



Université de Strasbourg

FACULTÉ DE PHARMACIE

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

--

LE DÉVELOPPEMENT CLINIQUE PRÉCOCE DES MOLÉCULES ANTALGIQUES

Présenté par Léa KLAUSSER

Soutenu le 19 janvier 2024 devant le jury constitué de

Professeur Philippe BOUCHER, Président

Professeur Julien GODET, Directeur de thèse

Docteur Aurélie DAUMAS, Autre membre du jury

Approuvé par le Doyen et par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen	Esther KELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET Béatrice HEURTAULT Emilie SICK
Directeur adjoint étudiant	Léo FERREIRA-MOIRIAUX

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Said	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GEOFFROY	Microbiologie
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien	GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Març	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline	SOULAS-SPRAUËL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha	BATDOL	Biochimie
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Aurélie	BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anae	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Sonia	LORDEL	Chimie analytique
Clarisse	MAECHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Éléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludvine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Yaouba	SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélie	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria	ZENIOU	Chimiogénomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie	BRUNET	Parasitologie
Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie - pharm. clinique

Assistant hospitalier universitaire

Damien	REITA	Biochimie
--------	-------	-----------

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.

Remerciements

Merci tout d'abord à Monsieur **Julien GODET**, professeur au sein de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg et praticien hospitalier, pour me faire l'honneur d'être mon Directeur de thèse et ainsi de m'encadrer durant la réalisation de ce projet. Merci de m'avoir accordé votre confiance, de m'avoir guidée dans mon travail sous vos précieux conseils.

Aux membres du jury, veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et de juger ce travail.

Un remerciement particulier au **Professeur Olivier BLIN** ainsi qu'à toute l'équipe du Centre de Pharmacologie Clinique et d'Evaluation Thérapeutique de l'Hôpital de la Timone à Marseille, pour m'avoir permis cette année d'effectuer un stage dans ce service et de découvrir le domaine des essais cliniques.

Aux responsables du Master 2 de Recherche Clinique et Simulation en Santé, Mesdames **Aurélié DAUMAS** et **Laura BEYER-BERJOT**, merci de m'avoir donné l'opportunité de suivre cette année ce Master qui m'a fait acquérir de solides connaissances sur le domaine de la recherche clinique.

A ma famille, particulièrement à mes parents, mes frères et à Ulysse, véritables piliers de ma réussite, qui ont permis à tout ce parcours de se réaliser. Merci de m'avoir toujours soutenue dans les bons et mauvais moments, de toujours m'avoir encouragée de manière inconditionnelle dans mes projets et mes difficultés depuis toujours. Merci d'avoir été si présents tout au long de mon parcours et de toujours m'avoir encouragée à atteindre mes objectifs. J'espère que vous serez fiers de mon travail !

A mes amis pharmaciens, merci infiniment pour ces six années passées à vos côtés, pour tous ces moments de rires, de pleurs, de révisions et de festivités qui resteront à jamais gravés dans ma mémoire. Je suis fière d'avoir mené ce parcours à vos côtés et vous remercie pour votre soutien depuis tant d'années !

Table des matières

I.	Introduction.....	10
1.	Définitions.....	10
2.	Les outils d'évaluation de la douleur	10
3.	L'enjeu des essais cliniques sur molécules antalgiques.....	11
II.	Les essais cliniques précoces sur molécules antalgiques	12
1.	La phase I : première administration à l'Homme	12
1.1.	Généralités	12
1.2.	Choix des doses	12
1.3.	Choix des critères de jugement.....	13
2.	Aspects réglementaires	14
3.	Calcul du nombre de sujets nécessaires	15
III.	Cas particulier des modèles expérimentaux de douleur humaine	17
1.	Intérêt des modèles expérimentaux de douleur humaine	17
2.	Le modèle UVB	17
3.	L'application de capsaïcine.....	20
3.1.	Topique.....	20
3.2.	Intradermique.....	22
4.	Le modèle de brûlure au froid.....	22
5.	Le modèle de stimulation électrique percutanée.....	23
6.	Le test de pression à froid	24
7.	Importance du choix du modèle lors d'un essai clinique.....	26
IV.	Passage aux essais cliniques de phase II.....	30
1.	Transposabilité sur patients.....	30
2.	Choix de la dose administrée chez les patients	30
3.	Critères de non passage en phase II	32
V.	Discussion.....	33

Liste des abréviations

IASP : International Association for the Study of Pain

EVA : Echelle Visuelle Analogique

EN : Echelle Numérique

EVS : Echelle Verbale Simple

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

NOAEL : No Observed Adverse Effect Level

HED : Human Equivalent Dose

MRSD : Maximum Recommended Starting Dose

MABEL : Minimal Anticipated Biological Effect Level

ICH : International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceutical for Human Use

BPC : Bonnes Pratiques Cliniques

RIPH : Recherches Impliquant la Personne Humaine

CPP : Comité de Protection des Personnes

MED : Minimal Erythema Dose

HPPT : Heat Pain Perception Threshold

HPTT : Heat Pain Tolerance Threshold

ZHS : Zone d'Hyperalgésie Secondaire

TRPV1 : Transient Receptor Potential Vanilloid type 1

ZA : Zone d'Allodynie

PPT : Pain Perception Threshold

PTT : Pain Tolerance Threshold

CPT : Cold Pressure Test

CPPT : Cold Pain Perception Threshold

CPTT : Cold Pain Tolerance Threshold

DLT : Dose-Limiting Toxicity

DMT : Dose Maximale Tolérée

CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events

Liste des figures

Figure 1 : Détermination de la première dose administrée chez l'Homme

Figure 2 : Irradiation de cinq zones circulaires de la peau avec cinq doses croissantes de rayons UVB

Figure 3 : Érythèmes d'intensités croissantes pour la détermination de la MED

Figure 4 : Mesure des seuils de détection et de tolérance à la douleur grâce à une thermode chauffante placée sur la zone d'hyperalgésie primaire

Figure 5 : Test de von Frey pour déterminer la Zone d'Hyperalgésie Secondaire

Figure 6 : Mesure de la Zone d'Allodynie à l'aide d'une brosse douce

Figure 7 : Mesure de l'amplitude électrique nécessaire pour obtenir une sensation douloureuse détectable puis intolérable

Figure 8 : Mesure de l'intensité de la douleur perçue à l'issue du test de pression à froid sur une échelle numérique de 0 à 100

Figure 9 : Illustration de la « méthode 3 + 3 » pour le choix de la dose recommandée en phase II

Liste des tableaux

Tableau 1 : Tableau comparatif des six modèles expérimentaux de douleur humaine présentés

Tableau 2 : Récapitulatif du schéma d'escalade de doses pour la détermination de la dose optimale en phase II

Résumé

La douleur est un véritable enjeu de santé publique : il s'agit du premier motif de consultation médicale en France, c'est pourquoi la recherche clinique dans ce domaine est primordiale afin d'améliorer la prise en charge des patients au quotidien. Ce travail met en lumière les différents aspects de la recherche clinique précoce sur les molécules antalgiques, c'est-à-dire la première phase des essais cliniques : il s'agit de la première administration d'une nouvelle molécule à l'Homme après les recherches effectuées sur les animaux. La phase I, dite phase précoce, vise principalement à étudier la tolérance ainsi que la sécurité de la molécule sur des sujets volontaires sains. Cependant, dans le cadre d'essais cliniques sur la douleur, l'efficacité thérapeutique de la molécule est également souvent évaluée dès la phase précoce. En effet, la douleur étant une condition subjective dont le ressenti est propre à chacun, il semble pertinent d'évaluer l'efficacité d'une molécule antalgique sur des volontaires sains que l'on expose à une douleur standardisée provoquée. Divers modèles expérimentaux de douleur humaine peuvent être employés, tels que le modèle d'irradiation aux rayons UVB, l'administration de capsaïcine topique ou intradermique, la brûlure cutanée au froid, la stimulation électrique percutanée ou encore le test de pression à froid. Ces six modèles permettent aux participants de ressentir une douleur et d'évaluer eux-mêmes si la prise du médicament soulage ou non cette dernière. Effectivement, de nombreux modèles de douleur expérimentale existent, c'est pourquoi il est important de choisir convenablement celui qui sera utilisé pour une étude donnée : ce choix dépendra de nombreux facteurs, tels que le coût lié à l'utilisation du modèle, les critères d'inclusion et d'exclusion propres à chaque modèle, la facilité de mise en place, etc. Une fois la phase I réalisée, la phase II consiste à évaluer les conditions d'efficacité de la molécule chez des patients douloureux, en condition réelle de la pathologie concernée. Ceci nécessite l'administration d'un dosage adéquat pour respecter les conditions de sécurité et de tolérance. En effet, le dosage recommandé en phase II repose sur les résultats obtenus en phase I selon un schéma strict et rigoureux. Enfin, il est possible que l'essai clinique soit contraint d'être arrêté à la fin de la phase précoce, menant à l'arrêt total du développement du médicament. Par exemple un arrêt prématuré d'un essai peut être justifié par un nombre d'effets indésirables trop importants, une efficacité non significative sur le ressenti de la douleur, ou encore des biais causés par des erreurs dans la méthodologie de la conception de l'étude.

I. Introduction

1. Définitions

Selon l'International Association for the Study of Pain (IASP), la douleur correspond à une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans ces termes [1].

Il existe plusieurs types de douleurs, classées selon leur nature et leur mécanisme. D'une part, la douleur nociceptive est une réponse physiologique sensorielle désagréable liée à la stimulation des nocicepteurs périphériques par des stimulus mécaniques, thermiques ou chimiques. D'autre part, la douleur neuropathique, ou douleur neurogène, pouvant être d'intensité variable, permanente ou survenir sous forme de crises soudaines, fait suite à une atteinte du système nerveux central ou périphérique. Enfin, la douleur mixte correspond à une association de douleurs nociceptives et neuropathiques. Par ailleurs, il existe aussi une autre catégorie de douleur nommée douleur nociplastique, correspondant à une nociception altérée malgré l'absence de preuves claires de lésions tissulaires réelles provoquant l'activation des nocicepteurs ou de preuves d'une maladie ou d'une lésion du système somatosensoriel à l'origine de la douleur. La classification de la douleur s'effectue également selon sa dimension temporelle : on distingue la douleur aiguë, temporaire et réversible, de la douleur chronique persistant plus de trois mois, au-delà du temps habituel de guérison, alors considérée comme une maladie [1,2].

2. Les outils d'évaluation de la douleur

Quel que soit le type de douleur ressenti (douleur aiguë, chronique, neuropathique,...), le patient est au cœur de sa prise en charge. En effet, lui seul est capable d'indiquer ses ressentis aux soignants. Sa participation est essentielle pour évaluer l'intensité de la douleur ainsi que l'efficacité des traitements, médicamenteux ou non.

Pour mesurer l'intensité de la douleur chez l'adulte, des échelles d'auto-évaluation sont utilisées telles que :

- L'Echelle Visuelle Analogique (EVA), constituée de deux faces : une « face patient » présentant une ligne sur laquelle le patient déplace horizontalement un curseur en fonction de son niveau de douleur (allant de « absence totale de douleur » le plus à gauche, à « douleur maximale imaginable » le plus à droite) ; et une « face soignant » indiquant la cotation du score de douleur correspondant, de 0 à 10 (ou de 0 à 100)

- L'Echelle Numérique (EN), correspondant à un score numérique généralement de 0 à 10 pour situer le niveau de douleur du patient, 0 correspondant à « absence totale de douleur », 10 correspondant à « douleur maximale imaginable »
- L'Echelle Verbale Simple (EVS), permettant d'apprécier la douleur ressentie par le patient par paliers : chaque palier correspond à un score que le soignant demande au patient (douleur absente = 0 ; douleur faible = 1 ; douleur modérée = 2 ; douleur intense = 3 ; douleur extrêmement intense = 4), le soignant prenant soin de retenir le score numérique mais aussi le qualificatif exact donné par le patient [3,4].

Lorsque l'auto-évaluation de la douleur n'est pas possible (personnes âgées, troubles de la communication verbale, déficits cognitifs,...), des échelles d'hétéro-évaluation sont utilisées, telles que par exemple l'échelle Algoplus, échelle comportementale fondée sur l'observation d'expressions du visage, celles du regard, les plaintes émises, l'attitude corporelle et le comportement général. L'observation de ces comportements fait ensuite l'objet d'un score sur 5 points [5].

3. L'enjeu des essais cliniques sur molécules antalgiques

De nos jours, la douleur est un véritable enjeu de santé publique : il s'agit du premier motif de consultation en France, aux urgences et chez le médecin généraliste [6]. De plus, la douleur peut entraîner une réelle souffrance physique mais également morale, pouvant aboutir dans certains cas à une perte d'estime de soi, un sentiment de mal-être ou encore une forte diminution de la qualité de vie : c'est un véritable problème majeur de société [7], c'est pourquoi la loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé du 4 mars 2002 reconnaît le soulagement de la douleur comme un droit fondamental de toute personne. La lutte contre la douleur est également une priorité de santé publique inscrite dans la loi de santé publique de 2004 [8], c'est pourquoi les essais cliniques dans ce domaine sont primordiaux afin d'améliorer la prise en charge des patients douloureux au quotidien.

II. Les essais cliniques précoces sur molécules antalgiques

1. La phase I : première administration à l'Homme

1.1. Généralités

La phase I d'un essai clinique en général vise à élaborer un profil de tolérance, de sécurité d'une molécule d'intérêt, ainsi que d'étudier ses propriétés pharmacocinétiques, c'est-à-dire l'action de l'organisme sur cette dernière une fois administrée [9]. Elle succède la phase dite pré-clinique pendant laquelle la molécule d'intérêt est étudiée chez une ou plusieurs espèces animales : la phase I correspond donc à la première administration de la molécule d'intérêt à l'Homme après la recherche sur l'animal. Il s'agit ainsi d'une étape cruciale dans le développement clinique de n'importe quel médicament. Elle s'effectue sur un petit groupe de participants volontaires sains, généralement une dizaine ou vingtaine de sujets, tandis que les phases ultérieures des essais cliniques s'effectuent sur des groupes de sujets malades [10]. La phase I, ou phase précoce, précède la phase II qui consiste à déterminer les conditions de l'efficacité de la molécule et ses modalités thérapeutiques optimales. Puis se déroule la phase III, essais thérapeutiques comparatifs visant à apprécier l'efficacité du médicament dans l'indication thérapeutique indiquée sur un grand nombre de sujets, et enfin la phase IV, s'effectuant après l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) du médicament, phase observationnelle faisant l'objet de pharmacovigilance après commercialisation du produit [11].

1.2. Choix des doses

La sélection de la dose de première administration à l'homme dans les essais cliniques initiaux est une tâche essentielle dans le développement clinique de toute molécule thérapeutique ayant démontré un effet prometteur dans les études précliniques [12,13]. Il existe plusieurs approches pour déterminer la première dose administrée à l'Homme. En effet, la dose animale ne doit pas être extrapolée à une dose équivalente pour l'Homme par une simple conversion basée par exemple sur le poids corporel [14].

Le choix de la dose administrée en phase I consiste tout d'abord à déterminer la NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) qui correspond à la dose initiale maximale sans danger pour les études cliniques chez l'adulte volontaire sain. La NOAEL est déterminée à partir des recherches précliniques sur à minima deux espèces animales dont une espèce de non-rongeur. Cette NOAEL est ensuite transposée à l'Homme pour aboutir à la HED (Human Equivalent Dose) via la surface corporelle et le poids. Un facteur de sécurité est appliqué à la HED pour obtenir la dose de départ maximale

recommandée ou MRSD (Maximum Recommended Starting Dose). La dernière étape se concentre sur la caractérisation de la dose active pharmacologique et l'extrapolation entre espèces, définie comme la MABEL (Minimal Anticipated Biological Effect Level). [15,16,17,18]. Un schéma de la détermination de la première dose administrée chez l'Homme est représenté en Figure 1.

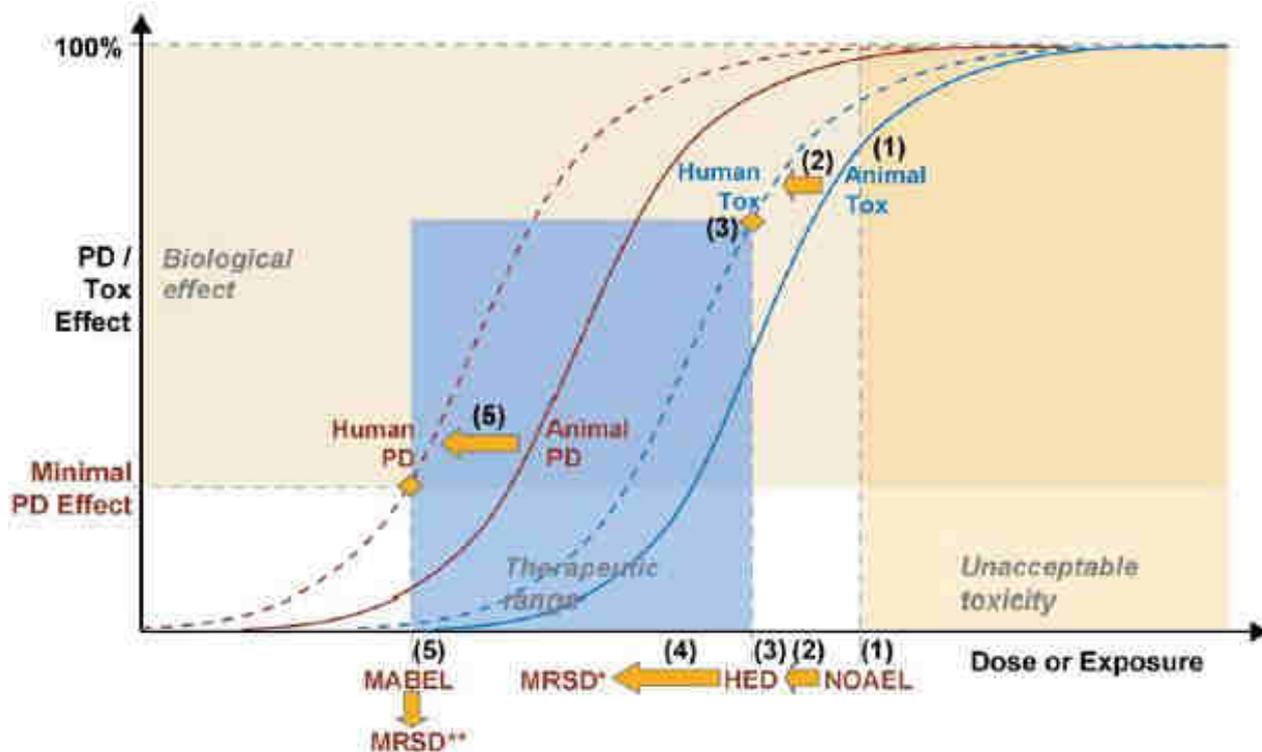


Figure 1 : Détermination de la première dose administrée chez l'Homme [16].

Lignes pleines : réponse expérimentale (mesurée) à la dose ; lignes en pointillés : réponse prédite à la dose. La MRSD est calculée sur la base de la NOEL (MRSD*) et de la MABEL (MRSD**).

1.3. Choix des critères de jugement

Lors de la phase I d'un essai clinique, l'objectif principal est toujours d'évaluer la sécurité de la molécule testée [11,19]. En effet, lorsqu'une molécule est administrée pour la première fois chez l'Homme, l'on va dans un premier temps évaluer la sécurité des participants et leur tolérance à la molécule d'intérêt avant d'évaluer si cette molécule est plus efficace qu'un placebo ou qu'un médicament de référence pour une pathologie ou des symptômes donnés. En phase précoce, les critères de sécurité reposent dans un premier temps sur l'évaluation des effets indésirables de la molécule testée. Ces effets indésirables sont évalués à l'aide d'une surveillance attentive des participants à l'étude : des

données sont régulièrement collectées sur la nature, la sévérité et la fréquence des événements constatés. Les caractéristiques pharmacocinétiques et si possible pharmacodynamiques sont également évaluées en phase I afin de recueillir des informations sur le devenir de la molécule dans l'organisme. Cela implique la mesure de nombreux paramètres, notamment l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination de la molécule, en suivant sa concentration dans le sang au fil du temps. L'évaluation de la pharmacodynamie quant à elle consiste à comprendre comment la molécule agit sur l'organisme : cela peut inclure la mesure de divers facteurs tels que des effets pharmacologiques, l'interaction de la molécule avec ses cibles biologiques ou encore d'autres indicateurs liés à l'activité de la molécule [19]. En outre, lorsque les conditions de l'étude le permettent, des critères de jugement d'efficacité de la molécule peuvent être testés, par exemple via des stimulus douloureux et des tests neuropsychologiques et neurophysiologiques qui seront expliqués et détaillés à partir de la partie III.

2. Aspects réglementaires

Afin de recenser les recommandations qui s'appliquent lors du déroulement de la Phase I d'un essai clinique en France, des documents tels que la Déclaration d'Helsinki [20], les recommandations de l'International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceutical for Human Use (ICH) [21] et les Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) [22] ont été consultées. Ces recommandations s'appuient sur de nombreuses lois et directives, telles que la loi Jardé n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux Recherches Impliquant la Personne Humaine (RIPH) [23], la loi Huriet-Sérusclat n°88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales [24], la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique [8], ainsi que le règlement européen n°536/2014 du parlement européen et du conseil du 16 avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain [25].

Lors du déroulement de la Phase 1 d'un essai clinique sur médicament antalgique, les principales recommandations suivantes s'appliquent :

- Comité de Protection des Personnes (CPP) :

Le CPP est un comité d'éthique indépendant et a le devoir de superviser et approuver l'essai avant le début de son déroulement, s'assurant que l'étude est éthiquement acceptable.

- Consentement éclairé :

Les participants doivent donner leur consentement éclairé pour participer à l'essai. Pour cela, les chercheurs doivent s'assurer que les participants possèdent toutes les informations nécessaires à leur participation, qu'ils comprennent la nature de la recherche, ses risques potentiels ainsi que leur droit de se retirer de l'étude à tout moment.

- Evaluation des risques :

L'étude doit être élaborée de manière à minimiser les risques liés au médicament expérimental pour les sujets participants.

- Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) :

Tout essai clinique en France doit être mené conformément aux BPC, correspondant à des normes de qualité et d'éthique pour la conduite des essais cliniques.

- Protection des personnes vulnérables :

Les personnes vulnérables telles que les enfants, personnes âgées ou les personnes incapables de donner leur consentement éclairé ne doivent pas être inclus à l'étude sauf si cela est indispensable pour la recherche menée.

- Confidentialité :

Les informations personnelles des participants doivent rester confidentielles et anonymisées autant que possible.

3. Calcul du nombre de sujets nécessaires

En recherche clinique, le nombre de sujets nécessaires pour l'étude est déterminé selon des calculs statistiques incluant un certain nombre de paramètres [26]. Dans le cadre d'essais cliniques classiques, le nombre de sujets nécessaires est calculé en amont de l'étude dans l'objectif de mener un essai comparatif entre la molécule d'intérêt et un placebo ou une molécule de référence déjà sur le marché. Ainsi, ces études comparatives s'effectuent généralement durant la phase III de l'essai puisqu'il s'agit d'évaluer l'efficacité de la molécule expérimentale pour une indication thérapeutique donnée. Par conséquent, la phase I de ces essais, ayant pour but unique d'évaluer la toxicité de la molécule expérimentale, s'effectue sur une dizaine ou vingtaine de participants selon un calcul statistique prenant en compte la probabilité de survenue d'un effet indésirable pendant l'étude. Or, dans le cadre d'essais cliniques dans le domaine de la douleur, l'efficacité de la molécule d'intérêt est très souvent évaluée dès la phase précoce de l'essai clinique. En effet, le ressenti de la douleur étant complexe et surtout différent

d'un individu à l'autre, il semble pertinent de mesurer l'efficacité potentielle de la molécule expérimentale chez des volontaires sains que l'on soumet à des stimulus douloureux standardisés : ceci permet d'avoir un aperçu préalable du potentiel antalgique de la molécule en limitant les biais causés par le caractère subjectif de la douleur que présentent les sujets malades [27,28]. Ainsi, dans les essais cliniques de phase I dans le domaine de la douleur, le nombre de sujets nécessaires est calculé de la même sorte que pour les essais comparatifs ayant en général lieu lors des phases ultérieures des essais cliniques.

Dans un premier temps, il est primordial d'établir au préalable les paramètres suivants :

- La différence que l'on considère comme cliniquement pertinente sur le critère de jugement principal avant et après la prise du traitement, c'est-à-dire, en phase I, la différence que l'on souhaite constater en termes de ressenti de la douleur entre le moment où le participant n'a pas encore pris le traitement, et le moment où ce dernier a été administré. Par exemple, on pourrait considérer qu'une différence de 15 points sur une échelle de douleur numérique allant de 0 à 100 serait cliniquement pertinente, ce qui signifierait que la molécule expérimentale permet de diminuer le ressenti de la douleur de manière significative. Plus la différence espérée est faible, plus le nombre de sujets nécessaires sera grand.
- La variabilité du critère de jugement principal : plus celle-ci est grande, plus le nombre de sujets à inclure sera élevé pour pouvoir conclure.
- Le risque de première espèce ou risque α , qui correspond statistiquement à conclure à une différence cliniquement pertinente alors que celle-ci n'existe pas en réalité. De manière générale, le risque α est fixé à 5%, c'est-à-dire que si l'on conclut à la fin de l'étude une différence cliniquement pertinente, il y a 5% de risque que cette conclusion soit fausse. Plus le risque α est faible, plus il faudra inclure de participants.

La puissance statistique du test de comparaison, mathématiquement exprimée comme $1 - \beta$, où β correspond au risque de deuxième espèce. Ce risque β est le risque de conclure que l'administration du traitement n'a pas eu d'influence sur le ressenti de la douleur, alors qu'en réalité une différence existe bel et bien. De manière générale, la puissance du test est fixée entre 80 et 95%, ce qui équivaut à un risque β de 5 à 20%. Plus la puissance du test est élevée, plus le nombre de sujets nécessaires sera grand [26,29,30,31]. Une fois ces quatre paramètres réunis, le nombre de sujets nécessaires peut être calculé à l'aide de logiciels informatiques de biostatistiques, ou bien manuellement à l'aide de formules mathématiques. Bien sûr, avant de procéder à ce calcul, les paramètres énumérés ci-dessus sont à déterminer au préalable selon la faisabilité de l'essai ainsi que les conditions pratiques de mise en place de l'étude.

III. Cas particulier des modèles expérimentaux de douleur humaine

1. Intérêt des modèles expérimentaux de douleur humaine

La douleur étant une expérience subjective complexe comportant une grande variabilité interindividuelle, dont la perception est propre à chacun, il peut être difficile de démontrer le potentiel antalgique d'une nouvelle molécule chez des patients souffrant de douleur [32]. De plus, la douleur peut survenir chez des patients présentant des pathologies ou états cliniques traités par des interventions thérapeutiques qui sont susceptibles de modifier la perception de la douleur [33]. Ces faits mènent à penser que les essais cliniques dans le domaine de la douleur peuvent être plus complexes par rapport à l'étude d'autres pathologies. Ainsi, il paraît pertinent de tester une nouvelle molécule antalgique sur des volontaires sains à qui l'on modélise une douleur expérimentale. En effet, comme les volontaires sains peuvent facilement communiquer la qualité et l'intensité de la douleur, les modèles expérimentaux de douleur humaine semblent être une alternative à l'étude de nouvelles substances antalgiques puisqu'ils offrent la possibilité d'explorer le système de la douleur dans des conditions contrôlées [27]. De ce fait, l'évaluation de l'effet antalgique d'un composé dans un modèle expérimental de douleur permet de standardiser les conditions expérimentales et ainsi d'avoir un niveau de contrôle qui n'est pas possible dans un contexte clinique de douleur, c'est pourquoi de tels modèles peuvent être intégrés à la phase I des essais cliniques pour recueillir des données pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et également des données préliminaires sur l'efficacité du candidat médicament, avant de passer aux phases ultérieures des essais cliniques [29]. Ainsi, les modèles expérimentaux de douleur humaine permettent d'aider à évaluer les mécanismes et les effets des antalgiques, et à faire le lien entre les résultats des études précliniques et la clinique [34]. Quelques modèles expérimentaux sont présentés dans les sections suivantes.

2. Le modèle UVB

Le modèle UVB est un outil expérimental permettant d'étudier la douleur ressentie suite à l'exposition de la peau aux rayons ultraviolets B. Le principe de ce modèle consiste à irradier une zone délimitée de la peau du participant avec une source de rayons UVB calibrée à une intensité et une durée d'irradiation données, afin de provoquer une inflammation cutanée de type « coup de soleil ». Au préalable, il est nécessaire d'effectuer pour chaque participant la détermination de la Dose Minimale

d'Érythème (MED). En effet, chaque personne possède un phototype cutané différent et nécessite donc une intensité d'irradiation plus ou moins élevée pour développer un érythème visible et douloureux [35,36]. La MED est déterminée une semaine avant les sessions expérimentales pour l'étude, en irradiant 5 zones circulaires de 1 cm de diamètre de la peau de chaque participant avec 5 doses d'irradiation croissantes comme l'illustrent les Figures 2 et 3. La MED correspond à la dose minimale nécessaire pour observer visuellement un érythème aux bordures bien définies. Celle-ci est déterminée visuellement 24 heures après l'irradiation en utilisant la classification suivante : 0 = pas d'érythème ; 1= érythème très léger (à peine perceptible) ; 2 = érythème bien défini (MED) ; 3 = érythème modéré à sévère ; 4 = érythème sévère (rougeur jusqu'à la formation d'escarres). Les taches circulaires de grade 2 sont définies comme la MED d'un sujet particulier [Sycha2003]. Puis, lors de la session expérimentale pour l'étude, l'irradiation aux rayons UVB se fait pour chaque sujet sur une zone circulaire de 5cm de diamètre à une dose d'irradiation correspondant à 3MED, afin d'obtenir un érythème conséquent et la douleur qui y est associée [33,38,39,40].



Figure 2 : Irradiation de cinq zones circulaires de la peau avec cinq doses croissantes de rayons UVB



Figure 3 : Érythèmes d'intensités croissantes pour la détermination de la MED

L'intensité de la douleur est mesurée 24h après irradiation, en mesurant notamment les seuils de détection et de tolérance à la douleur (HPPT et HPTT) : comme l'illustre la Figure 4, ces seuils sont déterminés en appliquant sur la zone irradiée une thermode chauffante de 18mm² ayant une température initiale de 32°C et chauffant à la vitesse de 1°C/seconde. Le participant possède un bouton sur lequel il appuie une première fois lorsqu'une sensation douloureuse est perçue (HPPT) puis une seconde fois lorsque cette sensation douloureuse devient intolérable (HPTT). Ainsi, ces deux seuils sont retenus en degrés Celsius et permettent d'étudier la capacité d'une nouvelle molécule antalgique à augmenter la valeur de ces derniers [36,38,41,42,43]. La Zone d'Hyperalgésie Secondaire (ZHS) est également

mesurée à l'aide du test du filament de Von Frey représenté en Figure 5. La ZHS correspond à la zone cutanée se situant autour de l'érythème, mais perçue également douloureuse suite à un stimulus mécanique. Lors de ce test, le sujet a les yeux fermés et l'on applique une légère pression sur la peau à une dizaine de centimètres de distance de l'érythème avec un filament rigide de Von Frey. On rapproche peu à peu le filament de l'érythème en effectuant des mouvements circulaires et le sujet indique lorsqu'il perçoit une sensation douloureuse. A cet instant, ce point est marqué au stylo et la ZHS est ainsi définie en mm² autour de l'érythème [36, 38, 42,43,44]. Le but de cette mesure est également d'évaluer la capacité d'une molécule antalgique à diminuer la surface de cette zone.

De nombreuses études de reproductibilité ont été effectuées et ont démontré que le modèle UVB constitue un modèle fiable, stable, reproductible et avec une faible variabilité inter-individuelle [37, 46,47]. Ce modèle a été utilisé pour tester l'efficacité d'un large panel de molécules, allant des anti-inflammatoires non-stéroïdiens et antalgiques de palier I (aspirine [39], paracétamol [44]), aux antalgiques opioïdes forts (morphine [41], rémifentanyl [38]) en passant par des anesthésiques locaux (lidocaïne [43]), des antalgiques de palier II (tramadol [44]) et des molécules aux propriétés antiépileptiques telles que la gabapentine [38].

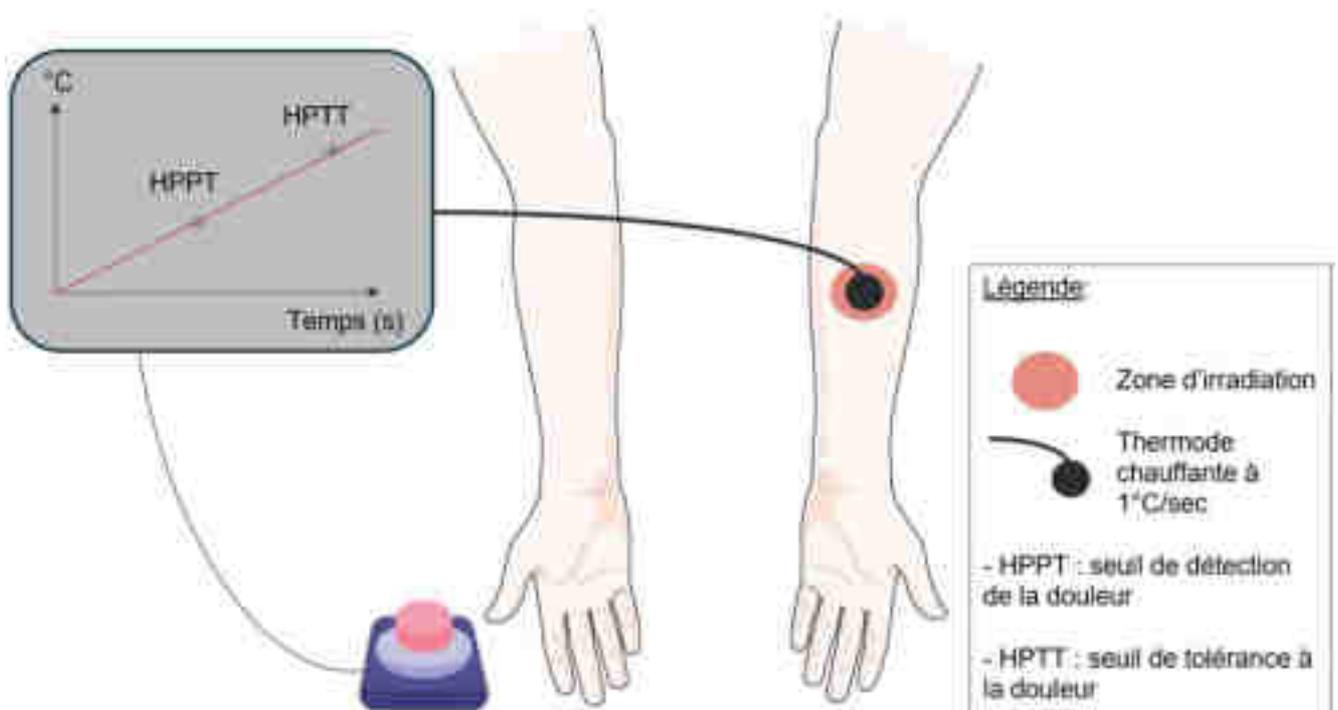


Figure 4 : Mesure des seuils de détection et de tolérance à la douleur grâce à une thermode chauffante placée sur la zone d'hyperalgésie primaire

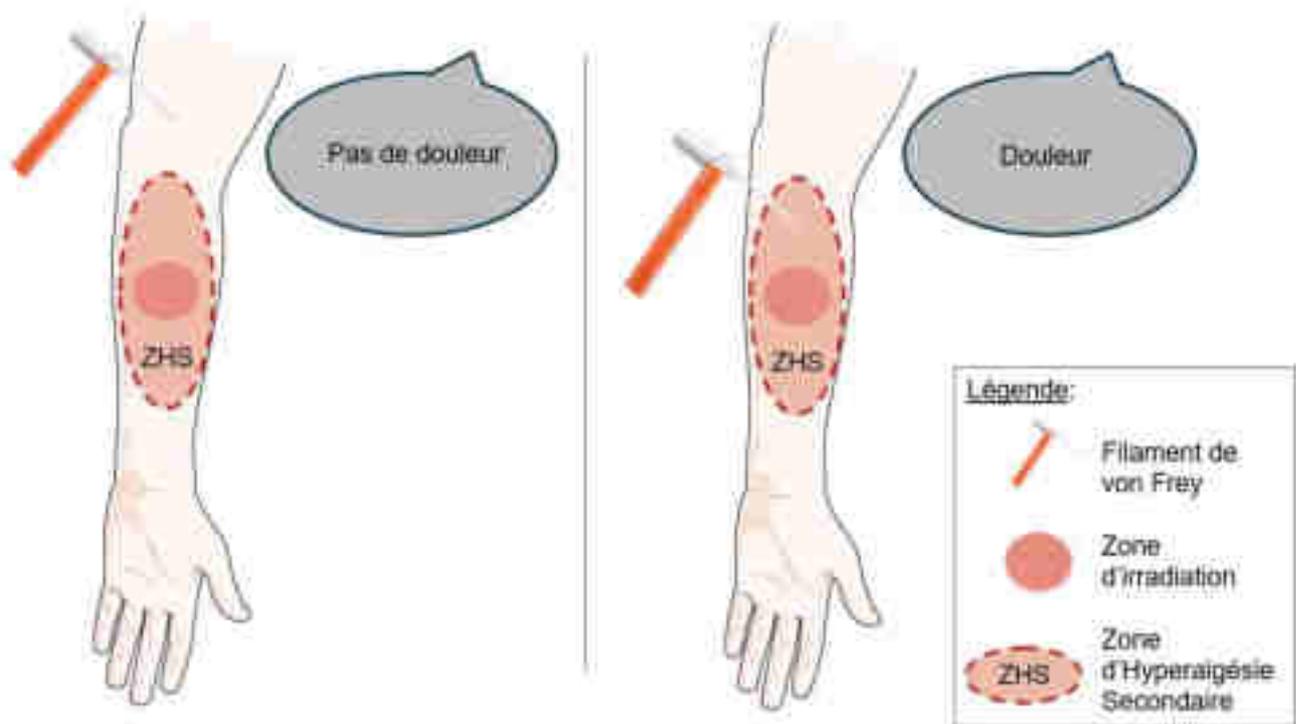


Figure 5 : Test de von Frey pour déterminer la Zone d'Hyperalgésie Secondaire

3. L'application de capsaïcine

3.1. Topique

La capsaïcine est une molécule naturellement présente dans les piments forts et est responsable de la sensation de chaleur et de brûlure qu'ils produisent [47]. Appliquée sur la peau sous forme de crème, de gel ou de patch, la capsaïcine crée une sensation douloureuse via l'activation des récepteurs TRPV1 (Transient Receptor Potential Vanniloid) appelés récepteurs de la douleur. L'application topique de capsaïcine provoque ainsi un ensemble d'altérations sensorielles, y compris une douleur brûlante, une hypersensibilité thermique et mécanique et une allodynie sur les zones environnantes de la peau [47,48,49].

La capsaïcine peut par exemple être administrée sur la peau sous forme de patch, que l'on applique sur l'avant-bras palmaire du participant pendant 30 à 90 minutes [49,50,51]. La douleur peut ensuite être évaluée de différentes façons : on peut mesurer la douleur spontanée sur une échelle numérique de 0 (aucune douleur) à 10 (pire douleur imaginable) [49], le seuil de tolérance à la douleur thermique (HPTT) via l'application d'une thermode de la même manière qu'énoncé dans la partie III.2. et illustré dans la Figure 4, la zone d'hyperalgésie à l'aide du test de Von Frey également mentionné en

III.2. et illustré en Figure 5, ainsi que la zone d'allodynie (ZA) que l'on peut mesurer à l'aide d'une brosse douce que l'on déplace en direction de la zone d'application de capsaïcine, le sujet devant indiquer à voix haute lorsqu'une sensation douloureuse est perçue, tel que schématisé en Figure 6 [49,52,53].

Tout comme le modèle UVB, il s'agit d'un modèle valide, fiable et reproductible pour évaluer l'efficacité d'une molécule antalgique [54,55,56], mais il possède en revanche une certaine variabilité inter-individuelle liée à l'absorption cutanée qui n'est pas identique d'un individu à l'autre [57]. Ce modèle, tout de même assez répandu, a été utilisé pour évaluer le potentiel antalgique des cannabinoïdes [50], de l'ivabradine (bradycardisant pour le traitement symptomatique de l'angor stable) [49], la lidocaïne [43] ainsi que la kétamine [53].

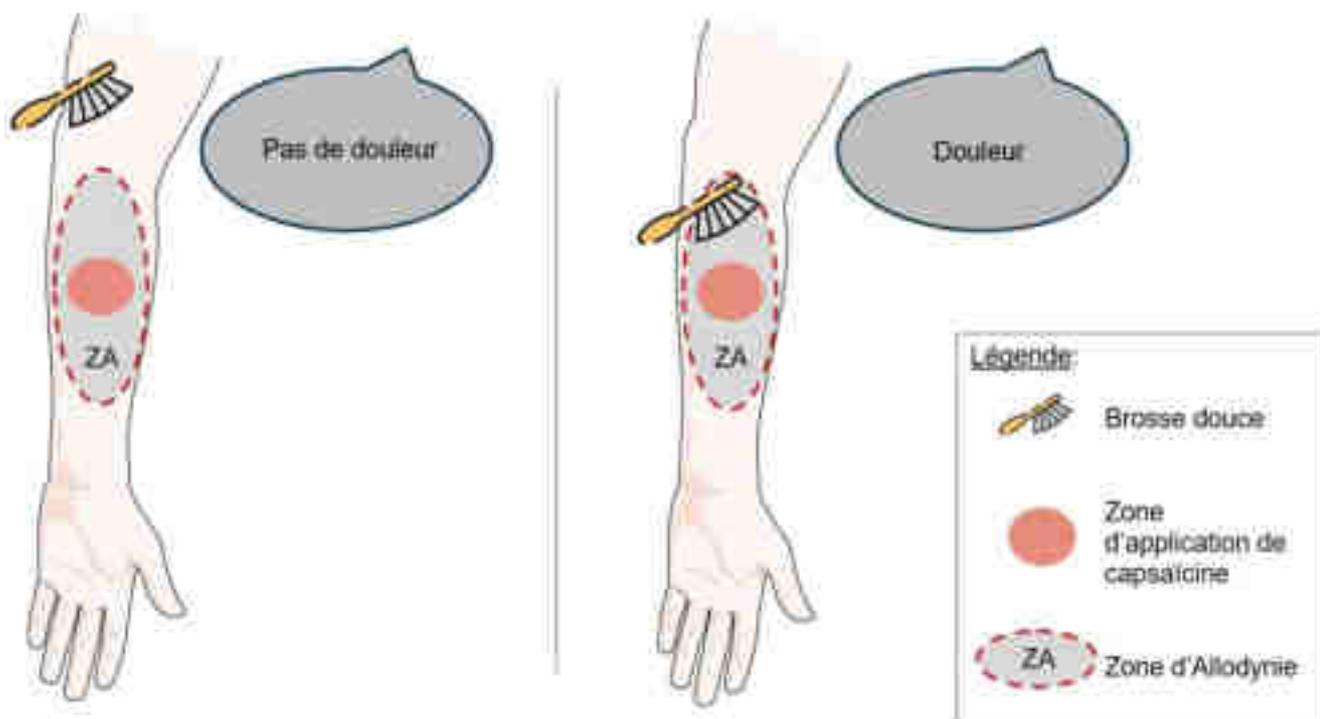


Figure 6 : Mesure de la Zone d'Allodynie à l'aide d'une brosse douce

3.2. Intradermique

Le principe de ce modèle consiste à injecter une petite quantité de solution de capsaïcine sous la peau au niveau de l'avant-bras. De manière similaire à l'application de capsaïcine topique, ce modèle provoque une sensation de brûlure, de picotement et de douleur [47,52,58,59,60].

L'évaluation de la douleur peut se faire immédiatement après l'injection, via une échelle NRS de 0 à 10, la mesure de la zone d'hyperalgésie en cm² tel schématisé en Figure 5 (test de Von Frey) ainsi que la mesure de la réponse aux stimulus mécaniques sur une échelle numérique de 0 (aucune douleur) à 100 (pire douleur imaginable). Ce modèle représente également une alternative fiable et reproductible pour évaluer l'efficacité potentielle d'une molécule antalgique et s'affranchit de la variabilité inter-individuelle de l'application topique de capsaïcine [43,47,61,62].

En revanche, un éventuel frein à la prise de décision de choisir l'administration de capsaïcine pour une étude serait que ce modèle – de même que celui de l'application topique de capsaïcine – nécessite au préalable une pré-sélection des sujets participants : en effet, la sensibilité à la capsaïcine varie fortement d'un individu à l'autre [57], c'est pourquoi il est nécessaire d'effectuer avant l'étude des tests préliminaires pour savoir quels sujets peut-on inclure, ce qui peut retarder le déroulement de l'étude et rajoute des coûts éventuels supplémentaires.

L'injection intradermique de capsaïcine, moins répandue que les autres modèles, a été utilisée pour évaluer l'efficacité des cannabinoïdes [50], de la prégabaline [61,62] ainsi que de la prodrug d'un antagoniste compétitif sélectif du récepteur NMDA, la L-4-chlorokynurénine [47].

4. Le modèle de brûlure au froid

Le modèle de brûlure au froid, ou « freeze-burn », est également un modèle induisant une sensibilisation neuronale chez l'Homme. En effet, il provoque une hyperalgésie primaire et secondaire stable pendant 72h [56]. Ce modèle expérimental d'hyperalgésie cutanée consiste à appliquer pendant 8 secondes sur la partie antérieure de l'avant-bras l'extrémité d'une barre de cuivre cylindrique de 15 mm de diamètre et d'un poids de 290 g congelée à -28°C. La brûlure au premier degré induite entraîne deux types d'hyperalgésie : une zone d'hyperalgésie primaire associée à un érythème bien défini, correspondant à la surface en contact avec la barre de cuivre, et une zone d'hyperalgésie secondaire localisée entourant l'hyperalgésie primaire dans la peau non endommagée [56,63,64,65]. Le critère d'évaluation principal pour évaluer la douleur avant et après traitement peut être le changement du seuil de douleur mécanique à l'aide du test de Von Frey mentionné précédemment et illustré en Figure 5, entre la ligne de base et 3h après la prise du traitement dans la zone d'hyperalgésie secondaire. D'autres critères

de jugement peuvent être l'évaluation du seuil de douleur mécanique dans les zones d'hyperalgésie primaire et les seuils de douleur thermique (HPPT et HPTT) tel qu'illustré en Figure 4 [56,63,64,65].

Le modèle de brûlure au froid constitue un modèle fiable, reproduisant une hyperalgésie stable et reproductible [63,66]. Il a été utilisé pour évaluer l'efficacité notamment du dextrométorphan [64,65], antagoniste des récepteurs NMDA, et de l'ibuprofène [63].

5. Le modèle de stimulation électrique percutanée

Le modèle de stimulation électrique percutanée consiste à appliquer une impulsion électrique sur le nerf sural unique, nerf sensoriel se situant sur la partie postérieure de la jambe et de la cheville. Cela nécessite l'utilisation d'un appareil à courant constant haute tension muni d'électrodes que l'on place sur la peau du participant le long du trajet rétromaléolaire du nerf [67,68,69,70,71].

La stimulation électrique percutanée permettant de ressentir une sensation de chatouillement puis une sensation douloureuse, il semble pertinent de mesurer les seuils de détection et de tolérance à cette sensation douloureuse. En appliquant une stimulation électrique unique composée de 5 courtes impulsions de 1 milliseconde (ms) délivrée à 200 Hz, le seuil de détection de la douleur (PPT) est défini comme l'amplitude (mA) à laquelle le participant a ressenti que la stimulation passait d'une sensation de chatouillement à une sensation douloureuse, tandis que le seuil de tolérance à la douleur (PTT) est défini comme l'amplitude (mA) induisant la sensation douloureuse maximale que le participant pourrait tolérer ; ces seuils étant indiqués verbalement par ce dernier [69,70,71,72]. L'évaluation de ces mesures est illustrée en Figure 7.

Bien que le modèle expérimental de stimulation électrique soit peu fréquent en recherche clinique, il s'agit d'un modèle validé, fiable et reproductible, induisant une hyperalgésie significative [73,74] et son utilisation semble pertinente pour évaluer les propriétés antalgiques d'une molécule, c'est pourquoi il a été utilisé pour tester de nombreuses molécules : antiépileptiques (gabapentine [72], prégabaline [68], lévétiracétam [69], lacosamide [68]), antidépresseurs (imipramine [70]), antalgiques de palier II (codéine [70]) et antalgiques de palier III (tapentadol [68]).

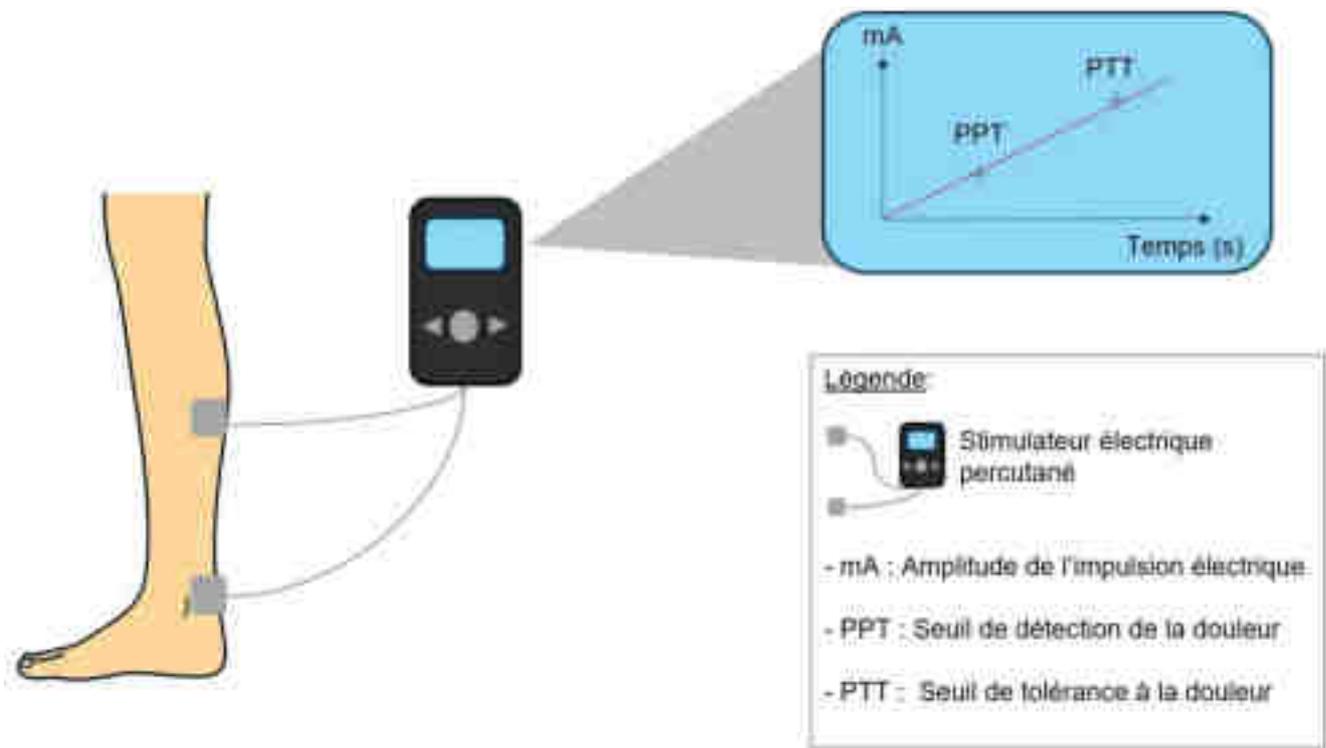


Figure 7 : Mesure de l’amplitude électrique nécessaire pour obtenir une sensation douloureuse détectable puis intolérable

6. Le test de pression à froid

Le test de pression à froid ou Cold Pressor Test (CPT) est très répandu et constitue un modèle expérimental simple de douleur aiguë par le froid [75]. Le test se compose d’un bain d’eau chaude à 37°C ainsi qu’un bain d’eau froide à 2°C, de telle manière à ce que l’eau circule en permanence dans chacun des récipients d’eau à l’aide d’une pompe permettant un flux constant et une température homogène [76,77,78,79]. Le participant doit dans un premier temps plonger sa main dominante dans le bain d’eau chaude pour une durée de deux minutes afin d’équilibrer au préalable la température cutanée. Après deux minutes, le sujet retire sa main et la plonge immédiatement dans le bain d’eau froide, au-dessus du poignet et les doigts écartés, et évalue immédiatement l’intensité de la douleur ressentie en utilisant un joystick à l’aide de sa main non-dominante, le joystick pouvant être déplacé sur un curseur le long d’une échelle numérique horizontale affichée sur un écran, allant de 0 (aucune douleur ressentie) à 100 (pire douleur imaginable), tel que représenté en Figure 8. Cette évaluation de la douleur est effectuée en continu jusqu’à ce que le participant retire sa main du bain d’eau froide, et la valeur du score maximal enregistré pendant la durée du test sera retenue [75,78,80]. Lors de l’utilisation de ce modèle, il semble également pertinent de mesurer le seuil de détection de la douleur par le froid, ou Cold Pain Perception Threshold (CPPT), ainsi que le seuil de tolérance à la douleur par le froid ou Cold Pain

Tolerance Threshold (CPTT), correspondant premièrement au temps en secondes que met le participant à détecter une sensation douloureuse (CPPT), puis au temps qu'il met à retirer sa main du bain d'eau froide lorsque la douleur perçue devient intolérable (CPTT) [75,77,80]. Ainsi, l'objectif est de réaliser ces tests plusieurs fois à intervalles réguliers pour évaluer l'efficacité d'une molécule antalgique, et son potentiel à diminuer la valeur du score maximal sur l'échelle numérique, ou à augmenter les seuils de perception et de tolérance à la douleur au froid.

Ce modèle a été considéré comme fiable, stable et reproductible dans la mesure où il est utilisé en effectuant plusieurs séries de tests et de grands échantillons [81]. Il a été utilisé pour évaluer le potentiel antalgique du métamizole [75], de la gabapentine [83], de la lamotrigine [78], de la phénoïne [78], de la tilidine [75], du tramadol [77], de la codéine [79], de l'oxycodone [76], de la morphine [79,83], du rémifentanyl [80], de l'esmolol [80], de l'acide lysergique (LSD) à très faible dosage [84], de la clonidine [85] ainsi que de la buprénorphine [86].

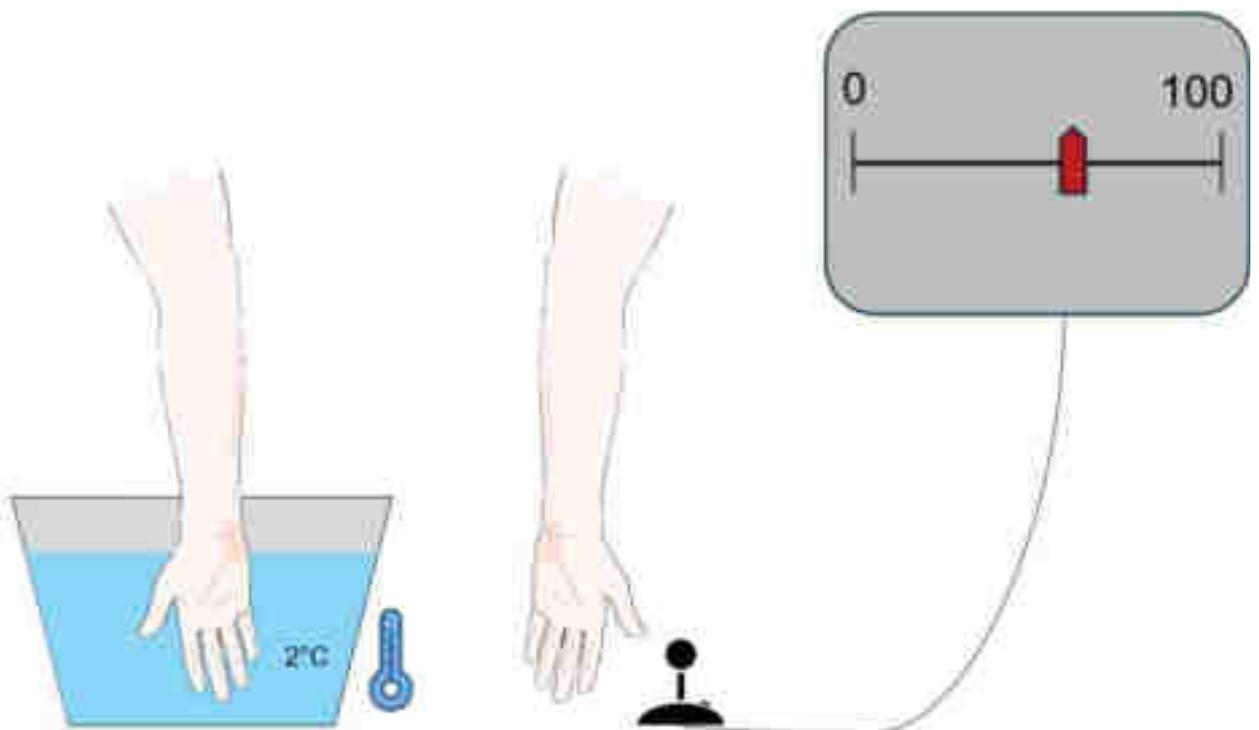


Figure 8 : Mesure de l'intensité de la douleur perçue à l'issue du test de pression à froid sur une échelle numérique de 0 à 100

7. Importance du choix du modèle lors d'un essai clinique

Lors de la mise en œuvre d'une étude clinique dans le but d'évaluer les propriétés d'une molécule potentiellement antalgique, l'un des modèles expérimentaux de douleur humaine parmi ceux mentionnés ci-dessus peut ainsi être utilisé pour obtenir des informations supplémentaires sur la molécule d'intérêt. Pour cela, il est primordial d'effectuer convenablement en amont le choix du modèle que l'on va utiliser. Ce choix repose sur de nombreux critères, notamment les caractéristiques propres à chaque modèle expérimental, c'est-à-dire son coût, le matériel nécessaire à sa mise en place, le nombre de sujets nécessaires, ses critères d'inclusion et surtout de non-inclusion, sa facilité de mise en place ou encore sa fréquence d'utilisation et la quantité d'informations que l'on dispose dans la littérature au sujet de chaque modèle. En effet, bien que l'intérêt pour les modèles expérimentaux de douleur humaine en recherche clinique se montre soutenu, les études publiées sur ce sujet restent peu nombreuses et le manque de connaissances robustes sur certains de ces modèles peut être un frein dans la décision de choisir un modèle plutôt qu'un autre.

Par ailleurs, il est primordial de choisir un modèle en fonction du type de douleur que l'on souhaite étudier puisque chaque modèle reproduit une ou plusieurs caractéristiques distinctes de la douleur. Par exemple, si l'on souhaite étudier l'efficacité potentielle d'une molécule antalgique dans le traitement de douleurs neuropathiques, un modèle reproduisant cliniquement les symptômes de la douleur neuropathique sera à privilégier, c'est-à-dire un modèle capable de mimer par exemple le phénomène de sensibilisation neuronale, caractéristique des douleurs neuropathiques.

De plus, il est souhaitable de privilégier un modèle plutôt fréquent et utilisé de nombreuses fois dans des études récentes sur la douleur, modèle sur lequel une quantité plus abondante de littérature est disponible, afin d'avoir le plus d'informations possibles sur le modèle utilisé. Pour cela, le site internet ClinicalTrials.gov a été consulté afin de recenser la fréquence d'utilisation de chaque test depuis le début du XXI^e siècle, à l'aide d'équations de recherches telles que :

- Condition or disease : « healthy volunteers »
- Keywords / other terms : « pain »

Des filtres ont ensuite été appliqués de sorte à n'obtenir que les résultats d'études interventionnelles de phase I dans le domaine de la douleur depuis l'année 2000, en cochant les filtres « Interventional Study », « Phase I » et « 01/01/2000 » comme date de début de l'étude.

Puis, des filtres de recherche plus précis et plus complexes ont ensuite été élaborées afin d'établir les résultats de chaque modèle, en appliquant les mêmes filtres que ceux mentionnés ci-dessus. Par

exemple, pour trouver le nombre d'études ayant nécessité le modèle de douleur expérimentale par les rayons UVB, les mots-clés suivants ont été utilisés :

- Conditions or disease : « healthy volunteers »
- Keywords / other terms : « ultraviolet B, pain ».

Les résultats de ces requêtes sont présentés dans le tableau 1.

La décision de choisir un modèle lors d'une étude est très importante puisqu'une utilisation non pertinente d'un modèle expérimental pourrait mener à des résultats non représentatifs de l'efficacité réelle de la molécule d'intérêt, et ainsi conduire à la décision incorrecte de mettre fin au développement clinique d'un composé potentiellement actif, ou au contraire d'aboutir à la poursuite du développement d'un composé non efficace.

Finalement, un modèle idéal correspondrait à un dispositif peu coûteux, nécessitant peu de matériel, peu de sujets nécessaires, ayant peu de critères de non-inclusion, facile et rapide à mettre en place et possédant déjà un nombre conséquent d'études à son sujet en termes de fiabilité et de reproductibilité. Les caractéristiques de chaque modèle mentionné en III sont présentées dans le Tableau 1 ci-dessous.

	UVB	Capsaïcine topique	Capsaïcine intradermique	Brûlure au froid	Stimulation électrique	Cold Pressure Test
Pharmacocinétique / Pharmacodynamie	Fréquence cardiaque, Saturation en oxygène, Fréquence respiratoire, Tension Artérielle, Cmax, Tmax, T _{1/2} , AUC, CLr [49,58,75,76,80,84,85,86]					
Critères de jugement	- HPPT et HPTT (°C) - ZHS (cm ²) [36,38,42,44]	- Douleur spontanée sur EN de 0 à 10 [49] - HPTT (°C) - ZH (cm ²) - ZA (cm ²) [49,52,53]	- Douleur spontanée sur EN de 0 à 10 - ZH (cm ²) - Réponse aux stimulus mécaniques sur EN de 0 à 100 [45,47,61,62]	- Douleur aux stimulus mécaniques (test de Von Frey) - HPPT et HPTT (°C) - ZHS (mm ²) [56,64,65]	- Seuil de détection et de tolérance à la douleur (mA) [69,70,71] - Douleur spontanée sur EN de 0 à 100 [68]	- CPPT et CPPT (s) [75,77,80] - Douleur maximale perçue sur EN de 0 à 100 [75,78,80]

Critères de non-inclusion spécifiques	- Phototypes > III [45]	- Allergie ou hypersensibilité à la capsaïcine [49,50]	- Allergie ou hypersensibilité à la capsaïcine [45,62]	/	- Présence de dispositifs médicaux, implants, prothèses [68]	/
Molécules au potentiel antalgique testées	- Aspirine [39] - Parécoxib [39] - Rofécoxib [40] - Lidocaïne [43] - Tramadol + Paracétamol [44] - Rémifentanil + Gabapentine [38] - Morphine [41]	- Cannabinoïdes [50] - Ivabradine [49] - Lidocaïne [43] - Kétamine [53]	- Cannabinoïdes [50] - Prégabaline [61,62] - L-4-chlorokynurénine [47]	- Dextro-méthorphan [64,65] - Ibuprofène [63]	- Gabapentine + Donepezil [72] - Gabapentine seule [71] - Lévétiracétam [69] - Lacosamide [68] - Prégabaline [68] - Codéine + Imipramine [70] - Tapentadol [68]	- Métamizole [75] - Gabapentine [83] - Lamotrigine [78] - Phénitoïne [78] - Tilidine [75] - Tramadol [77] - Codéine [79] - Oxycodone [76] - Morphine [79,83] - Rémifentanil [80] - Esmolol [80] - LSD [85] - Clonidine [86] - Buprénorphine [87]
Aspect réglementaire	Marquage CE obligatoire	Vente libre : Qutenza®	Réglementation relative aux préparations magistrales	/	Marquage CE obligatoire	/
Reproductibilité / Fiabilité	Modèle fiable, stable et reproductible avec faible variabilité inter-individuelle [37,45,46]	Modèle fiable, stable [56] mais possédant des variabilités interindividuelles liées à l'absorption cutanée [57]	Modèle fiable, stable et reproductible [59]	Modèle fiable, induisant une hyperalgésie stable et reproductible [63]	Modèle fiable, stable et reproductible [73,74]	Modèle possédant une fiabilité modérée, nécessitant plusieurs sessions expérimentales [81]

Nombre d'études de phase I utilisant le modèle	13 [82]	5 [82]	7 [82]	2 [82]	1 [82]	17 [82]
Nombre d'études de phase I recensées sur la douleur	452 [82]					

Tableau 1: Tableau comparatif des six modèles expérimentaux de douleur humaine présentés

Légende :

- *C_{max} : Concentration sanguine maximale*
- *T_{max} : Temps nécessaire pour atteindre la C_{max}*
- *T_{1/2} : Temps de demi-vie*
- *AUC : Aire Sous la Courbe*
- *CL_r : Clairance rénale*
- *HPPT : Heat Pain Perception Threshold : seuil de détection de la douleur par la chaleur, mesuré en °C*
- *HPTT : Heat Pain Tolerance Threshold : seuil de tolérance à la douleur par la chaleur, mesuré en °C*
- *ZHS : Zone d'Hyperalgésie Secondaire, mesurée en cm²*
- *EN : Echelle Numérique*
- *ZH : Zone d'Hyperalgésie*
- *ZA : Zone d'Allodynie*
- *CPPT : Cold Pain Perception Threshold : seuil de détection de la douleur au froid, mesuré en secondes*
- *CPTT : Cold Pain Tolerance Threshold : seuil de tolérance à la douleur au froid, mesuré en secondes*

IV. Passage aux essais cliniques de phase II

1. Transposabilité sur patients

Une fois la première phase achevée, les premières informations sur la sécurité et la tolérance de la molécule d'intérêt sont recueillies. La seconde phase de l'essai clinique peut ainsi débuter, cette fois en se concentrant sur des patients pour évaluer les conditions d'efficacité du traitement dans des conditions plus représentatives de l'utilisation réelle du médicament, c'est pourquoi cette transition des sujets sains aux sujets malades marque une étape importante dans le processus de développement d'un médicament [11]. En effet, l'objectif de la phase II des essais cliniques est d'évaluer si le potentiel médicament a un impact positif sur la maladie, dans notre cas, s'il réduit la douleur de manière significative chez des sujets pathologiques, s'il présente des avantages cliniques. Cette transition s'effectue en conservant des critères stricts d'inclusion et en constituant des groupes très homogènes. Effectivement, en phase II, la molécule expérimentale est encore testée sur une population très ciblée pour obtenir des données significatives sur l'efficacité thérapeutique chez des patients malades ; cela correspond, à quelques dizaines ou centaines de patients regroupés de manière très homogène afin dans un premier temps de diminuer la variabilité du critère de jugement principal et d'augmenter la puissance statistique de l'étude [19].

2. Choix de la dose administrée chez les patients

La dose administrée aux premiers patients en phase II repose sur les essais de phase I. En effet, le choix de la dose est une décision primordiale car il s'agit ici d'évaluer les conditions d'efficacité du traitement tout en maintenant la sécurité des participants. Lors de la phase I, l'approche la plus courante consiste à effectuer une escalade de dose à l'aide de la méthode traditionnellement nommée « méthode 3 + 3 » [87]. Cette méthode se résume à regrouper les participants par groupes de trois selon le protocole suivant : trois premiers participants sont initialement traités à une dose donnée. Si aucun des trois participants ne présente de toxicité inacceptable suite à la prise du traitement, l'on passe à une dose supérieure avec trois nouveaux participants. Quelque soit le niveau de dose, si l'un des trois sujets présente une toxicité inacceptable, le même niveau de dose est administré à trois nouveaux sujets. Si aucun de ces trois nouveaux sujets ne présente une toxicité, l'on passe au niveau de dose supérieur, tandis que si un participant ou plus présente une toxicité, la dose est alors considérée comme trop élevée (Dose-Limiting Toxicity ou DLT). Ainsi, la dose retenue pour le déroulement de la phase II sera le niveau de dose inférieur à la DLT, que l'on nommera DMT pour Dose Maximale Tolérée. Un schéma

de cette approche est représenté en Figure 9 et un récapitulatif de l'escalade de dose constitue le Tableau 2.

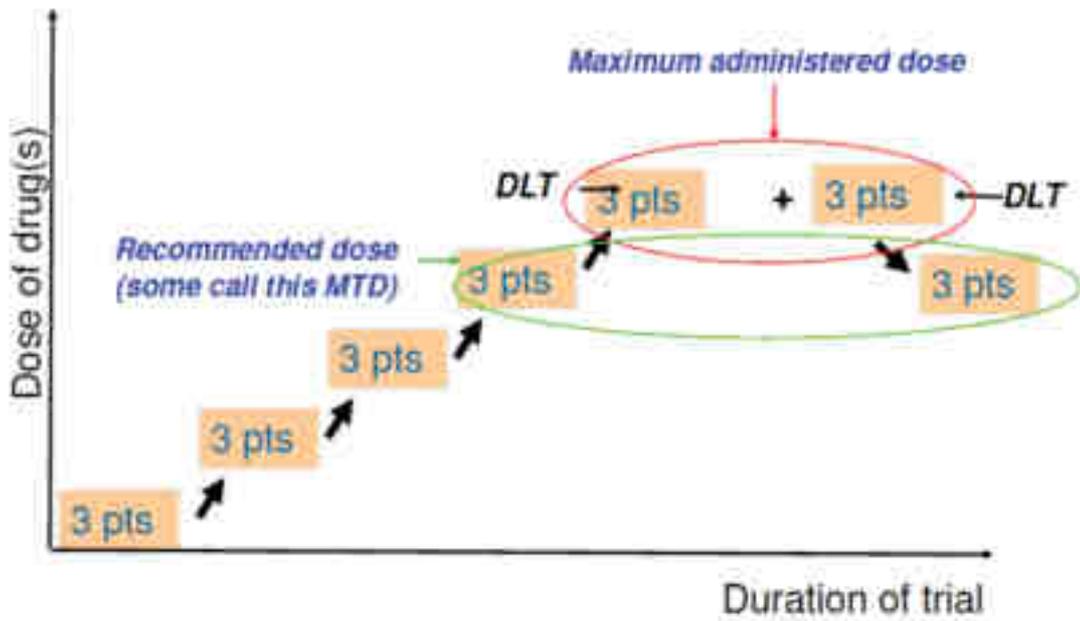


Figure 9 : Illustration de la « méthode 3 + 3 » pour le choix de la dose recommandée en phase

II [89]

Nombre de patients présentant une toxicité inacceptable (DLT)	Mesure à prendre
0/3	Augmentation du niveau de dose
1/3	Recrutement de 3 nouveaux patients à la même dose
1/3 + 0/3	Augmentation du niveau de dose
1/3 + 1/3	STOP : Recommandation du niveau de dose précédent
1/3 + 2/3	STOP : Recommandation du niveau de dose précédent
1/3 + 3/3	STOP : Recommandation du niveau de dose précédent
2/3	STOP : Recommandation du niveau de dose précédent
3/3	STOP : Recommandation du niveau de dose précédent

Tableau 2 : Récapitulatif du schéma d'escalade de doses pour la détermination de la dose optimale en phase II [Adapté de : 89]

3. Critères de non passage en phase II

Une fois l'escalade de dose en phase I achevée, la molécule expérimentale passe en théorie à la phase suivante de l'essai [11]. Or il se peut que l'essai soit contraint d'être stoppé à la fin de la phase I pour diverses raisons, menant le candidat médicament à ne pas obtenir d'AMM et à ne pas être commercialisé sur le marché dans le futur. En effet, le passage en phase II d'une molécule repose sur des critères stricts afin de garantir la pertinence de la poursuite de l'étude. Par exemple, une étude sur une molécule antalgique ne peut se poursuivre en phase II si la molécule présente des effets indésirables inacceptables. Ces derniers peuvent être évalués à l'aide des critères CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), développés initialement pour évaluer les effets indésirables des médicaments en cours d'essais cliniques pour la recherche en oncologie, mais appliqués de nos jours également dans d'autres contextes de recherche clinique. Ces critères classent les effets indésirables selon cinq grades, le premier grade correspondant à un effet indésirable léger (asymptomatique ou nécessitant une surveillance minimale), le grade 2 à un effet indésirable modéré (pouvant nécessiter une

intervention médicale), le grade 3 à un effet indésirable sévère (entraînant une altération des activités quotidiennes et nécessitant le plus souvent une intervention médicale), le grade 4 à un effet indésirable très sévère (engageant le pronostic vital et nécessitant une intervention médicale urgente) et le grade 5 correspondant à un effet indésirable conduisant au décès du patient [90].

De plus, le potentiel thérapeutique d'une molécule antalgique peut être remis en question si l'efficacité est estimée insuffisante dans le soulagement de la douleur : si la molécule ne démontre pas d'efficacité significative sur les modèles expérimentaux de douleur humaine, son développement peut être arrêté, son potentiel antalgique n'étant pas confirmé.

Finalement, une autre raison pour laquelle une molécule peut voir son développement clinique inachevé est la présence de problèmes liés à la conception directe de l'étude : les problèmes méthodologiques, biais potentiels, choix des critères d'inclusion et d'exclusion inappropriés ou encore les problèmes logistiques peuvent remettre en question la validité des résultats et ainsi entraîner l'arrêt prématuré de l'étude.

V. Discussion

La douleur est une expérience subjective complexe et affecte des millions de personnes dans le monde. En recherche clinique, le fait de comprendre ses mécanismes et de développer de nouveaux traitements efficaces représente des enjeux majeurs, et le développement clinique précoce des molécules antalgiques se confronte à des défis importants reflétés par plusieurs lacunes dans le processus d'essai clinique. D'une part, il semble pertinent de souligner le manque de recommandations éthiques spécifiques pour les essais cliniques dans le domaine de la douleur, soulignant le besoin d'un cadre éthique adapté pour guider ces études. En effet, bien que des recommandations éthiques générales existent (énoncées en partie II.2.), il s'agit de directives applicables à toute recherche impliquant des personnes humaines et ne sont pas spécifiques au domaine de la douleur pour lequel il n'existe aujourd'hui pas de recommandations éthiques détaillées. Par exemple, l'utilisation de modèles expérimentaux de douleur chez le volontaire sain est sujet de nombreux débats et questionnements : même s'ils jouent un rôle important puisqu'ils permettent d'obtenir des informations quant à l'efficacité d'une molécule, l'on pourrait se demander s'il est éthique d'infliger une douleur volontaire à des sujets sains, et si oui, dans quelle mesure et de quelle manière. Cette lacune soulève bien-sûr des questions cruciales quant à la protection des droits et du bien-être des volontaires participants à de telles études. Il serait donc primordial de disposer à l'avenir de telles lignes directrices afin que l'utilisation de ces modèles puisse se faire en respectant des conditions éthiques strictes pour garantir le bien-être des participants. De plus, bien que l'intérêt pour la recherche clinique précoce dans le domaine de la douleur

se montre soutenu, les études publiées sur ce sujet restent peu nombreuses : en effet, le manque de connaissances robustes préexistantes sur les modèles expérimentaux de douleur limite la capacité des chercheurs à prendre des décisions éclairées, soulignant la nécessité d'investissements accrus dans la recherche sur de tels modèles. Ce manque de publications sur ces modèles est par ailleurs reflété par les deux dernières lignes du Tableau 1 : malgré les 452 études de phase I recensées sur la douleur sur le site internet ClinicalTrials.gov, seulement très peu concernent les six modèles expérimentaux de douleur humaine présentés. Cela pourrait être le reflet de leur faible fréquence d'utilisation en réalité ou de la non-publication systématique des études sur la plateforme. En effet, ces résultats laissent penser que bien que les modèles expérimentaux de douleur humaine soient prometteurs pour l'avenir de la recherche clinique, leur utilisation de nos jours reste restreinte par rapport aux phases I dites plus « classiques » des essais cliniques lors desquelles l'on n'évalue pas encore l'efficacité potentielle de la molécule étudiée.

D'autre part, il semble judicieux de noter la fréquence élevée d'interruption prématurée des essais cliniques, et le constat que très peu de médicaments antalgiques parviennent à obtenir une autorisation de mise sur le marché. Ce phénomène peut être attribué à de nombreux facteurs : par exemple, une première approche serait la nécessité de stratifier dès la phase I les populations de sujets en fonction du mécanisme d'action de la molécule et du type spécifique de douleur étudié. La subjectivité de la réponse à la douleur rend impératif une approche plus ciblée pour maximiser l'efficacité des traitements, d'où l'importance de choisir un modèle de douleur expérimentale adapté. Effectivement, si une molécule d'intérêt ne montre pas d'efficacité sur des sujets volontaires exposés à une douleur expérimentale non adaptée au mécanisme d'action de cette molécule, le développement clinique de cette dernière peut être arrêté à tort puisqu'elle aura été considérée comme non-efficace dans le soulagement de la douleur.

Puis, il semble important de discuter la pertinence des outils de mesure choisis lors de telles études : que l'on étudie des patients ou des volontaires sains, il est essentiel de prendre en compte la complexité et l'hétérogénéité de l'expression de la douleur, qui fluctue individuellement selon une multitude de facteurs biologiques, cognitifs ou contextuels tels que le temps, l'humeur, l'anxiété, le stress... [91,92]. L'évaluation de la douleur peut ainsi être biaisée par cette variabilité interindividuelle que cause la subjectivité du ressenti de chacun. Ces aspects rendent le choix des modalités d'évaluation de la douleur difficile et délicat en termes d'outils et de circonstances de mesure.

L'ensemble de ces facteurs peuvent mener à des phases précoces biaisées dont les résultats peuvent éventuellement conduire à la décision incorrecte de mettre fin au développement clinique d'un composé potentiellement actif. Du fait de l'arrêt prématuré de certaines substances, ces aspects, parmi d'autres, peuvent être à l'origine du faible nombre de nouvelles autorisations de mise sur le marché de nouvelles thérapies et substances antalgiques sur les deux dernières décennies [93]. Ainsi, des

perspectives futures pourraient résider dans la mise en œuvre de stratégies innovantes pour surmonter ces obstacles, favorisant ainsi le développement précoce réussi de molécules antalgiques dans un premier temps, et dans un second temps, l'enrichissement du répertoire thérapeutique dans le traitement de la douleur.

Références bibliographiques

- [1] : Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. sept 2020;161(9):1976-82.
- [2] : Inserm. Douleur : un symptôme fréquent parfois vécue comme une fatalité [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/douleur/>.
- [3] Karcioğlu O, Topacoglu H, Dikme O, Dikme O. A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? *The American Journal of Emergency Medicine*. avr 2018;36(4):707-14.
- [4] Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *Journal of Clinical Nursing*. août 2005;14(7):798-804.
- [5] : Société Française d'Accompagnement et de soins Palliatifs. Les échelles de la douleur [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur <https://sfap.org/rubrique/les-echelles-de-la-douleur>.
- [6] : Agence Régionale de la Santé. Prise en charge de la douleur chronique [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur <https://www.hauts-de-france.ars.sante.fr/prise-en-charge-de-la-douleur-chronique-1>.
- [7] : Ministère de la santé et de la prévention. La douleur [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/douleur/>
- [8] : Légifrance. LOI n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000787078/>
- [9] : Kerr DJ. Phase I clinical trials: Adapting methodology to face new challenges. *Annals of Oncology*. 1994;5:S67-70.
- [10] : Coleman WP, Woodbury-Harris KM, Coull BM. Phase I/II & Design and Analysis. In: Woodbury-Harris KM, Coull BM, éditeurs. *Frontiers of Neurology and Neuroscience* [Internet]. Basel: KARGER; 2009 [cité 27 nov 2023]. p. 52-4. Disponible sur: <https://www.karger.com/Article/FullText/209474>
- [11] : Inserm. Les essais cliniques (Recherches interventionnelles portant sur un produit de santé) [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur <https://www.inserm.fr/nos-recherches/recherche-clinique/essais-cliniques-recherches-interventionnelles-portant-sur-produit-sante/>

- [12] : Nair A, Morsy MA, Jacob S. Dose translation between laboratory animals and human in preclinical and clinical phases of drug development. *Drug Development Research*. déc 2018;79(8):373-82.
- [13] : Zou P, Yu Y, Zheng N, Yang Y, Paholak HJ, Yu LX, et al. Applications of Human Pharmacokinetic Prediction in First-in-Human Dose Estimation. *AAPS J*. juin 2012;14(2):262-81.
- [14] : Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB j*. mars 2008;22(3):659-61.
- [15] : Food and Drug Administration. Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adults Healthy Volunteers [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur : <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/estimating-maximum-safe-starting-dose-initial-clinical-trials-therapeutics-adult-healthy-volunteers>
- [16] : Muller PY, Milton M, Lloyd P, Sims J, Brennan FR. The minimum anticipated biological effect level (MABEL) for selection of first human dose in clinical trials with monoclonal antibodies. *Current Opinion in Biotechnology*. déc 2009;20(6):722-9.
- [17] : European Medicines Agency. Clinical development of medicinal products intended for the treatment of pain [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-development-medicinal-products-intended-treatment-pain-scientific-guideline>
- [18] : Contrera JF, Matthews EJ, Kruhlak NL, Benz RD. Estimating the safe starting dose in phase I clinical trials and no observed effect level based on QSAR modeling of the human maximum recommended daily dose. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. déc 2004;40(3):185-206.
- [19] : Blin O, Charrière H, Klausser L, Développement clinique des médicaments antalgiques, CAPA douleur, 2023.
- [20] : World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 27 nov 2013;310(20):2191.
- [21] : EMA. International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Registration Pharmaceuticals Human Use (ICH) [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 5 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/partners-networks/international-activities/multilateral-coalitions-initiatives/international->

[22] : EMA. ICH E6 (R2) Good clinical practice - Scientific guideline [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 5 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e6-r2-good-clinical-practice-scientific-guideline>

[23] : Légifrance. LOI n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000025441587>.

[24] : Légifrance. LOI n° 88-1138 du 20 décembre 1988 relative à la protection ds personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT0000000508831>.

[25] : Légifrance. Code de la santé publique [Internet]. [cité 27 nov 2023]. Disponible sur : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000033416938/.

[26] : Gupta K, Attri J, Singh A, Kaur H, Kaur G. Basic concepts for sample size calculation: Critical step for any clinical trials! Saudi J Anaesth. 2016;10(3):328.

[27] : Schmelz M. Translating nociceptive processing into human pain models. Exp Brain Res. juin 2009;196(1):173-8.

[28] : Farrar JT, Young JP, LaMoreaux L, Werth JL, Poole MR. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. Pain. nov 2001;94(2):149-58.

[29] : WROBEL J., Méthodologie des essais cliniques dans le domaine de la douleur, Institut UPSA de la Douleur, 2002

[30] : Rao U. Concepts in sample size determination. Indian J Dent Res. 2012;23(5):660.

[31] : Carneiro AV. Estimating sample size in clinical studies: basic methodological principles. Revista Portuguesa de Cardiologia : Orgao Oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese Journal of Cardiology : an Official Journal of the Portuguese Society of Cardiology. 2003 Dec;22(12):1513-1521. PMID: 15008067.

[32] : Farrar JT. Advances in clinical research methodology for pain clinical trials. Nat Med. nov 2010;16(11):1284-93.

- [33] : Siebenga PS, Van Amerongen G, Okkerse P, Denney WS, Dua P, Butt RP, et al. Reproducibility of a battery of human evoked pain models to detect pharmacological effects of analgesic drugs. *European Journal of Pain*. juill 2019;23(6):1129-40.
- [34] : Olesen AE, Andresen T, Staahl C, Drewes AM. Human Experimental Pain Models for Assessing the Therapeutic Efficacy of Analgesic Drugs. Simonsen U, éditeur. *Pharmacol Rev*. juill 2012;64(3):722-79.
- [35] : Astner S, Rox Anderson R. Skin Phototypes 2003. *Journal of Investigative Dermatology*. févr 2004;122(2):xxx-xxxi.
- [36] : Mørch CD, Gazerani P, Nielsen TA, Arendt-Nielsen L. The UVB cutaneous inflammatory pain model: a reproducibility study in healthy volunteers.
- [37] : Sycha T, Gustorff B, Lehr S, Tanew A, Eichler H, Schmetterer L. A simple pain model for the evaluation of analgesic effects of NSAIDs in healthy subjects. *Brit J Clinical Pharma*. août 2003;56(2):165-72.
- [38] : Gustorff B, Hoechtl K, Sycha T, Felouzis E, Lehr S, Kress HG. The Effects of Remifentanil and Gabapentin on Hyperalgesia in a New Extended Inflammatory Skin Pain Model in Healthy Volunteers: Anesthesia & Analgesia. févr 2004;401-7.
- [39] : Maihöfner C, Ringler R, Herrndobler F, Koppert W. Brain imaging of analgesic and antihyperalgesic effects of cyclooxygenase inhibition in an experimental human pain model: a functional MRI study. *Eur J of Neuroscience*. sept 2007;26(5):1344-56.
- [40] : Sycha T, Anzenhofer S, Lehr S, Schmetterer L, Chizh B, Eichler HG, et al. Rofecoxib attenuates both primary and secondary inflammatory hyperalgesia: a randomized, double blinded, placebo controlled crossover trial in the UV-B pain model. *Pain*. févr 2005;113(3):316-22.
- [41] : Koppert W, Likar R, Geisslinger G, Zeck S, Schmelz M, Sittl R. Peripheral Antihyperalgesic Effect of Morphine to Heat, but Not Mechanical, Stimulation in Healthy Volunteers after Ultraviolet-B Irradiation. *ANESTH ANALG*.
- [42] : Modir JG, Wallace MS. Human Experimental Pain Models 1: The Ultraviolet Light UV-B Pain Model. In: Szallasi A, éditeur. *Analgesia* [Internet]. Totowa, NJ: Humana Press; 2010 [cité 27 nov 2023].

- p. 159-64. (Methods in Molecular Biology; vol. 617). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-1-60327-323-7_12
- [43] : Gustorff B, Hauer D, Thaler J, Seis A, Draxler J. Antihyperalgesic efficacy of 5% lidocaine medicated plaster in capsaicin and sunburn pain models – two randomized, double-blinded, placebo-controlled crossover trials in healthy volunteers. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. déc 2011;12(18):2781-90.
- [44] : Ortner CM, Steiner I, Margeta K, Schulz M, Gustorff B. Dose response of tramadol and its combination with paracetamol in UVB induced hyperalgesia. *EJP*. avr 2012;16(4):562-73.
- [45] : Bishop T, Ballard A, Holmes H, Young AR, McMahon SB. Ultraviolet-B induced inflammation of human skin: Characterisation and comparison with traditional models of hyperalgesia. *European Journal of Pain*. mai 2009;13(5):524-32.
- [46] : Lorenzini KI, Besson M, Daali Y, Salomon D, Dayer P, Desmeules J. Validation of the Simplified UVB Model to Assess the Pharmacodynamics of Analgesics in Healthy Human Volunteers. *Chimia*. 30 mai 2012;66(5):296.
- [47] : Wallace M, White A, Grako KA, Lane R, Cato A (Jo), Snodgrass HR, Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study : Investigation of the safety, pharmacokinetics, and 20 antihyperalgesic activity of L-4-chlorokynurenine in healthy volunteers. *Scandinavian Journal of Pain*. 1 oct 2017 ;17(1) :243-51.
- [48] : O’Neill J, Brock C, Olesen AE, Andresen T, Nilsson M, Dickenson AH. Unravelling the Mystery of Capsaicin: A Tool to Understand and Treat Pain. Dolphin AC, éditeur. *Pharmacol Rev*. oct 2012;64(4):939-71.
- [49] : Tanaka S, Ishida T, Ishida K, Fuseya S, Ito M, Sakamoto A, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover study of the HCN channel blocker ivabradine in a capsaicin-induced pain model in healthy volunteers. *Sci Rep*. 14 oct 2022;12(1):17246.
- [50] : Kalliomäki J, Annas P, Huizar K, Clarke C, Zettergren A, Karlsten R, et al. Evaluation of the analgesic efficacy and psychoactive effects of AZD1940, a novel peripherally acting cannabinoid agonist, in human capsaicin-induced pain and hyperalgesia. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. mars 2013;40(3):212-8.

- [51] : Zheng Z, Gibson SJ, Helme RD, McMeeken JM. The effect of local anaesthetic on age-related capsaicin-induced mechanical hyperalgesia – A randomised, controlled study. *Pain*. juill 2009;144(1):101-9.
- [52] : Quesada C, Kostenko A, Ho I, Leone C, Nochi Z, Stouffs A, et al. Human surrogate models of central sensitization: A critical review and practical guide. *Eur J Pain*. août 2021;25(7):1389-428.
- [53] : Andersen OK, Felsby S, Nicolaisen L, Bjerring P, Jensen TS, Arendt-Nielsen L. The effect of Ketamine on stimulation of primary and secondary hyperalgesic areas induced by capsaicin -- a double-blind, placebo-controlled, human experimental study. *Pain*. juill 1996;66(1):51-62.
- [54] : Drewes AM, Schipper KP, Dimcevski G, Petersen P, Gregersen H, Funch-Jensen P, et al. Gut pain and hyperalgesia induced by capsaicin: a human experimental model. *Pain*. juill 2003;104(1):333-41.
- [55] : Harding LM, Murphy A, Kinnman E, Baranowski AP. Characterization of secondary hyperalgesia produced by topical capsaicin jelly-a new experimental tool for pain research. *European Journal of Pain*. déc 2001;5(4):363-71.
- [56] : Kilo S, Schmelz M, Koltzenburg M, Handwerker HO. Different patterns of hyperalgesia induced by experimental inflammation in human skin. *Brain*. 1994;117(2):385-96.
- [57] : Van Amerongen G, De Boer MW, Groeneveld GJ, Hay JL. A literature review on the pharmacological sensitivity of human evoked hyperalgesia pain models: Human evoked hyperalgesia pain models. *Br J Clin Pharmacol*. oct 2016;82(4):903-22.
- [58] : Gustafsson H, Åkesson J, Lau CL, Williams D, Miller L, Yap S, et al. A comparison of two formulations of intradermal capsaicin as models of neuropathic pain in healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*. oct 2009;68(4):511-7.
- [59] : Scanlon GC, Wallace MS, Ispirescu SJ, Schulteis G. Intradermal Capsaicin Causes Dose-Dependent Pain, Allodynia, and Hyperalgesia in Humans. *Journal of Investigative Medicine*. juill 2006;54(5):238-44.
- [60] : Simone DA, Baumann TK, LaMotte RH. Dose-dependent pain and mechanical hyperalgesia in humans after intradermal injection of capsaicin. *Pain*. juill 1989;38(1):99-107.
- [61] : Lötsch J, Walter C, Zunftmeister M, Zinn S, Wolters M, Ferreiros N, et al. A data science approach to the selection of most informative readouts of the human intradermal capsaicin pain model to assess pregabalin effects. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. avr 2020;126(4):318-31.

- [62] : Wong W, Wallace MS. Determination of the Effective Dose of Pregabalin on Human Experimental Pain Using the Sequential Up-Down Method. *The Journal of Pain*. janv 2014;15(1):25-31.
- [63] : Kilo S, Forster C, Geisslinger G, Brune K, Handwerker HO. Inflammatory models of cutaneous hyperalgesia are sensitive to effects of ibuprofen in man. *Pain*. août 1995;62(2):187-93.
- [64] : Martin E, Narjoz C, Decleves X, Labat L, Lambert C, Loriot MA, et al. Dextromethorphan Analgesia in a Human Experimental Model of Hyperalgesia. *Anesthesiology*. 1 août 2019;131(2):356-68.
- [65] : Chassaing C, Schmidt J, Eschalier A, Cardot JM, Dubray C. Hyperalgesia induced by cutaneous freeze injury for testing analgesics in healthy volunteers: Hyperalgesia induced by cutaneous freeze injury for testing analgesics. *British Journal of Clinical Pharmacology*. avr 2006;61(4):389-97.
- [66] : Fillingim RB. Individual differences in pain: understanding the mosaic that makes pain personal. *Pain*. avr 2017;158(1):S11-8.
- [67] : Cormier S, Piché M, Rainville P. Expectations Modulate Heterotopic Noxious Counter-Stimulation Analgesia. *The Journal of Pain*. févr 2013;14(2):114-25.
- [68] : Nochi Z, Pia H, Bloms-Funke P, Boesl I, Caspani O, Chapman SC, et al. IMI2-PainCare-BioPain-RCT1: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover, multi-center trial in healthy subjects to investigate the effects of lacosamide, pregabalin, and tapentadol on biomarkers of pain processing observed by peripheral nerve excitability testing (NET). *Trials*. déc 2022;23(1):163.
- [69] : Enggaard TP, Klitgaard NA, Sindrup SH. Specific effect of levetiracetam in experimental human pain models*. *European Journal of Pain*. avr 2006;10(3):193-193.
- [70] : Enggaard TP, Poulsen L, Arendt-Nielsen L, Hansen SH, Bjørnsdottir I, Gram LF, et al. The analgesic effect of codeine as compared to imipramine in different human experimental pain models. *Pain*. mai 2001;92(1):277-82.
- [71] : Enggaard TP, Mikkelsen SS, Zwisler ST, Klitgaard NA, Sindrup SH. The effects of gabapentin in human experimental pain models. *Scandinavian Journal of Pain*. 1 juill 2010;1(3):143-8.

- [72] : Boyle Y, Fernando D, Kurz H, Miller SR, Zucchetto M, Storey J. The effect of a combination of gabapentin and donepezil in an experimental pain model in healthy volunteers: Results of a randomized controlled trial. *Pain*. déc 2014;155(12):2510-6.
- [73] : Van Den Broeke EN, Mouraux A. High-frequency electrical stimulation of the human skin induces heterotopical mechanical hyperalgesia, heat hyperalgesia, and enhanced responses to nonnociceptive vibrotactile input. *Journal of Neurophysiology*. 15 avr 2014;111(8):1564-73.
- [74] : Pfau DB, Klein T, Putzer D, Pogatzki-Zahn EM, Treede RD, Magerl W. Analysis of hyperalgesia time courses in humans after painful electrical high-frequency stimulation identifies a possible transition from early to late LTP-like pain plasticity. *Pain*. juill 2011;152(7):1532-9.
- [75] : Kleine-Borgmann J, Wilhelmi J, Kratel J, Baumann F, Schmidt K, Zunhammer M, et al. Tilidine and dipyron (metamizole) in cold pressor pain: A pooled analysis of efficacy, tolerability, and safety in healthy volunteers. *Clinical Translational Sci*. sept 2021;14(5):1997-2007.
- [76] : Cooper ZD, Sullivan MA, Vosburg SK, Manubay JM, Haney M, Foltin RW, et al. Effects of repeated oxycodone administration on its analgesic and subjective effects in normal, healthy volunteers. *Behavioural Pharmacology*. juin 2012;23(3):271-9.
- [77] : Rani Pu, Naidu MUR, Rao TrK, Reddy KsK. A simple cold pressure technique for the evaluation of analgesic drugs in healthy subjects. *Indian J Pharmacol*. 2012;44(5):571.
- [78] : Webb J, Kamali F. Analgesic effects of lamotrigine and phenytoin on cold-induced pain: a crossover placebo-controlled study in healthy volunteers. *Pain*. juin 1998;76(3):357-63.
- [79] : Walker DJ, Zacny JP. Subjective, psychomotor, and analgesic effects of oral codeine and morphine in healthy volunteers. *Psychopharmacology*. 16 nov 1998;140(2):191-201.
- [80] : Ander F, Magnuson A, De Leon A, Ahlstrand R. Does the β -receptor antagonist esmolol have analgesic effects?: A randomised placebo-controlled cross-over study on healthy volunteers undergoing the cold pressor test. *European Journal of Anaesthesiology*. mars 2018;35(3):165-72.
- [81] : Fasano ML, Sand T, Brubakk AO, Kruszewski P, Bordini C, Sjaastad O. Reproducibility of the cold pressor test: studies in normal subjects. *Clinical Autonomic Research*. oct 1996;6(5):249-53.

- [82] : ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 11 dec 2023]. Disponible sur : <https://www.clinicaltrials.gov/>
- [83] : Eckhardt K, Ammon S, Hofmann U, Riebe A, Gugeler N, Mikus G. Gabapentin Enhances the Analgesic Effect of Morphine in Healthy Volunteers. ANESTH ANALG.
- [84] : Ramaekers JG, Hutten N, Mason NL, Dolder P, Theunissen EL, Holze F, et al. A low dose of lysergic acid diethylamide decreases pain perception in healthy volunteers. J Psychopharmacol. avr 2021;35(4):398-405.
- [85] : Hall JE, Uhrich TD, Ebert TJ. Sedative, analgesic and cognitive effects of clonidine infusions in humans †. British Journal of Anaesthesia. janv 2001;86(1):5-11.
- [86] : Escher M, Daali Y, Chabert J, Hopfgartner G, Dayer P, Desmeules J. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Buprenorphine After a Single Intravenous Administration in Healthy Volunteers: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. Clinical Therapeutics. août 2007;29(8):1620-31.
- [87] : Yan F, Thall PF, Lu KH, Gilbert MR, Yuan Y. Phase I–II clinical trial design: a state-of-the-art paradigm for dose finding. Annals of Oncology. mars 2018;29(3):694-9.
- [88] : Laurent Greiller, Essais Cliniques en Cancérologie, Master Simulation en Santé et Recherche Clinique, 2019.
- [89] : Cécile Vicier, Essais Cliniques en Oncologie, Particularités de la phase précoce, Master Recherche Clinique et Simulation en Santé, 2022
- [90] : National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [Internet]. [cité 5 déc 2023]. Disponible sur : https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60
- [91] : Fillingim RB. Individual differences in pain: understanding the mosaic that makes pain personal. Pain. avr 2017;158(1):S11-8.
- [92] : Madden VJ, Kamerman PR, Catley MJ, Bellan V, Russek LN, Camfferman D, et al. Variability in experimental pain studies: nuisance or opportunity? British Journal of Anaesthesia. févr 2021;126(2):e61-4.
- [93] : Héloïse Charrière, Développement clinique de molécules antalgiques, Master Recherche Clinique et Simulation en Santé, Aix-Marseille Université, 2023.