverse le champ d'activité d'une cellule de lieu, les potentiels d'action émis par cette cellule se produisent de plus en plus tôt par

rapport au cycle thêta. Ce phénomène est connu sous le nom de précession de phase. Le déplacement du rat dans un espace donné peut donc être estimé par la phase du thêta à laquelle les potentiels d'action d'un ensemble de cellules de lieu sont émis. Ce phénomène est possible, car le rythme thêta est un rythme lent. En effet si l'oscillation était plus rapide le temps de chaque phase serait raccourci, et ainsi la plage de synchronisation des potentiels d'action serait plus restreinte et donc moins précise temporellement.

Par son rythme relativement lent, le thêta peut aussi moduler les activités oscillatoires d'autres bandes de fréquence. Le gamma (rythme rapide) est un rythme que l'on retrouve dans de nombreuses régions cérébrales. Il a été montré que l'amplitude de ce rythme gamma pouvait être modulée dans différentes aires, même éloignées, par le rythme thêta (Sirota et al., 2008). L'hypothèse est là encore que cette modulation par un rythme commun, plus lent, peut permettre une meilleure synchronisation et communication entre les aires concernées.

Ces exemples permettent de voir comment une onde lente peut jouer un rôle de synchronisateur d'aires cérébrales. Mais ce qui est fondamental, c'est que certaines expériences ont établi un vrai lien causal entre une meilleure cohérence d'activité et de meilleures performances comportementales. Nous pouvons illustrer cela par un exemple précis. Chez le rat, il a été montré que lors d'une tâche de mémoire spatiale, les neurones du cortex préfrontal médian étaient mieux synchronisés sur le rythme thêta, présent dans CA1, lorsque l'animal faisait des essais corrects (Jones and Wilson, 2005). Cela montre bien que lorsque les deux structures ont une activité synchronisée, grâce au rythme thêta, les performances cognitives sont meilleures.

Au cours de ces différents paragraphes et exemples, nous avons pu constater en quoi la rythmicité des activités neuronales est importante, et plus précisément comment les ondes lentes permettent une bonne synchronisation entre les aires cérébrales, et ainsi comment elles contribuent au bon fonctionnement cérébral. Nous avons vu le thêta comme exemple de rythme lent électrophysiologique, mais dans l'organisme il y a d'autres rythmes lents que le cerveau pourrait utiliser. Nous pensons alors au rythme respiratoire, qui par nature est un rythme lent, et qui nous le verrons a déjà montré de forts liens avec l'activité du système nerveux central.

1.2. La respiration comme rythme lent

Nous allons voir dans ce paragraphe comment la respiration peut se comporter comme un rythme lent pour agir comme synchronisateur pour le cerveau. Mais tout d'abord nous allons voir quelle est l'origine du rythme respiratoire et comment il est régulé.

1.2.1. Les centres de commande de la respiration

La respiration est complètement dépendante de l'activité des muscles respiratoires. Ceux-ci sont directement contrôlés par des centres nerveux spécifiques, qui au contraire du cœur, ne sont pas situés au niveau de l'organe directement, mais au niveau du système nerveux central. Les noyaux du générateur central du rythme respiratoire sont tous situés dans le bulbe rachidien (Bianchi et al., 1995) et regroupés principalement dans la colonne ventrale respiratoire (CVR).

1.2.1.1. La genèse du rythme respiratoire : les noyaux respiratoires bulbaires

Les noyaux bulbaires sont répartis en trois grandes zones du tronc cérébral : la colonne ventrale respiratoire (CVR), le groupe respiratoire dorsal qui est dans le noyau du tractus solitaire et le groupe respiratoire pontique, ce dernier étant lié au contrôle de la respiration plutôt qu'à sa genèse (Voir schéma récapitulatif en Figure 4).

Le rythme propre de la respiration est principalement lié à une activité spontanée de noyaux neuronaux situés dans la CVR. Il y a une alternance d'activité entre des noyaux ayant une activité pro-expiratoire et des noyaux activant l'inspiration. Les noyaux neuronaux impliqués dans ces rythmicités sont : le complexe pré-Bötzinger, le groupe respiratoire ventral et deux noyaux localisés au même endroit qui sont le noyau rétrotrapézoïde et le groupe respiratoire parafacial (Feldman and Del Negro, 2006; Onimaru and Homma, 2003; Smith et al., 2009). Cet ensemble de noyaux constitue un générateur central du rythme respiratoire, ils permettent à eux seuls la naissance du rythme respiratoire, et la mise en place de la respiration pulmonaire (Bianchi et al., 1995; Richter et al., 2000). Le complexe pré-Bötzinger est le noyau central dans

la rythmogenèse de la respiration. En effet, il est complètement nécessaire pour la mise en place du rythme respiratoire, s'il n'est plus présent la respiration s'arrête (Smith et al., 1991). In vitro, le pré-Bötzinger continue à avoir une activité spontanée, c'est pourquoi on peut dire que c'est un oscillateur. Ce noyau contient tous les types neuronaux liés à la respiration : les neurones préinspiratoires, les neurones inspiratoires, les neurones post-inspiratoires et les neurones expiratoires (Connelly et al., 1992). De façon étonnante, le complexe pré-Bötzinger, même lorsqu'il est isolé, présente des activités variables. Par exemple, il est possible de détecter des décharges biphasiques de grande amplitude suivies d'une brève pause, cette activité peut être assimilée aux soupirs. Et dans un milieu en anoxie, le complexe a une activité avec une plus grande amplitude, avec une montée rapide et une durée courte de décharge, ceci est assimilable au comportement de suffocation (Lieske et al., 2000). Avec ces différentes caractéristiques, on voit bien le rôle central que joue le complexe de pré-Bötzinger dans la genèse du rythme respiratoire, et même dans sa modulation.

Le groupe respiratoire dorsal, situé dans le noyau du tractus solitaire est en lien avec les zones périphériques et centrales, et est ainsi central pour l'intégration des informations somatiques et végétatives. C'est notamment le lieu de projection des afférences respiratoires sensorielles venant des poumons et des chémorécepteurs périphériques (Sykes et al., 1997). Ainsi il permet une adaptation du comportement respiratoire dans différentes situations physiologiques.

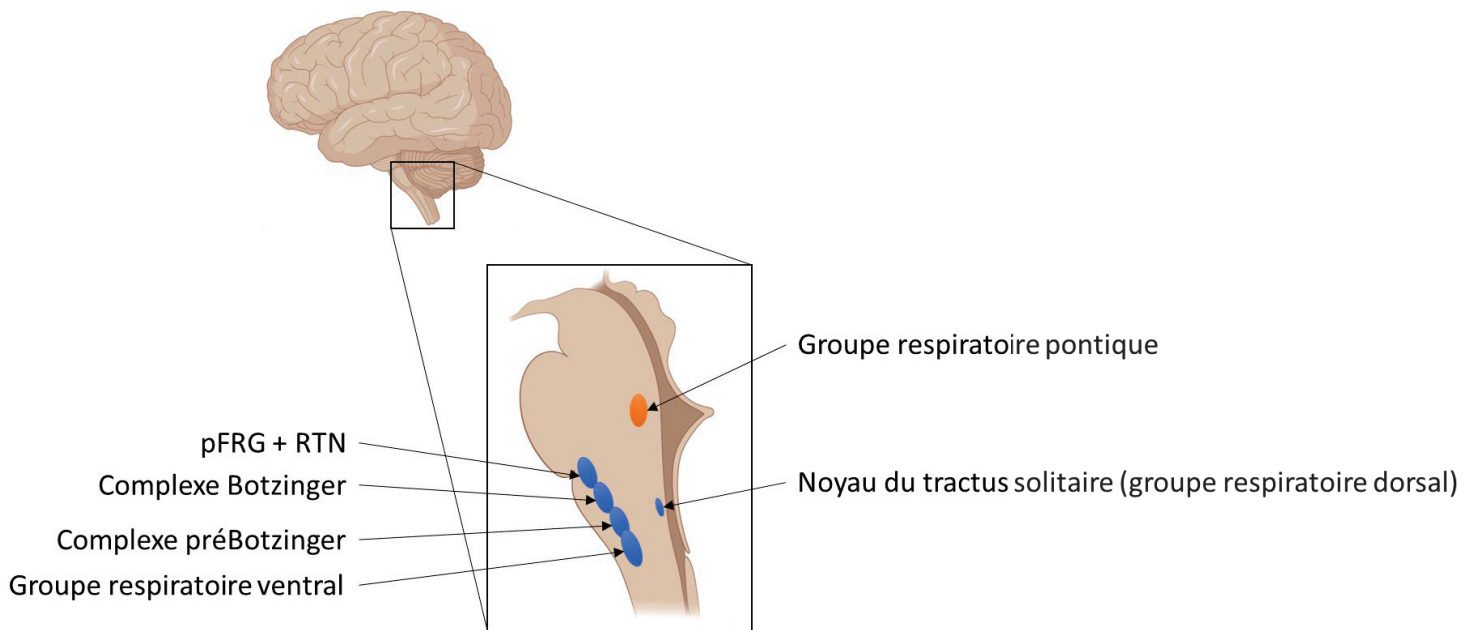


Figure 4 : Représentation des centres respiratoires dans le bulbe rachidien. La colonne ventrale respiratoire est composée du groupe respiratoire parafacial (pFRG) et du noyau retrotrapezoïde (RTN), qui sont colocalisés, des complexes Botzinger et pré-Botzinger, ainsi que du groupe respiratoire ventral qui comprend le groupe respiratoire ventral rostral et le groupe respiratoire ventral caudal. Le groupe respiratoire dorsal est lui situé dans le noyau du tractus solitaire. Le groupe respiratoire du pont est situé dans la partie dorsale du pont.

1.2.1.2. La régulation du rythme respiratoire

- Les centres pontiques

La régulation de la respiration commence au niveau pontique. Sans les noyaux du centre pontique, l'activité respiratoire est toujours présente, mais avec un rythme anormal (Cohen and Wang, 1959; Euler et al., 1976; Lumsden, 1923a, 1923b). Normalement le rythme respiratoire est en 3 temps, avec une phase inspiratoire, une phase post-inspiratoire et la phase d'expiration. La phase post-inspiratoire est très importante, c'est le moment principal des comportements moteurs nécessitant une modification respiratoire, comme les vocalisations, la déglutition, ou encore la toux (Bautista et al., 2010; Gestreau et al., 1996, 2000, 2005; Roda et al., 2002). Une section au niveau du pont va provoquer une respiration en deux temps seulement (inspiration et expiration), avec une phase inspiratoire dite apneustique, de longue durée, avec une forme non plus en rampe, mais carrée. Les noyaux du pont sont donc essentiels pour le contrôle de la phase de transition post-inspiratoire, et les comportements qui lui sont liés.

Les noyaux respiratoires pontiques sont les noyaux Kolliker-Fuse, le complexe parabrachial et les noyaux noradrénergiques A5 et le locus coeruleus. Ces noyaux ont des activités pendant

les phases d'inspiration, d'expiration et pendant la transition (Bertrand and Hugelin, 1971). Ils reçoivent des afférences du noyau du tractus solitaire, de l'area postrema et de la face ventrale du bulbe rachidien qui permettent d'avoir des informations viscérales, cardiovasculaires ou encore neuroendocrines. Ils se projettent à leur tour vers le système nerveux central dans des aires comme le thalamus, l'hypothalamus ou encore l'amygdale. Le locus coeruleus est lui le plus important noyau noradrénergique du cerveau, et innerve l'ensemble du système nerveux central (Kobayashi et al., 1974; Moore and Bloom, 1979; Ungerstedt, 1971). Il est très impliqué dans la régulation de la respiration lors de l'hypercapnie, en effet il a une très grande chemosensibilité, permettant de capter les variations de pH lié au CO₂.

Avec cela on voit bien que les noyaux pontiques sont au carrefour de l'information respiratoire. Ils permettent une régulation de la respiration, et ils sont une voie privilégiée pour que la respiration puisse influencer le système nerveux central et inversement.

• Les chémorécepteurs

La respiration agit sur la balance acido-basique du sang, pour lequel l'équilibre est primordial. C'est pourquoi des chémorécepteurs permettent la détection du CO₂ dans le sang, et la ventilation s'adaptera pour maintenir cet équilibre. Il existe des chémorécepteurs centraux, notamment au niveau de la face ventrale du bulbe rachidien (Nattie and Li, 2012). On trouve également ce type de récepteurs dans le locus coeruleus, le noyau du tractus solitaire ou encore le raphé médian (Ballantyne and Scheid, 2000; Nattie and Li, 2001; Oyamada et al., 1998). Il y a également des chémorécepteurs périphériques. Ils sont situés dans la crosse aortique et à la bifurcation des artères carotidiennes. Tous ces récepteurs permettent une adaptation de la respiration en cas d'hypercapnie (augmentation de CO₂ dans le sang) ou d'hypoxémie (baisse d'O₂ dans le sang).

D'autres récepteurs non métaboliques peuvent affecter le rythme respiratoire.

• Mécanorécepteurs

Dans tous les muscles, dont les muscles respiratoires, il y a des mécanorécepteurs qui renseignent en permanence sur l'état du muscle. Il existe aussi des récepteurs au sein même des bronches, qui permettent d'avoir en permanence l'état d'étirement de celles-ci et ainsi

d'adapter la respiration en fonction. Ceux-ci sont responsables du réflexe de Hering-Breuer, qui est le fait que l'expiration sera allongée en cas d'augmentation du volume pulmonaire, c'est un réflexe de protection de l'appareil pulmonaire (Schelegle, 2003). Les poumons ont aussi des récepteurs à l'irritation, comme les récepteurs J, ou les terminaisons de fibre C qui seront responsables du réflexe de la toux. (Sant'Ambrogio and Widdicombe, 2001). Ces différents mécanorécepteurs permettent une adaptation au mouvement mécanique des poumons. Ils sont aussi bienfaiteurs en captant les dilatations anormales, ou les substances irritant, provoquant des réflexes protecteurs comme la toux.

- **Modification comportementale non volontaire**

La respiration peut être aussi modifiée par le comportement non volontaire comme la posture ou l'activité mentale et par les émotions. Le changement non volontaire et émotionnel de la respiration est dû au système limbique et paralimbique qui projette vers l'hypothalamus et les noyaux respiratoires bulbaires (Brannan et al., 2001; Evans et al., 2002; Liotti et al., 2001; Pattinson et al., 2009; Peiffer et al., 2001).

- **Contrôle volontaire**

La respiration est une fonction autonome très particulière, car c'est la seule que nous sommes capables de contrôler de façon volontaire et consciente. Le contrôle volontaire est d'origine corticale, et met en jeu le cortex moteur et prémoteur. Le cortex moteur primaire est organisé de façon somatotopique, c'est-à-dire que toutes les zones du corps sont représentées de façon organisée. Il a été montré que chaque coupole du diaphragme est représentée au sein du cortex moteur primaire (Similowski et al., 1996; Smith, 1938). Cela montre bien que les muscles respiratoires sont directement en lien avec le cortex. Chez l'humain il y a une voie directe entre le cortex moteur primaire et les motoneurones phréniques qui innervent le diaphragme, sans passer par le bulbe rachidien (Corfield et al., 1998). Les tâches où la respiration volontaire est sollicitée mettent en jeu le cortex moteur primaire, avec une augmentation de son activité pendant ces tâches (Colebatch et al., 1991; Evans et al., 1999; Fink et al., 1996; Nakayama et al., 2004; Ramsay et al., 1993; Smejkal et al., 2000) alors que, pendant une respiration classique, non volontaire, le cortex moteur n'est pas impliqué (Evans et al., 1999). Ce contrôle volontaire rend la respiration très intéressante, car

elle est un signal interne à l'intersection entre le rythme autonome et la commande consciente.

1.2.2. Intérêt de la respiration comme rythme global

Nous avons vu plus haut que les rythmes lents sont intéressants pour les activités cérébrales, car ils permettent une synchronisation d'activité. Nous allons voir pourquoi la respiration peut être une bonne candidate comme rythme global, de par ces propriétés.

- Rythme fiable peu coûteux en énergie

La respiration est une fonction vitale pour l'organisme et sa rythmicité permet un fonctionnement optimal de celle-ci. On a pu voir que pour son bon fonctionnement la respiration est très bien contrôlée et régulée par les noyaux du bulbe rachidien. L'utilisation de ce rythme parfaitement régulé ne demande donc pas de dépense énergétique supplémentaire, ce qui est un avantage pour l'organisme.

- Rythme flexible

Un autre avantage de la respiration c'est qu'elle est très flexible, et surtout s'adapte parfaitement au comportement. De par sa très bonne régulation, la respiration répond très bien au changement environnemental (changement de composition de l'air par exemple) et également aux changements comportementaux, comme un effort physique.

Voici quelques exemples de modifications de la respiration :

Changement avec les émotions

Pendant certaines émotions la respiration peut être modifiée. Par exemple, pendant les réactions de peur ou d'anxiété, des modifications générales au niveau de l'organisme sont observées, avec notamment des modifications des caractéristiques respiratoires (Davis, 1992). De façon générale, toutes les émotions générant un changement global de l'état interne modifient la respiration (Boiten, 1998). Certaines études montrent même que l'anxiété générale d'une personne modifie son rythme respiratoire basal (Masaoka and Homma, 2001). De nombreuses études ont aussi mis en évidence que des odeurs à valence émotionnelle peuvent avoir une forte influence sur la respiration. Ainsi une odeur désagréable

entraîne une augmentation de la fréquence respiratoire et une diminution des volumes inspiratoires, alors que des odeurs agréables induisent, elles des respirations plus lentes et plus profondes (Bensafi et al., 2003, 2005; Masaoka et al., 2005). Ceci est en partie expliqué par le fait que le système olfactif est très fortement connecté aux aires limbiques (aires principalement impliquées dans les émotions).

Pendant un effort

Nous en avons tous fait l'expérience que, lors d'un effort physique, la respiration augmente en fréquence et en amplitude. Ceci permet à la respiration d'alimenter les muscles en oxygène de façon correcte, mais ces modifications pourraient aussi être un signal pour le cerveau d'un changement d'état.

Cette caractéristique est intéressante pour un synchronisateur commun, car cela permet d'être directement lié au comportement et de s'adapter facilement et rapidement à celui-ci.

- **Rythme contrôlable**

Une autre caractéristique du rythme respiratoire est qu'il est contrôlable de façon consciente. Ainsi il serait possible de contrôler ce synchronisateur de façon consciente et donc d'agir sur l'activité cérébrale de façon consciente.

1.2.3. Le rythme respiratoire dans les structures cérébrales

Le rythme respiratoire a donc un grand nombre de caractéristiques qui en font un bon candidat comme rythme central du cerveau. Il nous faut maintenant passer des arguments physiologiques aux arguments neurophysiologiques et montrer sous quelles formes ce rythme se retrouve dans l'activité cérébrale.

- ***Aires olfactives***

L'influence respiratoire sur les activités neuronales a été mise en évidence au départ dans les aires olfactives.

Pour mieux comprendre comment la respiration peut influencer la rythmicité du système olfactif, nous allons voir brièvement l'anatomie du premier relai de l'information olfactive, le bulbe olfactif. Le bulbe olfactif est formé de couches de cellules aux morphologies différentes (Pinching and Powell, 1971; Price and Powell, 1970a, 1970b).

Histologiquement il y a 6 couches cellulaires concentriques avec de la périphérie vers le centre (Figure 5) : le nerf olfactif, la couche glomérulaire, la couche plexiforme externe, la couche des

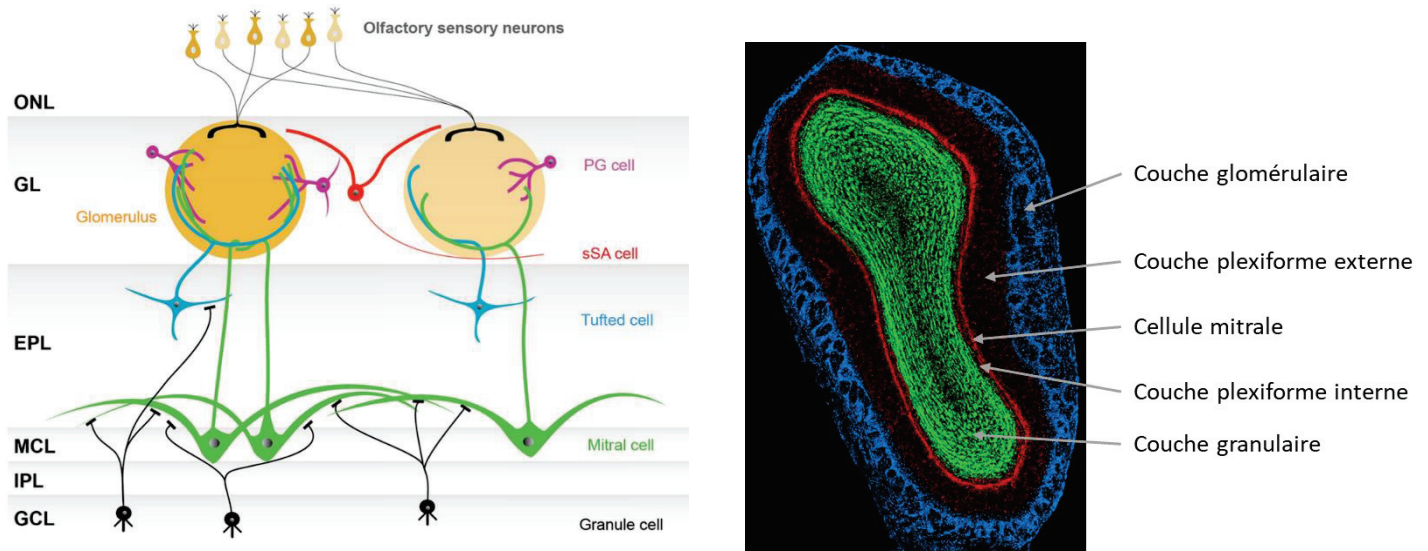


Figure 5 : Représentation schématique de l'organisation cellulaire du bulbe olfactif (Gauche), et photographie d'une coupe de bulbe olfactif, colorée par immunohistochimie (Droite). L'information olfactive arrive par les neurones sensoriels qui font leurs synapses dans la couche glomérulaire (GL), formée de structure sphériques appelées glomérules. Ces glomérules sont entourés de 3 types de neurones juxtaglomérulaires: les cellules périglomérulaires (PG), les cellules à panache externes (non représentées) et les cellules à axone court (sSA). Deux types de neurones vont permettre la projection de l'information olfactive, depuis les glomérules, ce sont les cellules mitrales (mitral cell) et les cellules à panache (Tufted cell). Les corps cellulaires des cellules à panache sont répartis dans la couche plexiforme externe (EPL) alors que ceux des cellules mitrales sont situés dans la couche mitrale (MCL). Ces deux types cellulaires vont former des synapses, au niveau de la couche EPL, avec des cellules granulaires qui ont leurs noyaux au niveau de la couche granulaire (GCL), séparée de la couche mitrale par la couche plexiforme interne (IPL).

cellules mitrales, la couche plexiforme interne et la couche granulaire (Shepherd 2004). Les neurorécepteurs olfactifs, situés au sein de l'épithélium olfactif vont se connecter directement aux cellules mitrales et cellules à panache, neurones de sortie du bulbe, dans les glomérules. Chaque cellule mitrale et à panache est reliée à un glomérule par sa dendrite apicale. L'ensemble des axones des cellules mitrales et à panache constitue le tractus olfactif latéral par lequel elles se projettent sur le cortex olfactif primaire (Linster and Cleland, 2009). Les principales aires du cortex olfactif primaire sont le noyau olfactif antérieur, le cortex piriforme, le tubercule olfactif et le cortex entorhinal.

La première étude qui met en évidence un rythme respiratoire dans les zones olfactives est faite dans les années 40. C'est Adrian qui met en évidence un rythme respiratoire sur des enregistrements de PCL dans le bulbe olfactif et le cortex piriforme (Adrian, 1942, 1950). En coupant le flux d'air nasal, il observe la disparition de la rythmicité. C'est le premier à mettre en évidence une voie nasale pour expliquer la modulation respiratoire. Grâce à une technique de trachéotomie, il va moduler la puissance du flux d'air, ce qui va modifier la puissance du rythme dans les PCL.

Chez le rongeur, l'entraînement de l'activité du bulbe olfactif et du cortex piriforme a été largement confirmé par la suite (Buonviso et al., 2006; Fontanini et al., 2003). En particulier, il a été montré qu'en plus de moduler les rythmes lents, la respiration peut agir sur les rythmes rapides. Ainsi, chez l'animal anesthésié, le rythme bêta et le rythme gamma sont synchronisés sur la respiration, avec des bouffées du rythme bêta pendant l'expiration et des bouffées gamma pendant l'inspiration (Cenier et al., 2008; Courtiol et al., 2011a). Ceci est illustré par la Figure 6. Cette alternance de rythmes bêta et gamma au cours d'un cycle respiratoire se retrouve aussi au niveau de l'activité de décharge des cellules mitrales : au cours d'un cycle respiratoire alternent des activités de cellules déchargeant majoritairement à la fréquence

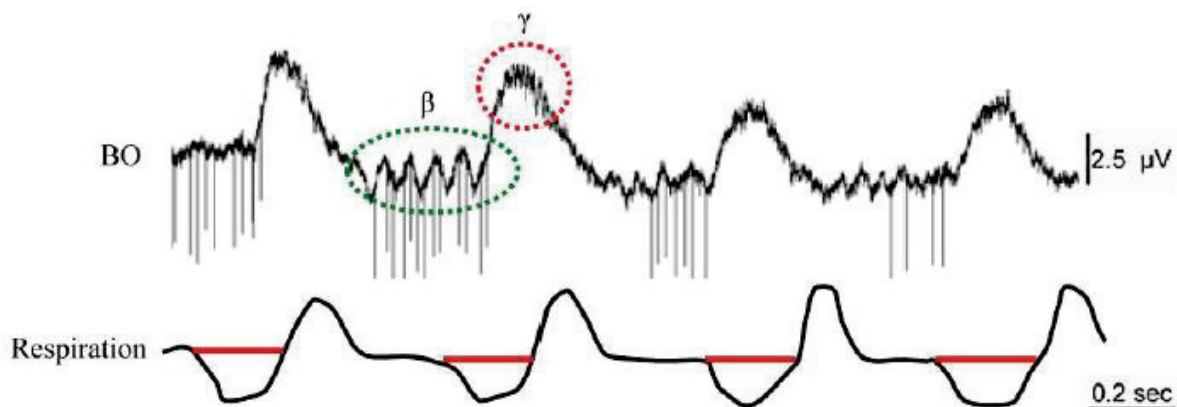


Figure 6 : Modulation respiratoire dans le bulbe olfactif. Exemple d'un enregistrement de LFP dans le bulbe olfactif et d'une activité unitaire de cellule mitrale (en haut) et du signal respiratoire (en bas) lors d'une stimulation odorante. Le signal respiratoire est composé d'une alternance entre les phases inspiratoires (déflexions négatives, traits rouges) et expiratoires (déflexions positives). Sur le signal de LFP, on observe un rythme lent calé sur la dynamique respiratoire. Les oscillations gamma (γ , rond rouge) apparaissent à la transition entre l'inspiration et l'expiration et les oscillations Beta (β , rond vert) pendant l'expiration et jusqu'au début de l'inspiration suivante. L'activité unitaire est représentée par les traits gris verticaux (potentiels d'action). On remarque que les cellules émettent des potentiels d'action à un moment précis du cycle respiratoire, ici en expiration. Tracés personnels de N. Buonviso

gamma avec des activités de cellules déchargeant majoritairement à la fréquence bêta (Cenier et al., 2009).

Au-delà des PCL et des potentiels d'action des cellules, ce sont même les potentiels de membrane des cellules mitrales qui sont directement influencés par le rythme respiratoire. En effet, avec des enregistrements intracellulaires de cellule mitrale, il a été mis en évidence que certaines cellules ont un potentiel de membrane avec une oscillation lente synchronisé avec la respiration. De plus certaines cellules n'ayant pas cette oscillation lente à l'état basal, peuvent l'avoir en présence d'une odeur (Briffaud et al., 2012). Ceci montre que la respiration peut directement influencer l'activité de cellules dans le système olfactif.

• *Aires non olfactives*

C'est particulièrement intéressant de voir que la respiration peut agir au-delà des zones olfactives, car cela montre son potentiel en tant que synchronisateur commun pour le système cérébral.

Jusqu'à récemment le lien entre le rythme respiratoire et les oscillations cérébrales était très rarement regardé dans les aires non olfactives. Mais maintenant cela a évolué et de plus en plus de recherche s'intéressent à ce lien. Un récapitulatif de ces études récentes est donné dans la Table 1. Ce qui est observé en premier lieu, c'est si la respiration peut imposer son rythme à la structure étudiée. Cela a été montré tout d'abord dans le cortex somesthésique à tonneaux chez la souris (Ito et al., 2014), où les auteurs ont pu observer une modulation respiratoire lente des PCL. D'autres études du même type ont ensuite mis en évidence que la modulation lente de la respiration peut s'observer dans d'autres structures cérébrales notamment dans l'hippocampe, le cortex préfrontal (Biskamp et al., 2017; Lockmann et al., 2016; Nguyen Chi et al., 2016; Yanovsky et al., 2014) et même dans un réseau encore plus large (cortex cingulaire, cortex prélimbique, cortex insulaire, thalamus...)(Tort et al., 2018a).

En plus du rythme PCL, certaines études montrent une modulation au niveau cellulaire, avec un déclenchement des potentiels d'actions lié au rythme respiratoire. Ceci a été observé au niveau du cortex somesthésique à tonneaux, dans l'hippocampe (avec une meilleure

cohérence dans la partie du gyrus denté) et le cortex préfrontal (Biskamp et al., 2017; Ito et al., 2014; Nguyen Chi et al., 2016; Yanovsky et al., 2014).

Au-delà de l'oscillation lente entraînée par la respiration, le rythme gamma est modulé en amplitude par le rythme respiratoire. Ces observations sont faites dans le cortex somesthésique à tonneaux, le cortex prélimbique, le cortex pariétal ou encore le cortex préfrontal (Biskamp et al., 2017; Ito et al., 2014; Zhong et al., 2017). Une modulation du rythme beta est aussi mise en évidence au sein de l'hippocampe (Lockmann et al., 2018). Toutes ces études ont été faites chez le rat ou la souris.

Aujourd'hui il est possible de faire des études similaires chez l'homme. En effet, l'EEG intracrânien (iEEG) permet d'enregistrer les PCL chez l'homme. Ceci donne la possibilité d'avoir des enregistrements dans des zones précises, avec des signaux semblables à ceux enregistrés chez l'animal. Cette technique est utilisée chez les patients épileptiques, qui pour leur traitement chirurgical ont besoin de l'implantation de ces électrodes. Grâce à cette technique, il a été observé une modulation respiratoire dans plusieurs aires cérébrales, notamment dans l'hippocampe, l'amygdale l'insula ou le lobe pariétal (Herrero et al., 2018). Il est intéressant de voir que ces études montrent également une modulation des rythmes gamma, comme vue précédemment chez l'animal. L'avantage de travailler chez l'humain est que des instructions peuvent être données pour avoir des actions volontaires. Ainsi les auteurs ont demandé aux participants d'accélérer volontairement leur respiration. Ils observent alors une augmentation de la cohérence entre le signal respiratoire et le rythme PCL lent (Herrero et al., 2018).

La respiration peut donc influencer un large réseau. D'abord observé dans les zones olfactives, ou les zones directement liées à ces dernières, au cours des dernières années on a pu montrer que la respiration a une action bien plus étendue dans le réseau cérébral. Nous pouvons nous demander maintenant par quelles voies la respiration peut agir sur les aires cérébrales, quelles sont les origines de cette modulation.

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des études portant sur la modulation respiratoire des rythmes PCL, chez l'animal, au cours des dernières années. NE = Non Etudié

	Aires enregistrées	Espèce	Etat de l'animal	Modulation lente	Modulation au niveau cellulaire	Modulation des rythmes rapides	Arrêt de la modulation en coupant l'entrée olfactive (méthode)
Ito et al., 2014	Cortex somesthésique à tonneaux	Souris	Éveillé	Oui		oui	Oui (bulbectomie)
Yanovsky et al., 2014	Hippocampe	Souris	Anesthésié	Oui	Oui	Oui	Oui (trachéotomie)
Nguyen et al., 2016	Hippocampe	Souris	Éveillé	oui	oui	NE	NE, mais montre le lien bulbe olfactif-hippocampe grâce à la causalité de Granger
Lockmann et al., 2016	Hippocampe et cortex préfrontal	Rats	Anesthésié	Oui	NE	NE	Oui, (trachéotomie)
Jessberger et al., 2016	Bulbe olfactif	Souris	Éveil et sommeil	Oui	NE	NE	NE
Biskamp et al., 2017	Cortex préfrontal	Souris	Éveil	Oui	Oui	Oui	Oui (bulbectomie)
Zhong et al., 2017	Bulbe olfactif, cortex pariétal, cortex prélimbique, hippocampe	Souris	Éveil	Oui	Oui	Oui	NE
Tort et al., 2018	15 régions : néocortex, cortex préfrontal, cortex visuel, régions subcortical (thalamus, amygdale), hippocampe	Souris	Éveil et REM	Oui	NE	NE	NE

• *Origine de la modulation respiratoire*

Pour expliquer comment la respiration peut influencer les aires cérébrales, plusieurs voies sont possibles, nous allons les détailler ci-dessous.

La modulation peut passer via les noyaux respiratoires eux-mêmes, par l'action de la respiration sur la périphérie au niveau des zones olfactives, par tous les récepteurs périphériques ayant un lien avec la respiration (mécanorécepteurs), par les chémorécepteurs captant les fluctuations de pH lié à la respiration...

○ Influences par la voie olfactive (Voie bottom-up)

En plus de leur chémosensibilité (sensibilité aux odeurs), les neurones sensoriels olfactifs sont également mécanosensibles (sensibles à la pression de l'air). En effet, en enregistrant ces neurones sensoriels sur des tranches d'épithélium olfactif, on peut voir une activité liée à un mouvement d'air sur le neurone (Grosmaître et al., 2007). Cette étude met en évidence que la moitié des neurones olfactifs enregistrés sont sensibles à la pression. Ceci signifie que les neurones olfactifs peuvent être sensibles à un flux d'air respiratoire même en l'absence de molécule odorante. Ces constatations permettent de voir que la voie olfactive est une voie d'entrée possible du signal respiratoire.

Les neurones olfactifs de l'épithélium vont ensuite se projeter dans le bulbe olfactif, au niveau des glomérules, qui lui-même est connecté aux autres aires olfactives, notamment le cortex piriforme et le tubercule olfactif. Une modulation respiratoire est notamment enregistrée dans ces aires de projection. Au niveau du cortex piriforme, une modulation de la décharge des cellules, sur le rythme respiratoire, est observée (Fontanini et al., 2003; Litaudon et al., 2008; Neville and Haberly, 2003), avec une distinction à faire entre le cortex piriforme antérieur et postérieur, en effet les cellules du cortex piriforme antérieur déchargent préférentiellement à la transition entre l'inspiration et l'expiration, alors que les cellules du cortex piriforme postérieur sont calées de manière plus variable (Courtiol et al., 2019; Litaudon et al., 2003). Dans le tubercule olfactif, il est aussi possible d'enregistrer une modulation respiratoire (Wesson and Wilson, 2010), avec une décharge de neurones principalement après l'inspiration.

Que devient la modulation respiratoire si l'influence de la voie olfactive est coupée. C'est ce qu'ont regardé les différentes études en coupant cette arrivée olfactive soit par trachéotomie (Courtiol et al., 2011a; Esclassan et al., 2012; Fontanini et al., 2003; Herrero et al., 2018; Yanovsky et al., 2014; Zelano et al., 2016) soit par ablation du bulbe olfactif (Biskamp et al., 2017; Ito et al., 2014). Chaque fois que cette voie olfactive est interrompue, la modulation respiratoire disparaît dans la structure cérébrale enregistrée, comme nous pouvons le voir dans l'exemple Figure 7. Ceci montre bien que la voie venant par le nez est une voie par laquelle la respiration peut influencer les rythmes cérébraux.

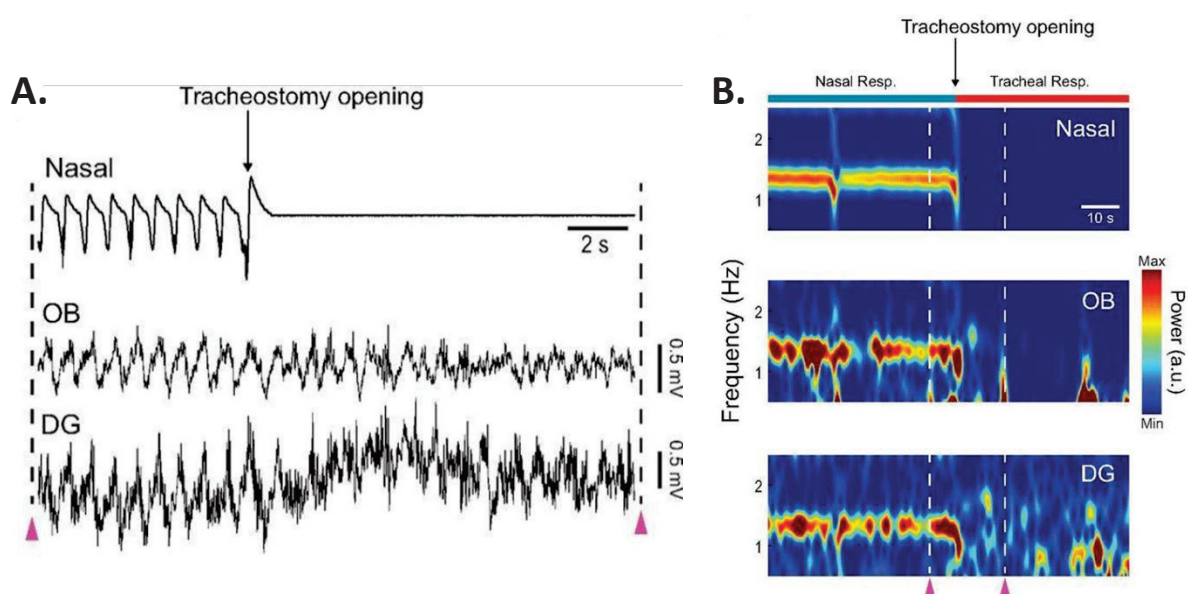


Figure 7 : Exemple d'un enregistrement brut dans le bulbe olfactif (OB) et le gyrus denté (DG) (A), visualisé sous forme de carte temps-fréquences (B), avec ou sans trachéotomie. Nous voyons bien sur ces exemples que lors de la respiration nasale naturelle, il y a la présence d'une onde à la même fréquence que la respiration. En revanche dès que l'air est coupé au niveau nasal, grâce à la trachéotomie, cette bande de fréquence disparaît. D'après Lockmann et al., 2016.

Toutefois plusieurs études montrent que même en l'absence d'air dans le nez, une modulation respiratoire reste visible (Perl et al., 2019; Ravel and Pager, 1990). Ces conclusions suggèrent que la voie nasale n'est pas exclusive, même si elle paraît prédominante.

○ Influences par les centres respiratoires centraux (voie top-down)

Si la voie olfactive semble être la principale source d'influence respiratoire dans le cerveau, la voie centrale n'est pas à exclure et au contraire son intervention est fortement probable. Des expériences menées chez des animaux trachéotomisés montrent qu'une activité de type

respiratoire est toujours présente même en l'absence de flux d'air dans la cavité nasale (Ravel and Pager, 1990). Les auteurs visent spécifiquement les cellules mitrales, et ils observent que certaines cellules continuent à être rythmées sur la fréquence respiratoire, lorsque le flux d'air nasal est interrompu, mais de façon moindre par rapport à la condition de respiration normale. Cette constatation montre bien que le rythme respiratoire a une autre voie d'entrée que la voie nasale.

La connectivité des noyaux respiratoires avec les différents cortex laisse aussi penser que le signal respiratoire peut passer par une voie centrale. En effet, une petite population de cellules du complexe pré-Bötzinger se projette sur le locus coeruleus (Yackle et al., 2017) qui lui-même est en lien direct avec de nombreuses zones du cerveau (Kobayashi et al., 1974; Moore and Bloom, 1979; Ungerstedt, 1971). Cela peut donc laisser penser que le rythme respiratoire peut influencer des aires cérébrales par ce lien physique, direct ou indirect, existant entre le métronome de la respiration (le complexe pré-Bötzinger) et un grand ensemble d'aires cérébrales.

○ Autres voies possibles

Nous savons que beaucoup de récepteurs peuvent capter l'activité respiratoire, que ce soit des mécanorécepteurs dans les bronches, les chémorécepteurs sensibles au pH, les récepteurs à l'étirement dans les artères, etc. S'ils peuvent être transduits, tous ces signaux pourraient alors transmettre au système nerveux central des informations respiratoires. Mais nous ne détaillerons pas ici ces mécanismes physiologiques.

Ces différentes observations permettent donc de penser qu'une autre voie que la voie nasale est possible pour transmettre une information « de type respiratoire » au cerveau. Il est d'ailleurs probable que ces différentes portes d'entrée se complètent et peuvent toutes être présentes.

● *Influence de la respiration sur les comportements*

Il est intéressant de voir comment la respiration peut avoir un impact sur le comportement. Cela a été rapporté par des études chez l'animal, mais également chez l'Homme.

○ Chez le Rongeur :

Chez l'animal il a été étudié comment la respiration joue un rôle dans la perception olfactive. Ceci est principalement étudié dans des tâches de discrimination olfactive. Avec de l'entraînement, lorsqu'un rat doit identifier une odeur pour savoir s'il aura une récompense ou non, il lui suffit d'un seul cycle respiratoire pour capter l'ensemble de l'information olfactive et prendre une décision précise (Uchida and Mainen, 2003). Cependant, si la tâche est rendue plus complexe, avec des mélanges d'odeurs, alors le temps d'échantillonnage de l'odeur sera allongé (Abraham et al., 2004). Avec ces deux conclusions, on voit comment l'échantillonnage d'une odeur, grâce à la respiration, est modulé et est modifié pour atteindre le comportement optimal pour l'animal. Kepecs et al. (2006) va plus loin en disant que le cycle respiratoire est une image instantanée de l'environnement olfactif de l'animal. Il décrit le fait qu'un seul cycle respiratoire permet d'encoder toutes les caractéristiques des odeurs présentes dans l'environnement, et ainsi permet à l'animal d'adapter très facilement et rapidement son comportement, comme suivre une piste olfactive. Mais les études chez l'animal restent assez limitées sur ce sujet et sont restreintes aux comportements olfactifs. Ils restent moins intéressants que les études chez l'homme où il est possible de lui faire modifier consciemment sa respiration et où il peut communiquer.

○ Chez l'Humain

Le fait de pouvoir faire modifier volontairement la respiration est un gros avantage des études comportementales chez l'Homme. On va pouvoir ainsi étudier les effets d'une modification de la dynamique respiratoire sur divers comportements et tâches cognitives.

Le traitement cognitif est directement impacté par la respiration (pour revue : Heck et al., 2017). Plusieurs comportements ont été étudiés. Par exemple, la reconnaissance d'une expression de peur est plus rapide si le stimulus est présenté pendant la phase inspiratoire que pendant la phase expiratoire (Zelano et al., 2016). Le traitement de la douleur est également impacté par la respiration. Une stimulation douloureuse sur le dos de la main est perçue de façon plus douloureuse si elle est produite pendant l'inspiration que si elle l'est pendant l'expiration (Iwabe et al., 2014). La respiration peut aussi avoir une influence dans les comportements moteurs. Pendant une respiration forcée, la force de préhension est plus forte pendant l'expiration que pendant l'inspiration (Li and Laskin, 2006). Ces auteurs

montrent aussi que la respiration forcée modifie le temps de réaction dans une tâche motrice, avec un temps de réaction qui diminue pendant l'expiration et qui ne change pas pendant l'inspiration (Li et al., 2012).

Il est intéressant de voir que même lorsqu'aucune consigne de respiration n'est donnée les sujets inspirent spontanément au début de la tâche cognitive, et que ces inspirations vont modifier la connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux. L'inspiration nasale va également induire une augmentation de la performance lors d'une tâche visuospatiale (Perl et al., 2019). Le cerveau aurait donc un mode de traitement différent selon la phase respiratoire dans lequel il se trouve.

Position du problème

Dans notre équipe, la respiration a toujours été une préoccupation centrale de par sa place prédominante dans l'olfaction. **L'hypothèse au départ de cette thèse était que le rythme respiratoire, que l'équipe avait jusque-là très bien décrit comme influençant le système olfactif, pouvait servir d'horloge non seulement pour les aires olfactives mais aussi pour le reste du cerveau.** En même temps que nous, plusieurs groupes se sont intéressés à cette question. Lorsque j'ai commencé mon étude, en M2, une influence respiratoire venait d'être décrite seulement dans l'hippocampe chez l'animal anesthésié et le cortex à tonneau chez la souris éveillée. Le but de notre étude était alors de voir si la respiration pouvait influencer des aires cérébrales sans lien avec les aires olfactives. Pour que la respiration puisse être considérée comme une horloge centrale, on devait d'abord montrer que l'on pouvait retrouver sa signature dans un large réseau cérébral. C'est ce que nous avons cherché dans notre première étude. Pour répondre à cette question, le modèle qui nous a paru pertinent est celui de l'étude de l'influence de la respiration sur les rythmes cérébraux au cours des cycles veille / sommeil pour différentes raisons : 1) Il a été montré, chez l'homme, qu'il y a des variations naturelles du rythme respiratoire selon l'état de vigilance et les différents stades de sommeil (Douglas et al., 1982) ; 2) Les activités cérébrales sont aussi connues pour varier largement au cours des différents stades de vigilance. Étudier les variations conjointes de la respiration et des rythmes cérébraux au cours des différents états de vigilance était donc un bon moyen pour apporter des réponses à notre question. Les aires que nous avons choisies pour l'enregistrement sont :

- des aires olfactives : Bulbe olfactif et cortex piriforme antérieur. Ce sont des paléocortex ayant un lien privilégié avec la respiration, comme nous avons pu le voir précédemment.

- des aires limbiques : deux zones de l'hippocampe : CA1 et le gyrus denté. L'hippocampe est un carrefour de nombreuses structures, paléo-, néo-, et sous corticales. De plus, le DG est une entrée directe du système olfactif via le cortex entorhinal.

- un cortex associatif: le cortex préfrontal (PFC). Région ayant de nombreuses connexions avec l'ensemble du cerveau, que ce soit les aires olfactives (cortex piriforme), l'hippocampe, le système limbique ou encore le thalamus.

- des aires sensorielles : cortex somesthésique primaire (S1) et le cortex visuel (V1). S1 est un néocortex impliqué dans les comportements orofaciaux, avec notamment le contrôle des vibrisses chez le rat. V1 a lui été choisi, car il ne présente aucun lien avec la respiration.

Alors que nous réalisons nos premiers enregistrements, une série de publications est sortie sur ce même sujet (Biskamp et al., 2017; Herrero et al., 2018; Lockmann et al., 2016; Nguyen Chi et al., 2016; Tort et al., 2018a). Nous avons néanmoins terminé notre étude, mais avons dû réorienter la suite de nos expériences. Afin de nous démarquer de ces nouvelles publications, nous nous sommes focalisés sur un aspect de la question qui n'a pas du tout été abordé par celles-ci : comprendre dans quelle mesure la modulation respiratoire du cerveau était dépendante des paramètres respiratoires déterminant fréquence et débit des flux d'air circulant dans le nez. En effet, bien que la plupart de ces études ont fait l'hypothèse que l'entraînement respiratoire du cerveau passait par le nez, aucune d'entre elle n'a étudié l'effet des variations des flux d'air liés à la respiration (fréquence, débit) sur l'entraînement du cerveau. D'autre part, ayant observé dans notre première étude que l'entraînement respiratoire du cerveau dépendait de l'état de vigilance, nous souhaitions comprendre dans quelle mesure il était plutôt dépendant des caractéristiques respiratoires ou des caractéristiques neuronales liés à l'état de vigilance. Pour cela il nous était nécessaire de modifier les paramètres respiratoires sans modifier les états de vigilance. Nous avons choisi une méthode simple à mettre en place et non invasive pour l'animal : nous avons effectué les mêmes enregistrements que lors de la première étude, mais en changeant l'air respiré par l'animal par de l'air enrichi en 5% de CO₂. Ainsi l'animal modifie sa respiration en fréquence et en amplitude pour s'adapter, mais continue par passer par les différents états de vigilance.

Afin d'aller plus loin encore dans la caractérisation de l'effet des flux d'air dans la cavité nasale sur l'entraînement respiratoire du cerveau, nous avons entrepris une troisième étude, cette fois chez l'animal anesthésié. Notre but était d'évaluer la part respective de la voie olfactive et de la voie respiratoire centrale dans l'entraînement du cerveau par la respiration. Pour cela, il nous fallait découpler la circulation des flux d'air dans la cavité nasale de la respiration propre de l'animal. Pour réaliser cela, nous avons utilisé la technique de double trachéotomie, chez l'animal anesthésié, permettant de contrôler les flux d'air circulant dans la cavité nasale. Malheureusement, cette étude n'a pas pu être achevée dans le délai des trois ans de doctorat et elle devra être complétée par de nouveaux enregistrements. Je ne présenterai donc ici que

des exemples illustrant quelques points qui nous paraissent importants pour la discussion, sans analyses statistiques.

2. MATERIELS ET METHODES

• Animaux

13 rats mâles Long Evans âgés de 8 semaines au début de l'expérience ont été utilisés (Charles Rivers). Les rats sont hébergés de façon individuelle, après la chirurgie, à une température ($22\pm 1^\circ\text{C}$) et hygrométrie ($55\pm 10\%$) contrôlée, avec un cycle jour nuit de 12h. Les expérimentations ont été menées pendant la période diurne. La nourriture et la boisson sont données de façon ad-libitum tout au long de l'expérimentation. Les rats sont manipulés tous les jours pour contrôler leur bien-être, particulièrement après la chirurgie pour pouvoir suivre la bonne cicatrisation. Toute l'expérimentation est en accord avec la Directive 2010/63/EU du parlement Européen et le conseil de l'Union européenne de la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques (Comité national d'éthique, agrément APAFIS #17088).

• Chirurgie

L'anesthésie est induite grâce à un mélange d'hydrate de chloral et de pentobarbital sodique (Equithésine) injecté par voie intrapéritonéale à une dose de 3ml/kg. L'anesthésie est ensuite maintenue grâce à des doses régulières et adaptée au cours de la chirurgie. En fin de chirurgie, les rats reçoivent un anti-inflammatoire et un traitement analgésique grâce à une injection sous-cutanée (carprofen 2 mg/kg ou meloxicam 0.2 mg/kg). Le traitement est prolongé en cas de besoin. Les premières sessions d'enregistrement sont réalisées 10 jours après la chirurgie, si la cicatrisation est bonne. Les animaux sont implantés avec des électrodes d'enregistrement monopolaires. Elles sont constituées d'un fil d'acier (diamètre de $100\mu\text{m}$, une impédance de 200-800 k Ω , California Fine Wire), soudé à un fil de cuivre (de diamètre $250\mu\text{m}$). Les électrodes sont positionnées grâce à un appareil stéréotaxique, dans l'hémisphère gauche du cerveau. Sept aires cérébrales sont implantées avec le bulbe olfactif (OB), le cortex piriforme antérieur (AP), le cortex préfrontal (PFC), CA1 de l'hippocampe (CA1), le gyrus denté de l'hippocampe (DG), le cortex somesthésique primaire (S1) et le cortex visuel primaire (V1). Voir le détail des coordonnées dans le Tableau 2, et les positionnement Figure 8.

Structure	Axe Antéro-postérieur (par rapport au Bregma)	Axe Médio-Latéral (par rapport au Bregma)	Profondeur
Bulbe olfactif	5,5 mm postérieur à la suture nasal	+1,5 mm	~2mm
Cortex piriforme antérieur	+2,76 mm	+3,5 mm	~6 mm
Cortex préfrontal	+3 mm	+0,8 mm	~3,5 mm
CA1 de l'hippocampe	-2,92 mm	+2 mm	~2,2 mm
DG de l'hippocampe	-4,8 mm	+2,8 mm	~3,2 mm
Cortex somesthésique primaire	-2,4 mm	+5 mm	~2 mm
Cortex visuel primaire	-5,28 mm	+ 4,2 mm	~1,2 mm

Tableau 2 : Coordonnées stéréotaxiques des structures implantées.

Pour la mise en place de chaque électrode, l'activité électrophysiologique est enregistrée permettant une approche plus précise des couches cellulaires. Pour le cortex piriforme antérieur, le positionnement de l'électrode a été déterminé précisément grâce à la forme du potentiel évoqué induit par la stimulation d'une électrode bipolaire placée dans la couche des cellules mitrales du bulbe olfactif. L'électrode est positionnée là où le potentiel évoqué a la plus grande amplitude, avant qu'il ne s'inverse, l'inversion indiquant le passage de la couche II (Rall and Shepherd, 1968). L'électrode de stimulation du bulbe olfactif est ensuite remplacée par une électrode d'enregistrement monopolaire. La profondeur des électrodes situées dans le bulbe olfactif et dans l'hippocampe (CA1 et gyrus denté) a été ajustée grâce à l'enregistrement de leur activité, en essayant de se placer dans la couche des cellules mitrales pour le bulbe olfactif, et juste au-dessous de la couche pyramidale dans l'hippocampe. Pour les autres électrodes, les données stéréotaxiques ont été utilisées. Chaque électrode est fixée au crâne de l'animal grâce à du ciment dentaire. Deux vis de renfort sont positionnées du côté droit du crâne de l'animal. Une vis dorée de référence, sur laquelle un fil est soudé, est positionnée dans l'os au-dessus du cervelet de l'animal : elle servira d'électrode de référence.

Toutes les électrodes sont reliées individuellement sur une carte d'interface électronique de 32 voies (EIB, NeuralLynx, Inc, USA, ViewPoint France) combinée à un connecteur Omnetics sur la tête de l'animal (Voir Figure 8).

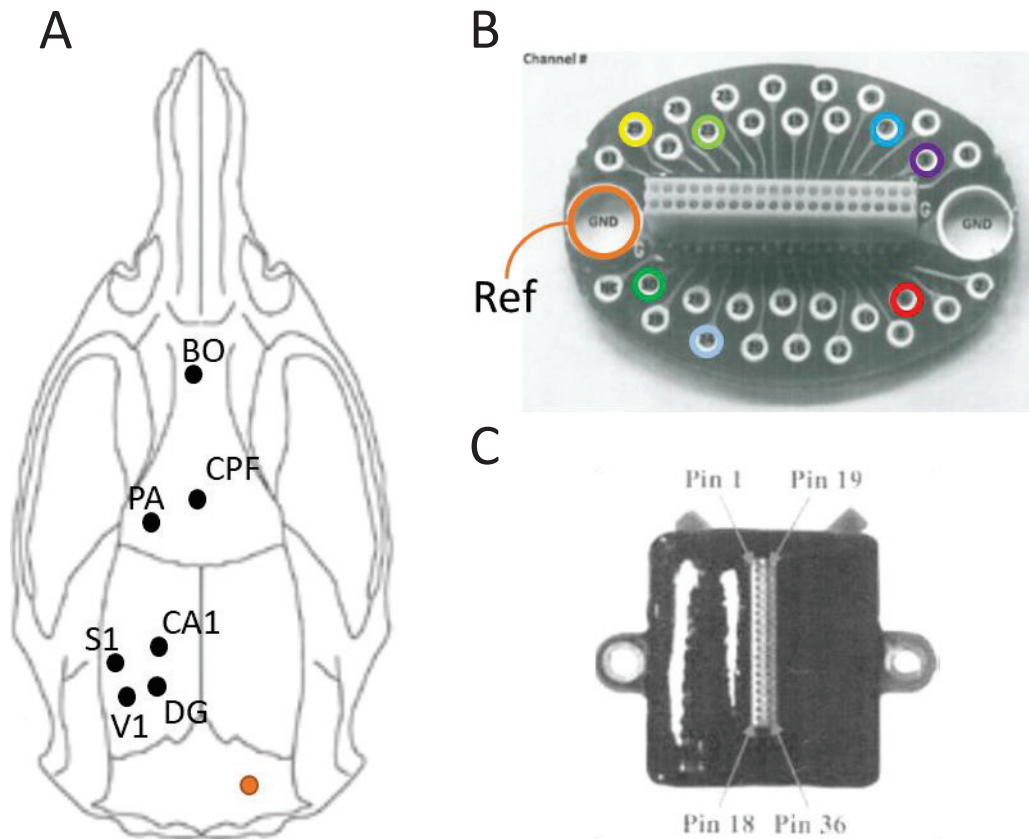


Figure 8 : A. Position stéréotaxique des différentes aires cérébrales enregistrées et représentées sur le crâne d'un rat. Les points noirs représentent la position des électrodes, le point orange, l'emplacement de la vis de référence. B. Carte EIB reliée aux électrodes. Les ronds de couleur représentant les points de connexions des électrodes formant un couples voies-structure : 3-CPF, 6-BO, 7-PA, 24-CA1, 3-DG, 23-S1, 29-V1. C. Système d'enregistrement TBSI.

• Dispositif expérimental

○ Respiration

Pour l'enregistrement de la respiration, nous utilisons un appareil de pléthysmographie (EMKA Technologies, France). C'est une cage hermétique, constituée de deux chambres hermétiques séparées. La petite chambre supérieure, vide, sert de chambre de référence. La seconde, plus grande, est la partie où se situe l'animal. Un capteur différentiel de pression va alors mesurer les différences de pression entre la chambre de référence et la chambre où

l'animal est présent, donnant le signal de la respiration de l'animal (Voir Figure 9). Un flux d'air constant de 1500ml/min circule au sein de la cage pour permettre un renouvellement de l'air et la diffusion d'odeur. Le signal est échantillonné à 1 kHz, amplifié et enregistré grâce au logiciel Neurolabscope. Pour avoir des paramètres respiratoires fiables le pléthysmographe est calibré à chaque début de séance d'enregistrement. Un volume de 1 mL d'air est poussé dans la chambre de l'animal. Cette mesure est faite trois fois et la moyenne de ces trois essais sert de mesure de calibrage au pléthysmographe. Le changement de pression capté est alors pris comme référence pour 1 mL d'air poussé. Les mesures de volumes de la respiration utiliseront ce facteur de calibration. Le pléthysmographe est placé dans un caisson permettant de l'isoler des sons extérieurs, et ayant aussi pour fonction de faire cage de faraday pour limiter au maximum les interférences. Deux caméras (B/W CMOS PINHOLE camera) sont placées dans l'enceinte afin de pouvoir observer l'animal pendant l'expérimentation et les images sont enregistrées pour les analyses ultérieures.

○ Signaux électrophysiologiques

Le signal électrophysiologique est enregistré grâce à un système sans fil. Deux modules ont été utilisés, au cours de la thèse, pour enregistrer les signaux : le W32 headstage de TBSI (ViewPoint France) et le W2100-HS32 de MultiChannel Systems. Les signaux ont été échantillonnés à 15kHz, avec le système d'enregistrement TBSI, et à 2kHz, avec le système MCS. Lors des analyses, tous les signaux seront cependant sous-échantillonnés à 250Hz. Ils sont ensuite amplifiés (gain x800) et enregistrés via une carte d'acquisition (USB-2533, Measurement Computing, Norton, MA). Les signaux sont acquis grâce à un logiciel développé au sein du laboratoire (Neurolabscope). Les différentes données enregistrées (respiration et électrophysiologie) sont toujours synchronisées grâce à un signal TTL de synchronisation générée dès le début des enregistrements.

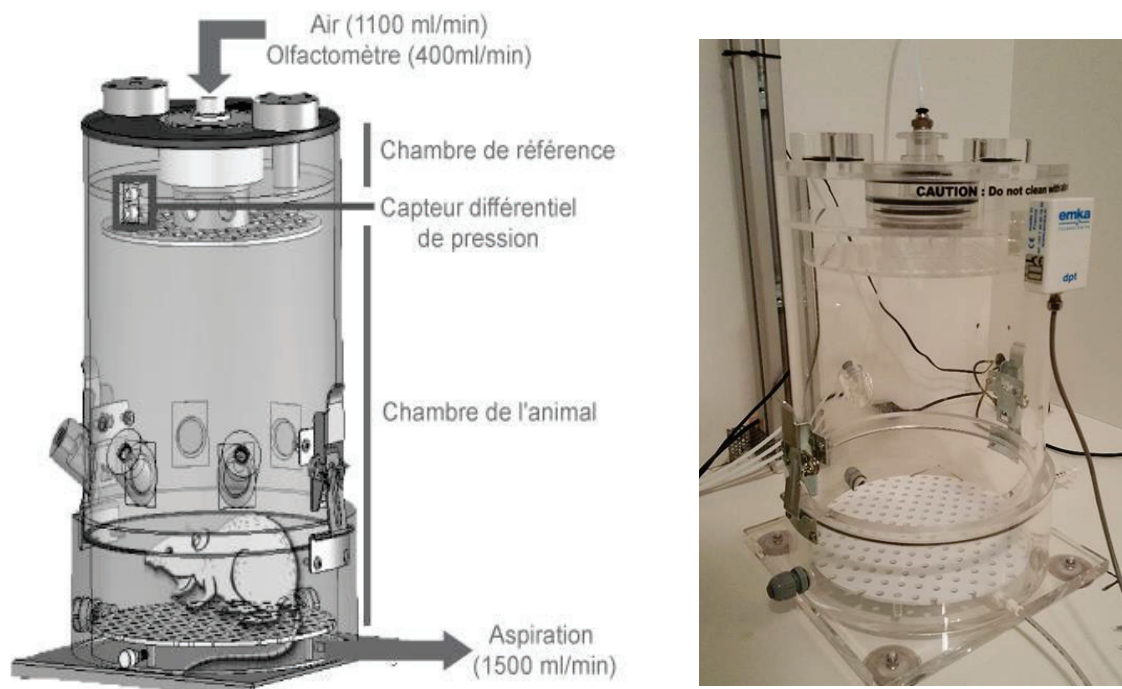


Figure 9 : Schéma de la cage de pléthysmographie permettant d'enregistrer la respiration chez l'animal vigile. Elle est composée de deux parties : une chambre de référence ayant une pression constante, et une chambre où évolue librement l'animal. Un capteur différentiel de pression permet alors de mesurer les différences de pression entre ces deux chambres. A droite : photo du dispositif.

● Séances d'enregistrement

Pendant toutes les expérimentations, les animaux n'avaient pas de tâche spécifique à faire dans le pléthysmographe. Le but pour nous a été qu'ils dorment. Pour cela des séances

d'habituation au pléthysmographe ont d'abord été réalisées. Trois séances au minimum d'une durée de 10 min ont été faites. Une fois l'animal habitué (plus de signe de stress, animal très calme et posé en fin de séance), nous avons réalisé des séquences d'environ deux heures d'enregistrement, le but étant d'avoir le plus possible de phases de sommeil. Pour les enregistrements réalisés avec le CO₂, le procédé expérimental est le même, mais à la place de l'air classique circulant dans le pléthysmographe nous faisons circuler dans le pléthysmographe de l'air enrichi en CO₂ à 5%. Les enregistrements débutaient au bout de 10 minutes afin que la cage soit saturée d'air enrichi.

● Trachéotomie

Des enregistrements sur animaux trachéotomisés ont été faits. Nous réalisons une double trachéotomie sur animaux anesthésiés. Après vérification de la bonne anesthésie de l'animal, nous faisons une trachéotomie en insérant une canule dans la trachée du côté pulmonaire. Une seconde canule est insérée dans la trachée du côté nasal. Cette dernière est reliée à un simulateur de cycles artificiels nous permettant de délivrer des flux d'air contrôlés (en fréquence et en débit) dans la cavité nasale. Deux capteurs nous permettent également de mesurer les différents flux d'air : ceux en provenance de la canule trachéale, correspondant à la respiration naturelle de l'animal, et ceux issus de la cavité nasale, qui sont les flux que l'expérimentateur impose par la canule (Voir Figure 10).

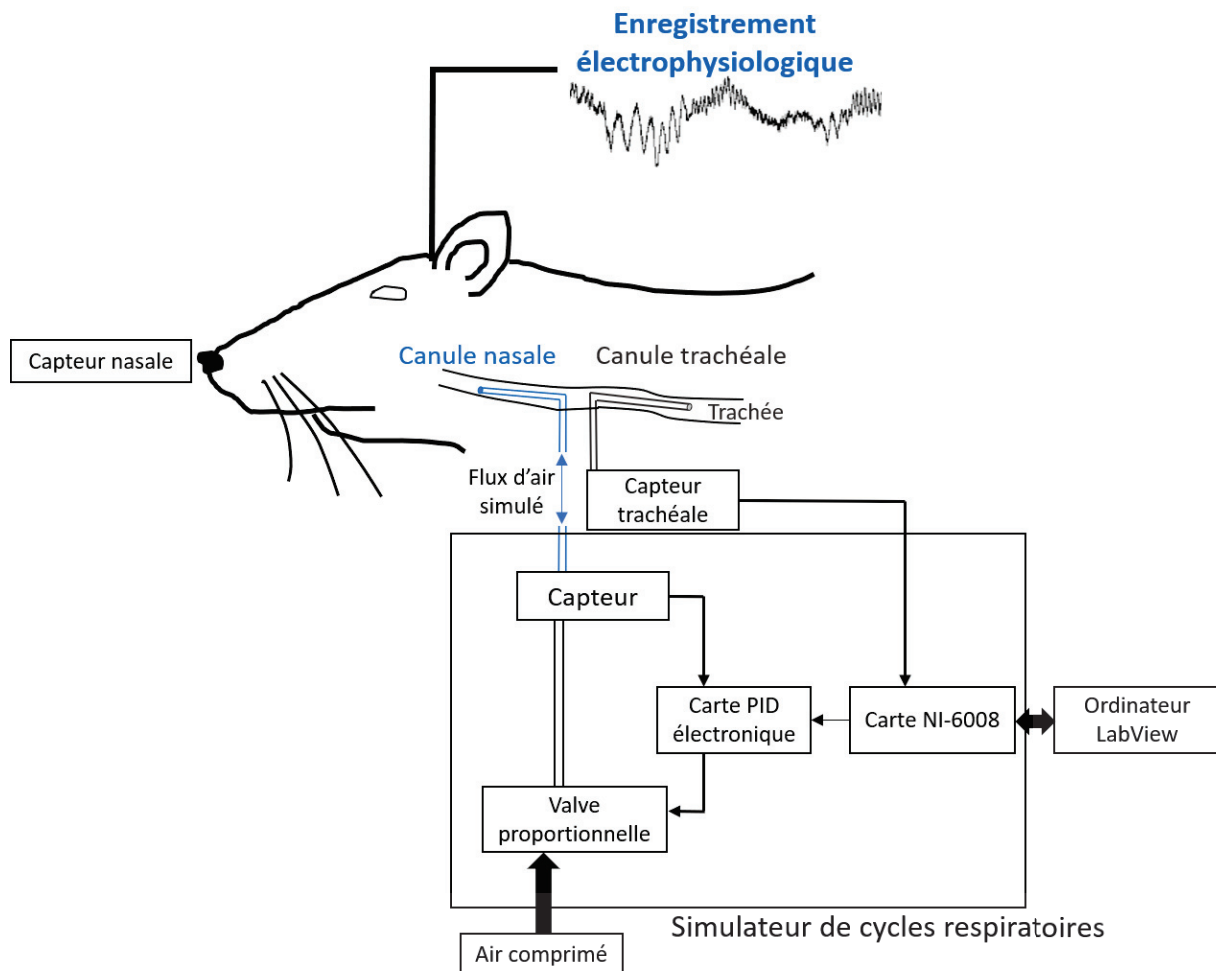


Figure 10 : Schéma du dispositif de double trachéotomie chez le rat anesthésié. Représentation du simulateur de cycles avec ses différents composants. Ce simulateur permet de contrôler les flux imposés par la canule nasale. Il est possible d'envoyer des cycles respiratoires simulés en modifiant leurs caractéristiques (fréquence, débit). Le simulateur peut également reproduire, en direct, le cycle capté au niveau trachéal.

• Analyse des données

○ Détection de la respiration

Le signal enregistré par le capteur différentiel de pression du pléthysmographe correspond à la respiration de l'animal. C'est un signal oscillatoire, avec une déflexion négative correspondant à l'inspiration et une déflexion positive correspondant à l'expiration. Le but de cette analyse va être de détecter de façon automatique ces déflexions pour pouvoir détecter automatiquement les cycles respiratoires. Un algorithme développé au sein du laboratoire (Roux et al., 2006) permet de lisser le signal pour réduire le bruit et de détecter les passages à zéro du signal afin de déterminer avec précision les phases d'inspiration et d'expiration (Voir

Figure 11). L'inspiration commence au moment où le signal passe le point zéro en phase descendante et se termine quand il repasse par le point zéro en phase montante. De façon inverse, l'expiration commence au moment où le signal passe par le zéro en phase montante et se termine quand il repasse le zéro en phase descendante. À partir du signal respiratoire tous les paramètres suivants peuvent être définis : la durée du cycle, de l'inspiration et de l'expiration, la fréquences (égale à l'inverse de la durée), l'amplitude totale, d'inspiration et d'expiration, le volume total, d'inspiration ou d'expiration. Tous ces paramètres sont illustrés sur la Figure 11.

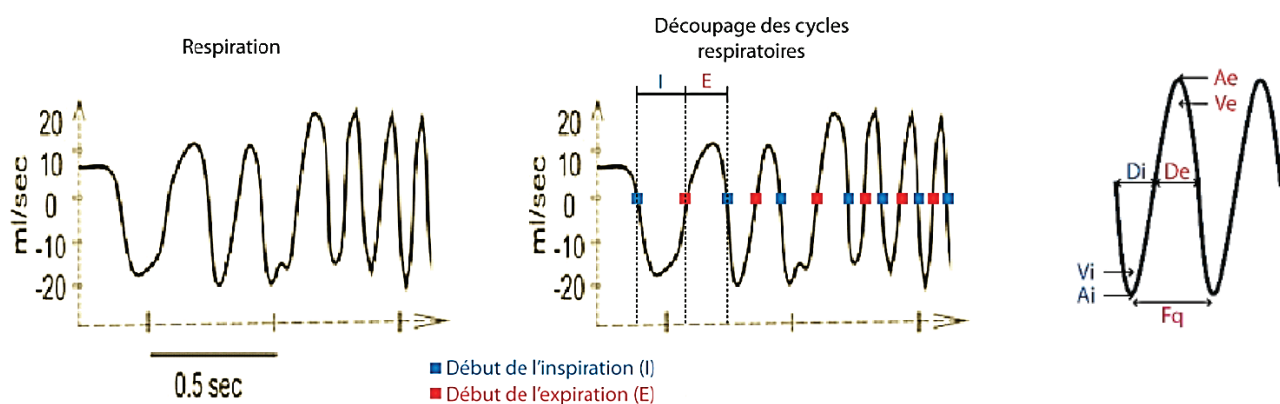


Figure 11 : Détection des cycles respiratoires. Exemple d'un enregistrement de signal respiratoire, à gauche. Un algorithme permet la détection des cycles respiratoires de façon automatique. L'algorithme détecte le moment où le tracé passe par la ligne du zéro, avec une pente montante ou descendante, et ainsi distingue les phases inspiratoires et expiratoires. Au centre nous voyons un tracé avec les points de détection des cycles respiratoires. A droite nous pouvons voir un tracé avec les différents paramètres mesurés : Ae et Ai : Amplitude d'expiration et d'inspiration ; De et Di : Durée d'expiration et d'inspiration ; Ve et Vi : Volume d'expiration et d'inspiration, calculés comme l'aire sous la courbe respiratoire ; Fq : Fréquence d'un cycle, calculé comme $1/\text{Durée totale du cycle}$.

○ Encodage des états de vigilance

La première étape du traitement des données consiste à encoder manuellement les états de vigilance. Nous en déterminerons 4 : l'Exploration Active (AE : Active Exploration), l'Eveil Calme (QW : Quiet Waking), le Sommeil lent (SWS : Slow Wave Sleep), et le sommeil paradoxal (REM). Les images vidéo et les signaux électrophysiologiques et respiratoires sont utilisés pour caractériser ces différents états. Avant cet encodage nous éliminons tous les moments où le signal présente de forts artéfacts, généralement causés par les mouvements de l'animal dans le pléthysmographe. L'encodage se fait en plusieurs temps, comme décrit sur l'arbre (Figure 13) :

- Phase 1 : **Extraction des phases d'éveil** (AE et QW) : Dans un premier temps, on différencie les phases d'éveil, comprenant l'éveil calme et l'éveil exploratoire, des phases de sommeil. Les critères permettant de classer les états comme éveil sont : les yeux ouverts (vidéo), une respiration ample (Voir Figure 17 résultats), et un signal électrophysiologique caractéristique avec forte activité dans les bandes gamma et thêta. Toutes les périodes ne répondant pas à ces critères ne sont pas classées dans éveil. Pendant cette phase de l'encodage nous retirons des analyses tous les moments de toilettage qui induisent souvent des artefacts dans le signal électrophysiologique, et où la respiration est très particulière.
- Phase 2 : **Codage des stades de sommeil** (SWS et REM) : Pendant le sommeil les animaux sont immobiles, avec les yeux clos, avec une respiration très lente et régulière. Pour différencier les deux phases de sommeil, nous nous basons essentiellement sur l'enregistrement électrophysiologique, en regardant plus spécifiquement les enregistrements dans les aires cérébrales CA1 et le AP qui sont très caractéristiques. Nous regardons spécifiquement dans la bande de 0 à 20Hz pour pouvoir observer le rythme thêta caractéristique du sommeil REM (Voir exemple Figure 12). L'animal est considéré comme étant en REM dès que les signaux électrophysiologiques présentent pendant plus de 10 secs une forte régularité du rythme thêta à 8Hz, et une baisse de puissance des rythmes plus rapides. Les autres moments de sommeil ont été classés en sommeil SWS, en vérifiant qu'il présente bien les ondes lentes caractéristiques. À la suite de cet encodage manuel, nous avons alors 3 états caractérisés : Eveil, sommeil SWS et sommeil REM.

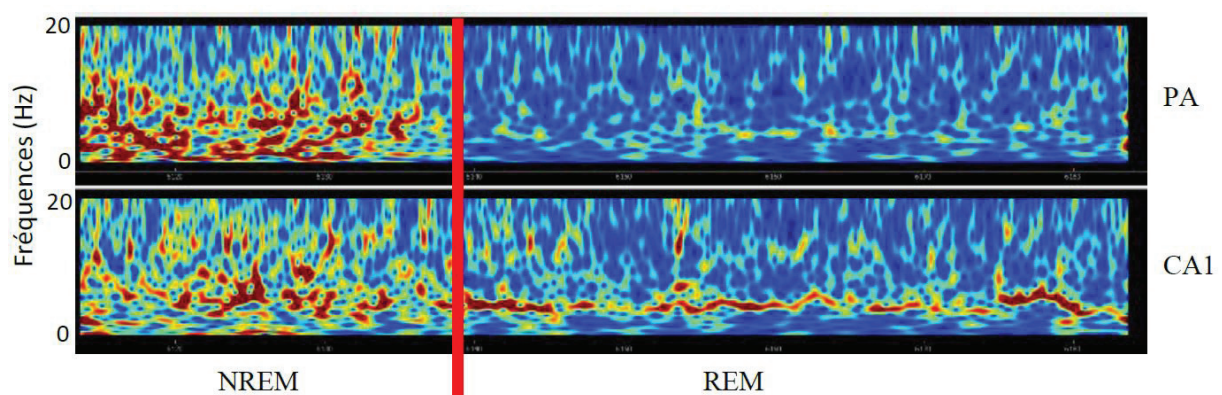


Figure 12 : Exemple d'un temps fréquence au moment d'une transition entre sommeil NREM et REM. Nous voyons bien le rythme thêta très présent pendant le sommeil REM, et la forte diminution de la puissance des autres fréquences basses par rapport au NREM.

- Phase 3 : **Codage des états de veille**. Une dernière étape consiste à séparer les états de veille AE et QW. Pour cela nous utilisons un algorithme de détection automatique de la fréquence respiratoire. Nous considérons que l'animal est en exploration lorsqu'il y a consécutivement au moins 3 cycles respiratoires avec une fréquence supérieure à 5Hz. Sinon, l'animal est considéré en QW.

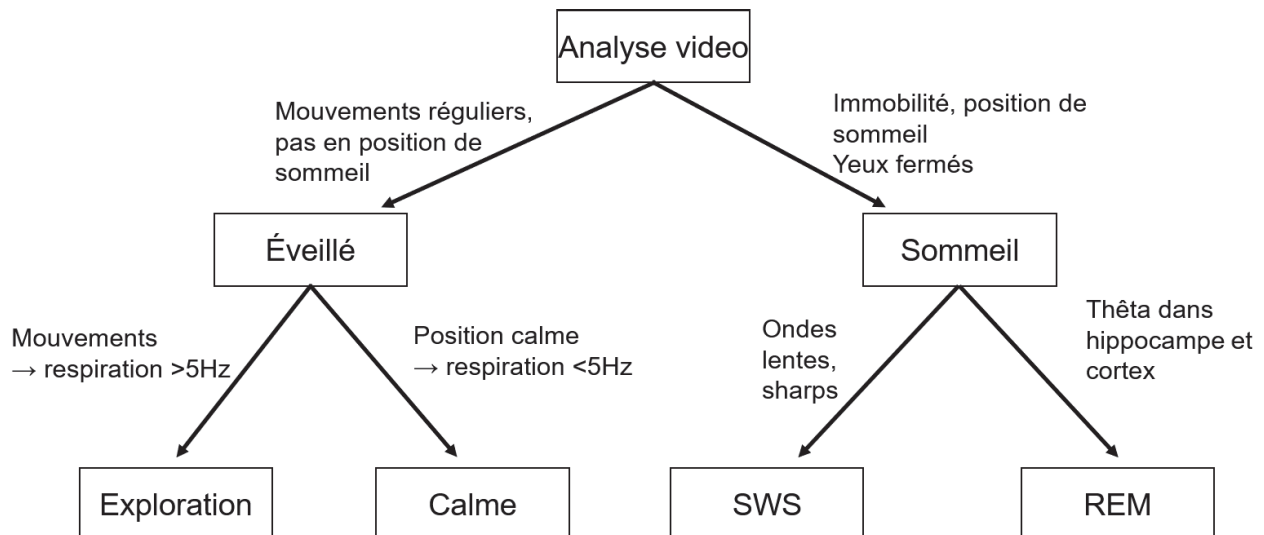


Figure 13 : Arbre d'encodage des différents états de vigilance.

Les moments de transition entre les états ainsi que les phases d'incertitude de l'état ont été exclus des analyses pour le moment. A la suite de cet encodage, nous nous retrouvons avec des périodes repérées comme EA, EC, SWS, REM et « non considéré » (voir épisodes colorés Figure 15). Ce découpage par période est conservé tout au long des analyses et nous permet de pouvoir manipuler tous les tronçons avec chacun une étiquette correspondant à un état de vigilance. Ainsi il sera possible d'étudier de façon indépendante tous les états de vigilance.

○ Analyse spectrale

Dans le but d'analyser les différences de fréquences dans les différents états de vigilance, dans les différentes aires cérébrales, nous avons effectué une analyse spectrale. Les spectres représentent la puissance moyenne du signal pour toutes les fréquences. La puissance spectrale est calculée grâce à la fonction de l'ondelette complexe de Morlet (Kronland-Martinet et al., 1987). Cette transformation est similaire à la transformée de Fourier utilisée classiquement, mais elle a l'avantage d'être moins sensible aux événements non stationnaires

(changements réguliers de fréquence) et a une meilleure résolution temps-fréquence car elle permet d'estimer l'amplitude du signal à chaque intervalle de temps et de fréquence. Les cartes fréquentielles obtenues peuvent ensuite être redécoupées en fonction du besoin de l'analyse (en fonction de nos états de vigilances, par exemple). Pour l'analyse des spectres moyens dans chaque état de vigilance, nous avons d'abord calculé les spectres moyens par rat, avant de moyenner ces derniers pour obtenir un spectre dit « grande moyenne ». Une analyse visuelle session par session est préalablement faite de manière à éliminer les spectres aberrants pouvant être causés par un problème pendant l'enregistrement. Les spectres peuvent aussi être mis sous la forme de scalogramme, ou carte temps-fréquence, qui est une représentation de l'évolution de la fréquence du signal en fonction du temps de l'enregistrement, la couleur représentant la puissance du signal.

○ Analyse de la covariation PCL-Respiration

Pour étudier la covariation entre le signal électrophysiologique et la respiration, nous avons développé, au sein du laboratoire, une méthode d'analyse spécifique, pour permettre une analyse fiable de nos signaux. La méthode est un traçage des fréquences instantanées. Pour chaque cycle respiratoire détecté, la fréquence instantanée est calculée ($1/\text{Durée du cycle}$) et l'évolution temporelle de la fréquence respiratoire est extraite. Sur le même temps, un scalogramme à ondelette de Morlet est effectué sur le signal électrophysiologique, dans la bande de fréquence d'intérêt (0.8-10Hz). À chaque intervalle de temps (4ms) nous allons extraire la valeur de la fréquence avec le maximum de puissance dans le spectre du signal électrophysiologique, ainsi que la valeur de fréquence instantanée de la respiration. À partir de ces deux matrices temporelles (fréquence respiratoire et fréquence majoritaire dans le PCL) un histogramme matriciel 2D est construit, avec la fréquence respiratoire en abscisse et la fréquence du PCL en ordonnée. Cet histogramme 2D est ensuite normalisé pour que la somme totale soit égale à 1, et ainsi la densité de points est représentée grâce à une échelle colorimétrique entre 0 et 1. Une densité de points élevée (couleur jaune) le long de la diagonale (fréquence respiratoire = fréquence PCL) de l'histogramme 2D indique donc un couplage fréquentiel entre la respiration et le rythme PCL. Inversement une forme gaussienne non corrélée indique que la fréquence respiratoire et la fréquence majoritaire du PCL varie de façon indépendante.

○ Analyse du taux de couplage en fonction des caractéristiques respiratoires

Les matrices précédentes étant difficilement quantifiables, nous avons cherché un moyen de visualiser le taux de couplage de la respiration avec le signal PCL. Pour cela nous reprenons les deux matrices temporelles qui sont les fréquences respiratoires et la fréquence majoritaire dans le PCL. Il est alors possible de savoir pour chaque cycle respiratoire quelle est la fréquence majoritaire dans le PCL. Pour calculer la somme sur la diagonale, nous avons appliqué une fonction gaussienne de lissage pour tenir compte de la densité de points autour de la diagonale. Cette mesure permet d'estimer la force de couplage entre la respiration et le PCL dans la plage 0-1 où 1 indique que la fréquence respiratoire est toujours égale à la fréquence majoritaire dans le PCL et 0 signale que les deux fréquences ne sont jamais égales. Pour contrôler que le couplage mesuré n'est pas dû au hasard, nous avons effectué un calcul de surrogate avec 500 réitérations. Nous avons alors vérifié que la mesure de couplage était toujours significativement différente du hasard. Nous avons appelé cette nouvelle mesure le « coupling index ». Cette nouvelle variable va nous permettre d'avoir accès au coupling index pour chaque cycle respiratoire. Ainsi nous pouvons alors mesurer l'évolution du coupling index en fonction des caractéristiques respiratoires, en coupant les matrices précédemment calculées en fonction de la caractéristique étudiée. Nous avons alors pu tracer, par exemple, l'évolution du coupling index en fonction de l'amplitude d'inspiration.

○ Analyse de cohérence

Pour calculer la cohérence entre le signal LFP et la respiration, nous utilisons une version modifiée de la fonction "Coherence" de Scipy. En effet, puisque la cohérence est basée sur la méthode de la fenêtre FFT, le résultat est biaisé par la durée totale de la période. Dans notre cas, pour compenser la grande variabilité de durée entre les états, nous avons sous-échantillonné de façon aléatoire un nombre égal d'époques non juxtaposées de chaque état, sur une longueur totale minimale de 256 secondes par état, et avons ensuite utilisé la fonction de cohérence classique sans chevauchement sur ces époques. Pour nos calculs, le signal est sous échantillonné à 1000Hz. Chaque cohérence, pour chaque état, est calculé sur une longueur totale de tronçons de 256 sec.

○ Analyse de l'effet de la respiration sur la bande gamma

Nous avons voulu regarder comment les cycles respiratoires peuvent influencer les rythmes rapides, pour cela nous avons fait un scalogramme « phase-fréquence » du signal PCL. Cette représentation est comme un temps-fréquence, mais ici le temps est remplacé par la phase du cycle respiratoire. Il y a trois étapes à cette analyse :

- Calcul du temps fréquence, sur tout l'enregistrement à analyser, avec la méthode de l'ondelette de Morlet
- Découpage du scalogramme en deux parties (inspiration et expiration) en utilisant les cycles respiratoires détectés
- Étirement de chaque scalogramme par interpolation linéaire pour que tous les segments correspondent au même modèle normalisé (intervalle de 0 à 1, avec un bin de 0.025)

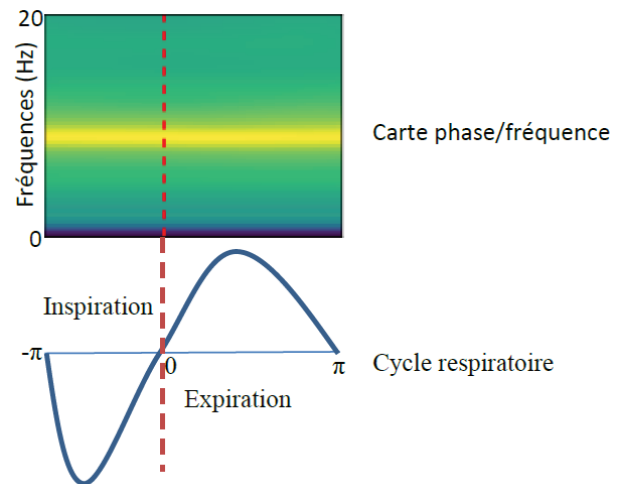


Figure 14 : Schématisation de la représentation des PCL en carte phase respiratoire-fréquence. La phase 0 (correspondant au passage à 0 du signal respiratoire) indique la transition inspiration/expiration, les phases $-\pi$ et π les transitions entre expiration et inspiration

Le résultat est très similaire à un temps fréquence classique, mais il présente localement de petites distorsions temporelles qui n'affectent pas la puissance instantanée du signal. La moyenne de l'ensemble des cycles est ensuite calculée. Il en résulte une carte « phase-fréquence » moyenne où les coordonnées temporelles sont les coordonnées de phase d'un cycle respiratoire. Nous représentons la transition inspiration-expiration par un trait rouge.

○ Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées sur le logiciel PSPP. Pour l'ensemble des analyses le niveau de significativité a été de $p < 0.05$. L'homoscédasticité et la normalité des données des paramètres respiratoires ont été vérifiées avec un test de Fisher et un test de Shapiro Wilk. Ensuite ils ont été analysés par une ANOVA à mesures répétées, pour vérifier la présence de différences significatives entre les différents états de vigilance. Si le test montre une significativité, un test post-hoc de Tuckey est réalisé pour faire des comparaisons 2 à 2.

Pour l'analyse du coupling index en fonction des paramètres respiratoires, nous avons utilisé des modèles mixtes. Deux modèles ont été testés : le premier avec comme effet fixe un terme linéaire pour le paramètre étudié, et dans le second un terme linéaire et un terme quadratique pour ce même paramètre. Chaque modèle est testé sur une structure sur tous les animaux. Les effets aléatoires des 2 termes linéaire et quadratique ont toujours été ajoutés pour chaque rat. Afin d'avoir une bonne 'homoscédasticité des résidus, nous avons transformé les données avec une fonction log. Nous avons ensuite comparé les modèles avec un test ANOVA (test du Chi2 avec un degré de liberté de 1) afin de mettre en évidence si nous observons un effet quadratique du paramètre étudié au niveau populationnel. Cependant il est important de noter que l'absence d'un effet quadratique populationnel ne signifie pas qu'un tel effet n'existe pas pour aucun animal. Toutes ces analyses ont été effectuées avec les fonctions lmer et anova du package R « lmerTest (ver 3.1-0).

3. RESULTATS

Je vais vous présenter dans cette partie les résultats obtenus au cours de ma thèse. Ils seront présentés en 3 parties distinctes suivant le processus de réflexion et les questions auxquelles nous avons été confrontés au cours de nos recherches.

Une partie des résultats de l'étude 1 et 2 sont à la base d'une publication en cours de préparation (voir Annexe). Les études 1 et 2 ont été effectuées sur l'animal vigile, l'étude 3 sur l'animal anesthésié.

1.3. Étude 1 : Influence de la respiration sur les rythmes cérébraux :

1- Influence selon l'état

Nous avons analysé les données de 13 rats pendant les 4 états de vigilance : Éveil exploratoire (AE = Active Exploration), Éveil Calme (QW = Quiet Wake), Sommeil lent (SWS = Slow Wave Sleep) et sommeil REM (REM = Rapid Eyes Movements).

La Figure 15 est la représentation d'une période d'enregistrement simultané de 3 aires cérébrales et de la respiration pendant 25 min au cours des différents états de vigilance. Nous présentons ici les cartes temps fréquences de 3 structures cérébrales (AP, CA1 et V1) entre 0 et 12Hz, l'évolution de la fréquence respiratoire instantanée au cours du temps ainsi que les états de vigilances encodés. Dans un premier temps nous pouvons observer les variations de fréquence respiratoire, avec des valeurs et une variabilité plus élevée pendant les états de veille que pendant le sommeil. Les paramètres respiratoires au cours des états de vigilance seront détaillés par la suite. Les cartes temps fréquences sont particulièrement intéressantes à observer. En effet nous voyons bien l'évolution des rythmes lents au cours du temps, en fonction des états de vigilance. Par exemple nous voyons de manière nette l'apparition des ondes lentes au moment du SWS, puis le passage en rythme thêta au moment du REM.

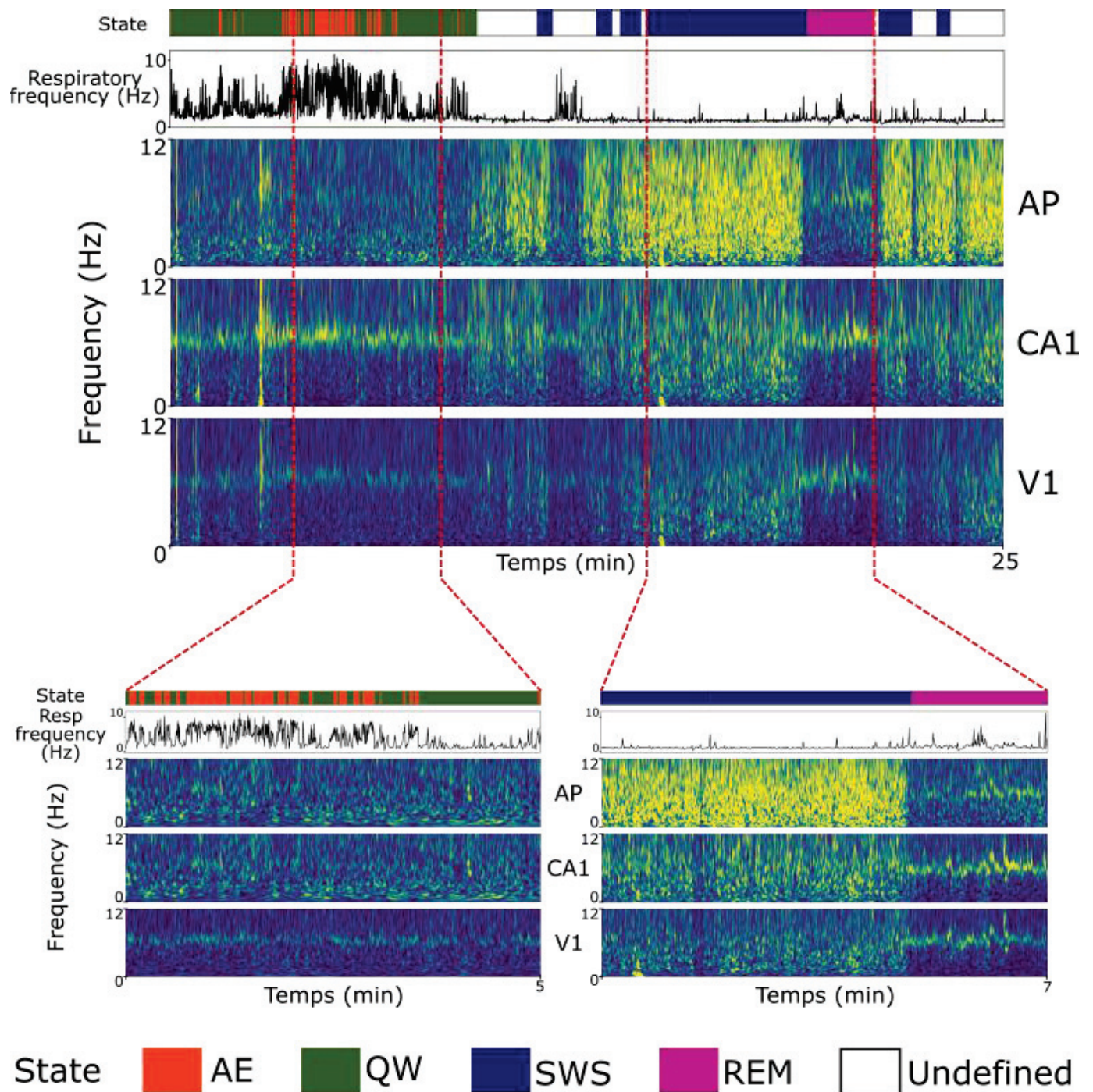


Figure 15 : Exemple de tracé obtenu sur une portion d'enregistrement de 25 min. 1^{ère} ligne : représentation du codage des états de vigilance encodés au cours du temps avec AE : active exploration, QW : Quiet waking, SWS : Slow wave sleep, REM : Rapid eye movement et Undefined : les périodes rejetées des enregistrements. 2nd ligne : tracé de la fréquence respiratoire instantanée au cours de l'enregistrement. 3^{ème} à 5^{ème} ligne : représentation en temps fréquence dans les basses fréquences (0-12Hz) des tracés électrophysiologiques dans 3 aires enregistrées : cortex préfrontal (AP), CA1 de l'hippocampe et le cortex visuel primaire (V1). En bas de la figure : mêmes représentations avec un zoom effectué sur les zones d'intérêt. : Gauche : période d'éveil calme et exploratoire, Droite : Période de sommeil avec les 2 états représentés (SWS et REM)

Cette démarcation est notamment très marquée dans le cortex préfrontal, avec des ondes lentes de forte puissance pendant le SWS. Nous pouvons constater que CA1 et V1 ont un profil oscillatoire assez similaire dans les basses fréquences.

Lors de toutes nos études, nous avons fait le choix d'analyser les données sur la plage complète de fréquences respiratoires (entre 0 et 10 Hz), sans sélectionner de périodes spécifiques, comme les moments où la fréquence respiratoire et celle du thêta ne sont pas recouvrantes, ni les périodes où la fréquence respiratoire est très stable, comme cela a été fait dans certaines études portant sur le même sujet (Tort et al., 2018a). Cela nous permet de suivre fidèlement l'entraînement du cerveau par la respiration lors des régimes respiratoires non stationnaires, en accord avec des conditions écologiques variées.

Le but de notre étude étant de voir l'évolution du couplage entre la respiration et les rythmes cérébraux, avec différentes conditions de respiration, nous avons voulu avoir des conditions où la respiration varie de façon naturelle. C'est pourquoi nous avons choisi d'étudier cette question pendant les différents états de veille et de sommeil. La première problématique a donc été de caractériser les régimes respiratoires au cours des différents états de vigilance avant d'analyser l'état du couplage respiratoire au cours de ceux-ci. Ces analyses seront complétées avec l'analyse de l'influence de la respiration dans les hautes fréquences de type gamma.

1.3.1. Analyse de la respiration

Pour cela nous avons mesuré les caractéristiques principales de la respiration : la fréquence, l'amplitude d'inspiration / expiration et le volume d'inspiration / expiration. La fréquence est déterminée comme $1/\text{durée du cycle respiratoire}$. Ce que nous appelons « amplitude » est en fait le débit maximum d'inspiration, mesuré comme la crête du signal respiratoire, exprimé en ml/sec. Comme parfaitement illustré par les tracés bruts du signal respiratoire (Figure 16), le régime respiratoire présente de grandes variations en fonction de l'état de vigilance. Les états de veille (AE et QW) se caractérisent par une respiration de grande amplitude, avec une fréquence élevée en AE, correspondant au flairage. A l'opposé, la respiration lors des états de sommeil se caractérise par une amplitude faible et une fréquence très basse. La différence principale entre les 2 états de sommeil est la présence de courts instants de fréquence plus rapide pendant le sommeil REM. Ces observations sont

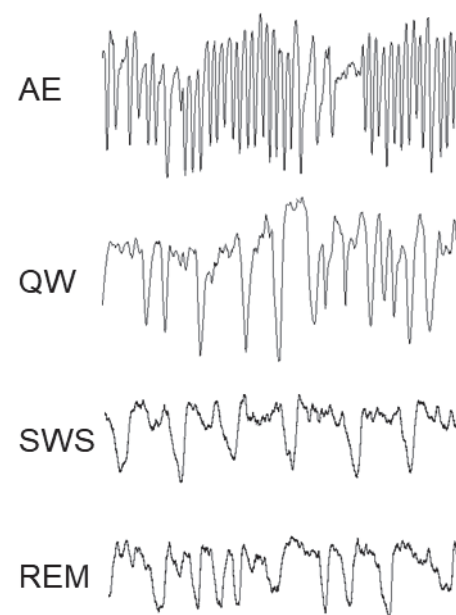


Figure 16 : Tracé brut du signal respiratoire pendant les différents états de vigilance.

confirmées par les mesures globales sur l'ensemble des cycles. Nous avons représenté ces résultats sous forme de « violin plot » (Figure 17), similaire à un diagramme en boîte, permettant en plus de visualiser les distributions des variables. Nous pouvons observer que l'amplitude est bien plus élevée pendant les états de veille que pendant le sommeil. La fréquence est plus élevée pendant l'AE que pendant le QW, alors que le volume est plus élevé pendant le QW que pendant l'AE. Les états de sommeil sont caractérisés par une fréquence et une amplitude significativement plus basse que les états de veille. Remarquons que les tendances pour chaque état sont semblables entre inspiration et expiration. **Nous mettons ici en évidence que chaque état de vigilance est caractérisé par un régime respiratoire propre. Nous pouvons remarquer que l'éveil calme a des caractéristiques toujours médianes par rapport aux autres états,** comme synthétisé sur le Tableau 3.

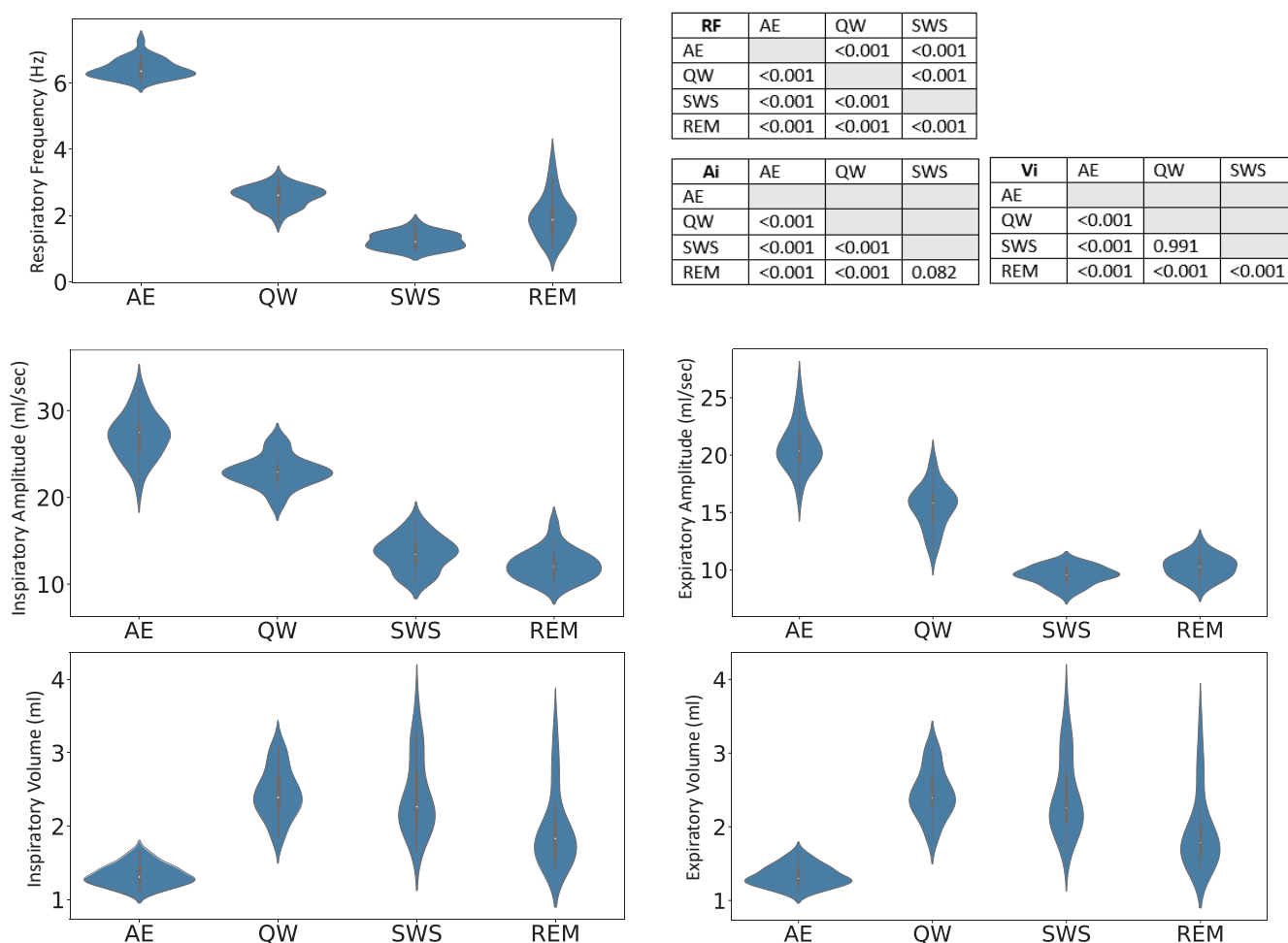


Figure 17 : Caractéristiques respiratoires lors des différents états de vigilance, avec la table statistique correspondante. Le test statistique est une ANOVA, suivie d'un test post-hoc de Tuckey. Significativité considérée pour $p < 0.05$. Les tests statistiques pour les paramètres en expiration donnent exactement les mêmes valeurs de significativité que lors des tests avec les paramètres inspiratoires.

	Fréquence	Amplitude d'inspiration	Volume d'inspiration
AE	Haute	Haute	Basse
QW	Median	Median	Median
SWS	Basse	Basse	Median
REM	Basse	Basse	Median

Tableau 3 : répartition des caractéristiques respiratoires selon l'état de vigilance

1.3.2. Analyse spectrale des PCL

Après avoir caractérisé les régimes respiratoires, nous avons cherché si l'on pouvait retrouver la fréquence respiratoire dans les PCL des différentes aires, au cours de chaque état de vigilance (Figure 18). Une simple inspection visuelle des spectres de puissance montre qu'il n'y a pas de recouvrement clair des fréquences entre la respiration et les PCL des différentes structures, excepté pendant l'AE. Mais, dans ce cas, il est difficile de différencier la fréquence respiratoire, qui est entre 6-7Hz pendant que l'animal flaire, du rythme thêta (7.5Hz) qui est prédominant pendant l'éveil exploratoire. Pendant tous les états de vigilance, le rythme thêta est présent, sauf pendant le SWS où les ondes lentes (delta, ≤ 4 Hz) sont majoritaires. Pendant

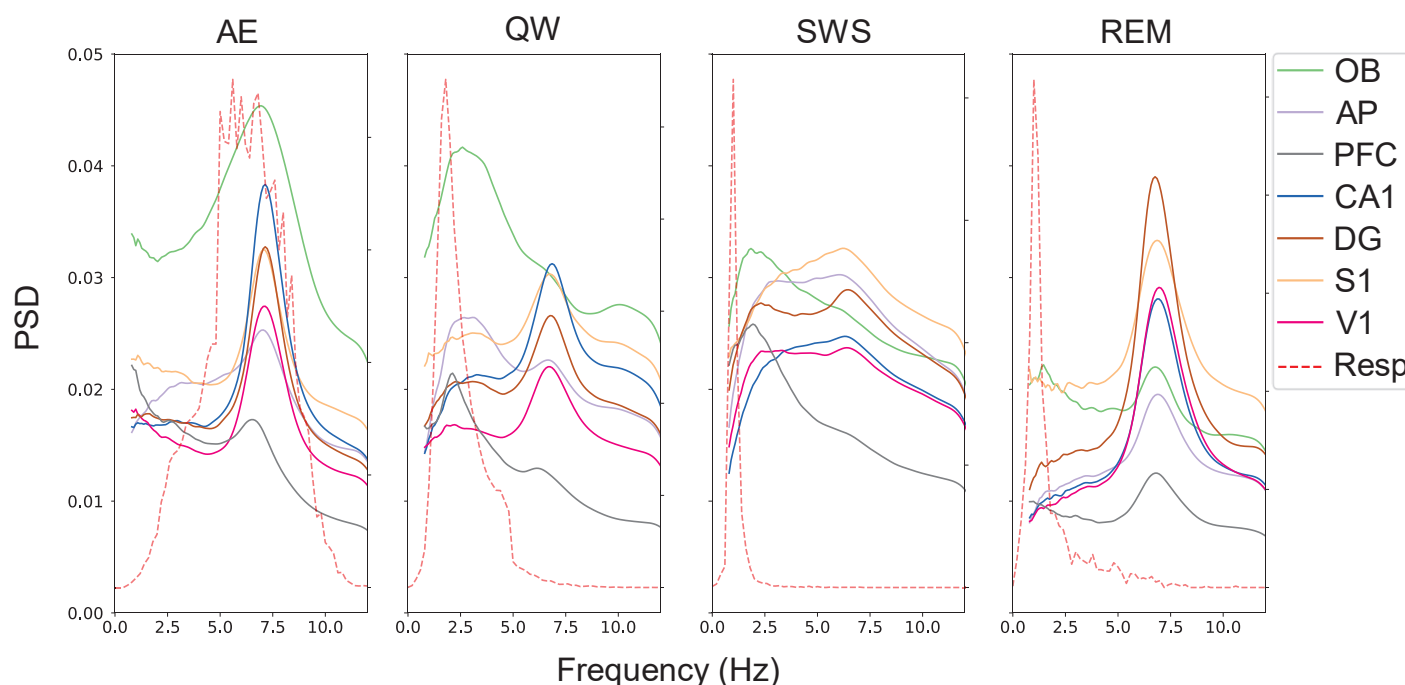


Figure 18 : Représentation spectrale du signal électrophysiologique dans les différentes aires cérébrales enregistrées pendant les quatre états de vigilance, ainsi que la distribution de la fréquence respiratoire.

le QW, en plus du rythme thêta, nous pouvons observer la présence d'un pic de densité spectral dans une bande de fréquence basse partiellement recouvrante avec la fréquence respiratoire. Pendant les états de sommeil, où la respiration est très lente et stable, le PCL est principalement en delta pendant le SWS et très largement en thêta pendant le REM. Cette étude spectrale suggère que l'entraînement des rythmes PCL par la respiration varie probablement avec l'état de vigilance. Mais il est difficile à partir de ces simples spectres de conclure à un entraînement des structures cérébrales par la respiration.

1.3.3. Analyse de la cohérence

Pour aller plus loin, nous avons alors réalisé une étude de cohérence, telle que classiquement faite, entre la respiration et le signal PCL dans une bande de fréquence entre 0.5 et 12Hz. Nous pouvons observer la représentation de la cohérence dans la Figure 19 dans chaque structure cérébrale et au cours des 4 états de vigilance. La cohérence individuelle par animal est représentée par les lignes grises, la cohérence moyenne par la ligne rouge. Les spectres de cohérence ont tous des valeurs significativement différentes des surrogates, mesurées au pic de cohérence. Cependant, on peut voir sur ces graphes que la cohérence est très différente selon les états et selon les aires cérébrales. En effet, nous pouvons constater qu'elle est très faible pendant les états de sommeil alors que pendant AE et QW elle apparaît beaucoup plus clairement. Il existe néanmoins des différences entre les deux états d'éveil. Pendant la période d'AE la cohérence est très nette sur toute la gamme de fréquences, mais essentiellement dans les aires olfactives (bulbe olfactif et cortex piriforme) et le cortex préfrontal. En revanche, pendant l'état de QW, la cohérence respiration-PCL est clairement visible dans toutes les structures enregistrées. Nous pouvons mettre en lien cette étude avec l'analyse spectrale, qui nous montrait que, pendant le SWS, les rythmes PCL sont chevauchants avec la fréquence respiratoire. L'étude de la cohérence permet de mettre en évidence que ces deux rythmes ne sont pas cohérents au cours de ce stade de sommeil. Pendant le REM, la cohérence moyenne est légèrement meilleure, mais est principalement tirée par un seul animal. Ce résultat n'est pas en accord avec celui de (Tort et al., 2018a).

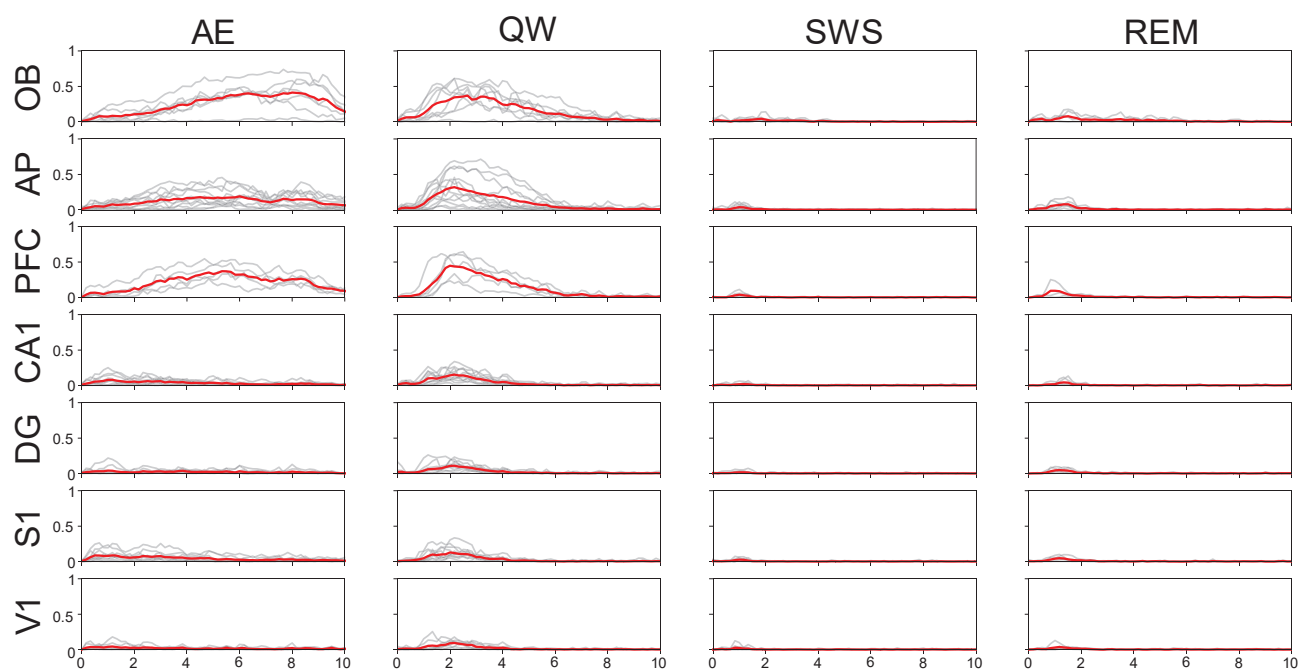


Figure 19 : Spectres de cohérence dans la bande 0-10Hz entre la respiration et le signal PCL dans les différentes aires cérébrales enregistrées et les quatre états de vigilance.

En réalisant une étude de cohérence respiration-PCL sur toute la gamme de fréquences respiratoires, nous avons pu observer que l'entraînement des zones cérébrales par la respiration varie avec les états de vigilance. Le point crucial de cette étude est que nous montrons que l'état d'éveil calme est le seul état pendant lequel on peut observer une synchronisation globale du cerveau avec la respiration.

1.3.4. Analyse de la covariation respiration-PCL

L'analyse spectrale a mis en évidence que la puissance globale des PCL était élevée dans les bandes de fréquence basses (delta et thêta). Nous avons alors concentré notre analyse sur la bande de fréquence majoritaire 0,8-10Hz des PCL, bande qui recouvre toute la plage fréquentielle de la respiration au cours des différents états. Pour cela, nous avons mis au point une analyse de covariation entre la fréquence respiratoire et la fréquence majoritaire du PCL. Cette analyse est sous forme de matrices 2D (Figure 20) représentant la fréquence respiratoire en abscisse et la fréquence du PCL en ordonnée. Cette méthode est un très bon complément à la méthode de cohérence. En effet, contrairement à cette dernière elle ne nécessite pas de

tronquer le signal pour analyser des segments de longueur identique, de sorte qu'il nous est possible d'étudier l'ensemble du signal enregistré sans perte d'information. De plus elle permet d'avoir accès à une analyse cycle par cycle.

Comment faut-il lire ces matrices ? Une haute densité de points (couleur jaune) sur la diagonale indique que la fréquence majoritaire dans le PCL est égale à la fréquence respiratoire.

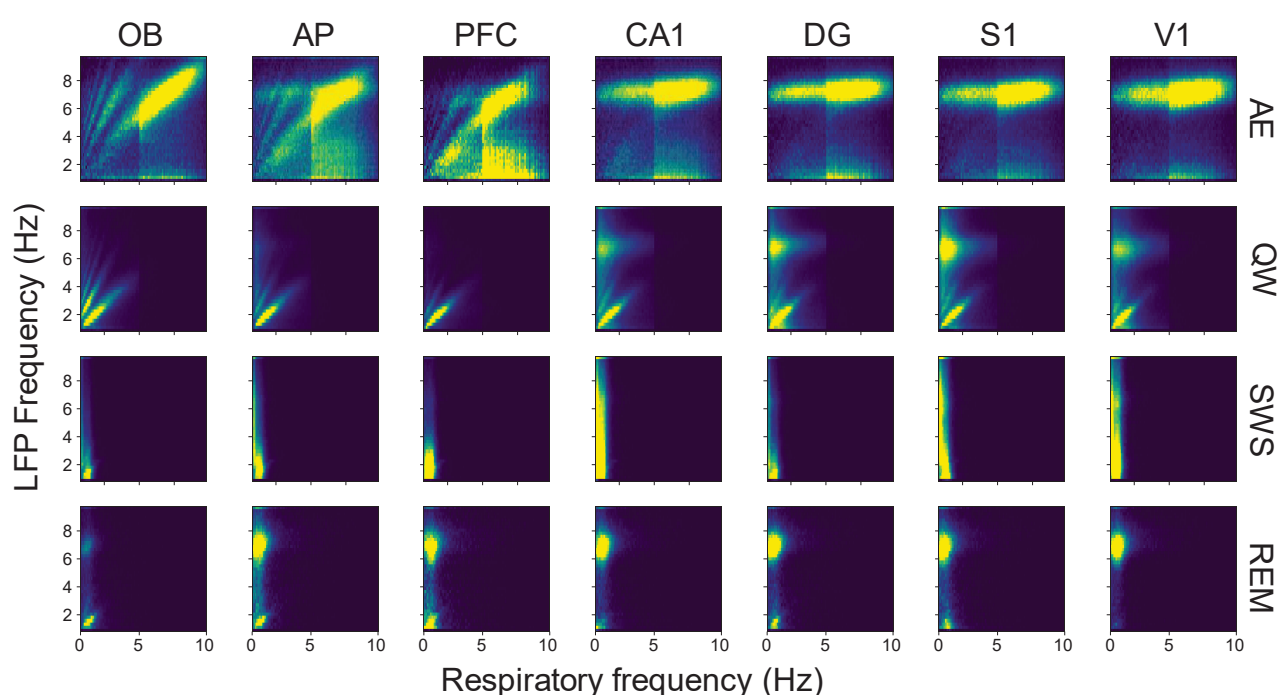


Figure 20 : Matrices de corrélation entre la fréquence respiratoire et la fréquence majoritaire du LFP. L'axe des abscisses représente la fréquence respiratoire, l'axe des ordonnées la fréquence des PCL. La densité de point est représentée par une échelle de couleur du bleu (densité très faible) au jaune (densité élevée). Une synchronisation entre la respiration et le PCL fera ressortir une diagonale de couleur jaune, où la fréquence respiratoire est égale à la fréquence du PCL. Matrice moyenne sur 12 animaux.

Que nous indiquent ces matrices ? Pendant l'éveil exploratoire, où la fréquence respiratoire est entre 5 et 10 Hz, nous observons que le signal PCL suit la respiration seulement dans les structures olfactives et le PFC. Dans les autres structures, nous voyons que c'est le rythme thêta (à 7Hz) qui est très majoritaire, quelle que soit la fréquence respiratoire. En revanche, pendant l'éveil calme, nous constatons que les tendances ne sont plus les mêmes. La respiration est devenue le rythme dominant dans toutes les structures enregistrées, comme le traduit la haute densité de points sur la diagonale sur toute la gamme de fréquence entre 1 et 4Hz. Pendant les états de sommeil, cette analyse n'est pas toujours applicable, car la

fréquence respiratoire est très monotonique. Pendant le SWS en particulier, la fréquence respiratoire n'a quasiment qu'une seule valeur et nous ne pouvons pas différencier le rythme lié à la respiration de celui caractéristique de cette phase de sommeil. Pendant le REM, où la fréquence respiratoire est moins monotonique que pendant le SWS (0.5-3 Hz), la fréquence majoritaire est néanmoins celle du θ dans toutes les structures sauf le bulbe olfactif. Nous observons cependant une covariation respiration-PCL dans les structures olfactives, le cortex préfrontal et le gyrus denté.

En conclusion, on observe une covariation entre la fréquence majoritaire dans le PCL et la respiration de façon très nette pendant l'état d'éveil calme, et ce sur une large bande de fréquence et dans toutes les structures cérébrales enregistrées. **Ces résultats complètent ceux de l'analyse de cohérence : l'état d'éveil calme est le seul état au cours duquel toutes les structures enregistrées peuvent suivre la fréquence respiratoire.**

1.3.5. Analyse de la modulation des hautes fréquences par la respiration

Si nous faisons une analyse spectrale des PCL dans les hautes fréquences (Figure 21), nous voyons que la fréquence gamma (40-80 Hz) est une fréquence très présente dans toutes les structures et largement dominante dans les aires olfactives. Nous avons voulu regarder quel

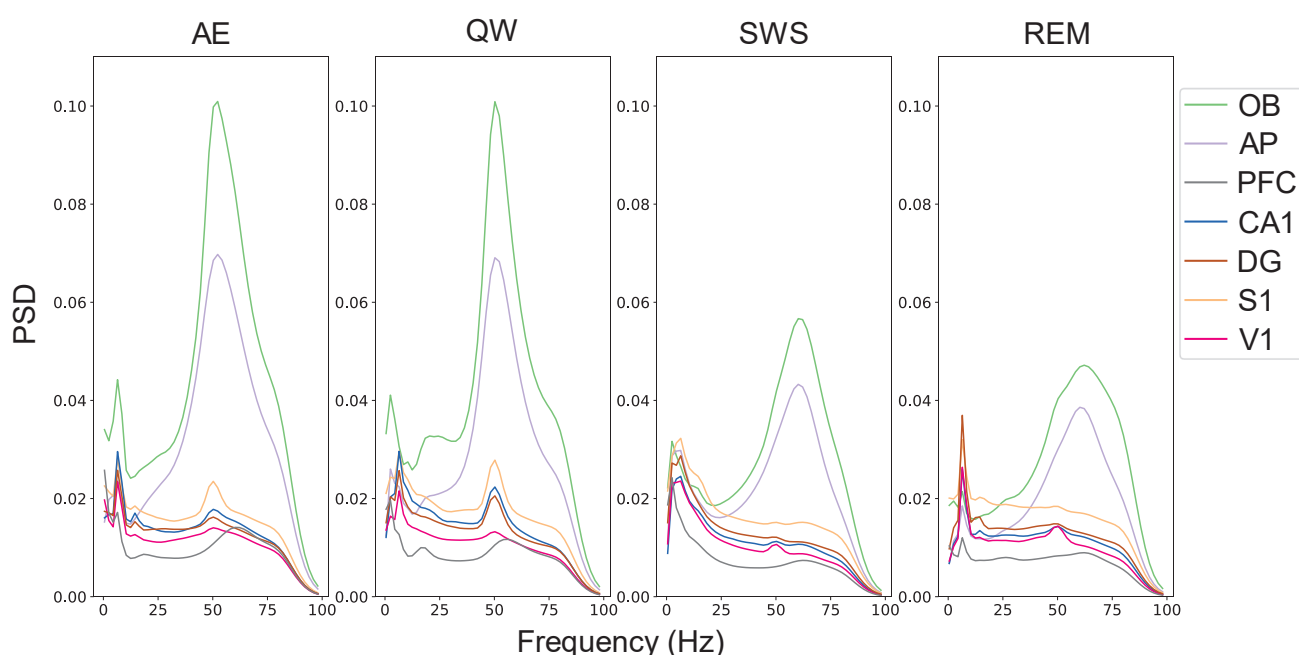


Figure 21 : Spectre de puissance dans toutes les aires enregistrées, au cours des différents états de vigilance dans la bande de fréquence 0-100Hz

était l'impact de la respiration sur les hautes fréquences de type gamma. Pour cela nous utilisons une analyse cycle-fréquence nous permettant de tester le couplage entre la phase du cycle phase du cycle respiratoire et l'amplitude de l'oscillation gamma. L'analyse est faite sur toutes les aires enregistrées en fonction des états de vigilance (Figure 22). Nous observons que le rythme gamma est modulé par la respiration pendant l'état d'éveil calme. Cette modulation est visible par une diminution de la puissance du gamma au moment de la transition entre l'inspiration et l'expiration (trait rouge) dans toutes les structures. Cette modulation est moins visible dans les autres états de vigilance, avec seulement des modifications dans les aires olfactives (OB, PA) et dans le PFC, pendant le SWS et l'exploration. **Là encore, les résultats mettent en évidence une spécificité de l'état d'éveil calme.**

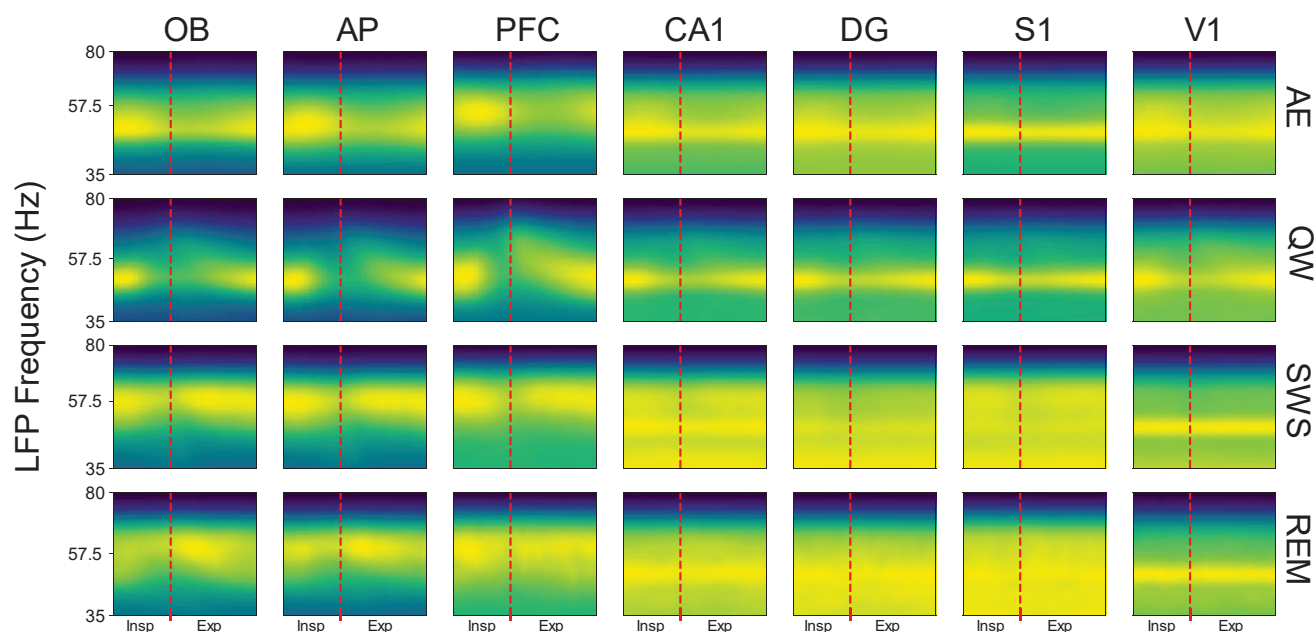


Figure 22 : Scalogrammes phase-fréquence dans les différentes aires cérébrales enregistrées, pendant les quatre états de vigilance. L'axe des ordonnées représente la fréquence du PCL entre 35 et 80Hz. L'axe des abscisses représente la phase d'un cycle avec la ligne rouge correspondant à la transition entre l'inspiration et l'expiration. Le code couleur code la puissance du signal dans la bande, bleu étant un signal très faible et jaune un signal fort. Ces cartes représentent la moyenne de 10 animaux.

Conclusion de l'étude 1

L'ensemble de nos analyses confirme les résultats des autres équipes (Tort et al., 2018 ; Heck et al., 2016) concluant que la respiration peut influencer l'activité cérébrale largement dans toutes les aires cérébrales. **Cependant, nous apportons le résultat supplémentaire et majeur que ceci est vrai uniquement pendant le stade d'éveil calme. Au cours des autres états, la respiration influence uniquement les aires olfactives et le cortex préfrontal.**

A ce stade de notre étude, nous nous sommes alors demandé si la meilleure synchronisation cérébrale par la respiration lors de l'éveil calme était plutôt due à l'état cérébral spécifique de l'éveil calme ou au régime respiratoire associé à cet état. En effet, que deviendrait la synchronisation si le régime respiratoire des états de sommeil se rapprochait de celui de l'éveil calme ? C'est pour répondre à cette question que nous avons entrepris la seconde étude.

1.4. Étude 2 : Influence de la respiration sur les rythmes cérébraux

2- Influence selon le régime respiratoire.

Pour répondre à cette question, il nous fallait découpler le régime respiratoire des états cérébraux. Le challenge a été de trouver une bonne méthode nous permettant de modifier les régimes respiratoires tout en gardant les 4 états de vigilances et nous permettant d'enregistrer les signaux respiratoires et électrophysiologiques dans les mêmes conditions que précédemment. Pour réaliser cela, nous avons fait circuler un air enrichi en 5% de CO₂ dans le pléthysmographe afin de modifier les paramètres respiratoires associés à chaque état, tout en ayant toujours les alternances d'éveil et de sommeil. Après cela nous avons pu étudier plus précisément l'impact de ces changements de caractéristique respiratoire sur l'état du couplage en utilisant les mêmes méthodes que lors de l'étude 1.

1.4.1. Modification du régime respiratoire : étude sous CO₂

La première étape a été de vérifier si les paramètres respiratoires sont bien modifiés grâce à l'air enrichi en CO₂. Nous pouvons constater que le CO₂ a bien modifié les caractéristiques respiratoires (Figure 23) puisque tous les paramètres respiratoires sont augmentés de façon significative avec le CO₂, à l'exception de la fréquence respiratoire pendant l'AE et le REM.

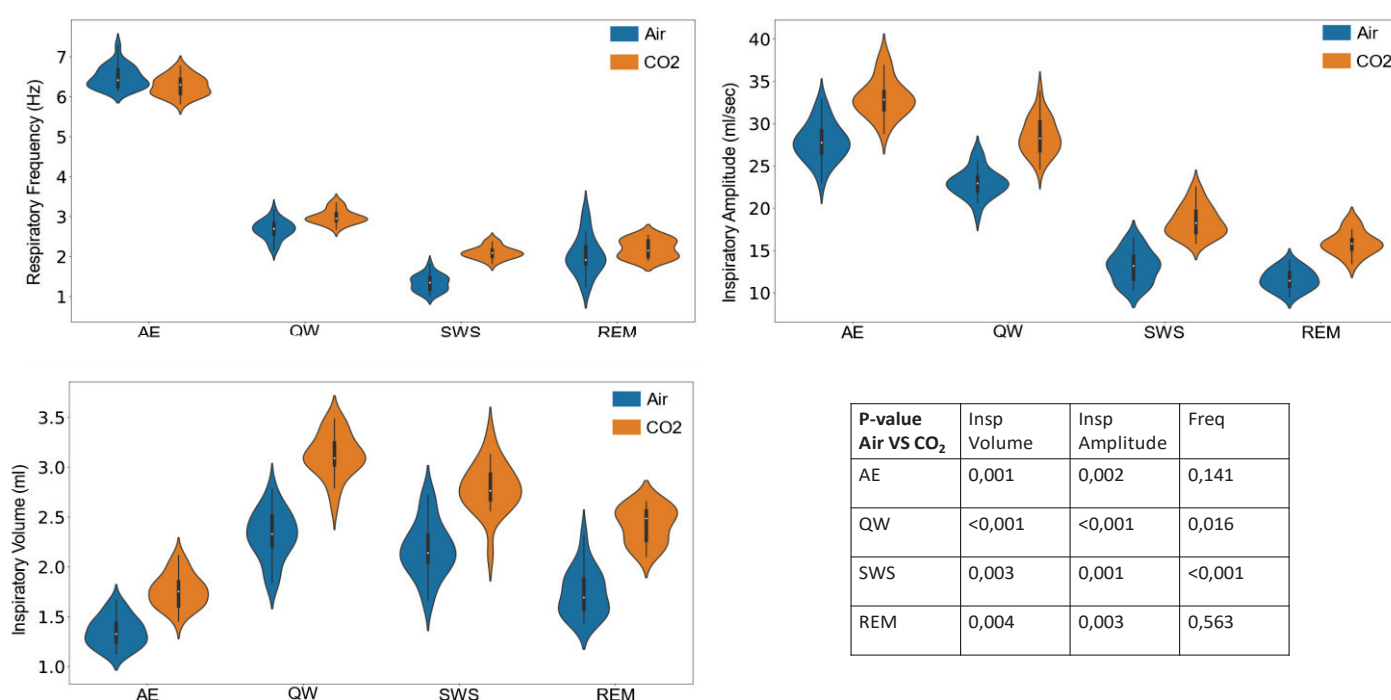


Figure 23 : Caractéristiques respiratoires lors des différents états de vigilance, en condition air (bleu) et CO₂ (orange). La table statistique représente le résultat de t-test réalisé pour chaque paramètre, dans chaque état de vigilance pour comparer la condition air VS la condition CO₂. Significativité considéré pour $p < 0.05$. $n = 5$ rats.

Après avoir constaté cela, il est intéressant de regarder l'évolution des matrices de corrélation respiration-PCL avec ces nouvelles caractéristiques respiratoires (Figure 24). L'ajout des sessions enregistrées avec le CO₂ permet d'étendre la plage fréquentielle de la respiration, notamment pendant les phases de sommeil, et permet donc une meilleure observation de ces matrices. Ainsi nous pouvons constater que même pendant le SWS, où le rythme delta reste prédominant, il est possible d'observer une forte densité de points autour de la diagonale (flèches blanches), alors que cela n'était pas possible auparavant. Il est également intéressant de constater que pendant le sommeil REM nous retrouvons bien la diagonale dans toutes les structures (très faiblement dans V1), ce qui était beaucoup moins clair lors des enregistrements avec l'air non enrichi en CO₂.

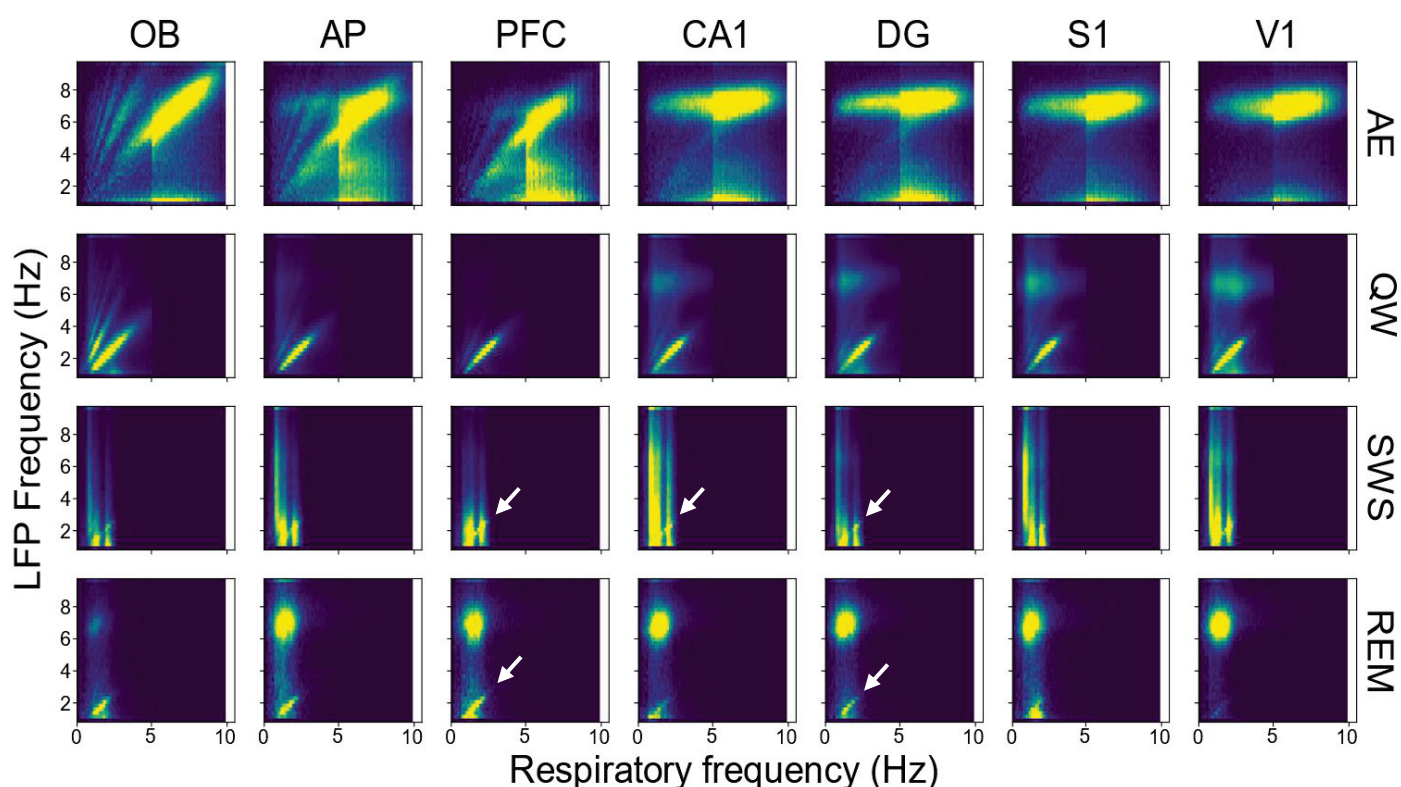


Figure 24 : Matrices de corrélation entre la fréquence respiratoire et la fréquence majoritaire du LFP regroupant des sessions enregistrées avec de l'air classique et de l'air enrichi en CO₂ à 5%. L'axe des abscisses représente la fréquence respiratoire et les ordonnées la fréquence du PCL. La flèche blanche pointe l'augmentation de densité de point dans la diagonale qui devient visible dans ces conditions avec le CO₂. Représentation moyennée chez 5 animaux.

Ces résultats suggèrent que le fort entrainement des aires cérébrales par la respiration pendant le QW n'est pas lié à l'état cérébral, mais bien aux caractéristiques respiratoires.

En effet quand tous les paramètres respiratoires sont amplifiés il est alors possible de voir une bonne synchronisation respiration – PCL même pendant les états de sommeil.

1.4.2. Impacts des caractéristiques respiratoires sur la synchronisation respiration-PCL : étude cycle-à-cycle.

La synchronisation entre les aires cérébrales et la respiration semble donc bien liée au régime respiratoire. Mais un cycle respiratoire a plusieurs caractéristiques qui varient selon les états cérébraux : la fréquence, la durée d'inspiration / expiration, l'amplitude d'inspiration / expiration ou encore le volume d'inspiration / expiration, et nous savons que tous ces paramètres sont fortement liés, de sorte que la modification de l'un engendre des modifications des autres, rendant complexe l'étude de ces caractéristiques. Nous avons tout de même cherché à analyser l'impact de ces paramètres sur le couplage respiration-PCL. Pour cela, nous avons utilisé l'analyse du taux de couplage (Coupling Index) en fonction des caractéristiques respiratoires. Cette analyse se base sur les mêmes calculs que les matrices précédentes, comme décrit dans le chapitre Matériel et Méthodes. Pour cette étude, nous n'avons pas découpé les enregistrements par état de vigilance, mais nous avons fait une étude cycle-à-cycle, en fonction du paramètre respiratoire choisi. Nous présenterons ici l'étude en fonction de l'amplitude et de la durée d'inspiration.

- **Couplage respiration – PCL en fonction de l'amplitude d'inspiration**

En traçant le Coupling Index en fonction de l' A_i (Figure 25), nous pouvons constater qu'il évolue avec une forme de courbe en cloche, avec des valeurs plus élevées dans les amplitudes entre 15 et 25 ml/sec. La forme en cloche s'explique par le fait que les grandes amplitudes correspondent aux cycles de flairage qui ont certes la plus grande amplitude, mais aussi la plus petite durée (voir Figure 27 plus bas). Cette forme est semblable dans toutes les structures, mais avec des amplitudes différentes, indiquant que le couplage respiration – PCL en fonction de l'amplitude d'inspiration est très fort dans les structures olfactives et le CPF, moins dans les autres aires, mais néanmoins significatif d'après la comparaison à un modèle linéaire mixte

appliqué (résultat significatif pour le modèle quadratique par rapport à un modèle linéaire, $p < 0.001$ pour toutes les aires cérébrales).

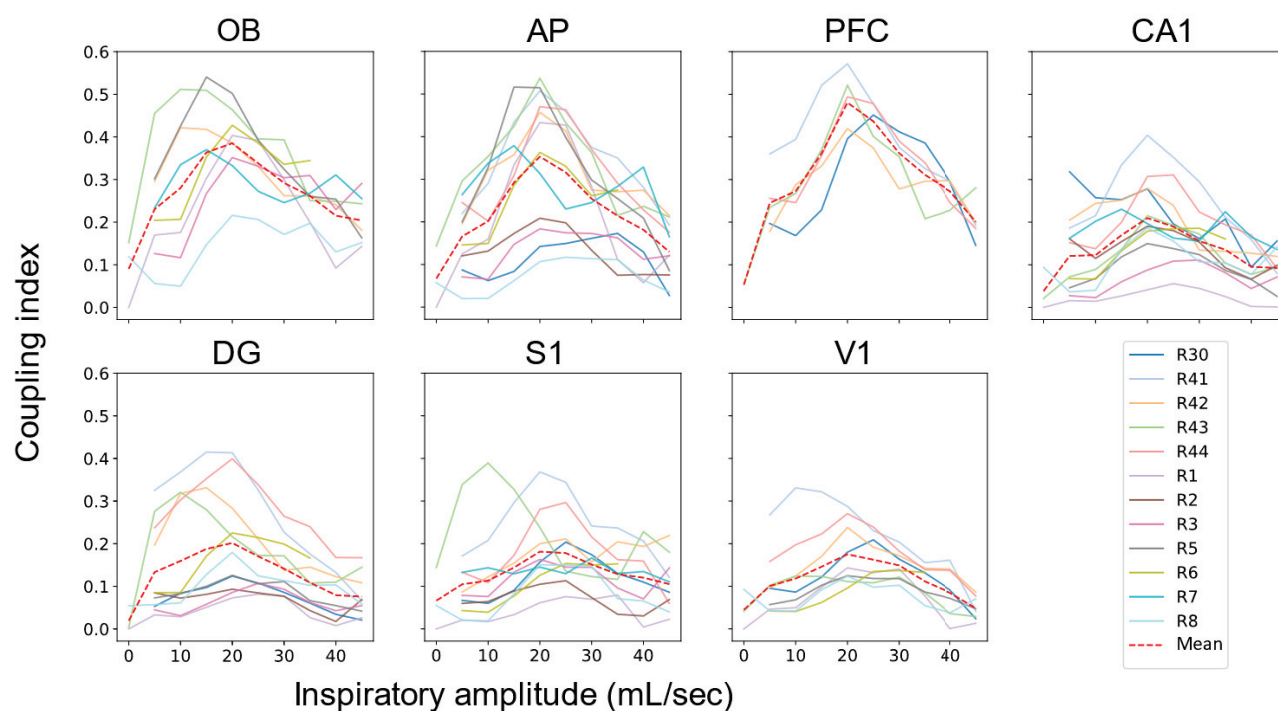


Figure 25 : Index de couplage en fonction de l'amplitude d'inspiration. Présentations des tracés pour chaque animal ($n=12$) en trait plein, et de la moyenne des animaux (pointillés). Une étude de comparaison entre un modèle mixte linéaire et quadratique a été réalisée pour tester l'existence d'une augmentation du coupling index selon une courbe en cloche. Après vérification de l'homoscédasticité et de la normalité des résidus, nous normalisons les valeurs par une fonction log (sauf pour CA1, car après vérification des résidus ce n'est pas nécessaire). Les résultats sont significatifs pour toutes les aires ($p < 0.001$). L'augmentation de coupling index en fonction de l'amplitude d'inspiration suit donc bien un modèle quadratique.

• Couplage respiration – PCL en fonction de la durée d'inspiration

Nous avons décidé de regarder un second paramètre qui est la durée d'inspiration, car, avec l'amplitude, ces 2 paramètres permettent de décrire à eux seuls un cycle respiratoire (car ils permettent de calculer fréquence et volume). On observe, sur la Figure 26 que, comme pour l'amplitude, le Coupling Index est optimal pour une plage de valeurs comprises entre 0.1 et 0.2 sec. Le fait que les courbes redescendent au-delà d'une certaine plage s'explique par le fait que les grandes durées correspondent aux cycles respiratoires des états de sommeil, et donc de petits volumes.

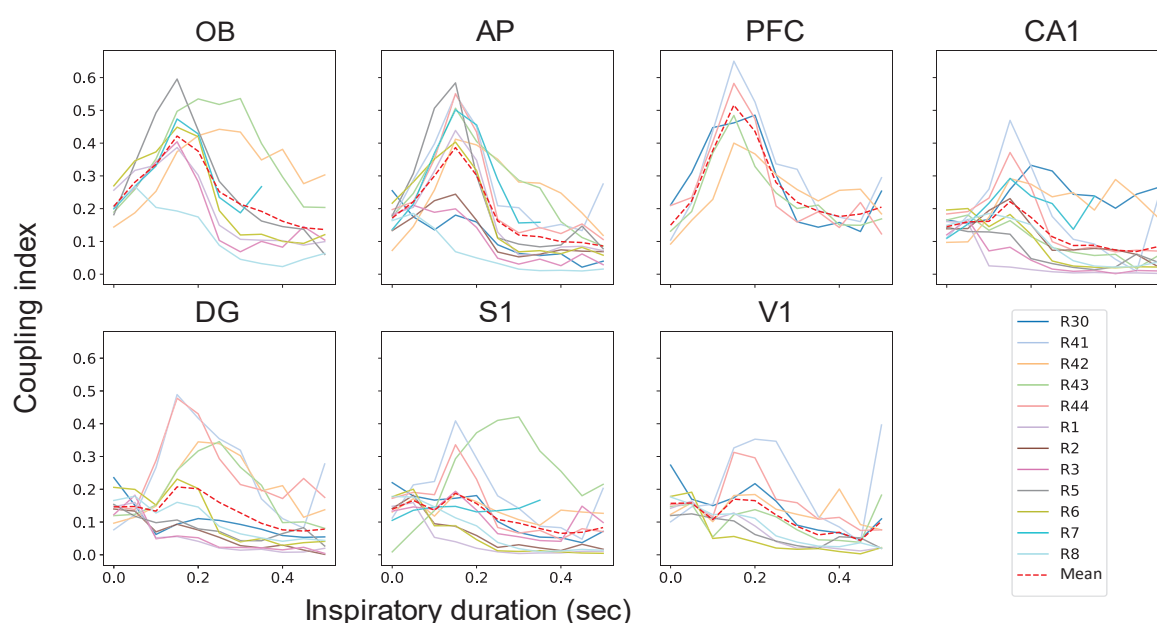


Figure 26 : Index de couplage en fonction de la durée d'inspiration. Présentations des tracés pour chaque animal ($n=12$) en trait plein, et de la moyenne des animaux (pointillés). Une étude de comparaison entre un modèle mixte linéaire et quadratique a été réalisée pour tester l'existence d'une augmentation du coupling index selon une courbe en cloche. Après vérification de l'homoscédasticité et de la normalité des résidus nous normalisons les valeurs par une fonction log. Le test est significatif pour OB et PFC (BO : $p=0.044$; CPF : $p=0.0037$). Il présente une tendance pour AP et DG (AP : $p=0.056$; DG : $p=0.078$) et ne sort pas significatif pour CA1, S1 et V1 (CA1 : $p=0.023$; S1 : $p=0.91$; V1 : $p=0.99$). Toutefois la non significativité ne signifie pas qu'il n'y a pas d'effet du volume d'inspiration. Cela indique seulement qu'au niveau de la population le modèle quadratique n'est pas significativement différent d'un modèle linéaire.

Conclusions de l'étude 2

- Tout d'abord, cette seconde étude nous a permis de répondre à la question « le meilleur entraînement cérébral par la respiration, observé pendant l'éveil calme, est-il une conséquence des caractéristiques neuronales spécifiques à cet état ou au régime respiratoire qui lui est associé ? » Le déplacement relatif des caractéristiques respiratoires du sommeil vers celles de l'éveil calme par le CO₂ nous a permis de conclure que le fort entraînement cérébral de l'éveil calme est lié aux caractéristiques de son régime respiratoire.

- Ensuite, le recours à des analyses cycle-à-cycle nous a permis de faire une étude détaillée du couplage respiration – PCL, qui a mis en évidence l'importance de l'amplitude et la durée d'inspiration dans l'entraînement respiratoire du cerveau. Pour mieux interpréter ces données, nous avons voulu mettre cela en parallèle avec la première étude sur le lien avec les états de vigilances. Pour cela nous avons croisé les informations sur les taux de couplage en fonction des amplitudes et des durées d'inspiration avec les caractéristiques respiratoires pendant les quatre états de vigilance (Figure 27). Il est alors très intéressant de constater que c'est aux amplitudes d'inspiration qui correspondent à celles des deux états d'éveil (AE et QW) (Figure 27 Haut) que nous retrouvons le pic de couplage dans toutes les structures. Si seule l'amplitude d'inspiration était déterminante dans la probabilité d'entraînement cérébral par la respiration, alors on devrait retrouver une probabilité proche entre éveil calme et exploratoire. Or, ce n'est pas ce qui se passe : seules les structures olfactives et PFC sont synchronisés par la respiration lors de l'éveil exploratoire. C'est en croisant ces données sur l'amplitude d'inspiration avec celles de la Figure 27 Bas sur les durées d'inspiration que l'on peut interpréter nos résultats. En effet, pendant l'AE, bien que l'amplitude soit élevée, les durées d'inspiration sont courtes. A l'opposé, les durées d'inspiration des deux états de sommeil sont longues (et même bien plus longues que celles de l'éveil calme), mais les amplitudes sont très faibles.

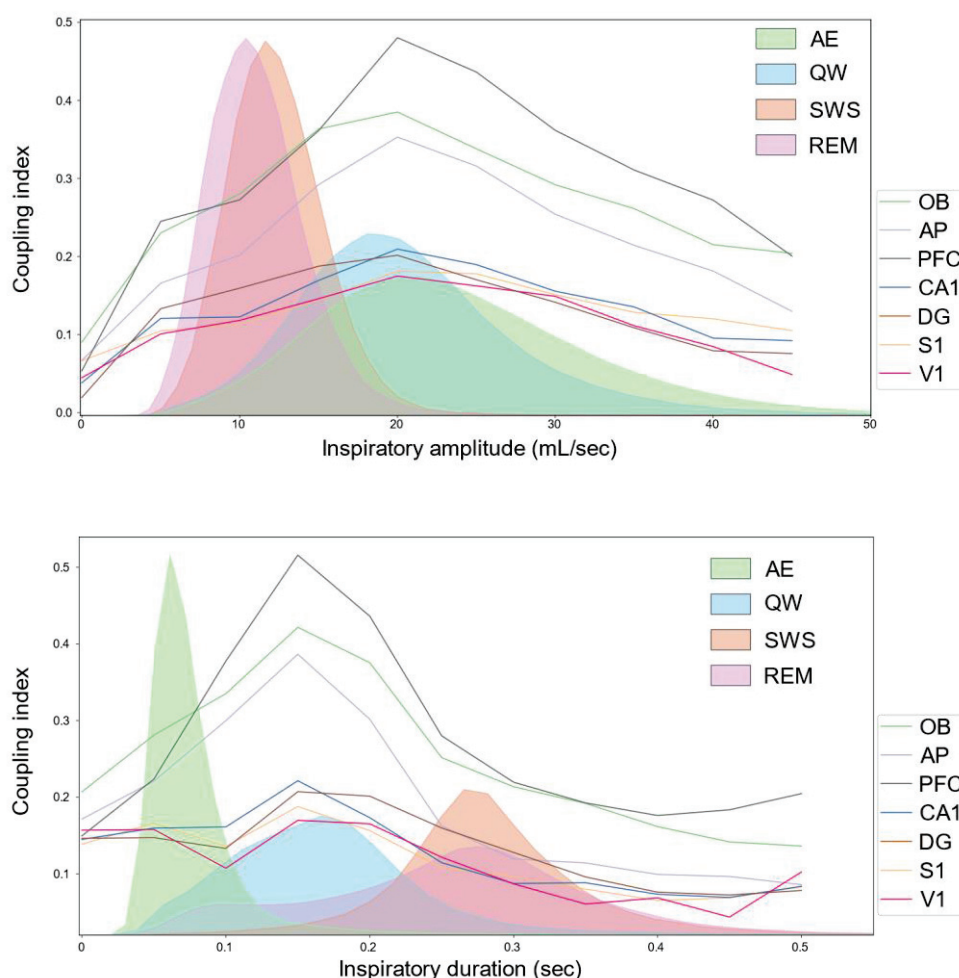


Figure 27: Haut : Index de couplage moyen en fonction de l'amplitude d'inspiration tracée avec la distribution de l'amplitude d'inspiration respiratoire en fonction des différents états de vigilance. Pour chaque structure, la courbe de couplage correspond à la courbe moyenne en pointillé rouge de la Figure 9.

Bas : Index de couplage en fonction de la durée d'inspiration tracée avec la distribution de la durée d'inspiration respiratoire en fonction des différents états de vigilance. Pour chaque structure, la courbe de couplage correspond à la courbe moyenne en pointillé rouge des Figure 25 et 26.

Finalement, il n'existe qu'un état présentant un régime respiratoire optimal, avec une amplitude d'inspiration assez élevée pendant une durée assez longue, c'est l'état d'éveil calme. L'ensemble de ces résultats suggère donc que la probabilité d'entraînement cérébral par les flux d'air respiratoires dépend de la durée pendant laquelle les flux d'air peuvent stimuler l'épithélium olfactif avec un débit d'air suffisant. Ce compromis amplitude / durée avait été mis en évidence par l'équipe dans l'entraînement des aires olfactives seulement, chez l'animal anesthésié (Courtiol et al., 2011a; Esclassan et al., 2012).

Ces études sur l'animal vigile nous ont apporté des conclusions sur la relation entre entraînement cérébral et caractéristiques des régimes respiratoires. Cependant, comme nous l'avons vu dans l'introduction, l'influence respiratoire peut s'exercer non seulement par la voie olfactive, dite bottom-up, mais aussi par des voies centrales, dites top-down. Or, le modèle de l'animal vigile ne nous permettait pas de dissocier ces deux voies d'action. C'est pour cette raison que nous avons entrepris une dernière étude, sur l'animal anesthésié cette fois, nous permettant de manipuler ces deux voies plus facilement.

1.5. Étude 3 : Étude de l'influence des flux d'air circulant dans la cavité nasale chez l'animal anesthésié

Cette expérience avait plusieurs objectifs :

- Mieux identifier la voie de transmission de l'information respiratoire au cerveau : quelles sont les parts respectives de la voie bottom-up et la voie top-down ?
- Tester l'effet des caractéristiques respiratoires (fréquence et débit) dans la modulation respiratoire, en modifiant les caractéristiques du flux d'air passant par le nez.

Les enregistrements ont été réalisés sur les animaux des études 1 et 2 (13 animaux) ainsi que sur des animaux complémentaires (10), soit un total de 23 animaux. Les aires cérébrales enregistrées étaient donc les mêmes, avec le même système. Les animaux complémentaires ont été séparés en deux lots avec chacun 4 structures cérébrales enregistrées : OB-PFC-DG-S1 (n=5) ou OB-AP-CA1-V1 (n=5). Nous avons fait ce choix de ne pas implanter toutes les structures sur les mêmes animaux par souci de diminuer le temps de chirurgie. En effet, plus la chirurgie et l'anesthésie sont longues, plus des mucosités envahissent la cavité nasale, et cet encombrement gêne les aspirations d'air que l'on applique pour imiter les flux inspiratoires.

La double trachéotomie permet de garder la respiration naturelle de l'animal et de l'enregistrer, mais aussi d'imposer un flux d'air dans la cavité nasale. Ce dernier est complètement contrôlé et paramétrable par un simulateur de cycle respiratoire. Ce simulateur nous a permis de modifier la fréquence et l'amplitude du flux d'air imposé selon 3 modes :

- Mode « free » : nous imposons fréquence et débit inspiratoires et expiratoires de façon libre, dans la limite de la physiologie

- Mode « slave » : nous récupérons le signal respiratoire naturel de l'animal (par la canule trachéale) que nous réinjectons au simulateur de sorte que nous imposons des cycles de même fréquence que la fréquence naturelle de l'animal, avec des débits choisis.

- Mode « off » : Nous pouvons également choisir de ne mettre aucun flux d'air dans le nez, et ainsi observer l'effet seul de la respiration naturelle de l'animal.

Les analyses réalisées ensuite ont été des spectres de puissance pour chaque enregistrement (Figure 28 à Figure 31). Ils sont à chaque fois représentés dans les basses fréquences (0-10Hz). La fréquence imposée dans le nez, ainsi que la fréquence respiratoire moyenne (et la SD correspondante) de l'animal sont reportées sur le spectre.

Malgré le nombre important d'enregistrements réalisés (23 animaux), cette étude n'a pas pu être menée à bien dans le temps imparti car nous n'avons pas eu le temps d'exploiter les résultats. D'autre part, après avoir dépouillé entièrement les résultats, il faudra probablement ajouter des animaux pour augmenter la taille de l'échantillon dans chaque condition. Je présenterai néanmoins des exemples afin d'illustrer les 3 questions que nous nous sommes posées.

D'après une étude de l'équipe (Courtiol et al., 2011a, 2011b), nous savions que le bulbe olfactif peut suivre la fréquence imposée dans la cavité nasale entre 1-12Hz. Notre première question a été de savoir s'il en était de même pour les autres structures cérébrales. Nous avons donc imposé différentes fréquences dans la cavité nasale des animaux et observé dans quelles structures on pouvait observer un entraînement. L'exemple présenté dans la Figure 28(A.) illustre ce propos. Alors que nous avons imposé des flux d'air de 600ml/min à une fréquence de 2Hz, nous voyons un pic de puissance spectrale à cette fréquence, dans toutes les aires enregistrées. Les flux d'air imposés dans le nez semblent donc entraîner largement le cerveau dans cette condition. Lorsque, chez le même animal, nous imposons des flux d'air de même débit, mais avec une fréquence de 6 Hz, on peut voir Figure 28(B.) que cette fréquence n'apparaît alors que dans le spectre du bulbe olfactif. Cet exemple montre **qu'il est possible d'entraîner largement le réseau cérébral par des flux d'air respiratoires, dans certaines conditions de fréquence**. Nous voyons ici que, avec une fréquence de 6Hz, l'entraînement

n'est plus possible. Cela rejoint nos données de l'étude 2 : la durée d'inspiration n'est pas assez longue dans ce cas. Étant donné le nombre de combinaisons fréquence/débit nécessaires pour une étude statistique fiable, nous ne disposons pas aujourd'hui de données suffisantes pour conclure.

Lorsque nous observons ces spectres, nous remarquons aussi un pic de puissance correspondant à la fréquence respiratoire naturelle de l'animal, ici 1.7 Hz, dans toutes les

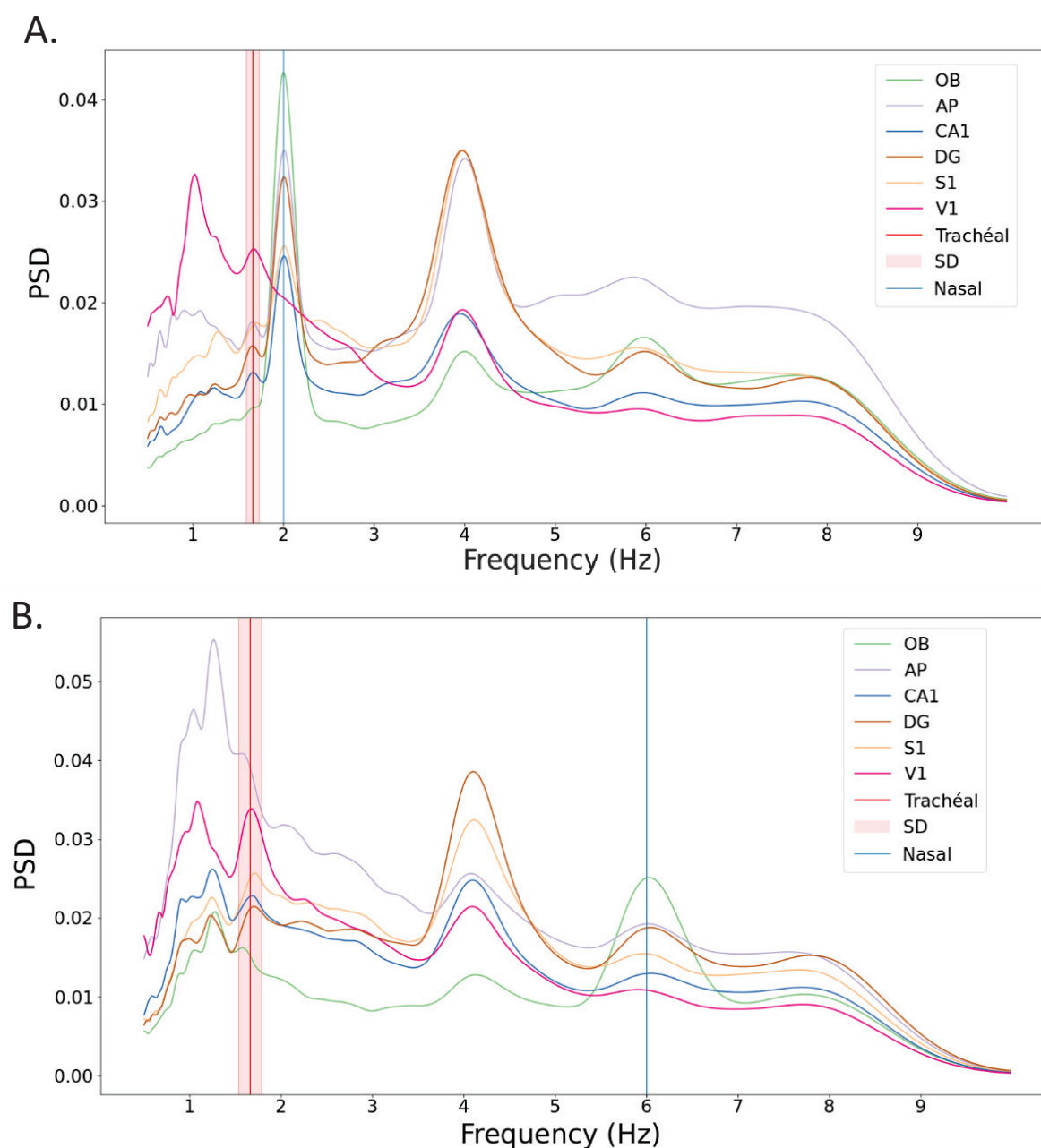


Figure 28 : Spectres de puissance du signal électrophysiologique chez un animal en double trachéotomie. Les traits verticaux représentent les valeurs de la fréquence respiratoire de l'animal (rouge) et du flux d'air nasal imposé (bleu). A : flux d'air imposé dans le nez à 2Hz. B : Flux d'air imposé dans le nez à 6Hz.

structures enregistrées. Cette observation est très intéressante, car elle suggère que le cerveau peut recevoir une information « respiratoire » centrale, indépendamment de celle liée au flux d'air circulant dans la cavité nasale. Ceci est confirmé par la Figure 29 dans laquelle, chez ce même animal, nous avons coupé la circulation des flux d'air dans le nez : la fréquence respiratoire de l'animal se voit d'autant mieux (pic à 1.7Hz). Nous illustrons donc ici la seconde

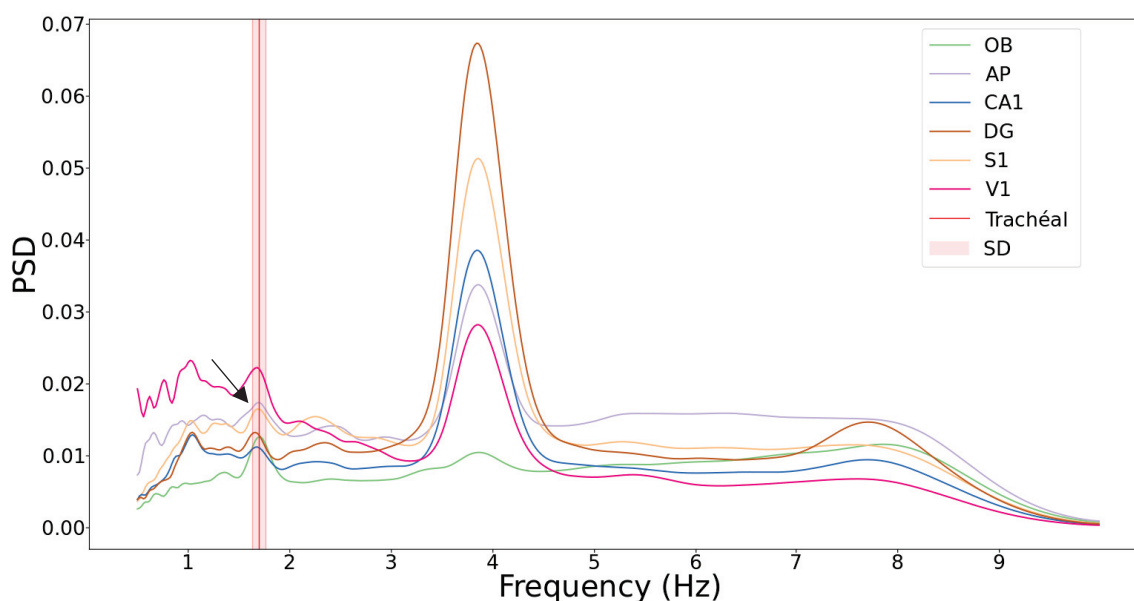


Figure 29 : Spectre de puissance du signal électrophysiologique chez un animal double trachéotomisé, avec aucun flux d'air imposé dans le nez. Le trait vertical rouge représente la fréquence (et SD) de la respiration pulmonaire. La flèche montre un pic de puissance dans le spectre à la même fréquence que le rythme de la respiration pulmonaire.

question que nous nous étions posée : ces résultats préliminaires suggèrent que **les différentes aires cérébrales peuvent recevoir une information respiratoire à la fois par une voie olfactive bottom-up et par une voie centrale top-down**. Évidemment, le pic spectral correspondant à la fréquence respiratoire devra être mieux caractérisé et statistiquement objectivé.

Profitions de l'observation de ce spectre (Figure 29) pour faire une digression sur un point qui nous paraît intéressant. Sur ces spectres de puissance, nous pouvons observer un pic de puissance autour de 4Hz. Pour expliquer ce pic, il est important de faire un petit rappel sur l'anesthésie à l'uréthane. Ce type d'anesthésie induit une alternance d'états dits «sleep-like» (Pagliardini et al., 2013). Cela signifie que le cerveau alterne plus ou moins régulièrement entre un état SWS-like, où prédomine une onde lente (0.5-1 Hz), et un état REM-like où un rythme

thêta à 4Hz prédomine. L'observation d'un pic à 4Hz dans les spectres de puissance signifie donc que le cerveau est en mode REM-like. On s'est alors demandé si l'état cérébral (REM-like vs SWS-like) pouvait avoir une influence sur l'entraînement du cerveau par la respiration de l'animal. La Figure 30 nous montre un enregistrement chez le même rat, dans les mêmes

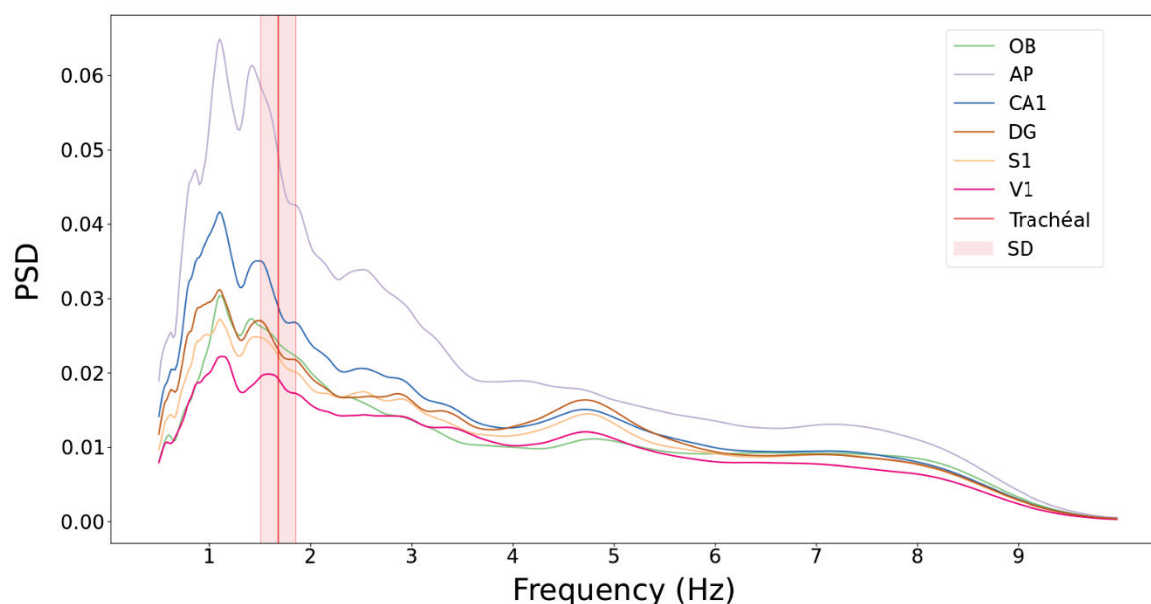


Figure 30 : Spectre de puissance du signal électrophysiologique chez un animal double trachéotomisé. Enregistrement sans flux d'air imposé dans la cavité nasale, dans un état cérébral SWS-Like.

conditions, alors que le cerveau est dans un régime SWS-like. Dans ces conditions, nous ne retrouvons plus la fréquence respiratoire de l'animal dans le spectre. Ceci montre bien l'importance du régime oscillatoire sous anesthésie pour la sensibilité à la respiration. Malheureusement ces changements de régime restent compliqués à contrôler et à prévoir, rendant les expérimentations laborieuses, car certains animaux restent dans l'un des deux régimes tout au long de l'enregistrement.

Le dernier point que nous souhaitons aborder avec cette étude est celle de l'importance de la coïncidence entre les voies bottom-up et top-down dans la probabilité d'entraînement du cerveau par la respiration. En effet, nous nous sommes demandé jusqu'à quel point le découplage entre respiration et flux d'air dans le nez avait du sens car, dans la nature, les deux ne sont jamais découplés. Il ne serait donc pas étonnant que le système soit mieux adapté à un fonctionnement où les deux influences, bottom-up et top-down, sont coïncidentes.

La Figure 31 illustre ce point. Ces deux spectres correspondent à des enregistrements pratiqués chez un animal respirant naturellement à la fréquence de 1.1 Hz. Dans le premier cas (Figure 31 A), une fréquence de 2Hz était imposée dans la cavité nasale et nous voyons alors que seul le spectre du bulbe olfactif exprime cette fréquence. En revanche, dans le deuxième cas, le flux d'air nasal est synchrone de la respiration naturelle de l'animal (Figure 31 B), et toutes les aires enregistrées expriment un pic de puissance à la même fréquence que le rythme respiratoire. Nous voyons ainsi le signe que la cohérence entre la voie olfactive et la voie centrale semble importante pour un bon transfert de l'information respiratoire au cerveau.

Ces quelques exemples montrent qu'il peut être intéressant de pousser plus loin cette expérimentation pour mieux comprendre le côté mécanistique de l'influence de la respiration sur les rythmes cérébraux ainsi que l'importance respective des voies bottom-up et top-down dans l'entraînement du cerveau par la respiration.

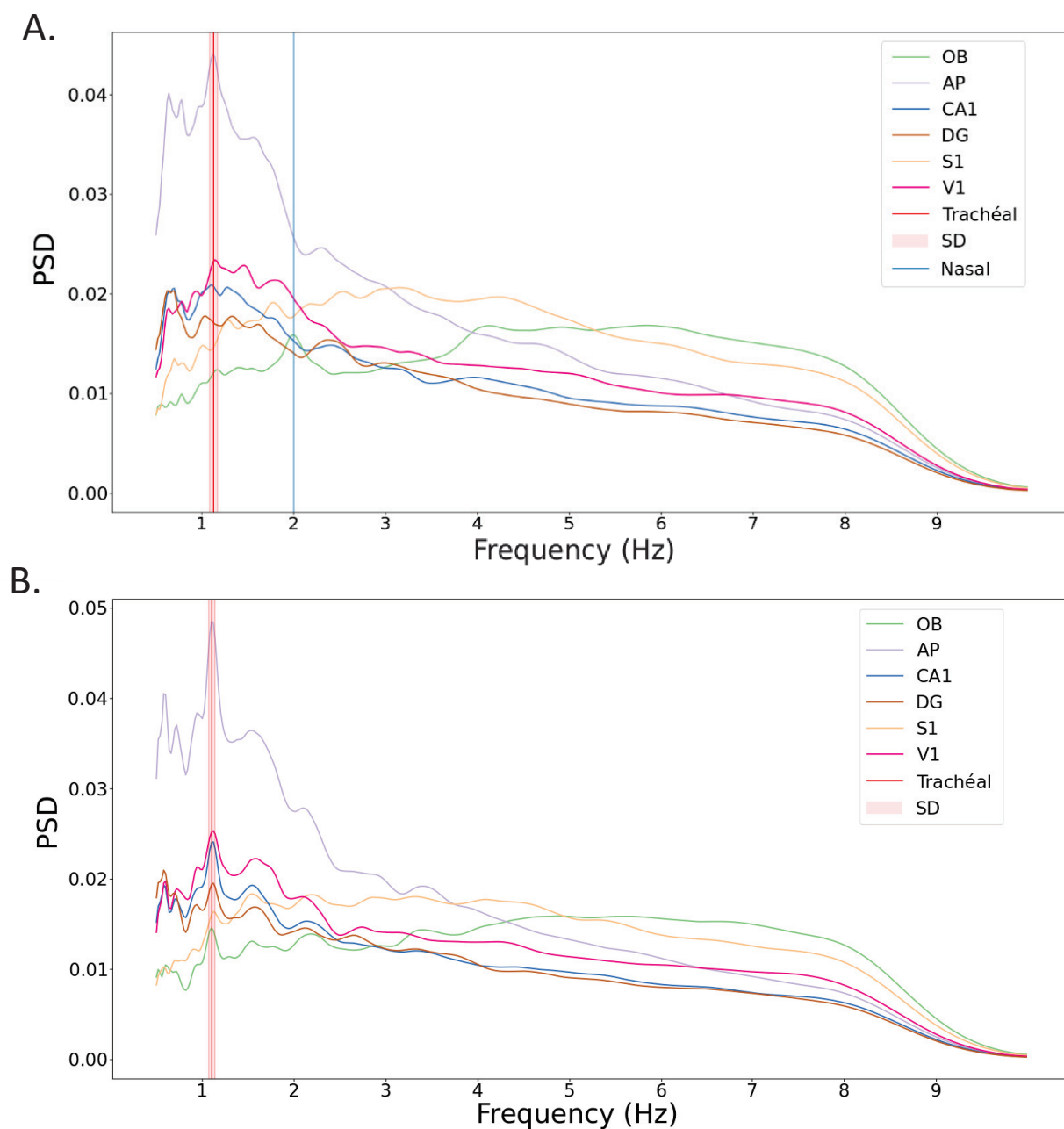


Figure 31 : Spectres de puissance du signal électrophysiologique chez un animal double trachéotomisée. A : Enregistrement avec un flux d'air imposé dans la cavité nasale à 2Hz, en mode Free. B : Enregistrement où le flux d'air imposé dans la cavité nasale reproduit exactement le signal respiratoire pulmonaire, en mode Slave.

Conclusion de l'étude 3

Nous ne pouvons malheureusement pas tirer de conclusions de cette étude tant que la taille des échantillons n'est pas augmentée. Nous pouvons dire cependant que cette étude mérite d'être poursuivie car le modèle semble pouvoir répondre aux questions que nous nous

posons, notamment la limite d'entraînement d'un large réseau cortical par les flux d'air circulants dans la cavité nasale. Cette limite semble dépendre de 2 paramètres cruciaux : 1) le compromis amplitude / durée d'inspiration (qui confirme nos résultats de l'étude 2 et les résultats de l'équipe Courtiol et al., 2011a), 2) l'état cérébral chez l'animal anesthésié.

4. DISCUSSION

L'influence des rythmes exogènes au cerveau et les influences qu'elles induisent sur celui-ci sont de plus en plus étudiées. Dans cette thèse, nous avons traité spécifiquement du rythme respiratoire, et nous avons voulu voir comment celui-ci peut influencer la rythmicité cérébrale. Nous allons d'abord discuter les résultats de nos 3 études en les confrontant aux données de la littérature. Puis nous comparerons nos données avec ce que l'on connaît chez l'Humain et donnerons enfin quelques perspectives possibles pour la suite.

DISCUSSION DES RESULTATS

• Étude 1

La première étude a été de voir dans quelle mesure le rythme respiratoire pouvait agir sur un large réseau de structures. Pour cela nous avons étudié l'effet de la respiration sur 7 aires cérébrales enregistrées simultanément au cours des différents états de vigilance. Notre analyse par matrice de covariation des fréquences respiratoires et des PCL nous a permis de constater qu'il existe bien une synchronisation entre la respiration et les PCL dans toutes les aires cérébrales enregistrées. Cette synchronisation n'est cependant pas présente à tout moment, nous montrons qu'elle est principalement observable pendant l'état d'éveil calme. Ce résultat vient nuancer les dernières publications sur le sujet, notamment l'étude de (Tort et al., 2018a). En effet, ces auteurs rapportent que la respiration est très cohérente avec le PCL dans 15 structures cérébrales pendant les phases d'éveil exploratoire et de REM. Au vu de nos données, ces résultats sont néanmoins à nuancer. Dans leur étude, les auteurs ciblent des périodes très spécifiques de l'état de vigilance observé, en ne considérant que des segments où la respiration a une fréquence très différente de celle du rythme thêta (référence prise dans l'hippocampe). Cette façon de faire réduit fortement le temps d'enregistrement analysé, là où nous faisons le choix de prendre l'entièreté des enregistrements et de seulement découper selon les états de vigilances encodés. De plus nous enregistrons et analysons de manière simultanée les 7 structures implantées. De leur côté, Tort et al., ont un grand nombre d'aires enregistrées, mais toutes ne sont pas enregistrées de façon simultanée chez un même animal, rendant les liens entre les structures plus difficilement interprétables. Le dernier point de discussion par rapport à la publication de Tort et al. concerne les méthodes d'analyse. En effet, pour évaluer l'entraînement cérébral par la respiration, ils utilisent

seulement une étude de cohérence entre la respiration et les oscillations du PCL. Ils concluent que la cohérence observée est différente du hasard, en se basant sur les surrogates. Si nous nous arrêtons là dans nos analyses, nous aurions effectivement des conclusions similaires, car l'analyse des surrogates montre une cohérence respiration – PCL significative dans toutes les aires enregistrées.

Cependant regarder simplement une significativité est beaucoup trop restrictif. En effet, l'analyse par comparaison aux surrogate a tendance à surestimer la significativité et est assez imprécise car la significativité est donnée sur un point du spectre de cohérence. Or, nous avons pu voir avec nos données que ceci n'a pas vraiment de sens vu le pic relativement large des spectres de cohérences, qui s'étend sur une large bande de fréquences. Ces analyses de cohérence sont donc à prendre avec un certain sens critique et une expertise sur la façon dont elles sont faites, car leur validité dépend énormément de la méthode utilisée notamment pour le calcul des surrogates.

L'avantage de notre étude complémentaire en matrice de corrélation est que nous pouvons suivre une covariation des fréquences pendant des régimes respiratoires non stationnaires. Cela nous permet de suivre, sur l'entièreté du signal, et de cycle à cycle, la covariation des fréquences de la respiration et des PCL. En accord avec la littérature (Biskamp et al., 2017; Ito et al., 2014; Nguyen Chi et al., 2016; Zhong et al., 2017) nous avons pu conclure que la respiration peut imposer son rythme sur un large réseau de structures cérébrales. Nous ajoutons à cela que c'est pendant l'éveil calme que se retrouve la meilleure synchronisation.

Cependant nous observons une différence de sensibilité à la respiration selon les aires enregistrées. En effet les aires olfactives sont très sensibles à la respiration, ce qui était déjà bien connu au sein de l'équipe et dans la littérature (Buonviso et al., 2003; Courtiol et al., 2011a; Litaudon et al., 2003). Toutefois, les autres aires enregistrées montrent une certaine variabilité dans la sensibilité au rythme respiratoire. (Tort et al., 2018a) montrent une variabilité de sensibilité au rythme respiratoire liée à la position de l'aire enregistrée. En effet, ils remarquent un gradient de synchronisation dans l'axe antéro-postérieur avec les aires cérébrales antérieures plus synchronisée sur la respiration que les aires postérieures, comme si l'éloignement avec les aires olfactives faisait que les aires cérébrales seraient moins

sensibles à la respiration. Nous retrouvons également un peu ce schéma avec des aires comme V1 qui ont l'air moins sensibles que le DG par exemple. Cependant il paraît difficile de conclure à une synchronisation respiratoire seulement liée à la position de l'aire cérébrale car, par exemple, DG est plus fortement influencé par la respiration que S1 alors que sa position est plus postérieure. Il est probable que la fonction de chaque aire, et donc ses liens avec les autres structures, est un élément important dans son niveau de couplage avec la respiration. En effet les aires olfactives captent directement le flux d'air nasal, grâce à la mécanosensibilité des récepteurs aux odeurs (Grosmaître et al., 2007). Les aires qui lui sont connectées, plus ou moins directement, comme PFC par exemple, peuvent donc recevoir aussi cette influence nasale. En revanche, une aire cérébrale comme V1 est probablement moins sensible à la respiration, car la vision n'a aucun lien direct avec le circuit olfactif. Cependant, au vu de nos résultats une aire reste assez mystérieuse à ce propos, il s'agit du PFC. En effet nous constatons une très forte synchronisation entre le PFC et la respiration, souvent plus importante que dans les aires olfactives. Comment expliquer cela ? Du point de vue anatomique, le PFC reçoit des afférences des régions olfactives, notamment du cortex piriforme (Giessel and Datta, 2014; Johnson et al., 2000). Cela peut donc expliquer pourquoi il est si bien synchronisé avec la respiration. En revanche, aux vues des données on a l'impression qu'il est même mieux synchronisé que les aires olfactives et cela peut paraître étonnant. Une explication possible est que cette propriété lui est conférée par ses nombreux liens avec d'autres aires cérébrales. En effet le cortex préfrontal est un carrefour de l'information et est donc en lien avec de nombreuses structures, en particulier les aires limbiques, elles-mêmes fortement influencées par la respiration (Homma and Masaoka, 2008). En quoi cette très bonne synchronisation pourrait être utile pour le cortex préfrontal ? Des études ont montré que les rythmes gamma du PFC sont modulés par le rythme thêta et que cela sous-tendrait un codage de l'information de base pour des processus cognitifs comme la mémoire de travail ou de souvenir (Lisman and Idiart, 1995; Sigurdsson et al., 2010). Biskamp et al. (2017) proposent que l'entraînement des rythmes du PFC par la respiration puisse remplir des fonctions similaires au rythme thêta de l'hippocampe en particulier quand ce dernier est peu ample. En effet, comme la respiration peut avoir une fréquence recouvrante avec le thêta, l'entraînement du PFC à ce rythme pourrait favoriser la communication avec l'hippocampe. Pour montrer cela, il faudrait faire des expériences comportementales impliquant le PFC et analyser la synchronisation entre le PFC, le rythme respiratoire et le thêta.

Nous avons aussi observé une modulation des rythmes gamma par la respiration. Zhong et al. (2017) ont étudié de façon spécifique la modulation des rythmes gamma par la respiration, dans le bulbe olfactif, le cortex prelimbique, le cortex pariétal et l'hippocampe. Ils mettent en évidence une modulation du rythme gamma par la respiration dans toutes les aires enregistrées, notamment pendant l'immobilité de l'animal, périodes qui sont probablement comparables à nos états d'éveil calme. De notre côté les analyses sur la bande gamma sont encore trop peu nombreuses pour pouvoir conclure complètement. Cependant nous observons comme eux une modulation des rythmes rapides notamment au moment de l'éveil calme. Des analyses de la modulation du gamma en fonction de l'amplitude ou de la fréquence respiratoire sont en cours.

En conclusion de cette première étude, nous pouvons donc dire que, puisqu'elle peut moduler l'activité neuronale dans de larges réseaux cérébraux, la respiration pourrait servir d'horloge centrale pour coordonner les rythmes du cerveau, comme nous en avons fait l'hypothèse. Cependant, nous avons vu que cette influence respiratoire sur le cerveau n'est pas constante mais varie avec les états de vigilance. En particulier, l'état d'éveil calme est celui au cours duquel elle peut le plus fortement et largement s'exprimer.

• Étude 2

À partir de ces résultats, nous avons voulu aller plus loin et chercher pourquoi la synchronisation est principalement visible pendant l'éveil calme. Est-ce que c'est une conséquence de la dynamique neuronale spécifique de cet état ou du régime respiratoire qui est associé à cet état ? Nous avons alors mené une seconde étude afin de dissocier les régimes respiratoires des états cérébraux liés aux états de vigilances. Pour cela nous avons eu recours à l'utilisation d'air enrichi en CO₂ afin de modifier les caractéristiques des cycles respiratoires. Dans un premier temps nous avons pu constater qu'un air enrichi en 5% de CO₂ suffit à faire augmenter de façon significative tous les paramètres respiratoires. Nous avons ensuite réalisé l'analyse en matrices de corrélation et les résultats ont été très intéressants. En effet nous avons constaté que, dans ces conditions, nous arrivons à retrouver une synchronisation entre la respiration et les rythmes électrophysiologiques dans toutes les structures y compris pendant les états de sommeil. Ceci nous a permis de conclure que la synchronisation du

rythme respiratoire avec les rythmes des potentiels de champs locaux semble être dépendant des paramètres respiratoires et non de l'état de vigilance.

Nous avons alors voulu aller plus loin en analysant plus précisément l'impact des paramètres respiratoires sur le couplage fréquentiel. Ces résultats ont montré l'importance de l'amplitude et de la durée d'inspiration sur le taux de couplage. En effet, les aires cérébrales présentent un meilleur taux de coupage avec la respiration lorsque l'amplitude d'inspiration est assez élevée (comprise entre 15 et 25 ml/sec) ET la durée d'inspiration assez longue (comprise entre 0.1 et 0.2 sec). Avec cela nous constatons que l'éveil calme est le seul état pendant lequel les paramètres respiratoires remplissent ces deux conditions. Pendant les états de sommeil la durée est longue, mais l'amplitude est très faible, la respiration ne peut pas passer son message, c'est comme si elle parlait trop faiblement. Pendant l'état d'éveil exploratoire par contre, l'amplitude est grande, mais pendant trop peu de temps. L'information arrive de manière très forte, mais pendant un laps de temps trop court pour qu'elle puisse activer l'ensemble du cerveau. Ces résultats peuvent être mis en parallèle avec des études faites dans l'équipe sur le bulbe olfactif montrant que l'activité oscillatoire du bulbe olfactif, ainsi que les activités unitaires des cellules mitrales, est fortement influencée par les flux d'air dans la cavité nasale (Courtiol et al., 2011b). Cette étude, chez le rat anesthésié trachéotomisé, met en évidence une augmentation de l'activité gamma quand le débit d'air imposé dans le nez est élevé, et de l'activité beta quand le débit est faible. En même temps, la décharge des cellules se synchronise d'autant mieux à la respiration que le débit du flux d'air nasal est augmenté. Toujours dans l'équipe, et toujours sur des animaux anesthésiés et trachéotomisés, il est aussi montré que l'activité du bulbe olfactif peut suivre des fréquences imposées de flux d'air jusqu'à 10Hz (Courtiol et al., 2011a; Esclassan et al., 2012). Cependant, la synchronisation du bulbe avec la respiration diminue quand la fréquence augmente et cette baisse est compensée par une augmentation du débit d'air. On retrouve là ce que nous montrons chez l'animal vigile : l'entraînement respiratoire du cerveau est possible lorsqu'un compromis entre fréquence et débit d'air dans la cavité nasale permet une activation suffisante du bulbe olfactif. Ces études nous montrent donc bien l'effet des paramètres respiratoires sur la synchronisation entre la respiration et les rythmes des aires olfactives. Notre étude étend ce constat aux autres aires cérébrales.

L'utilisation du CO₂ pour modifier les paramètres respiratoires pourrait être critiquable. En effet, elle est une très bonne méthode, car elle reste simple à mettre en place et n'est pas invasive, par rapport à des méthodes de stimulation des noyaux respiratoires (Burke et al., 2014). En revanche, le CO₂ a un effet global sur l'organisme que nous ne pouvons pas contrôler. Il va avoir une action large aussi bien sur des fonctions végétatives (augmentation du rythme cardiaque et du rythme respiratoire) que sur des comportements plus complexes comme de l'anxiété. En effet les modifications de concentration de CO₂, et les changements de pH en résultant, sont notamment captés par le locus coeruleus (Oyamada et al., 1998; Pineda and Aghajanian, 1997). Il est lui-même connecté à de nombreuses structures et a des effets sur de nombreuses fonctions, comme la mémoire en agissant sur l'hippocampe (Takeuchi et al., 2016), mais aussi plus largement sur l'éveil, sur la cognition, ou encore les processus sensoriels (Carter et al., 2010; Martins and Froemke, 2015; Sara and Bouret, 2012). Il est donc important de garder cela en mémoire en analysant nos données. Toutefois, avec une concentration limitée à 5%, nous n'avons pas remarqué de modification notable du comportement de l'animal. Une fois habitués à l'exposition au CO₂, les animaux ont pu dormir de façon normale.

• Étude 3

Le but de la troisième et dernière étude a été d'étudier plus précisément la part respective des voies olfactives (bottom-up) et respiratoires (top-down) sur la probabilité d'entraînement d'un large réseau de structures cérébrales par la respiration, ainsi que l'étude plus précise des paramètres influençant la modulation respiratoire. Même si cette étude n'a pas pu être terminée, elle permet d'apporter des pistes de réflexion et de perspectives grâce à quelques enregistrements qu'elle a fournis.

Elle nous permet tout d'abord de nuancer le propos des publications d'autres groupes (Biskamp et al., 2017; Ito et al., 2014; Lockmann et al., 2016; Yanovsky et al., 2014). Comme nous en effet ces auteurs montrent qu'en l'absence de flux d'air dans la cavité nasale, le rythme respiratoire a tendance à disparaître dans les aires cérébrales enregistrées. Cependant nous avons observé dans de nombreux enregistrements sans circulation d'air dans le nez qu'un rythme à la fréquence de la respiration de l'animal persiste dans certaines structures, montrant bien qu'une autre voie que la voie olfactive peut transmettre l'information respiratoire, par exemple par les noyaux générateurs du rythme respiratoire. Une observation

intéressante que nous avons faite est que l'entraînement respiratoire du cerveau est bien plus efficace lorsque le flux d'air nasal est synchrone de la respiration propre de l'animal, ce qui montre un besoin de cohérence entre les sources d'information centrale et périphérique.

Cette étude ne fait pas que confirmer les précédents travaux de l'équipe montrant que l'entraînement du bulbe olfactif dépend d'un compromis fréquence / débit des flux d'air (Courtiol et al., 2011a; Esclassan et al., 2012). En effet, elle l'étend aux autres structures cérébrales, montrant un gradient d'entraînement entre les aires olfactives / cortex préfrontal et les autres aires.

Notre étude s'est focalisée sur l'influence des paramètres de l'inspiration. Or, les flux d'air traversent aussi la cavité nasale dans le sens de l'expiration et on peut certainement se demander si ceux-ci ne pourraient pas aussi influencer l'activité cérébrale. La méthode de double trachéotomie nous permet d'étudier l'impact sur le système nerveux de l'inspiration et de l'expiration de façon indépendante, en appliquant des flux d'air unidirectionnels, reproduisant seulement des inspirations ou des expirations, à une certaine fréquence et avec un certain débit. Cette 3^e étude mérite donc d'être complétée et approfondie.

Cette étude à montrer un dernier point important pour les manipulations chez l'animal anesthésié à l'uréthane, c'est l'importance de l'état oscillatoire cérébral. En effet nous avons pus constater que lors des épisodes SWS-Like, où tout le cerveau oscille à une fréquence très lente (0.5-1Hz), il est très difficile de percevoir une rythmicité en lien avec la respiration. Pendant ces moments, les signaux PCL sont très lents et amples, et très peu d'autres oscillations sont visibles, comme si le cerveau était dans un état de sommeil profond. En revanche, il est possible de voir de la modulation respiratoire pendant les épisodes de REM-like. Ces observations sont donc importantes à considérer pour la suite de cette étude, car ces variations d'états sont en grande partie liées au niveau d'anesthésie. Il sera donc nécessaire de bien le contrôler.

• Comparaisons avec les études chez l'humain

Il est intéressant de voir qu'aujourd'hui il est aussi possible d'étudier cela chez l'homme. En effet des études sont possibles chez les patients épileptiques, implantés avec des électrodes (iEEG) dans le cadre de leur traitement. Au moins deux équipes aujourd'hui montrent qu'il est possible de retrouver le rythme respiratoire dans le signal électrophysiologique dans diverses

structures comme le cortex piriforme, l'hippocampe ou encore l'amygdale (Herrero et al., 2018; Zelano et al., 2016) et même dans des structures ni olfactives ni limbiques (Herrero et al., 2018). Malgré cela, ce signal reste encore probablement sous-estimé. Comme le dit Tort dans une revue sur le sujet (Tort et al., 2018b), le rythme respiratoire peut facilement se confondre avec d'autres rythmes comme le delta ou le thêta. Et dans la grande majorité des études, la respiration n'est pas contrôlée, de sorte qu'il est difficile d'évaluer son influence sur le signal enregistré.

Jusqu'à récemment la respiration a pu être considérée comme un parasite dans les enregistrements. Par exemple dans les études d'IRM la bande de fréquence du rythme respiratoire est souvent retirée des enregistrements. Cette manœuvre pourrait masquer des effets liés à la respiration. Au vu de nos données ainsi que des différentes études des dernières années, il paraît donc important de prendre en considération le signal respiratoire pour étudier les activités rythmiques du système nerveux central.

L'un des grands avantages de pouvoir travailler chez l'Homme tient au fait qu'il est possible de demander au sujet d'agir directement sur sa respiration en faisant varier volontairement l'amplitude ou la fréquence respiratoire, ou alors de respirer seulement par le nez ou par la bouche, ou encore de faire des apnées volontaires, choses impossibles à faire chez l'animal de façon naturelle. L'un des inconvénients de ces méthodes en revanche est que les sujets sont obligés de porter de l'attention sur la respiration. Mais ces paramètres peuvent être vérifiés en ayant un bon protocole expérimental avec des groupes contrôles adaptés à la question posée.

Une récente étude chez l'homme nous montre l'importance du flux nasal dans l'activité cérébrale. Piarulli et al. (2018) montrent qu'une stimulation prolongée (8 sec) de l'épithélium olfactif par un flux d'air, sans stimulation odorante, change l'activité cérébrale et l'état de conscience des sujets. Ils mettent en évidence que cette stimulation augmente de façon significative l'activité delta et thêta dans de nombreuses structures. Des analyses de connectivités directionnelles mettent en évidence que la stimulation nasale a provoqué une augmentation généralisée d'information bidirectionnelle (dans l'axe antéro-postérieur) entre certaines régions : le cerveau passe d'une connectivité type éveil à une connectivité type

sommeil. D'un point de vue comportemental les sujets disent avoir ressenti une perception de soi altérée, avec une attention élevée tournée vers le soi et une capacité réduite à contrôler ses pensées, entraînant la perception d'un état de conscience altéré. Nous trouvons ces très intéressants car ils sont les premiers à suggérer que la stimulation mécanique de l'épithélium olfactif, de manière complètement déconnectée de la respiration du sujet, peut entraîner des modifications de l'activité cérébrale et de l'état de conscience. Ce type d'études pourrait aider à la compréhension des mécanismes physiologiques et neuronaux mis en jeu lors des exercices de relaxation et de méditation utilisant la respiration profonde.

Perspectives

En effet la plupart de ces pratiques sont basées sur un contrôle de la respiration et notamment de la respiration profonde. Il a été montré que chez des méditant aguerris il y a des modifications des rythmes électrophysiologiques pendant les séances de méditation. Il y a par exemple une augmentation globale de l'amplitude des rythmes gamma et de la synchronisation à longue distance de ces rythmes (Lutz et al., 2004). Plus globalement une modification de l'état cérébral, pendant les états de méditation, est décrite dans de nombreuses structures (Pour revue Tang et al., 2015). Nos données laissent penser que la respiration, par sa modulation sur l'activité cérébrale, pourrait jouer un rôle majeur dans la synchronisation et la mise en place de ces états spécifiques du système nerveux. En particulier, on pourrait se demander si l'équivalent de l'état d'éveil calme que l'on a observé chez le rat, où de larges réseaux cérébraux sont synchronisés sur la respiration, existe chez l'humain. Et, dans ce cas, est-ce que cet état pourrait être celui atteint lors des états de méditation ou de pratique du yoga.

Nos travaux ouvrent donc des perspectives intéressantes sur la possibilité d'influencer nos différentes fonctions cognitives, par l'intermédiaire de la respiration. En effet, si on peut moduler les oscillations cérébrales en modifiant nos paramètres respiratoires, alors on pourrait agir sur de nombreuses fonctions, allant de la perception à la mémorisation. La modulation des flux d'air dans le nez, par des exercices d'entraînement respiratoire, pourrait donc représenter un outil potentiel pour la mise au point de nouvelles stratégies de réhabilitation focalisées sur la respiration. De telles réhabilitations pourraient être envisagées dans le cas de troubles des rythmes cérébraux associés à certaines maladies (Herrmann and

Demiralp, 2005; Uhlhaas and Singer, 2010), mais aussi pour améliorer l'état cognitif des patients souffrant de troubles respiratoires du sommeil (Gottlieb et al., 2004; Yaffe et al., 2011).

Si la circulation des flux d'air dans le nez a autant de conséquences sur l'activité cérébrale, nous pouvons alors nous demander que ce qui se passe chez des personnes privées de ce flux nasal, ce qui est le cas chez les patients trachéotomisés. Et il a été montré que le rétablissement des flux d'air dans la cavité nasale leur permettait non seulement de retrouver un certain odorat mais également de ressentir une amélioration du bien-être général (Adler et al., 2009). Cette amélioration du bien-être peut être liée à de nombreux facteurs, et principalement au rétablissement de l'olfaction. Mais nous pouvons également penser que le retour du flux d'air dans le nez réinstaure une activité cérébrale perdue, qui pourrait alors se traduire de façon inconsciente par une sensation de bien-être général amélioré.

Enfin, nos résultats apportent l'évidence que la respiration peut moduler l'activité cérébrale dans un large réseau. Cependant, si nous revenons à notre hypothèse de départ, nous ne savons toujours pas si ce rythme peut servir de métronome au cerveau. Est-ce que le cerveau utilise finalement ce rythme pour coordonner ses activités ? Aucune étude encore n'a montré les conséquences in-fine de cette influence respiratoire sur le comportement. Étudier cela sera important pour la suite de cette recherche pour permettre de répondre à la question : le cerveau utilise-t-il la respiration comme horloge centrale ? Au sein de l'équipe, ces analyses pourront être faites dans un futur proche. En effet nous disposons déjà de données expérimentales avec l'enregistrement de la respiration et des PCL dans différentes aires cérébrales chez des rats exécutant une tâche de discrimination olfactive (Lefèvre et al., 2016). Nous allons chercher s'il existe un lien causal entre la respiration, les rythmes synchronisés sur celle-ci, le comportement et les performances de l'animal. On peut imaginer qu'au cours de l'apprentissage un réseau de structures synchronisées sur la respiration puisse se mettre en place, permettant une amélioration des performances de l'animal. Ce type d'études permettrait de montrer que la respiration peut réellement être un synchronisateur central des rythmes cérébraux et que le cerveau utilise ce rythme pour un meilleur fonctionnement.

Conclusion générale

Nos travaux de thèse s'inscrivent définitivement dans cette pensée relativement récente que la dynamique cérébrale serait issue, sur le plan de l'évolution, d'un cerveau dominé par l'olfaction. En 2006, Fontanini & Bower ont avancé l'hypothèse du « sniffing brain ». Ils mettent en avant le fait que le système olfactif et les structures cérébrales associées sont très conservées au cours de l'évolution et ont très peu changé. Ils proposent que la dynamique cérébrale, y compris celle du néocortex, aurait évolué avec cette constante olfactive et « pourrait fondamentalement refléter et conserver d'importantes propriétés fonctionnelles qui sont apparues pour la première fois dans le contexte de l'olfaction. » Cette vision de la dynamique cérébrale s'accorde parfaitement avec nos résultats puisque nous montrons que la respiration influence le cerveau principalement par la voie olfactive.

Très récemment, Perl et al., (2019) ont montré que des processus mentaux sans lien avec l'olfaction chez l'Homme étaient synchronisés sur l'inspiration nasale. En effet, dans différentes tâches cognitives, les participants ont tendance à démarrer la tâche par une inspiration, les inspirations successives entraînant une augmentation de l'activité cérébrale dans les aires impliquées dans le protocole. Ce travail apporte encore à cette idée que l'évolution du fonctionnement du cerveau humain serait basé sur une dynamique « olfacto-respiratoire ».

Comme nous en avons discuter plus haut (Piarulli et al., 2018), la voie olfactive pourrait entraîner le cerveau dans des états particuliers en fonction des flux d'air imposés par la respiration dans le nez et donc influencer des comportements cognitifs. Cette notion de « sniffing brain » reste encore à explorer chez l'homme et ouvre des perspectives passionnantes.

Bibliographie

- Abraham, N.M., Spors, H., Carleton, A., Margrie, T.W., Kuner, T., and Schaefer, A.T. (2004). Maintaining Accuracy at the Expense of Speed: Stimulus Similarity Defines Odor Discrimination Time in Mice. *Neuron* 44, 865–876.
- Adler, D., Gonzalez-Bermejo, J., Duguet, A., Demoule, A., Pimpec-Barthes, F.L., Hurbault, A., Morélot-Panzini, C., and Similowski, T. (2009). Diaphragm pacing restores olfaction in tetraplegia. *European Respiratory Journal* 34, 365–370.
- Adrian, E.D. (1942). Olfactory reactions in the brain of the hedgehog. *The Journal of Physiology* 100, 459–473.
- Adrian, E.D. (1950). The electrical activity of the mammalian olfactory bulb. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 2, 377–388.
- Adrian, E.D. (1951). The role of air movement in olfactory stimulation. *J. Physiol. (Lond.)* 114, 4–5p.
- Amzica, F. (2010). Comment on “The human K-complex represents an isolated cortical down-state.” *Science* 330, 35; author reply 35.
- Baker, S.N. (2007). Oscillatory interactions between sensorimotor cortex and the periphery. *Current Opinion in Neurobiology* 17, 649–655.
- Ballantyne, D., and Scheid, P. (2000). Mammalian brainstem chemosensitive neurones: linking them to respiration in vitro. *J Physiol* 525, 567–577.
- Bartos, M., Vida, I., and Jonas, P. (2007). Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nat Rev Neurosci* 8, 45–56.
- Başar, E., Başar-Eroglu, C., Karakaş, S., and Schürmann, M. (2001). Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *Int J Psychophysiol* 39, 241–248.
- Bastos, A.M., Vezoli, J., Bosman, C.A., Schoffelen, J.-M., Oostenveld, R., Dowdall, J.R., De Weerd, P., Kennedy, H., and Fries, P. (2015). Visual Areas Exert Feedforward and Feedback Influences through Distinct Frequency Channels. *Neuron* 85, 390–401.
- Bauer, E.P., Paz, R., and Paré, D. (2007). Gamma oscillations coordinate amygdalo-rhinal interactions during learning. *J. Neurosci.* 27, 9369–9379.
- Bautista, T.G., Burke, P.G.R., Sun, Q.-J., Berkowitz, R.G., and Pilowsky, P.M. (2010). The generation of post-inspiratory activity in laryngeal motoneurons: a review. *Adv. Exp. Med. Biol.* 669, 143–149.

- Bensafi, M., Porter, J., Pouliot, S., Mainland, J., Johnson, B., Zelano, C., Young, N., Bremner, E., Aframian, D., Khan, R., et al. (2003). Olfactomotor activity during imagery mimics that during perception. *Nat Neurosci* 6, 1142–1144.
- Bensafi, M., Pouliot, S., and Sobel, N. (2005). Odorant-specific Patterns of Sniffing during Imagery Distinguish ‘Bad’ and ‘Good’ Olfactory Imagers. *Chem Senses* 30, 521–529.
- Berry, R.B., Brooks, R., Gamaldo, C.E., Hardling, S.M., Marcus, C.L., and Vaughn, B.V. (2012). The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Rules, Terminology and Technical Specifications, Darien, Illinois, American Academy of Sleep Medicine.
- Bertrand, F., and Hugelin, A. (1971). Respiratory synchronizing function of nucleus parabrachialis medialis: pneumotaxic mechanisms. *J. Neurophysiol.* 34, 189–207.
- Bianchi, A.L., Denavit-Saubie, M., and Champagnat, J. (1995). Central control of breathing in mammals: neuronal circuitry, membrane properties, and neurotransmitters. *Physiological Reviews* 75, 1–45.
- Biskamp, J., Bartos, M., and Sauer, J.-F. (2017). Organization of prefrontal network activity by respiration-related oscillations. *Scientific Reports* 7, 45508.
- Boiten, F.A. (1998). The effects of emotional behaviour on components of the respiratory cycle. *Biol Psychol* 49, 29–51.
- Bosman, C.A., Schoffelen, J.-M., Brunet, N., Oostenveld, R., Bastos, A.M., Womelsdorf, T., Rubehn, B., Stieglitz, T., De Weerd, P., and Fries, P. (2012). Attentional stimulus selection through selective synchronization between monkey visual areas. *Neuron* 75, 875–888.
- Brannan, S., Liotti, M., Egan, G., Shade, R., Madden, L., Robillard, R., Abplanalp, B., Stofer, K., Denton, D., and Fox, P.T. (2001). Neuroimaging of cerebral activations and deactivations associated with hypercapnia and hunger for air. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98, 2029–2034.
- Briffaud, V., Fourcaud-Trocmé, N., Messaoudi, B., Buonviso, N., and Amat, C. (2012). The Relationship between Respiration-Related Membrane Potential Slow Oscillations and Discharge Patterns in Mitral/Tufted Cells: What Are the Rules? *PLoS One* 7.
- Brown, P. (2007). Abnormal oscillatory synchronisation in the motor system leads to impaired movement. *Current Opinion in Neurobiology* 17, 656–664.
- Buonviso, N., Amat, C., Litaudon, P., Roux, S., Royet, J.-P., Farget, V., and Sicard, G. (2003). Rhythm sequence through the olfactory bulb layers during the time window of a respiratory cycle. *European Journal of Neuroscience* 17, 1811–1819.
- Buonviso, N., Amat, C., and Litaudon, P. (2006). Respiratory Modulation of Olfactory Neurons in the Rodent Brain. *Chem Senses* 31, 145–154.

- Burke, P.G.R., StephenG. Abbott, B., Coates, M.B., Viar, K.E., Stornetta, R.L., and Guyenet, P.G. (2014). Optogenetic Stimulation of Adrenergic C1 Neurons Causes Sleep State–Dependent Cardiorespiratory Stimulation and Arousal with Sighs in Rats. *Am J Respir Crit Care Med* 190, 1301–1310.
- Buzsáki, G. (2002). Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron* 33, 325–340.
- Buzsáki, G., Geisler, C., Henze, D.A., and Wang, X.-J. (2004). Interneuron Diversity series: Circuit complexity and axon wiring economy of cortical interneurons. *Trends in Neurosciences* 27, 186–193.
- Buzsáki, G., Anastassiou, C.A., and Koch, C. (2012). The origin of extracellular fields and currents — EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nat Rev Neurosci* 13, 407–420.
- Cardin, J.A., Carlén, M., Meletis, K., Knoblich, U., Zhang, F., Deisseroth, K., Tsai, L.-H., and Moore, C.I. (2009). Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature* 459, 663–667.
- Carter, M.E., Yizhar, O., Chikahisa, S., Nguyen, H., Adamantidis, A., Nishino, S., Deisseroth, K., and de Lecea, L. (2010). Tuning arousal with optogenetic modulation of locus coeruleus neurons. *Nat Neurosci* 13, 1526–1533.
- Cash, S.S., Halgren, E., Dehghani, N., Rossetti, A.O., Thesen, T., Wang, C., Devinsky, O., Kuzniecky, R., Doyle, W., Madsen, J.R., et al. (2009). The human K-complex represents an isolated cortical down-state. *Science* 324, 1084–1087.
- Cenier, T., Amat, C., Litaudon, P., Garcia, S., Lafaye de Micheaux, P., Liquet, B., Roux, S., and Buonviso, N. (2008). Odor vapor pressure and quality modulate local field potential oscillatory patterns in the olfactory bulb of the anesthetized rat. *Eur. J. Neurosci.* 27, 1432–1440.
- Cenier, T., David, F., Litaudon, P., Garcia, S., Amat, C., and Buonviso, N. (2009). Respiration-gated formation of gamma and beta neural assemblies in the mammalian olfactory bulb. *Eur. J. Neurosci.* 29, 921–930.
- Chaput, M.A., Buonviso, N., and Berthommier, F. (1992). Temporal Patterns in Spontaneous and Odour-evoked Mitral Cell Discharges Recorded in Anaesthetized Freely Breathing Animals. *Eur. J. Neurosci.* 4, 813–822.
- Chrobak, J.J., and Buzsáki, G. (1996). High-frequency oscillations in the output networks of the hippocampal-entorhinal axis of the freely behaving rat. *J. Neurosci.* 16, 3056–3066.
- Cohen, M.I., and Wang, S.C. (1959). RESPIRATORY NEURONAL ACTIVITY IN PONS OF CAT. *Journal of Neurophysiology*.
- Colebatch, J.G., Adams, L., Murphy, K., Martin, A.J., Lammertsma, A.A., Tochon-Danguy, H.J., Clark, J.C., Friston, K.J., and Guz, A. (1991). Regional cerebral blood flow during volitional breathing in man. *J. Physiol. (Lond.)* 443, 91–103.

- Connelly, C.A., Dobbins, E.G., and Feldman, J.L. (1992). Pre-Bötzinger complex in cats: respiratory neuronal discharge patterns. *Brain Res.* 590, 337–340.
- Corfield, D.R., Murphy, K., and Guz, A. (1998). Does the motor cortical control of the diaphragm “bypass” the brain stem respiratory centres in man? *Respir Physiol* 114, 109–117.
- Courtiol, E., Hegoburu, C., Litaudon, P., García, S.T., Fourcaud-Trocmé, N., and Buonviso, N. (2011a). Individual and synergistic effects of sniffing frequency and flow rate on olfactory bulb activity. *Journal of Neurophysiology* 106, 2813–2824.
- Courtiol, E., Amat, C., Thévenet, M., Messaoudi, B., Garcia, S., and Buonviso, N. (2011b). Reshaping of bulbar odor response by nasal flow rate in the rat. *PLoS ONE* 6, e16445.
- Courtiol, E., Buonviso, N., and Litaudon, P. (2019). Odorant features differentially modulate beta/gamma oscillatory patterns in anterior versus posterior piriform cortex. *Neuroscience* 409, 26–34.
- Davis, M. (1992). The Role of the Amygdala in Fear and Anxiety. *Annu. Rev. Neurosci.* 15, 353–375.
- Douglas, N.J., White, D.P., Pickett, C.K., Weil, J.V., and Zwillich, C.W. (1982). Respiration during sleep in normal man. *Thorax* 37, 840–844.
- Eccles, J.C. (1951). Interpretation of action potentials evoked in the cerebral cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 3, 449–464.
- Eckhorn, R., Bauer, R., Jordan, W., Brosch, M., Kruse, W., Munk, M., and Reitboeck, H.J. (1988). Coherent oscillations: a mechanism of feature linking in the visual cortex? Multiple electrode and correlation analyses in the cat. *Biol Cybern* 60, 121–130.
- Engel, A.K., and Fries, P. (2010). Beta-band oscillations—signalling the status quo? *Current Opinion in Neurobiology* 20, 156–165.
- Esclassan, F., Courtiol, E., Thévenet, M., Garcia, S., Buonviso, N., and Litaudon, P. (2012). Faster, Deeper, Better: The Impact of Sniffing Modulation on Bulbar Olfactory Processing. *PLOS ONE* 7, e40927.
- Euler, C. von, Marttila, I., Remmers, J.E., and Trippenbach, T. (1976). Effects of Lesions in the Parabrachial Nucleus on the Mechanisms for Central and Reflex Termination of Inspiration in the Cat. *Acta Physiologica Scandinavica* 96, 324–337.
- Evans, K.C., Shea, S.A., and Saykin, A.J. (1999). Functional MRI localisation of central nervous system regions associated with volitional inspiration in humans. *J. Physiol. (Lond.)* 520 Pt 2, 383–392.
- Evans, K.C., Banzett, R.B., Adams, L., McKay, L., Frackowiak, R.S.J., and Corfield, D.R. (2002). BOLD fMRI identifies limbic, paralimbic, and cerebellar activation during air hunger. *J. Neurophysiol.* 88, 1500–1511.

- Feldman, J.L., and Del Negro, C.A. (2006). Looking for inspiration: new perspectives on respiratory rhythm. *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 232–242.
- Fink, G.R., Corfield, D.R., Murphy, K., Kobayashi, I., Dettmers, C., Adams, L., Frackowiak, R.S., and Guz, A. (1996). Human cerebral activity with increasing inspiratory force: a study using positron emission tomography. *J. Appl. Physiol.* 81, 1295–1305.
- Fontanini, A., and Bower, J.M. (2006). Slow-waves in the olfactory system: an olfactory perspective on cortical rhythms. *Trends in Neurosciences* 29, 429–437.
- Fontanini, A., Spano, P., and Bower, J.M. (2003). Ketamine-xylazine-induced slow (< 1.5 Hz) oscillations in the rat piriform (olfactory) cortex are functionally correlated with respiration. *J. Neurosci.* 23, 7993–8001.
- Friedrich, R.W., Habermann, C.J., and Laurent, G. (2004). Multiplexing using synchrony in the zebrafish olfactory bulb. *Nat Neurosci* 7, 862–871.
- Fries, P. (2005). A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends in Cognitive Sciences* 9, 474–480.
- Fries, P. (2015). Rhythms for Cognition: Communication through Coherence. *Neuron* 88, 220–235.
- Fries, P., Reynolds, J.H., Rorie, A.E., and Desimone, R. (2001). Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science* 291, 1560–1563.
- Gestreau, C., Milano, S., Bianchi, A.L., and Grélot, L. (1996). Activity of dorsal respiratory group inspiratory neurons during laryngeal-induced fictive coughing and swallowing in decerebrate cats. *Exp Brain Res* 108, 247–256.
- Gestreau, C., Grélot, L., and Bianchi, A.L. (2000). Activity of respiratory laryngeal motoneurons during fictive coughing and swallowing. *Exp Brain Res* 130, 27–34.
- Gestreau, C., Dutschmann, M., Obled, S., and Bianchi, A.L. (2005). Activation of XII motoneurons and premotor neurons during various oropharyngeal behaviors. *Respir Physiol Neurobiol* 147, 159–176.
- Giessel, A.J., and Datta, S.R. (2014). Olfactory Maps, Circuits and Computations. *Curr Opin Neurobiol* 0, 120–132.
- Gottlieb, D.J., Chase, C., Vezina, R.M., Heeren, T.C., Corwin, M.J., Auerbach, S.H., Weese-Mayer, D.E., and Lesko, S.M. (2004). Sleep-disordered breathing symptoms are associated with poorer cognitive function in 5-year-old children. *The Journal of Pediatrics* 145, 458–464.
- Gray, C.M., and Singer, W. (1989). Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 86, 1698–1702.

- Gray, C.M., König, P., Engel, A.K., and Singer, W. (1989). Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature* 338, 334–337.
- Gregoriou, G.G., Gotts, S.J., Zhou, H., and Desimone, R. (2009). High-frequency, long-range coupling between prefrontal and visual cortex during attention. *Science* 324, 1207–1210.
- Grosmaitre, X., Santarelli, L.C., Tan, J., Luo, M., and Ma, M. (2007). Dual functions of mammalian olfactory sensory neurons as odor detectors and mechanical sensors. *Nat. Neurosci.* 10, 348–354.
- Heck, D.H., McAfee, S.S., Liu, Y., Babajani-Feremi, A., Rezaie, R., Freeman, W.J., Wheless, J.W., Papanicolaou, A.C., Ruzsinkó, M., Sokolov, Y., et al. (2017). Breathing as a Fundamental Rhythm of Brain Function. *Front. Neural Circuits* 10.
- Herrero, J.L., Khuvis, S., Yeagle, E., Cerf, M., and Mehta, A.D. (2018). Breathing above the brain stem: volitional control and attentional modulation in humans. *Journal of Neurophysiology* 119, 145–159.
- Herrmann, C., and Demiralp, T. (2005). Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatric disorders. *Clinical Neurophysiology* 116, 2719–2733.
- Homma, I., and Masaoka, Y. (2008). Breathing rhythms and emotions: Breathing and emotion. *Experimental Physiology* 93, 1011–1021.
- Huxter, J., Burgess, N., and O’Keefe, J. (2003). Independent rate and temporal coding in hippocampal pyramidal cells. *Nature* 425, 828–832.
- Ito, J., Roy, S., Liu, Y., Cao, Y., Fletcher, M., Lu, L., Boughter, J.D., Grün, S., and Heck, D.H. (2014). Whisker barrel cortex delta oscillations and gamma power in the awake mouse are linked to respiration. *Nat Commun* 5, 3572.
- Iwabe, T., Ozaki, I., and Hashizume, A. (2014). The respiratory cycle modulates brain potentials, sympathetic activity, and subjective pain sensation induced by noxious stimulation. *Neurosci. Res.* 84, 47–59.
- Johnson, D.M., Illig, K.R., Behan, M., and Haberly, L.B. (2000). New features of connectivity in piriform cortex visualized by intracellular injection of pyramidal cells suggest that “primary” olfactory cortex functions like “association” cortex in other sensory systems. *J. Neurosci.* 20, 6974–6982.
- Jones, M.W., and Wilson, M.A. (2005). Theta Rhythms Coordinate Hippocampal–Prefrontal Interactions in a Spatial Memory Task. *PLoS Biol* 3, e402.
- Kepecs, A., Uchida, N., and Mainen, Z.F. (2006). The Sniff as a Unit of Olfactory Processing. *Chem Senses* 31, 167–179.
- Klimesch, W. (1997). EEG-alpha rhythms and memory processes. *International Journal of Psychophysiology* 26, 319–340.

- Klimesch, W., Schimke, H., and Schwaiger, J. (1994). Episodic and semantic memory: an analysis in the EEG theta and alpha band. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 91, 428–441.
- Kobayashi, R.M., Palkovits, M., Kopin, I.J., and Jacobowitz, D.M. (1974). Biochemical mapping of noradrenergic nerves arising from the rat locus coeruleus. *Brain Research* 77, 269–279.
- Kopell, N., Ermentrout, G.B., Whittington, M.A., and Traub, R.D. (2000). Gamma rhythms and beta rhythms have different synchronization properties. *Proc Natl Acad Sci U S A* 97, 1867–1872.
- Kronland-Martinet, R., Morlet, J., and Grossmann, A. (1987). Analysis of sound patterns through wavelet transforms. *Int. J. Patt. Recogn. Artif. Intell.* 01, 273–302.
- Lefèvre, L., Courtiol, E., Garcia, S., Thévenet, M., Messaoudi, B., and Buonviso, N. (2016). Significance of sniffing pattern during the acquisition of an olfactory discrimination task. *Behavioural Brain Research* 312, 341–354.
- Li, S., and Laskin, J.J. (2006). Influences of ventilation on maximal isometric force of the finger flexors. *Muscle Nerve* 34, 651–655.
- Li, S., Park, W.-H., and Borg, A. (2012). Phase-dependent respiratory-motor interactions in reaction time tasks during rhythmic voluntary breathing. *Motor Control* 16, 493–505.
- Lieske, S.P., Thoby-Brisson, M., Telgkamp, P., and Ramirez, J.M. (2000). Reconfiguration of the neural network controlling multiple breathing patterns: eupnea, sighs and gasps [see comment]. *Nat. Neurosci.* 3, 600–607.
- Lister, C., and Cleland, T.A. (2009). Glomerular microcircuits in the olfactory bulb. *Neural Netw* 22, 1169–1173.
- Liotti, M., Brannan, S., Egan, G., Shade, R., Madden, L., Abplanalp, B., Robillard, R., Lancaster, J., Zamarripa, F.E., Fox, P.T., et al. (2001). Brain responses associated with consciousness of breathlessness (air hunger). *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98, 2035–2040.
- Lisman, J.E., and Idiart, M.A. (1995). Storage of 7 +/- 2 short-term memories in oscillatory subcycles. *Science* 267, 1512–1515.
- Litaudon, P., Amat, C., Bertrand, B., Vigouroux, M., and Buonviso, N. (2003). Piriform cortex functional heterogeneity revealed by cellular responses to odours. *European Journal of Neuroscience* 17, 2457–2461.
- Litaudon, P., Garcia, S., and Buonviso, N. (2008). Strong coupling between pyramidal cell activity and network oscillations in the olfactory cortex. *Neuroscience* 156, 781–787.

- Lockmann, A.L.V., Laplagne, D.A., Leão, R.N., and Tort, A.B.L. (2016). A Respiration-Coupled Rhythm in the Rat Hippocampus Independent of Theta and Slow Oscillations. *J Neurosci* 36, 5338–5352.
- Lockmann, A.L.V., Laplagne, D.A., and Tort, A.B.L. (2018). Olfactory bulb drives respiration-coupled beta oscillations in the rat hippocampus. *European Journal of Neuroscience* 48, 2663–2673.
- Loomis, A.L., Harvey, E.N., and Hobart, G. (1935). POTENTIAL RHYTHMS OF THE CEREBRAL CORTEX DURING SLEEP. *Science* 81, 597–598.
- Lumsden, T. (1923a). Observations on the respiratory centres in the cat. *J Physiol* 57, 153–160.
- Lumsden, T. (1923b). The regulation of respiration. *J Physiol* 58, 81–91.
- Lutz, A., Greischar, L.L., Rawlings, N.B., Ricard, M., and Davidson, R.J. (2004). Long-term meditators self-induce high-amplitude gamma synchrony during mental practice. *PNAS* 101, 16369–16373.
- Macrides, F., and Chorover, S.L. (1972). Olfactory bulb units: activity correlated with inhalation cycles and odor quality. *Science* 175, 84–87.
- Martins, A.R.O., and Froemke, R.C. (2015). Coordinated forms of noradrenergic plasticity in the locus coeruleus and primary auditory cortex. *Nat Neurosci* 18, 1483–1492.
- Masaoka, Y., and Homma, I. (2001). The effect of anticipatory anxiety on breathing and metabolism in humans. *Respiration Physiology* 128, 171–177.
- Masaoka, Y., Koiwa, N., and Homma, I. (2005). Inspiratory phase-locked alpha oscillation in human olfaction: source generators estimated by a dipole tracing method: Inspiratory phase-locked alpha oscillation. *The Journal of Physiology* 566, 979–997.
- Montemurro, M.A., Rasch, M.J., Murayama, Y., Logothetis, N.K., and Panzeri, S. (2008). Phase-of-firing coding of natural visual stimuli in primary visual cortex. *Curr. Biol.* 18, 375–380.
- Montgomery, S.M., Sirota, A., and Buzsáki, G. (2008). Theta and gamma coordination of hippocampal networks during waking and rapid eye movement sleep. *J. Neurosci.* 28, 6731–6741.
- Moore, R.Y., and Bloom, F.E. (1979). Central Catecholamine Neuron Systems: Anatomy and Physiology of the Norepinephrine and Epinephrine Systems. *Annu. Rev. Neurosci.* 2, 113–168.
- Nakayama, T., Fujii, Y., Suzuki, K., Kanazawa, I., and Nakada, T. (2004). The primary motor area for voluntary diaphragmatic motion identified by high field fMRI. *J. Neurol.* 251, 730–735.

- Nattie, E., and Li, A. (2012). Central Chemoreceptors: Locations and Functions. *Compr Physiol* 2, 221–254.
- Nattie, E.E., and Li, A. (2001). CO₂ dialysis in the medullary raphe of the rat increases ventilation in sleep. *J. Appl. Physiol.* 90, 1247–1257.
- Neville, K.R., and Haberly, L.B. (2003). Beta and gamma oscillations in the olfactory system of the urethane-anesthetized rat. *J. Neurophysiol.* 90, 3921–3930.
- Nguyen Chi, V., Müller, C., Wolfenstetter, T., Yanovsky, Y., Draguhn, A., Tort, A.B.L., and Brankač, J. (2016). Hippocampal Respiration-Driven Rhythm Distinct from Theta Oscillations in Awake Mice. *J. Neurosci.* 36, 162–177.
- O’Keefe, J., and Recce, M.L. (1993). Phase relationship between hippocampal place units and the EEG theta rhythm. *Hippocampus* 3, 317–330.
- Onimaru, H., and Homma, I. (2003). A novel functional neuron group for respiratory rhythm generation in the ventral medulla. *J. Neurosci.* 23, 1478–1486.
- Oyamada, Y., Ballantyne, D., Mückenhoff, K., and Scheid, P. (1998). Respiration-modulated membrane potential and chemosensitivity of locus coeruleus neurones in the in vitro brainstem-spinal cord of the neonatal rat. *The Journal of Physiology* 513, 381–398.
- Pagliardini, S., Gosgnach, S., and Dickson, C.T. (2013). Spontaneous sleep-like brain state alternations and breathing characteristics in urethane anesthetized mice. *PLoS ONE* 8, e70411.
- Pattinson, K.T.S., Mitsis, G.D., Harvey, A.K., Jbabdi, S., Dirckx, S., Mayhew, S.D., Rogers, R., Tracey, I., and Wise, R.G. (2009). Determination of the human brainstem respiratory control network and its cortical connections in vivo using functional and structural imaging. *Neuroimage* 44, 295–305.
- Peiffer, C., Poline, J.B., Thivard, L., Aubier, M., and Samson, Y. (2001). Neural substrates for the perception of acutely induced dyspnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 163, 951–957.
- Perl, O., Ravia, A., Robinson, M., Eisen, A., Soroka, T., Mor, N., Secundo, L., and Sobel, N. (2019). Human non-olfactory cognition phase-locked with inhalation. *Nat Hum Behav* 3, 501–512.
- Pesaran, B., Pezaris, J.S., Sahani, M., Mitra, P.P., and Andersen, R.A. (2002). Temporal structure in neuronal activity during working memory in macaque parietal cortex. *Nat. Neurosci.* 5, 805–811.
- Pfurtscheller, G., Neuper, C., Andrew, C., and Edlinger, G. (1997). Foot and hand area mu rhythms. *International Journal of Psychophysiology* 26, 121–135.
- Piarulli, A., Zaccaro, A., Laurino, M., Menicucci, D., Vito, A.D., Bruschini, L., Berrettini, S., Bergamasco, M., Laureys, S., and Gemignani, A. (2018). Ultra-slow

mechanical stimulation of olfactory epithelium modulates consciousness by slowing cerebral rhythms in humans. *Sci Rep* 8, 1–17.

- Pinching, A.J., and Powell, T.P. (1971). The neuron types of the glomerular layer of the olfactory bulb. *J. Cell. Sci.* 9, 305–345.
- Pineda, J., and Aghajanian, G.K. (1997). Carbon dioxide regulates the tonic activity of locus coeruleus neurons by modulating a proton- and polyamine-sensitive inward rectifier potassium current. *Neuroscience* 77, 723–743.
- Price, J.L., and Powell, T.P. (1970a). The mitral and short axon cells of the olfactory bulb. *J. Cell. Sci.* 7, 631–651.
- Price, J.L., and Powell, T.P. (1970b). The morphology of the granule cells of the olfactory bulb. *J. Cell. Sci.* 7, 91–123.
- Rall, W., and Shepherd, G.M. (1968). Theoretical reconstruction of field potentials and dendrodendritic synaptic interactions in olfactory bulb. *Journal of Neurophysiology* 31, 884–915.
- Ramsay, S.C., Adams, L., Murphy, K., Corfield, D.R., Grootenck, S., Bailey, D.L., Frackowiak, R.S., and Guz, A. (1993). Regional cerebral blood flow during volitional expiration in man: a comparison with volitional inspiration. *J. Physiol. (Lond.)* 461, 85–101.
- Ravel, N., and Pager, J. (1990). Respiratory patterning of the rat olfactory bulb unit activity: Nasal versus tracheal breathing. *Neuroscience Letters* 115, 213–218.
- Richter, D.W., Mironov, S.L., Büsselberg, D., Lalley, P.M., Bischoff, A.M., and Wilken, B. (2000). Respiratory Rhythm Generation: Plasticity of a Neuronal Network. *Neuroscientist* 6, 181–198.
- Rinberg, D., Koulakov, A., and Gelperin, A. (2006). Sparse odor coding in awake behaving mice. *J. Neurosci.* 26, 8857–8865.
- Roda, F., Gestreau, C., and Bianchi, A.L. (2002). Discharge patterns of hypoglossal motoneurons during fictive breathing, coughing, and swallowing. *J. Neurophysiol.* 87, 1703–1711.
- Roux, S.G., Garcia, S., Bertrand, B., Cenier, T., Vigouroux, M., Buonviso, N., and Litaudon, P. (2006). Respiratory cycle as time basis: an improved method for averaging olfactory neural events. *J. Neurosci. Methods* 152, 173–178.
- Sant’Ambrogio, G., and Widdicombe, J. (2001). Reflexes from airway rapidly adapting receptors. *Respiration Physiology* 125, 33–45.
- Sara, S.J., and Bouret, S. (2012). Orienting and Reorienting: The Locus Coeruleus Mediates Cognition through Arousal. *Neuron* 76, 130–141.

- Schelegle, E.S. (2003). Functional morphology and physiology of slowly adapting pulmonary stretch receptors. *The Anatomical Record Part A: Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology* 270A, 11–16.
- Schoffelen, J.-M., Oostenveld, R., and Fries, P. (2005). Neuronal Coherence as a Mechanism of Effective Corticospinal Interaction. *Science* 308, 111–113.
- Schroeder, C.E., and Lakatos, P. (2009). Low-frequency neuronal oscillations as instruments of sensory selection. *Trends Neurosci* 32.
- Sigurdsson, T., Stark, K.L., Karayiorgou, M., Gogos, J.A., and Gordon, J.A. (2010). Impaired hippocampal-prefrontal synchrony in a genetic mouse model of schizophrenia. *Nature* 464, 763–767.
- Similowski, T., Catala, M., Rancurel, G., and Derenne, J.P. (1996). Impairment of central motor conduction to the diaphragm in stroke. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 154, 436–441.
- Sirota, A., Montgomery, S., Fujisawa, S., Isomura, Y., Zugaro, M., and Buzsáki, G. (2008). Entrainment of neocortical neurons and gamma oscillations by the hippocampal theta rhythm. *Neuron* 60, 683–697.
- Smejkal, V., Druga, R., and Tintera, J. (2000). Brain activation during volitional control of breathing. *Physiol Res* 49, 659–663.
- Smith, W.K. (1938). THE REPRESENTATION OF RESPIRATORY MOVEMENTS IN THE CEREBRAL CORTEX. *Journal of Neurophysiology* 1, 55–68.
- Smith, J., Ellenberger, H., Ballanyi, K., Richter, D., and Feldman, J. (1991). Pre-Botzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science* 254, 726–729.
- Smith, J.C., Abdala, A.P.L., Rybak, I.A., and Paton, J.F.R. (2009). Structural and functional architecture of respiratory networks in the mammalian brainstem. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* 364, 2577–2587.
- von Stein, A., and Sarnthein, J. (2000). Different frequencies for different scales of cortical integration: from local gamma to long range alpha/theta synchronization. *Int J Psychophysiol* 38, 301–313.
- Steriade, M. (2001). Impact of network activities on neuronal properties in corticothalamic systems. *J. Neurophysiol.* 86, 1–39.
- Steriade, M., and Llinás, R.R. (1988). The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay. *Physiol. Rev.* 68, 649–742.
- Steriade, M., McCormick, D.A., and Sejnowski, T.J. (1993). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science* 262, 679–685.

- Sykes, R.M., Spyer, K.M., and Izzo, P.N. (1997). Demonstration of glutamate immunoreactivity in vagal sensory afferents in the nucleus tractus solitarius of the rat. *Brain Res.* 762, 1–11.
- Takeuchi, T., Duszkiewicz, A.J., Sonneborn, A., Spooner, P.A., Yamasaki, M., Watanabe, M., Smith, C.C., Fernández, G., Deisseroth, K., Greene, R.W., et al. (2016). Locus coeruleus and dopaminergic consolidation of everyday memory. *Nature* 537, 357–362.
- Tallon-Baudry, null, and Bertrand, null (1999). Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 3, 151–162.
- Tang, Y.-Y., Hölzel, B.K., and Posner, M.I. (2015). The neuroscience of mindfulness meditation. *Nat. Rev. Neurosci.* 16, 213–225.
- Tort, A.B.L., Ponsel, S., Jessberger, J., Yanovsky, Y., Brankač, J., and Draguhn, A. (2018a). Parallel detection of theta and respiration-coupled oscillations throughout the mouse brain. *Scientific Reports* 8.
- Tort, A.B.L., Brankač, J., and Draguhn, A. (2018b). Respiration-Entrained Brain Rhythms Are Global but Often Overlooked. *Trends in Neurosciences* 41, 186–197.
- Uchida, N., and Mainen, Z.F. (2003). Speed and accuracy of olfactory discrimination in the rat. *Nat Neurosci* 6, 1224–1229.
- Ueki, S., and Domino, E.F. (1961). Some evidence for a mechanical receptor in olfactory function. *J. Neurophysiol.* 24, 12–25.
- Uhlhaas, P.J., and Singer, W. (2010). Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat. Rev. Neurosci.* 11, 100–113.
- Ungerstedt, U. (1971). Stereotaxic Mapping of the Monoamine Pathways in the Rat Brain*. *Acta Physiologica Scandinavica* 82, 1–48.
- Vida, I., Bartos, M., and Jonas, P. (2006). Shunting Inhibition Improves Robustness of Gamma Oscillations in Hippocampal Interneuron Networks by Homogenizing Firing Rates. *Neuron* 49, 107–117.
- Watrous, A.J., Deuker, L., Fell, J., and Axmacher, N. (2015). Phase-amplitude coupling supports phase coding in human ECoG. *ELife* 4, e07886.
- Wesson, D.W., and Wilson, D.A. (2010). Smelling sounds: olfactory-auditory sensory convergence in the olfactory tubercle. *J. Neurosci.* 30, 3013–3021.
- Widdicombe, J.G. PULMONARY AND RESPIRATORY TRACT RECEPTORS. 21.
- Yackle, K., Schwarz, L.A., Kam, K., Sorokin, J.M., Huguenard, J.R., Feldman, J.L., Luo, L., and Krasnow, M.A. (2017). Breathing control center neurons that promote arousal in mice. *Science* 355, 1411–1415.

- Yaffe, K., Laffan, A.M., Harrison, S.L., Redline, S., Spira, A.P., Ensrud, K.E., Ancoli-Israel, S., and Stone, K.L. (2011). Sleep-Disordered Breathing, Hypoxia, and Risk of Mild Cognitive Impairment and Dementia in Older Women. *JAMA* 306, 613–619.
- Yanovsky, Y., Ciatipis, M., Draguhn, A., Tort, A.B.L., and Brankač, J. (2014). Slow oscillations in the mouse hippocampus entrained by nasal respiration. *J. Neurosci.* 34, 5949–5964.
- Zelano, C., Jiang, H., Zhou, G., Arora, N., Schuele, S., Rosenow, J., and Gottfried, J.A. (2016). Nasal Respiration Entrain Human Limbic Oscillations and Modulates Cognitive Function. *The Journal of Neuroscience* 36, 12448–12467.
- Zhong, W., Ciatipis, M., Wolfenstetter, T., Jessberger, J., Müller, C., Ponsel, S., Yanovsky, Y., Brankač, J., Tort, A.B.L., and Draguhn, A. (2017). Selective entrainment of gamma subbands by different slow network oscillations. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 114, 4519–4524.