

Lettre de la Société Francophone de Chronobiologie

RYTHMES

Bulletin du Groupe d'Étude des Rythmes Biologiques

Tome 42 - Numéro 2

Juin 2011

<http://www.sf-chronobiologie.org>**Sommaire****Éditorial** 21**Article***F. Cayetanot : Oscillation circadienne d'une fonction vitale présentant un rythme ultradien : la respiration* 24**Annonces de congrès** 22, 33-35**Rubriques***Mise à jour de l'annuaire électronique* 22*Notre site Web* 23*Chronobiologistes* 36**Éditorial**

Le XIIth Congress of the European Biological Rhythms Society s'est tenu à Oxford du 20 au 26 août 2011. Le rythme bisannuel a donc été respecté, le précédent congrès nous ayant rassemblés à Strasbourg en 2009. Ce « meeting » a déplacé environ 350 personnes, fréquentation relativement faible qui peut s'expliquer par un coût de participation élevé et la tenue durant un mois de vacances. Le programme scientifique était bien équilibré, mais on peut regretter l'étalement du congrès sur une semaine complète. La généralisation de plusieurs sessions simultanées aurait pu remédier à cet inconvénient. Les séances de posters qui terminaient les sessions d'après-midi étaient très fréquentées. Les communications orales y étaient à nouveau présentées, ce qui permettait de prolonger les discussions. La dégustation pendant ces séances de différents vins de la planète, dont quelques français, a certainement contribué à leur succès. Ce point pour souligner que les meilleures conditions de convivialité et d'hospitalité étaient au rendez-vous. Les pubs environnants ont été largement fréquentés en soirée. Pour notre part, nous restons fascinés par la beauté des bâtiments universitaires et leur richesse, ce qui ne manque pas de susciter quelques comparaisons !

Côté SFC, nous n'avons pu octroyer que 3 bourses de voyage. Selon une tradition désormais établie, le lauréat du prix de la SFC, en l'occurrence Laura Ancel, a pu présenter (brillamment) ses travaux en session orale. Ceci a demandé une certaine ténacité de la part de notre secrétaire et des échanges répétés avec le Comité d'Organisation. Par ailleurs, si nos post-doc en stage au Royaume-Uni étaient largement présents, nous avons pu constater la faible représentation du contingent Francophone, même si des représentants des principales équipes s'étaient déplacés. Ceci pose un problème de fond. En effet, en raison de la tenue de l'EBRS, notre réunion annuelle n'a pas eu lieu pour la deuxième fois en deux ans, afin de ne pas alourdir un calendrier déjà très chargé. Nous nous privons donc de moments d'échanges privilégiés, facilités par l'utilisation de notre langue maternelle. De plus, les réunions de la SFC constituent souvent le premier contact avec les milieux scientifiques pour les néodoctorants et elles permettent de renforcer les interactions entre nos différentes équipes. Nous posons donc une question récurrente, qui ne semble pas avoir de réponse au fil des années. Une participation massive au prochain congrès de Tours en septembre 2012 permettra d'effacer, au moins transitoirement, les inconvénients que je viens de souligner.

Bruno Claustrat
Président

Gordon Research Conferences frontiers of science

Pineal Cell Biology: Links to Circadian Clocks, Sleep and Metabolism

January 29 - February 3, 2012, Hotel Galvez, Galveston, TX

Chair: Debra J. Skene

<http://www.grc.org/programs.aspx?year=2012&program=pineal>

A list of preliminary session topics and speakers is displayed below (discussion leaders, where known, are noted in *italics*). The detailed program is currently being developed by the Conference Chair and will be available by **September 29, 2011**. Please check back for updates.

- **Clocks and Metabolism** (*Carla Green* / Joseph Bass / Alan Gerber / Paolo Sassone-Corsi / Mukesh Jain)
- **Linking Clocks, Sleep, Metabolic and Cardiovascular Processes** (*Eve van Cauter* / Radhika Basheer / Martin Young / Steven Shea / Tarja Porkka-Heiskanen)
- **Sleep, Clocks and Feeding** (*Jim Horne* / Ralph Mistlberger / Denis Burdakov / Ken Wright)
- **Metabolic Clocks** (*Michael Hastings* / Akhilesh Reddy / John Hogenesch / Joseph Takahashi)
- **Effects of Light on Sleep, Clocks and Metabolism** (*Ignacio Provencio* / Steven Lockley / Marijke Gordijn)
- **Melatonin, Peripheral Clocks and Metabolism** (*Michael Menaker* / Jeff Gimble / Andries Kalsbeek)
- **Effects of Melatonin on Sleep, Clocks and Metabolism** (*Drew Dawson* / Philippe Murrain / José Cippolla-Neto / Phyllis Zee)
- **Seasonality, Melatonin and Metabolism** (*Peter Morgan* / Brian Prendergast / Craig Heller)
- **Shift work, Sleep Restriction, Metabolic and Cardiovascular Function** (*Josephine Arendt* / Till Roenneberg / Naomi Rogers / Sampsa Puttonen)
- **Hot Topic Sessions** (*David Weaver, Joerg Stehle, Vincent Cassone, Elizabeth Maywood*)

Application Deadline. Applications for this meeting must be submitted by January 1, 2012.

Vos coordonnées accessibles sur le site de la SFC

M, Mme, Mlle, Prénom, Nom :

Tel

Fax

Titres, fonction

Courriel :

Adresse

Mots clefs :

Pensez à actualiser vos données

Utilisez ce formulaire pour une première inscription ;

Modifiez vos données en ligne si nécessaire (voir page 23).

Ouria Dkhissi-Benyahya, secrétaire générale de la SFC

INSERM U846, Institut Cellule Souche et Cerveau
 Département de Chronobiologie
 18 avenue du Doyen Lépine, 69500 BRON
 Tel : 04.72.91.34.87
 Fax : 04.72.91.34.61

Visitez régulièrement le site Web de la SFC

Le site de la Société Francophone de Chronobiologie est consultable à l'adresse

<http://www.sf-chronobiologie.org>

Tout comme l'ancien site, il comporte une présentation de la société et de ses activités ainsi qu'un annuaire de ses membres. Chaque membre recevra un courrier avec un nom de login et un mot de passe personnel qui lui donnera un accès personnel pour notamment modifier sa fiche. Le site constitue aussi une riche source d'informations sur la recherche et l'enseignement qui portent sur la chronobiologie, ainsi que sur l'actualité de cette discipline. Je vous laisse explorer le site de manière plus approfondie et compte sur vous tous pour l'alimenter régulièrement et le faire vivre longtemps !

Sophie LUMINEAU



Société Francophone de Chronobiologie

L'étude des rythmes du monde vivant

Jeudi 15 Septembre 2011

Accueil | Plan du site | Contact

Accueil | La SFC | Actualités | Annonces | Bibliographie | Espace membre | Services | Liens

Recherche

> recherche avancée

- A propos de la SFC
 - Mieux connaître la SFC
 - Les statuts de la SFC
 - Conseil d'administration
- Les activités de la SFC
 - Le congrès annuel
 - La revue Rythmes
 - Le prix Jeune chercheur
- Actualités
 - Evénements
 - Actualités diverses
 - Soutenances
- Annonces
 - Stages et emplois
 - Propositions de thèses
- Bibliographie
- Espace membres
 - Service de publications
 - Gérer votre compte
- Forums
- L'annuaire des membres

Les actualités en cours

Manifestations scientifiques (2)

- **2eme ATELIER "CHRONOBIOLOGIE EN CLINIQUE 2011"** (Déposé le 03 Février 2011, Stasbourg)
*Palais des Congrès de Strasbourg, Le 23 Novembre 2011 ****les inscriptions pour l'atelier du 8 avril sont closes*****
- **Le Congrès du Sommeil Strasbourg, du 24 au 26 novembre 2011** (Déposé le 27 Mai 2011, Strasbourg)

Toutes les manifestations scientifiques

Actualités diverses (1)

- **Thèse sur DHA et Chronobiologie** (Déposé le 11 Août 2011)

Toutes les actualités diverses

Soutenances (0)

Aucune actualité dans cette rubrique.

Membre? > **Vous identifier**

A propos de ce service

♦ La SFC propose différents services sur son site. Découvrez lesquels.

A la une

- ♦ **2eme ATELIER "CHRONOBIOLOGIE EN CLINIQUE 2011"**
 Palais des Congrès de Strasbourg, Le 23 Novembre 2011 ****les inscriptions pour l'atelier du 8 avril sont closes****
- ♦ **Le Congrès du Sommeil Strasbourg, du 24 au 26 novembre 2011**

Comment actualiser ses coordonnées sur le site.

Si vous connaissez votre identifiant et votre mot de passe, aller dans **Espace membres** et entrer l'identifiant et votre mot de passe, puis suivre les instructions.

Si vous n'avez pas encore votre identifiant et votre mot de passe, vérifier d'abord que vous êtes bien enregistré dans l'annuaire **Annuaire des membres** et cliquer sur la lettre initiale du nom. Noter le mail sous lequel vous êtes enregistré.

Aller dans **Espace membres** et cliquer sur **Login/Mot de passe oublié?** ; on vous demande alors le mail sous lequel vous êtes enregistré, et vous recevrez alors votre identifiant et votre mot de passe.



Oscillation circadienne d'une fonction vitale présentant un rythme ultradien : la respiration.

Florence CAYETANOT

Université Aix-Marseille, Centre de Recherche en Neurobiologie et Neurophysiologie de Marseille, CNRS UMR 6231, case 351-352, avenue escadrille Normandie Niémen, 13397 Marseille cedex, France.

florence.cayetanot@univ-cezanne.fr

Résumé

Cet article est consacré aux données actuellement disponibles concernant le rythme circadien de la fonction respiratoire, fonction pour laquelle la plupart des études se sont focalisées sur la genèse de son rythme ultradien. Cette fonction est sous l'influence de nombreux paramètres. Ces derniers reflétant les propriétés mécaniques des poumons, ainsi la capacité résiduelle, le volume expiratoire forcé, la résistance des voies aériennes changent périodiquement en fonction du moment de la journée. Il en résulte que les paramètres caractérisant la fonction respiratoire, la fréquence respiratoire, le volume courant ainsi que le débit ventilatoire suivent des variations circadiennes. Chez l'Homme ces variations oscillent indépendamment des modifications journalières de l'activité néanmoins elles semblent liées à l'état d'éveil du sujet. Chez les rongeurs les oscillations circadiennes du rythme respiratoire semblent survenir indépendamment des rythmes journaliers d'activité ou du cycle veille-sommeil, cependant des données récentes indiquent chez l'animal non contraint que le rythme respiratoire est en phase avec la consommation d'oxygène, la production de dioxyde de carbone ainsi que la température corporelle. Les variations cycliques de ces variables ne sont probablement pas les seules influençant le rythme circadien de la fonction respiratoire. Les réponses réflexes respiratoires présentent également des variations journalières. La présence d'une horloge biologique au sein de chaque organisme est un avantage face aux variations périodiques et récurrentes de l'environnement, ce système entraînant une variation périodique des variables physiologiques permettant le maintien de l'homéostasie. La fonction respiratoire n'échappe donc pas à cela, et ceci ne semble pas toujours être un avantage. Il est ainsi possible de noter que de nombreux accidents ou pathologies cardio-respiratoires surviennent durant la période nocturne ou durant la phase de sommeil du sujet, lorsque les réponses réflexes respiratoires sont atténuées, par exemple les syndromes d'apnées du sommeil (SAS) ou encore le syndrome inexplicable de mort subite du nourrisson (SIDS).

De nombreux paramètres physiologiques oscillent sur la base d'une durée de 24h. En effet un mécanisme fondamental de l'adaptation est sa capacité à se maintenir « à l'heure » grâce à différents événements périodiques associés à la rotation de la terre. Ces événements périodiques étant prévisibles, les organismes sont capables d'anticiper leurs survenues et de s'y préparer. Chez les mammifères, les rythmes journaliers (circadiens) les plus connus sont ceux du rythme veille sommeil, de température corporelle, des sécrétions hormonales, du métabolisme. Ces rythmes persistent en l'absence des signaux caractérisant la rotation terrestre, ainsi en obscurité ou en lumière constante il est possible de mesurer des rythmes en libre cours dont la période circadienne varie légèrement de 24h. L'alternance jour-nuit est le signal le plus puissant influençant les rythmes journaliers chez les animaux et l'homme. Dans des conditions de vie « normale »,



c'est-à-dire sous une alternance jour-nuit basée sur 24h, les rythmes sont synchronisés ou entraînés sur une période d'exactly 24h. La description de nombreux rythmes et la compréhension de leurs origines ont été réalisées pour de nombreux paramètres physiologiques. Chez les mammifères, il a été montré que la lésion spécifique des noyaux supra-chiasmiques, localisés dans l'hypothalamus antérieur et proche du chiasma optique, abolie les rythmes circadiens, ces noyaux sont ainsi considérés comme l'horloge biologique interne centrale. Au cours de ces dernières décennies, de très nombreux travaux ont permis de décrypter et de comprendre en partie le fonctionnement cellulaire et moléculaire de cette horloge. En particulier la découverte de gènes « horloges » qui s'expriment de façon rythmique dans les neurones des noyaux supra-chiasmiques et ceci sur un cycle de 24h (Okamura *et al.*,

(Suite page 25)

(Suite de la page 24)

2010 ; Zhang et Kay, 2010). Actuellement, les mécanismes par lesquels le rythme de cette horloge centrale se traduit en un rythme circadien pour les grandes fonctions et comportements des organismes restent à éclaircir. En plus des noyaux suprachiasmatiques, ces gènes s'expriment dans de nombreuses autres structures du système nerveux central et des structures périphériques. *In vivo*, ces rythmes d'expressions sont sous l'influence des noyaux suprachiasmatiques, et ces structures constituent des oscillateurs périphériques. Les cellules de ces structures mises en culture continuent d'exprimer rythmiquement ces gènes horloges. Ces gènes présentent un rythme circadien d'expression au niveau des voies aériennes supérieures (larynx, trachée, bronches) et des poumons (Bando *et al.*, 2007). Les expériences de vagotomie chez les souris indiquent que l'expression rythmique des gènes horloges dans les cellules des voies aériennes supérieures et des poumons est sous la dépendance du système parasympathique. De plus, les gènes horloges ne s'expriment plus rythmiquement dans ces structures chez les souris dont les noyaux suprachiasmatiques sont lésés. Ainsi les oscillateurs périphériques des voies aériennes supérieures, recevaient les informations rythmiques des noyaux suprachiasmatiques par l'intermédiaire des nerfs vagues (Bando *et al.*, 2007). De nombreuses interrogations persistent néanmoins concernant des fonctions complexes intégratives, comme celle contrôlant la respiration de l'organisme. Les aspects de respiration cellulaire ne seront pas abordés dans cette revue, la fonction respiratoire ne sera étudiée que sous l'angle des mouvements périodiques ventilatoires et des échanges gazeux pulmonaires.

Caractéristiques du rythme respiratoire ultradien

La respiration représente un comportement remarquablement stable chez les vertébrés qui régule les échanges gazeux au niveau des alvéoles pulmonaires (apport de dioxygène, et élimination du dioxyde de carbone). Ces échanges participent à l'homéostasie des variables acido-basiques donc du pH et du métabolisme. Trois phases composent le rythme respiratoire ultradien (**Figure 1**), une phase inspiratoire, une phase de post-inspiration (ou expiration précoce) et enfin une phase d'expiration tardive (Richter 1982). Au repos, les principaux muscles inspiratoires, le diaphragme et les muscles intercostaux externes produisent une activité respiratoire progressive qui se prolonge par un déclin de cette activité, la fin de cette activité caractérise la phase expiratoire tardive. Lors d'exercices physiques, des muscles dits expiratoires peuvent être activés, les muscles abdominaux et intercostaux

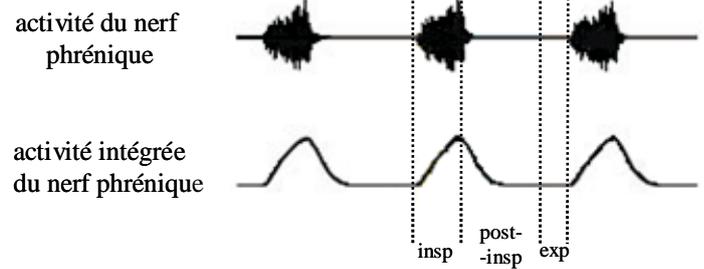


Figure 1 : Enregistrement de l'activité du nerf phrénique et de son activité intégrée. Ce nerf innerve le principal muscle inspiratoire : le diaphragme. Ce tracé d'électrophysiologie permet de visualiser les trois phases qui composent le cycle ultradien respiratoire. insp : inspiration ; post-insp : post-inspiration ; exp : expiration tardive (adaptée de Szyper, 2009).

internes. Le pattern d'activité des nerfs innervant ces muscles suit le même déroulement, parmi ces nerfs le nerf phrénique innervant le diaphragme a été très étudié.

La décharge phasique respiratoire est générée dans une colonne ventrale de neurones respiratoires du bulbe rachidien ventrolatéral, cette colonne est composée d'un réseau neuronal qui agit de façon coordonnée grâce à de très nombreuses interactions synaptiques. Les neurones composant ce réseau possèdent des propriétés membranaires spécifiques permettant de discriminer plusieurs sous-classes de neurones respiratoires qui vont être actifs dans l'une ou l'autre des phases du cycle respiratoire ultradien, ou à cheval entre deux phases (neurones de transition) (Smith *et al.*, 1991).

Caractéristiques anatomiques du réseau neuronal responsable du rythme ultradien de la respiration

Le développement d'outils et en particulier les marqueurs trans-synaptiques, tel que le virus de la rage, a permis de visualiser l'ensemble des régions bulbo-pontiques pouvant influencer directement ou indirectement l'activité des motoneurones phréniques (Gaytan *et al.*, 2002).

L'utilisation de traceurs a permis d'établir une localisation plus précise des neurones respiratoires bulbaux ainsi que de leurs sites de projection axonale. Cette cartographie a été réalisée grâce à l'injection de traceurs rétrogrades (cheminant de la terminaison axonale vers le corps cellulaire) (Portillo *et al.*, 1994) ou antérogrades (cheminant du corps cellulaire vers la terminaison axonale) (Gaytan et Passaro, 1998). Le contrôle du rythme respiratoire chez les Mammifères implique d'une part un réseau neuronal, localisé au niveau bulbo-pontique (**Figure 2**), capable de générer un rythme respiratoire et d'autre part un ensemble d'afférences modulant le rythme généré. Dans la région ventrale bulbo-pontique, ce

(Suite page 26)

(Suite de la page 25)

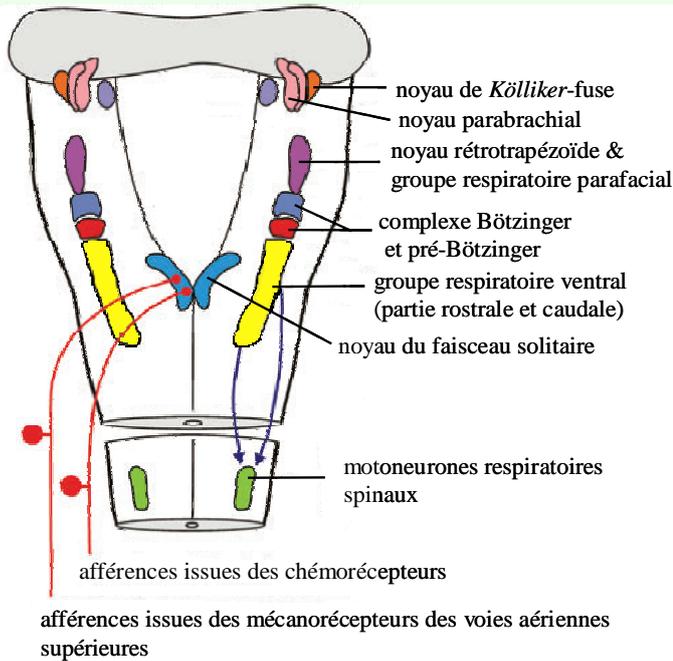


Figure 2 : Schéma du réseau neuronal bulbo-pontique respiratoire impliqué dans la genèse du rythme ultradien de la fonction respiratoire, en vue horizontale chez un rat (modifié à partir de Spyer, 2009).

réseau est constitué, du groupe respiratoire ventral, du complexe Bötzingier et préBötzingier (préBötC) et du groupe respiratoire parafacial (pFRG), dans le bulbe rachidien dorsal, du noyau du faisceau solitaire, et enfin un groupe respiratoire pontique (Noyau parabrachial et Kölliker-Fuse). Ce dernier n'étant pas prépondérant dans la genèse du rythme, mais il régule par un rétrocontrôle le groupe respiratoire ventral bulbaire. Le noyau du parabrachial latéral exerce un effet facilitateur sur l'activité inspiratoire, alors que le parabrachial médian et le Kölliker-Fuse exercent un effet facilitateur de l'expiration. Ces centres respiratoires reçoivent en permanence des informations d'origines mécaniques et chimiques issues de divers capteurs sensoriels qui sont impliqués dans la fonction respiratoire.

Origine de la rythmogenèse ultradienne respiratoire

Bien qu'il ait été clairement démontré que le rythme respiratoire est généré au niveau des structures ponto-bulbaires, les mécanismes qui sous-tendent cette rythmogenèse font l'objet de controverses. Trois principaux modèles ont été proposés : le modèle réseau, le modèle pacemaker et le modèle hybride. Actuellement, l'hypothèse la plus communément admise s'inscrit dans le modèle pacemaker chez les nouveau-nés et vers un modèle réseau chez l'animal adulte.

- Le modèle réseau. Certains travaux plaident en faveur d'un rythme résultant de propriétés

émergentes d'un réseau de neurones en interactions réciproques. Selon ce modèle, des connexions inhibitrices réciproques entre les neurones respiratoires sont essentielles à la genèse du rythme respiratoire (Richter, 1982). Ce modèle est principalement basé sur des observations obtenues *in vivo* sur des animaux adultes (Bianchi *et al.*, 1995).

- Le modèle pacemaker implique que le rythme respiratoire serait généré par des neurones autorythmiques avant d'être transmis à l'ensemble des neurones du réseau respiratoire. Ce modèle a été développé essentiellement à partir des études *in vitro* réalisées sur des préparations de tronc cérébral-moelle épinière isolées ou sur des tranches de tronc cérébral, montrant que des neurones respiratoires continuent à avoir des décharges rythmiques en présence d'un bloquant synaptique (Onimaru *et al.*, 1989; Smith *et al.*, 1991). Ces neurones autorythmiques ont précisément été localisés dans une structure proche du noyau ambigu dans le bulbe rachidien ventrolatéral au niveau d'un groupe de neurones nommé « préBötC » (Smith *et al.*, 1991; Spyer 2009 pour l'histoire de la dénomination de ce complexe) et dans un second groupe de neurones localisé plus rostralement et ventralement par rapport au noyau facial : « le pFRG » (Onimaru et Homma, 2003). Le rythme respiratoire dans les conditions physiologiques résulterait ainsi essentiellement du couplage entre ces deux générateurs (préBötC, et pFRG) anatomiquement distincts (Feldman et Del Negro, 2006 ; Onimaru *et al.*, 2009; Thoby-Brisson *et al.*, 2009). Le couplage entre ces deux groupes de neurones autorythmiques a été mis en évidence par des études pharmacologiques et plus récemment grâce à l'imagerie dynamique (Onimaru *et al.*, 2009; Thoby-Brisson *et al.*, 2009). Les neurones du préBötC sont sensibles aux opioïdes contrairement à ceux du pFRG, et ces neurones opioïdes sensibles déterminent le rythme respiratoire (Janczewski *et al.*, 2002; Mellen *et al.*, 2003). Ainsi, sur des tranches isolées *in vitro* de bulbe rachidien contenant le préBötC, un agoniste des récepteurs μ aux opioïdes réduit l'excitabilité des neurones opioïdes sensibles et induit un ralentissement progressif de la fréquence respiratoire. Le pFRG joue un rôle important dans la genèse du rythme respiratoire particulièrement aux stades embryonnaires ou précoces de la vie postnatale (Onimaru *et al.*, 2009 ; Thoby-Brisson *et al.*, 2009). Les souris mutantes homozygotes pour les gènes *Hoxa1* ou *Krox20* (des gènes participant à la segmentation du rhombencéphale) présentent des défauts neuroanatomiques résultant en une délétion de la

(Suite page 27)

(Suite de la page 26)

région contenant le pFRG (Borday *et al.*, 2005). Ces souris nouveau-nées meurent dans les 24 heures après la naissance en raison d'apnées prolongées. Le couplage entre le préBötC et le pFRG semble donc fondamental à la naissance. Par ailleurs, les neurones du pFRG semblent contrôler l'activité de certains muscles abdominaux qui présentent une activité expiratoire (Taccola *et al.*, 2007). Certains auteurs estiment que le pFRG pourrait constituer un générateur de "secours" dans certaines conditions : défaillance du générateur inspiratoire du préBötC à la naissance (rôle anti-apnéique) ou besoin d'augmenter l'activité expiratoire (Janczewski et Feldman, 2006 ; Taccola *et al.*, 2007).

- Le modèle hybride. Ce modèle associe le modèle réseau et le modèle pacemaker. Les oscillations de base seraient fournies par l'activité des neurones autorythmiques. Des interactions synaptiques entre les différents neurones du réseau respiratoire contribueraient d'une part à l'arrêt de la phase inspiratoire et d'autre part à la redistribution de l'information rythmique aux neurones respiratoires situés en aval des neurones associés à la rythmogenèse respiratoire (Rekling et Feldman, 1998). Ainsi, bien que la rythmogenèse soit le résultat direct des propriétés endogènes des neurones autorythmiques, une excitation tonique provenant du système réticulaire activateur et des structures chémosensibles centrales maintiendrait une certaine excitabilité au sein du réseau respiratoire (Rekling et Feldman, 1998).

Les oscillations circadiennes du rythme respiratoire

En plus de présenter un rythme ultradien, la fonction respiratoire présente un rythme journalier (Mortola, 2004 ; **Figure 3**). Néanmoins la quasi-totalité des travaux qui se sont intéressés à cette grande fonction de l'organisme se sont focalisés sur la compréhension des mécanismes de la rythmogenèse ultradienne, et ce n'est que depuis peu que quelques études se sont consacrées à l'étude des oscillations circadiennes de cette fonction. Un inconvénient concernant l'étude de cette fonction chez l'animal est qu'elle se fait majoritairement sous anesthésie ou sur des préparations *in vitro* ou *in situ*, impossible à utiliser pour une étude circadienne, nécessitant une durée d'enregistrement supérieure à 24h. Seifert *et al.* 2000, ont utilisé une méthode de pléthysmographie barométrique modifiée pour que le rat adulte soit libre de ces mouvements (nourriture et boisson ad libitum) afin de mesurer les paramètres respiratoires durant plusieurs jours consécutifs. Dans cette étude ces auteurs indiquent une oscillation journalière des paramètres ventilatoires, avec une diminution rapide de la fréquence respiratoire,

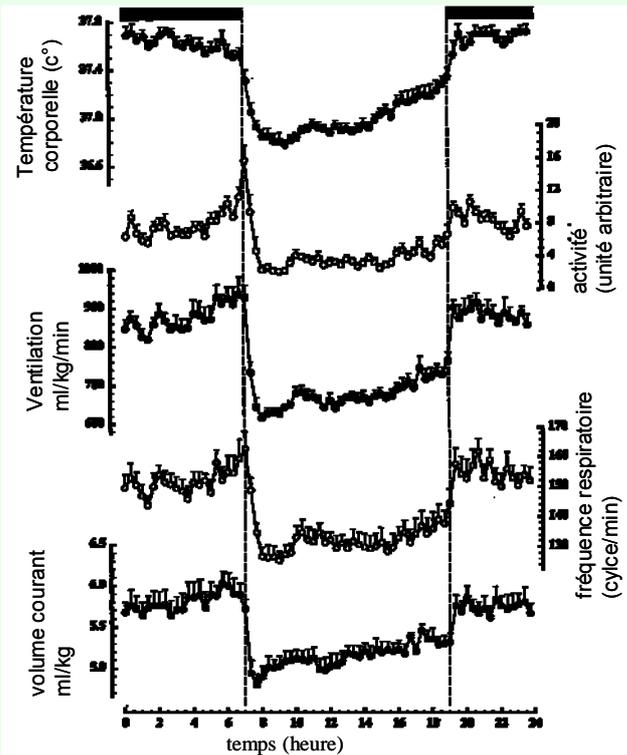


Figure 3 : Evolution journalière des paramètres ventilatoires (fréquence respiratoire, volume courant, et ventilation), de température corporelle et d'activité. (Figure issue de Seifert *et al.*, 2000).

du volume courant (volume d'air correspondant à une inspiration au repos) et de la ventilation au moment où la lumière s'allume, atteignant ainsi un minimum. Ensuite, très lentement, ces paramètres augmentent durant la période diurne. Ils augmentent très rapidement lorsque la nuit survient, et durant toute la phase nocturne ils restent élevés. Chez l'homme, peu d'études sont disponibles. Néanmoins, des variations journalières significatives de la ventilation minute, du volume courant et de la fréquence ont été rapportées (Bonnet *et al.*, 1998). Ces trois paramètres présentent un décours assez similaire, une augmentation en début de période diurne, et une valeur relativement stable tout au long de la période diurne, une diminution en fin de jour avec un minimum atteint entre 2 et 4h du matin. Cette étude indique également que le genre du sujet n'influence pas ces paramètres. Cependant l'étude de Bonnet *et al.* (1998) a été réalisée sur des sujets humains âgés, ce qui peut représenter un biais dans l'étude des rythmes circadiens étant donné l'influence de l'âge déjà démontrée sur d'autres rythmes biologiques (Perret et Aujard, 2006 ; Froy et Miskin, 2007). Chez les sujets plus jeunes, ce rythme circadien n'est pas toujours décrit néanmoins la plupart des études ont été réalisées avec des protocoles de « constant routine » sur une durée de 24h durant lesquelles les sujets ne dorment pas (Stephenson *et al.*, 2000,

(Suite page 28)

(Suite de la page 27)

Spengler *et al.*, 2000, Adamczyk *et al.*, 2008). Une étude décrit chez l'homme jeune en bonne santé des variations journalières significatives pour certains paramètres. Ainsi, la ventilation minute et le volume courant sont plus faibles à 2h, 5h et 8h du matin par rapport aux autres heures de la journée qui s'accompagnent d'une augmentation significative du volume courant (Adamczyk *et al.*, 2008). En plus de ces données physiologiques qui indiquent un rythme journalier de la fonction respiratoire, il a été montré chez le rat que les gènes horloges *bmal1* et *per2* s'expriment de façon rythmique dans la région rostrale du bulbe rachidien ventrolatéral impliquée dans le contrôle nerveux ultradien des fonctions cardiorespiratoires. Le gène *clock* s'exprime également, mais comme dans les noyaux supra-chiasmiques, il ne présente pas d'oscillation circadienne dans le bulbe rachidien ventrolatéral ou se trouve la commande centrale respiratoire et les structures impliquées dans le contrôle cardiovasculaire (Herichova *et al.*, 2007). Il apparaît néanmoins que le rythme d'expression de *bmal1* et *per2* présente un décalage par rapport à l'expression mesurée dans les noyaux supra-chiasmiques, ce qui est également observé pour de nombreuses structures périphériques. On peut émettre l'hypothèse que comme pour les structures périphériques (foie cœur, etc...) il y a réception par le réseau de neurones générant le rythme respiratoire du bulbe rachidien ventrolatéral d'un signal provenant de l'horloge biologique centrale. Néanmoins actuellement on ne sait pas si cette transmission de l'information rythmique existe, si elle est directe, et si elle existe sa nature reste à déterminer. Il n'en demeure pas moins que le rythme circadien de la ventilation est probablement modulé par des facteurs présentant eux-mêmes un rythme circadien.



Origines des oscillations journalières de la fonction respiratoire

Les facteurs qui influencent la ventilation sont nombreux. Parmi les mieux connus, on trouve (i) les variations de la consommation de dioxygène, ou de la production de dioxyde de carbone qui reflètent le quotient respiratoire (QR) (ii) les variations des variables acido-basiques du sujet, (iii) les variations du métabolisme. (iv) une modulation suprabulbaire du réseau neuronal respiratoire associée aux différentes fonctions chez les rats adultes. Il est intéressant de noter que lorsque la température et l'activité augmentent, les paramètres respiratoires augmentent également (Seifert *et al.*, 2000). L'analyse temporelle de ces augmentations indique que l'augmenta-

tion de la température est rapidement suivie de celle de la ventilation minute, mais cette dernière précède celle de l'activité (Seifert et Mortola, 2002). Ainsi les oscillations journalières du rythme d'activité-repos participent à l'expression du rythme journalier de la fonction respiratoire, mais ne représentent pas un facteur déclenchant. On pouvait penser qu'il existait un lien entre le rythme de température corporelle et le rythme respiratoire journalier, les variations du premier précédant toujours celles du second.

i. *Variations du quotient respiratoire.* Le quotient respiratoire métabolique (QR), qui est par définition le rapport entre la quantité de dioxyde de carbone rejetée ($V^{\circ}_{CO_2}$) et la quantité de dioxygène consommée ($V^{\circ}_{O_2}$), est soumis à des variations journalières importantes. Ce quotient respiratoire va varier lors de toutes modifications des P_{AO_2} ou P_{ACO_2} . La phase d'endormissement se caractérise par une ventilation irrégulière associée à des variations importantes des P_A . Le sommeil lent s'accompagne d'une P_{ACO_2} plus élevée qu'en veille, donc une hypercapnie légère, d'une diminution de la ventilation, du métabolisme, et de la température corporelle. Une respiration irrégulière est souvent associée au sommeil paradoxal, néanmoins la ventilation ne semble pas significativement différente entre le sommeil lent et le sommeil paradoxal (Hlastala et Berger, 1996). Un rythme journalier de QR est présent chez le rat avec un minimum en fin de période diurne, et au contraire une augmentation du QR durant la nuit (Tsutsumi *et al.*, 2002). Chez les rats, ce QR ne présente plus de variation circadienne après lésion bilatérale des noyaux supra-chiasmiques, il se maintient à une valeur intermédiaire entre son maximum et son minimum (Nagai *et al.*, 1985). Le rythme circadien du QR semble donc être sous la dépendance des noyaux supra-chiasmiques, comme pour l'expression rythmique des gènes au niveau des voies aériennes

supérieures, cette influence sur le QR passe peut être par le système nerveux végétatif. Chez le rat adulte, Mortola (2007) indique que, pris individuellement, ni le métabolisme représenté par la consommation de dioxygène et le rejet de dioxyde de carbone, ni la température corporelle ne jouent un rôle majeur dans la manifestation des variations rythmiques journalières de la respiration.

ii. *Variations des variables acido-basiques.* Les variations de pH sanguin influencent la ventilation. Des données anciennes indiquent que l'injection intraveineuse rapide d'une solution acide est à l'origine d'hyperventilation (Walter, 1877), au contraire une hypoventilation pouvant aller jusqu'à l'apnée est

(Suite page 29)

(Suite de la page 28)

observée après l'injection d'une solution basique (Hougardy, 1904). La modification des variables acido-basiques est associée à des phénomènes d'alcalose et d'acidose qui peuvent être respiratoire ou métabolique.

- Les acidoses ou alcaloses respiratoires font suite par exemple à l'inspiration d'un mélange gazeux enrichi en CO_2 (acidose s'accompagnant d'une hyperventilation forte et d'une augmentation de la pression partielle alvéolaire en CO_2 (P_{ACO_2})) et une hyperventilation volontaire (alcalose entraînant une hypoventilation et une diminution de la P_{ACO_2}).
- L'acidose métabolique peut être liée à du diabète, ou par exemple au jeûne, elle se caractérise par une hyperventilation faible et une diminution de la P_{ACO_2} . La diminution du taux d'ion bicarbonate (HCO_3^-) caractéristique de l'acidose métabolique, provoque une diminution du pH. Cette acidification est à l'origine de l'hyperventilation qui tend à diminuer la P_{ACO_2} , en rejetant plus de CO_2 . L'ingestion de bicarbonate aboutit à une alcalose métabolique provoquant une hypoventilation modérée associée à une augmentation de la P_{ACO_2} . En effet, cette ingestion provoque une augmentation du pH (liée à la hausse d'ions bicarbonates) et une augmentation de la P_{ACO_2} afin de compenser le pH. Donc toute condition qui tend à augmenter la concentration d'ions H^+ stimule l'activité respiratoire, alors qu'une diminution d'ions H^+ tend à diminuer la ventilation. Des modifications de l'homéostasie acido-basique sont associées à la prise alimentaire du sujet. Le comportement alimentaire est lui même dépendant du rythme journalier de veille-sommeil. Ainsi la prise alimentaire est associée à des variations des pressions partielles alvéolaires. Une augmentation de la P_{ACO_2} apparaît au cours des deux premières heures de la digestion, alors qu'une diminution se produit généralement trois à quatre heures après le début de la digestion. L'augmentation serait liée à une alcalose métabolique correspondant à la sécrétion de suc gastrique riche en acide chlorhydrique qui s'accompagne d'une libération d'ion sodique qui fixe le CO_2 sous forme de bicarbonate. La diminution qui s'ensuit serait associée à la sécrétion de la bile qui est alcaline.

iii. *Influences du métabolisme.* Le métabolisme dépend d'interactions complexes entre l'utilisation des glucides ou des lipides comme source d'énergie. Ces deux sources d'énergie vont influencer la consommation de dioxygène. L'état de veille est associé à une augmentation de l'activité motrice des organismes. La demande en O_2 augmente ainsi que la production de CO_2 . Ceci tend à modifier le QR. L'activité motrice est associée à une augmenta-

tion de ce quotient, le repos à une diminution (Tsutsumi *et al.*, 2002). La disponibilité des substrats métaboliques va également présenter une variation journalière, cette dernière étant liée à la prise alimentaire de l'organisme. Ainsi le taux plasmatique de glucose présente des variations chez le rat, ce taux est plus élevé en période diurne qu'en période nocturne où il atteint un minimum en fin de nuit (Tsutsumi *et al.*, 2002). Alors qu'une diminution du taux plasmatique de glucose est observée au cours de la nuit, les auteurs observent une augmentation des triglycérides dans le plasma et donc de l'activité de la lipoprotéine lipase qui va permettre l'hydrolyse des triglycérides (Tsutsumi *et al.*, 2002).

iv. *Une modulation suprabulbaire du réseau neuronal respiratoire.* Le réseau respiratoire bulbaire reçoit des influences de très nombreuses structures cérébrales (Garcia *et al.*, 2011, pour revue), par exemple deux structures pontiques : le *Kölliker-Fuse* et le noyau parabrachial influencent les phases de transition entre les 3 phases du cycle respiratoire. La stimulation électrique de la substance grise périaqueducule et des noyaux du tegmentum au niveau du mésencéphale a un effet facilitateur sur la respiration (Kabat, 1936). La substance grise périaqueducule reçoit des informations issues du cortex préfrontal du système limbique, structures associées aux comportements anxieux et aux réponses au stress (Subramanian and Holstege, 2010). La modulation ventilatoire associée à la vocalisation implique également une partie de la substance grise périaqueducule (Zhang *et al.*, 1994). Chez le rat, la substance grise périaqueducule est connectée avec de nombreuses structures bulbaires impliquées dans ou influençant la fonction respiratoire, comme le bulbe rachidien ventrolatéral et le noyau du faisceau solitaire (Gaytan et Pasaro, 1998). Les noyaux du tegmentum sont également connectés aux régions respiratoires bulbaires (Gaytan et Pasaro, 1998), et la présence de neurones dont la fréquence de décharge est modulée selon le cycle respiratoire a été mise en évidence, de plus cette modulation semble liée au niveau de vigilance (Ni *et al.*, 1990).

L'hypothalamus joue également un rôle important dans le contrôle supra-pontique de la respiration comme dans celui des autres fonctions physiologiques. Il tient, en effet, une place essentielle dans la coordination des systèmes endocriniens, autonomes et moteurs. La lésion électrolytique de l'hypothalamus caudal (noyaux hypothalamiques postérieur et dorsomédian et une partie de l'aire hypothalamique latérale), provoque une dépression respiratoire montrant ainsi l'effet stimulant de cette région sur la commande centrale respiratoire (Waldrop et Porter, 1995). Les neurones de cette région projettent vers les structures pontobulbaires associées au contrôle respiratoire (Vertes et Crane, 1996) et présentent une activité modulée par la respiration

(Suite page 30)

(Suite de la page 29)

(Dillon et Waldrop, 1993). Les neurones du noyau paraventriculaire, situé dans l'hypothalamus antérieur, sont connectés au réseau respiratoire pontobulbaire, et aux motoneurones phréniques (Yeh *et al.*, 1997). De plus, l'injection de glutamate au niveau du noyau paraventriculaire entraîne une augmentation de la ventilation (Yeh *et al.*, 1997). L'ensemble de ces données montre bien l'existence d'une relation forte entre les structures impliquées dans les états de vigilance (veille-sommeil) et celles impliquées dans la genèse du rythme respiratoire. Une hypothèse pourrait être que ces interactions participent à la modulation circadienne du rythme respiratoire en influençant le niveau d'activité des centres respiratoires. Actuellement, les paramètres ou les mécanismes sous-tendant l'existence du rythme circadien de la fonction respiratoire restent sujets à débats.

Les réponses réflexes respiratoires sont-elles dépendantes du cycle circadien du pattern respiratoire ?

Cette question trouve son importance au regard de la survenue de nombreux accidents cardio-respiratoires ou respiratoires lors de la période nocturne chez l'Homme en particulier en haute altitude et chez les patients présentant des pathologies cardio-respiratoires. En haute altitude ou chez ces patients, l'organisme subit un accès limité à l'oxygène. La réponse ventilatoire à l'hypoxie est la première « ligne de défense » de l'organisme contre une diminution du taux de dioxygène dans l'air inspiré (hypoxie). Cette

réponse varie-t-elle en fonction du cycle journalier ? La réponse respiratoire à l'hypoxie se déroule en 2 phases chez l'adulte, une hyperventilation suivit d'une légère diminution ; au cours de cette dernière, les paramètres ventilatoires restent supérieurs à ce qu'ils étaient avant l'hypoxie. Cette réponse tend donc à augmenter le taux de O_2 dans l'organisme, la phase d'hyperventilation s'accompagne également d'une diminution de la P_{CO_2} . Cette réponse ventilatoire à l'hypoxie est liée à l'activation d'un circuit réflexe : l'arc chémoréflexe (**Figure 4**). La diminution du taux de dioxygène est détectée par les corps carotidiens, cette information est ensuite transmise au noyau du tractus solitaire (bulbe rachidien dorsal), cette structure intègre cette information, qui est ensuite transmise à la région ventrolatérale du bulbe rachidien où est localisé le réseau respiratoire ventral. Classiquement cette réponse ventilatoire à l'hypoxie s'accompagne d'une baisse de la température corporelle et d'une diminution de la consommation de dioxygène. Un rat placé en hypoxie présente rapidement une diminution de sa température corporelle si l'hypoxie est maintenue, la température retrouve des valeurs contrôles mais l'amplitude du rythme journalier de ce paramètre est diminuée (Mortola et Seifert., 2002). Chez l'homme, des observations assez similaires ont été réalisées, et l'exposition à une hypoxie constante sur une durée importante altère les oscillations journalières de température corporelle (Czeisler *et al.*, 1980). Chez les rats, l'amplitude du rythme de consommation de dioxygène est diminuée et dans une moindre mesure celle du rythme d'activité locomotrice. Il est important de noter que chez des animaux chémodénervés, ces diminutions d'amplitude

en hypoxie sont maintenues (Fenelon *et al.*, 2000). L'hypoxie pourrait donc avoir un effet direct sur les structures qui contrôlent ces rythmes journaliers. Un lien entre l'hypoxie et l'horloge biologique centrale existe, chez le rat adulte l'hypoxie constante supprime le rythme journalier d'expression du polypeptide intestinal vasoactif dans les noyaux suprachiasmatiques (Poncet *et al.*, 1999), cette suppression ne semble pas altérer la pé-

(Suite page 31)

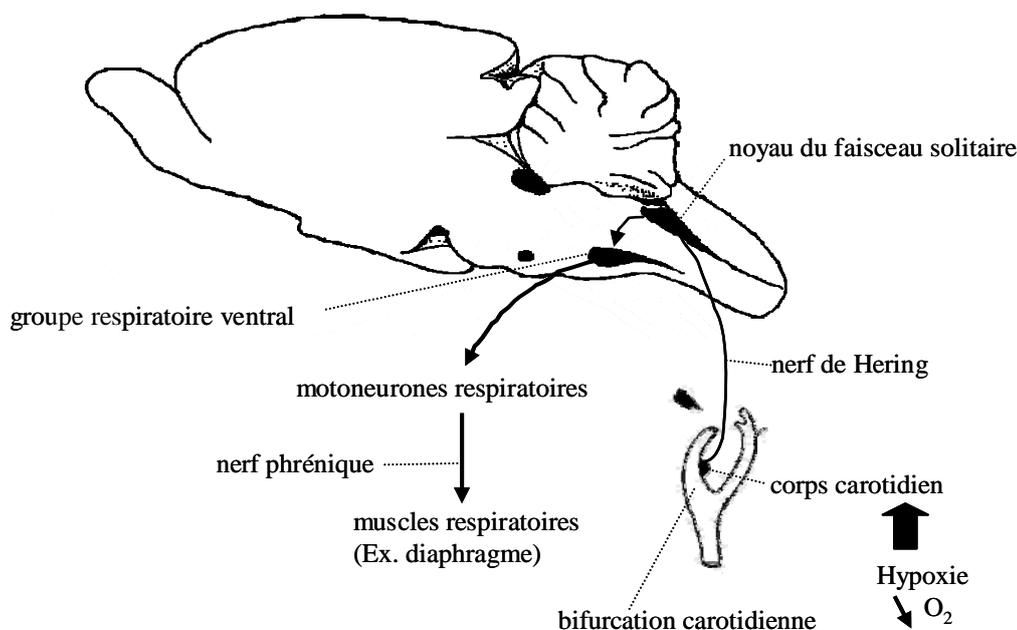


Figure 4 : Schéma du mécanisme impliqué dans la réponse respiratoire à l'hypoxie. La diminution du taux de O_2 est perçue par des chémorécepteurs périphériques localisés au niveau du corps carotidien, cette information est alors envoyée vers le système nerveux central grâce au nerf de Hering.

(Suite de la page 30)

riode des rythmes journalier mais uniquement l'amplitude de certains rythmes. Néanmoins, l'exposition prénatale à l'hypoxie (10% de dioxygène), entre le 5^{ème} et le 20^{ème} jour de gestation chez les rats, conduit à l'âge adulte à une modification des rythmes journaliers, qui se traduit par une avance de la phase d'activité nocturne de 80 minutes et une baisse de l'activité par rapport aux témoins (Joseph *et al.*, 2002). Cette hypoxie prénatale induit également un raccourcissement de la période endogène, ainsi qu'un allongement de la resynchronisation suite à un retard de la phase d'obscurité de 6h, ce qui signifie que le fonctionnement de l'horloge biologique centrale a été modifié. Gauthier en 1996, détermine que l'hypoxie a un effet direct sur les centres thermorégulateurs de l'hypothalamus. La réponse ventilatoire à

baisse de la réponse durant la phase nocturne, cette variation n'est pas présente chez le rat (Stephenson *et al.*, 2000 ; Mortola, 2004). Cette variation journalière de la réponse à l'hypercapnie serait liée à l'activation de structures différentes en réponse à l'hypercapnie (**Figure 5**) selon l'état de vigilance du sujet (Mitchell, 2004). L'activation des neurones du noyau retrotrapézoïde serait responsable de la réponse à l'hypercapnie en période diurne (Mulkey *et al.*, 2004), alors que la nuit cette réponse serait liée à l'activation de neurones des noyaux du raphé. Ces derniers ont un rôle important dans les états de vigilance, et envoient des projections et en reçoivent des noyaux suprachiasmatiques, néanmoins ce lien n'a actuellement pas été démontré pour le noyau retrotrapézoïde.

L'ensemble de ces résultats indique donc que la

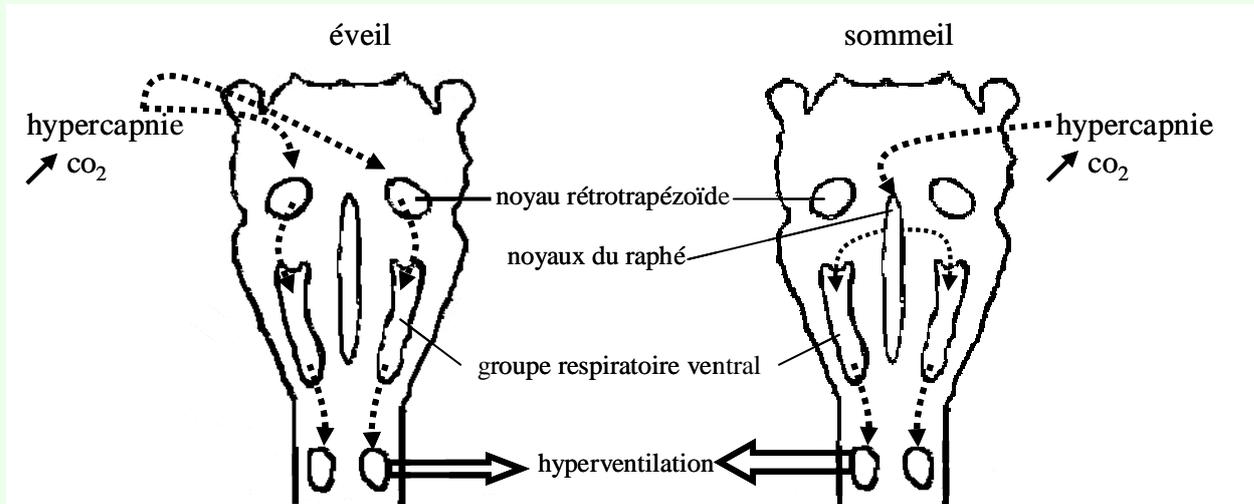


Figure 5 : Schéma des possibles mécanismes impliqués dans la réponse respiratoire à l'hypercapnie selon le stade de vigilance de l'organisme. La sensibilité au CO_2 serait due aux cellules du noyau rétrotrapézoïde ou des noyaux du raphé selon que le sujet est éveillé ou endormi (modifié à partir de Mitchell, 2004).

l'hypoxie est modulée de façon journalière chez l'homme, avec une diminution de cette réponse lorsque le sujet dort et une augmentation lorsqu'il est éveillé (Phillipson et Bowes, 1986), cette modification de la réponse ventilatoire à l'hypoxie ne semble pas liée à l'état de vigilance du sujet. En effet, Raschke et Möller (1989) montrent que chez l'homme éveillé en période diurne comme en période nocturne, cette réponse est plus importante le jour que la nuit.

L'instabilité respiratoire nocturne peut également être due à une augmentation du seuil d'activation d'une autre stimulation de la ventilation, l'augmentation du taux de dioxyde de carbone dans l'air inspiré qui correspond à une hypercapnie. La réponse à l'hypercapnie est également une hyperventilation ayant pour origine des chémorécepteurs centraux au dioxyde de carbone. La réponse tend à augmenter l'élimination du dioxyde de carbone de l'organisme. Chez l'homme, cette réponse respiratoire à l'hypercapnie présente une variation journalière, avec une

respiration présente une variation journalière, de plus durant la phase nocturne, il semble que les réflexes respiratoires soient moins « réactifs » chez l'homme. Cette diminution des réponses réflexes nocturnes pourrait être un des paramètres augmentant la survenue d'accidents cardiorespiratoires nocturnes.

Conclusion

L'ensemble de ces résultats indique qu'en plus d'un rythme ultradien, la fonction respiratoire présente également un rythme circadien. Les mécanismes induisant ce dernier ne sont cependant pas élucidés à l'heure actuelle. Cette variation circadienne de la respiration pourrait être la résultante de l'intégration par l'hypothalamus des variations d'un ensemble de paramètres influençant cette fonction (température corporelle, activité, métabolisme, etc.). Néanmoins, il est impossible, en l'état actuel de nos connaissances, de déterminer si ce rythme journalier

(Suite page 32)

(Suite de la page 31)

est lié à un contrôle nerveux direct ou indirect des noyaux suprachiasmatiques sur les structures générant le rythme respiratoire.

Références

- Adamczyk W, Tafil-Klawe M, Siekierka M, Weber P, Klawe JJ. 2008. Daily pattern of breathing in healthy young men. *J Physiol Pharmacol.* 59, 115-122.
- Bando H, Nishio T, van der Horst GTJ, Masubuchi S, Hisa Y, Okamura H. 2007. Vagal regulation of respiration clocks in mice. *J Neuroscience.* 27, 4359-4365.
- Bianchi AL, Denavit-Saubie M, Champagnat J. 1995. Central control of breathing in mammals: neuronal circuitry, membrane properties, and neurotransmitters. *Physiol Rev.* 75, 1-45.
- Bonnet JL, Vai F, Pioger G, Garrigue S, Clémenty J, Gazeau S. 1998. Circadian variations in minute ventilation can be reproduced by a pacemaker sensor. *PACE.* 21, 701-705.
- Borday C, Chatonnet F, Thoby-Brisson M, Champagnat J, Fortin G. 2005. Neural tube patterning by Krox20 and emergence of a respiratory control. *Respir Physiol Neurobiol.* 149, 63-72.
- Czeisler CA, Weitzman ED, Moore-Ede MC, Zimmerman JC, Knauer RS. 1980. Human sleep: its duration and organization depend on its circadian phase. *Science.* 210, 1264-1267.
- Dillon GH, Waldrop TG. 1993. Responses of feline caudal hypothalamic cardiorespiratory neurons to hypoxia and hypercapnia. *Exp Brain Res.* 96, 260-272.
- Feldman JL, Del Negro CA. 2006. Looking for inspiration: new perspectives on respiratory rhythm. *Nat Rev Neurosci.* 7, 232-241.
- Fenelon K, Seifert EL, Mortola JP. 2000. Hypoxic depression of circadian oscillations in sino-aortic denervated rats. *Respir Physiol.* 122, 61-69.
- Froy O, Miskin R. 2007. The interrelations among feeding, circadian rhythms and ageing. *Prog Neurobiol.* 82, 142-150.
- Garcia AJ, Zanella S, Koch H, Doi A, Ramirez JM. 2011. Networks within networks : the neuronal control of breathing. *Prog Brain Res.* 188, 31-50.
- Gauthier H. 1996. Interactions among metabolic rate, hypoxia and control of breathing. *J Appl Physiol.* 81, 521-527.
- Gaytan SP, Pasaro R, Coulon P, Bevengut M, Hilaire G. 2002. Identification of central nervous system neurons innervating the respiratory muscles of the mouse: a transneuronal tracing study. *Brain Res Bull.* 57, 335-339.
- Gaytan SP, Pasaro R. 1998. Connections of the rostral ventral respiratory neuronal cell group: an anterograde and retrograde tracing study in the rat. *Brain Res Bull.* 47, 625-642.
- Hlastala MP, Berger AJ. 1996. Physiology of respiration. Ed Oxford. Chap14, p233-256.
- Herichova I, Mravec B, Stebelova K, Kriza,ova O, Jurkovicova D, Kvetnansky R, Zeman M. 2007. Rhythmic clock gene expression in heart, kidney and some brain nuclei involved in blood pressure control in hypertensive TGR (mREN-2)27 rats. *Mol Cell Biochem.* 296, 25-34.
- Hougardy A. 1904. Apnée par injection intraveineuse de soude chez le chien et le lapin. *Arch Internat Physiol.* 1, 17-25.
- Janczewski WA, Feldman JL. 2006. Distinct rhythm generators for inspiration and expiration in the juvenile rat. *J Physiol.* 570, 407-420.
- Janczewski WA, Onimaru H, Homma I, Feldman JL. 2002. Opioid-resistant respiratory pathway from the preinspiratory neurons to abdominal muscles: in vivo and in vitro study in the newborn rat. *J Physiol.* 545, 1017-1026.
- Joseph V, Mamet J, Lee F, Dalmaz Y, van Reeth O. 2002. Prenatal hypoxia impairs circadian synchronization and response of the biological clock to light in adult rats. *J Physiol.* 543, 387-395.
- Kabat H. 1936. Electrical stimulation of points in the forebrain and mid-brain: The resultant alterations in respiration. *J Comp Neurol.* 64, 187-208.
- Mellen NM, Janczewski WA, Bocchiaro CM, Feldman JL. 2003. Opioid-induced quantal slowing reveals dual networks for respiratory rhythm generation. *Neuron.* 37, 821-826.
- Mitchell GS. 2004. Back to the future: carbon dioxide chemoreceptors in the mammalian brain. *Nature Neurosci.* 7, 1288-1290.
- Mortola JP. 2004. Breathing around the clock : an overview of the circadian pattern of respiration. *Eur J Appl Physiol.* 91, 119-129.
- Mortola JP. 2007. Correlations between the circadian patterns of body temperature, metabolism and breathing in rats. *Respir Physiol Neurobiol.* 155, 137-146.
- Mortola JP, Seifert EL. 2002. Circadian patterns of breathing. *Respir Physiol Neurobiol.* 131, 91-100.
- Mulkey DK, Stornetta RL, Weston MC, Simmons JR, Parker A, Bayliss DA, Guyenet PG. 2004. Respiratory control by ventral surface chemoreceptor neurons in rats. *Nat Neurosci.* 7, 1360-1369.
- Nagai K, Nishio T, Nakagawa H. 1985. Bilateral lesions of suprachiasmatic nucleus eliminate circadian rhythms of oxygen consumption and the respiratory quotient in rats. *Experientia.* 41, 1136-1138.
- Ni HF, Zhang JX, Harper RM. 1990. Respiratory-related discharge of periaqueductal gray neurons during sleep-waking states. *Brain Res.* 511, 319-325.
- Okamura H, Doi M, Fustin JM, Yamaguchi Y, Matsuo M. 2010. Mammalian circadian clock system :molecular mechanisms for pharmaceutical and medical sciences.
- Onimaru H, Arata A, Homma I. 1989. Firing properties of respiratory rhythm generating neurons in the absence of synaptic transmission in rat medulla in vitro. *Exp Brain Res.* 76, 530-536.
- Onimaru H, Homma I. 2003. A novel functional neuron group for respiratory rhythm generation in the ventral medulla. *J Neurosci.* 23, 1478-1486.
- Onimaru H, Ikeda K, Kawakami. 2009. Phox2b, RTN/pFRG neurons and respiratory rhythmogenesis. *Respir Physiol Neurobiol.* 168, 13-18.
- Perret M, Aujard F. 2006. Vieillesse et rythmes biologiques chez les primates. *Med Sci.* 22, 279-283.
- Poncet L, Pecquignot JM, Cottet-Emard JM, Dalmaz Y, Denoroy L. 1999. Altered daily rhythms of brain and pituitary indolamines and neuropeptides in long term hypoxic rats. *Am J Physiol.* 277, R66-R75.
- Portillo F, Grelot L, Milano S, Bianchi AL. 1994. Brainstem neurons with projecting axons to both phrenic and abdominal motor nuclei: a double fluorescent labeling study in the cat. *Neurosci Lett.* 173, 50-54.
- Raschke F, Möller KH. 1989. Untersuchungen zur tagerrhythmik des chemosensitivität und deren beitrage zu nächtlichen atemungsregulations störungen. *Pneumologia.* 43, 568-571.
- Richter DW. 1982. Generation and maintenance of the respi-

(Suite page 33)

(Suite de la page 32)

ratory rhythm. *J Exp Biol.* 100, 93-107.

Rekling JC, Feldman JL. 1998. PreBötzinger complex and pacemaker neurons: hypothesized site and kernel for respiratory rhythm generation. *Annu Rev Physiol.* 60, 385-405.

Seifert EL, Knowles J, Mortola JP. 2000. Continuous circadian measurements of ventilation in behaving adult rats. *Respir Physiol.* 120,179-183.

Seifert EL, Mortola JP. 2000. Light dark differences in the effects of ambient temperature on gaseous metabolism in newborn rats. *J Appl Physiol.* 88, 1853-1858.

Seifert EL, Mortola JP. 2002. The circadian pattern of breathing in conscious adult rats. *Respir Physiol Neurobiol.* 129, 297-305.

Smith JC, Ellenberger H, Ballanyi K, Richter DW, Feldman JL. 1991. Pre-Bötzinger complex : a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. *Science* 254, 726-729.

Spyer KM. 2009. To breathe or not to breathe? That is the question. *Exp Physiol.* 94, 1-10.

Stephenson R, Mohan RM, Duffin J, Jarsky TM. 2000. Circadian rhythms in the chemoreflex control of breathing. *Am J Physiol.* 278, R282-R286.

Subramanian HH, Holstege G. 2010. Periaqueductal gray control of breathing. *Adv Exp Med Biol.* 669,353-358.

Taccola G, Secchia L, Ballanyi K. 2007. Anoxic persistence of lumbar respiratory bursts and block of lumbar locomotion in newborn rat brainstem-spinal cords. *J Physiol.* 585, 507-524.

Thoby-Brisson M, Karlen M, Wu Ning, Chamay P, Champagnat J, Fortin G. 2009. Genetic identification of an embryonic parafacial oscillator coupling to the preBötzinger complex. *Nature Neurosci.* 12, 1028-1036.

Tsutsumi K, Inoue Y, Kondo Y. 2002. The relationship between lipoprotein lipase activity and respiratory quotient of rats in circadian rhythms. *Biol Pharm Bull.* 25, 1360-1363.

Vargas M, Jimenez D, Leon-Velarde F, Osorio J, Mortola JP. 2001. Circadian patterns in men acclimatized to intermit-

tent hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol.* 126. 233-243.

Vertes RP, Crane AM. 1996. Descending projections of the posterior nucleus of the hypothalamus: Phaseolus vulgaris leucoagglutinin analysis in the rat. *J Comp Neurol.* 374, 607-631.

Waldrop TG, Porter JP. 1995. Hypothalamic involvement in respiratory and cardiovascular regulation. In *Regulation of breathing*, eds. Dempsey J.A. & Pack A.I., pp. 315-364. Marcel Dekker, New York.

Walter F. 1877. Untersuchungen über die wirkung des säuren auf den thierischen organismus. *Arch Exper Path U Pharmacol.* 7, 148-178.

Yeh ER, Erokwu B, LaManna JC, Haxhiu MA. 1997. The paraventricular nucleus of the hypothalamus influences respiratory timing and activity in the rat. *Neurosci Lett.* 232, 63-66.

Zhang EE, Kay SA. 2010. Clocks not winding down: unraveling circadian networks. *Nature rev.*11:764-776.

Zhang SP, Davis PJ, Bandler R, Carrive P. 1994. Brain stem integration of vocalization: role of the midbrain periaqueductal gray. *J Neurophysiol* 72, 1337-56.



15th International Congress of Endocrinology jointly with the 14th European Congress of Endocrinology

Florence, Italy, 5-9 May 2012



<http://www.ice-ece2012.com>

ICE/ECE 2012

It is a great pleasure to welcome you to Florence for the joint 15th International Congress of Endocrinology and the 14th European Congress of Endocrinology



Florence, Italy



MNS 2012

4th Conference of the Mediterranean Neuroscience Society



September 30 – October 3, 2012
Military Museum & Cultural Center, Istanbul, TURKEY



www.mns2012.org

Society for Research on Biological Rhythms

13th Biennial Meeting of the Society of Research on Biological Rhythms

May 19-23, 2012, Florida

The 2012 Meeting of the Society for Research on Biological Rhythms will be held at the Sandestin Golf and Beach Resort in Destin, Florida from May 19-23, 2012. This promises to be an exciting meeting, showcasing the most recent scientific advancements in the field of biological rhythms research.

Post-doctoral fellows, graduate students, and undergraduate students are encouraged to attend Trainee Professional Development Day before the meeting (May 19th). This will be an entire day dedicated to scientific and career development activities for trainees.

Conference Contact Information:

Michelle Chappell
 Office of Continuing Education
 University of Illinois at Urbana-Champaign
 Phone: 217-244-7662, Fax: 217-333-9561



<http://www.srb.org>

27th Conference of the International Society for Chronobiology

After completion of the revision process (two proposals were submitted to our attention), I officially announce that the 27th meeting of the International Society for Chronobiology will take place in **Delhi, India**, during the month of **October, 2012** (the exact dates to be decided soon).



<http://www.chronoint.org/>



Chronobiologistes...

encore un effort pour vos contributions à Rythmes.

Vous devez participer à la vie de la Société Francophone de Chronobiologie en envoyant vos contributions à Fabienne Aujard, rédactrice en chef de 

Seules sont acceptées les contributions sous forme informatique, textes et figures, noir et blanc et couleurs. Cela assure la qualité de ce qui est produit, d'autant plus appréciable si vous optez pour la lecture électronique, qui, elle, est en couleurs !

Vous devez envoyer vos contributions en document attaché. Les fichiers seront préférentiellement sauvegardés au format *.doc, *.rtf, ou *.txt après avoir été produits par un traitement de texte standard. Pour tout autre format que ces formats répandus, nous consulter.

Il est impératif de nous faire parvenir un fichier texte sans retours à la ligne multiples, tout en conservant l'accentuation. De même, ne mettez pas de lignes blanches pour marquer les paragraphes ni mises en page complexes, que nous devons de toutes façons changer pour rester dans le style du journal.

Les images pourront être en tiff, bmp, gif, jpeg, jpg ou png. Rythmes est mis en page sur un PC, donc les formats PC sont préférés, car cela évite des manipulations.

Enfin, vous enverrez vos contributions par courrier électronique à aujard@mnhn.fr avec copie à pifferi@mnhn.fr.

*Fabienne Aujard
Jacques Beau
Jean-François Vibert*

Société Francophone de Chronobiologie

Président	Bruno Claustrat bruno.claustrat@chu-lyon.fr
Vice président	Howard Cooper howard.cooper@inserm.fr
Secrétaire générale	Ouria Dkhissi-Benyahya ouria.benyahya@inserm.fr
Secrétaire adjointe	Sophie Lumineau Sophie.Lumineau@univ-rennes1.fr
Trésorière	Fabienne Aujard aujard@mnhn.fr
Trésorier adjoint	Franck Delaunay franck.delaunay@unice.fr

Les articles publiés dans ce bulletin reflètent l'opinion de leurs auteurs, et en aucun cas celle de la Société Francophone de Chronobiologie.

Ont contribué à ce numéro

*F. Aujard
J. Beau
F. Cayetanot
B. Claustrat
O. Dkhissi-Benyahya
S. Lumineau
F. Pifferi
J.-F. Vibert*

Rythmes est édité par la **Société Francophone de Chronobiologie**, Siège Social : Institut Cellule Souche et Cerveau Département de Chronobiologie 18 avenue du Doyen Lépine 69500 BRON.

Directeur de la publication : Bruno Claustrat. Rédactrice en chef : Fabienne Aujard.

Comité de rédaction : Fabienne Aujard, Jacques Beau, Jean-François Vibert. Réalisation : Fabien Pifferi, Jacques Beau et Jean-François Vibert. Impression : Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris.

Site Web : <http://www.sf-chronobiologie.org> Numéro ISSN 0154-0238.