



La Région
Auvergne-Rhône-Alpes



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ
UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
DÉPARTEMENT DE KINESITHERAPIE
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE GRENOBLE-ALPES

Proposition d'un protocole expérimental pour évaluer
l'influence de l'exercice aérobie sur le phénomène de
sensibilisation centrale à la douleur.

Rapport de recherche présenté par : Paul Henry
Encadré par : Brice Sibille et Charles Quesada
En vue de l'obtention du Diplôme d'État de Masseur Kinésithérapeute

Année 2020 - 2021

Directeur de mémoire externe :

Dr. Charles Quesada

MKDE

Email : quesada.charles@gmail.com

Directeur de mémoire interne :

Mr. Brice Sibille

MKDE

Email : bsibille@chu-grenoble.fr

Remerciements :

J'aimerais remercier tout d'abord Mr. Charles Quesada qui a su m'aiguiller et me conseiller tout au long de ce travail. Il a toujours été présent (à distance évidemment) pour répondre à mes questions et mes problèmes, merci.

J'aimerais également remercier Mr. Brice Sibille pour son temps et ses conseils, merci.

Un grand merci aussi à mes amis, sans qui je ne serais pas là aujourd'hui. Eudes, Ulysse, Julie, Lucas, Emma, Teddy, Florian, Oriana, Arnaud, Jolan et tant d'autres qui m'ont aidé à avancer (ou à reculer !) et m'ont permis de garder le sourire et l'envie de continuer dans cette voie, merci.

Merci à ma famille bien entendu qui a toujours été là pour moi dans les meilleurs comme dans les pires moments. Merci à mes trois sœurs qui m'ont ouvert la voie et se sont, aussi bien occupé de moi tout ce temps, je suis fière de vous et de ce que vous êtes devenus et avez construit, merci. Et à mes parents, qui vont enfin être débarrassé de moi et pourront profiter pleinement de leur prochaine retraite bien méritée ! Mille merci à vous pour tout ce que vous avez fait, continuer à faire et ferez pour moi car jamais je ne pourrais m'acquitter de la dette éternelle que j'ai envers vous. Je vous aime, merci.

Enfin, merci à toi ma moitié d'être présente chaque jour qui passe et de toujours trouver les mots. Merci de faire de moi l'homme que je suis et que je serais, de me donner le sourire tous les jours sans exception et de faire de moi l'homme le plus heureux sur cette terre. Je t'aime, merci.

Sommaire

RESUME

ABSTRACT

INTRODUCTION	11
<i>I. Cadre théorique</i>	11
1.1 La Douleur -----	11
1.1.1 Définition.....	11
1.1.2 Neuroanatomie de la nociception.....	11
1.1.3 Classification.....	13
1.1.4 Les douleurs chroniques.....	13
1.1.5 Modèle de douleur.....	17
1.2 L'exercice aérobie-----	17
1.2.1 Définitions	17
1.2.2 L'EIH (Exercise Induced Hypoalgesia)	18
<i>II. Problématique</i>	19
PROTOCOLE	20
<i>III. Justification</i>	20
3.1 Hypothèse de la recherche -----	20
3.2 Justification des choix méthodologiques -----	20
3.3 Population cible-----	21
3.4 Rapport bénéfices/ risques -----	21
3.4.1 Bénéfices escomptés :.....	21
3.4.2 Risques liés aux procédures d'investigation :.....	22
3.5 Retombées attendues -----	22
<i>IV. Objectifs de la recherche</i>	22
4.1 Objectif principal -----	22
4.2 Objectif secondaire -----	22
<i>V. Conception de la recherche</i>	23
5.1 Type d'étude-----	23
5.2 Méthode pour la randomisation -----	23

5.3 Critères de jugement-----	23
5.3.1 Critère de jugement principal.....	23
5.3.2 Critères de jugement secondaires.....	24
VI. Critères d'éligibilité _____	24
6.1 Critères d'inclusion -----	24
6.2 Critères de non inclusion -----	24
6.3 Critères de sortie prématurée -----	25
6.4 Modalités de recrutement et faisabilité -----	25
VII. Organisation générale _____	25
7.1 Calendrier de l'étude -----	25
7.1.1 Etape pilote.....	26
7.1.2 Etape expérimentale.....	26
7.2 Déroulement de l'étude-----	30
7.2.1 Screening / Pré-inclusion	30
7.2.2 Visite d'inclusion / Randomisation	30
7.2.3 Déroulement de l'étape pilote	31
7.2.4 Déroulement des séances expérimentales	33
7.2.4 Visite de fin d'étude	37
7.2.5 Distinction soins et recherches	37
7.3 Règles d'arrêt temporaire ou définitives -----	37
VIII. Évaluation de la sécurité _____	38
IX. Aspects statistiques _____	39
9.1 Nombre de sujets nécessaires -----	39
9.2 Population d'analyse -----	40
9.3 Méthodes statistiques -----	40
9.3.1 Analyses descriptives.....	40
9.3.2 Analyse du critère principal	40
9.3.3 Analyse des critères secondaires	41
9.4 Méthode de prise en compte des données manquantes -----	41
9.5 Gestion des modifications apportées au plan d'analyse-----	41
9.6 Responsable des analyses -----	41
X. Surveillance de la recherche _____	42

<i>XI. Droit d'accès aux données et aux documents sources</i>	42
11.1 Protection des données	42
11.2 Accès aux données	42
11.3 Documents sources	43
11.4 Confidentialité des données	43
<i>XII. Contrôle et assurance de la qualité</i>	44
<i>XIII. Considérations éthiques</i>	44
13.1 Autorités compétentes	44
13.2 Modifications substantielles	45
13.3 Information du patient et formulaire de consentement	45
13.4 Déclaration de conformité	45
13.5 Période d'exclusion	45
<i>XIV. Gestion et conservation des données</i>	46
14.1 Cahier d'observation	46
14.2 Gestion des données	47
14.3 CNIL	47
14.4 Archivage	47
<i>XV. Financement et assurance</i>	47
15.1 Budget de l'étude	47
15.2 Assurance	48
<i>XVI. Règles relatives à la publication</i>	48
DISCUSSION	49
<i>XVII. Résultats</i>	49
<i>XVIII. Forces</i>	50
<i>XIX. Limites</i>	51
<i>XX. Perspectives</i>	52
CONCLUSION	54
BIBLIOGRAPHIE	55
ANNEXES	59

Table des figures

- Figure 1. Basbaum Allan I., Diana M. Bautista, Grégory Scherrer, et David Julius. 2009. « Cellular and Molecular Mechanisms of Pain ». *Cell* 139 (2): 267-84
- Figure 2. Osinski Thomas, Audrey Lallemant, et Thomas Russo. 2017. « Modulation et dérèglements neurophysiologiques des voies de la douleur ». *Kinésithérapie, la Revue* 17 (186): 16-32.
- Figure 3. Osinski Thomas, Audrey Lallemant, et Thomas Russo. 2017. « Modulation et dérèglements neurophysiologiques des voies de la douleur ». *Kinésithérapie, la Revue* 17 (186): 16-32.
- Figure I. Déroulement temporel et caractéristiques de l'étape pilote et du protocole expérimental
- Figure II. Schéma des 8 radian pour la mesure de l'hyperalgésie secondaire
- Figure III. Déroulement temporel de l'étape pilote
- Figure IV. Déroulement temporel des séances EXP et CT

Table des tableaux

- Tableau 1 : récapitulatif comportant tous les examens du suivi de l'étape pilote
- Tableau 2 : récapitulatif comportant tous les examens du suivi du protocole expérimentale
- Tableau 3 : Distinction soins et recherches

Liste des abréviations

ANSM	Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé
AP	Activité Physique
ARC	Attaché de Recherche Clinique
BDNF	Brain Derive Neurotrophique Facteur
CNIL	Commission Nationale Informatique et Liberté
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRF	Case Report Form (cahier d'observation)
CRPV	Centres régionaux de pharmacovigilance
DMCI	Différence Minimale Cliniquement Intéressante
EIG	Événement Indésirable Grave
EIH	Exercice Induced Hypoalgesia
EI	Événement Indésirable
EVA	Échelle Visuelle Analogique
GABA	Gamma-Amino-Butyric-Acid
HCL	Hospices Civils de Lyon
IASP	International Association for the Study of Pain
LTP	Long Term Potentiation
NMDA	N-Méthyl-D-Aspartate
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PPT	Pressure Pain Threshold
QST	Quantitative Sensory Testing
SPPT	Suprathreshold Pressure Pain Test
TRPV1	Transient Receptor Potential Vanilloid de type 1
2HA	Hyperalgésie Secondaire

RESUME

Objectif : Rédaction d'un protocole de recherche dont le but est de comparer l'effet de l'exercice aérobie, à haute intensité (70% de la VO_{2max}) et à faible intensité (20% de la VO_{2max}), sur le développement de la sensibilisation centrale induite par un modèle de douleur à la capsaïcine.

Type d'étude : Étude expérimentale interventionnelle à risques et contraintes minimales du 2° avec étude pilote intégrée, prospective, contrôlée, randomisée et monocentrique avec traitement des données en intention de traiter.

Matériel : La population d'étude est le sujet sain. La topographie sensitive est utilisée pour mesurer la surface épidermique d'hyperalgésie secondaire. La réalisation des deux modalités d'exercice aérobie est effectuée sur un cycloergomètre.

Méthode : Il s'agit d'une étude en groupes croisés testant deux modalités sur l'induction d'une sensibilisation centrale : un exercice aérobie à haute intensité (70% VO_{2max}) versus un exercice aérobie à faible intensité (20% VO_{2max}). Pour les deux modalités, l'induction se fait avec un procédé identique utilisant un patch de capsaïcine à 8% de concentration ainsi qu'une durée d'exercice physique identique de 30 minutes. Seule l'intensité d'exercice est différente entre les deux modalités. Préalablement, une étape pilote sera réalisée avec 10 sujets séparés en deux groupes de 5 sujets afin de tester la faisabilité de chacune des deux modalités. Ensuite, le protocole expérimental prévoit l'inclusion de 23 sujets dont l'ordre de passage de la séance expérimental et contrôle est randomisé. Chacun des deux groupes réalisera les 2 modalités avec 2 semaines de « Wash-out » entre, pour une durée totale d'inclusion pour chaque sujet de 7 semaines. Le critère principal de jugement est la mesure topographique de la surface épidermique d'hyperalgésie secondaire. Les critères secondaires sont la mesure du seuil de pression douloureux et la mesure de l'intensité douloureuse.

Conclusion : La réalisation de ce protocole permettra de déterminer l'éventuelle influence de l'exercice physique sur la mise en place du phénomène physio-pathologique qu'est la sensibilisation centrale au travers de son marqueur périphérique, l'hyperalgésie secondaire. Dans le cas où nous obtiendrions un effet hypoalgésiant, nous avons pour perspective d'identifier des intensités d'exercices pouvant ensuite être préconisées pour le traitement non médicamenteux des douleurs chroniques présentant une sensibilisation centrale.

Mots clés : Exercice aérobie; Douleur; Sensibilisation centrale; Hyperalgésie secondaire; Capsaïcine.

ABSTRACT

Objective : Proposal of a research protocol whose aim is to compare the effect of aerobic exercise, at high intensity (70% of VO₂max) and at low intensity (20% of VO₂max), on the development of central sensitization induced with the capsaicin model of pain.

Design : Interventional study with minimal risks and constraints of 2° with pilot study integrated, prospective, controlled, randomized and monocentric with intention to treat data processing.

Equipment : The population studied is the healthy subject. Quantitative sensory testing (QST) is used to measure the epidermic surface of secondary hyperalgesia. Both aerobic exercise modalities are done with a cycloergometer.

Method : This study is design in cross-over groups that test two modalities on the induction of central sensitization : an aerobic exercise at high intensity (70%VO₂max) against an aerobic exercise at low intensity (20%VO₂max). For both modalities the induction is done with the same procedure which is a patch of capsaïcine concentrated at 8% and a similar physical exercise duration of 30 minutes. The only thing that differ between the two modalities is the intensity of exercise. First a pilot phase is done with 10 subjects separated in two groups of 5 so as to test the feasibility of the two modalities. Then the experimental phase count 23 subjects whose order of the expermental and control step is randomized. Both groups will achieve both modalities with two weeks as « Wash-out » in between, for a total inclusion time, for each subject, of 7 weeks. The main outcome is the total epidermic surface of secondary hyperaglesia. The secondary outcomes are the pressure pain threshold and the pain intensity.

Conclusion : The achievement of this protocol will allow us to learn more about the effect of aerobic exercise on the establishment of the physio-pathological phenomenon that is central sensitization through its peripheral marker, secondary hyperalgesia. In the case of a hypoalgesic result there could be as future prospects, to identify exercise intensities that could be recommended so as to treat in a non-pharmacologically manner, chronic pain with central sensitization.

Keys words : Aerobic exercise; Pain; Central sensitization; Secondary hyperalgesia; Capsaicin.

INTRODUCTION

I. Cadre théorique

1.1 La Douleur

1.1.1 Définition

L'association Internationale d'Étude de la Douleur (International Association for the Study of Pain – IASP) définit la douleur comme « une sensation et une expérience émotionnelle désagréable en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle ou décrite dans des termes évoquant une telle lésion ». Elle n'est pas toujours un signal fiable pour juger du caractère intègre de notre corps, surtout dans le cas de douleurs chroniques, où elle perd son caractère physiologique de signal d'alarme et devient pathologique.

La perception douloureuse dépend de plusieurs éléments : l'environnement social, l'état psychologique de la personne et sa biologie (Osinski Thomas et al., 2017). Il s'agit d'un mécanisme complexe car elle met en jeu l'intégration au niveau central de signaux provenant de la périphérie, que ce soit au niveau spinal où l'information douloureuse peut-être modulée selon la théorie du « gate contrôl » (R. Melzack et al., 1965) ou au niveau cérébral où elle sera traitée. La douleur n'est donc pas simplement un bouton on/off, alerte/pas alerte. La perception de la douleur se construit ainsi au niveau des centres nerveux supérieurs en mettant en jeu un réseau complexe d'aires cérébrales associées et communiquant entre elles (L.G. Larrea et al., 2013).

1.1.2 Neuroanatomie de la nociception

L'information nociceptive est perçue grâce à ses récepteurs, les nocicepteurs. On en distingue deux types principaux, les nocicepteurs mécano-thermiques sensibles aux stimuli mécaniques et thermiques qui véhiculent l'information nociceptive via des fibres A δ . Ces fibres à terminaisons libres sont dites rapides ou « fast pain » car elles sont entourées d'une gaine de myéline. Les nocicepteurs polymodaux sont le deuxième type. Ils sont sensibles aux stimuli mécaniques, thermiques mais aussi chimiques. Ils véhiculent leurs informations via des fibres amyéliniques de type C, elles sont dites lentes ou « slow pain » car ne possèdent pas de gaine de myéline (A. I. Basbaum et al., 2009).

Une fois le stimulus détecté par les nocicepteurs, un message formé de potentiels d'action est créé en transformant l'énergie extérieure du stimulus chimique, mécanique ou thermique en courant électrique, il s'agit de la transduction. Ce message nociceptif est acheminé jusque dans la partie postérieure de la moelle épinière homolatérale au stimulus, où il parcourt quelques étages métamériques cranialement ainsi que rostralement via le faisceau de Lissauer. Les fibres afférentes primaire pénètrent jusqu'aux couches II et V de la corne dorsale pour y faire synapse avec les neurones de second ordre. Ces derniers décussent pour rejoindre le faisceau spinothalamique antéro-latérale situé controlatéralement par rapport au stimulus initiale. Ce faisceau chemine alors le long de la moelle épinière dans sa partie antéro-latérale jusqu'à atteindre les centres nerveux supérieurs. Il est alors décrit une séparation de traitement des informations afférentes. Une part de ces informations concernant l'aspect discriminatif de la douleur, c'est à dire son intensité et sa localisation, sera traité par le cortex somatosensoriel primaire. L'autre part concernant l'aspect affectif et motivationnel sera traité par le cortex cingulaire et operculo-insulaire cf. Fig 1. Les messages sont donc intégrés grâce à une activation complexe dans le temps et dans l'espace d'aires corticales et sous-corticales au niveau cérébrale (C. Quesada., 2018).

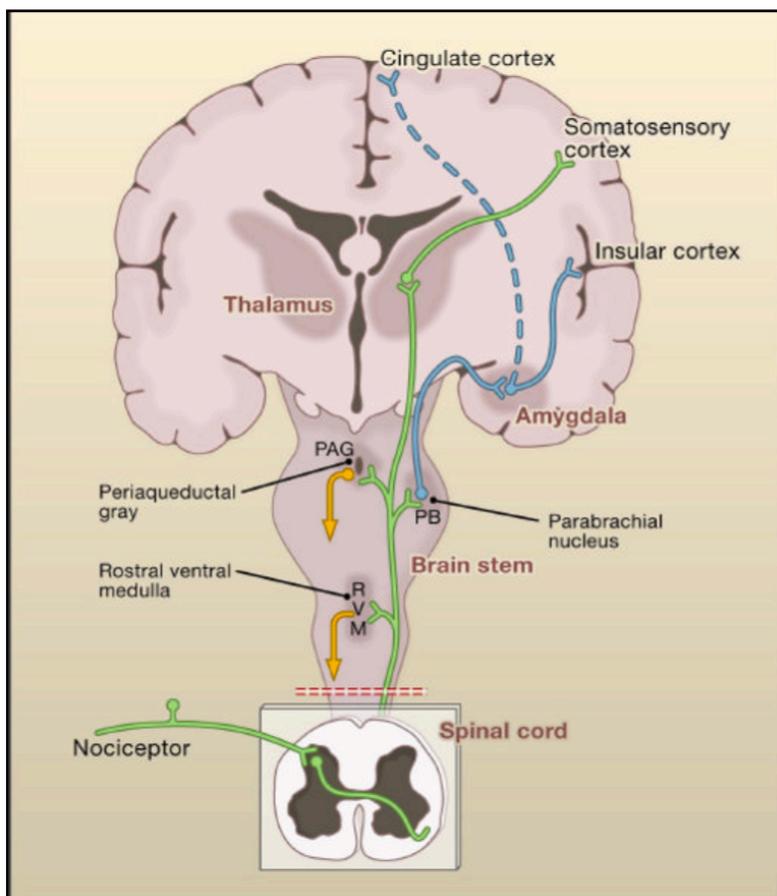


Figure 1 : Parcours de l'information nociceptive. Tiré de (A. I. Basbaum et al., 2009)

Il y a une distinction à faire entre nociception et douleur car ces termes peuvent être facilement confondus. La nociception met en jeu la stimulation de fibres nerveuses appelées nocicepteurs qui acheminent des informations au niveau central à propos de dommages potentiels ou réels. La douleur elle, est une sensation subjective ressentie qui est le fruit de la transduction, la transmission, la modulation et l'intégration d'informations sensorielles (R. J. Gatchel et al., 2007). Il en résulte donc que les messages de nociception n'engendreront pas tous de la douleur de même que toutes les douleurs ne seront pas forcément engendrées par de la nociception (Jo Nijs et al., 2009).

1.1.3 Classification

Jusqu'à présent nous n'avons évoqué que la douleur par excès de nociception. L'IASP a défini trois grands types de douleurs pour classer toutes les douleurs existantes connues et recensées. Nous parlons de douleur par excès de nociception à la suite d'une lésion tissulaire réelle ou potentielle survenue dans les 6 à 8 semaines précédentes. La douleur est locale et généralement accompagnée de signes précis tel qu'un œdème, un hématome ou encore une coloration différente de la peau. Enfin la douleur diminue en accord avec l'évolution naturelle de la guérison. La douleur neuropathique, elle, survient suite à une lésion traumatique, chirurgicale ou une maladie du système somato-sensoriel. La douleur et les dysfonctions sensorielles suivent une logique neuroanatomique et sont fréquemment décrites comme brûlantes, piquantes ou électriques.

Enfin la douleur nociplastique, ne correspond pas à une lésion, un dommage ou une maladie identifiée du système nerveux. La douleur ne suit pas une logique neuroanatomique avec plusieurs régions hyperalgiques. Elle est généralement décrite comme diffuse et épuisante (A. J. Wijma et al., 2016).

1.1.4 Les douleurs chroniques

Il reste une distinction à faire pour ce qui est de la douleur. En effet la douleur chronique est généralement décrite comme telle, lorsqu'elle perdure après la phase de guérison théorique attendue de la structure atteinte. Plus généralement dans la littérature on parle de douleur chronique lorsqu'une douleur se maintient au-delà d'un délai de 3 mois (Rice David et al., 2019). Les douleurs chroniques représentent un problème de santé publique majeur, puisqu'environ 30% des Français expriment une douleur quotidienne depuis plus de 3 mois (Didier Bouhassira et al., 2008). Pour ce qui est de la population mondiale, les douleurs chroniques ont une prévalence d'environ 20%.

Dans leur article de 2013, Gérard Mick et al. ont mis en évidence un surcoût direct de 1,163 milliards d'euros pour les douleurs de plus d'un mois (G. Mick et al., 2013). Ce surcoût serait généré par 72,2 millions de consultations supplémentaires par rapport aux sujets non douloureux. En effet, malgré les traitements médicamenteux administrés à la limite du seuil de toxicité et/ou non efficaces bien que proche de ce seuil, les douleurs chroniques engendrent des restrictions de participation qui ont un impact sur la qualité de vie de la population. En cela les douleurs chroniques tendent à écarter l'individu de la définition de la santé selon l'OMS, pour qui, elle est un état de complet bien-être physique mental et social. Parmi ces douleurs chroniques, les douleurs d'origine rhumatismales ainsi que les douleurs neuropathiques représentent l'immense majorité du contingent de patients douloureux chroniques (HAS., 2008). Que ce soit une inflammation cartilagineuse dans l'arthrose ou une activation ectopique du nerf lésé dans la polyneuropathie diabétique, la remontée de potentiels d'actions nociceptifs dans le système nerveux central et notamment l'activation prolongée par les nocicepteurs de la corne postérieure de la moelle-épineière conduit à un phénomène physiopathologique de sensibilisation centrale dont il a été montré à de nombreuses reprises qu'elle était une étape importante pour la chronicisation de la douleur (L. Arendt-Nielsen et al., 2017).

L'IASP définit le mécanisme de sensibilisation centrale comme « une augmentation de la réponse nociceptive des neurones, dans le système nerveux central, par rapport à leurs afférences normales ». Il s'agit en effet d'un dérèglement du système nerveux central (L. Arendt-Nielsen et al., 2017).

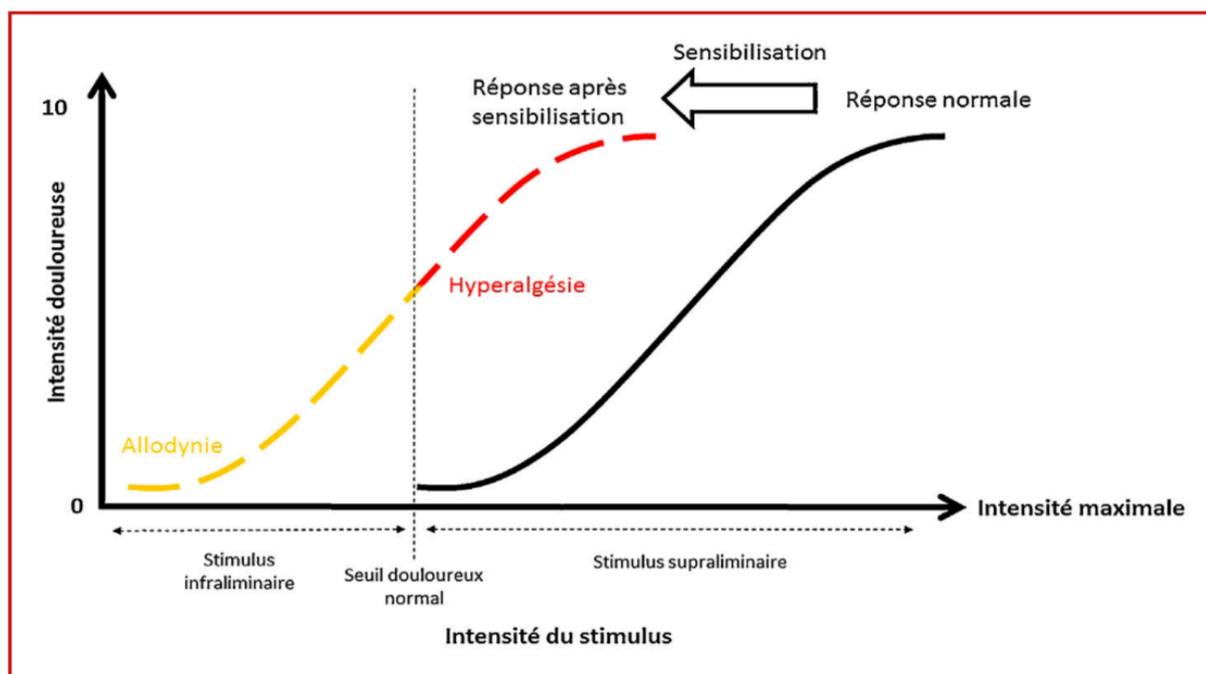


Figure 2 : Illustration de l'hyperalgésie et de l'allodynie. Tiré de (Osinski Thomas et al., 2017)

Ce phénomène physiopathologique peut prendre cliniquement plusieurs formes : Une amplification de la sensation douloureuse en réponse à des stimuli répétés identiques nommée « Wind up », des douleurs intenses et diffuses plus étendues que la zone de lésion primaire, on parle « d'hyperalgésie secondaire » ou encore une sensation douloureuse en réponse à un stimulus non douloureux il s'agit d'« allodynie » cf. Fig 2 (Osinski Thomas et al.,2017). La sensibilisation centrale repose sur des mécanismes de potentialisation à long terme où long term potentiation (LTP) qui implique une mémoire de la sensation douloureuse après arrêt de la stimulation, ce qui contribue au maintien et à la chronicisation des douleurs.

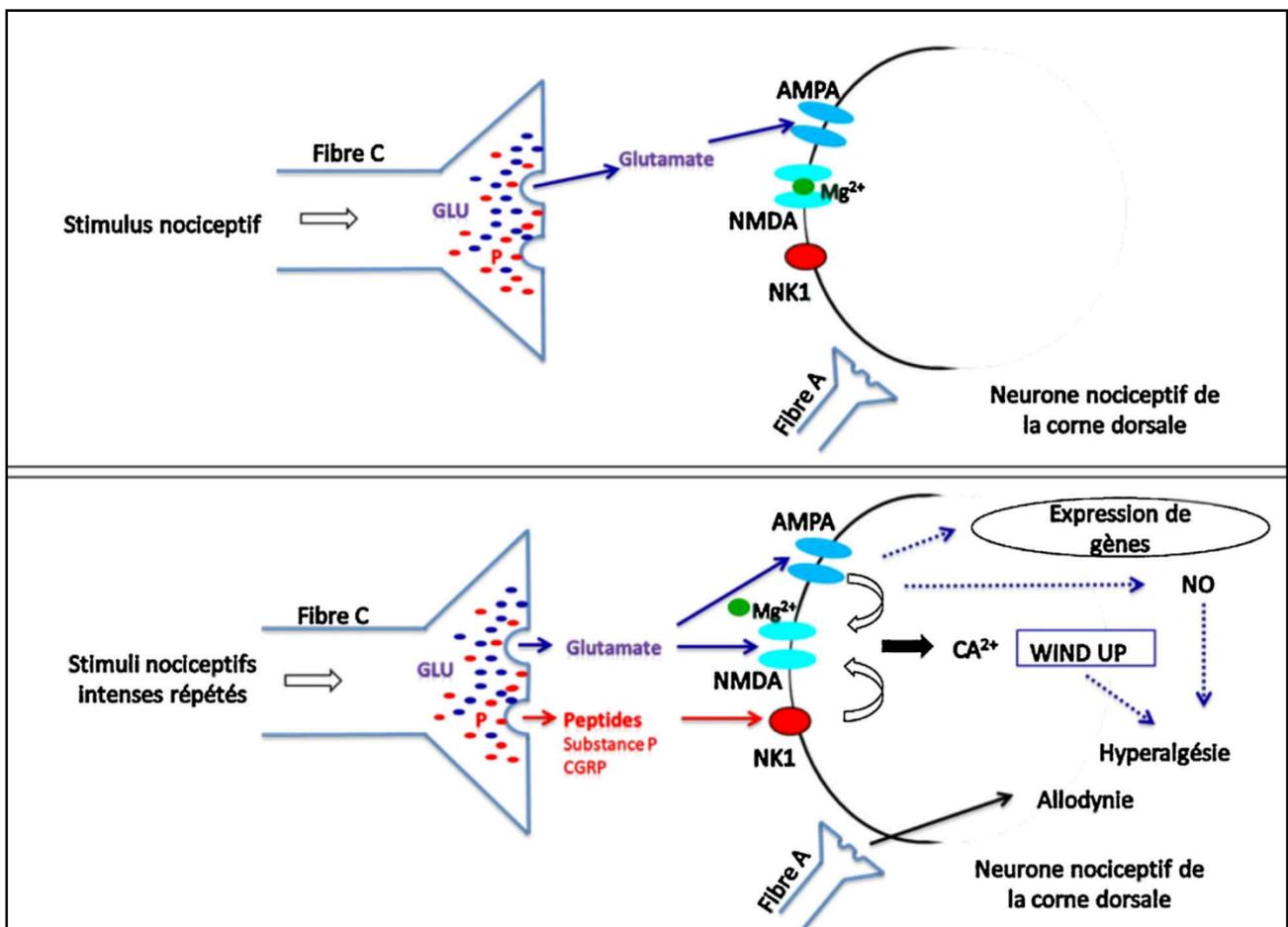


Figure 3 : Sensibilisation des neurones nociceptifs de la corne dorsale de la moelle épinière. Tiré de (Osinski Thomas et al.,2017)

Ce phénomène serait expliqué par trois composantes principales identifiées :

1) la potentialisation des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) par le Glutamate suite à l'entrée de Ca^{2+} intracellulaire cf. Fig 3.

2) la diminution de l'efficacité antalgique des contrôles inhibiteurs descendants dû à la baisse de concentration de l'Acide Gamma-Amino Butyrique (GABA) qui entraîne la destruction d'interneurones inhibiteurs.

3) l'action des cellules gliales avec un rôle prépondérant de la microglie par sa libération de Brain Derive Neurotrophique Factor (BDNF) ainsi que d'agents pro-inflammatoires (A. I. Basbaum et al., 2009).

Les traitements de première intention des douleurs chroniques reposent en très grande partie sur la pharmacopée antalgique selon le classement en palier de l'Organisation mondiale de la santé, l'OMS. Si l'efficacité de ces traitements est démontrée, elle n'est de fait jamais pleinement efficace puisque comme nous l'avons vu précédemment une part importante de la population vit avec une ou plusieurs douleurs chroniques. De plus, ces médicaments peuvent présenter des effets indésirables voire des risques de toxicité. Il s'agit par exemple du paracétamol avec les pathologies hépatiques, ou d'addictions pour les opiacés avec un excès de mortalité par overdose recensées en Europe en 2016 (C. Chenaf et al., 2019). Pour ce qui est des douleurs neuropathiques, le traitement repose essentiellement sur les antiépileptiques et les antidépresseurs dont l'efficacité est moyenne avec un taux de réponse entre 30 et 40% et de nombreux effets indésirables (N. B. Finnerup et al., 2010).

Dans ce contexte, la recherche de traitements alternatifs non-médicamenteux apparaît donc comme une priorité de santé publique. L'intégration de techniques non médicamenteuses comme l'exercice aérobie pourrait être l'une de ces alternatives à la vue des résultats prometteurs obtenu chez les sujets sains et pour certaines douleurs chroniques. La compréhension des mécanismes d'action de cet exercice est indispensable pour comprendre à la fois les processus de développement de ces douleurs et la manière de les diminuer. En cela, l'étude de l'effet antalgique de l'exercice aérobie sur l'apparition et le développement du phénomène de sensibilisation centrale nous semble être la première étape. Si l'étude des phénomènes de sensibilisation centrale est possible lorsqu'elle est établie de manière durable, l'effet de l'exercice sur son développement est lui beaucoup plus difficile.

C'est pour cette raison que la recherche dans ce domaine utilise systématiquement des modèles de douleurs permettant d'induire une sensibilisation centrale et notamment les phénomènes allodymiques et hyperalgésiques. Ici nous nous intéressons plus particulièrement à l'hyperalgésie secondaire, qui est considérée depuis de nombreuses années comme le marqueur d'une modification de la plasticité centrale médullaire dans un

contexte de sensibilisation centrale (B. Rössler et al., 2013). Elle est définie comme un territoire épidermique hyperalgique au niveau d'une zone normale non lésée entourant une zone lésée.

1.1.5 Modèle de douleur

Pour reproduire ce mécanisme de sensibilisation du système nerveux chez des sujets sains, nous utiliserons de la capsaïcine (8-méthyl-N-vanillyl-6-nonenamide), un alcaloïde trouvé naturellement dans le piment. La capsaïcine produit une intense sensation de brûlure par son effet agoniste sur les Transient Receptor Potential Vanilloid de type 1 (TRPV1) situés au niveau des fibres nerveuses nociceptives de type C et A δ . Cette molécule peut être utilisée de deux manières, une application topique, c'est à dire appliquée sur l'épiderme ou, en intra-dermale par injection. L'application topique de capsaïcine présente les avantages d'être plus sécuritaire, sans effets secondaires systémiques et facile d'utilisation car non invasive. Cette modalité provoque une douleur ressentie plus modérée comparativement à l'injection intra-dermale avec des valeurs d'Echelle Visuelle Analogique (EVA) de 3-4/10 contre 6-9/10. Cette méthode d'induction permet de produire un mécanisme de sensibilisation centrale pendant deux à quatre heures. Néanmoins cette méthode présente des inconvénients, avec une capacité à entraîner une réponse d'hyperalgésie secondaire plus fluctuante ainsi que l'impact produit par la chaleur biaisant le résultat, notamment la température corporelle (Quesada et al., 2021).

1.2 L'exercice aérobie

1.2.1 Définitions

En matière d'exercice corporel on peut distinguer trois principales définitions, correspondant chacune à un stade de pratique à part entière : l'activité physique, l'exercice physique et le sport. L'activité physique (AP) est définie comme « Tout mouvement corporel produit par la contraction des muscles squelettiques entraînant une augmentation de la dépense énergétique au-dessus du métabolisme de repos. » (Carl J. Caspersen et al., 1985) L'exercice physique d'autre part est défini comme une « forme d'activité physique, planifiée, structurée, répétitive, dont le but est d'améliorer ou de maintenir les capacités physiques d'un individu. » (Fox et al., 2000). Enfin, le sport peut être défini comme une « activité physique qui implique des situations de compétition gouvernées par des règles, généralement dans un cadre structuré. » (Fox et al., 2000).

Nous allons nous concentrer ici sur l'exercice physique de type aérobie. Il s'agit d'un type d'effort physique recrutant la filière énergétique aérobie. En effet un effort aérobie correspond à un exercice en endurance et permet donc d'améliorer l'endurance et la résistance du sujet. Cette filière énergétique est limitée par la VO_{2max} , mesurée en ml/min/kg du sujet. Cet indicateur correspond à la quantité de dioxygène (O_2) que le sujet est capable d'assimiler lors d'un effort aérobie maximal.

1.2.2 L'EIH (*Exercise Induced Hypoalgesia*)

Il a été montré à de nombreuses reprises que l'exercice aérobie induit un effet antalgique à la fois sur les seuils de sensibilité à la douleur et l'intensité douloureuse (Naugle K. M. et al., 2012) (Rice David et al., 2019). Cet effet est observé pendant l'exercice et peut également se prolonger jusqu'à 30 minutes après (Rice David et al., 2019). Les mécanismes antalgiques sous-jacents à l'exercice aérobie ne sont pas tous clairement identifiés, toutefois l'activation des opioïdes endogènes semblent être l'une des hypothèses les plus crédibles pour expliquer l'effet observé avec notamment la libération centrale ainsi que périphérique de beta-endorphines (Naugle K. M. et al., 2012). L'effet antalgique observé est obtenu de manière reproductible chez les sujets sains pour des exercices ayant une intensité autour de 75% de leur VO_{2max} et une durée de plus de 10min, généralement aux alentours de 30min comprenant l'échauffement et le retour au calme (Naugle K. M. et al., 2014). L'intensité de l'exercice semble être un des paramètres importants, comme l'ont montré l'équipe de Kelly M. Naugle et al. en 2014. Une intensité à 70% de la réserve cardiaque permet d'obtenir un effet antalgique supérieur par rapport au groupe d'intensité de 50%. Si l'effet antalgique se vérifie également chez les sujets douloureux chroniques, sa rémanence est, elle, plus aléatoire comparé aux sujets sains et certainement dépendante de la pathologie à l'origine de la douleur chronique. Ainsi les patients souffrants de lombalgies chroniques communes auraient une réponse proche de ceux des sujets sains alors que les patients fibromyalgiques présenteraient un effet hyperalgique suite à un exercice à haute intensité (Naugle K. M. et al., 2012).

II. Problématique

Si l'étude de l'effet de l'exercice physique sur les phénomènes de sensibilisation centrale est facilement réalisable chez des patients où la douleur est établie de manière durable, il est en revanche plus compliqué d'étudier ces effets lorsque ce phénomène de sensibilisation centrale est en phase d'installation. Pour cette raison, l'utilisation de modèles de douleurs permettant d'induire une sensibilisation centrale transitoire chez le sujet sain et notamment les phénomènes allodyniques et hyperalgiques est particulièrement intéressant, d'autant qu'ils présentent l'avantage d'être dépourvu d'effets secondaires, facilement réalisable et avec des taux de développement d'hyperalgésie secondaire > 90%. Ceci explique leur utilisation courante dans la recherche médicamenteuse comme neurophysiologie impliquant la sensibilisation centrale (Quesada et al., 2021). Ici, nous nous intéressons plus particulièrement à l'hyperalgésie secondaire car elle est considérée depuis de nombreuses années comme le marqueur périphérique d'une modification de la plasticité centrale médullaire dans un contexte de sensibilisation centrale (B. Rössler et al., 2013). Il est intéressant de noter qu'il n'existe pas, à ce jour, d'étude sur l'effet de l'exercice aérobie sur le développement de la sensibilisation centrale. Il serait donc intéressant d'étudier si l'activité physique aérobie est en mesure de modifier le phénomène de sensibilisation centrale à la douleur. La compréhension des mécanismes d'action de cet exercice est indispensable pour comprendre à la fois les processus de développement de ces douleurs et la manière de les diminuer.

PROTOCOLE

III. Justification

3.1 Hypothèse de la recherche

Notre hypothèse est que l'exercice aérobie à haute intensité (70% de la VO_{2max}) permet de diminuer le développement de l'hyperalgésie secondaire chez le sujet sain.

3.2 Justification des choix méthodologiques

Le projet va se dérouler en 2 étapes :

- La 1^{ère} étape consiste en une phase pilote permettant de s'assurer des variations de la température cutanée lors de l'exercice à 70% de la VO_{2max} ainsi que de la faisabilité des épreuves d'effort.

- La 2^{ème} étape permettra de réaliser l'étude expérimentale afin de tester l'hypothèse "l'exercice aérobie à haute intensité (70% VO_{2max}) diminue la formation de l'hyperalgésie secondaire".

Les sujets sains inclus dans la 1^{ère} étape ne pourront pas participer à l'étude expérimentale. Il s'agit d'une étude expérimentale prospective, contrôlée et randomisée, à deux bras en groupes croisés avec une période de «Wash-out» entre les deux phases (Figure I). Le recours à un plan expérimental en groupes croisés se justifie par :

- le fait que l'effet induit (sensibilisation centrale) et le traitement (exercice physique) ont des effets à court terme de quelques heures pour le modèle de douleur (Quesada et al., 2021) à une trentaine de minutes pour l'exercice physique (Naugle K. M. et al., 2012).

- il permet également de réduire la variabilité interindividuelle entre les deux bras et l'obtention d'une puissance statistique de 90% en diminuant le nombre de sujets à inclure.

Les deux phases successives se nomment expérimental (EXP) et contrôle (CT) et leur ordre est randomisé pour chaque sujet.

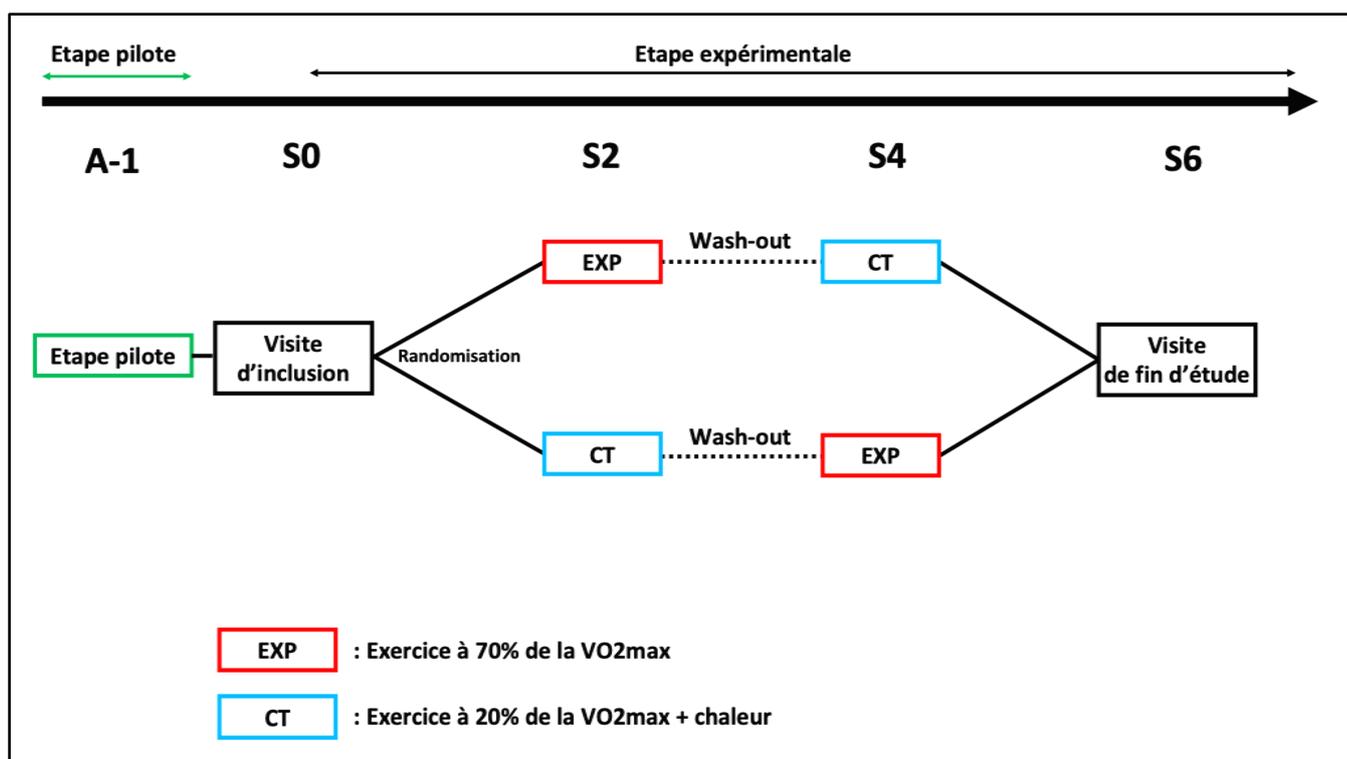


Figure I : Déroulement temporel et caractéristiques de l'étape pilote et du protocole expérimental

3.3 Population cible

Ce protocole propose d'étudier une population de sujets sains masculins, physiquement actifs selon Ricci et Gagnon (Ricci et al., 2016). Le choix de sujets effectuant la même quantité d'exercice physique quotidiennement permet une échangeabilité initiale entre les sujets. La sensation de douleur pouvant être sensible aux variations des taux hormonaux et notamment chez la femme selon la période du cycle menstruel (Racine et al., 2012), nous avons fait le choix d'inclure exclusivement des sujets masculins dans cette étude afin d'augmenter l'homogénéité de réponse à la douleur dans la population étudiée.

3.4 Rapport bénéfices / risques

3.4.1 Bénéfices escomptés :

S'agissant de sujets sains, il n'y a pas de bénéfice direct puisque nous créons une condition douloureuse circonscrite et transitoire disparaissant naturellement en quelques heures (2 à 4 heures). C'est pour cette raison que la participation à cette étude est rétribuée à hauteur de 70€ pour chaque sujet pour l'intégralité de l'étude.

3.4.2 Risques liés aux procédures d'investigation :

Les douleurs induites par le modèle à la capsaïcine disparaissent dans les 2 à 4 heures après l'application, ne laissant aucune séquelle pour le sujet (Quesada et al., 2021). De plus, l'application topique de capsaïcine, qui est la modalité que nous avons choisi pour l'étude, est modérément douloureuse avec des scores moyens de 3-4/10 à l'EVA. (Quesada et al., 2021)

3.5 Retombées attendues

Dans le cas d'une réponse favorable de l'exercice aérobie sur l'hyperalgésie secondaire nous pourrions conforter l'idée que l'EIH peut agir aussi bien au niveau périphérique que central. Cela ouvrirait alors de nouvelles perspectives de recherche pour développer une prise en charge non-médicamenteuse des douleurs centrales par l'exercice physique.

IV. Objectifs de la recherche

4.1 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est de tester l'effet analgésique de l'exercice physique aérobie à haute intensité (70% $\dot{V}O_{2max}$) sur la sensibilisation centrale au travers de son marqueur périphérique qu'est l'hyperalgésie secondaire induite par un modèle de douleur à la capsaïcine topique.

4.2 Objectif secondaire

Évaluer l'efficacité antalgique de l'exercice aérobie sur le seuil douloureux.

Évaluer l'efficacité antalgique de l'exercice aérobie sur l'intensité douloureuse.

V. Conception de la recherche

5.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude prospective, contrôlée et randomisée, à deux bras en groupes croisés avec une période de «Wash-out» de deux semaines entre les deux phases (Figure I). L'étude est monocentrique et est qualifiée d'étude interventionnelle à risques et contraintes minimales du 2°.

Elle se déroulera en deux étapes :

- Une première étape pilote nécessaire pour s'assurer des variations de la température corporelle lors de l'exercice à 70% de la VO_{2max} par rapport à 20%. Cette vérification est nécessaire car le modèle de douleur à la capsaïcine que nous utilisons dans ce protocole est influencé par la chaleur (Quesada et al., 2021). Cette étape pilote justifierait donc l'application de chaleur sur les avant-bras des sujets du groupe contrôle (CT) ainsi que la quantité de chaleur à apporter, pour faire en sorte que les variations d'HA2 ne puissent pas être dû à l'écart de température épidermique durant l'exercice mais bien à la différence d'intensité de cet exercice.

- L'étape expérimentale visant à tester l'hypothèse "l'exercice aérobique à haute intensité (70% VO_{2max}) diminue la formation de l'hyperalgésie secondaire".

5.2 Méthode pour la randomisation

La randomisation sera effectuée par l'investigateur lors de la séance initiale au moyen du eCRF. La liste sera gérée par la direction de la recherche clinique, eux-mêmes en charge de la création et de la gestion du eCRF.

5.3 Critères de jugement

5.3.1 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal est la mesure de la **surface d'hyperalgésie secondaire** (B. Rössler et al., 2013), après l'exercice physique à haute (EXP) ou basse intensité (CT). Mesurée par topographie sensitive (cf. « Mesure de l'hyperalgésie secondaire »).

5.3.2 Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaire seront :

- La mesure du **seuil de pression douloureux** ou Pressure Pain Threshold (PPT) (Kelly M. Naugle et al., 2014). (cf. « Mesure du seuil de pression douloureux »).
- La mesure de **l'intensité douloureuse** par la mesure du Suprathreshold Pressure Pain Test (SPPT) (Kelly M. Naugle et al., 2014) (cf. « Mesure de l'intensité douloureuse »).

VI. Critères d'éligibilité

6.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusions sont :

- Être un homme de 18 à 30 ans. A partir de 20 ans les capacités physiologiques d'effort, la VO₂max notamment, commencent à décliner progressivement et s'accélère après 30 ans (Betik et al., 2008);
- Avoir une activité physique régulière équivalent à des sujets « actifs », soit un résultat compris entre 18 et 35 à l'auto-questionnaire de Ricci et Gagnon (Ricci et al., 2016);
- Avoir reçu une information éclairée sur l'étude et ayant co-signé, avec l'investigateur, un consentement de participation à l'étude;
- Avoir une couverture sociale.
- Avoir réalisé un test d'effort dans un service de médecine du sport dans les 2 mois précédant l'inclusion.

6.2 Critères de non inclusion

Les critères de non-inclusion sont :

- Être atteint d'une ou plusieurs pathologies chroniques ou aiguës;
- Souffrir d'une douleur aiguë ou chronique dans les 24h précédent l'inclusion;
- Présenter un antécédent d'allergie à la capsaïcine;
- Avoir répondu par « oui » à un ou plusieurs des 7 items du Questionnaire sur l'aptitude à l'exercice physique (Q-AAP) (CSEP., 2002), (traduit du Physical Activity Readiness Questionnaire (PARQ) qui permet de décider si oui ou non un sujet est apte à faire de l'exercice physique);
- Présenter des troubles de la sensibilité thermo-algique, tactile ou proprioceptive;

- Présenter des antécédents de maladie cardiovasculaire;
- Prendre un traitement antalgique dans les 48h précédent l'inclusion.

6.3 Critères de sortie prématurée

La participation d'un sujet à la recherche pourra être arrêtée :

- Si le sujet retire son consentement de participation à l'étude;
- En cas d'évènement indésirable jugé sévère et pouvant mettre en jeu la santé des sujets.

6.4 Modalités de recrutement et faisabilité

Le recrutement se fera principalement à partir des patients ayant pratiqués un test d'effort dans le service de médecine du sport de l'hôpital de la Croix-Rousse.

VII. Organisation générale

7.1 Calendrier de l'étude

Durée de la période d'inclusion intégrant les deux étapes, pilote et expérimentale : 2 ans et 3 mois.

- 3 mois pour l'étape pilote;
- 2 ans pour l'étape expérimentale.

Entre ces 2 étapes les inclusions seront interrompues pour une durée de 7 jours.

Durée de la participation pour chaque sujet sain :

- 2h pour les sujets participants à l'étape pilote;
- 7 semaines pour les sujets participants à l'étape expérimentale.

Durée totale de l'étude : 3 ans et demi.

Début des inclusions : Septembre 2022

7.1.1 Etape pilote

Tableau 1 : récapitulatif comportant tous les examens du suivi de l'étape pilote

ETAPES	Étape pilote
Actions	A-1
Moment	
Notice d'informations et Consentement éclairé	X
Mesure de la VO ₂ max	X
Vérification des critères d'éligibilité	X
Monitoring de la température cutanée	X
Recherche des événements indésirables ou indésirables grave	X

- **Mesure de la VO₂max** = réalisée par un test d'effort dans les 2 mois précédant l'inclusion dans le service de médecine du sport.

- **Monitoring de la température cutanée** = Les sujets seront équipés de l'appareil TCS 2.1 de la marque QST.Lab® sur la face antérieure de l'avant-bras droit. Cela permettra de monitorer la température corporelle durant l'exercice aérobie. (James C.A. et al., 2014).

7.1.2 Etape expérimentale

Tableau 2: récapitulatif comportant tous les examens du suivi du protocole expérimentale

ETAPES	Pré-inclusion	Visite d'inclusion	Séance 1	Séance 2	Visite fin d'étude
Moment	S-2	S0	S2	S4	S6
Actions					
Notice d'informations	X				
Questionnaire Ricci et Gagnon	X				
Questionnaire Q-AAP	X				
Consentement éclairé		X			
Antécédents		X			
Mesure de la VO _{max}		X			
Randomisation		X			
Mesure du seuil de pression douloureux		X	X	X	
Mesure de l'intensité douloureuse		X	X	X	
Mesure de l'hyperalgésie secondaire			X	X	
Administration de Capsaïcine			X	X	
Recherche des événements indésirables ou indésirables grave			X	X	X

Pré-inclusion :

- **Questionnaire Ricci et Gagnon sur l'activité physique** = 9 items sur les activités physiques pratiquées au quotidien, score de 9 à 45 possible avec < 18 inactif; ≥ 18 - 35 ≤ actif; > 35 très actif. (Ricci et al., 2016)

- **Questionnaire sur l'aptitude à l'activité physique (Q-AAP)** = 7 items sur l'aptitude à l'activité physique, si un ou plus des 7 items est coché « oui », cela représente une contre indication à l'effort physique avant d'avoir consulté son médecin traitant. (CSEP., 2002)

Visite d'inclusion :

- **Mesure de la VO₂max** = réalisée par un test d'effort dans les 2 mois précédant l'inclusion dans le service de médecine du sport.

- **Mesure du seuil douloureux** = Test du seuil de pression douloureux (PPT : Pressure Pain Threshold) Une pression mécanique est appliquée à un rythme de 0,5 kg/s avec un algomètre de pression à main (Fischer pressure algometer usneurologicals.com), sur la face antérieure de l'avant-bras droit du sujet jusqu'à ce qu'il signale sa première sensation de douleur. Cela correspond à son seuil douloureux et l'algomètre est retiré. La pression nécessaire pour atteindre ce seuil est retenue. Cette mesure est répétée 3 fois avec 1 min entre chaque mesure et la moyenne de ces trois mesures est gardée. (Kelly M. Naugle et al., 2014)

- **Mesure de l'intensité douloureuse** = Test de l'intensité supérieure au seuil douloureux (SPPT : Suprathreshold Pressure Pain Test). Une pression mécanique est appliquée à un rythme de 0,5 kg/s jusqu'à ce que 5 kg soit appliqué avec un algomètre de pression à main (Fischer pressure algometer usneurologicals.com), sur la face postérieure de l'avant-bras droit du sujet. Ces 5 kg appliqués permettent d'évaluer l'intensité douloureuse sans occasionner un grand inconfort pour les sujets. Immédiatement après l'application du stimulus de pression douloureux, il est demandé au sujet de communiquer son ressenti par rapport à ce stimulus à l'aide d'une échelle visuelle numérique de 0 à 10, où 0 représente « aucunes douleurs » et 10 « la pire douleur imaginable ». (Kelly M. Naugle et al., 2014)

Séances 1 et 2 :

- **Administration de Capsaïcine** = Application d'un patch (Qutenza®) à 8% de concentration de capsaïcine sur l'épiderme de la face antérieure de l'avant-bras gauche du sujet, à 8 cm du pli du coude. Avec chauffage préalable de l'avant-bras à 40° pendant 10 minutes avant l'application de la capsaïcine (Srbely et al., 2010 ; Huntley et al., 2015). Le chauffage préalable ainsi que l'application de capsaïcine se fera sur 22,8 cm² (Petersen K. L. et al., 2001; Petersen K.L. et al., 2003).

- **Mesure de l'hyperalgésie secondaire** = Réalisation d'une topographie sensitive ou Quantitative Sensory Testing (QST) sur la face antérieure du bras gauche de la zone autour du dépôt de capsaïcine. A l'aide d'un filament de type Pin-Prick de 256 mN (The PinPrick, MRC Systems, Heidelberg, Germany). En partant de la périphérie pour aller vers la zone de dépôt de capsaïcine selon 8 radians, en piquant la peau tous les 5mm avec la même pression grâce au 256 mN (cf. Figure II). La zone d'hyperalgésie secondaire est définie comme un changement de perception de l'intensité du stimulus par le sujet, le stimulus étant de la même intensité douloureuse tout au long de l'évaluation (B. Rössler et al., 2013). L'évaluateur sera muni de deux stylos dermatographiques. L'un noir, avec lequel il fera un point lorsque le patient ne ressent pas de différence comparativement avec une autre zone saine piquée, et l'autre rouge, avec lequel il marquera d'un point les zones pour lesquelles le sujet décrit la piqûre comme « plus douloureuse », « plus intense », « plus pointue » (B. Rössler et al., 2013). Il est donc demandé au sujet, les yeux préalablement bandés, de décrire ce qu'il ressent à chaque piqûre. La taille de l'hyperalgésie secondaire en cm², est obtenue en calculant l'aire de l'octogone obtenu grâce aux 8 radians.

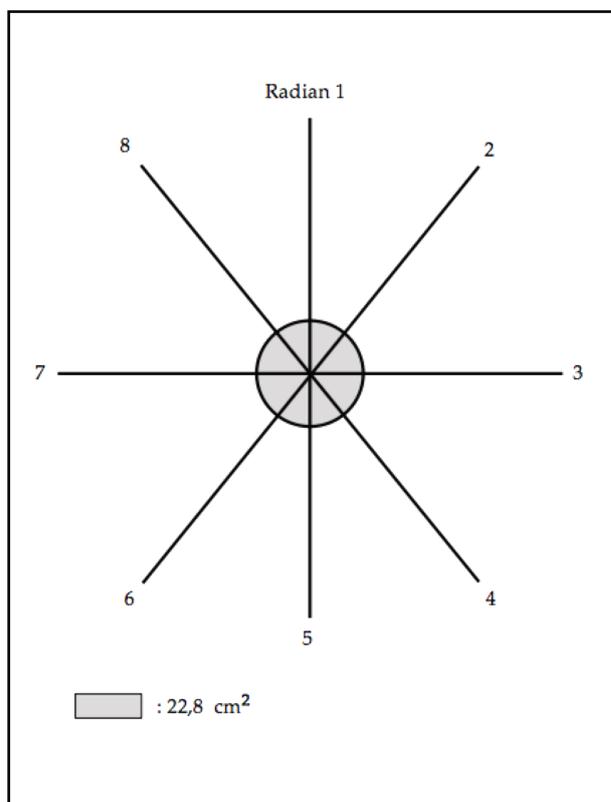


Figure II : Schéma des 8 radians pour la mesure de l'hyperalgésie secondaire.

7.2 Déroulement de l'étude

7.2.1 Screening / Pré-inclusion

Les sujets volontaires sains susceptibles de participer à l'étude seront recrutés à partir de la file active du service de médecine du sport de l'hôpital de la Croix Rousse. Il leur sera demandé de remplir les questionnaires :

- Ricci et Gagnon
- Q-AAP

Toutes les explications nécessaires à la bonne compréhension de l'étude leurs seront données via la notice d'information expliquant les objectifs et le déroulement du protocole. Il sera possible pour eux de poser leurs questions à tout moment à cette adresse mail : paulhenryflat@gmail.com. Il sera laissé au patient le délai de réflexion nécessaire pour décider de sa participation à l'étude.

Durée totale : 2 semaines

7.2.2 Visite d'inclusion / Randomisation

Lors de la visite d'inclusion :

- Vérification des critères d'inclusion et de non inclusion et notamment recherche d'antécédents et contre-indication à la pratique d'un exercice physique contre résistance.
- Nouvelle explication de l'étude au sujet, remise de la notice d'information et du consentement de participation à l'étude s'il ne l'avait pas déjà. Si le sujet est d'accord pour participer, signature du consentement.
- Récupération des résultats de VO₂max obtenu lors du test d'effort.
- Mesure du seuil douloureux à la pression mécanique.
- Mesure de l'intensité douloureuse à la pression mécanique.
- Randomisation du sujet (EXP puis CT ou CT puis EXP).

Durée totale : 60 min

7.2.3 Déroulement de l'étape pilote

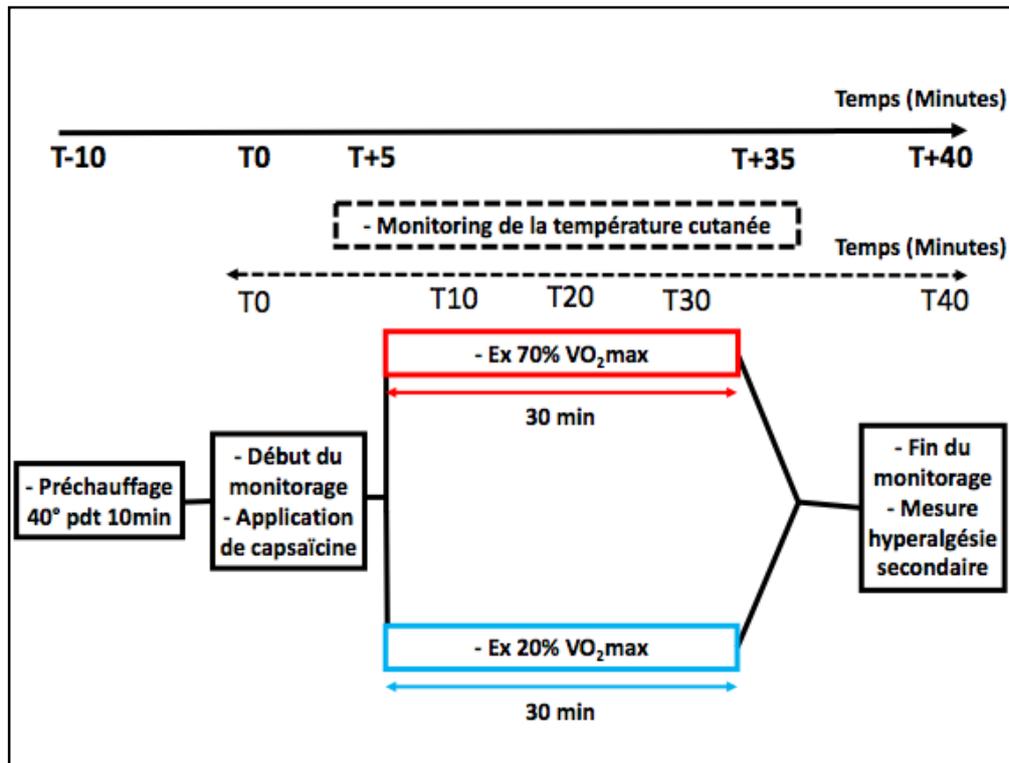


Figure III : Déroulement temporel de l'étape pilote.

- La séance pilote :

- **T-10 min :** Préchauffage de la peau où le dépôt de capsaïcine se fera, sur 22,8 cm², pendant 10min à 40°.
- **T0 :**
 - Application de capsaïcine, pose du patch sur 22,8 cm² par Paul Henry, sur l'épiderme de la face antérieure de l'avant-bras gauche du sujet à 8cm du pli du coude.
 - Début du monitoring de la température cutanée par le TCS 2.1 de la marque QST.Lab® sur l'épiderme de la face antérieure de l'avant-bras droit du sujet.
- **T+5 min :** Début de l'exercice aérobic :
 - A 70% de la VO₂max durant 30min. Sur un cycloergomètre, surveillé et monitoré par Paul Henry, Les sujets seront équipés d'une ceinture émettrice de fréquence cardiaque (FC) Polar H10®. L'échauffement durera 5min. Une fois la FC

correspondant à 70% de la VO_{2max} atteinte, le sujet maintiendra cette intensité durant 20min. Enfin la récupération active et redescende à une FC correspondant à 20% de la VO_{2max} durera 5min.

- A 20% de la VO_{2max} durant 30min. Sur un cycloergomètre surveillé et monitoré par Paul Henry. Les sujets seront équipés d'une ceinture émettrice de fréquence cardiaque (FC) Polar H10®. L'échauffement durera 5min. Une fois la FC correspondant à 20% de la VO_{2max} atteinte, le sujet maintiendra cette intensité durant 25min.

→ Durant ces 30 min d'exercice, la température de la peau sera monitorée et enregistrée.

- 5 sujets suivront le protocole à 70% de la VO_{2max} , et les 5 autres suivront le protocole à 20% de la VO_{2max} .

- **T+35 min** : Fin de l'exercice aérobie

- **T+40 min** :

- Fin du monitoring de la température cutanée
- Mesure de l'2HA (Hyperalgésie secondaire) sur le bras gauche par Paul Henry, réalisation d'une topographie sensitive de la zone autour du dépôt de capsaïcine. A l'aide d'un filament de type Pin-Prick de 256 mN (The PinPrick, MRC Systems, Heidelberg, Germany), en partant de la périphérie pour aller vers la zone de dépôt de la capsaïcine selon 8 radians et en piquant la peau tous les 5mm (cf. Figure II). La zone d'hyperalgésie est définie comme un changement de perception de l'intensité du stimulus par le sujet, le stimulus étant de la même intensité tout au long de l'évaluation. L'évaluateur sera muni de deux stylos dermatographiques. L'un noir, avec lequel il fera un point lorsque le patient ne ressent pas de différence comparativement avec une autre zone saine piquée, et l'autre rouge, avec lequel il marquera d'un point les zones pour lesquelles le sujet décra la piqûre comme « plus douloureuse », « plus intense », « plus pointue ». Il est donc demandé au sujet, les yeux préalablement bandés, de décrire ce qu'il ressent à chaque piqûre. La taille de l'hyperalgésie secondaire est obtenue en calculant l'air de l'octogone calculée grâce aux 8 radians.

→ La mesure de la température cutanée avec le « TCS 2.1 de la marque QST.Lab® » sera effectuée à : T0, T10, T20, T30 T40.

Durée totale : 40 min

7.2.4 Déroulement des séances du protocole expérimental

Les séances se partagent en deux types :

- EXP pour Expérimentale
- CT pour Contrôle

L'ordre est déterminé de manière aléatoire à la visite d'inclusion. Entre ces deux séances, nous avons prévu une période 2 semaines de « Wash-out » sans aucune intervention cf. Figure IV.

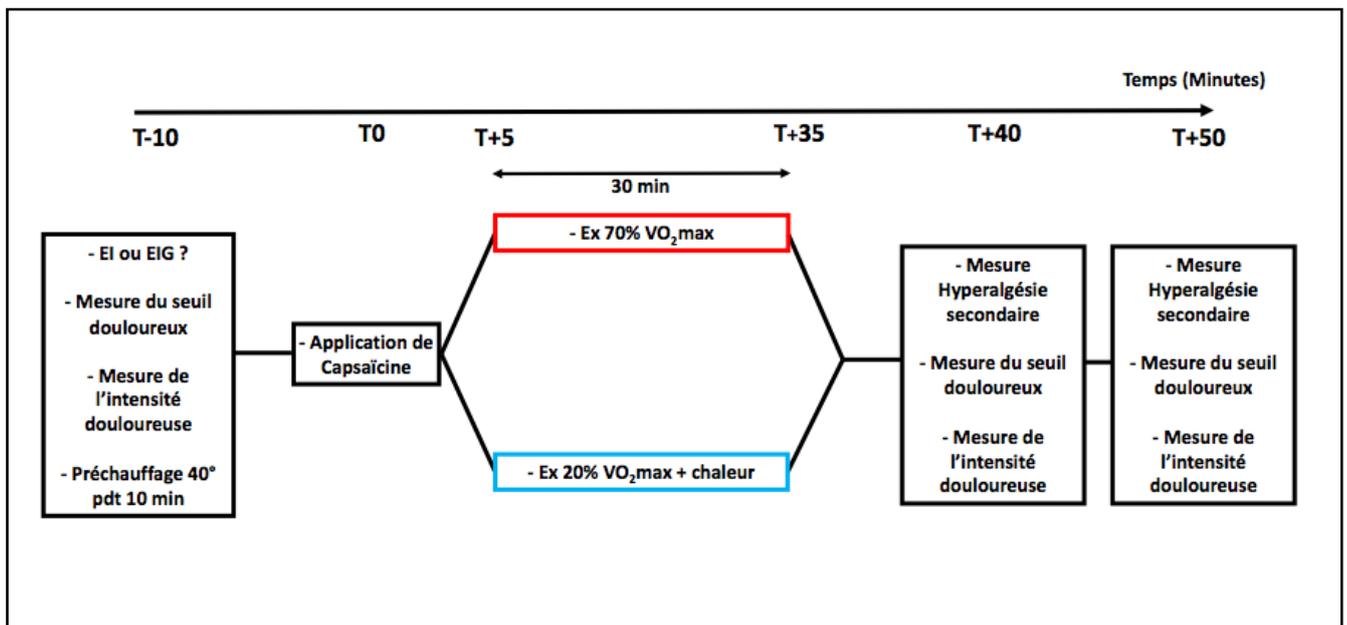


Figure IV : Déroulement temporel des séances EXP et CT.

- Pour les deux types de séances, au préalable :

- T-10 min :
 - Y'a t-il eu un EI ou un EIG ;
 - Mesure du seuil douloureux cf. (T+40 min) ;

- Mesure de l'intensité douloureuse cf. (T+40 min) ;
- Préchauffage de la peau où le dépôt de capsaïcine se fera, sur 22,8 cm², pendant 10min à 40°.

Durée totale : 10 min

- La séance EXP :

- **T0** : Application de capsaïcine, pose du patch sur 22,8 cm² par Paul Henry, sur l'épiderme de la face antérieure de l'avant-bras gauche du sujet à 8cm du pli du coude.
- **T+5 min** : Début de l'exercice aérobic de 30min dont 20min à 70% de la VO₂max. Sur un cycloergomètre surveillé et monitoré par Paul Henry. Les sujets seront équipés d'une ceinture émettrice de fréquence cardiaque (FC) Polar H10 ®. L'échauffement durera 5min. Une fois la FC correspondant à 70% de la VO₂max atteinte, le sujet maintiendra cette intensité durant 20min. Enfin la récupération active et redescende à une FC correspondant à 20% de la VO₂max durera 5min.
- **T+35 min** : Fin de l'exercice aérobic (**T35**) à 70% de la VO₂max.
- **T+40 min** :
 - Mesure de l'2HA (Hyperalgésie secondaire) sur le bras gauche par Paul Henry, réalisation d'une topographie sensitive de la zone autour du dépôt de capsaïcine. A l'aide d'un filament de type Pin-Prick de de 256 mN (The PinPrick, MRC Systems, Heidelberg, Germany), en partant de la périphérie pour aller vers la zone de dépôt de la capsaïcine selon 8 radians et en piquant la peau tous les 5mm (cf. Figure II). La zone d'hyperalgésie est définie comme un changement de perception de l'intensité du stimulus par le sujet, le stimulus étant de la même intensité tout au long de l'évaluation. L'évaluateur sera munis de deux stylos dermatographiques. L'un noir, avec lequel il fera un point lorsque le patient ne ressent pas de différence comparativement avec une autre zone saine piquée, et l'autre rouge, avec lequel il marquera d'un point les zones pour lesquelles le sujet décra la piqûre comme « plus douloureuse », « plus intense », « plus pointue ». Il est donc demandé au sujet, les yeux préalablement bandés, de décrire ce qu'il ressent à chaque piqûre. La taille de l'hyperalgésie secondaire est obtenue en calculant l'air de l'octogone calculée grâce aux 8 radians.

- Mesure du seuil douloureux par Paul Henry, à l'aide d'un algomètre de pression à main, sur la face antérieure de l'avant bras droit du sujet. Une pression mécanique est appliquée à un rythme de 0,5 kg/s jusqu'à ce que le sujet signale sa première sensation de douleur cela correspond à son seuil douloureux et l'algomètre est retiré. La pression nécessaire pour atteindre ce seuil est retenue. Cette mesure est répétée 3 fois et la moyenne de ces trois mesures est gardée.
- Mesure de l'intensité douloureuse par Paul Henry, à l'aide d'un algomètre de pression à main, sur la face postérieure de l'avant bras droit du sujet. Une pression mécanique est appliquée à un rythme de 0,5 kg/s jusqu'à ce que 5 kg soit appliqué avec un algomètre de pression à main. Immédiatement après l'application du stimulus de pression douloureux, il est demandé au sujet de communiquer son ressenti par rapport à ce stimulus à l'aide d'une échelle visuelle analogique de 0 à 100, où 0 représente « aucunes douleurs » et 100 « pire douleur imaginable »

- **T+50 min :**

- Mesure de l'2HA
- Mesure du seuil douloureux
- Mesure de l'intensité douloureuse

Durée totale : 50 min

- La séance CT :

- **T0 :** Application de capsaïcine, pose du patch sur 22,8 cm² par Paul Henry sur l'épiderme de la face antérieure de l'avant-bras gauche du sujet à 8cm du pli du coude.
- **T+5 min :** Début de l'exercice aérobie à 20% de la VO_{max} durant 30 minutes. Les deux avant-bras du sujet seront chauffés pour compenser l'augmentation de chaleur corporel du protocole EXP à 70% de la VO_{max} (Chin L. L. et al., 2008). Sur un cycloergomètre surveillé et monitoré par Paul Henry. Les sujets seront équipés d'une ceinture émettrice de fréquence cardiaque (FC) Polar H10®. L'échauffement durera 5min. Une fois la FC correspondant à 20% de la VO_{max} atteinte, le sujet maintiendra cette intensité durant 25min.
- **T+35 min :** Fin de l'exercice aérobie à 20% de la VO_{max}.

• **T+40 min :**

- Mesure de l'2HA (Hyperalgésie secondaire) sur la face antérieure du bras gauche par Paul Henry réalisation d'une topographie sensitive de la zone autour du dépôt de capsaïcine. A l'aide d'un filament de type Pin-Prick de 256 mN (The PinPrick, MRC Systems, Heidelberg, Germany), en partant de la périphérie pour aller vers la zone de dépôt de la capsaïcine selon 8 radians et en piquant la peau tous les 5mm (cf. Figure II). La zone d'hyperalgésie est définie comme un changement de perception de l'intensité du stimulus par le sujet, le stimulus étant de la même intensité tout au long de l'évaluation. L'évaluateur sera muni de deux stylos dermatographiques. L'un noir, avec lequel il fera un point lorsque le sujet ne ressent pas de différence comparativement avec une autre zone saine piquée, et l'autre rouge, avec lequel il marquera d'un point les zones pour lesquelles le sujet décrira la piqûre comme « plus douloureuse », « plus intense », « plus pointue ». Il est donc demandé au sujet, les yeux préalablement bandés, de décrire ce qu'il ressent à chaque piqûre. La taille de l'hyperalgésie secondaire est obtenue en calculant l'aire de l'octogone calculée grâce aux 8 radians.
- Mesure du seuil douloureux par Paul Henry, à l'aide d'un algomètre de pression à main, sur la face antérieure de l'avant bras droit du sujet. Une pression mécanique est appliquée à un rythme de 0,5 kg/s jusqu'à ce que le sujet signale sa première sensation de douleur cela correspond à son seuil douloureux et l'algomètre est retiré. La pression nécessaire pour atteindre ce seuil est retenue. Cette mesure est répétée 3 fois et la moyenne de ces trois mesures est gardée.
- Mesure de l'intensité douloureuse par Paul Henry, à l'aide d'un algomètre de pression à main, sur la face postérieure de l'avant bras droit du sujet. Une pression mécanique est appliquée à un rythme de 0,5 kg/s jusqu'à ce que 5 kg soit appliqué avec un algomètre de pression à main. Immédiatement après l'application du stimulus de pression douloureux, il est demandé au sujet de communiquer son ressenti par rapport à ce stimulus à l'aide d'une échelle visuelle analogique de 0 à 100, où 0 représente « aucunes douleurs » et 100 « pire douleur imaginable »

• **T+50 min :**

- Mesure de l'2HA
- Mesure du seuil douloureux
- Mesure de l'intensité douloureuse

Durée totale : 50 min

7.2.4 Visite de fin d'étude

Lors de la visite de fin d'étude :

- Vérification s'il est survenue un évènement indésirable ou indésirable grave.
- Paiement par chèque du participant.

Durée totale : 30 min

7.2.5 Distinction soins et recherches

Tableau 3 : Distinction soins et recherches

Procédures effectuées au cours de la recherche	Procédures effectuées dans le cadre du soin	Procédures ajoutées du fait de la recherche
Traitement	X	- Exercice aérobie à 70% de la VO ₂ max sur cycloergomètre - Exercice aérobie à 20% de la VO ₂ max sur cycloergomètre.
Consultations	X	-Mesure du seuil douloureux -Mesure de l'intensité douloureuse -Induction et mesure de l'hyperalgésie secondaire
Autres (questionnaires...)	X	-Questionnaire Ricci et Gagnon -Questionnaire Q-AAP

7.3 Règles d'arrêt temporaire ou définitives

Arrêt de participation d'une personne à la recherche :

- Les sujets pourront retirer leur consentement et demander à sortir de l'étude à n'importe quel moment et quelle qu'en soit la raison. En cas de sortie prématurée, l'investigateur doit en documenter les raisons de façon aussi complète que possible.

L'investigateur pourra interrompre temporairement ou définitivement la participation d'un sujet à l'étude pour toute raison qui servirait au mieux les intérêts du sujet en particulier en cas d'événements indésirables graves.

Si applicable, la mise en évidence d'un ou plusieurs critères de sortie d'étude tels que définis précédemment pourra également amener l'investigateur à arrêter la participation du sujet à la recherche.

En cas de sujet perdu de vue, l'investigateur mettra tout en œuvre pour reprendre contact avec la personne et recueillir si possible la raison de la perte de vue.

En cas de retrait de consentement, les données recueillies jusqu'à la date du retrait seront analysées, les données perdues ne seront pas remplacées et l'analyse des résultats se fera en intention de traiter.

Arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche :

- L'étude peut être interrompue prématurément en cas de survenue d'événements indésirables inattendus graves nécessitant une revue du profil de la stratégie. De même, des événements imprévus ou de nouvelles informations relatives à la méthode d'investigation, au vu desquels les objectifs de l'étude ne seront vraisemblablement pas atteints, peuvent amener le promoteur à interrompre prématurément l'étude.

Les Hospices Civils de Lyon se réservent le droit d'interrompre l'étude à tout moment, s'il s'avère que les objectifs d'inclusion ne sont pas atteints.

En cas d'arrêt prématuré de l'étude pour des raisons de sécurité, l'information sera transmise par le promoteur dans un délai de 15 jours à l'ANSM et au CPP.

VIII. Évaluation de la sécurité

Événement indésirable : toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

Effet indésirable : événement indésirable survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine, lorsque cet événement est lié à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

Événement ou effet indésirable grave : tout événement ou effet indésirable qui :

- Entraîne la mort,
- Met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche,
- Nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation,

- Provoque une incapacité ou un handicap important ou durable,
- Se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale.

L'investigateur devra déclarer au CRPV (Centres régionaux de pharmacovigilance) auquel il est rattaché tout effet indésirable relié à la capsaïcine (patch à 8%), l'exercice à 70% ou 20% de la VO₂max.

D'après l'article L1413-14, tout professionnel ou établissement de santé ayant constaté une infection nosocomiale ou tout autre événement indésirable grave lié à des soins réalisés lors d'investigations, de traitements ou d'actions de prévention doit en faire la déclaration au directeur général de l'agence régionale de santé.

Les événements indésirables sanitaires sont à signaler sur le portail de signalement des événements indésirables sanitaires : www.signalement-sante.gouv.fr/

L'investigateur notifie au promoteur via le cahier d'observation tous les événements indésirables et les résultats d'examens de biologie médicale anormaux définis dans le protocole comme déterminants pour l'évaluation de la sécurité des personnes.

IX. Aspects statistiques

9.1 Nombre de sujets nécessaires

Pour l'étape pilote, il sera incluse un total de 10 sujets qui ne pourront pas être inclus dans l'étape expérimentale qui suivra. Cette étape permettra de s'assurer des variations possibles de la température cutanée lors de l'exercice à 70% de la VO₂max par rapport à celui à 20% cf. « 5.1 Type d'étude » ainsi que de la faisabilité du protocole d'exercice aérobie et de la bonne induction de l'hyperalgésie secondaire par la capsaïcine topique.

Pour l'étape expérimentale, à partir des données obtenues dans les études précédentes (Petersen K. L. et al., 2001; Petersen K.L. et al., 2003), sur l'effet anti-hyperalgique de médicaments utilisant la diminution de surface d'hyperalgésie secondaire (HA2) comme critère de jugement principale, nous avons pu établir l'hypothèse suivante :

- Avec un risque alpha de 5%;
- Une puissance de 90%;
- Une surface d'HA2 moyenne de 82 cm² en placebo et 41,3 cm² avec le traitement actif;
- Un écart-type commun de 28.

Le nombre de sujets à inclure est de 20 sujets. Étant donné notre risque d'attrition (perdu de vue) de 15%, l'étude nécessite l'inclusion de 23 sujets pour vérifier l'efficacité anti-hyperalgésique de l'exercice physique aérobie.

Totale de sujets inclus = 33, avec 10 (étape pilote) + 23 (étape expérimentale).

9.2 Population d'analyse

La description de la population à l'inclusion se fera en intention de traiter. La population en intention de traiter est définie comme l'ensemble des patients inclus dans l'étude selon le bras alloué lors de la randomisation, quels que soient les critères d'éligibilité et la quantité de traitement reçue, qu'ils soient évaluables ou non évaluables pour les critères de jugement. Le critère de jugement principal et les critères de jugement secondaires seront analysés en ITT. Les cas de déviation majeure seront revus lors de la blind review, au cours de laquelle d'autres cas pourront être identifiés en aveugle du bras thérapeutique. Ils seront spécifiés dans le plan d'analyse statistique. Les patients seront considérés dans le bras thérapeutique réellement administré.

9.3 Méthodes statistiques

9.3.1 *Analyses descriptives*

La population incluse sera décrite par les statistiques suivantes :

- variables quantitatives suivant une loi Normale : moyenne, écart-type, minimum et maximum.
- variables quantitatives ne suivant pas une loi Normale : médiane, 1er et 3ème quartile, minimum et maximum.
- variables qualitatives : fréquences absolues et relatives (exprimées en %).

9.3.2 *Analyse du critère principal*

La différence de moyenne de la surface d'hyperalgésie secondaire sera comparée entre les deux bras de l'étude (EXP vs CT) à l'aide d'un test de comparaison de moyenne. Pour ces analyses statistiques le logiciel SPSS sera utilisé.

9.3.3 Analyse des critères secondaires

- La différence de moyenne de la pression correspondant au seuil douloureux sera comparée entre les deux bras de l'étude (EXP vs CT) à l'aide d'un test de comparaison de moyennes. Pour ces analyses statistiques le logiciel SPSS sera utilisé'.

- La différence de moyenne des EVA correspondant à l'intensité douloureuse sera comparée entre les deux bras de l'étude (EXP vs CT) à l'aide d'un test de comparaison de moyennes. Pour ces analyses statistiques le logiciel SPSS sera utilisé'.

Les résultats seront considérés comme significatifs au seuil de 5%.

9.4 Méthode de prise en compte des données manquantes

Aucune imputation des valeurs manquantes n'est prévue. Si le nombre des valeurs manquantes devient « pertinent » (critère principal, nombre de données manquantes, déséquilibre...), une éventuelle méthode d'imputation des données pourra être envisagée et cette modification devra être argumentée dans le plan d'analyse statistique.

9.5 Gestion des modifications apportées au plan d'analyse

Un plan d'analyse statistique détaillé sera rédigé avant le gel de la base des données. Il tiendra compte de toute modification du protocole ou de tout événement inattendu survenu au cours de l'étude et ayant un impact sur les analyses présentées ci-dessus. Les analyses planifiées pourront être complétées en cohérence avec les objectifs de l'étude.

Toute modification apportée par la suite au plan d'analyse statistique devra être justifiée et donnera lieu à une nouvelle version du document. Ces déviations au plan d'analyse seront reportées dans le rapport final de l'étude. L'ensemble des documents sera conservé dans le dossier de l'étude.

9.6 Responsable des analyses

Le responsable des analyses sera Mr. Paul Henry.

X. Surveillance de la recherche

Le responsable de la surveillance sera Mr. Paul Henry.

XI. Droit d'accès aux données et aux documents sources

11.1 Protection des données

Conformément au Règlement Européen sur la Protection des Données, les personnes participant à cette recherche seront informées, via la notice d'information et le formulaire de consentement, des droits suivants :

- de la nature et de la finalité des données recueillies dans le cadre de la recherche ainsi que du délai de conservation de ces données.
- de la possibilité d'arrêter l'étude à tout moment et de la conservation, par le promoteur, des informations recueillies (sauf indication contraire de la personne concernée).
- de leurs droits d'accès, de rectification, d'opposition, de limitation, d'effacement et de portabilité des données recueillies dans le cadre de la recherche. Ces droits pourront s'exercer à tout moment de la recherche soit en effectuant une demande auprès du médecin qui suit les personnes dans le cadre de la recherche (et qui contactera le promoteur) soit en déposant une demande auprès du délégué à la protection des données du promoteur
- de la possibilité, en cas de problème/désaccord, d'effectuer une réclamation auprès de la CNIL.

Le promoteur s'engage à répondre à toute demande d'accès aux données dans un délai d'1 mois maximum. Par ailleurs, seul le personnel habilité par le promoteur et les représentants des autorités de santé pourront avoir accès à ces informations.

11.2 Accès aux données

Le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données sources, aux documents sources et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur.

Les investigateurs mettront à disposition des personnes chargées du suivi, du contrôle de qualité ou de l'audit de la recherche impliquant la personne humaine, les documents et données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique).

11.3 Documents sources

Les documents sources sont définis comme tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistré au cours de l'étude clinique. Ils seront conservés pendant 25 ans par l'investigateur.

11.4 Confidentialité des données

Conformément aux dispositions concernant la confidentialité des données auxquelles ont accès les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche impliquant la personne humaine (article L.1121-3 du code de la santé publique), conformément aux dispositions relatives à la confidentialité des informations concernant notamment les essais, les personnes qui s'y prêtent et les résultats obtenus (article R. 5121-13 du code de la santé publique), les personnes ayant un accès direct aux données prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux essais, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal). Pendant la recherche impliquant la personne humaine ou à son insu, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent seront transmises au promoteur par les investigateurs et seront codées. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leurs adresses. Seule la première lettre du nom du sujet et la première lettre de son prénom seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à l'étude indiquant l'ordre d'inclusion des sujets. Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaire au contrôle de qualité de la recherche. L'étude comprenant 2 parties, pour distinguer les sujets de la phase pilote et de la phase expérimentale, la lettre P sera rajoutée avant les initiales de chaque sujet pour la phase pilote et la lettre E pour la phase expérimentale.

XII. Contrôle et assurance de la qualité

Un Attaché de Recherche Clinique (ARC) mandaté par le promoteur s'assurera de la bonne réalisation de l'étude, du recueil des données générées par écrit, de leur documentation, enregistrement et rapport, en accord avec les Procédures Opératoires Standards mises en application au sein de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) des Hospices Civils de Lyon et conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques ainsi qu'aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

L'investigateur et les membres de son équipe acceptent de se rendre disponibles lors des visites de contrôle de qualité effectuées à intervalles réguliers par l'attaché de recherche clinique. Lors de ces visites, les éléments suivant pourront être revus en fonction du niveau de monitoring adapté à l'étude et déterminé conformément aux POS du Promoteur:

- consentement éclairé;
- respect du protocole de l'étude et des procédures qui y sont définies;
- qualité des données recueillies dans le cahier d'observation : exactitude, données manquantes, cohérence des données avec les documents sources;
- gestion des traitements expérimentaux;
- déclaration des événements indésirables graves.

Toute visite fera l'objet d'un rapport de monitoring par compte-rendu écrit adressé à l'investigateur du centre visité et à la structure de coordination de la recherche.

D'autre part, les investigateurs s'engagent à accepter les audits d'assurance qualité effectués par des personnes mandatées par le promoteur ainsi que les inspections effectuées par les autorités compétentes. Toutes les données, tous les documents et rapports peuvent faire l'objet d'audits et d'inspections réglementaires sans que puisse être opposé le secret médical.

XIII. Considérations éthiques

13.1 Autorités compétentes

Le protocole, la notice d'information et le formulaire de consentement de l'étude seront soumis pour avis au Comité de Protection des Personnes

La notification de l'avis favorable du CPP sera transmise au promoteur de l'étude et à l'ANSM. Une demande d'autorisation d'étude sera également adressée par le promoteur à l'ANSM.

Le promoteur s'engage à ce que le démarrage de l'étude ne se fasse qu'après obtention de l'avis favorable du CPP et de l'autorisation d'étude de l'ANSM.

13.2 Modifications substantielles

En cas de modification substantielle apportée au protocole par l'investigateur, elle sera approuvée par le promoteur. Ce dernier devra obtenir préalablement à sa mise en œuvre un avis favorable du CPP et une autorisation de l'ANSM dans le cadre de leurs compétences respectives. Un nouveau consentement des personnes participant à la recherche sera recueilli si nécessaire.

13.3 Information du patient et formulaire de consentement

Les patients seront informés de façon complète et loyale, en des termes compréhensibles, des objectifs et des contraintes de l'étude, des risques éventuels encourus, des mesures de surveillance et de sécurité nécessaires, de leurs droits de refuser de participer à l'étude ou de la possibilité de se rétracter à tout moment.

Toutes ces informations figurent sur un formulaire d'information et de consentement remis au patient. Le consentement libre, éclairé et écrit du patient sera recueilli par l'investigateur, ou un médecin qui le représente avant l'inclusion définitive dans l'étude. Une copie du formulaire d'information et de consentement signé par les deux parties sera remise au patient, l'investigateur en conservera l'original.

13.4 Déclaration de conformité

Le promoteur et l'investigateur s'engagent à ce que cette recherche soit conduite :

- conformément au protocole,
- conformément aux bonnes pratiques cliniques françaises et internationales actuellement en vigueur,
- conformément aux dispositions législatives et réglementaires actuellement en vigueur en France et au niveau international.

13.5 Période d'exclusion

Les sujets inclus dans la phase expérimentale, ne pourront pas participer à une autre recherche au cours de l'étude afin de ne pas entraîner de biais.

XIV. Gestion et conservation des données

14.1 Cahier d'observation

Le cahier d'observation comportera les données nécessaires à l'analyse en vue de publication.

CRF Ennov (Clinsight) :

Les données de l'étude seront recueillies dans un cahier d'observation électronique (eCRF). Cet eCRF, spécifique à l'étude, sera développé par un datamanager des Hospices Civils de Lyon sur le logiciel Ennov Clinical® 7.5.720. Ce logiciel respecte les recommandations de la FDA sur les systèmes informatisés pour la gestion des essais cliniques (Guidance for Computerized Systems Used in Clinical Trials) ainsi que les recommandations FDA sur la signature électronique (21CFR part 11).

Le CRF n'inclura que les données nécessaires à la réalisation du protocole et à la publication scientifique. Les autres données des patients nécessaires à leur suivi en dehors de cette étude seront collectées dans le dossier médical du patient. Les données de l'étude seront informatisées de façon codée, conformément à la loi informatique et liberté. Les sujets/patients de l'étude seront identifiés par leur numéro unique d'inclusion dans l'étude et par la première lettre de leur nom et de leur prénom. Une liste d'identification des participants à la recherche sera conservée dans le classeur investigateur.

Les données doivent être complétées, au fur et à mesure de leur collecte, par les personnes autorisées (investigateur et personnes apparaissant sur la délégation de tâches) et disposant de leurs propres identifiants, conformément à la loi informatique et liberté. Le remplissage du cahier d'observation via internet permet au centre de coordination et au promoteur de l'étude de visualiser rapidement et à distance les données. Lors de la saisie, les données sont immédiatement vérifiées grâce à des contrôles de cohérence. La personne en charge du remplissage doit valider et justifier toute modification de valeur dans le CRF. Les entrées et modifications font l'objet d'un audit.

L'investigateur est responsable de l'exactitude, de la qualité et de la pertinence de toutes les données saisies. A ce titre, chaque page du CRF patient doit être datée et signée électroniquement par l'investigateur, signifiant ainsi son accord et sa responsabilité vis-à-vis des données collectées.

14.2 Gestion des données

La saisie des données sera réalisée par Mr. Paul Henry qui réalisera une simple saisie. La validation, la conservation, l'enregistrement se fera par logiciel d'eCRF. L'analyse des données sera réalisée par des investigateurs non impliqués dans le recueil et la tabulation des données, sous la responsabilité de l'investigateur principal.

14.3 CNIL

Le promoteur s'engage à ce que le démarrage de l'étude ne se fasse qu'après obtention de l'autorisation de la CNIL.

14.4 Archivage

Les documents suivants seront archivés par le nom de l'étude dans les locaux des Hospices Civils de Lyon jusqu'à la fin de la période d'utilité pratique.

Ces documents sont :

- Protocole et annexes, amendements éventuels,
- Formulaire d'information et consentements originaux signés
- Données individuelles (copies authentifiées de données brutes)
- Documents de suivi et courriers relatifs à la recherche
- Analyses statistiques
- Rapport final de l'étude

Le promoteur conservera l'ensemble des données de l'étude pendant 25 ans.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du promoteur. Au terme des 25 ans, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

XV. Financement et assurance

15.1 Budget de l'étude

Les frais liés à cette recherche sont les suivants :

- Rémunération des sujets pour l'étape pilote = 10€/sujet, soit 100€
- Rémunération des sujets pour l'étape expérimentale = 70€/sujet, soit 1610€
- Algomètre de pression « Fischer ® » = 238€
- Ceinture Cardiaque « Polar H10 ® » = 90€
- Les frais administratifs (DRCI et eCRF) sont pris en charge par le CHU-promoteur puisqu'il s'agit d'une étude monocentrique.

Soit un totale de 2038€ pour lequel le laboratoire Neuropain a d'ores et déjà provisionné la somme.

15.2 Assurance

Le promoteur a souscrit pour toute la durée de l'étude une assurance garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout médecin impliqué dans la réalisation de l'étude. Il assurera également l'indemnisation intégrale des conséquences dommageables à la recherche pour la personne qui s'y prête et ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

Le contrat d'assurance a été souscrit avant le démarrage de l'étude auprès de la Société Hospitalière d'Assurance Mutuelle, 18 rue Edouard Rochet, 69008 Lyon.

XVI. Règles relatives à la publication

Les communications et rapports scientifiques correspondant à cette étude seront réalisés sous la responsabilité de l'investigateur principal de l'étude avec l'accord des investigateurs associés. Les coauteurs du rapport et des publications seront les investigateurs et les cliniciens impliqués, au prorata de leur contribution à l'étude, ainsi que le biostatisticien et les chercheurs associés.

Les règles de publications suivront les recommandations internationales (N Engl J Med, 1997; 336 :309-315). L'étude sera enregistrée sur un registre des essais cliniques en libre accès (clinicaltrials.gov) avant l'inclusion du 1^{er} patient.

DISCUSSION

L'objectif de cette étude est de comparer l'effet de l'exercice aérobie à 70% de la VO_2 max sur cycloergomètre contre une condition contrôle à 20% de la VO_2 max, sur le développement de la sensibilisation centrale induite par un modèle de douleur à la capsaïcine, appliquée de manière topique. La surface épidermique d'hyperalgésie secondaire est le critère de jugement principal.

Notre protocole n'ayant pas encore été mis en place, nous discuterons dans cette partie des résultats envisageables, puis des forces ainsi que des limites de l'étude. Enfin, nous aborderons les perspectives raisonnables pouvant découler de ce protocole.

XVII. Résultats

Les résultats envisageables dans le cas où le nombre de sujets nécessaires aurait été recruté, avec une puissance fixée à 90% et un risque alpha à 5% pourraient être les suivants :

i/ Dans le cas d'un résultat statistiquement significatif et d'une valeur de diminution de la surface épidermique d'hyperalgésie secondaire supérieure ou égale à 30% (aucune DMCI n'a pu être identifiée à partir de la littérature scientifique, nous nous sommes donc basé sur les diminutions de douleur habituellement employé dans les études cliniques sur la douleur (Attal et al., 2011)), nous pourrions conclure au potentiel effet antalgique de l'exercice aérobie à 70% de la VO_2 max sur la mise en place de la sensibilisation centrale avec un effet cliniquement intéressant.

ii/ Un résultat statistiquement significatif mais avec une valeur de diminution de la surface épidermique d'hyperalgésie secondaire inférieure à 30% nous ferait conclure au potentiel effet antalgique de l'exercice aérobie à 70% de la VO_2 max sur la mise en place de la sensibilisation centrale mais avec un effet présentant un intérêt clinique discutable.

iii/ Un résultat statistiquement non significatif et une valeur de diminution de la surface épidermique d'hyperalgésie secondaire supérieure ou égale à 30% nous amènerait à conclure à un effet cliniquement intéressant de l'exercice physique sans effet spécifique de l'exercice aérobie à 70% de la VO_2 max. Ce résultat suggérerait alors l'intérêt d'une activité physique pour le traitement des phénomènes de sensibilisation centrale, et ce, même pour une faible intensité d'exercice. L'efficacité certaine ne pouvant être démontrée que contre une condition placebo qui pourrait faire l'objet d'une étude complémentaire.

iv/ Un résultat statistiquement non significatif et une valeur de diminution de la surface épidermique d'hyperalgésie secondaire inférieure à 30% nous ferait dans ce cas

conclure à l'absence d'effet antalgique de l'exercice à faible ou haute intensité sur le développement de la sensibilisation centrale ainsi qu'à l'absence d'intérêt clinique.

v/Un résultat significatif mettant en évidence un effet antalgique supérieur du groupe contrôle (20% de VO₂max) sur le groupe aérobie (70% de VO₂max) et ce avec ou non une diminution supérieur ou égale à 30% de la surface d'HA2 nous amènerait à conclure à l'efficacité antalgique supérieure de l'activité à basse intensité sur l'activité à haute intensité.

vi/Enfin, une augmentation significative de la taille de l'hyperalgésie secondaire dans l'une ou l'autre condition (70% vs 20% de VO₂max) nous conduirait à reconsidérer l'effet de l'activité physique sur le développement de la sensibilisation centrale avec potentiellement un effet pro-nociceptif.

Pour finir concernant le critère principal, dans l'éventualité d'un résultat mettant en évidence une différence significative du groupe haute intensité (70%max) par rapport au groupe contrôle (20%) il faudra s'intéresser aux raisons pouvant expliquer ce résultat. L'une des pistes possibles concernerait le rôle joué par le facteur neurotrophique : Brain Derived Neurotrophique Factor (BDNF) dont il a été montré qu'il présentait un pic de production suite à une activité physique de type aérobie de haute intensité (Mackay et al., 2017) et qu'il intervenait dans les processus de sensibilisation centrale (A. I. Basbaum et al., 2009).

Enfin, concernant les critères de jugement secondaires (Seuil de pression douloureux et Intensité douloureuse), compte tenu qu'ils n'ont pas vocation à déterminer l'efficacité du traitement, leurs résultats doivent avant tout permettre d'enrichir et de compléter l'analyse des effets induits par l'activité physique sur la sensibilisation centrale. Ils permettront ainsi d'obtenir des informations sur des facteurs complémentaires à l'hyperalgésie secondaire et caractéristiques de la sensibilisation centrale sans pour autant en être spécifique tels que l'intensité douloureuse ou le seuil douloureux. Si les résultats sont positifs, nous pourrions étendre nos conclusions quant à l'effet anti-hyperalgésiant de l'exercice aérobie à un effet antalgique plus global sur les différents aspects cliniques et ainsi ouvrir la voie à de futures études testant de tels protocoles d'activité physique chez des patients à risque de développer des douleurs chroniques avec une sensibilisation centrale.

XVIII. Forces

Il s'agit d'une étude expérimentale prospective, randomisée et contrôlée, à deux bras en groupes croisés. Ce design permet en effet de réduire la variabilité inter-indivuelle entre

les deux bras et l'obtention d'une puissance statistique de 90% en diminuant le nombre de sujets à inclure. La randomisation quant à elle permet une bonne comparabilité initiale et évite le biais de sélection. Le groupe contrôle permet lui d'éviter un potentiel effet placebo de par le fait que les deux groupes font de l'exercice physique en pédalant à une intensité soit de 20% de la VO_{2max} , qui aurait un effet antalgique (EIH) très faible, soit de 70% de la VO_{2max} , qui aurait l'effet antalgique (EIH) le plus efficace (Naugle K. M. et al., 2012).

La première partie de ce protocole consiste en une étape pilote. Ce point rentre dans les forces de l'étude puisqu'il permet de vérifier la faisabilité des procédures, notamment pour ce qui est des variations de température cutanée, de réalisation de l'exercice aérobie et de l'induction de l'hyperalgésie secondaire. Il apparaît primordiale de vérifier à quel point la température cutanée varie selon les deux modalités d'exercice aérobie utilisé dans ce protocole. En effet, le modèle de douleur employé est sensible aux variations de température. Grâce à cette première étape pilote nous serons en mesure de savoir de combien, en degré Celsius, la température cutanée varie au cours de ces deux modalités. Nous pourrions ainsi adapter de manière optimale la dose de chaleur à délivrer aux sujets pour compenser l'écart observé entre le groupe contrôle et le groupe expérimental.

Un autre point fort de ce protocole expérimental réside dans l'objet même de la recherche qu'il souhaite menée et plus particulièrement pour son caractère inédit puisqu'à ce jour aucune étude expérimentale n'a été conduite sur la modulation de la sensibilisation centrale par l'exercice aérobie. Les conclusions de ce travail pourraient de ce fait avoir un impact important concernant la compréhension et l'utilisation de l'activité physique aérobie chez des patients présentant ce type de douleurs.

XIX. Limites

Il aurait pu apparaître judicieux d'inclure d'autres sujets dans l'étude afin de former une troisième étape au cross-over, et obtenir ainsi trois étapes randomisées pour chaque sujet : une étape Contrôle au repos, une étape Contrôle à 20% de la VO_{2max} et l'étape Expérimental à 70% de la VO_{2max} . Cet ajout aurait impliqué un plus grand nombre de sujets à inclure ainsi qu'un délai d'inclusion plus long pour les sujets avec une 3^{ème} induction douloureuse qui serait plus difficile à défendre devant un comité d'éthique. De manière plus pragmatique, cela entraînerait également une augmentation du budget de l'étude.

Enfin, l'une des limites aux conclusions pouvant émerger de ces futurs résultats provient de l'utilisation d'un modèle expérimental et transitoire de sensibilisation centrale de la douleur lorsqu'il s'agit d'étendre les conclusions obtenues à des patients présentant ce syndrome. En effet, ces patients souffrent généralement de douleurs avec une sensibilisation centrale

établie depuis plusieurs semaines voire plus. En limitant notre analyse à la phase d'établissement de la sensibilisation centrale nous diminuons l'extrapolation de nos résultats à des situations cliniques réelles de sensibilisation centrale. Cependant il aurait été plus compliqué de nous intéresser à un modèle de sensibilisation établie pour ensuite le comparer à des situations pathologiques qui perdurent généralement depuis des mois, puisque l'on ne peut excéder expérimentalement 2 à 3 jours (Quesada et al., 2021).

XX. Perspectives

Le premier point concerne le BDNF, Brain Dervie Neurotrophique Factor, est un facteur de croissance neurotrophique de la famille des neurotrophines qui fut découvert en 1982 par Barde et al. A sa découverte, le BDNF montra une stimulation de la survie des neurones ganglionnaires de la racine dorsale chez l'animal (Binder D. K. et al., 2008). Ces actions ont été étudiées plus en détails par la suite avec un rôle de renforcement des synapses excitatrices glutamatergique ainsi que dans le mécanisme de potentialisation à long terme (LTP). Enfin, et c'est de loin l'effet le plus important de ce facteur neurotrophique, il semble augmenter la prolifération neuronale ainsi que la plasticité synaptique (Binder D. K. et al., 2008). Il apparaît alors intéressant de chercher à augmenter la concentration de ce facteur neurotrophique qui pourrait impacter positivement la récupération suite à une pathologie neurologique. C'est ainsi que la recherche s'est tournée vers les modalités pouvant faire augmenter sa concentration plasmatique. L'exercice aérobie a alors montré les meilleurs résultats dans le domaine en augmentant la concentration de BDNF de manière récurrente, après une séance chez des sujets sains (Mackay et al., 2017). L'exercice aérobie apparaît donc comme augmentant le taux de BDNF circulant. Cependant, le BDNF aurait également un impact sur la douleur en participant à la sensibilisation centrale lorsqu'il est libéré par la microglie cf. 1.1.4. (A. I. Basbaum et al., 2009). Une perspective à ce protocole, en cas d'effet hyperalgique de l'exercice aérobie et non antalgique, comme dans notre hypothèse, serait de le répliquer en ajoutant la mesure plasmatique du taux de BDNF qui pourrait être une explication à cette réponse hyperalgique et ainsi étudier les variations de son taux suivant l'intensité de l'exercice.

Un second point concerne la réalisation d'un protocole similaire mais avec une temporalité différente dans l'établissement de la sensibilisation centrale. Il serait effectivement intéressant d'évaluer l'effet de l'activité physique aérobie sur des sujets ayant cette fois ci une sensibilisation centrale stable et établie. Ceci serait alors plus en phase avec

les conditions de prise en charge clinique des patients qui ont ce type de douleurs et chez qui il est proposé de réaliser des exercices de type aérobie. Cela pourrait être le cas pour des patient souffrant de fibromyalgie ou encore de lombalgie chronique.

CONCLUSION

Notre étude a pour objectif de mettre en évidence, chez le sujet sain, l'effet de l'exercice aérobie à haute intensité sur le développement du phénomène de sensibilisation centrale à travers l'étude de son marqueur périphérique, l'hyperalgésie secondaire.

L'élaboration de ce protocole complexe a été soumise à un certain nombre de contraintes : biais, faisabilité des conditions, qui nous ont obligé à faire des compromis dans les éléments et les conditions que nous souhaitions investiguer. De ce fait, nous avons privilégié la qualité méthodologique des résultats à leur exhaustivité en ayant à l'esprit que d'autres études complémentaires seront nécessaires pour cerner les différents aspects concernant l'influence de l'exercice aérobie sur le phénomène de sensibilisation centrale. Pour autant, cette étude permettra d'évaluer cette influence au cours de l'établissement de la sensibilisation centrale. Avec pour la suite plusieurs axes de recherche possible selon des résultats positifs : cet effet anti-hyperalgésiant est-il présent lorsque la sensibilisation est établie ? Ou négatifs : l'effet hyperalgésiant est-il en lien avec la concentration en neurohormones stimulant la plasticité neuronale comme le BDNF ?

BIBLIOGRAPHIE

- Amarins J. Wijma, C. Paul van Wilgen, Mira Meeus & Jo Nijs (2016). « Clinical biopsychosocial physiotherapy assessment of patients with chronic pain: The first step in pain neuroscience education ». *Physiotherapy Theory and Practice*, 32:5, 368-384.

- Arendt-Nielsen L., B. Morlion, S. Perrot, A. Dahan, A. Dickenson, H.G. Kress, C. Wells, D. Bouhassira, et A. Mohr Drewes. 2018. « Assessment and Manifestation of Central Sensitisation across Different Chronic Pain Conditions ». *European Journal of Pain* 22 (2): 216-41.

- Barde, Y.A., D. Edgar, et H. Thoenen. 1982. « Purification of a New Neurotrophic Factor from Mammalian Brain. » *The EMBO Journal* 1 (5): 549-53.

- Basbaum Allan I., Diana M. Bautista, Grégory Scherrer, et David Julius. 2009. « Cellular and Molecular Mechanisms of Pain ». *Cell* 139 (2): 267-84.

- Betik, Andrew C., et Russell T. Hepple. 2008. « Determinants of $\dot{V}O_{2max}$ Decline with Aging: An Integrated Perspective ». *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 33 (1): 130-40.

- Binder Devin K., Helen E. Scharfman. 2008. « Brain-Derived Neurotrophic Factor ». *National Institutes of Health*, 15.

- Bouhassira Didier., Michel Lantéri-Minet, Nadine Attal, Bernard Laurent, et Chantal Touboul. 2008. « Prevalence of Chronic Pain with Neuropathic Characteristics in the General Population ». *Pain* 136 (3): 380-87.

- Carl J. Caspersen, Kenneth E. Powell, Gregory M. Christenson. 1985. « Physical Activity, Exercise, and Physical Fitness: Definitions and Distinctions for Health-Related Research ». *Public Health Reports* Vol.100, No.2.

- Chenaf C., J.-L. Kaboré, J. Delorme, B. Pereira, A. Mulliez, M. Zenut, N. Delage, D. Ardid, A. Eschalier, et N. Authier. 2019. « Prescription Opioid Analgesic Use in France: Trends and Impact on Morbidity-Mortality ». *European Journal of Pain* 23 (1): 124-34.

- Chin Lim Leong, Chris Byrne, Jason KW Lee. 2008. « Human Thermoregulation and Measurement of Body Temperature in Exercise and Clinical Settings » 37 (4): 7.
- Finnerup, Nanna Brix, Søren Hein Sindrup, et Troels Staehelin Jensen. 2010. « The Evidence for Pharmacological Treatment of Neuropathic Pain »: Pain 150 (3): 573-81.
- Hugues Monod, Roland Flandrois, Henry Vandewalle. 2007. « Bases physiologiques des activités physiques et sportives ». *Elsevier Masson S.A.S.* ISBN 978-2-294-70248-8.
- Huntley Andrew H., John Z. Srbely, et John L. Zettel. 2015. « Experimentally Induced Central Sensitization in the Cervical Spine Evokes Postural Stiffening Strategies in Healthy Young Adults ». *Gait & Posture* 41 (2): 652-57.
- James C.A., A.J. Richardson, P.W. Watt, et N.S. Maxwell. 2014. « Reliability and Validity of Skin Temperature Measurement by Telemetry Thermistors and a Thermal Camera during Exercise in the Heat ». *Journal of Thermal Biology* 45 (octobre): 141-49.
- Jo Nijs, Boudewijn Van Houdenhove. 2009. « From acute musculoskeletal pain to chronic widespread pain and fibromyalgia: Application of pain neurophysiology in manual therapy practice ». *Manual Therapy* 14, 3e12.
- Kenneth R. Fox, Stephen H. Boutcher, J.H. Biddle. 2000. « Physical Activity and Psychological well-being ». *Routledge Taylor and Francis group.* ISBN 0-203-77656-9
- Luis Garcia Larrea, Roland Peyron. 2013. « Pain matrices and neuropathic pain matrices: A review ». *PAIN*, Elsevier, 154 (Suppl 1), pp.S29-43.
- Mackay Christopher P., Suzanne S. Kuys, et Sandra G. Brauer. 2017. « The Effect of Aerobic Exercise on Brain-Derived Neurotrophic Factor in People with Neurological Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Neural Plasticity* 2017: 1-9.
- Mick Gérard, Serge Perrot, Philippe Poulain, Alain Serrie, Alain Eschalier, Paul Langley, Dave Pomerantz, et Hervé Ganry. 2013. « Impact sociétal de la douleur en France : résultats de l'enquête épidémiologique National Health and Wellness Survey auprès de plus de 15 000 personnes adultes ». *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement* 14 (2): 57-66.

- Naugle Kelly M., Roger B. Fillingim, et Joseph L. Riley. 2012. « A Meta-Analytic Review of the Hypoalgesic Effects of Exercise ». *The Journal of Pain* 13 (12): 1139-50.
- Naugle Kelly Marie, Keith E. Naugle, Roger B. Fillingim, Brian Samuels, et Joseph L. Riley. 2014. « Intensity Thresholds for Aerobic Exercise-Induced Hypoalgesia ». *Medicine & Science in Sports & Exercise* 46 (4): 817-25.
- Osinski Thomas, Audrey Lallemand, et Thomas Russo. 2017. « Modulation et dérèglements neurophysiologiques des voies de la douleur ». *Kinésithérapie, la Revue* 17 (186): 16-32.
- Petersen K. L., Bruce Jones, Veronica Segredo, Jørgen B. Dahl, et Michael C. Rowbotham. 2001. « Effect of Remifentanyl on Pain and Secondary Hyperalgesia Associated with the Heat-Capsaicin Sensitization Model in Healthy Volunteers ». *Anesthesiology* 94 (1): 15-20.
- Petersen K.L. 2003. « A Randomized Study of the Effect of Oral Lamotrigine and Hydromorphone on Pain and Hyperalgesia Following Heat/Capsaicin Sensitization ». *The Journal of Pain* 4 (7): 400-406.
- Quesada C. 2018. « L'effet antalgique de stimulations corticales non invasives par stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) ». *Université Jean-Monnet* N° d'ordre NNT : 2018LYSES056.
- Quesada C., Kostenko A, Garcia-Larrea L. 2021. « Human models of central sensitization: a systematic critical review and practical guide ». Article en cours de soumission dans l'european journal of pain.
- Racine Mélanie, Yannick Tousignant-Laflamme, Lorie A. Kloda, Dominique Dion, Gilles Dupuis, et Manon Choinière. 2012. « A Systematic Literature Review of 10 Years of Research on Sex/Gender and Experimental Pain Perception – Part 1: Are There Really Differences between Women and Men ? ». *Pain* 153 (3): 602-18.
- Recommandations de la HAS. « Douleur Chronique : Reconnaître le syndrome douloureux chronique, L'évaluer et orienter Le patient ». 2008. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-01/douleur_chronique_recommandations.pdf Consulté le 10/09/2020.

- Rice David, Jo Nijs, Eva Kosek, Timothy Wideman, Monika I Hasenbring, Kelli Koltyn, Thomas Graven-Nielsen, et Andrea Polli. 2019. « Exercise-Induced Hypoalgesia in Pain-Free and Chronic Pain Populations: State of the Art and Future Directions ». *The Journal of Pain* 20 (11): 1249-66.

- Robert J. Gatchel, Yuan Bo Peng, Perry N. Fuchs, Madelon L. Peters, Dennis C. Turk. 2007. « The Biopsychosocial Approach to Chronic Pain: Scientific Advances and Future Directions ». *Psychological Bulletin* Vol. 133, No. 4, 581–624.

- Ronald Melzack, Patrick D. Wall. 1965. « Pain mechanisms : A new theory ». *SCIENCE* Volume 150, number 3699.

- Rössler Bernhard, Anna Paul, Maria Schuch, Martin Schulz, Thomas Sycha, et Burkhard Gustorff. 2013. « Central Origin of Pinprick Hyperalgesia Adjacent to an UV-B Induced Inflammatory Skin Pain Model in Healthy Volunteers ». *Scandinavian Journal of Pain* 4 (1): 40-45.

- Srbely John Z., James P. Dickey, Leah R. Bent, David Lee, et Mark Lowerison. 2010. « Capsaicin-Induced Central Sensitization Evokes Segmental Increases in Trigger Point Sensitivity in Humans ». *The Journal of Pain* 11 (7): 636-43.



La Région
Auvergne-Rhône-Alpes



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ
UNIVERSITÉ DE GRENOBLE ALPES
DÉPARTEMENT DE KINESITHERAPIE
CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE GRENOBLE-ALPES

ANNEXES

Année 2020 – 2021

Sommaire des annexes

- Annexe 1 : Ricci J., Gagnon L. 2016. « Test d'auto-évaluation de l'activité ». Examen périodique de santé.
- Annexe 2 : Canadian Society for Exercise Physiology. 2002. « Questionnaire sur l'aptitude à l'activité physique ».
- Annexe 3 : MRC systems GmbH, 2010. « The PinPrick » *Heidelberg, Germany.*
- Annexe 4 : Fischer pressure algometer usneurologicals.com.
- Annexe 5 : TCS 2.1 de la marque QST.Lab®



EXAMEN PÉRIODIQUE DE SANTÉ

QUESTIONNAIRE RICCI & GAGNON

TEST D'AUTO-ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ

D'après J.Ricci et L.Gagnon, université de Montréal, modifié par F.Laureyns et JM. Séné.

Le questionnaire d'auto-évaluation permet de déterminer votre profil : inactif, actif ou très actif ?

Calculez en additionnant le nombre de points (1 à 5) correspondant à la case cochée à chaque question.

(A) COMPORTEMENTS SÉDENTAIRES	POINTS					SCORES	
	1	2	3	4	5		
Combien de temps passez-vous en position assise par jour (loisirs, télé, ordinateur, travail, etc) ?	+ de 5 h <input type="checkbox"/>	4 à 5 h <input type="checkbox"/>	3 à 4 h <input type="checkbox"/>	2 à 3 h <input type="checkbox"/>	Moins de 2h <input type="checkbox"/>		
Total (A)							
(B) ACTIVITÉS PHYSIQUES DE LOISIRS (DONT SPORTS)	1	2	3	4	5	SCORES	
	Pratiquez-vous régulièrement une ou des activités physiques ?	Non <input type="checkbox"/>				Oui <input type="checkbox"/>	
	A quelle fréquence pratiquez-vous l'ensemble de ces activités ?	1 à 2 fois / mois <input type="checkbox"/>	1 fois / semaine <input type="checkbox"/>	2 fois / semaine <input type="checkbox"/>	3 fois / semaine <input type="checkbox"/>	4 fois / semaine <input type="checkbox"/>	
	Combien de minutes consacrez-vous en moyenne à chaque séance d'activité physique ?	Moins de 15 min <input type="checkbox"/>	16 à 30 min <input type="checkbox"/>	31 à 45 min <input type="checkbox"/>	46 à 60 min <input type="checkbox"/>	Plus de 60 min <input type="checkbox"/>	
Habituellement comment percevez-vous votre effort ? Le chiffre 1 représentant un effort très facile et le 5, un effort difficile.	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>		
Total (B)							
(C) ACTIVITÉS PHYSIQUES QUOTIDIENNES	1	2	3	4	5	SCORES	
	Quelle intensité d'activité physique votre travail requiert-il ?	Légère <input type="checkbox"/>	Modérée <input type="checkbox"/>	Moyenne <input type="checkbox"/>	Intense <input type="checkbox"/>	Très intense <input type="checkbox"/>	
	En dehors de votre travail régulier, combien d'heures consacrez-vous par semaine aux travaux légers : bricolage, jardinage, ménage, etc. ?	Moins de 2 h <input type="checkbox"/>	3 à 4 h <input type="checkbox"/>	5 à 6 h <input type="checkbox"/>	7 à 9 h <input type="checkbox"/>	Plus de 10 h <input type="checkbox"/>	
	Combien de minutes par jour consacrez-vous à la marche ?	Moins de 15 min <input type="checkbox"/>	16 à 30 min <input type="checkbox"/>	31 à 45 min <input type="checkbox"/>	46 à 60 min <input type="checkbox"/>	Plus de 60 min <input type="checkbox"/>	
Combien d'étages, en moyenne, montez-vous à pied chaque jour ?	Moins de 2 <input type="checkbox"/>	3 à 5 <input type="checkbox"/>	6 à 10 <input type="checkbox"/>	11 à 15 <input type="checkbox"/>	Plus de 16 <input type="checkbox"/>		
Total (C)							
Total (A) + (B) + (C)							

Questionnaire Ricci & Gagnon - novembre 2016

Moins de 18 : inactif / Entre 18 et 35 : actif / Plus de 35 : très actif

ANNEXE 2 : Canadian Society for Exercise Physiology. 2002. « Questionnaire sur l'aptitude à l'activité physique ».

Questionnaire sur l'aptitude à l'activité physique - Q-AAP (version révisée en 2002)

Q-AAP et VOUS

(Un questionnaire pour les gens de 15 à 69 ans)

L'exercice physique pratiqué d'une façon régulière constitue une occupation de loisir saine et agréable. D'ailleurs, de plus en plus de gens pratiquent une activité physique de façon régulière. Règle générale, augmenter la pratique sportive n'entraîne pas de risques de santé majeurs. Dans certains cas, il est cependant conseillé de passer un examen médical avant d'entreprendre un programme régulier d'activités physiques. Le Q-AAP (questionnaire sur l'aptitude à l'activité physique) vise à mieux cerner les personnes pour qui un examen médical est recommandé.

Si vous prévoyez modifier vos habitudes de vie pour devenir un peu plus actif(ve), commencez par répondre aux 7 questions qui suivent. Si vous êtes âgé(e) de 15 à 69 ans, le Q-AAP vous indiquera si vous devez ou non consulter un médecin avant d'entreprendre votre nouveau programme d'activités. Si vous avez plus de 69 ans et ne participez pas d'une façon régulière à des activités physiques exigeantes, vous devriez consulter votre médecin avant d'entreprendre ces activités.

Lisez attentivement et répondez honnêtement à chacune des questions suivantes. Le simple bon sens sera votre meilleur guide pour répondre correctement à ces questions. Cochez OUI ou NON.

OUI	NON	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1. Votre médecin vous a-t-il déjà dit que vous souffriez d'un problème cardiaque et que vous ne deviez participer qu'aux activités physiques prescrites et approuvées par un médecin?
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2. Ressentez-vous une douleur à la poitrine lorsque vous faites de l'activité physique?
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3. Au cours du dernier mois, avez-vous ressenti des douleurs à la poitrine lors de périodes autres que celles où vous participez à une activité physique?
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4. Éprouvez-vous des problèmes d'équilibre reliés à un étourdissement ou vous arrive-t-il de perdre connaissance?
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5. Avez-vous des problèmes osseux ou articulaires (par exemple, au dos, au genou ou à la hanche) qui pourraient s'aggraver par une modification de votre niveau de participation à une activité physique?
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	6. Des médicaments vous sont-ils actuellement prescrits pour contrôler votre tension artérielle ou un problème cardiaque (par exemple, des diurétiques)?
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	7. Connaissez-vous une autre raison pour laquelle vous ne devriez pas faire de l'activité physique?

Si vous avez répondu

OUI à une ou plusieurs questions

Consultez votre médecin AVANT d'augmenter votre niveau de participation à une activité physique et AVANT de faire évaluer votre condition physique. Dites à votre médecin que vous avez complété le questionnaire sur l'aptitude à l'activité physique et expliquez-lui précisément à quelles questions vous avez répondu «OUI».

- Il se peut que vous n'ayez aucune contre-indication à l'activité physique dans la mesure où vous y allez lentement et progressivement. Par ailleurs, il est possible que vous ne puissiez faire que certains types d'efforts adaptés à votre état de santé. Indiquez à votre médecin le type d'activité physique que vous comptez faire et suivez ses recommandations.

- Informez-vous quant aux programmes d'activités spécialisés les mieux adaptés à vos besoins, offerts dans votre localité.

NON à toutes ces questions

Si, en toute honnêteté, vous avez répondu «NON» à toutes les questions du Q-AAP, vous êtes dans une certaine mesure, assuré(e) que:

- vous pouvez augmenter votre pratique régulière d'activités physiques en commençant lentement et en augmentant progressivement l'intensité des activités pratiquées. C'est le moyen le plus simple et le plus sécuritaire d'y arriver.
- vous pouvez faire évaluer votre condition physique. C'est le meilleur moyen de connaître votre niveau de condition physique de base afin de mieux planifier votre participation à un programme d'activités physiques.

REMETTRE À PLUS TARD L'AUGMENTATION DE VOTRE PARTICIPATION ACTIVE :

- si vous souffrez présentement de fièvre, d'une grippe ou d'une autre affection passagère, attendez d'être remis(e); ou
- si vous êtes enceinte ou croyez l'être, consultez votre médecin avant de modifier votre niveau de pratique sportive régulière.

Veillez noter que si votre état de santé se trouve modifié de sorte que vous deviez répondre «OUI» à l'une ou l'autre des questions précédentes, consultez un professionnel de la santé ou de la condition physique, afin de déterminer s'il vous faut modifier votre programme d'activités.

Formule de consentement du Q-AAP: La Société canadienne de physiologie de l'exercice, Santé Canada et ses représentants n'assument aucune responsabilité vis-à-vis des accidents qui pourraient survenir lors de l'activité physique. Si, après avoir complété le questionnaire ci-dessus, un doute persiste quant à votre aptitude à faire une activité physique, consultez votre médecin avant de vous y engager.

Toute modification est interdite. Nous vous encourageons à copier le Q-AAP dans sa totalité.

Dans la mesure où le Q-AAP est administré avant que la personne ne s'engage dans un programme d'activités ou qu'elle fasse évaluer sa condition physique, la section suivante constitue un document ayant une valeur légale et administrative.

«Je sous-signé(e) affirme avoir lu, compris et complété le questionnaire et avoir reçu une réponse satisfaisante à chacune de mes questions.»

NOM _____

SIGNATURE _____

DATE _____

SIGNATURE D'UN PARENT
ou TUTEUR (pour les mineurs) _____

TÉMOIN _____

N.B.— Cette autorisation de faire de l'activité physique est valide pour une période maximale de 12 mois à compter du moment où le questionnaire est rempli. Elle n'est plus valide si votre état de santé change de telle sorte que vous répondiez «OUI» à l'une des sept questions.



© Société canadienne de physiologie de l'exercice

Avec l'appui de:



Santé
Canada

Health
Canada

suite au verso...



PinPrick Stimulator Set

Tactile stimulators for
quantitative sensoric testing
(QST)



User manual



User's Manual

Written by

Tracy Livingston, David Bernardi, and Michael Carroll

Published by

JTech Medical Industries
4314 ZEVEX Park Lane
Salt Lake City, UT 84123
801-264-1001
www.jtechmed.com

Copyright © 1998 JTech Medical Industries.
All rights reserved.

ANNEXE 5 : TCS 2.1 de la marque QST.Lab®.



-
- Temperature range: 0°C to 60°C (0.1°C steps)
 - Temperature ramp: 0.1°C/sec to maximum 300°C/sec
 - Absolute precision: 0.1°C
 - Relative precision: 0.1°C
 - Five Independent stimulation zones (each can be set at a different temperature)
 - Automatic calibration
 - Automatic adjustment to neutral skin temperature
 - Battery powered
 - Ultraportable (4 Kg)
 - No maintenance