

# RILUSCI, étude randomisée, contrôlée, en double aveugle et multicentrique pour l'essai du Riluzole dans le traitement de la spasticité des blessés médullaires traumatiques : protocole d'étude

Rémi Bonopéra-Garcia

▶ **To cite this version:**

Rémi Bonopéra-Garcia. RILUSCI, étude randomisée, contrôlée, en double aveugle et multicentrique pour l'essai du Riluzole dans le traitement de la spasticité des blessés médullaires traumatiques : protocole d'étude. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03016719

**HAL Id: dumas-03016719**
**https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03016719**

Submitted on 20 Nov 2020

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

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

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

**RILUSCI, étude randomisée, contrôlée, en double aveugle et multicentrique pour l'essai du Riluzole dans le traitement de la spasticité des blessés médullaires traumatiques : protocole d'étude.**

# T H È S E

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 20 Octobre 2020**

**Par Monsieur Rémi BONOPERA-GARCIA**

**Né le 24 juillet 1991 à Marseille 08eme (13)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de MÉDECINE PHYSIQUE ET DE RÉADAPTATION

**Membres du Jury de la Thèse** :

| | |
|---|---|
| **Monsieur le Professeur VITON Jean-Michel** | **Président** |
| **Monsieur le Professeur BENSOUSSAN Laurent** | **Assesseur** |
| **Monsieur le Professeur ROCHE Pierre-Hugues** | **Assesseur** |
| **Monsieur le Professeur agrégé du Val-de-Grâce THEFENNE Laurent** | **Assesseur** |

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

# FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

| | | |
|---|---|---|
| **Doyen** | **:** | **Pr. Georges LEONETTI** |
| Vice-Doyen aux affaires générales | : | Pr. Patrick DESSI |
| Vice-Doyen aux professions paramédicales | : | Pr. Philippe BERBIS |
| Conseiller | : | Pr. Patrick VILLANI |

***Assesseurs :***

| | | |
|---|---|---|
| ➢ aux études | : | Pr. Kathia CHAUMOITRE |
| ➢ à la recherche | : | Pr. Jean-Louis MEGE |
| ➢ à l'unité mixte de formation continue en santé | : | Pr. Justin MICHEL |
| ➢ pour le secteur NORD | : | Pr. Stéphane BERDAH |
| ➢ Groupements Hospitaliers de territoire | : | Pr. Jean-Noël ARGENSON |
| ➢ aux masters | : | Pr. Pascal ADALIAN |

***Chargés de mission :***

| | | |
|---|---|---|
| ➢ sciences humaines et sociales | : | Pr. Pierre LE COZ |
| ➢ relations internationales | : | Pr. Stéphane RANQUE |
| ➢ DU/DIU | : | Pr. Véronique VITTON |
| ➢ DPC, disciplines médicales & biologiques | : | Pr. Frédéric CASTINETTI |
| ➢ DPC, disciplines chirurgicales | : | Dr. Thomas GRAILLON |

## ÉCOLE DE MEDECINE

| | | |
|---|---|---|
| **Directeur** | **:** | **Pr. Jean-Michel VITON** |

***Chargés de mission***

| | | |
|---|---|---|
| ▪ PACES – Post-PACES | : | Pr. Régis GUIEU |
| ▪ DFGSM | : | Pr. Anne-Laure PELISSIER |
| ▪ DFASM | : | Pr. Marie-Aleth RICHARD |
| ▪ DFASM | : | Pr. Marc BARTHET |
| ▪ Préparation aux ECN | : | Dr Aurélie DAUMAS |
| ▪ DES spécialités | : | Pr. Pierre-Edouard FOURNIER |
| ▪ DES stages hospitaliers | : | Pr. Benjamin BLONDEL |
| ▪ DES MG | : | Pr. Christophe BARTOLI |
| ▪ Démographie médicale | : | Dr. Noémie RESSEGUIER |
| ▪ Etudiant | : | Elise DOMINJON |

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

## ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

***Chargés de mission***

- 1er cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2ème cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

***Chargés de mission***

- Masso- kinésithérapie 1er cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2ème cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

## ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

***Chargés de mission***

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

# PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques

MM DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice

# PROFESSEURS HONORAIRES

MM MONTIES Jean-Raoul
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

# EMERITAT

| | | |
|---|---|---|
| **2008** | | |
| M. le Professeur | LEVY Samuel | 31/08/2011 |
| Mme le Professeur | JUHAN-VAGUE Irène | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | PONCET Michel | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | KASBARIAN Michel | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | ROBERTOUX Pierre | 31/08/2011 |
| **2009** | | |
| M. le Professeur | DJIANE Pierre | 31/08/2011 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2012 |
| **2010** | | |
| M. le Professeur | MAGNAN Jacques | 31/12/2014 |
| **2011** | | |
| M. le Professeur | DI MARINO Vincent | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | MARTIN Pierre | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | METRAS Dominique | 31/08/2015 |
| **2012** | | |
| M. le Professeur | AUBANIAC Jean-Manuel | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | CAMBOULIVES Jean | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | MATTEI Jean-François | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2015 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2015 |
| **2013** | | |
| M. le Professeur | BRANCHEREAU Alain | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | CARAYON Pierre | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | HENRY Jean-François | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | LE GUICHAOUA Marie-Roberte | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | RUFO Marcel | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | SEBAHOUN Gérard | 31/08/2016 |
| **2014** | | |
| M. le Professeur | FUENTES Pierre | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | GAMERRE Marc | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | MAGALON Guy | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | PERAGUT Jean-Claude | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | WEILLER Pierre-Jean | 31/08/2017 |
| **2015** | | |
| M. le Professeur | COULANGE Christian | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | COURAND François | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | MATTEI Jean-François | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2016 |
| M. le Professeur | VERVLOET Daniel | 31/08/2016 |

# EMERITAT

**2016**

| | | |
|---|---|---|
| M. le Professeur | BONGRAND Pierre | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | BRUNET Christian | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | CAU Pierre | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | FONTES Michel | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | JAMMES Yves | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | NAZARIAN Serge | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | POITOUT Dominique | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | SEBAHOUN Gérard | 31/08/2017 |
| M. le Professeur | VIALETTES Bernard | 31/08/2019 |

**2017**

| | | |
|---|---|---|
| M. le Professeur | ALESSANDRINI Pierre | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | CHAUVEL Patrick | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | COZZONE Pierre | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2018 |
| M. le Professeur | SEBBAHOUN Gérard | 31/08/2018 |

**2018**

| | | |
|---|---|---|
| M. le Professeur | MARANINCHI Dominique | 31/08/2021 |
| M. le Professeur | BOUVENOT Gilles | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | COZZONE Pierre | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2019 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2019 |

2019

| | | |
|---|---|---|
| M. le Professeur | BERLAND Yvon | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CHARPIN Denis | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CLAVERIE Jean-Michel | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | FRANCES Yves | 31/08/2022 |
| M. le Professeur | CAU Pierre | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | COZZONE Patrick | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | DELMONT Jean | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | FAVRE Roger | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | FONTES Michel | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | MAGALON Guy | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | NAZARIAN Serge | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | OLIVER Charles | 31/08/2020 |
| M. le Professeur | WEILLER Pierre-Jean | 31/08/2020 |

# PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERBIS Julie
BERDAH Stéphane
*BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019*
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
*BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre*
*BOUBLI Léon Surnombre*
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
*CURVALE Georges Surnombre*
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
*DELPERO Jean-Robert Surnombre*
DENIS Danièle
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikaël
EUSEBIO Alexandre
FAKHRY Nicolas
*FAUGERE Gérard Surnombre*
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GRIMAUD Jean-Charles
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
*GUYS Jean-Michel Surnombre*
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
*HOFFART Louis Disponibilité*
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
*KERBAUL François détachement*
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
*MATONTI Frédéric Disponibilité*
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
*MUNDLER Olivier Surnombre*
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
*PARRATTE Sébastien Disponibilité*
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RANQUE Stéphane
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
*SAMBUC Roland Surnombre*
SARLES/PHILIP Nicole
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

### PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

### PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

### PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE *A MI-TEMPS*

ADNOT Sébastien
GUIDA Pierre

### PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah
*ANGELAKIS Emmanouil (disponibilité)*
*ATLAN Catherine (disponibilité)*
BARTHELEMY Pierre
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BENYAMINE Audrey
BERGE-LEFRANC Jean-Louis
BERTRAND Baptiste
BEYER-BERJOT Laura
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BOUSSEN Salah Michel
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CERMOLACCE Michel
CHAUDET Hervé
CHRETIEN Anne-Sophie
COZE Carole
CUNY Thomas
*DADOUN Frédéric (disponibilité)*
DALES Jean-Philippe
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVILLIER Raynier
DUBOURG Grégory
DUCONSEIL Pauline
DUFOUR Jean-Charles
ELDIN Carole
FABRE Alexandre
FAURE Alice
FOLETTI Jean- Marc
FOUILLOUX Virginie
FRANKEL Diane
FROMONOT Julien
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GUERIN Carole
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
GUIVARCH Jokthan
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
*LAGIER Aude (disponibilité)*
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MAAROUF Adil
MACAGNO Nicolas
MAUES DE PAULA André
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NGUYEN PHONG Karine
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
OLLIVIER Matthieu
PAULMYER/LACROIX Odile
PESENTI Sébastien
RADULESCO Thomas
RESSEGUIER Noémie
ROBERT Philippe
ROMANET Pauline
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SAVEANU Alexandru
*SECQ Véronique (disponibilité)*
STELLMANN Jan-Patrick
SUCHON Pierre
TABOURET Emeline
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TOMASINI Pascale
TOSELLO Barthélémy
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND/BENHAIM Caroline
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
POUGET Benoît
RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THERY Didier (nomination au 1/10/2019)

## MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
REVIS Joana
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

# PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
# PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

## ANATOMIE *4201*

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
*LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

## ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES *4203*

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
*SECQ Véronique (MCU-PH) disponibilité*

## ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

## ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

## BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5405*

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

## ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

## BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE *4501*

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
*ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité*
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

## BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE *4401*

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

## BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

## BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
*MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre*
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

## BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

## CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
*CURVALE Georges (PU-PH) Surnombre*
FLECHER Xavier (PU PH)
*PARRATTE Sébastien (PU-PH) Disponibilité*
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

## CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

## CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

## CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
*DELPERO Jean-Robert (PU-PH) Surnombre*
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU PH)

## CHIRURGIE INFANTILE *5402*

*GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
FAURE Alice (MCU PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

## CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503*

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

## CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE *5103*

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

## CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

## HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

LEPIDI Hubert (PU-PH)
LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

## DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

## DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

## ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5404*

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (MCU PH)

## CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

## GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
*BERNARD Jean-Paul (PU-PH) retraite au 25/11/2019*
*BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre*
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel ( MCU-PH)

## GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

## GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
*BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre*
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

## EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *4601*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
*SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre*
THIRION Xavier (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

## HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION *4701*

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

## IMMUNOLOGIE *4703*

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

## MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

BARTOLI Christophe (PU-PH)
LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

## MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
MILLION Matthieu (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

## MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

## MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

## MEDECINE D'URGENCE *4805*

*KERBAUL François (PU-PH) détachement*
MICHELET Pierre (PU-PH)

## MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)
EBBO Mikael (MCU-PH)

## MEDECINE GENERALE *5303*

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

## NUTRITION *4404*

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

*ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité*
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

## ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

## OPHTALMOLOGIE *5502*

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
*MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité*

## OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
MICHEL Justin (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

## NEPHROLOGIE *5203*

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

## NEUROCHIRURGIE *4902*

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

## NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

## PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

## PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
*FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre*
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

## PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

## PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

## PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

## PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

## RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

## REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

## PHILOSPHIE *17*

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

## PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Bénédicte (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

## PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

## RHUMATOLOGIE *5001*

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

## THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *4804*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

## UROLOGIE *5204*

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

# ***Remerciements***

Je tiens à remercier dans un premier temps les membres du jury avec tout d'abord, Monsieur le Professeur VITON, président du jury et directeur de thèse, pour tout ce qu'il m'a apporté dans mon apprentissage de la Médecine Physique et de Réadaptation, notamment sur la rigueur de l'examen clinique et l'importance de la connaissance de l'anatomie dans notre belle spécialité.

Monsieur le Professeur BENSOUSSAN, avec qui j'ai pu travailler pendant 3 semestres et apprendre à ses côtés de nombreuses connaissances de la rééducation neurologiques que cela soit en hospitalisation ou au cours des consultations. Vous avez aussi su me responsabiliser et me sortir de ma timidité ce qui m'a permis de grandir en tant que jeune médecin.

Monsieur le Professeur ROCHE, que je remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, et qui m'a appris les bases de la neurochirurgie lors de mon externat à l'occasion d'un stage effectué dans son service.

Monsieur le Professeur THEFENNE, que j'ai eu la chance de côtoyer lors d'un semestre, mémorable, au sein de l'HIA Laveran. Je vous remercie de m'avoir toujours poussé à avoir confiance en moi et en mes capacités. Vous m'avez initié aux injections de toxine botulique (en musique) et appris les grandes lignes de l'appareillage ce qui a constitué de très bonnes bases pour la suite de mon apprentissage.

Je tiens aussi à remercier chaleureusement Monsieur le Professeur DELARQUE auprès duquel j'ai appris à replacer le patient en tant que personne, au sein de la prise en charge médicale et non plus à le considérer uniquement comme un patient. Je tiens aussi à le remercier d'avoir partagé son expérience et ses innombrables connaissances dans le domaine de la Médecine Physique et de Réadaptation.

Je remercie aussi toute ma famille avec au premier plan ma maman, la personne la plus importante à mes côtés durant ces longues études et qui m'a supporté, à tous les sens du terme, dans les bons et surtout les mauvais moments. Sans toi je ne serai jamais devenu la personne que je suis aujourd'hui, tu as toujours

fait en sorte que je donne le meilleur de moi-même. Je te remercie pour ton aide durant ces années, pour ta patience et aussi pour tous les bons petits plats (et gâteaux !) qui m'ont redonné le moral dans les moments compliqués.

Ma sœur, Justine, sans toi aussi je ne serai certainement pas là. Je sais que je n'ai pas toujours été très facile à vivre ces dernières années mais tu as su passé outre et ne pas (trop) m'en tenir rigueur. Je te remercie de ton soutien et ton aide, notamment pour la correction des centaines de fautes d'orthographe, de syntaxe (et j'en passe) de ma thèse (d'où les fautes dans les remerciements, qui n'ont été relus par personne !).

Je remercie les autres personnes de ma famille qui ont été aussi proche durant ces années à commencer par mon oncle Lilin, ma tante Carmen, Ghislaine, Marjory, David, Delphine (merci pour votre super accueil lors des 2 séjours à Bordeaux), Corinne, Martial, Baptiste, Perrine (bon courage pour tes études de médecine, je te souhaite de réussir !!), Raphael, Léa, Tantine, Tonton.

Une pensée pour mes grands-parents, ma Mamie et mon Yayo, qui nous ont quittés trop tôt mais qui ont toujours insisté sur les l'importance de faire des études. Ils ont toujours été à mes côtés et le resteront.

Emilien, mon poto, avec qui l'externat a été une bonne partie de rigolade ! Entre les fous rires en cours, les chansons, les jeux de mots, les parties de Wii à la pause repas pour décompresser, nos vacances à la montagne et après nos soirées détentes autour d'une bonne bière ! Merci pour tout et ton aide

Douglas, je n'ai pas toujours été d'accord sur ton style vestimentaire (pantalon vert et chemise violette ? t'es vraiment sûr que ce n'était pas un pari ?) mais on a bien rigolé pendant cet externat. Je regrette de ne pas avoir fait de semestre d'internat avec toi Par contre faut se calmer sur les déménagements, parce que porter 3 fois tes cartons en 1 an c'est suffisant !

Thibaut, énormément de respect par ton parcours, j'ai découvert quelqu'un de très humble malgré une intelligence remarquable, mais toujours avec le mot pour rire et avec qui on peut discuter de tout. De très belles années à tes cotés !

Au cours de mes différents stages j'ai pu rencontrer une multitude de personne qui ont eu chacune une importante particulière, par ordre d'apparition.

Je remercie toute l'équipe de St Martin Sud avec qui j'ai pu découvrir le monde de la rééducation (et une super ambiance de travail, encore graver dans ma mémoire), Alexandre, Stéphanie, Jessica, Jeanine, Béatrice, Céline, Leslie, Marielle, Enza, Fabien, Sarah, Alexandra, Benoit et j'en oublie malheureusement. Ma voiture se souvient encore de mon départ de St Martin…

Sandra, avec toi j'ai effectué mes premiers pas en tant qu'interne de MPR et j'ai pu apprendre plus que nécessaire pour débuter mon internat, et notamment qu'il n'y a pas uniquement les patients qui ont des troubles phasiques… !

Estelle, cadre de santé au top ! j'ai encore ce fou rire exceptionnel, à propos d'un « bireau » … et j'entends encore la clochette lors des quelques visites éternellement longues de Sandra ! Un grand merci pour ta bonne humeur et ton professionnalisme !

Remerciement à l'équipe de Neurovasculaire de la Timone, avec qui j'ai appris tout ce que je sais sur les AVC et leur prise en charge, Dr Nadia Laksiri, Dr Emilie Doche, Dr Caroline Rey, Gabriel, Éric et Éric, Charlotte, Karima, Florian, Mes co-internes du semestre Yanis, Nils, Tanguy, avec qui on a descendu quelques mauresques après nos heures de dur labeur !

L'HIA Laveran m'a ouvert les portes et il a été difficile de les refermer, avec une équipe médicale et paramédicale d'une très grande qualité. Le Dr Arnaud Jouvion qui m'a appris l'isocinétisme et comment hurler sur des légionnaires (oui c'est possible !), sans oublier les lombalgies de Mr « M ». Merci au Dr Thomas Trappier pour m'avoir fait partager ses connaissances dans l'examen clinique ostéo-articulaire et en EMG, et au Dr Gratiane De Brier qui m'a convaincu de m'orienter vers la neuro urologie. Je remercie toute l'équipe du service de MPR, dans le désordre, Céline, Mandy, Chrystelle, Saly, Marie Claire, Bénédicte, Lysiane, Johanne, Yanick, Jamila, Sandrine, Manon, Ella, Olivier…

De la rhumatologie ne restera que la rencontre de 2 personnes qui m'ont permis de réussir à surmonter ces 6 longs, très très très longs mois. Dorothée, tu resteras mon

binôme avec qui j'ai préféré travaillé, avec ta bonne humeur, ton franc parler, ta motivation, ton professionnalisme, ce fut un réel plaisir de travailler à tes côtés. Tant de souvenirs durant ce semestre, il me faudrait plusieurs pages, mais je retiendrai les Dervinite du vendredi après-midi, ton extrême malchance, regarder Roland Garros entre 2 patients, nos soirées avec Julie, et bien d'autres… bref un pur plaisir !

Julie, CCA de choc, énormément de plaisir à travailler avec toi aussi, tu as su me faire apprécier la rhumatologie pendant ces quelques mois et savoir gérer le stress des visites professorales. De bons moments de rigolades aussi avec Dorothée et j'espère encore des soirées ensemble !!!

L'iUR Valmante où j'ai travaillé avec le Dr Vogel Joséphine avec qui j'ai appris énormément sur la gestion d'un service et sur la rééducation des patients AVC. Le Dr Coste Bruno, exceptionnel, un pur plaisir de t'avoir côtoyé, tu m'as fait profiter de tout ton savoir et expérience et je m'en sers toujours à l'heure actuelle, je te dois beaucoup Bruno !! Par contre pour les retournés acrobatiques au foot faudra faire attention surtout avec le dos d'un papy de 90ans !! Encore un merci au passage au Pr Bensoussan qui a partagé son savoir lors des longues visites professorales et que j'ai découvert autrement avec de bons moments de rires durant ces visites ! Merci à toutes les équipes paramédicales, Pitch, Nadine, Mylène, Damien, Boris, Françoise, Laura.

L'hôpital de jour MPR de la Timone, lieu de passage obligatoire pour tout interne de MPR Marseillais, avec une équipe là aussi formidable, notamment le binôme Christine-Christel, avec qui faire des injections de toxine botulique et des bilans urodynamiques est une partie de plaisir !! Merci Christine pour ces super moments passés à tes côtés, j'espère encore travailler longtemps avec toi ! La team ergo avec Florence (beaucoup de choses apprises à tes côtés, un plaisir de travailler avec toi, toujours calme et posée), Sophie (encore un ou deux patients SED et j'aurai fini par me taper la tête contre les murs !! heureusement que quelques godets ont permis d'évacuer tout ça !! et merci pour la Dauphifflette !!) et Pierre (ergomusicothérapeute, artiste en devenir, de belles parties de pingpong (intraservice) et de badminton, et n'oublie pas ta crème solaire !). Julie dit LaPons, indescriptibles tous ces fous rires avec toi, je ne les compte même plus, à peu près autant que de certif MDPH fait en 6

mois, j'espère qu'on aura encore de belles soirées ensemble ! Lucile, tu m'as fait profiter de toutes tes connaissances et de ta courte expérience, mais très utile, en MPR et merci de ton aide la relecture de ma thèse ; Antoine, je ne t'en veux pas (ou presque) de ne pas m'avoir invité à ta thèse, mais quand même… je prendrai ma revanche à la pétanque, merci aussi pour ton aide pour ma thèse ! Michèle qui gère l'organisation de l'HDJ telle une cheffe d'orchestre à tout coordonner selon les désirs des uns et des autres. La team secrétaire en commençant par celle qui nous a lâchement quitté, 100drine, tu nous as bien manqué j'ai adoré travaillé avec toi, toujours le sourire, nos taquineries et tes querelles avec le Pr.B ; Olivia, sage en surface mais bonne fêtarde (on en dira pas plus..), Valérie, toujours à chercher des dossiers, mais jamais les miens sauf quand ce sont les miens ; Camille, réservée mais pas tant que ça au final, un plaisir de t'avoir connue ; Katinga, ; Un merci aussi Mathieu (toujours prêt pour essayer le Paddle !! j'espère aussi qu'on pourra travailler ensemble à l'avenir !) , Frédérique, Chafia, Jessica  et Jean-Marc.

Un petit mot à mes co-internes de ce semestre à l'HDJ, Camille (un an à tes cotés et j'ai survécu je ne sais pas comment, mais très content de t'avoir connu, un peu perchée mais sinon je retiens ton sérieux et ton dévouement pour les expertises médicales !). Margot, une bonne humeur contagieuse, sans toi je n'aurai jamais essayé le Wakeboard ; je retiendrai la grande joueuse de Bowling (bac avec mention !!). Alexandre le plus MPR de tous les neurologues, super de travailler avec toi et d'avoir organiser de belles ParaOlympiades !

Et un coucou à tous les autres internes de MPR, et anciens internes, Sébastien, Clélia,Thomas, Mélanie, Maéva, Benjamin, Margot, Raphael, Vincent, Léna, Justine, Bastien, Nicolas, Evan ,Claudia, Mathilde…..

Dernier semestre (ou plutôt année), à St Martin Camoins où malgré les difficultés j'ai pu rencontrer une équipe soudée et motivée qui a su me convaincre de rester et de poursuivre l'aventure à leur côté. Merci à Muriel, Laurence, Josiane, Adeline, Anaïs, Yohan, Amandine, Margot, Caroline, encore Caroline, Frédéric et encore Frédéric, Atila, Cathy, Sandra, Virginie, Charlène, Emma, Florie, Emma, Aurélie, Antoine, Léo, Bethy, Sandra, (désolé si j'en oublie !) Un grand merci aux médecins qui m'ont soutenu et épaulé durant ce semestre, Gloria (une personne avec un cœur énorme, toujours présente pour les autres), Charlotte, Karine (je n'ai pas fini

ma liste de questions sur les blessés médullaires…), Anne, Jeanne, Hélène, Dominique, Emilie et Sylvie (sans qui je n'aurai pas pu finir ces derniers mois). Merci aussi à Mr Giocanti et au Dr Muselier de la confiance qu'ils m'ont accordée.

# Sommaire

**I. Introduction** ..... **2**

**II. Matériel et Méthode** ..... **5**

a. Design de l'étude ..... 5
b. Objectifs ..... 6
c. Sécurité d'emploi du riluzole ..... 7
d. Pharmacocinétique ..... 8
e. Autres objectifs secondaires ..... 9
f. Inclusions ..... 13
g. Arrêt de l'étude ..... 17
h. Analyse statistique ..... 17
i. Consentement, collecte des données, législation et autorisations ..... 17

**III. Discussion** ..... **19**

**IV. Conclusion** ..... **22**

**V. Références bibliographiques** ..... **23**

**VI. Annexes** ..... **27**

a. Annexe 1 : Echelle d'Ashworth Modifiée (MAS) ..... 27
b. Annexe 2 : Echelle de spasme de Penn ..... 28
c. Annexe 3 : Questionnaire DN4 ..... 29
d. Annexe 4 : Patient's Global Impression Of Change (PGIC) ..... 30
e. Annexe 5 : SCIM (Spinal Cord Independence Measure) Version III ..... 31

# I. Introduction :

Selon les données de l'OMS de 2013 il existe chaque année, entre 250 000 et 500 000 nouveaux cas de lésion médullaire dans le monde, soit 10 à 80 nouveaux cas par million d'habitants. La majorité de ces cas sont des lésions médullaires traumatiques dont les principales causes sont les accidents de la voie publique, les chutes et les plaies par arme à feu ou arme blanche. Ces lésions médullaires traumatiques concernent le plus souvent les hommes jeunes **[1]**.

Les progrès en matière de soins à la phase aigüe ont fait que la survie de ces patients s'est améliorée mais tout en faisant augmenter le risque de complications secondaires sur le long terme. Parmi ces complications on retrouve le plus souvent les douleurs à la fois nociceptives et neuropathiques, les complications réno-vésicales en lien avec les troubles vésico-sphinctériens sous-jacents, les complications liées au décubitus ou à la station assise telles que les lésions cutanées (escarres) et pour 35 à 65 % des patients le développement d'une spasticité invalidante ou non, avec une prévalence plus importante pour ceux ayant des lésions médullaires cervico-thoraciques hautes **[2]**.

La spasticité est définie comme un trouble du contrôle sensori-moteur, résultant d'une lésion de la voie pyramidale et se manifestant par une contraction involontaire du muscle de façon intermittente ou soutenue **[3]**. Sur le plan clinique, la spasticité est une augmentation du tonus musculaire mise en évidence par une résistance lors de l'étirement passif du muscle, vitesse dépendante, associée à la présence de spasmes, de clonies et d'une hyperréflexie tendineuse. La spasticité peut engendrer des douleurs **[4]** mais aussi une atteinte fonctionnelle importante dans la vie quotidienne de ces personnes, sachant qu'une part de cette spasticité peut être utile notamment lors de la verticalisation pour les transferts. La spasticité représente la troisième cause, après les douleurs et la fatigue, de mauvaise observance des soins de rééducation, entraînant à la fois une perte de chance pour le patient au niveau fonctionnel et un allongement de la durée de séjour en centre de rééducation. Ces complications ont un retentissement important sur la réinsertion socio-professionnelle des patients blessés médullaires **[5,6]**.

À ce jour les principales hypothèses du mécanisme de la spasticité suite à une lésion médullaire traumatique ou non, sont d'une part l'apparition d'une hyperexcitabilité des motoneurones et d'autre part la défaillance des systèmes inhibiteurs au niveau synaptique **[7]**.

L'hyperexcitabilité des motoneurones est due à des changements intrinsèques des propriétés électrophysiologies de ces motoneurones. En dehors de toute lésion médullaire les neurones de la moelle épinière ont une excitabilité dépendante d'un dérivé de la sérotonine, la 5 hydroxytryptamine (5-HT) **[8]**. Cette dernière est libérée dans l'espace synaptique et se fixe aux récepteurs 5-HT2 situés sur la membrane des motoneurones, la 5-HT facilitant l'activité de canaux ioniques membranaires, de type sodium et calcium. Ces derniers sont des canaux voltage-dépendants persistants appelés « persistent inward currents (PICS) » **[9,10]**. Ces canaux sont responsables d'une dépolarisation permanente de la membrane des motoneurones appelée « potentiel de plateau » **[9]**. Ce dernier permet, en réponse à un signal excitateur, même bref, d'engendrer une réponse amplifiée et soutenue dans le temps **[11].**

À la phase aigüe du traumatisme médullaire, phase appelée choc spinal, ces canaux diminuent en diamètre **[12]** du fait de l'absence de sécrétion intra synaptique de 5-HT, ce qui explique l'abolition des réflexes ostéotendineux et la para ou tétraplégie flasque immédiate secondaire au traumatisme. Après une période de plusieurs semaines voire mois ces canaux reprennent progressivement leur morphologie habituelle même en l'absence de 5-HT **[13]**, à la différence que ces canaux ne sont pas soumis aux différents contrôles inhibiteurs présynaptiques, notamment par les interneurones spinaux régulés par les voies descendantes, qui sont par définition lésées **[14]**. Les courants sodiques persistants ($I_{NaP}$), créés par les canaux sodiques voltage-dépendants (Nav), sont des éléments clé de l'entretien de ce potentiel de plateau **[15]**, de l'hyperexcitabilité neuronale et donc de l'apparition de la spasticité **[16]**.

Il existe à ce jour plusieurs traitements qui ont déjà fait la preuve de leur efficacité avec notamment l'administration de baclofène orale ou intra-thécale, de dantrolène, de tizanidine (ATU en France) ou l'injection locale intra musculaire de toxine botulique **[17]**. Mais ces traitements nécessitent soit le plus souvent des posologies importantes, le baclofène passant très mal la barrière hémato méningée au niveau de la moelle épinière, soit sont invasifs avec un effet transitoire et des effets

secondaires systémiques non négligeables **[18,19]**. En ce sens il est nécessaire de trouver d'autres alternatives thérapeutiques.

Le riluzole est un médicament ayant l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France (Rilutek®, Sanofi-Aventis), dans la sclérose latérale amyotrophique et qui a pour effet de retarder le recours à une ventilation mécanique et donc d'allonger de façon modérée l'espérance de vie de ces patients, à la posologie de 50mg deux fois par jour. Le riluzole est connu pour avoir deux actions principales avec d'une part le blocage des canaux sodium voltage-dépendants (PICS), et donc d'inhibition du potentiel de plateau **[20,21]** et d'autre part l'inhibition de la sécrétion glutaminergique **[22]**. Le premier mécanisme d'action étant le principal impliqué dans la physiopathologie de la spasticité. Le riluzole a été testé afin d'évaluer son efficacité sur la spasticité chez le rat ayant une lésion médullaire **[23]**, à la posologie de 8mg/kg avec comme effet une diminution de la spasticité via une diminution de l'excitabilité des motoneurones par blocage des canaux sodium voltage-dépendants **[24]**, mais aussi une action sur les douleurs neuropathiques sous lésionnelles en augmentant le seuil de sensibilité à une stimulation mécanique responsable de douleur neuropathique chez le rat blessé médullaire **[25]**.

Il n'y a pas encore eu d'études afin d'évaluer son effet sur la spasticité chez l'Homme blessé médullaire, mais il existe à ce jour deux études chez l'Homme concernant l'administration de riluzole à la phase aigüe d'un traumatisme médullaire, une étude de phase I **[26]** et une étude de phase II toujours en cours (NCT01597518/ RISCIS) **[27]**.
En effet durant les heures qui suivent le traumatisme médullaire il se produit suite aux phénomènes ischémiques locaux, un afflux de sodium intra neuronal via les canaux sodium voltage-dépendants **[28]**, entraînant une mort neuronale. Il a été montré chez différents modèles animaux que le riluzole aurait un effet neuroprotecteur, en limitant cet afflux sodique, mais permettrait aussi une récupération neuronale, en bloquant les canaux sodium voltage-dépendants, quand il est administré dans les heures suivant le traumatisme médullaire **[28,29,30]**.

L'objectif de cette étude est, dans une première étape, de déterminer la dose minimale efficace (Minimal Effective Dose = MED) de riluzole dans le traitement de la

spasticité des blessés médullaires traumatiques chroniques. Puis dans une seconde étape d'évaluer cette efficacité, à la posologie précédemment déterminée, sur la spasticité et la douleur contre un placebo. À travers ces deux phases il sera aussi évalué une possible relation dose/effet du riluzole et déterminer l'innocuité du riluzole chez les patients blessés médullaires.

## II. Matériel et Méthode :

### a. *Design de l'étude :*

RILUSCI est une étude randomisée, en double aveugle, multicentrique, contre placebo en deux groupes parallèles et adaptative. Cet essai clinique a été enregistré sur le site https://clinicaltrials.gov (n° NCT02859792). Cette étude est divisée en deux étapes, avec une première étape destinée à déterminer la dose minimale efficace de riluzole et la deuxième étape permettant d'évaluer l'efficacité du riluzole, sur la spasticité, à la dose définie précédemment, contre placebo.

La première phase de l'étude est un essai en double aveugle conçu en utilisant une méthode de réévaluation continue basée sur l'inférence bayésienne. Le principe de cette méthode est d'identifier la posologie adéquate pour obtenir un niveau d'efficacité aussi proche que possible d'un niveau cible prédéterminé d'efficacité dans la population. Pour cette étude une probabilité cible de succès de 75% a été choisie.

Les quatre niveaux de dose ont été choisis sur la base d'études antérieures réalisées sur des patients atteints de SLA et de LME aiguës traités par riluzole selon un schéma standard **[31]**. Quatre niveaux de dose sont prévus pour cette étude : 25 mg deux fois par jour, 50 mg deux fois par jour, 75 mg deux fois par jour, 100 mg deux fois par jour, pour des posologies quotidiennes de 50 mg, 100 mg, 150 mg ou 200 mg. Les patients prendront le traitement du jour 1 au jour 14, par voie orale, deux fois par jour, avant les repas, car la co-administration du médicament avec de la nourriture peut réduire l'absorption jusqu'à 20% **[32]**.

À la première étape, phase Ib, la dose initiale de riluzole sera choisie au hasard par le biostatisticien de l'étude. Cette dose ne sera communiquée qu'au pharmacien (hôpital de la Timone) qui préparera le traitement expérimental afin de maintenir l'aveugle de l'investigateur et du patient. Chaque réponse au traitement sera

communiquée au biostatisticien qui effectuera l'analyse bayésienne. Toutes les deux inclusions et conformément aux résultats, le taux de réussite sera mis à jour. Les doses suivantes seront attribuées en fonction des résultats de l'analyse statistique qui sera entreprise. Un maximum de 30 patients participera à cette phase Ib.

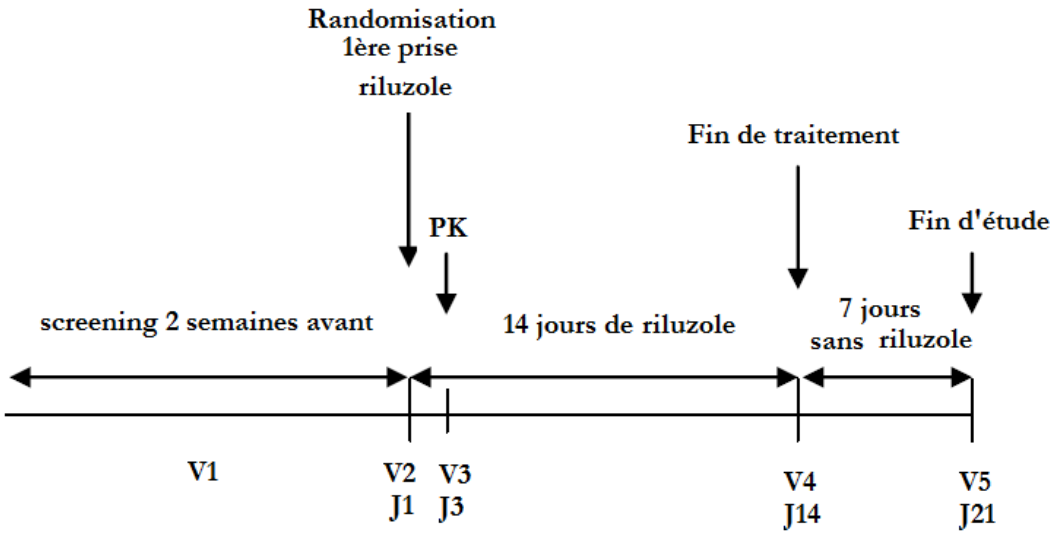
La dose minimale efficace résultante de la phase Ib sera utilisée à la phase IIb, qui consistera en une étude comparative (riluzole versus placebo), randomisée, en double aveugle. Les patients inclus dans le groupe actif (groupe 1) prendront le riluzole par voie orale, deux fois par jour, à jeun, du jour 1 au jour 14 à la dose minimale efficace établie. Un schéma d'administration identique s'appliquera aux patients du groupe placebo (groupe 2). La randomisation sera effectuée sous forme de randomisation en bloc stratifiée pour le centre. Pour cette phase IIb 60 patients maximum seront recrutés, avec la possibilité pour les patients ayant participé à la première étape, de poursuivre sur cette phase IIb.

Pour les phases Ib et IIb, cinq visites sont prévues (*figure 1*) : la première est la visite de screening (V1) qui permet de vérifier tous les critères d'inclusion et d'exclusion permettant de valider l'entrée du patient dans le protocole, elle comporte aussi la signature du consentement. La seconde est la visite de randomisation (V2) lors de laquelle, pour la phase Ib, la posologie de riluzole est déterminée pour ce patient et correspond à la première administration du médicament. Lors de la phase IIb cette deuxième visite correspond à la première prise du riluzole à la dose minimale efficace ou bien à celle du placebo. La troisième visite se déroule à J3 du début du traitement pour l'analyse pharmacocinétique (V3). Les quatrièmes et cinquièmes visites ont lieu respectivement à la fin des deux semaines, J14, de traitement (V4) et une semaine, J21, après l'arrêt du traitement à l'étude (V5) pour une période de participation totale d'environ 5 semaines. Les patients qui ont terminé la phase Ib se verront également proposer de participer à la phase IIb. La période de suivi d'une semaine (entre V4 et V5) permettra d'éliminer le riluzole entre les deux phases.

L'efficacité du riluzole sur les mécanismes neurophysiologiques de la spasticité devrait être immédiate **[33].** Cependant, la spasticité est un symptôme sujet à fluctuation, en particulier lorsqu'un nouveau traitement est introduit et une période de stabilisation de deux semaines est généralement requise. Ainsi, deux semaines de prise de médicament sont suffisamment longues pour mesurer une amélioration de la spasticité.

Le délai entre les phases Ib et IIb correspondra au temps nécessaire à la réalisation de l'analyse statistique qui permettra de déterminer la dose minimale efficace de riluzole tout en respectant un intervalle minimum de 30 jours. Ces 30 jours correspondants à la validation d'un des critères d'inclusion sur la prise médicamenteuse lors de la phase IIb.

**Figure 1 : Vue globale du protocole pour les deux phases :**




**PK** = Pharmacocinétique

*b. Objectifs :*

L'objectif principal pour les deux phases de l'étude est d'évaluer l'efficacité du riluzole sur la spasticité. L'efficacité, critère de jugement principal, est déterminée par une amélioration de la spasticité de plus d'un point sur l'échelle d'Ashworth modifiée (Modified Ashworth Scale, MAS) ou de plus de 20% du score NRS rapportée par les patients entre la semaine 0 et la semaine 2.

La MAS (Annexe 1) est une des méthodes les plus couramment utilisées pour évaluer la spasticité. Elle mesure la résistance perçue par l'évaluateur lors de la mobilisation passive d'une articulation, due au tonus musculaire sous-jacent. Cette version

modifiée de l'échelle d'Ashworth permet une meilleure évaluation de la spasticité que la version non modifiée **[34]**. Ici il sera utilisé la version MAS allant de 0 à 5, validée par la Haute Autorité de Santé **[35]**. La spasticité sera évaluée par l'investigateur sur les muscles adducteurs et/ou triceps sural de façon bilatérale lors des visites 1,2,4,5.

Le score NRS (Numeric Rating Scale) est une mesure subjective rapportée par le patient, qui comporte un niveau de corrélation modéré à élevé avec d'autres instruments destinés à évaluer la spasticité tels que la MAS **[36]**. C'est un score variant de 0 à 10, représentant la spasticité au cours des dernières 24 heures avec un score de 0 pour une absence de spasticité et 10 pour la pire spasticité possible.

Au cours de ces deux phases les critères de jugement secondaires seront d'évaluer la tolérance et les effets indésirables, cliniques ou biologiques, du riluzole, sa pharmacocinétique (PK), ses effets antalgiques, ses effets sur les limitations d'activité et les restrictions de participation des patients, ainsi que ses effets sur les troubles vésicaux.

*c. Sécurité d'emploi du riluzole :*

Les résultats d'études antérieures chez des patients atteints de SLA ont montré que la tolérance globale du riluzole est bonne **[37]**, et que le médicament peut être utilisé chez tous les patients, sauf ceux présentant des taux élevés de transaminases ou une maladie hépatique active. Les effets secondaires les plus fréquents sont l'asthénie, les troubles gastro-intestinaux, les vertiges. Ceux-ci sont plus fréquemment rencontrés à des posologies de 200mg par jour. Au niveau biologique, les anomalies les plus souvent retrouvées sont l'augmentation des transaminases et rarement des neutropénies. Les effets indésirables cliniques et biologiques, bénins ou graves, seront tous pris en compte et notés dans le cahier d'observation.

*d. Pharmacocinétique :*

Dans des études de phase Ib **[26,31]**, il a été montré que la pharmacocinétique du riluzole était linéaire mais non stationnaire (concentration plasmatique jour 14 < jour 3) et que la dispersion interindividuelle était élevée. De plus, les données PK rapportées pour la SLA et les lésions médullaires suggèrent une possible différence

liée à la pathologie. Les changements végétatifs secondaires à une lésion médullaire et/ou la PK dus aux changements d'activité du CYP1A2 pourraient expliquer une partie de cette variabilité. En outre, aucune relation concentration/effet ou dose/effet pour le riluzole n'a encore été mise en évidence et l'établissement de relations PK/PD et K/PD pour le riluzole chez les patients atteints de lésion médullaire reste un besoin clinique non satisfait. De ce fait une étude de dosage est nécessaire pour obtenir un degré de confiance suffisant pour l'exposition des patients. Deux échantillons de sang seront prélevés pour l'étude pharmacocinétique du riluzole lors des visites 2,3,4, immédiatement avant la prise du riluzole et 2 heures après la prise du traitement pour déterminer les concentrations minimales et maximales. La concentration de riluzole dans le plasma est quantifiée par une technique de chromatographie liquide haute performance (CLHP) avec détection U.V., adapté de l'étude de Chow et al. **[31]** après une étape d'extraction liquide-liquide à partir d'un échantillon de plasma 200µl.

*e. <u>Autres objectifs secondaires :</u>*

La présence de spasmes est évaluée par l'échelle de Penn (Annexe 2), qui contient deux parties. La première consiste à spécifier la fréquence des spasmes, de 0 (absence de spasme) à 4 (spasmes spontanés plus de dix fois par heure). La seconde composante de cette échelle rapporte la sévérité des spasmes de 0 (léger) à 3 (sévère).

L'évaluation de la douleur est effectuée avec deux scores. Le premier est l'échelle visuelle analogique allant de 0 (pas de douleurs) à 10 (douleur extrême) et le second est le questionnaire DN4 (Annexe 3), qui permet de distinguer les douleurs neuropathiques des douleurs nociceptives, et d'en déterminer le type de douleurs neuropathiques (brûlure, paresthésies, picotement, fourmillement…).

La quantification du ressenti du patient est évaluée par la Patient Global Impression of Change (PGIC) (Annexe 4) qui est une échelle catégorielle à 7 points rapportée par le patient, de 1 (très amélioré) à 7 (bien pire). Le patient évalue le changement global de son état depuis son entrée dans l'étude.

La mesure d'indépendance des blessés médullaires (échelle SCIM) (Annexe 5). Le SCIM aborde trois domaines de fonctions spécifiques chez les patients atteints de LM. Elle a été validée dans cette population et comprend une évaluation des soins

personnels (alimentation, toilette, soins d'apparence et habillage), de la respiration et du contrôle sphinctérien, et des capacités de mobilité du patient (mobilité au lit et transferts à l'intérieur et à l'extérieur). Score allant de 0 (dépendance maximale) à 100 (autonomie maximale) **[38]**.

Des études de conduction nerveuse seront effectuées en utilisant des techniques standard à l'aide d'un appareil EMG. Les études porteront sur les nerfs moteurs tibiaux. Le nerf tibial sera stimulé au niveau de la cheville et de la fosse poplitée et le potentiel d'action musculaire (onde M) sera enregistré sur l'abducteur de l'hallux. Les mesures comprennent la durée de pic négative, l'amplitude de la ligne de base au pic, l'amplitude moyenne des ondes F et le réflexe H du soléus. Les réponses maximales du réflexe H et de l'onde M permettent de comparer les rapports d'amplitude maximale du réflexe H et d'amplitude maximale de l'onde M (Hmax / Mmax) entre les sujets dans différentes conditions d'enregistrement.

L'EMG de surface sera effectué dans le centre du CHU Timone uniquement. Des électrodes de surface seront fixées à la peau au-dessus du muscle pour mesurer l'activité dans le tibial antérieur droit et gauche (TA) et le soléaire (SOL). Le signal EMG sera amplifié et filtré (3 Hz à 3 kHz, GRASS P511K). Les signaux électrophysiologiques seront enregistrés et stockés sur un ordinateur à l'aide de l'appareil CED 1401+ et du logiciel Spike 2-6 (CED, Cambridge, Royaume-Uni). L'activité EMG sera échantillonnée à des fréquences de 5 kHz. Les examens d'électrophysiologie seront effectués à T0 (avant la prise du médicament) et T2h (2h après la dose) les jours 0 et 14 lors de la phase IIb.

Les objectifs thérapeutiques personnels (spasticité, douleurs…) seront déterminés en début d'étude par le patient avec l'investigateur.

Les troubles vésicaux sont évalués par le catalogue mictionnel, que le patient réalisera, renseignant la fréquence des sondages urinaires et des fuites urinaires pendant un jour dans les 3 jours précédant la visite 2 et dans les trois jours précédant la visite 4.

Les différentes évaluations cliniques seront réalisées pour un patient donné par un même investigateur au cours cinq visites, sauf cas exceptionnel. Mais cet investigateur sera différent en fonction des centres où les patients effectueront l'essai clinique.

**Tableau 1 : Les différentes évaluations au cours des 5 visites :**

| | Visite 1 Screening | Visite 2 Randomisation | Visite 3 Pharmacocinétique | Visite 4 Efficacité | Visite 5 Visite de suivi |
|---|---|---|---|---|---|
| Signature du consentement | X | | | | |
| Vérification des critères d'inclusion et d'exclusion | X | X | | | |
| Envoi du mail pour l'inclusion | X | | | | |
| Recueil des antécédents et de l'histoire de la maladie | X | | | | |
| Données démographiques | X | | | | |
| Signes vitaux et examen clinique | X | X | X | X | X |
| Bilan sanguin standard | X | X | | X | |
| Recherche génétique et biomarqueurs | X | | | | |
| Randomisation | | X | | | |
| Catalogue mictionnel (donné et retourné) | X | | | X | |
| 0-10 NRS | X | X | | X | X |
| Modified Ashworth Scale | X | X | | X | X |
| Mesure d'indépendance des blessés médullaires | | X | | X | |
| Echelle de Penn | | X | | X | |
| Patient Global Impression of Change | | | | X | |
| Objectif thérapeutique personnel | | X | | X | |
| ECG 12 dérivations | X | | | | |
| Analyse pharmacocinétique | | X | X | X | |
| EMG | | X | | X | |
| Evaluation douleur via DN4 | X | X | | X | |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Evaluation douleur via VAS | X | X | | X | X |
| Remise et retour du riluzole | | X | | X | |
| Vérification des interactions médicamenteuses | X | X | | X | X |
| Evènements indésirables | X | X | | X | X |
| Compliance au traitement par riluzole | | | | X | |
| Type de rééducation suivie | X | | | X | |
| Cahier d'observation patient (donné, vérifié et retourné) | | X | X | X | |

**MAS** : Modified Ashworth Scale, **NRS** : Numeric Rating Scale, **VAS** : échelle visuelle analogique

*f. Inclusions :*

La recherche de patients éligibles à l'étude s'est déroulée sur deux centres, l'hôpital de jour de MPR du CHU Timone, à l'Institut Universitaire de Réadaptation et au centre de rééducation fonctionnelle neurologique St Martin, selon les critères d'inclusion et d'exclusion déterminés au préalable (*tableau 2*).

**Tableau 2 : les critères d'inclusion et d'exclusion :**

*Critères d'inclusion :*

1. Lésion médullaire traumatique chronique définie comme :
    a. Depuis au moins 12 mois
    b. De niveau C4-T12
    c. Complète ou incomplète (ASIA A, B, C, D)
    d. Avec un spasticité (MAS > 1 et <5 sur les adducteurs et/ou du triceps sural et NRS > 4
2. Homme ou Femme
3. Agé de 18 à 65 ans lors de la visite de screening
4. Jugé par l'investigateur comme capable de compléter toutes les évaluations de l'étude.
5. La dernière injection de BTX-A doit être supérieur à 3 mois et le patient doit avoir retrouvé un niveau de spasticité comparable à celui qu'il avait avant.

6. La dernière injection intrathécale de baclofène ou la prise per os de tout autre myorelaxant doit être supérieure à 14 jours (phase Ib) ou bien stable sur au moins 30 jours avant la visite de screening (phase IIb) et doit rester stable durant tout le protocole.
7. Toute autre prise médicamenteuse, incluant les antalgiques, doit être stable depuis au moins 30 jours avant la visite de screening.
8. Le nombre de séances de rééducation et leur méthode ne doivent pas varier dans les 15 jours précédant la visite de screening.
9. Consentement éclairé et écrit fourni par le patient.

*Critères d'exclusion :*

1. Lésion médullaire de moins de 12 mois
2. Lésion cérébrale traumatique associée qui pourrait être la cause de la spasticité
3. MAS ≤1 ou = 5 sur au moins les muscles adducteurs et/ou le triceps sural ou NRS <4
4. Présence d'infection urinaire, de fièvre, d'escarre ou d'autres facteurs aggravant la spasticité.
5. Présence d'autres troubles neurologiques ou mentaux importants ou d'une autre maladie, qui empêcheraient une évaluation précise.
6. Antécédents récents (moins d'un an) de dépendance à une substance chimique ou de troubles psychosociaux importants.
7. Maîtrise insuffisante de la langue locale pour effectuer les évaluations neuropsychologiques, globales et de la spasticité.
8. Maladie hépatique active ou ictère clinique
9. Tumeur maligne active ou antécédents de tumeur maligne invasive au cours des cinq dernières années.
10. Neutropénie, enzymes hépatiques (ALT / SGPT ou AST / SGOT) 2 fois la limite supérieure de la normale lors de la visite de screening.
11. SIDA ou complexe lié au SIDA
12. La mesure de la pression artérielle systolique est > 190 ou <85 mmHg et / ou la mesure de la pression artérielle diastolique est >105 ou <50 mmHg lors de la visite de screening.
13. L'ECG est anormal lors de la visite de screening et jugé cliniquement significatif par l'investigateur du site. Une attention particulière sera accordée à tout signe suggérant des troubles de la conduction.
14. Traitement avec tout médicament ou dispositif expérimental dans les 60 jours suivant la visite de screening.
15. Tout médicament myorelaxant, y compris le baclofène IT, pris par le sujet au cours des 14 derniers jours avant la visite de screening (phase Ib).
16. Pas stable sous baclofène IT ou médicament myorelaxant per os pendant au moins 30 jours avant la visite de screening (phase IIb)
17. Pas stable sur tous les autres médicaments chroniques pendant ≥ 30 jours avant la visite de screening, y compris les antalgiques.
18. Injection de BTX-A il y a moins de 3 mois.

19. Le sujet utilise actuellement et continuera d'utiliser au cours des 14 prochains jours l'un des médicaments suivants qui sont classés comme inhibiteurs du CYP1A2 (par exemple, le diclofénac, le diazépam, la nicergoline, la clomipramine, l'imipramine, la fluvoxamine, la phénacétine, la théophylline, l'amitriptyline et quinolones) ou des inducteurs du CYP 1A2 (par exemple la rifampicine et l'oméprazole).
20. Grossesse ou allaitement en cours. Femmes en âge de procréer n'utilisant aucune forme de contraception efficace.
21. Hypersensibilité connue au riluzole.

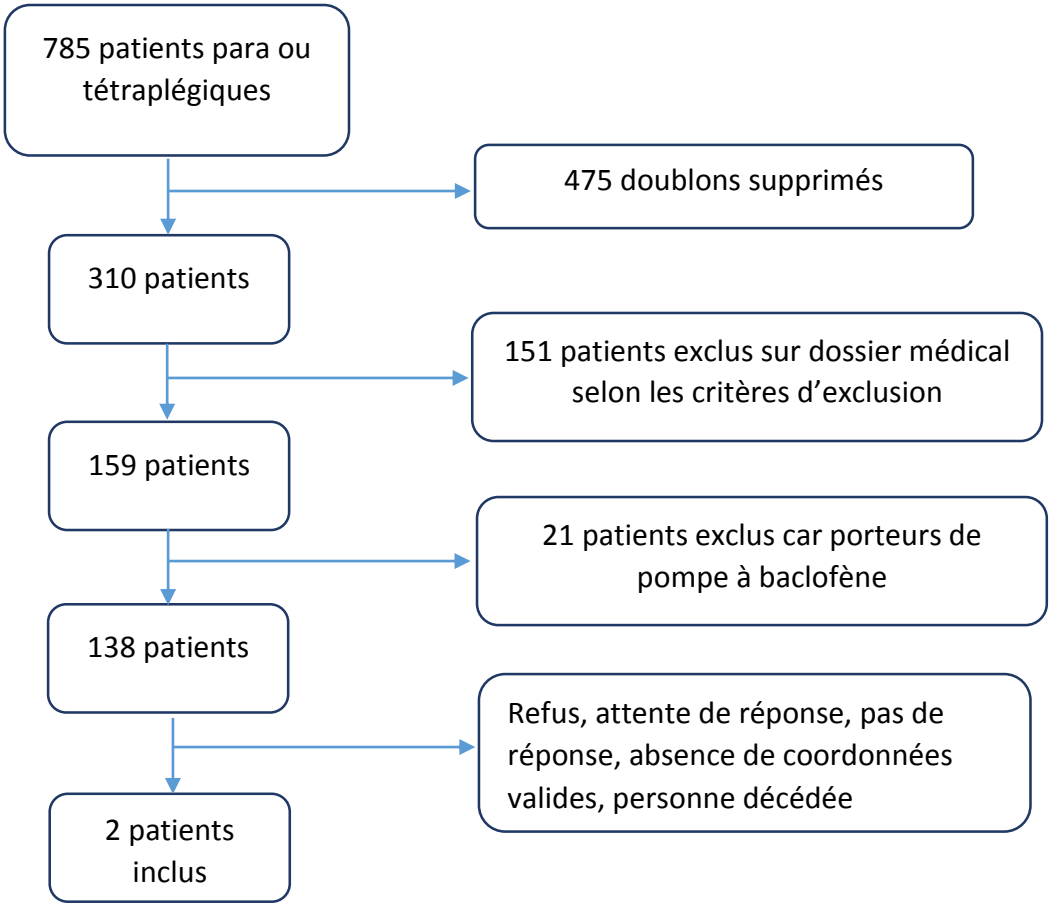
**MAS** : Modified Ashworth Scale ; **BTX-A** : Toxine Botulique A ; **IT** : Intrathécale ; **ASAT**, aspartate transaminase ; **ALAT**, alanine transaminase ; **SGOT**, serum glutamic oxaloacetic transaminase ; **SGPT**, serum glutamic-pyruvic transaminase ; **ASIA** : Impairment Scale Grade par l'American Spinal Injury Association ; **NRS** : Numeric Rating Scale

Dans le service de MPR du CHU Timone la recherche s'est effectuée en entrant les termes « paraplégie », « tétraplégie », « médullaire » dans le dossier informatique regroupant l'ensemble des patients passés dans le service depuis 2008. A la clinique St Martin la recherche a été faite via les codes du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) réalisés depuis 2013, pour chaque patient lors de leur hospitalisation, avec les codages suivant : « 0137 » (Lésions médullaires traumatiques avec paraplégie) ou « 0134 » (Lésions médullaires traumatiques avec tétraplégie). Une fois retiré les doublons et les patients ayant des critères d'exclusion, notamment sur l'âge et l'étiologie de leur tétraplégie ou paraplégie, les patients potentiellement éligibles à l'étude ont été contactés par téléphone afin de leur exposer le protocole de recherche. D'autres critères d'exclusion étaient alors vérifier, la prise de médicaments, la présence d'épine irritative mais aussi l'éloignement par rapport au centre d'investigation. Pour les patients intéressés et sans critère d'exclusion, le protocole de recherche leur était envoyé par mail avec la possibilité de le lire dans son entièreté. Un nouveau contact avait lieu soit par mail soit par téléphone, plusieurs jours ou semaines après, pour connaitre la réponse sur leur participation ou non à l'étude, ou pour répondre à leurs éventuelles questions. En cas d'accord verbal ou écrit, une date de première visite leur était donnée afin d'effectuer la visite de screening.

À ce jour 786 noms de patients ont été sélectionnés selon les critères de recherche précédents. Après avoir supprimé les doublons, il ne restait que 311 patients

éligibles à l'essai clinique sans préjuger de la présence ou non de critères d'exclusion. Après vérification des critères d'exclusion, sur dossier médical uniquement, notamment sur l'étiologie de la lésion médullaire ou le niveau de cette lésion, en excluant par exemple les patients paraplégiques sur un syndrome de la queue de cheval, il restait 160 patients potentiellement éligibles. Sur ces 160 patients, 21 avaient un traitement de la spasticité par pompe à baclofène et n'ont pas été retenus pour la première étape de l'étude. Les 139 patients restants ont été contactés par téléphone, avec à ce jour 20 refus, le plus souvent pour une absence de gêne due à la spasticité.

**Flow chart**



*g. Arrêt de l'étude :*

Chaque patient est informé qu'il peut se retirer de cette étude à tout moment. Il est prié d'en informer le médecin investigateur. Un patient peut être retiré de l'étude pour les raisons suivantes : demande spécifique du patient, évènement indésirable grave (morbidité grave, hospitalisation, décès), intolérance, inefficacité, retrait du consentement, critères de sélection non conformes, perte de suivi, décision médicale lors d'une visite.

Pour chaque abandon, les données médicales suivantes seront collectées dans la mesure du possible : la raison de l'abandon, la nature de l'événement et l'évolution clinique seront enregistrées sur les cahiers d'observations (Case Report Forms = CRF) « évaluation finale » (complétés lors de la visite d'abandon final).

Les arrêts de traitement temporaires ou définitifs seront notifiés dans le CRF.

*h. Analyse statistique :*

Pour la première étape les caractéristiques de la méthode Continual Reassessment Method (CRM) avec inférence bayésienne ont montré que l'inclusion de 30 sujets est suffisante pour ce type d'étude **[39,40].** L'analyse des résultats se portera sur l'ensemble des patients ayant complété cette étape dans la totalité.
Pour la deuxième étape, le nombre attendu de patients est arbitraire et conditionné par les opportunités de recrutement de tous les centres impliqués dans l'étude et le manque de connaissances sur le taux de réussite du riluzole induisant une taille d'échantillon trop importante pour une approche fréquentiste. Le nombre de patients sera de 30 patients randomisés par groupe. L'analyse des résultats sera réalisée en intention de traiter.

*i. Consentement, collecte des données, législation et autorisations :*

Les patients recevront des informations du médecin investigateur concernant : le but de l'étude, la durée de leur participation, les procédures qui seront suivies et les contraintes et risques liés au protocole thérapeutique. Le médecin investigateur expliquera également le caractère expérimental de l'étude et les incertitudes liées aux

bénéfices attendus, à la confidentialité des données. Toutes ces informations seront résumées sur un formulaire d'information à destination du patient. Le consentement du patient sera écrit, signé et daté, par le patient et par l'investigateur, sur le formulaire de consentement éclairé et cela en deux exemplaires, lors de la visite de screening (V1). Un exemplaire est destiné au patient et l'autre sera conservé dans le dossier médical d'étude du patient.

Aucune contrepartie financière n'a été versée aux volontaires pour participer à cet essai clinique. Seule une prise en charge financière compensatrice des frais de trajets a été mise en place.

Toutes les informations requises par le protocole et les autres données qui seront collectées au fur et à mesure de l'étude seront notifiées sur les CRF.

L'Assistance Publique Hôpitaux de Marseille (AP-HM), via le "Département de la Recherche Clinique et Innovation », est le promoteur de cette étude, en accord avec l'article L.1121-1 du Code de la santé publique.

L'accord du Comité de Protection des Personnes (CPP) ainsi que celui de l'Agence Nationale pour la sécurité du Médicament ont été obtenus. Il a été signé par le promoteur de l'essai un engagement de conformité auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL), par rapport à la méthodologie de référence MR 001. Cette dernière encadre les traitements comprenant des données de santé et présentant un caractère d'intérêt public, réalisés dans le cadre d'essais cliniques.

L'étude a été financée par une subvention du Programme Hospitalier de Recherche Clinique - PHRC 2014 (Ministère de la Santé)

## III. Discussion

L'étude RILUSCI constitue le premier essai clinique du riluzole, chez l'Homme, randomisé contre placebo, multicentrique, en double aveugle dans le traitement de la spasticité des blessés médullaires chroniques. Le riluzole a comme action de bloquer les canaux ioniques voltage-dépendants et notamment les canaux sodiques (Nav) participant à la constitution du courant sodique persistant ($I_{NaP}$) qui, en l'absence d'inhibition présynaptique, favorise l'hyperexcitabilité neuronale et donc l'apparition de la spasticité. L'avantage principal du riluzole est qu'il est déjà autorisé et commercialisé en France dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique et de ce fait sa tolérance et ses effets indésirables sont en grande partie connus.

La principale difficulté de cette étude réside dans les inclusions de patients du fait d'une part que les lésions traumatiques de la moelle épinière sont une pathologie rare avec environ 50 000 patients en France et d'autre part du fait que nos critères d'inclusion sont restrictifs surtout pour la première étape de l'étude. En effet l'absence d'utilisation de traitement myorelaxant lors de cette première chez des patients ayant une paraplégie ou une tétraplégie spastique est très rare. Il faut de ce fait trouver des patients n'ayant eu aucun effet bénéfique suite à la prise de ces traitements et qui sont toujours gênés dans leur quotidien par la spasticité. Chez certains patients, et avec leur accord, il peut être possible d'arrêter leur traitement myorelaxant per os, type baclofène ou dantrolène, en amont de la visite de screening. Cet arrêt doit se faire en suivant une décroissance lente, sur plusieurs semaines, sous peine d'avoir des signes cliniques de sevrage très invalidants et de majorer leur spasticité, ce qui peut avoir une conséquence majeure au niveau fonctionnel dans leur vie socio-professionnelle.
Autre problème rencontré durant la recherche de patients à inclure, les fluctuations de la spasticité, dues à la présence d'épines irritatives, comme les escarres ou les infections urinaires, ont entrainé des reports voire des annulations de visite de screening réduisant le nombre de patients éligibles.

Dans notre essai clinique, concernant l'évaluation du critère de jugement principal par la MAS, il peut exister des différences de mesures entre les patients selon les investigateurs mais il n'existe à ce jour aucun outil fiable et validé permettant une

évaluation objective et reproductible de la spasticité. Dans cette étude le fait d'avoir un seul et même investigateur pour un patient, lors des cinq visites consécutives, limite les variabilités de mesures intra individuelles.

Plusieurs facteurs peuvent influencer l'intensité de la spasticité avec notamment les conséquences liées aux transports afin de se rendre dans les centres d'essai clinique prévus, qui sont pour certains situés à plusieurs centaines de kilomètres du domicile des patients. Ces transports peuvent de ce fait engendrer, du fait de leur durée, leur répétition et de leur complexité pour des patients para ou tétraplégiques, une majoration de leur spasticité et des douleurs qui ne seraient pas représentatives de celles présentes dans leur quotidien.
Ces différents facteurs externes vont à la fois influer sur l'évaluation de la spasticité par la MAS et par le score NRS lors des visites mais aussi sur le score NRS noté quotidiennement par les patients dans leur cahier d'observation à leur domicile, les jours suivant les visites.

Une des principales qualités de cette étude est l'existence d'un double aveugle, investigateur (médecin) et patient, voire d'un triple aveugle, étant donné que le pharmacien qui prépare et délivre le riluzole connait la dose qu'il doit préparer mais reste en aveugle sur l'identité du patient qui est anonymisé par l'investigateur et cela sur tous les documents de l'étude. Or dans la phase Ib, afin que le statisticien puisse déterminer la dose de riluzole à administrer aux patients qui seront inclus après la première cohorte, il doit connaitre la réponse au traitement des patients précédents. En fonction de l'efficacité obtenue il déterminera la posologie riluzole (plus faible ou plus forte) pour la cohorte suivante et ainsi de suite jusqu'à trouver la dose minimale efficace.

L'avantage principal de cet essai clinique tient au fait que le riluzole est un médicament déjà commercialisé en France et dans le monde et de ce fait il est administré à un grand nombre de patients soit chez les patients ayant une SLA soit chez des patients ayant des ataxies cérébelleuses type ataxie de Friedreich **[41]**. Cette utilisation dans la population générale a déjà permis de connaitre les effets secondaires du riluzole, même les plus rares, et de garantir son innocuité chez ces patients.

De plus dans l'étude de Theiss et al. de 2011 le riluzole avait déjà été administré chez des patients blessés médullaires **[33]**. Cette étude avait pour objectif principal de montrer l'action du riluzole sur le courant sodique persistant ($I_{NaP}$) impliqué dans contrôle moteur volontaire et l'hyperexcitabilité réflexe suite à une lésion médullaire chez l'Homme. Pour cette étude en double aveugle, sept patient blessés médullaires incomplets ont été randomisés dans le groupe placebo ou riluzole (50mg). Un EMG était réalisé avec la mesure d'une part du réflexe de flexion suite à une stimulation électrique par une électrode bipolaire située au niveau de la voute plantaire et d'autre part la mesure du réflexe H et de l'onde M via une stimulation du nerf tibial au niveau du creux poplité. L'EMG était réalisé avant la prise, soit du placebo soit du riluzole, puis un deuxième EMG était réalisé 60 à 90 minutes après la prise du traitement. Cette étude a montré que le riluzole avait un effet uniquement sur le réflexe de flexion, avec une diminution significative de l'amplitude de la flexion dorsale de talocrurale après la prise du riluzole. Le réflexe H et l'onde M n'étaient eux pas modifiés de façon significative, ces derniers étant sous la dépendance prédominante d'une activité glutamatergique. Ce résultat prouve, en partie, que l'action principale du riluzole se fait en inhibant les canaux sodiques voltage-dépendants et non via son action antiglutamatergique. Ces résultats sont en accord avec l'étude menée par Brocard et al. en 2016 **[24]** sur des rats blessés médullaires où l'enregistrement EMG au niveau du court fléchisseur des orteils, après stimulation électrique du nerf tibial, retrouvait une diminution des spasmes de façon significative chez les rats ayant reçue une dose de riluzole de 8mg/kg/jour. Aucune modification n'était mise en évidence sur l'onde M et le réflexe H. De ce fait nous nous attendons à obtenir des résultats identiques lors de la réalisation des explorations neuro-électrophysiologiques par EMG durant la phase IIb de notre étude.

## IV. Conclusion

Les données et résultats précliniques de l'efficacité du riluzole sur la spasticité dans les modèles animaux lésés médullaires sont très encourageants. Pour évaluer l'efficacité et la sécurité du riluzole dans le traitement de la spasticité des patients blessés médullaires chroniques, un essai contrôlé, randomisé, multicentrique, à double insu a été entrepris. Ce protocole, issu d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique, comporte deux phases. La première ayant pour objectif de déterminer la dose de riluzole minimale efficace sur un groupe de 30 patients blessés médullaires traumatiques. La seconde phase permettant de comparer l'efficacité du riluzole, à la posologie déterminée précédemment, contre un placebo chez 60 patients ayant eu un traumatisme médullaire. La prise du riluzole s'effectuera, lors des deux phases, pendant une durée de 14 jours au cours de laquelle les patients bénéficieront de 3 visites médicales où l'efficacité du riluzole sera évaluée avec la mesure de la spasticité via le score d'Ashworth au niveau du triceps sural ou des adducteurs. Ces visites médicales permettront aussi de surveiller l'apparition d'effets secondaires cliniques ainsi que biologiques.

À ce jour deux patients ont pu être inclus dans l'essai clinique et d'autres patients sont actuellement en cours d'inclusion.

## V. Références bibliographiques :


**1-** OMS, ISCOS. (2013). International perspectives on spinal cord injuries.

**2-** Holtz, K. A., Lipson, R., Noonan, V. K., Kwon, B. K., & Mills, P. B. (2017). Prevalence and Effect of Problematic Spasticity After Traumatic Spinal Cord Injury. Archives of physical medicine and rehabilitation, 98(6), 1132–1138. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2016.09.124

**3-** Pandyan, A. D., Gregoric, M., Barnes, M. P., Wood, D., Van Wijck, F., Burridge, J., Hermens, H., & Johnson, G. R. (2005). Spasticity: clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement. Disability and rehabilitation, 27(1-2), 2–6. https://doi.org/10.1080/09638280400014576

**4-** Siddall, P., Taylor, D. & Cousins, M. Classification of pain following spinal cord injury. Spinal Cord 35, 69–75 (1997). https://doi.org/10.1038/sj.sc.310036

**5-** Dijkers, M. P., & Zanca, J. M. (2013). Factors complicating treatment sessions in spinal cord injury rehabilitation: nature, frequency, and consequences. Archives of physical medicine and rehabilitation, 94(4 Suppl), S115–S124. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.11.047

**6-** Hammond, F. M., Lieberman, J., Smout, R. J., Horn, S. D., Dijkers, M. P., & Backus, D. (2013). Missed therapy time during inpatient rehabilitation for spinal cord injury. Archives of physical medicine and rehabilitation, 94(4 Suppl), S106–S114. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.12.023

**7-** Boulenguez, P., & Vinay, L. (2009). Strategies to restore motor functions after spinal cord injury. Current opinion in neurobiology, 19(6), 587–600. https://doi.org/10.1016/j.conb.2009.10.005

**8-** Li, X., Murray, K., Harvey, P.J., Ballou, E.W. & Bennett, D.J. (2007). Serotonin facilitates a persistent calcium current in motoneurons of rats with and without chronic spinal cord injury. J. Neurophysiol. 97, 1236–1246

**9-** Bennett, D. J., Li, Y., Harvey, P. J., & Gorassini, M. (2001). Evidence for plateau potentials in tail motoneurons of awake chronic spinal rats with spasticity. Journal of neurophysiology, 86(4), 1972–1982. https://doi.org/10.1152/jn.2001.86.4.1972

**10-** Perrier, Jean-Francois & Hounsgaard, Jorn. (2000). Development and regulation of response properties in spinal motoneurons. Brain research bulletin. 53. 529-35.

**11-** Heckmann, C. J., Gorassini, M. A., & Bennett, D. J. (2005). Persistent inward currents in motoneuron dendrites: implications for motor output. Muscle & nerve, 31(2), 135–156. https://doi.org/10.1002/mus.20261

**12-** Hounsgaard, J., Hultborn, H., Jespersen, B. & Kiehn, O. (1988). Bistability of α-motoneurones in the decerebrate cat and in the acute spinal cat after intravenous 5 hydroxytryptophan. J. Physiol. (Lond.) 405, 345–367.

**13-** Tazerart, S., Vinay, L. & Brocard, F. (2008). The persistent sodium current generates pacemaker activities in the central pattern generator for locomotion and regulates the locomotor rhythm. J. Neurosci. 28, 8577–8589.

**14-** Li,Y. and Bennett,D.J. (2003). Persistent sodium and calcium currents cause plateau potentials in motoneurons of chronic spinal rats. J Neurophysiol. 90, 857-869.

**15-** Bouhadfane,M., Tazerart,S., Moqrich,A., Vinay,L., and Brocard,F. (2013). Sodium-mediated plateau potentials in lumbar motoneurons of neonatal rats. J Neurosci. 33, 15626-15641.

**16-** Li, Y., Gorassini, M. A., & Bennett, D. J. (2004). Role of persistent sodium and calcium currents in motoneuron firing and spasticity in chronic spinal rats. Journal of neurophysiology, 91(2), 767–783. https://doi.org/10.1152/jn.00788.2003

**17-** Palazón-García, R., Alcobendas-Maestro, M., Esclarin-de Ruz, A., & Benavente-Valdepeñas, A. M. (2019). Treatment of spasticity in spinal cord injury with botulinum toxin. The journal of spinal cord medicine, 42(3), 281–287. https://doi.org/10.1080/10790268.2018.1479053

**18-** Kamen L, Herbert R. Henney III, Jacob D. Runyan (2008) A practical overview of tizanidine use for spasticity secondary to multiple sclerosis, stroke, and spinal cord injury, Current Medical Research and Opinion, 24:2, 425-439, https://doi.org/10.1185/030079908X261113

**19-** Montané E, Vallano A. Laporte J. R, (2004). Oral antispastic drugs in nonprogressive neurologic diseases : A systematic review. Neurology, 63 (8) 1357-1363; https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000141863.52691.44

**20-** Benoit E, Escande D (1991). Riluzole specifically blocks inactivated Na channels in myelinated nerve fibre.Pflugers Arch 419: 603–609

**21-** Estevez,A.G., Stutzmann,J.M., and Barbeito,L. (1995). Protective effect of riluzole on excitatory amino acid-mediated neurotoxicity in motoneuron-enriched cultures. Eur. J. Pharmacol. 280, 47-53.

22- Kretschmer, B., Kratzer, U. & Schmidt, W. (1998). Riluzole, a glutamate release inhibitor, and motor behavior. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 358, 181–190. https://doi.org/10.1007/PL00005241

23- Kitzman, P.H. (2009). Effectiveness of riluzole in suppressing spasticity in the spinal cord injured rat. Neurosci. Lett. 455, 150–153.

24- Brocard, C., Plantier, V., Boulenguez, P., Liabeuf, S., Bouhadfane, M., Viallat-Lieutaud, A., Vinay, L., & Brocard, F. (2016). Cleavage of Na(+) channels by calpain increases persistent Na(+) current and promotes spasticity after spinal cord injury. Nature medicine, 22(4), 404–411. https://doi.org/10.1038/nm.4061

25- Hama,A. and Sagen,J. (2011). Antinociceptive effect of riluzole in rats with neuropathic spinal cord injury pain. J. Neurotrauma 28, 127-134.

26- Grossman, R. G., Fehlings, M. G., Frankowski, R. F., Burau, K. D., Chow, D. S., Tator, C., Teng, A., Toups, E. G., Harrop, J. S., Aarabi, B., Shaffrey, C. I., Johnson, M. M., Harkema, S. J., Boakye, M., Guest, J. D., & Wilson, J. R. (2014). A prospective, multicenter, phase I matched-comparison group trial of safety, pharmacokinetics, and preliminary efficacy of riluzole in patients with traumatic spinal cord injury. Journal of neurotrauma, 31(3), 239–255. https://doi.org/10.1089/neu.2013.2969

27- Fehlings, M. G., Nakashima, H., Nagoshi, N., Chow, D. S., Grossman, R. G., & Kopjar, B. (2016). Rationale, design and critical end points for the Riluzole in Acute Spinal Cord Injury Study (RISCIS): a randomized, double-blinded, placebo-controlled parallel multi-center trial. Spinal cord, 54(1), 8–15. https://doi.org/10.1038/sc.2015.95

28- Tator, C. H., & Fehlings, M. G. (1991). Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. Journal of neurosurgery, 75(1), 15–26. https://doi.org/10.3171/jns.1991.75.1.0015

29- Ates,O., Cayli,S.R., Gurses,I., Turkoz,Y., Tarim,O., Cakir,C.O., and Kocak,A. (2007). Comparative neuroprotective effect of sodium channel blockers after experimental spinal cord injury. J. Clin. Neurosci. 14, 658-665.

30- Wu, Y., Satkunendrarajah, K., Teng, Y., Chow, D. S., Buttigieg, J., & Fehlings, M. G. (2013). Delayed post-injury administration of riluzole is neuroprotective in a preclinical rodent model of cervical spinal cord injury. Journal of neurotrauma, 30(6), 441–452. https://doi.org/10.1089/neu.2012.2622

31- Chow,D.S., Teng,Y., Toups,E.G., Aarabi,B., Harrop,J.S., Shaffrey,C.I., Johnson,M.M., Boakye,M., Frankowski,R.F., Fehlings,M.G., and Grossman,R.G. (2012). Pharmacology of riluzole in acute spinal cord injury. J. Neurosurg. Spine 17, 129-140.

**32-** Fehlings,M.G., Wilson,J.R., Frankowski,R.F., Toups,E.G., Aarabi,B., Harrop,J.S., Shaffrey,C.I., Harkema,S.J., Guest,J.D., Tator,C.H., Burau,K.D., Johnson,M.W., and Grossman,R.G. (2012). Riluzole for the treatment of acute traumatic spinal cord injury: rationale for and design of the NACTN Phase I clinical trial. J. Neurosurg. Spine 17, 151-156.

**33-** Theiss,R.D., Hornby,T.G., Rymer,W.Z., and Schmit,B.D. (2011). Riluzole decreases flexion withdrawal reflex but not voluntary ankle torque in human chronic spinal cord injury. J. Neurophysiol. 105, 2781-2790.

**34-** Farrar,J.T., Troxel,A.B., Stott,C., Duncombe,P., and Jensen,M.P. (2008). Validity, reliability, and clinical importance of change in a 0-10 numeric rating scale measure of spasticity: a post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin. Ther. 30, 974-985.

**35-** Marque P, Maupas E, Boitard D, Roques CF. (2001). Évaluation clinique, analytique et fonctionnelle. In : La spasticité. Paris : Masson ; p. 33-41

**36-** Farrar, J. T., Troxel, A. B., Stott, C., Duncombe, P., & Jensen, M. P. (2008). Validity, reliability, and clinical importance of change in a 0-10 numeric rating scale measure of spasticity: a post hoc analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clinical therapeutics, 30(5), 974–985. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.05.011

**37-** Bensimon,G. and Doble,A. (2004). The tolerability of riluzole in the treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis. Expert Opin. Drug Saf 3, 525-534.

**38-** Catz,A. and Itzkovich,M. (2007). Spinal Cord Independence Measure: comprehensive ability rating scale for the spinal cord lesion patient. J Rehabil Res. Dev. 44, 65-68.

**39-** O'Quigley,J., Pepe,M., and Fisher,L. (1990). Continual reassessment method: a practical design for phase 1 clinical trials in cancer. Biometrics 46, 33-48.

**40-** Zohar S, Chevret S. (2003). “Phase I (or phase II) dose-ranging clinical trials: Proposal of a two-stage Bayesian design” Journal of Biopharmaceutical Statistics, 13 : 87-101

**41-** Romano, S., Coarelli, G., Marcotulli, C., Leonardi, L., Piccolo, F., Spadaro, M., Frontali, M., Ferraldeschi, M., Vulpiani, M. C., Ponzelli, F., Salvetti, M., Orzi, F., Petrucci, A., Vanacore, N., Casali, C., & Ristori, G. (2015). Riluzole in patients with hereditary cerebellar ataxia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. Neurology, 14(10), 985–991. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00201-X

# VI. Annexes :

## a. *Annexe 1 : Echelle d'Ashworth Modifiée (MAS) :*

| MAS (Sur 5) | Descriptif du niveau |
|---|---|
| 0 | Pas d'hypertonie |
| 1 | Légère hypertonie avec stretch reflex ou minime résistance en fin de course |
| 2 | Hypertonie avec stretch reflex et résistance au cours de la première moitié de la course musculaire autorisée |
| 3 | Augmentation importante du tonus musculaire durant toute la course musculaire, mais le segment de membre |
| 4 | Augmentation considérable du tonus musculaire. Le mouvement passif est difficile |
| 5 | Hypertonie majeure. Mouvement passif impossible |

b. *Annexe 2 : Echelle de spasme de Penn :*

| Niveau | Descriptif |
|---|---|
| 0 | Absence de spasme |
| 1 | Absence de spasme spontané: présence de spasmes induits par stimulation sensorielle ou mobilisation passive |
| 2 | Spasmes spontanés occasionnels |
| 3 | Nombre de spasmes spontanés compris entre 1 et 10 par heure |
| 4 | Plus de 10 spasmes spontanés par heure |

### c. *Annexe 3 : Questionnaire DN4*

**Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci-dessous par « oui » ou « non ».**

**QUESTION 1 :** la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

| | Oui | Non |
|---|---|---|
| 1. Brûlure | ☐ | ☐ |
| 2. Sensation de froid douloureux | ☐ | ☐ |
| 3. Décharges électriques | ☐ | ☐ |

**QUESTION 2 :** la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

| | Oui | Non |
|---|---|---|
| 4. Fourmillements | ☐ | ☐ |
| 5. Picotements | ☐ | ☐ |
| 6. Engourdissements | ☐ | ☐ |
| 7. Démangeaisons | ☐ | ☐ |

**QUESTION 3 :** la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

| | Oui | Non |
|---|---|---|
| 8. Hypoesthésie au tact | ☐ | ☐ |
| 9. Hypoesthésie à la piqûre | ☐ | ☐ |

**QUESTION 4 :** la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

| | Oui | Non |
|---|---|---|
| 10. Le frottement | ☐ | ☐ |

**OUI = 1 point** **NON = 0 point** **Score du Patient : / 10**

## d. *Annexe 4 : Patient's Global Impression Of Change (PGIC)*

Since beginning treatment at this clinic, how would you describe the change (if any) in ACTIVITY, LIMITATIONS, SYMPTOMS, EMOTIONS and OVERALL QUALITY OF LIFE, related to your painful condition? (tick only ONE box).

| | | |
|---|---|---|
| No change (or condition is worse) | [ ] | 1 |
| Almost the same, hardly any change at all | [ ] | 2 |
| A little better, but no noticeable change | [ ] | 3 |
| Somewhat better, but the change has not made any real difference | [ ] | 4 |
| Moderately better, and a slight but noticeable change | [ ] | 5 |
| Better, and a definite improvement that has made a real and worthwhile difference | [ ] | 6 |
| A great deal better, and a considerable improvement that has made all the difference | [ ] | 7 |

**In a similar way, please circle the number below that matches your degree of change since beginning care at this clinic:**

**Much Better** — **No Change** — **Much Worse**

**0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10**

## e. *Annexe 5 : SCIM (Spinal Cord Independence Measure) Version III*

| | Dates | | |
|---|---|---|---|
| **SOINS PERSONNELS** | / / | / / | / / |
| **1. Alimentation (couper viande, ouvrir boîte, tenir gobelet plein, verser du liquide, porter les aliments à la bouche)** | | | |
| 0- Nutrition parentérale, gastrotomie ou assistance totale pour alimentation orale | | | |
| 1- Assistance partielle pour manger et/ou boire, ou pour Aliments coupés, assiette et couverts adaptés, incapable de tenir un gobelet | | | |
| 2- Indépendant pour manger, besoin d'AT ou assistance seulement pour couper les aliments et/ou verser et/ou ouvrir boite) | | | |
| 3- Indépendant dans toutes les tâches sans assistance ou AT | | | |
| **2. Toilette (utiliser le savon, manipuler les robinets, se laver, se sécher le corps et la tête)** | | | |
| **A. Partie supérieure du corps** | | | |
| 0- Assistance totale | | | |
| 1- Assistance partielle | | | |
| 2- Indépendant avec AT ou installation spéciale | | | |
| 3- Indépendant sans AT ni installation spéciale | | | |
| **B. Partie inférieure du corps** | | | |
| 0- Assistance totale | | | |
| 1- Assistance partielle | | | |
| 2- Indépendant avec AT ou installation spéciale | | | |
| 3- Indépendant sans AT ni installation spéciale | | | |
| **3. Habillage (préparation des habits, habillage, déshabillage, chaussage, mise en place des orthèses permanentes)** | | | |
| **A. Partie supérieure du corps** | | | |
| 0- Assistance totale | | | |
| 1- Assistance partielle pour avec les **v**êtements **s**ans **b**outons, **f**ermetures éclairs ou **l**acets (**vsbfl**) | | | |
| 2- Indépendant pour **vsbfl**; besoin AT et/ ou installation spéciale | | | |
| 3- Indépendant pour **vsbfl**; pas besoin AT et/ ou installation spéciale sauf pour **bfl** | | | |
| 4- Indépendant (pour tout type de vêtement) sans AT et/ ou installation spéciale | | | |
| **B. Partie inférieure du corps** | | | |
| 0- Assistance totale | | | |
| 1- Assistance partielle pour avec les **v**êtements **s**ans **b**outons, **f**ermetures éclairs ou **l**acets (**vsbfl**) | | | |
| 2- Indépendant pour **vsbfl**; besoin AT et/ ou installation spéciale | | | |
| 3- Indépendant pour **vsbfl**; pas besoin AT et/ ou installation spéciale sauf pour **bfl** | | | |
| 4- Indépendant (pour tout type de vêtement) sans AT et/ ou installation spéciale | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **4. Soins d'apparence (se laver les mains et le visage, se coiffer, brossage des dents, rasage, maquillage)** | | | |
| 0- Assistance totale | | | |
| 1- Assistance partielle | | | |
| 2- Indépendant avec AT | | | |
| 3- Indépendant sans AT | | | |
| **Sous total (0-20)** | | | |
| **RESPIRATION ET CONTROLE SPHINCTERIEN** | | | |
| **5. Respiration** | | | |
| 0- Sonde trachéale (ST) et ventilation assistée (VA) permanente ou intermittente | | | |
| 2- Respire spontanément avec ST; besoin oxygène, assistance pour tousser et soins trachéaux | | | |
| 4- Respire spontanément avec ST + peu d'assistance pour tousser ou soins trachéaux | | | |
| 6- Respire spontanément sans ST + besoin d'oxygène et soins importants pour tousser, un masque ou VA | | | |
| 8- Respire sans ST; besoin d'un peu d'assistance mécanique pour tousser | | | |
| 10- Respiration normale sans aide ou AT | | | |
| **6. Contrôle vésico-sphinctérien - Vessie** | | | |
| 0- Sonde urinaire à demeure | | | |
| 3- Résidu post mictionnel (RPM) > 100 cc, pas de sonde, pas de SI | | | |
| 6- RPM <100 cc, ou auto sondages intermittents, aide nécessaire pour vidange vésicale | | | |
| 9- Auto sondages intermittents< 100 cc, utilise une AT pour vidange vésicale sans assistance | | | |
| 11- Auto sondages intermittents, continent entre les sondages, sans AT | | | |
| 13- RPM < 100 cc, vidange vésicale externe uniquement sans aide | | | |
| 15- RPM < 100 cc, totalement continent sans vidange vésicale | | | |
| **7. Contrôle sphincter anal** | | | |
| 0- Evacuation des selles inappropriées, ou irrégulières, ou fréquence < à 1x/3j | | | |
| 5- Evacuation régulière et adaptée avec assistance (ex: mise du suppo), rares fuites (< 1x/mois) | | | |
| 8- Evacuation régulière et adaptée sans assistance, rares fuites (< 1x/mois) | | | |
| 10- Evacuation régulière sans assistance pas d'accidents | | | |
| **8. Utilisation des toilettes (hygiène périnéale, déshabillage, rhabillage, utilisation de couches ou de serviettes périodiques)** | | | |
| 0- Besoin d'assistance totale | | | |
| 1- Assistance partielle; ne peut se laver seul | | | |
| 2- Assistance partielle, peut se laver seul | | | |
| 4- Indépendant dans toutes les tâches, nécessite AT ou installation spéciale | | | |
| 5- Indépendant sans AT ni installation spéciale | | | |
| **Sous total (0-40)** | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **MOBILITE (Chambre et Toilettes)** | | | |
| **9. Mobilité dans le lit et prévention des points d'appui** | | | |
| 0- Besoin d'assistance totale dans toutes les activités : tourner le haut et bas du corps dans le lit, s'asseoir, push-up en fauteuil, avec ou sans AT, mais sans aides électriques | | | |
| 2- Peut accomplir une de ces activités sans aide | | | |
| 4- Peut accomplir deux ou trois activités sans aide | | | |
| 6- totalement indépendant pour toutes les activités de mobilité dans le lit et prévention des points d'appui | | | |
| **10. Transferts lit-FR (bloquer le fauteuil, soulever les appuis-pieds, enlever et ajuster les repose-bras, transfert, lever les pieds)** | | | |
| 0- Besoin d'assistance totale | | | |
| 1- Besoin d'assistance partielle et/ou surveillance et/ou AT (ex: planche de transfert) | | | |
| 2- Indépendant (ou n'a pas besoin de FR) | | | |
| **11. Transferts FR-WC (bloquer le fauteuil, soulever les appuis-pieds, enlever et ajuster les repose-bras, transfert, lever les pieds)** | | | |
| 0- Besoin d'assistance totale | | | |
| 1- Besoin assistance partielle et/ou surveillance ou aménagement (ex: barre d'appui) | | | |
| 2- Indépendant (ou n'a pas besoin de FR) | | | |
| **DEPLACEMENTS (à l'intérieur et à l'extérieur, sur surfaces planes)** | | | |
| **12. Déplacements à l'intérieur (courtes distances)** | | | |
| 0- Assistance totale | | | |
| 1- A besoin d'un FRE ou d'une aide pour déplacer le FRM | | | |
| 2- Se déplace seul avec un FRM | | | |
| 3- Surveillance pour la marche (avec ou sans AT) | | | |
| 4- Marche avec déambulateur ou cannes anglaises (swing) | | | |
| 5- Marche avec 2 cannes anglaises ou cannes simples (marche réciproque) | | | |
| 6- Marche avec 1 canne simple | | | |
| 7- Utilise seulement une orthèse | | | |
| 8- Marche sans AT | | | |
| **13. Déplacements sur distances moyennes (10 - 100 m)** | | | |
| 0- Assistance totale | | | |
| 1- A besoin d'un FRE ou d'une aide pour déplacer le FRM | | | |
| 2- Se déplace seul avec un FRM | | | |
| 3- Surveillance pour la marche (avec ou sans AT) | | | |
| 4- Marche avec déambulateur ou cannes anglaises (swing) | | | |
| 5- Marche avec 2 cannes anglaises ou cannes simples (marche réciproque) | | | |
| 6- Marche avec 1 canne simple | | | |
| 7- Utilise seulement une orthèse | | | |
| 8- Marche sans AT | | | |
| **14. Déplacements à l'extérieur (> 100 m)** | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 0- Assistance totale | | | |
| 1- A besoin d'un FRE ou d'une aide pour déplacer le FRM | | | |
| 2- Se déplace seul avec un FRM | | | |
| 3- Surveillance pour la marche (avec ou sans AT) | | | |
| 4- Marche avec déambulateur ou cannes anglaises (swing) | | | |
| 5- Marche avec 2 cannes anglaises ou cannes simples (marche réciproque) | | | |
| 6- Marche avec 1 canne simple | | | |
| 7- Utilise seulement une orthèse | | | |
| 8- Marche sans AT | | | |
| **15. Escaliers** | | | |
| 0- Incapable de monter ou descendre des escaliers | | | |
| 1- monte et descend au moins 3 marches avec aide ou surveillance d'un tiers | | | |
| 2- monte et descend au moins 3 marches avec appui d'une rampe et / ou canne | | | |
| 3- monte et descend au moins 3 marches sans aucun appui ni surveillance | | | |
| **16. Transferts FR - voiture (accéder à la voiture, bloquer le FR, enlever les appuis-pieds et repose-bras, transfert FR-Voiture, mettre/sortir le FR)** | | | |
| 0- besoin d'assistance totale | | | |
| 1- besoin d'assistance partielle et / ou surveillance et / ou aide technique | | | |
| 2- indépendant sans aide technique | | | |
| **17. Transferts FR – sol** | | | |
| 0- besoin d'assistance totale | | | |
| 1- indépendant pour les transferts avec ou sans AT | | | |
| **Sous total (0-40)** | | | |
| **TOTAL (sur 100)** | | | |

AT : aide technique / FRM : Fauteuil roulant manuel / FRE : Fauteuil roulant électrique / RPM : résidu post-mictionnel

# SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les moeurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

ORDRE NATIONAL DES MÉDECINS
Conseil National de l'Ordre