



HAL
open science

Douleur et thermorégulation. La région bulbaire rostroventrale

Nabil El Bitar, Daniel Le Bars

► **To cite this version:**

Nabil El Bitar, Daniel Le Bars. Douleur et thermorégulation. La région bulbaire rostroventrale. Douleur et Analgésie, 2016, 29 (3), pp.163 - 183. 10.1007/s11724-016-0465-4 . hal-01383795

HAL Id: hal-01383795

<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-01383795>

Submitted on 19 Oct 2016

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.

Pain and thermoregulation. The rostral ventromedial medulla

Douleur et thermorégulation. La région bulbaire rostroventrale

Nabil El Bitar, Daniel Le Bars*

Sorbonne Universités, Université Pierre et Marie Curie, Faculté de Médecine, Paris, France.
Neurosciences Paris-Seine, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale UMRS-1130,
Centre National de la Recherche Scientifique UMR-8246, Paris, France.
E-mail: daniel.le_bars@upmc.fr

Mots clés : thermorégulation, nociception, région bulbaire rostroventrale, noyau raphé magnus, noyau raphé pallidus.

* Nous dédions cet article à notre collègue et ami Bernard Pollin qui nous a quittés brutalement. Depuis de nombreuses années, sa contribution à notre travail d'équipe a été essentielle et déterminante. Nous lui en serons reconnaissants à jamais.

Résumé

La queue et les pattes postérieures des rongeurs sont à la fois des organes cibles très utilisés pour effectuer des tests dans les modèles de douleur aiguë ou chronique et essentiels dans leur thermorégulation. Ces tests doivent être conduits dans des conditions stables de thermo-neutralité. On observe dans ces conditions des fluctuations cycliques de la vasomotricité des pattes et de la queue. Quand, au cours d'un cycle, la température centrale est suffisamment basse, une activation sympathique est déclenchée, ce qui conduit à une augmentation de la pression artérielle, immédiatement suivie par une augmentation de la fréquence cardiaque et une vasoconstriction de la queue et des pattes postérieures. Il en résulte une diminution de la déperdition de chaleur et une augmentation de la température centrale. Cette augmentation se poursuit jusqu'au moment où la température centrale est suffisamment élevée pour déclencher le phénomène inverse, ce qui boucle le cycle, réitéré 3 à 7 fois par heure.

Ces variations ne dépassent pas quelques dixièmes de degré. Elles sont corrélées avec les activités des neurones de la région bulbaire rostro-ventrale (RVM), région présumée contrôler la transmission spinale des informations nociceptives. Quand la limite inférieure de température centrale d'un cycle est atteinte, les cellules « on » sont inhibées puis les cellules « off » activées, de façon concomitante à l'augmentation de pression artérielle et de fréquence cardiaque. La vasoconstriction de la queue suit invariablement dans les 3 minutes, souvent complétée par une vasoconstriction des pattes postérieures. Il en résulte une diminution de la déperdition thermique et une augmentation de la température centrale. Lorsque l'augmentation de la température centrale atteint quelques dixièmes de degrés, les variations inverses se produisent, bouclant le cycle, lui-même réitéré 3 à 7 fois par heure. Les activités des cellules « on » et « off » sont donc corrélées à l'inhibition et à l'activation du système sympathique, respectivement. L'ordre chronologique des variations est le suivant : température centrale → cellule « on » → cellule « off » ~ pression artérielle → fréquence cardiaque → température cutanée → température centrale.

Un blocage fonctionnel de cette région cérébrale entraîne une vasodilatation des pattes et de la queue et une augmentation de leur température cutanée, elle-même à l'origine de la réduction de la latence du « tail-flick ». Ce résultat a été considéré comme le reflet de l'effet hyperalgésique du blocage, mais n'est en réalité qu'un biais secondaire à la variation de la température cutanée. En outre, la délimitation anatomique précise de la région impliquée dans la vasomotricité correspond très exactement à celle qui contient les neurones dits « on » et « off », activés et inhibés par stimulation nociceptive, dont on a fait le pivot du contrôle de la transmission spinale des messages nociceptifs. Ce rôle doit être réévalué dans un cadre plus vaste incluant le système nerveux végétatif.

Abstract

The tail and paws of rodents are the chief target organs used in acute or chronic models of pain. But they are also involved in thermoregulation. Obviously, the behavioral nociceptive tests must be performed in stable conditions of thermo-neutrality. In such conditions however, one observes cyclic fluctuations of the vasomotricity of tail and paws. When, during a cycle, the central temperature is low enough, a sympathetic activation is triggered that elicits an increase of blood pressure, immediately followed by an increase of heart rate and a vasoconstriction of the tail and paws. This produces a drop of heat loss that elicits an increase of the central temperature. Such an increase continues till the central temperature is sufficiently raised to activate the inverse phenomenon, which buckles the cycle, reiterated 3-7 times per hour.

These variations do not exceed a few tenth of degree. They are correlated to the firing of neurons of the Rostral Vento-medial Medulla (RVM), presumably controlling the spinal transmission of the nociceptive information. When the lower limit of central temperature of a cycle is reached, on-cells are inhibited, then the off-cells are activated concomitantly with the increase of blood pressure and heart rate. The vasoconstriction of the tail follows invariably within 3 minutes, often completed by a vasoconstriction of the paws. This results in the decrease of thermal loss, thus increasing of the central temperature. When the central temperature increase reaches a few tenths of degrees, the inverse variations occur completing the cycle, itself repeated 3-7 times per hour. The activities of on- and off-cells are thus correlated to the inhibition and activation of the sympathetic system, respectively. The chronological order of the variations is as follows: central temperature → one-cells → off-cells ~ blood pressure → heart rate → skin temperature → Central temperature.

A functional blockade of the RVM elicits the vasodilatation of tail and paws that increases their epidermic temperature, at the origin of the fall of the “tail-flick” latency. This observation was interpreted as resulting from hyperalgesia, but was secondary to the variation of the superficial temperature. The precise anatomical demarcation of the brain region involved in vasomotricity corresponds exactly to those containing the on- and off-cells, activated and inhibited by nociceptive stimulation, respectively, believed to control the spinal transmission of nociceptive messages. This role must be revalued in a vaster framework including the autonomic nervous system.

Keywords: thermoregulation, nociception, Rostral Vento-medial Medulla, nucleus raphé magnus, nucleus raphé pallidus.

Glossaire

7	Noyau facial (7e nerf crânien)
α	Pente du carré de la variation de température ($^{\circ}\text{C}^2/\text{ms}$)
BAT	Tissu adipeux brun = <i>Brown Adipose Tissue</i>
bpm	Fréquence cardiaque (<i>beat/minute</i>)
BRAC	Cycle fondamental activité-repos = <i>Ultradian basic rest-activity cycles</i>
DLF	Funiculus dorsolatéral
GABA	acide γ -aminobutyrique,
ΔHR	Variation de fréquence cardiaque (bpm)
ΔMAP	Variation de pression artérielle moyenne (mmHg)
ΔT_{core}	Variation de température centrale ($^{\circ}\text{C}$)
Δfiring	Variation d'activité cellulaire (potentiels d'action / seconde)
ETCO_2	CO_2 expiré (%)
Gi	Noyau réticulaire gigantocellulaire
GiA	Noyau réticulaire gigantocellulaire pars alpha
HLI	Index de déperdition thermique = <i>heat loss index</i>
HR	Fréquence cardiaque = <i>heart rate</i> (bpm)
MAP	Pression artérielle moyenne = <i>mean arterial pressure</i> (mmHg)
ml	Lemnisque médian = <i>medial lemniscus</i>
MPO	Noyau préoptique médian de l'hypothalamus
PPy	Noyau parapyramidal
py	Tractus pyramidal
RMg	Noyau raphé magnus
rMR	Raphé rostral du bulbe (<i>rostral Medullary Raphe</i>)
RPa	Noyau raphé pallidus
RVM	Région rostroventrale médiane du bulbe = <i>Rostral Ventro-medial Medulla</i>
RVM/rMR	RVM + rMR
T_{amb}	Température ambiante ($^{\circ}\text{C}$)
T_{core}	Température corporelle mesurée dans le colon = <i>Core body temperature</i> ($^{\circ}\text{C}$)
$T_{\text{paw-left}}$	Température mesurée sur la face palmaire de la patte gauche ($^{\circ}\text{C}$)
$T_{\text{paw-right}}$	Température mesurée sur la face palmaire de la patte droite ($^{\circ}\text{C}$)
T_{skin}	Température mesurée sur la peau ($^{\circ}\text{C}$)
$T_{\text{tail-dist}}$	Température mesurée sur la partie distale de la queue ($^{\circ}\text{C}$)
$T_{\text{tail-mid}}$	Température mesurée sur la partie médiane de la queue ($^{\circ}\text{C}$)
$T_{\text{tail-prox}}$	Température mesurée sur la partie proximale de la queue ($^{\circ}\text{C}$)
T_{warm}	Température de réchauffement ($^{\circ}\text{C}$)
tail-dist	Section distale de la queue, située à 3 cm de l'extrémité.
tail-mid	Section médiale de la queue
tail-prox	Section proximale de la queue, située à 3 cm de la racine de la queue.
TFL	Latence du « tail-flick » = <i>tail-flick latency</i> (s)
VLF	Very low frequency (< 0.04-0.2 Hz)

Introduction

Nous avons résumé les possibilités d'interaction chez l'animal entre la thermorégulation et la nociception [1]. Les structures cérébrales qui contrôlent la thermorégulation et la transmission spinale des messages nociceptifs sont très intimement liées sur le plan anatomique, notamment en ce qui concerne les voies effectrices descendantes, issues de la région bulbaire rostroventrale. Nous avons décrit les mécanismes périphériques et cérébraux qui déterminent les réponses thermo-effectrices qui, après intégration dans l'hypothalamus, sont régentées par la mise en route de neurones sympathiques pré-moteurs situés dans la région bulbaire rostroventrale dont les axones cheminent dans les funiculus dorsolatéraux (DLF). Comme la queue et des pattes postérieures sont des organes cibles largement utilisés dans les modèles animaux de douleur aiguë ou chronique, nous nous concentrerons ici sur les processus qui affectent l'équilibre thermique par l'intermédiaire de la vasomotricité de ces extrémités corporelles ; ces études ont utilisé une préparation qui réduit au minimum l'influence des autres thermo-effecteurs.

Comme dans tout autre domaine biologique, les tests comportementaux de douleur aiguë ou chronique doivent être conduits dans des conditions physiologiques normales et stables. Les bonnes pratiques de laboratoire invitent à minimiser la variabilité de toutes les variables indépendantes pour se concentrer sur les variables dépendantes. Ainsi le maintien d'un animal en thermoneutralité apparaît comme un impératif minimal lorsque la thermorégulation n'est pas l'objet de l'étude. En effet, la stabilité de la température centrale dans une plage étroite est une condition essentielle de l'homéostasie chez les espèces endothermique [2,3].

L'objectif essentiel de cet article est de caractériser les variations de la température cutanée des extrémités (queue et pattes postérieures) chez des rats anesthésiés maintenus dans des conditions de thermoneutralité. Nous caractériserons également l'impact de ces variations de température cutanée sur la latence du « tail-flick » [4], un test souvent utilisé comme indice de perception de la douleur chez les rongeurs [5-7]. Dans un second temps, nous envisagerons la possibilité que les fluctuations de l'activité des cellules « on » et « off », enregistrées dans la région bulbaire rostroventrale (RVM), jouent un rôle dans ces variations. En effet, ces neurones sont activés ou inhibés par une stimulation nociceptive, respectivement [8-11] et sont supposés jouer un rôle essentiel dans le contrôle de la douleur [12-14]. Enfin, dans un troisième temps, la délimitation des structures cérébrales à l'origine des effets sur la vasomotricité des pattes et de la queue sera précisée.

La thermoneutralité

La Commission de l'union internationale des sciences physiologiques consacrée à la physiologie de la thermorégulation [15] a défini la zone de thermoneutralité comme « la fourchette de température ambiante dans laquelle la thermorégulation ne s'effectue que par le contrôle raisonnable de la déperdition thermique, c'est-à-dire sans modifications de la régulation par production métabolique de chaleur ou de perte thermique par évaporation ». Cette notion peut se détailler en définissant pour chaque système thermo-effecteur une « plage de consigne », qui est « l'intervalle entre deux seuils de températures corporelles, au sein duquel s'effectue la réponse thermo-effectrice considérée » (par exemple la vasomotricité cutanée). Deux points méritent d'être soulignés : (1) les seuils diffèrent d'un effecteur à un autre, pouvant provoquer des boucles de contre-réaction, et (2) un point de consigne n'est pas une valeur fixe comme dans un thermostat. Son niveau est déterminé par la température intrinsèque du cerveau mais aussi de multiples facteurs qui dépendent de l'activité des récepteurs thermiques cutanés, de l'activité physique, de la présence de fièvre, des phases de veille/sommeil et probablement beaucoup d'autres facteurs [16-20].

L'étude de ces phénomènes chez l'animal vigile est difficile car de nombreux facteurs intercurrents sont susceptibles de la perturber. C'est ainsi que la production de chaleur générée par l'activité motrice participe à l'homéostasie thermique [18,19,21]. Par ailleurs, des cycles ultradiens « BRAC » (Basic Rest-Activity Cycle, Cycle fondamental activité-repos) ont été décrits avec des périodes de 1 à 2 heures qui sont associés à une augmentation de pression artérielle, de fréquence cardiaque et de la température du tissu adipeux brun [22,23]. Ootsuka, Blessing et leurs collègues [24-26] ont décrit les processus physiologiques de thermorégulation lié au « BRAC ». Ils sont organisés en

trois étapes temporelles. (1) Chaque période d'activité commence par une brusque augmentation du rythme thêta de l'hippocampe (5-8 Hz), de l'activité comportementale, de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. (2) Elle est suivie par une augmentation de la thermogénèse dans le tissu adipeux brun (BAT) et de la température centrale. (3) Une augmentation du flux sanguin de la queue est observée dans les 15 minutes qui suivent, probablement en opposition homéostatique à l'augmentation de température centrale. Il est essentiel de noter qu'il n'y a pas de chute de température centrale avant l'augmentation épisodique de la température du BAT, ce qui indique que le déclenchement des phases actives du « BRAC » est indépendant de la thermorégulation. En revanche la participation initiale du rythme thêta de l'hippocampe suggère l'implication d'une commande cérébrale indiquant un engagement actif de l'animal avec l'environnement (un comportement). Ce processus produit cependant de la chaleur, évacuée par les processus thermorégulateurs. Comme le flux sanguin de la queue augmente pendant que la thermogénèse continue à s'exercer dans le BAT, on peut conclure que la dissipation thermique passive (inactivité sympathique) et la production de chaleur active (activité sympathique) se produisent en même temps, ce qui perturbe les principes homéostatiques de thermorégulation.

En dépit de ces difficultés, on peut observer chez les rats vigiles des variations de la vasomotricité de la queue comportant 3-4 cycles/heure [27,28]. Or, chez le rat vigile, le seul paramètre contrôlable demeure la température ambiante, ajustée pour s'approcher de la thermoneutralité. Certaines expériences ont ensuite été effectuées sur des rats anesthésiés pour les raisons suivantes : (1) accessibilité à la face plantaire des pattes postérieures, (2) possibilité d'une mesure continue de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, (3) précision de la résolution spatiale et temporelle des mesures de la température cutanée par thermographie, (4) absence d'activité musculaire qui augmente la thermogénèse [29,30], (5) absence de processus de type « BRAC », (6) limitation de la thermogénèse par les agents anesthésiques tels que l'halothane [21,32].

Vasomotricité chez le rat maintenu en thermoneutralité

Afin d'atteindre et de maintenir la thermoneutralité, on peut maintenir le tronc de l'animal à une température de réchauffement stable au cours d'un enregistrement, légèrement au-dessus de la température centrale (T_{core}), associée à une température ambiante constante (T_{amb}). Le débit sanguin cutané peut être enregistré par téléthermométrie car il s'agit d'un indicateur fiable des variations du flux sanguin [28,33]. La transmission de la chaleur à partir des tissus les plus profonds s'effectue par conduction, convection, évaporation et radiation (voir [1]). L'amplitude potentielle de variation de la température cutanée est limitée physiquement par la température centrale et la température ambiante [34,35]. Afin de limiter ces influences passives, Székely [36] a proposé d'utiliser l'index de déperdition thermique (HLI) : $HLI = (T_{skin} - T_{amb}) / (T_{core} - T_{amb})$ comme un meilleur indicateur des fluctuations de la vasomotricité. Le HLI varie entre 0 et 1 lorsque les valeurs de T_{skin} varient de la température ambiante à la température centrale, témoins des états de complète vasoconstriction et vasodilatation, respectivement [34,35,37].

Un exemple d'enregistrement radiométrique chez un rat anesthésié avec de l'halothane est illustré par la figure 1. Des images radiométriques prises toutes les minutes pendant 20 min sont montrées sur la figure 1A. L'évolution de la température cutanée de six zones situées sur les faces palmaires des pattes gauche et droite, les parties proximales, moyenne et distale de la queue et une pièce de bois témoin de la température ambiante (T_{amb}) sont montrées sur la figure 1B. Les températures cutanées des deux pattes et de la queue oscillent spontanément et de façon synchrone, à une fréquence de ~ 3 cycles/heure. La partie proximale de la queue reste plus chaude que la partie distale tout au long de la période d'enregistrement. Pendant les séquences de vasodilatation maximale, les températures des pattes sont 1-1,5°C en dessous de T_{core} alors que, pendant les périodes de vasoconstriction maximale, la température de la partie distale de la queue est proche de la température ambiante, de telle sorte que l'amplitude des variations atteint dans cette expérience environ 8°C pour les pattes et la partie distale de la queue. La pression artérielle moyenne (MAP) et la fréquence cardiaque (HR) présente des oscillations périodiques similaires (Fig 1C). Enfin la température centrale oscille de façon opposée aux oscillations des températures cutanées (Fig 1D). La température centrale

T_{core} s'est maintenue entre 37,6 et 38,4°C, l'amplitude des oscillations pouvant atteindre 0,6 °C au cours d'un seul cycle. Ces événements sont synchronisés. Si l'on considère les événements les plus brusques, les variations de MAP, on constate que leurs augmentations ou baisses (flèches verticales sur la figure 1CD) sont toujours déclenchées lorsque T_{core} est basse (flèches bleues) ou élevée (flèches rouges), respectivement.

On peut ainsi conclure à l'existence de températures centrales de consigne pour assurer la thermorégulation par l'activation et l'inhibition du système sympathique. Son activation provoque une augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque associée à une vasoconstriction cutanée au niveau de la queue et des pattes, qui se traduit par une diminution de la température cutanée dans les 3 à 4 minutes qui suivent. Il en résulte à la fois une activation de la thermogenèse par augmentation de la fréquence cardiaque et une diminution de la déperdition de chaleur, ce qui entraîne une augmentation de la température centrale. Lorsque le tonus du système sympathique décroît, les variations s'inversent et la température centrale diminue dans les 5 à 6 minutes suivantes, produisant un cycle complet. Ce processus maintient la température centrale dans une fourchette étroite (ici 0,7°C) pendant la période d'enregistrement, grâce à deux seuils de consigne de la température centrale, écartés de ~ 0,5°C.

Dans l'ensemble, la « plage moyenne de consigne » se situe entre 38,0 et 38,3°C. Le seuil de température centrale pour déclencher une vasodilatation dans la queue du rat vigile en contention a été décrit entre 37 et 39°C [38-40]. De telle sorte que l'étroitesse de la zone de neutralité chez le rat anesthésié peut surprendre. En réalité, elle s'accorde avec plusieurs études. Ainsi, le seuil de température rectale provoquant l'activation des fibres sympathiques vers l'artère ventrale de la queue chez le rat anesthésié se situe entre 38,1 et 38,3°C [24,41,42]. Par ailleurs, Sakurada et al. [43] ont déterminé à 38,6°C le seuil de température de l'hypothalamus qui provoque la vasodilatation cutanée de la queue. Notons que, bien que légèrement inférieure, la température mesurée au niveau de la cavité abdominale ou le colon correspond assez bien à celle du cerveau chez le rat [18,19,44,45]. Il est intéressant de préciser que, définie par le seuil supérieur de transpiration et par le seuil inférieur de vasoconstriction, la plage de neutralité chez l'homme n'est que de 0,2-0,4°C dans les conditions de laboratoire [46].

Il est peu probable que la thermogenèse métabolique soit également impliquée dans les variations cycliques de température centrale décrites ci-dessus. En effet, les neurones qui régulent l'activité des fibres de la queue sont beaucoup plus sensibles à la température centrale que ceux régulant la BAT, qui elle-même est plus sensible à la température cutanée [47]. Par exemple, quand la température centrale diminue, les neurones responsables de la vasoconstriction de la queue sont recrutés plus précocement et d'une façon plus importante que la thermogenèse métabolique [24,41].

Toutefois, cet équilibre peut être rompu par d'infimes changements de la température environnante. L'équilibre peut se déstabiliser à la suite de perturbations minimales (< 1°C) de la température environnante (ambiante ou de réchauffement), ce qui déplace le tonus vasomoteur vers un nouvel état. Durant la vasoconstriction, la température cutanée est stable et proche de la température ambiante (HLI = 0). Pendant la vasodilatation, la température cutanée s'approche de la température centrale (HLI = 1). Ce système est très sensible.

Les analyses spectrales des enregistrements en thermoneutralité ont déterminé que le domaine de fréquence des variables enregistrées est centré sur 0,001-0,002 Hz pour tous les signaux (soit 3,6 à 7,2 cycles par heure). La variabilité de très basse fréquence (VLF < 0,04-0,2 Hz) décrite dans la littérature cardio-vasculaire [48-51] est donc bien liée à la thermorégulation. L'ordre chronologique des variations est la suivante : température centrale → pression artérielle → fréquence cardiaque → température cutanée → température centrale. Un résumé schématique de la chronologie des événements est proposé dans la figure 7ADEF. Lorsqu'un niveau relativement élevé de T_{core} est atteint lors d'un cycle (figure 7A), la pression artérielle baisse brusquement, suivie dans une demi minute par la fréquence cardiaque (figure 7D). La vasodilatation de la queue et des pattes suit invariablement en ~ 2-3 minutes (figure 7E). Il en résulte une augmentation de la déperdition thermique et une baisse de la température centrale en 5 minutes environ (figure 7F). Lorsque la chute de la température centrale atteint quelques dixièmes de degrés, l'activation sympathique produit les variations inverse : une

vasoconstriction de la queue dans ~ 5 minutes et augmentation de la température centrale, ce qui boucle le cycle. Les amplitudes de ces modifications ne sont pas négligeables : MAP ~ 40-50 mmHg ; HR ~ 40-50 bpm ; température cutanée ~ 3-6°C pour la face dorsale de la queue (proximale < distale) et ~ 7°C pour la face plantaire des pattes.

Les battements cardiaques participent-ils à la thermorégulation ?

Le contrôle du flux sanguin vers la queue du rat dépend principalement du tonus sympathique vasoconstricteur cutané [52] sans aucune contribution d'une composante parasympathique [53]. Dans des conditions de thermoneutralité, cette activité est soumise aux influences respiratoire et cardiaque, mais l'influence des barorécepteurs est faible [54,55]. Ces observations expliquent la forte corrélation positive entre les fluctuations de pression artérielle et de fréquence cardiaque observée chez le rat anesthésié.

C'est dans un objectif de thermorégulation que la région préoptique de l'hypothalamus médial (MPO) contrôle la vasomotricité et la fréquence cardiaque via l'hypothalamus dorsomédian [56-62], grâce à des projections sur les noyaux raphé du bulbe rachidien rostral. Cela peut expliquer le caractère synchrone des fluctuations de la fréquence cardiaque et de la vasomotricité. La corrélation entre la fréquence cardiaque et la température centrale est plus complexe à analyser. On observe une forte corrélation positive pour les fluctuations cycliques et pour la tendance générale. Les fluctuations cycliques créent une boucle fermée contrôlée par le MPO : lorsque la température centrale atteint un point de consigne, elle active le MPO qui inhibe le système sympathique ce qui diminue la fréquence cardiaque ; ce phénomène conduit à une diminution de la température centrale qui déclenche le phénomène inverse lorsque un deuxième point de consigne est atteint. On observe la même tendance générale pour la fréquence cardiaque qui suit l'évolution de la température centrale. On sait que la corrélation positive entre HR et T_{core} , observée durant le cycle circadien, est liée à la locomotion [25, 63,64]. Mais chez le rat anesthésié, le seul muscle actif est le cœur et l'explication parcimonieuse de la corrélation observée est liée à sa production énergétique, ce qui lui rend de facto un rôle actif dans la régulation.

En effet, les considérations exposées ci-dessus inspirent un commentaire général concernant le rôle du cœur dans la thermorégulation. Comme la fréquence cardiaque est directement influencée par les activités physiologiques et comportementales, l'évaluation de la contribution spécifique des battements du cœur à la thermorégulation dans la production de chaleur non spécifique globale est difficile chez les rats vigiles. La stabilité de la température centrale dans des conditions de thermoneutralité est multifactorielle, résultant de métabolismes, de comportements et de régulations du système végétatif [18,20,19,35,55,62,63,65-71]. Les conditions de thermoneutralité chez des rats anesthésiés éliminent le bruit apporté par la production intercurrente de chaleur. La corrélation entre la fréquence cardiaque et la température centrale synchrone est faible, mais devient très élevée lorsque ces variables sont décalées (4-5 minutes). Une telle corrélation suggère que, dans nos conditions expérimentales, la thermorégulation n'a pas seulement été contrôlée que par la vasomotricité cutanée, mais aussi par la production de chaleur par le travail du muscle cardiaque.

Conséquences pour l'étude de la douleur

Le test du « tail-flick » reste l'un des plus largement utilisés chez les rongeurs pour l'étude de la douleur : une radiation thermique constante appliquée sur la queue déclenche son retrait [4]. Le temps de réaction est mesuré et ses variations sont interprétées comme des variations inverses de la sensibilité à la douleur. Ce test est emblématique et représentatif d'une série incluant le « test de retrait de la patte » [72] et le « test de la plaque chaude » [73], tous fondés sur la mesure d'un temps de réaction lors d'un réchauffement cutané. A cet égard, on croit souvent que les pattes postérieures présentent l'avantage de ne pas être impliquées dans la thermorégulation. C'est totalement inexact, comme nous l'avons vu [28,74-80]. Notons qu'il a été proposé d'améliorer le test de retrait de la patte en minimisant les variations de la température cutanée de base [81,82].

L'évolution de la latence du « tail-flick » (TFL) a été observée chez des animaux maintenus en thermoneutralité. La figure 2A montre un enregistrement individuel. La chaleur radiante est appliquée sur le milieu de la queue, de façon légèrement décalée d'un stimulus au suivant. La température cutanée est mesurée sur deux points, proximal et distal par rapport au site de stimulation. Comme attendu, la moyenne des deux températures est l'objet d'une variation périodique. La TFL, indiquée par des barres verticales rouges, a été également soumise à des variations, mais en opposition de phase. Notons par exemple que les quatre épisodes au cours desquels la température de la peau est successivement très basse et très élevée sont contemporains des latences du « tail-flick » les plus longues et les plus courtes, respectivement. Les résultats globaux obtenus chez plusieurs animaux sont illustrés sur la figure 2B en termes de relation entre la température cutanée de base et de TFL. En dépit d'une forte variabilité interindividuelle, les tendances générales sont très similaires. Dans l'ensemble, les fourchettes moyennes de variation de la température cutanée sont de $\sim 4^{\circ}\text{C}$, ce qui correspond à des variations de TFL de $\sim 1,8$ secondes.

Ces observations ne sont pas surprenantes. Lors d'un réchauffement cutané, la mesure d'un temps de réaction est largement tributaire de la température de la cible au moment de l'application du test. Une baisse de température se traduit par une augmentation du temps de réaction et est interprété à tort comme un signe d'hypoalgésie, c'est-à-dire un faux positif dans l'étude d'un médicament potentiellement analgésique ; une augmentation de la température se traduit par une diminution du temps de réaction et est interprété à tort comme un signe d'hypersensibilité [83-93]. Le stimulus physique qui est appliqué ne change pas, mais le « stimulus efficace », qui résulte de l'interaction du stimulus physique réel avec l'état physiologique de la peau, peut être très différent [5]. Le « stimulus nociceptif efficace » est le résultat : (1) de la stimulation physique proprement dite, (2) des conditions biophysiques locales qui dépendent en premier lieu de la vasomotricité et (3) de l'environnement biochimique, essentiel dans les processus inflammatoires, mais qui est toujours déterminant. On peut ainsi observer une corrélation positive entre la température ambiante et la température cutanée de la queue [94], et une corrélation négative entre chacun d'eux et la TFL [83,87,90,93,95-99].

Nous avons vu que comme la température de la queue, mais en opposition de phase, la latence du « tail-flick » est soumise à des variations cycliques. Si l'on résume les variables considérées ici, on conclut également que la TFL est à peu près en phase avec la pression artérielle et la fréquence cardiaque. Rappelons que l'administration périphérique de vasopresseurs ou l'hypertension spontanée ont été décrites à de nombreuses reprises comme capable d'augmenter les temps de réaction dans les tests cités plus haut [100-113].

Les cellules « On » et « off » de la RVM/rMR

Dans un article précédent [1], nous avons décrit les neurones impliqués dans la nociception que l'on peut enregistrer dans la région bulbaire rostroventrale (ou Rostral Ventromedial Medulla, RVM). Ces neurones ont été baptisés « on » et « off » car ils sont respectivement activés ou inhibés par une stimulation nociceptive [8-11]. Par ailleurs, leurs activités spontanées, irrégulières, sont en opposition de phase [114]. Nous avons également décrit à quel point la RVM chevauche la région définie comme Raphé rostral bulbaire (rostral Medullary Raphe, rMR) dans la littérature consacrée à la thermorégulation. Cette région cérébrale sera désignée par l'acronyme RVM/rMR.

Compte tenu des interactions probables entre nociception et thermorégulation, il a été envisagé que les fluctuations « spontanées » de l'activité des cellules « on » et « off » pouvaient jouer un rôle dans la thermorégulation, notamment dans les conditions de thermoneutralité. D'autant que Leung & Mason [48] ont précisé la fréquence de ces fluctuations, en moyenne 0,001-0,002 Hz, soit 6-7 cycles/heure. Des enregistrements de ces neurones ont donc été effectués dans les conditions définies précédemment [115].

On peut enregistrer des cellules « on » et « off » et les activer en se servant d'un stimulateur thermique conventionnel dont le faisceau est appliqué sur la queue (Fig. 3A). Ce dernier déclenche le « tail-flick » (pointillé vertical) qui est précédé par une accélération de l'activité du neurone « on » (en rouge) ou d'un arrêt de l'activité du neurone « off » (en bleu), conformément aux descriptions antérieures [9,116-120]. Les sites d'enregistrement sont tous situés dans la RVM/rMR (Fig. 3B).

La figure 4 est un exemple d'enregistrement d'une cellule « on ». La figure 4A montre son activité cellulaire périodique à ~ 3 cycles/heure. Les périodes d'activation sont soulignées par les colonnes grises. On constate qu'elles sont concomitantes de périodes d'inhibition sympathique révélée par la baisse de pression artérielle et de fréquence cardiaque (Fig. 4B). La figure 4C représente l'évolution correspondante des températures cutanées. Cette représentation met en évidence les relations temporelles entre l'activité de la cellule « on » et la température centrale (Fig. 4D). On constate que chaque phase d'activation cellulaire a débuté lorsque les valeurs de T_{core} étaient les plus élevées durant un cycle (pointillés rouges) ; elles sont suivies par une baisse de T_{core} (flèches). Les interruptions d'activité neuronale se sont produites à la fin de la période descendante suivante (pointillés bleus). Ces variations ont permis de la maintenir T_{core} dans la limite de 37,8-38,3°C.

La figure 5 est un exemple d'enregistrement d'une cellule « off ». La figure 5A montre son activité périodique ($\sim 5-6$ cycles/heure), les périodes d'inactivation cellulaires étant soulignées par les colonnes grises. Des fluctuations périodiques similaires sont observées en ce qui concerne la pression artérielle moyenne et la fréquence cardiaque (figure 5B). La figure 5C montre l'évolution correspondante des températures cutanées. La température de la queue présente aussi des fluctuations régulières périodiques. Les pattes ne sont pas toujours impliquées, mais quand elles le sont, c'est en synchronie avec les variations observées sur la queue. La figure 5D représente les mesures correspondantes de la température centrale. Elle présente des fluctuations de faible amplitude, en opposition de phase avec la température cutanée. Dans l'ensemble, T_{core} a été maintenue dans les limites de 39,4-39,8°C.

La chronologie des événements présentés dans ces deux exemples est représentative de l'ensemble des neurones « on » et « off » enregistrés dans des conditions strictes de thermoneutralité. En effet, l'analyse spectrale des variations utilisant la transformée de Fourier révèle un domaine de fréquences entre 0,001 et 0,002 Hz pour tous les signaux, ce qui indique des fluctuations moyennes de 3-7 cycles par heure. Ces fréquences appartiennent au domaine des « très basse fréquence » décrites dans les études consacrées à la variabilité de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, comme nous l'avons vu [48-51].

Fondée sur une analyse de corrélation croisée, la chronologie des événements est la suivante : activité cellule « on » \rightarrow activité cellule « off » \sim pression artérielle \rightarrow fréquence cardiaque \rightarrow température cutanée \rightarrow température centrale (Fig. 6A). Les variations d'activités des cellules « on » et « off » apparaissent fortement liées à des points de consigne de la température centrale. Cet équilibre est métastable : lorsque la température centrale augmente de quelques dixièmes de degrés au-dessus de sa moyenne, les cellules « on » sont activées et les cellules « off » inhibées. Le phénomène inverse se produit lorsque la température centrale diminue de quelques dixièmes de degrés au-dessous de sa moyenne.

Afin de comparer avec précision les résultats relatifs aux cellules « on » et « off » sur le plan chronologique, l'origine des temps a été appelée sur le plus stéréotypé et le plus court des événements, les chutes soudaines de pression artérielle. La survenue de tels événements est facilement détectée par le repérage des pentes maximales négatives de la dérivée $dMAP/dt$, témoin de la diminution la plus rapide de la pression artérielle. Le résultat global d'une telle approche est illustré sur la figure 6B sur laquelle on peut noter : (1) la soudaineté de la chute de pression artérielle moyenne ; (2) la similitude des courbes MAP et des cellules « off » ; (3) l'image en miroir des décharges cellulaires dans le cas des cellules « on » ; (4) l'arrêt de la croissance de T_{core} (flèche), trois minutes environ après l'augmentation des activités cellulaires « on » ou la diminution des activités cellulaires « off ». La figure 6C résume l'ensemble des relations entre les variations d'activités cellulaires et de pression artérielle. Une forte relation linéaire est évidente dans le cas des cellules « off ». Dans le cas des cellules « on ». Une relation linéaire n'est observée que pendant la courte (~ 50 secondes) phase ascendante d'activité. Les cycles d'hystérésis ramènent la MAP vers les valeurs de contrôle. Ces résultats suggèrent que les neurones « off » suivent passivement MAP (10 mm Hg \Leftrightarrow 5 potentiels d'action par seconde). En revanche, l'activité des neurones « on » suit des cycles d'hystérésis comportant un blocage actif et rapide du système sympathique puis un retour plus progressif vers les valeurs initiales.

Un résumé schématique de la chronologie des événements est proposé dans la figure 7. Quand une température centrale relativement élevée est atteinte lors d'un cycle, les cellules « on » sont activées, dans la demi minute suivante survient l'inhibition des cellules « off » concomitamment avec une chute de pression artérielle, puis, dans la minute qui suit, de la fréquence cardiaque. La

vasodilatation de la queue suit invariablement dans les 3 minutes, souvent complétée par une vasodilatation des pattes postérieures. Il en résulte une forte déperdition thermique qui provoque une baisse de la température centrale dans un court délai. Lorsque la décroissance de la température centrale atteint quelques dixièmes de degrés, le tonus sympathique s'affaiblit et les variations inverses se produisent : silence de la cellule « on », activation de la cellule « off », accroissement de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, vasoconstriction de la queue et des pattes puis augmentation de la température centrale, ce qui boucle le cycle. En résumé, l'augmentation et la diminution de la pression artérielle sont respectivement suivies d'une augmentation ou une diminution de T_{core} dans les 5 minutes suivantes. Les parties hachurées de la figure 7 correspondent aux périodes dont la durée est plus flexible.

La corrélation des fluctuations spontanées de l'activité des cellules « on » et « off » avec la pression artérielle est connue de longue date, ce qui a suggéré leur implication dans la régulation cardiovasculaire [48,109,118]. Cependant la quasi-simultanéité des variations d'activité des cellules « off » et de la MAP rend la relation cause/effet difficile à déterminer avec certitude. Il n'est pas possible de déterminer si les cellules « on » et « off » contrôlent la pression artérielle ou réagissent à ses changements.

Une baisse de la température ambiante et/ou de la température de réchauffement provoque la diminution de la température centrale, cette dernière générant une activation du système sympathique. On constate une inhibition des cellules « on », suivie d'une activation des cellules « off ». Il en résulte une augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque associés à une accentuation de l'activité des fibres sympathiques de la queue, soit une vasoconstriction périphérique qui va enrayer la baisse de température centrale. Si ce processus est suffisant pour maintenir un nouvel équilibre entre la production et la déperdition thermique, le déclin de la température centrale s'arrêtera à un niveau normal et un nouvel équilibre thermique s'établira (« hypothermie régulée »). Sinon, le déclin de la température centrale continuera (« hypothermie forcée »).

C'est dans des conditions d'hypothermie forcée que Young & Dawson [121] avaient observé que des neurones de la RVM/rMR sensibles au froid et au chaud étaient excités et inhibés par des stimulus nociceptifs mécaniques ou thermiques, respectivement. Rathner et al. [122] ont signalé que la plupart des neurones de la RVM/rMR, activés par stimulation antidromique du funiculus dorsolatéral (DLF) ainsi que par un refroidissement modéré, répondaient également au pincement nociceptif de la queue. La plupart étaient inhibées (cellules « off » ?), mais certains étaient excités (cellules « on » ?). Ces réponses inhibitrices rappellent le comportement des fibres sympathiques efférentes à la queue, dont l'activité est également réduite par un pincement nociceptif de la queue [41].

En accord avec la littérature liée à la douleur, les enregistrements illustrés dans cet article ont été effectués sous une anesthésie volatile suffisamment basse pour préserver les réflexes de retrait. A la différence des études consacrées à la thermorégulation, la température de réchauffement est restée stable et l'activité des cellules a été étudiée au cours de variations spontanées de la température centrale. Un coup d'œil rapide suggère que cellules « on » et « off » sont des neurones sensibles au chaud et au froid, respectivement. Les cellules « off » pourraient alors correspondre aux neurones activés par le froid modéré, enregistrés par Rathner, Owens & McAllen [122]. Cependant, il ne faut pas oublier le décalage temporel entre les variations de l'activité des cellules et les variations de la température centrale correspondante (~ 5 min), qui pourrait s'avérer une source de confusion lorsque les conditions expérimentales s'éloignent de la thermoneutralité. L'étude du comportement des cellules « on » et « off » enregistrées dans nos conditions expérimentales, puis lors d'hypo- et d'hyperthermie forcées, permettrait de clarifier ce point de façon définitive.

Rôle de la RVM/rMR

Le rôle de cette région cérébrale dans la thermorégulation est relativement bien connu (voir [1]). Cependant la délimitation des structures à l'origine des effets sur la vasomotricité des pattes et de la queue n'était guère précise. C'est pourquoi l'étude du blocage fonctionnel de la RVM/rMR et des régions avoisinantes du tronc cérébral sur le contrôle pré moteur sympathique du tonus vasomoteur des pattes postérieures et de la queue a été entreprise [123]. Le blocage était déclenché par la micro-injection de muscimol (0,5 nmol, 50 nl). Le muscimol produit une hyperpolarisation des neurones,

rapide et persistante [124,125] fondée sur son affinité et sa sélectivité pour le récepteur GABA_A [126-130]. Il est utilisé pour circonscrire le blocage fonctionnel à une région précise du cerveau.

Une série de sept images radiométriques tirées d'un enregistrement de 30 minutes est présentée sur la figure 8A. Après l'injection de muscimol dans le RMg, une augmentation progressive de la température cutanée est observée, débutant par la patte ipsilatérale au site d'injection (ici, légèrement à droite), suivie par la partie proximale puis la partie distale de la queue, et enfin, la patte controlatérale (Fig. 8B). Peu de temps après la vasodilatation de la patte ipsilatérale, on observe une diminution de la température centrale (Fig. 8C), accentuée par la vasodilatation de la queue puis de la patte controlatérale. Dans l'ensemble, la température centrale a chuté de 0,8°C en 30 minutes en dépit du réchauffement actif. La pression artérielle (Fig. 8D) et la fréquence cardiaque (Fig. 8E) ont également été perturbées par l'injection de muscimol. On constate une augmentation faible et transitoire de MAP et HR suivie d'une baisse puis de leur stabilisation au bout de 8 minutes. A 30 minutes, MAP et HR ont perdu 36 % et 20 % de leur valeur contrôle, respectivement. Ces variations sont associées à une diminution d'ETCO₂ (Fig. 8F).

Les résultats sont synthétisés en regroupant les expériences en plusieurs groupes, sur la base de la précocité des phases ascendantes de vasodilatation après l'injection de muscimol (Fig. 9. En résumé, les micro-injections dans les noyaux RMg, RPa et parapyramidal ont bloqué la commande sympathique du tonus vasomoteur dans les pattes postérieures et la queue, ce qui a conduit à l'augmentation de la température cutanée. Les effets étaient dominants sur la patte postérieure ipsilatérale au site de micro-injection. Ces variations ont été associées à une diminution de la pression artérielle moyenne, la fréquence cardiaque et le CO₂ en fin d'expiration. La chute dramatique de la température centrale résulte à la fois de l'accroissement de la déperdition thermique par vasodilatation de la queue et des pattes et de la diminution de la production de chaleur par l'activité cardiaque. Globalement, ces résultats sont en accord avec les rapports précédents concernant la thermorégulation [1]. Leur intérêt réside dans la délimitation précise des sites cérébraux actifs.

Dans l'ensemble, les sites de micro-injection les plus efficaces sur les plans spatial (la répartition) et temporel (la précocité) se sont révélés circonscrits aux noyaux raphé pallidus, raphé magnus et parapyramidaux situés dans les plans frontaux qui incluent le noyau du nerf facial (VII). Il s'agit très exactement des régions cérébrales où les cellules « on » et « off » ont été enregistrées au cours des dernières années par les principaux chercheurs impliqués dans ce domaine, Alan Basbaum, Howard Fields et Maria Heinricher [12], notamment celles qui projettent sur la moelle épinière [11, 131].

Blessing [132] a discuté la délimitation des noyaux raphé magnus et raphé pallidus en citant les points suivants. Elle est fondée sur les travaux de Taber, Brodal & Walberg [133] qui se réfèrent à l'atlas de Meessen & Olszewski [134] pour le lapin et l'atlas de Olszewski & Baxter [135] pour l'homme. L'atlas du lapin regroupe les neurones du bulbe rostral ventro-médian dans le « raphé magnus » et n'utilise pas le terme « raphé pallidus ». En revanche, l'atlas de l'être humain réunit tous ces neurones sous le nom du « raphé pallidus » et n'utilise pas le terme « raphé magnus ». Par convention, le raphé magnus est plus rostral et dorsal et le raphé pallidus est plus caudal et ventral, du moins chez le rat [136]. Il y a donc des raisons morphologique et fonctionnelle pour rassembler ces noyaux en une seule entité. Ajoutons qu'il est peu probable qu'une micro-injection dans un noyau donné de la RVM/rMR n'affecte que les neurones qui y sont strictement confinés car ils possèdent de larges arborisations dendritiques qui traversent leurs limites cytoarchitectoniques [137-142].

En réalité, l'implication de la RVM/rMR dans le contrôle du système sympathique n'est pas une nouveauté, notamment chez le chat [143,144]. La stimulation électrique ou chimique du RVM/rMR peut évoquer des réponses sympatho-excitatrice ou sympatho-inhibitrice [145-149]. Chez le rat, l'activation de la RVM/rMR par des micro-injections de bicuculline ou d'agonistes des récepteurs du glutamate, entraîne une excitation du système sympathique, notamment tachycardie, tachypnée, augmentation de la pression artérielle, de l'activité du tissu adipeux brun (BAT) et de la température centrale, ainsi que des changements des réponses nociceptives [142,150-154]. Mais la micro-injection de glutamate dans le RVM/rMR a également été décrite comme provoquant une bradycardie, une chute de la pression artérielle et une apnée [155-156].

RVM/rMR et douleur

Des influences descendantes facilitatrices et inhibitrices sur la TFL, provoquées par stimulation de la RVM/rMR, ont été décrites [157-158]. Des facilitations et des inhibitions ont été observées avec des intensités faibles et élevées (≥ 50 mA) de stimulation électrique et avec des micro-injections de glutamate à faibles et plus fortes (≥ 50 nmol) concentrations. La stimulation électrique de la RVM ne facilite la TFL que chez 10-15 % des cas. Les cas restants se répartissent de manière équivalente entre effets inhibiteurs et biphasiques (réactions opposées dépendant de l'intensité de stimulation effectuée sur le même site). Les cellules « on » et « off » étant anatomiquement enchevêtrées, on ne sait pas pourquoi certains sites sont « pro- » tandis que d'autres sont « anti-nociceptifs ». Quoi qu'il en soit, le point essentiel réside dans le fait que les influences facilitatrices ont été transmises par le funiculus ventral/ventrolatéral, alors que les influences inhibitrices ont été transmises par le funiculus dorsolatéral (DLF). Les effets cardiovasculaires concomitants aux influences facilitatrices n'ont malheureusement pas été décrits. En revanche, concomitamment aux influences inhibitrices, on constate une augmentation de la pression artérielle. Cela fait sens parce que les neurones sympathiques pré moteurs se projettent depuis la RVM/rMR sur la colonne intermédiolatérale par l'intermédiaire du DLF. En tenant compte de la littérature concernant le système nerveux végétatif, on arrive à l'inévitable conclusion que les stimulations « antinociceptives » produisent à la fois une augmentation de la pression artérielle et une vasoconstriction périphérique.

La micro-injection d'agonistes des récepteurs des acides aminés excitateurs dans la RVM/rMR augmente la TFL [159-164]. Cet effet a également été rapporté par Zhuo & Gebhart [157], qui remarquent en outre des facilitations de la TFL avec de faibles concentrations de glutamate. En utilisant une approche opposée, par exemple par un blocage de la RVM/rMR par la tétracaïne, on observe une baisse de la TFL [165]. L'administration de muscimol dans la RVM/rMR entraîne une diminution significative de la TFL. En revanche, un antagoniste des récepteurs GABA_A comme la bicuculline (mais pas un antagoniste du récepteur de la glycine comme la strychnine) entraîne une augmentation de la TFL [142,166-169]. Le point essentiel ici reste la spécificité anatomique de ces effets puisque, administrées hors de la RVM/rMR, ces injections sont inefficaces. Des résultats similaires ont été rapportés avec les tests de retrait de la patte et de la plaque chaude [169,170].

L'augmentation et la diminution de la TFL ont été interprétées en termes d'hypo- ou d'hyperalgésie, respectivement. Cependant, le manque de spécificité du système de contrôle descendant de la nociception a été reconnu à plusieurs reprises [142,171-178] et d'autres interprétations sont envisageables, comme nous l'avons vu. En effet, si l'on utilise le modèle de calcul de la TFL chez le rat qui prend en compte la puissance de la source de chaleur radiante, la température cutanée initiale, la température centrale et le site de stimulation sur la queue [93], on peut calculer les variations prévisibles de la TFL introduites par le muscimol (Fig. 10) : la TFL devrait être réduite de 30-37 % en 15 minutes environ. En accord avec cette interprétation, Heinricher & Kaplan [167] ont décrit une diminution de 30 % de la TFL, 12 min après l'administration de muscimol (même volume, même concentration) dans la RVM/rMR, qui perdure pendant toute la période d'observation (30 min). Cette observation correspond remarquablement aux variations prévisibles de la TFL illustrées dans la figure 10. Il apparaît ainsi que, quelles que puissent être les autres causes possibles de variation, la vasodilatation de la queue déclenchée par l'injection du muscimol est une source prépondérante de variation de la TFL.

Conclusion

L'état de thermoneutralité est assuré chez le rat anesthésié par des fluctuations importantes de pression artérielle, de fréquence cardiaque et du tonus vasomoteur de la queue et les pattes. En d'autres termes, la stabilité d'une variable - la température centrale - résulte de la variabilité des autres. Les fluctuations de la température cutanée influencent non seulement certains « indices de douleur » mais aussi certaines variables physiologiques - par exemple la vitesse de conduction des fibres périphériques - et psychophysiques - par exemple le vrai seuil psychophysique - [93,99]. Au centre de ces processus, l'activité des cellules « on » et « off » de la région bulbaire rostroventrale est fortement déterminée par des épisodes d'inhibition et de stimulation du système sympathique. La variation de

leur activité précède des variations cycliques et importantes de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et de la température cutanée de la queue et des pattes postérieures. Leur forte corrélation avec les variations de la température cutanée nous invite à conclure aux biais d'interprétations des variations du temps de réaction à un stimulus thermique nociceptif conventionnel (e.g. « tail-flick », « hot-plate » et paw-withdrawal » tests [4,72,73]), notamment lors des fluctuations d'activité des cellules « on » et « off ». Nous concluons que les interprétations du contrôle bulbo-spinal de la nociception, telles que réitérées à de nombreuses reprises [12-14] doivent être reconsidérées. En particulier le rôle des neurones « on » et « off » doit être réévalué dans un cadre plus vaste incluant le système nerveux végétatif. L'effet des opioïdes sur ces systèmes sera envisagé dans un prochain article.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Nabil El Bitar a bénéficié d'une bourse de la Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur (SFETD) et de l'Institut UPSA de la Douleur (IUD).

Référence

1. El Bitar N, Le Bars D (2015) Douleur et thermorégulation. La thermorégulation chez l'animal. Douleur analg. [28: 186-205.](#)~~1-20.~~
2. Bernard C (1865) Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Paris : J.B. Baillière et fils.
3. Cannon WB (1932) The Wisdom of the Body. New York: WW Norton & Company, 312 pp.
4. d'Amour FE, Smith DL (1941) A method for determining loss of pain sensations. J Pharmacol Exp Ther 72:74-79.
5. Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW (2001) Animal models of nociception. Pharmacol Rev 53:597-652.
6. Le Bars D, Hansson P, Plaghki L (2009) Current animal test and models of pain. In: Beaulieu P, Lussier D, Porreca F, Dickenson AH (eds) Pharmacology of Pain. Seattle: IASP Press, pp 475-504.
7. Le Bars D, Pollin B, Plaghki L (2012) Quelle est la validité conceptuelle des tests et modèles animaux de douleurs ? Douleur analg 25: 2-30.
8. Barbaro NM, Heinricher MM, Fields HL (1986) Putative pain modulating neurons in the rostral ventral medulla: reflex-related activity predicts effects of morphine. Brain Res 366:203-210.
9. Fields HL, Bry J, Hentall I, Zorman G (1983) The activity of neurons in the rostral medulla of the rat during withdrawal from noxious heat. J Neurosci 3:2545-2552.
10. Fields HL, Barbaro NM, Heinricher MM (1988) Brain stem neuronal circuitry underlying the antinociceptive action of opiates. Prog Brain Res 77:245-257.
11. Vanegas H, Barbaro NM, Fields HL (1984) Tail-flick related activity in medullospinal neurons. Brain Res 321:135-141.
12. Fields HL, Basbaum AI, Heinricher MM (2006) Central nervous system mechanisms of pain modulation. In: McMahon SB, Koltzenburg M (eds) Wall and Melzack's Textbook of Pain. London: Churchill Livingstone, pp 125-142.
13. Basbaum AI, Braz J, Ossipov MH, Porreca F (2009) The endogenous neuromodulation system. In: Krames E, Peckham PH, Rezai A (eds) Neuromodulation. London, Burlington, San Diego: Academic Press, p. 303-312.
14. Heinricher MM, Ingram SL (2008) The brainstem and nociceptive modulation. In: Basbaum AI, Kaneko A, Sheperd GM, Westheimer G (eds) The senses: a comprehensive reference, vol 5. San Diego Academic Press, pp 593-626.
15. IUPS Thermal Commission. The Commission for Thermal Physiology of the International Union of Physiological Sciences (2001). Glossary of terms for thermal physiology, 3rd Edition. Jpn J Physiol 51:245-280.
16. Hammel HT (1968) Regulation of internal body temperature. Annu Rev Physiol 30:641-710.
17. Hensel H (1973) Neural processes in thermoregulation. Physiol Rev 53:948-1017.
18. Gordon CJ (1990) Thermal biology of the laboratory rat. Physiol Behav 47:963-991.
19. Gordon CJ (1993) Temperature Regulation in Laboratory Rodents. New York: Cambridge University Press, 1993.
20. Cabanac M (2006) Adjustable set point: to honor Harold T. Hammel. J Appl Physiol 100:1338-1346.
21. Honma K, Hiroshige T (1978) Simultaneous determination of circadian rhythms of locomotor activity and body temperature in the rat. Jpn J Physiol 28:159-169.
22. Closa D, Gómez-Sierra JM, Latres E, Alemany M, Remesar X (1993) Short-term oscillations of aortic core body temperature, thermogenic organ blood flow in the rat. Exp Physiol 78:243-253.
23. Holstein-Rathlou NH, He J, Wagner AJ, Marsh DJ (1995) Patterns of blood pressure variability in normotensive and hypertensive rats. Am J Physiol 269:R1230-R1239.
24. Ootsuka Y, McAllen RM (2006) Comparison between two rat sympathetic pathways activated in cold defense. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 291:R589-R595.

25. Ootsuka Y, de Menezes RC, Zaretsky DV, Alimoradian A, Hunt J, Stefanidis A, Oldfield BJ, Blessing WW (2009) Brown adipose tissue thermogenesis heats brain and body as part of the brain-coordinated ultradian basic rest-activity cycle. *Neuroscience* 164:849-861.
26. Blessing W, Mohammed M, Ootsuka Y (2012) Heating and eating: brown adipose tissue thermogenesis precedes food ingestion as part of the ultradian basic rest-activity cycle in rats. *Physiol Behav* 105:966-974.
27. Young AA, Dawson NJ (1982) Evidence for on-off control of heat dissipation from the tail of the rat. *Can J Physiol Pharmacol* 60:392-398.
28. El Bitar N, Pollin B, Karroum E, Pincédé I, Mouraux A, Le Bars D (2014) Thermoregulatory vasomotor tone of the rat tail and paws in thermoneutral conditions and its impact on a behavioral model of acute pain. *J Neurophysiol* 112: 2185-2198.
29. Morrison SD (1968) The constancy of the energy expended by rats on spontaneous activity, and the distribution of activity between feeding and non-feeding. *J Physiol (Lond)* 197:305-323.
30. Girardier L, Clark MG, Seydoux J (1995) Thermogenesis associated with spontaneous activity: an important component of thermoregulatory needs in rats. *J Physiol (Lond)* 488:779-787.
31. Dicker A, Ohlson KB, Johnson L, Cannon B, Lindahl SG and Nedergaard J (1995) Halothane selectively inhibits nonshivering thermogenesis. Possible implications for thermoregulation during anesthesia of infants. *Anesthesiology* 82:491-501.
32. Ohlson KB, Lindahl SG, Cannon B, Nedergaard J (2003) Thermogenesis inhibition in brown adipocytes is a specific property of volatile anesthetics. *Anesthesiology* 98:437-448.
33. Hertzman AB (1953) Some relations between skin temperature and blood flow. *Am J Phys Med* 32:233-251.
34. Gordon CJ, Puckett E, Padnos B (2002) Rat tail skin temperature monitored noninvasively by radiotelemetry: characterization by examination of vasomotor responses to thermomodulatory agents. *J Pharmacol Toxicol Methods* 47:107-114.
35. Romanovsky AA, Ivanov AI, Shimansky YP (2002) Selected contribution: ambient temperature for experiments in rats: a new method for determining the zone of thermal neutrality. *J Appl Physiol* 92: 2667-2679.
36. Székely M (1986) Skin temperature-skin blood flow: assessment of thermoregulatory changes. *Acta Physiol Hung* 68:284.
37. Romanovsky AA, Blatteis CM (1996) Heat stroke: opioid-mediated mechanisms. *J Appl Physiol* 81:2565-2570.
38. Hellström B (1975) Heat vasodilatation of the rat tail. *Can J Physiol Pharmacol* 53:202-206.
39. Raman ER, Roberts MF, Vanhuyse VJ (1983) Body temperature control of rat tail blood flow. *Am J Physiol* 245:R426-R432.
40. Nakajima Y, Nose H and Takamata A (1999) Comparison between tail skin blood flow measurements by ultrasonic Doppler flowmetry and plethysmography during heating in anesthetized rats. *Jpn J Physiol* 49:121-124.
41. Owens NC, Ootsuka Y, Kanosue K, McAllen RM (2002) Thermoregulatory control of sympathetic fibres supplying the rat's tail. *J Physiol (Lond)* 543:849-858.
42. Tanaka M, Ootsuka Y, McKinley MJ, McAllen RM (2007) Independent vasomotor control of rat tail and proximal hairy skin. *J Physiol (Lond)* 582:421-433.
43. Sakurada S, Shido O, Fujikake K, Nagasaka T (1993) Relationship between body core and peripheral temperatures at the onset of thermoregulatory responses in rats. *Jpn J Physiol* 43:659-667.
44. Abrams R, Hammel HT (1964) Hypothalamic temperature in unanesthetized albino rats during feeding and sleeping. *Am J Physiol.* 206:641-646.
45. Robinson SM, Hutchison VH, Blatt WF (1967) A note on the relationship of tympanic, intraperitoneal, and brain temperatures in the rat. *Can J Physiol Pharmacol* 45:355-358.

46. Lopez M, Sessler DI, Walter K, Emerick T and Ozaki M (1994) Rate and gender dependence of the sweating, vasoconstriction, and shivering thresholds in humans. *Anesthesiology* 80:780-788.
47. McAllen RM, Tanaka M, Ootsuka Y, McKinley MJ (2010) Multiple thermoregulatory effectors with independent central controls. *Eur J Appl Physiol* 109:27-33.
48. Leung CG and Mason P (1996) Spectral analysis of arterial blood pressure and raphe magnus neuronal activity in anesthetized rats. *Am J Physiol* 271:R483-R489.
49. Persson PB, Baumann JE, Ehmke H, Nafz B, Wittmann U, Kirchheim HR (1992) Phasic and 24-h blood pressure control by endothelium-derived relaxing factor in conscious dogs. *Am J Physiol* 262: H1395-H1400.
50. Stauss HM (2007) Identification of blood pressure control mechanisms by power spectral analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 34:362-368.
51. Julien C, Saul JP, Parati G (2008) Very low frequency blood pressure fluctuations: not only myogenic responsiveness. *J Hypertens* 26:1065-1068.
52. O'Leary DS, Johnson JM, Taylor WF (1985) Mode of neural control mediating rat tail vasodilation during heating. *J Appl Physiol* 59:1533-1538.
53. Anderson CR, Bergner A, Murphy SM (2006) How many types of cholinergic sympathetic neuron are there in the rat stellate ganglion? *Neuroscience* 140:567-576.
54. Johnson CD, Gilbey MP (1994) Sympathetic activity recorded from the rat caudal ventral artery in vivo. *J Physiol (Lond)* 476:437-442.
55. Morrison SF, Nakamura K (2011) Central neural pathways for thermoregulation. *Front Biosci* 16:74-104.
56. Zaretskaia MV, Zaretsky DV, Shekhar A, DiMicco JA (2002) Chemical stimulation of the dorsomedial hypothalamus evokes non-shivering thermogenesis in anesthetized rats. *Brain Res* 928:113-125.
57. Zaretskaia MV, Zaretsky DV, DiMicco JA (2003) Role of the dorsomedial hypothalamus in thermogenesis and tachycardia caused by microinjection of prostaglandin E2 into the preoptic area in anesthetized rats. *Neurosci Lett* 340:1-4.
58. Cao WH, Fan W, Morrison SF (2004) Medullary pathways mediating specific sympathetic responses to activation of dorsomedial hypothalamus. *Neuroscience* 126:229-240.
59. Nakamura K, Matsumura K, Hubschle T, Nakamura Y, Hioki H, Fujiyama F, Boldogkoi Z, König M, Thiel HJ, Gerstberger R, Kobayashi S, Kaneko T (2004) Identification of sympathetic premotor neurons in medullary raphe regions mediating fever and other thermoregulatory functions. *J Neurosci* 24:5370-5380.
60. Cao WH, Morrison SF (2006) Glutamate receptors in the raphe pallidus mediate brown adipose tissue thermogenesis evoked by activation of dorsomedial hypothalamic neurons. *Neuropharmacology* 51: 426-437.
61. DiMicco JA, Zaretsky DV (2007) The dorsomedial hypothalamus: a new player in thermoregulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292:R47-R63.
62. Nakamura K (2011) Central circuitries for body temperature regulation and fever. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 301:R1207-R1228.
63. Gordon CJ (1994) 24-hour control of body temperature in rats. I. Integration of behavioral and autonomic effectors. *Am J Physiol* 267:R71-R77.
64. Büttner D, Wollnik F (1982) Spontaneous short-term fluctuations in the daily pattern of heart rate, body temperature and locomotor activity in the laboratory rat. *Lab Anim* 16:319-326.
65. Hensel, H. (1981) Thermoreception and temperature regulation. *Monogr Physiol Soc.* 38: 1–321.
66. Boulant JA (2006) Counterpoint: Heat-induced membrane depolarization of hypothalamic neurons: an unlikely mechanism of central thermosensitivity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 290:R1481-R1484.
67. McCue MD (2006) Specific dynamic action: a century of investigation. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol.* 144:381-394.

68. Secor SM (2009) Specific dynamic action: a review of the postprandial metabolic response. *J Comp Physiol B* 179:1-56.
69. Kanosue K, Crawshaw LI, Nagashima K, Yoda T (2010) Concepts to utilize in describing thermoregulation and neurophysiological evidence for how the system works. *Eur J Appl Physiol* 109:5-11.
70. Werner J (2010) System properties, feedback control and effector coordination of human temperature regulation. *Eur J Appl Physiol* 109:13-25.
71. Cannon B, Nedergaard J (2004) Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 84:277-359.
72. Hargreaves K, Dubner R, Brown F, Flores C, Joris J (1988) A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. *Pain* 32:77-88.
73. Woolfe G, MacDonald AD (1944) The evaluation of the analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol). *J Pharmacol Exp Ther* 80:300-307.
74. Grant RT (1963) Vasodilation and body warming in the rat. *J Physiol (Lond)* 167: 311-317.
75. Lin MT (1982) An adrenergic link in the hypothalamic pathways which mediates morphine- and beta-endorphin-induced hyperthermia in the rat. *Neuropharmacology* 21:613-617.
76. Lin MT, Chen CF, Pang IH (1978) Effect of ketamine on thermoregulation in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 56: 963-967.
77. Key BJ, Wigfield CC (1992) Changes in the tail surface temperature of the rat following injection of 5-hydroxytryptamine into the ventrolateral medulla. *Neuropharmacology* 31:717-723.
78. Key BJ, Wigfield CC (1994) The influence of the ventrolateral medulla on thermoregulatory circulations in the rat. *J Auton Nerv Syst* 48:79-89.
79. Kanosue K, Yanase-Fujiwara M, Hosono T (1994) Hypothalamic network for thermoregulatory vasomotor control. *Am J Physiol* 267:R283-R288.
80. Zhang YH, Yanase-Fujiwara M, Hosono T, Kanosue K (1995) Warm and cold signals from the preoptic area: which contribute more to the control of shivering in rats? *J Physiol (Lond)* 485:195-202.
81. Galbraith JA, Mrosko BJ, Myers RR (1993) A system to measure thermal nociception. *J Neurosci Methods* 49:63-68.
82. Dirig DM, Salami A, Rathbun ML, Ozaki GT, Yaksh TL (1997) Characterization of variables defining hindpaw withdrawal latency evoked by radiant thermal stimuli. *J Neurosci Methods* 76:183-191.
83. Berge OG, Garcia-Cabrera I, Hole K (1988) Response latencies in the tail-flick test depend on tail skin temperature. *Neurosci Lett* 86:284-288.
84. Eide PK, Tjølsen A (1988) Effects of serotonin receptor antagonists and agonists on the tail-flick response in mice involve altered tail-skin temperature. *Neuropharmacology*. 27:889-893.
85. Eide PK, Berge OG, Tjølsen A, Hole K (1988) Apparent hyperalgesia in the mouse tail-flick test due to increased tail skin temperature after lesioning of serotonergic pathways. *Acta physiologica Scandinavica*. 134:413-420.
86. Lund A, Tjølsen A, Hole K (1989) The apparent antinociceptive effect of desipramine and zimelidine in the tail flick test in rats is mainly caused by changes in tail skin temperature. *Pain* 38:65-69.
87. Tjølsen A, Lund A, Berge OG, Hole K (1989) An improved method for tail-flick testing with adjustment for tail-skin temperature. *J Neurosci Methods* 26 (3), 259-265.
88. Tjølsen A, Lund A, Eide PK, Berge OG, Hole K (1989) The apparent hyperalgesic effect of a serotonin antagonist in the tail flick test is mainly due to increased tail skin temperature. *Pharmacol Biochem Behav* 32:601-605.
89. Hole K, Berge OG, Tjølsen A, Eide PK, Garcia-Cabrera I, Lund A, Rosland JH (1990) The tail-flick test needs to be improved. *Pain* 43:391-393.
90. Han JS, Ren MF (1991) The importance of monitoring tail-skin temperature in measuring tail-flick latency. *Pain*. 46 (1), 117.

91. Tjølsen A and Hole K (1997) Animal models of analgesia. In: Dickenson A, Besson JM (eds) *The Pharmacology of Pain*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, pp 1-20.
92. Roane DS, Bounds JK, Ang CY, Adloo AA (1998) Quinpirole-induced alterations of tail temperature appear as hyperalgesia in the radiant heat tail-flick test. *Pharmacol Biochem Behav* 59:77-82.
93. Benoist JM, Pinedé I, Ballantyne K, Plaghki L, Le Bars D (2008) Peripheral and central determinants of a nociceptive reaction: an approach to psychophysics in the rat. *PLoS ONE* 3: e3125.
94. Berry JJ, Montgomery LD, Williams BA. (1984) Thermoregulatory responses of rats to varying environmental temperatures. *Aviat Space Environ Med* 55:546-549.
95. Minfeng R, Jisheng H (1979) Rat tail flick acupuncture analgesia model. *Chin Med J (Engl)* 92:576-582.
96. Schoenfeld AD, Lox CD, Chen CH, Lutherer LO (1985) Pain threshold changes induced by acute exposure to altered ambient temperatures. *Peptides*. 6 Suppl 1:19-22.
97. Milne RJ, Gamble GD (1989) Habituation to sham testing procedures modifies tail-flick latencies: effects on nociception rather than vasomotor tone. *Pain* 39:103-107.
98. Sawamura S, Tomioka T, Hanaoka K (2002) The importance of tail temperature monitoring during tail-flick test in evaluating the antinociceptive action of volatile anesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand* 46:451-454.
99. Pinedé I, Pollin B, Meert T, Plaghki L, Le Bars D (2012) Psychophysics of a nociceptive test in the mouse. *PLoS ONE* 7: e36699.
100. Zamir N, Segal M (1979) Hypertension-induced analgesia: changes in pain sensitivity in experimental hypertensive rats. *Brain Res* 160 :170-173.
101. Zamir N, Simantov R, Segal M (1980) Pain sensitivity and opioid activity in genetically and experimentally hypertensive rats. *Brain Res*. 184:299-310.
102. Saavedra JM (1981) Naloxone reversible decrease in pain sensitivity in young and adult spontaneously hypertensive rats. *Brain Res* 209:245-249.
103. Maixner W, Touw KB, Brody MJ, Gebhart GF, Long JP (1982) Factors influencing the altered pain perception in the spontaneously hypertensive rat. *Brain Res*. 237:137-145.
104. Randich A (1982) Sinoaortic baroreceptor reflex arc modulation of nociception in spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Physiol Psychol* 10:267-272.
105. Sitsen JM, De Jong W (1983) Hypoalgesia in genetically hypertensive rats (SHR) is absent in rats with experimental hypertension. *Hypertension*. 5:185-190.
106. Randich A, Maixner W (1984) Interactions between cardiovascular and pain regulatory systems. *Neurosci Biobehav Rev* 8:343-367.
107. Tchakarov L, Abbott FV, Ramirez-Gonzalez MD, Kunos G (1985) Naloxone reverses the antinociceptive action of clonidine in spontaneously hypertensive rats. *Brain Res*. 328:33-40.
108. Thurston CL, Randich A (1990) Acute increases in arterial blood pressure produced by occlusion of the abdominal aorta induces antinociception: peripheral and central substrates. *Brain Res* 519:12-22.
109. Randich A, Gebhart GF (1992) Vagal afferent modulation of nociception. *Brain Res Brain Res reviews*. 17:77-99.
110. Ghione S (1996) Hypertension-associated hypalgesia. Evidence in experimental animals and humans, pathophysiological mechanisms, and potential clinical consequences. *Hypertension* 28: 494-504.
111. Hoffmann O, Plesan A, Wiesenfeld-Hallin Z (1998) Genetic differences in morphine sensitivity, tolerance and withdrawal in rats. *Brain Res* 806 (2), 232-237.
112. Taylor BK, Roderick RE, St Lezin E, Basbaum AI (2001) Hypoalgesia and hyperalgesia with inherited hypertension in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 280:R345-R354.
113. Lima D, Albino-Teixeira A, Tavares I (2002) The caudal medullary ventrolateral reticular formation in nociceptive-cardiovascular integration. An experimental study in the rat. *Exp Physiol* 87-267-274.

114. Barbaro NM, Heinricher MM, Fields HL (1989) Putative nociceptive modulatory neurons in the rostral ventromedial medulla of the rat display highly correlated firing patterns. *Somatosens Mot Res* 6:413-425.
115. El Bitar N, Pollin B, Le Bars D (2014) "On-" and "off-" cells in the Rostral Ventro-medial Medulla of rats held in thermo-neutral conditions: are they involved in thermoregulation? *J Neurophysiol* 112: 2199-2217.
116. Hernández N, López Y, Vanegas H (1989) Medullary on- and off-cell responses precede both segmental and thalamic responses to tail heating. *Pain*. 39:221-230.
117. Thurston CL, Randich A (1992) Effects of vagal afferent stimulation on ON and OFF cells in the rostroventral medulla: relationships to nociception and arterial blood pressure. *J Neurophysiol* 67:180-196.
118. Thurston CL, Randich A (1995) Responses of on and off cells in the rostral ventral medulla to stimulation of vagal afferents and changes in mean arterial blood pressure in intact and cardiopulmonary deafferented rats. *Pain* 62:19-38.
119. Thurston CL, Helton ES (1996) Effects of intravenous phenylephrine on blood pressure, nociception, and neural activity in the rostral ventral medulla in rats. *Brain Res* 717:81-90.
120. Cleary DR, Neubert MJ, Heinricher MM (2008) Are opioid-sensitive neurons in the rostral ventromedial medulla inhibitory interneurons? *Neuroscience*. 151: 564-571.
121. Young AA, Dawson NJ (1987) Static and dynamic response characteristics, receptive fields, and interaction with noxious input of midline medullary thermoresponsive neurons in the rat. *J Neurophysiol* 57 :1925-1936.
122. Rathner JA, Owens NC, McAllen RM (2001) Cold-activated raphé-spinal neurons in rats. *J Physiol (Lond)* 535:841-854.
123. El Bitar N, Pollin B, Mouraux A, Huang G, Le Bars D (2016) The rostral ventromedial medulla control of cutaneous vasomotion of paws and tail in the rat: implication for pain studies *J Neurophysiol* 115: 773-789.
124. Hikosaka O, Wurtz RH (1985) Modification of saccadic eye movements by GABA-related substances. I. Effect of muscimol and bicuculline in monkey superior colliculus. *J Neurophysiol* 53:266-291.
125. Martin JH, Ghez C (1999) Pharmacological inactivation in the analysis of the central control of movement. *J Neurosci Methods* 86:145-159.
126. Enna SJ, Snyder SH (1975) Properties of gamma-aminobutyric acid (GABA) receptor binding in rat brain synaptic membrane fractions. *Brain Res* 100:81-97.
127. Krosgaard-Larsen P, Johnston GA, Lodge D, Curtis DR (1977) A new class of GABA agonist. *Nature* 268:53-55.
128. Beaumont K, Chilton WS, Yamamura HI, Enna SJ (1978) Muscimol binding in rat brain: association with synaptic GABA receptors. *Brain Res* 148:153-162.
129. Nicholson SH, Suckling CJ, Iversen LL (1979) GABA analogues: conformational analysis of effects on [3H]GABA binding to postsynaptic receptors in human cerebellum. *J Neurochem* 32: 249-252.
130. Gallagher JP, Nakamura J, Shinnick-Gallagher P (1983) Effects of glial uptake and desensitization on the activity of gamma-aminobutyric acid (GABA) and its analogs at the cat dorsal root ganglion. *J Pharmacol Exp Ther* 226:876-884.
131. Vanegas H, Barbaro NM, Fields HL (1984) Midbrain stimulation inhibits tail-flick only at currents sufficient to excite rostral medullary neurons. *Brain Res* 321:127-133.
132. Blessing WW (2003) Lower brainstem pathways regulating sympathetically mediated changes in cutaneous blood flow. *Cell Mol Neurobiol* 23:527-538.
133. Taber E, Brodal A, Walberg F (1960) The raphe nuclei of the brain stem in the cat. I. Normal topography and cytoarchitecture and general discussion. *J Comp Neurol* 114:161-187.
134. Meessen H, Olszewski J (1949) *A Cytoarchitectonic Atlas of the Rhombencephalon of the Rabbit*. Basel: Karger.

- 135.Olszewski J, Baxter D. *Cytoarchitecture of the Human Brain Stem*. Basel: Karger, 1954.
- 136.Paxinos G, Watson C (1986) *The rat brain in stereotaxic coordinates*. Sydney: Academic Press.
- 137.Newman DB (1985) Distinguishing rat brainstem reticulospinal nuclei by their neuronal morphology. I. Medullary nuclei. *J Hirnforsch* 26:187-226.
- 138.Newman DB (1985) Distinguishing rat brainstem reticulospinal nuclei by their neuronal morphology. II. Pontine and mesencephalic nuclei. *J Hirnforsch* 26:385-418.
- 139.Mason P, Floeter MK, Fields HL (1990) Somatodendritic morphology of on- and off-cells in the rostral ventromedial medulla. *J Comp Neurol* 301:23-43.
- 140.Potrebic SB, Mason P (1993) Three-dimensional analysis of the dendritic domains of on- and off-cells in the rostral ventromedial medulla. *J Comp Neurol* 337:83-93.
- 141.Gao K, Mason P (1997) Somatodendritic and axonal anatomy of intracellularly labeled serotonergic neurons in the rat medulla. *J Comp Neurol* 389:309-328.
- 142.Nason MWJr, Mason P (2004) Modulation of sympathetic and somatomotor function by the ventromedial medulla. *J Neurophysiol* 92:510-522.
- 143.Barman SM (1990) Descending projections of hypothalamic neurons with sympathetic nerve-related activity. *J Neurophysiol* 64:1019-1032.
- 144.Dampney RA (1994) Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. *Physiol Rev* 74:323-364.
- 145.Henry JL, Calaresu FR (1974) Excitatory and inhibitory inputs from medullary nuclei projecting to spinal cardioacceleratory neurons in the cat. *Exp Brain Res* 20:485-504.
- 146.Adair JR, Hamilton BL, Scappaticci KA, Helke CJ, Gillis RA (1977) Cardiovascular responses to electrical stimulation of the medullary raphe area of the cat. *Brain Res* 128:141-145.
- 147.Morrison SF, Gebber GL (1982) Classification of raphe neurons with cardiac-related activity. *Am J Physiol* 243:R49-R59.
- 148.Yen CT, Blum PS, Spath JA (1983) Control of cardiovascular function by electrical stimulation within the medullary raphe region of the cat. *Exp Neurol* 79:666-679.
- 149.McCall RB (1984) Evidence for a serotonergically mediated sympathoexcitatory response to stimulation of medullary raphe nuclei. *Brain Res* 311:131-139.
- 150.Morrison SF (1999) RVLM and raphe differentially regulate sympathetic outflows to splanchnic and brown adipose tissue. *Am J Physiol* 276:R962-R973.
- 151.Cao WH, Morrison SF (2003) Disinhibition of rostral raphe pallidus neurons increases cardiac sympathetic nerve activity and heart rate. *Brain Res* 980:1-10.
- 152.Madden CJ, Morrison SF (2003) Excitatory amino acid receptor activation in the raphe pallidus area mediates prostaglandin-evoked thermogenesis. *Neuroscience* 122:5-15.
- 153.Zaretsky DV, Zaretskaia MV, DiMicco JA (2003) Stimulation and blockade of GABA(A) receptors in the raphe pallidus: effects on body temperature, heart rate, and blood pressure in conscious rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 285:R110-R116.
- 154.Ootsuka, Y. & McAllen, R.M. (2005) Interactive drives from two brain stem premotor nuclei are essential to support rat tail sympathetic activity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289:R1107-R1115.
- 155.Minson JB, Chalmers JP, Caon AC, Renaud B (1987) Separate areas of rat medulla oblongata with populations of serotonin- and adrenaline-containing neurons alter blood pressure after L-glutamate stimulation. *J Auton Nerv Syst* 19:39-50.
- 156.Verner TA, Goodchild AK, Pilowsky PM (2004) A mapping study of cardiorespiratory responses to chemical stimulation of the midline medulla oblongata in ventilated and freely breathing rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 287:R411-R421.
- 157.Zhuo M, Gebhart GF (1997) Biphasic modulation of spinal nociceptive transmission from the medullary raphe nuclei in the rat. *J Neurophysiol* 78 :746-758.

158. Gebhart, G.F. (2004) Descending modulation of pain. *Neurosci Biobehav Rev* 27:729-737.
159. Satoh M, Oku R, Akaike A (1983) Analgesia produced by microinjection of L-glutamate into the rostral ventromedial bulbar nuclei of the rat and its inhibition by intrathecal alpha-adrenergic blocking agents. *Brain Res* 261:361-364.
160. Jensen TS, Yaksh TL (1989) Comparison of the antinociceptive effect of morphine and glutamate at coincidental sites in the periaqueductal gray and medial medulla in rats. *Brain Res* 476:1-9.
161. McGowan MK, Hammond DL (1993) Antinociception produced by microinjection of L-glutamate into the ventromedial medulla of the rat: mediation by spinal GABAA receptors. *Brain Res* 620:86-96.
162. McGowan MK, Hammond DL (1993) Intrathecal GABAB antagonists attenuate the antinociception produced by microinjection of L-glutamate into the ventromedial medulla of the rat. *Brain Res* 607:39-46.
163. Hammond DL, Donahue BB, Stewart PE (1997) Role of spinal delta1 and delta2 opioid receptors in the antinociception produced by microinjection of L-glutamate in the ventromedial medulla of the rat. *Brain Res.* 765:177-181.
164. Kim SJ, Calejesan AA, Zhuo M (2002) Activation of brainstem metabotropic glutamate receptors inhibits spinal nociception in adult rats. *Pharmacol Biochem Behav* 73:429-437.
165. Proudfit HK (1980) Reversible inactivation of raphe magnus neurons: effects on nociceptive threshold and morphine-induced analgesia. *Brain Res* 201:459-464.
166. Drower EJ, Hammond DL (1988) GABAergic modulation of nociceptive threshold: effects of THIP and bicuculline microinjected in the ventral medulla of the rat. *Brain Res* 450:316-324.
167. Heinricher MM, Kaplan HJ (1991) GABA-mediated inhibition in rostral ventromedial medulla: role in nociceptive modulation in the lightly anesthetized rat. *Pain* 47:105-113.
168. Heinricher MM, Tortorici V (1994) Interference with GABA transmission in the rostral ventromedial medulla: disinhibition of off-cells as a central mechanism in nociceptive modulation. *Neuroscience* 63: 533-546.
169. Gilbert AK, Franklin KB (2001) GABAergic modulation of descending inhibitory systems from the rostral ventromedial medulla (RVM). Dose-response analysis of nociception and neurological deficits. *Pain* 90: 25-36.
170. Martenson ME, Cetas JS, Heinricher MM (2009) A possible neural basis for stress-induced hyperalgesia. *Pain* 142:236-244.
171. Dostrovsky JO, Shah Y, Gray BG (1983) Descending inhibitory influences from periaqueductal gray, nucleus raphe magnus, and adjacent reticular formation. II. Effects on medullary dorsal horn nociceptive and nonnociceptive neurons. *J Neurophysiol* 49:948-960.
172. Gray BG, Dostrovsky JO (1983) Descending inhibitory influences from periaqueductal gray, nucleus raphe magnus, and adjacent reticular formation. I. Effects on lumbar spinal cord nociceptive and nonnociceptive neurons. *J Neurophysiol* 49:932-947.
173. Morgan MM, Whitney PK (2000) Immobility accompanies the antinociception mediated by the rostral ventromedial medulla of the rat. *Brain Res* 872:276-281.
174. Mason P (2001) Contributions of the medullary raphe and ventromedial reticular region to pain modulation and other homeostatic functions. *Annu Rev Neurosci* 24:737-777.
175. Mason P (2005) Deconstructing endogenous pain modulations. *J Neurophysiol* 94:1659-1663.
176. Mason P (2005) Ventromedial medulla: pain modulation and beyond. *J Comp Neurol* 493:2-8.
177. Mason P (2006) Descending pain modulation as a component of homeostasis. In: Cervero F, Jensen TS (eds) *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 8, Pain. Elsevier, pp 211-218.
178. Mason P (2012) Medullary circuits for nociceptive modulation. *Curr Opin Neurobiol* 22:640-645.

Légendes des figures

Fig. 1. Exemple de variations spontanées de la température cutanée de la queue, des pattes et de la température centrale chez un rat maintenu en état de thermoneutralité. Le corps du rat est enveloppé dans une couverture recouverte d'un film polyester métallisé isotherme dans laquelle circule un liquide de réchauffement porté à une température légèrement supérieure à la température centrale. **A.** Exemple de photos prises toutes les minutes pendant 20 minutes, lors d'un enregistrement thermographique (résolution spatiale de 320*240 pixels). La zone ombrée matérialise cette période ; l'échelle de température est indiquée en fausses couleurs à gauche. **B.** Evolution des températures mesurées pendant 180 minutes. Les six zones d'intérêt sont indiquées sur le dessin de rat à droite de la figure : partie proximale de la queue ($T_{\text{tail-prox}}$, bleu foncé), partie médiane de la queue ($T_{\text{tail-mid}}$, bleu intermédiaire), partie distale de la queue ($T_{\text{tail-dist}}$, bleu clair), face palmaire de la patte gauche ($T_{\text{paw-left}}$, vert), face palmaire de la patte droite, ($T_{\text{paw-right}}$, jaune), température ambiante (T_{amb} , brun) mesurée sur un petit morceau de bois. **C.** Évolution temporelle concomitante de la pression artérielle moyenne et de la fréquence cardiaque représentée en termes de différence par rapport à la moyenne (Δ MAP en mmHg, Δ HR en bpm). **D.** Evolution temporelle de la température centrale enregistrée par un thermocouple inséré dans le colon. Les moments d'activation et d'inhibition du système sympathique sont représentés sur la courbe de température centrale par des points et flèches verticales bleus et rouges, respectivement. Ces points de consignes délimitent ainsi un intervalle de 0,3-0,5 °C (zone grise). Les périodes d'activation sympathique, callées sur les variations de pression artérielle, sont indiquées sous les graphes par une barre noire. [28]

Fig. 2. Fluctuation de la TFL lors de variations périodiques de la température cutanée de la queue chez des rats maintenus en thermoneutralité. Le temps de réaction des réponses à la chaleur radiante appliquée sur le milieu de la queue est mesuré et la température cutanée enregistrée par la caméra thermographique. **A.** Exemple individuel. La ligne bleue représente la température moyenne (ordonnée de gauche du graphique), mesurée sur deux points de la queue, proximal et distal à la cible stimulée. Le stimulus est une tache circulaire de 6 mm de diamètre déclenchée par un dispositif de stimulation laser CO₂ qui comprend à la fois la mesure collimatée de la température de la peau et un suivi précis en rétroaction pour obtenir un taux constant de chauffage (6°C/s). Le TFL (en s) est représentée par des barres verticales rouges dont l'ordonnée est à droite du graphe. **B.** Ensemble des résultats exprimés en termes de la relation entre la température basale de la peau et le temps de réaction (n = 8 ; une couleur pour chaque rat). En dépit de la variabilité inter-individuelle, la tendance générale est très homogène. [28]

Fig. 3. A. Identification des cellules « on » et « off » (échelles en haut à droite : s, mV). Exemples de réponses neuronales à une stimulation thermique conventionnelle. Les enregistrements sont ajustés sur le moment du mouvement et les TFL sont représentées par une barre jaune (temps négatif). L'accélération de la décharge neuronale de la cellule « on » (en rouge) débute avant la réponse comportementale au temps zéro (TFL = - 4,3 s). L'arrêt de la décharge neuronale de la cellule « off » (en bleu) débute avant la réponse comportementale au temps zéro (TFL = - 3,1 s).

B. Localisation des cellules « on » et « off » enregistrées, reportées sur des schéma de coupes frontales du cerveau entre - 1,8 (en haut) et - 2,3 mm (en bas), caudal à la ligne interauriculaire, adapté de l'atlas stéréotaxique de Paxinos & Watson [136]. Pour la clarté de la représentation, les positions des cellules d'un même types sont représentées sur un même côté : à droite pour les cellules « off » (en bleue) et à gauche pour les cellules « on » (en rouge). Abréviations : GiA : gigantocellular reticular nucleus, pars alpha ; Gi : gigantocellular nucleus ; ml : medial lemniscus ; RMg : raphe magnus nucleus ; RPa ; raphe pallidus nucleus ; Py : pyramidal tracts ; Ppy : parapyramidal nucleus. [115]

Fig. 4. Exemple de variations spontanées de l'activité d'une cellule « on » et d'autres variables enregistrées chez un rat maintenu en thermoneutralité. **A.** Évolution de l'activité spontanée de la cellule enregistrée pendant 156 minutes (potentiels d'action par seconde). **B.** Evolution correspondante

de la pression artérielle moyenne (MAP, ordonnée rouge à gauche : mmHg) et de la fréquence cardiaque (HR, ordonnée violette à droite : battements par minute, bpm). On observe de brusques baisses de pression artérielle et de fréquence cardiaque pendant les augmentations d'activité cellulaire. A la fin de ces activités, MAP et HR reviennent aux valeurs initiales. **C.** Evolution des températures cutanées. Elles sont en phase avec l'activité cellulaire. Code des couleurs : voir la figure 1. **D.** Evolution concomitante de la température centrale. Ses fluctuations sont en opposition de phase avec les températures cutanées. Les colonnes grises, synchronisées sur les périodes de décharge des cellules « on » (A), ont été étendues pour couvrir B, C et D. Elles couvrent les périodes de baisse brutale de pression artérielle et du rythme cardiaque, témoins de périodes d'inhibition du tonus sympathique (B) qui, avec un décalage, précèdent l'élévation des températures cutanées (C). Les températures de consignes de la température centrale (D) pour l'inhibition (pointillé rouge) et l'activation (pointillé bleu) du système sympathique sont indiquées. Cette représentation met en évidence les relations temporelles entre l'activité cellulaire et la température centrale T_{core} . L'activité de la cellule « on » précède la baisse de T_{core} (flèches verticales). Les périodes d'activation sympathique, callées sur les variations de pression artérielle, sont indiquées sous les graphes par une barre noire. [115].

Fig. 5. Exemple de variations spontanées de l'activité d'une cellule « off » et d'autres variables enregistrées chez un rat maintenu en thermoneutralité. **A.** Évolution de l'activité spontanée de la cellule enregistrée pendant 80 minutes (potentiels d'action par seconde). **B.** Evolution correspondante de la pression artérielle moyenne (MAP, ordonnée rouge à gauche : mmHg) et la fréquence cardiaque (HR, ordonnée violette à droite : bpm). Les variations de la pression artérielle et la fréquence cardiaque sont en phase avec l'activité cellulaire. **C.** Evolution des températures cutanées. Elles sont en opposition de phase avec l'activité cellulaire. Code des couleurs : voir la figure 1. **D.** Evolution concomitante de la température centrale. Les fluctuations de la température centrale sont en opposition de phase avec les températures cutanées. Les colonnes grises, synchronisées sur les périodes de faible activité de la cellule (A), ont été étendues pour couvrir B, C et D. Elles couvrent des périodes de faible pression artérielle et de rythme cardiaque, témoins de périodes de blocage du tonus sympathique (B) qui, avec un décalage, précèdent la hausse des températures cutanées (C). Les températures de consignes de la température centrale (D) pour l'activation (pointillé rouge) et l'inhibition (pointillé bleu) du système sympathique sont indiquées. Cette représentation met en évidence les relations temporelles entre l'activité cellulaire et la température centrale. La baisse d'activité de la cellule « off » précède la baisse de T_{core} (flèches verticales). Les périodes d'activation sympathique, callées sur les variations de pression artérielle, sont indiquées sous les graphes par une barre noire. [115]

Fig. 6. A. Représentation graphique des délais entre les variations de pression artérielle et les variations des autres variables, fondée sur les valeurs maximales de corrélation. Le choix de la pression artérielle comme variable de référence est fondé sur sa stéréotypie qui se traduit par les coefficients de corrélation les plus élevés avec les autres variables. **B.** Synchronisation des activités des cellules « on » et « off ». L'origine des temps est ajustée aux chutes brutales de la MAP, détectées par les pentes maximales négatives de la dérivée $dMAP/dt$ (point rouge). Les épisodes individuels correspondants de 9 minutes ont été recueillis, démarrant 3 minutes avant et finissant 6 minutes après la nouvelle origine, les deux premières minutes étant prises comme référence (zone grise). Les résultats sont présentés en termes de différence à la moyenne de la période contrôle. La moyenne d'un tel enregistrement est considérée comme représentatif de chaque cellule et les grandes moyennes sont présentées. Abscisse : temps en secondes. Ordonnée: variation des activités cellulaires (rose : on-cells ; bleu : off-cells ; ordonnée de gauche), de MAP (rouge ; ordonnée de droite) et de T_{core} (gris ; ordonnée de droite). Les deux dernières courbes sont doubles, car enregistrées avec chacun des deux types cellulaires. On note leur quasi identité, notamment que l'arrêt de la croissance de T_{core} (flèche) survient trois minutes environ après l'augmentation des activités cellulaires « on » ou la diminution des activités cellulaires « off ». **C.** Relation entre les variations des activités cellulaires et les variations de pression artérielle. Abscisse : variations de l'activité cellulaire (Δ potentiels d'action / seconde). Ordonnée : variation de MAP (mmHg). Une forte relation linéaire est évidente dans le cas des cellules « off ». Approximativement, un changement de 5 potentiels d'action par seconde est synchrone d'une variation de MAP de 10 mm Hg. L'image est très différente dans le cas des cellules « on ». Une relation linéaire n'est observée que pendant la courte (\sim 50 secondes) phase ascendante d'activité : une

variation de 5 potentiels d'action par seconde se traduit par une baisse de MAP de 10 mm Hg. Les cycles d'hystérésis ramènent la MAP vers les valeurs de contrôle. [115]

FIG. 7. Schéma illustrant la chronologie des événements et le décalage des variables avec les périodes d'activation (fond bleu) et d'inhibition (fond rouge) du système sympathique. Les parties non hachurées correspondent aux périodes dont le déroulement est stéréotypé. Les parties hachurées correspondent aux périodes dont la durée est plus flexible. L'activité des cellules « on » est prise comme référence temporelle car elle est la première variable à réagir dans un cycle. **(A)**. Température centrale. Les températures de consigne, d'activation et d'inhibition du système sympathique, sont indiquées par les points rouges et bleus, respectivement. Lorsqu'une certaine température est atteinte (points rouges), les cellules « on » sont activées **(B)**, suivie de l'inhibition des cellules « off » **(C)**, contemporaine de la diminution de pression artérielle et de fréquence cardiaque **(D)**, associée à une vasodilatation cutanée, tant au niveau de la queue que des pattes postérieures, ce qui entraîne une augmentation de la température cutanée en 2-3 minutes **(E)**. Il en résulte une augmentation de la déperdition thermique conduisant à la baisse de la température centrale au bout de 5 minutes environ **(F)**. Le système sympathique est activé lorsque la chute de température centrale atteint un niveau suffisant (point bleu), ce qui produit les variations inverses : diminution de l'activité des cellules « on », augmentation de l'activité des cellules « off », vasodilatation cutanée (latence 2-3 min), augmentation de la température centrale (latence ~ 5 min). **G**. Illustre les conséquences de ces variations sur la TFL. Cette dernière peut être calculée en utilisant le modèle qui prend en compte la puissance de la source de chaleur rayonnante, la température cutanée initiale, la température centrale et le niveau de stimulation sur la queue [93]. En première approximation, les variations de TFL (en noir) sont inversement proportionnelle aux variations de température cutanée, ce qui les rend covariant avec la pression artérielle, mais légèrement décalées (en rouge). [115]

FIG. 8. Exemple d'effets provoqués par micro-injection de muscimol dans la RVM/rMC. **A**. Exemple de thermographie prises à 0, 5, 10, 15, 20, 25 et 30 minutes après l'injection (résolution spatiale de 320*240 pixels). L'échelle de température en fausses couleurs est affichée dans la partie gauche de l'image. **B**. Évolution temporelle des températures enregistrées durant la période contrôle et les 30 minutes qui suivent la micro-injection de muscimol. Les huit zones analysées sont indiquées sur le dessin de la partie droite de la figure. La période contrôle est stable en vasoconstriction avec des températures cutanées proche de la température ambiante. Suite à la micro-injection de muscimol, la température cutanée de la patte ipsilatérale augmente la première, suivi par les parties proximale et distale de la queue et enfin la patte controlatérale. **C**. Evolution temporelle correspondante de la température centrale (T_{core}) ; elle baisse peu après l'augmentation de $T_{paw-ipsi}$. Evolutions temporelles de la pression artérielle moyenne **(D)**, de la fréquence cardiaque **(E)** et du CO_2 expiré **(F)**. [123]

FIG. 9. A. Schéma de coupes frontales du cerveau entre -0,8 (en haut) et -3,3 mm (en bas), caudales à la ligne interauriculaire indiquées à droite, adapté de l'atlas stéréotaxique de Paxinos & Watson [136]. Symboles et abréviations voir figure 3B. Les données ont été synthétisées en regroupant les expériences en trois groupes, sur la base de la durée t_{min} nécessaire pour atteindre le début de la phase ascendante de la vasodilatation. Les symboles noirs représentent le premier groupe correspondant aux expériences au cours desquelles t_{min} était < 15 min pour toutes les pattes et toute la queue. Les symboles gris correspondent au second groupe comprenant les expériences au cours desquelles t_{min} était < 15 min pour au moins une des zones d'intérêts considérées sur la queue ou les pattes. Les symboles blancs correspondent au troisième groupe comprenant des expériences au cours desquelles t_{min} était > 15 min pour toutes les zones d'intérêts. Ces trois groupes sont représentés sur les graphes B-I ; cependant le troisième groupe est quasi invisible sur les graphes B-E car la vasomotricité n'y est pas affectée. **B-E**. Variation de la température cutanée (Δ °C) enregistrées sur : la patte ipsilatérale au site d'injection (B), la patte controlatérale (C), la partie distale de la queue (D), la partie proximale de la queue (E). Les courbes ont été ajustées à des sigmoïdes de Boltzmann dont le point d'inflexion est indiqué en rouge. **F**. Variation de la température centrale. Dans le 1er groupe, T_{core} commence à diminuer dès la première minute après l'injection ; à 30 minutes, une perte d'environ 1°C est observée. Dans le 2° groupe, le déclin de T_{core} est parallèle à la première courbe, mais avec 15 minutes de retard. Dans le 3° groupe, T_{core} est restée stable. **G**. Variation de la pression artérielle moyenne. Dans le

premier groupe on observe une augmentation minimale et transitoire de la MAP dès la fin de la micro-injection, suivie d'une baisse progressive après la 10^e minute. Dans le 3^e groupe, une augmentation minimale transitoire de la MAP comparable à celle du premier groupe est observée mais la température se stabilise par la suite. Les résultats du 2^e groupe sont intermédiaires. **H.** Variation de la fréquence cardiaque. Dans le premier groupe une augmentation minimale et transitoire de HR, immédiatement après la micro-injection, est suivie d'une baisse progressive. Pour le 3^e groupe, une augmentation minimale transitoire de la HR comparable à celle du premier groupe est observée, mais par la suite HR s'est stabilisée. Les résultats du 2^e groupe sont intermédiaires. **I.** Variation du CO₂ expiré. On observe une baisse persistante dans le 1^{er} et le 2^e groupes. Trente minutes après l'injection, ETCO₂ est diminué de 0,5, 0,4 et 0,2 % dans les groupes 1,2 et 3, respectivement. [123]

FIG. 10. Il a été proposé et vérifié expérimentalement un modèle simple de calcul de la TFL chez le rat, en tenant compte de la puissance de la source de chaleur rayonnante, de la température cutanée initiale, de la température centrale et du niveau de stimulation sur la queue [93]. Ce modèle a servi pour estimer les variations prévisibles du TFL provoquées par les variations des températures cutanées suite à la micro-injection du muscimol. Comme les latences décisionnelle et motrice ont été estimées à 134 et 4 ms, respectivement [93] et envisageant un site de stimulation localisé sur le milieu de la queue (éloigné de la corne dorsale de 200 mm), le modèle prévoit l'équation suivante pour déterminer la latence du « tail-flick » :
$$\text{TFL (s)} = [(36,8 - 0,73 \cdot T_{\text{tail}})^2 / \alpha + 90 / (0,041 \cdot T_{\text{core}} - 0,47) + 110 / (0,041 \cdot T_{\text{tail}} - 0,47) + 138] / 1000$$
 où α est la pente du carré de la variation de température (°C²/ms), témoin de la puissance de la source de chaleur radiante. Les données numériques sont issues des expériences pendant lesquelles le début de la phase ascendante de la vasodilatation était < 15 min, soit sur la queue et les pattes (groupe noir dans la figure 9), ils comprennent à la fois les températures centrale (T_{core}, ligne noire) et du milieu de la queue (T_{tail}, ligne bleue). Dans les situations de contrôle, le modèle fournit des TFL (lignes rouges) dans la gamme de 2 à 4 secondes (zone grise) pour un α dans une fourchette entre 0,08 à 0,2 °C²/ms. Trente minutes après administration de muscimol, le modèle prédit une diminution de ~ 34 % de la TFL. [123]