ETMIS 2012; Vol. 8: N° 7

Diagnostic et traitement de l'insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique (IVCC) chez les personnes atteintes de sclérose en plaques (SP)

Mars 2012

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Rapport rédigé par
Brigitte Côté et Christine Lobè

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

Le présent rapport a été adopté par le Comité scientifique permanent de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 17 juin 2011.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ce document est disponible en ligne dans la section publications de notre site web.

Équipe de projet

Auteurs
Brigitte Côté, M.D., M. Sc. et Christine Lobè, M. Sc.

Direction scientifique
Alicia Framarin, M. Sc.

Recherche documentaire
Denis Santerre

Soutien documentaire
Micheline Paquin

Édition

Responsable
Diane Guilbault

Révision linguistique
Centre de services partagés du Québec

Traduction
Jocelyne Lauzière

Coordination
Véronique Baril

Mise en page
Marie-Andrée Houde

Vérification bibliographique
Denis Santerre

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2012
Bibliothèque et Archives Canada, 2012
ISSN 1915-3082 INESSS (imprimé) ISBN 978-2-550-64551-1 (imprimé)
ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-64550-4 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2012
La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document: Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS). Diagnostic et traitement de l'insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique (IVCC) chez les personnes atteintes de sclérose en plaques (SP). Rédigé par Brigitte Côté et Christine Lobè. ETMIS 2012; 8(7): 1-66.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Lecture externe

La lecture externe est un des mécanismes importants utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise propre.

Pour ce rapport les lecteurs externes sont :

D^re^ Céline Jobin, neurologue, Service de neurologie de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

D^r^ Jean Raymond, radiologiste, membre du comité d'experts des IRSC, directeur du laboratoire de neuroradiologie interventionnelle, Centre de recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), professeur titulaire, Département de radiologie, oncologie et médecine nucléaire, Université de Montréal

D^r^ J. Marc Girard, neurologue, président de l'Association des neurologues du Québec

Déclaration d'intérêts

D^r^ Girard a déclaré avoir reçu des honoraires de conférencier des compagnies EMD Serono, TEVA Canada, Innovation et Biogen ces deux dernières années. Il déclare également avoir fait partie d'un comité médical aviseur pour les compagnies TEVA Canada, Innovation et Biogen.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées dans le cadre de ce dossier.

COMITÉ SCIENTIFIQUE PERMANENT EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX

Membres

Mme Isabelle Boutin-Ganache
- Éthicienne, Commissaire à la santé et au bien-être
- Présidente, comité d'éthique de la recherche de la Faculté de médecine de l'Université de Montréal

Dre Nathalie Champoux
- Médecin de famille à l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal
- Professeur agrégé de clinique et chercheur, Département de médecine familiale de l'Université de Montréal

M. Pierre Dostie
- Directeur des clientèles en Dépendances (CSSS et Centre de réadaptation en dépendances), Santé mentale, Enfance, jeunesse et famille, et Santé publique au CSSS de Jonquière
- Chargé de cours en travail social à l'Université du Québec à Chicoutimi

M. Hubert Doucet
- Consultant en bioéthique et président du comité de bioéthique du CHU Sainte-Justine
- Professeur associé à la Faculté de théologie et de sciences des religions de l'Université de Montréal

M. Serge Dumont
- Directeur scientifique du CSSS de la Vieille-Capitale et directeur du Réseau de collaboration sur les pratiques interprofessionnelles en santé
- Professeur titulaire à l'École de service social de l'Université Laval et chercheur au centre de recherche en cancérologie de l'Hôtel-Dieu de Québec

M. Jude Goulet
- Pharmacien, chef du Département de pharmacie de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont

M. Roger Jacob
- Ingénieur et directeur de Grandir en santé au CHU Sainte-Justine

Dr Michel Labrecque
- Médecin et professeur titulaire, Département de médecine familiale et médecine d'urgence, Université Laval
- Chercheur clinicien, Unité de médecine familiale, Centre de recherche et Chaire de recherche du Canada sur l'implantation de la prise de décision partagée en soins primaires, Centre hospitalier universitaire de Québec (CHUQ)

M. Éric A. Latimer
- Économiste et professeur agrégé au Département de psychiatrie de la Faculté de médecine de l'Université McGill
- Chercheur à l'Institut universitaire en santé mentale Douglas et membre associé du Département d'épidémiologie et biostatistique de l'Université McGill

Mme Claudine Laurier
- Professeure titulaire, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Mme Louise Lavergne
- Directrice générale, Institut de réadaptation en déficience physique de Québec

Mme Esther Leclerc
- Directrice générale adjointe aux Affaires cliniques, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

Dr Raghu Rajan
- Oncologue médical au Centre universitaire de santé McGill (CUSM) et professeur associé, Université McGill
- Membre du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) et du programme de gestion thérapeutique des médicaments (PGTM)

Dr Daniel Reinharz
- Médecin et professeur titulaire, Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine de l'Université Laval

Membres experts invités

M. Aimé Robert LeBlanc
- Ingénieur, professeur émérite, Institut de génie biomédical, département de physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal
- Directeur adjoint à la recherche et au développement, Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

Dr Réginald Nadeau
- Cardiologue et chercheur, Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
- Professeur émérite, Faculté de médecine, Université de Montréal

Dr Simon Racine
- Médecin spécialiste en santé communautaire
- Directeur général, Institut universitaire en santé mentale de Québec

Dr Maurice St-Laurent
- Gériatre et professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M. Jean Toupin
- Professeur titulaire et directeur du Département de psychoéducation, Université de Sherbrooke

Membres citoyens

M. Marc Bélanger
- Psychoéducateur à la retraite

Mme Jeannine Tellier-Cormier
- Professeure en soins infirmiers à la retraite, Cégep de Trois-Rivières

Membre observateur MSSS

Dre Sylvie Bernier
- Directrice de la Direction de la qualité au Ministère de la Santé et des Services sociaux

TABLE DES MATIÈRES

PRÉFACE i
EN BREF ii
RÉSUMÉ iii
SUMMARY vii
SIGLES ET ABRÉVIATIONS xi
GLOSSAIRE xiii
1 INTRODUCTION 1
2 SCLÉROSE EN PLAQUES ET INSUFFISANCE VEINEUSE CÉPHALORACHIDIENNE CHRONIQUE 3
2.1 Hypothèse sur le lien causal entre l'IVCC et la SP 3
2.2 Description des techniques de diagnostic de l'IVCC 3
2.2.1 Échographie Doppler transcrânienne 3
2.2.2 L'angiographie par résonance magnétique (ARM) 4
2.2.3 Phlébographie par cathéter 5
2.2.4 Autres techniques 5
3 OBJECTIFS ET MÉTHODES 6
3.1 Objectifs 6
3.2 Méthodes de recherche et d'analyse 6
3.2.1 Type d'évaluation 6
3.2.2 Plan de recherche de la littérature 7
3.2.3 Traitement des données 7
4 RÉSULTATS DE LA REVUE SYSTÉMATIQUE 11
4.1 IVCC et étiologie de la SP 11
4.1.1 Caractéristiques et qualité des études retenues 11
4.1.2 Prévalence de l'IVCC détectée par échographie Doppler 12
4.1.3 Prévalence de l'IVCC détectée par l'angiographie par résonance magnétique 17
4.1.4 Prévalence de l'IVCC établie à partir de la phlébographie par cathéter 18
4.1.5 Prévalence de l'IVCC établie à partir d'autres techniques de diagnostic 19
4.2 Performance des techniques de diagnostic de l'IVCC 19
4.2.1 Caractéristiques et qualité des études retenues 19
4.2.2 Validité des techniques diagnostiques 20
4.2.3 Fiabilité des techniques diagnostiques 22
4.3 Traitement de l'IVCC 23
4.3.1 Caractéristiques et qualité des études 23

4.3.2 Innocuité et efficacité de l'angioplastie veineuse 24
4.4 Résumés de communications présentées à des congrès 28
5 CONTEXTES SCIENTIFIQUE, POLITIQUE ET SOCIAL 30
5.1 Contexte scientifique 30
5.2 Contexte politique provincial et national 31
5.2.1 Gouvernement fédéral 31
5.2.2 Gouvernements provinciaux et territoriaux 32
5.2.3 Ordres et associations professionnels 33
5.3 Contexte social 35
5.3.1 Associations des patients 35
5.3.2 Initiatives des patients 35
6 DISCUSSION 37
6.1 Synthèse des résultats 37
6.2 Limites de la revue systématique 41
7 CONCLUSION 42
ANNEXE A Recherche documentaire 44
ANNEXE B Sélection des études 46
ANNEXE C Caractéristiques des études retenues 48
ANNEXE D Résultats complémentaires 56
ANNEXE E Études en cours 57
RÉFÉRENCES 61

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Résultats des études montrant la présence d'une IVCC chez les patients souffrant de SP 13
Tableau 2 Résultats des études démontrant une absence d'IVCC chez les patients souffrant de la SP 14
Tableau 3 Résultats des études démontrant la présence d'IVCC chez les patients souffrant de la SP et chez les témoins 15
Tableau 4 Prévalence de l'IVCC chez les patients atteints du SCI 16
Tableau 5 Résultats des études où l'ARM a été utilisée pour la détection de reflux dans la VJI et de sténose veineuse 18
Tableau 6 Résultats sur la performance de l'échographie Doppler et de l'ARM pour la détection des anomalies veineuses du cou chez les personnes atteintes de SP comparativement à la phlébographie 21
Tableau 7 Reproductibilité des critères de détection de l'IVCC à partir de l'échographie Doppler 22

Tableau 8 Reproductibilité de l'ARM dans l'évaluation de l'hémodynamie veineuse du cou 22
Tableau 9 Complications de l'angioplastie veineuse rapportées par Ludyga et ses collègues [2010] 26
Tableau 10 Complications de l'angioplastie veineuse rapportées par Petrov et ses collègues [2011] 27
Tableau B-1 Liste des études exclues 47
Tableau C-1 Caractéristiques des études portant sur la prévalence de l'IVCC, chez les patients atteints de SP ou non, établie à l'aide de l'échographie Doppler 48
Tableau C-2 Caractéristiques des études portant sur la prévalence de l'IVCC établie par ARM 50
Tableau C-3 Caractéristiques de l'étude portant sur la prévalence de l'IVCC établie par ophtalmodynamométrie ou par phlébographie extracrânienne 52
Tableau C-4 Caractéristiques des études portant sur les méthodes diagnostiques 53
Tableau C-5 Caractéristiques des études sur le traitement par angioplastie 54
Tableau D-1 Distribution des types d'anomalies laissant supposer la présence d'une IVCC, selon la forme de la SP [Zamboni et al., 2009b] 56
Tableau E-1 Études subventionnées par la SCSP et la NMSS 57
Tableau E-2 Études en cours au Canada et ailleurs dans le monde en date d'août 2011 58

PRÉFACE

Le Québec compte de 13 000 à 18 000 personnes atteintes de la sclérose en plaques (SP), une maladie dégénérative affectant le système nerveux central. Il s'agit d'une maladie probablement auto-immune dont la cause réelle est inconnue.

En 2009, un chirurgien vasculaire italien, le D^{r} Paolo Zamboni, publiait des résultats de recherche selon lesquels une altération du drainage veineux céphalorachidien, connu sous le terme d'insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique (IVCC), serait la cause de la SP. À la suite de ces travaux, le D^{r} Zamboni a proposé l'angioplastie veineuse comme traitement de l'IVCC, ce qui a suscité de grands espoirs chez les personnes atteintes de SP. Malgré les recommandations de prudence des instances scientifiques, vu l'insuffisance de preuves pour étayer l'hypothèse avancée, plusieurs patients du Québec ont pris l'initiative de recourir aux services de cliniques médicales privées à l'étranger, puisque l'angioplastie veineuse destinée aux patients souffrant de la SP n'est pas offerte au Canada.

Considérant d'une part les démarches entreprises au Canada, et ailleurs dans le monde, en vue de vérifier l'hypothèse d'un lien causal entre l'IVCC et la SP et, d'autre part, l'intensification des pressions exercées par les personnes atteintes de la SP, et leurs proches, afin que le traitement préconisé soit offert au Québec, l'Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS) – maintenant l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) – a reçu du ministre de la Santé et des Services sociaux le mandat de : 1) faire le bilan de l'état des connaissances scientifiques disponibles sur ladite hypothèse et sur le traitement proposé; 2) entreprendre une veille technologique sur le sujet; et 3) lui présenter, au moment opportun, la démarche optimale afin d'assurer la suite des travaux.

Le présent rapport est une revue systématique de la littérature scientifique sur la prévalence de l'IVCC chez les personnes atteintes de SP, sur la performance des méthodes de diagnostic de l'insuffisance veineuse et sur l'innocuité et l'efficacité du traitement par angioplastie veineuse. Il inclut également une analyse des contextes scientifique, politique et social de la problématique, au Québec et ailleurs dans le monde. Il présente un état de situation afin de permettre au ministre de prendre une décision éclairée lorsque les résultats des études en cours viendront s'ajouter au corpus des connaissances actuelles.

Juan Roberto Iglesias, M.D., M. Sc.,
président-directeur général

EN BREF

La sclérose en plaques (SP) est la maladie neurologique la plus répandue chez les jeunes adultes des pays développés; de 13 000 à 18 000 personnes en sont affectées au Québec. Il s'agit d'une maladie chronique et, à l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement permettant de la guérir.

Les résultats des études réalisées par le D[r] Paolo Zamboni, ont porté en avant-scène l'hypothèse selon laquelle une insuffisance veineuse serait la cause de la SP et que, en conséquence, une angioplastie veineuse améliorerait la santé et la qualité de vie des patients souffrant de la sclérose en plaques. En effet, ce chercheur soutient que, contrairement aux personnes saines, les personnes atteintes de la SP présentent des anomalies veineuses, qui perturberaient le drainage veineux céphalorachidien. Ce dysfonctionnement est désigné par le terme « insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique » ou IVCC. À ce jour, la méthode diagnostique utilisée, soit l'échographie Doppler, et les critères retenus pour le diagnostic de l'IVCC ne font pas consensus dans le monde scientifique. Bien que ces découvertes aient suscité de grands espoirs chez les personnes atteintes de la maladie, les résultats obtenus par d'autres équipes de recherche ne permettent pas de confirmer l'hypothèse avancée.

Au Canada, sept études sur le diagnostic de l'IVCC, financées par la Société canadienne de la sclérose en plaques (SCSP) et son homologue étatsunien sont en cours. En 2011, le ministre fédéral de la Santé a annoncé la création d'un système national de surveillance de la SP par l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) et le financement d'un essai clinique sur le traitement de l'IVCC. Par ailleurs, certaines provinces et territoires ont annoncé le financement ou la tenue d'études sur le diagnostic ou le traitement de la SP. Au Québec, le Collège des médecins, l'Association des radiologistes et l'Association des neurologues ont publié un guide sur la prise en charge des patients atteints de SP ayant subi une angioplastie veineuse à l'étranger qui renforce le droit des patients à un suivi médical.

Au terme d'une revue systématique de la littérature, l'INESSS conclut qu'à l'heure actuelle, la preuve scientifique soutenant l'hypothèse d'un lien causal entre l'IVCC et la SP n'est pas établie. D'après certaines données, l'IVCC pourrait être associée à la SP, sans nécessairement en être la cause. Par ailleurs, l'efficacité à long terme du traitement par angioplastie veineuse et son innocuité ne sont pas connues.

Sur la base de cette analyse et jusqu'à sa mise à jour après la publication des résultats des études en cours, l'INESSS propose au ministre de la Santé et des Services sociaux que:

- le Québec participe à la recherche canadienne sur le traitement de la sclérose en plaques par angioplastie veineuse et au système national de surveillance mis en place par l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS);
- les services de diagnostic de l'IVCC ou de traitement par angioplastie veineuse soient réservés au contexte expérimental dans le cadre d'un essai clinique;
- le ministère mette en place un comité constitué d'experts, de patients et de représentants de la communauté qui sera chargé de proposer aux autorités gouvernementales un cadre décisionnel établi à partir des résultats du présent rapport et des nouvelles informations qui découleront de la veille technologique en cours.

À la lumière des résultats des recherches en cours au Canada et ailleurs dans le monde, la preuve exposée dans ce rapport pourrait évoluer. Dans cette éventualité, l'INESSS continuera à mener une veille technologique sur le sujet et, au besoin, effectuera une mise à jour de ces propositions, laquelle sera transmise au ministre de la Santé et des Services sociaux.

RÉSUMÉ

Introduction

La sclérose en plaques (SP) est une maladie neurodégénérative du système nerveux central qui affecte de 13 000 à 18 000 personnes au Québec. Elle peut évoluer selon trois formes, soit cyclique, progressive secondaire et progressive primaire. La forme cyclique, la plus fréquente, se manifeste par des poussées et des périodes de rémission en alternance. La forme progressive secondaire peut faire suite à la forme cyclique et se caractérise par un accroissement graduel et irréversible des symptômes. Enfin, la forme progressive primaire se caractérise par une évolution graduelle des symptômes dès l'apparition de la maladie. La fatigue, la douleur, la faiblesse et les troubles cognitifs, visuels, sensitifs et de coordination sont des symptômes que rapportent généralement les patients atteints de SP. À l'heure actuelle, aucun traitement ne permet de guérir cette maladie.

En 2009, la publication des résultats d'une étude réalisée par un médecin italien, le D^{r} Paolo Zamboni, a suscité un grand intérêt chez les patients et dans la communauté scientifique. En effet, ce chercheur a avancé l'hypothèse selon laquelle une insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique (IVCC) serait la cause de la SP et que l'angioplastie veineuse serait le traitement approprié pour ce syndrome.

L'IVCC serait caractérisée par des sténoses des veines jugulaires internes et de la veine azygos perturbant le retour sanguin du cerveau et de la moelle épinière vers le cœur. La sténose entrainerait un reflux vers le cerveau, qui serait peut-être responsable des dépôts de fer ou de plaques, participant ainsi au développement de la SP. L'angioplastie veineuse, le traitement présentement préconisé de l'IVCC, est un procédé qui permet la dilatation des veines à l'aide d'une sonde à ballonnet avec ou sans l'insertion d'une endoprothèse (stent), afin de rétablir le drainage sanguin normal, s'il était affecté.

Malgré de nombreuses mises en garde des instances scientifiques sur le manque de preuves concernant les résultats de recherche du D^{r} Zamboni, plusieurs patients souffrant de SP ont pris l'initiative de recourir aux services de cliniques médicales privées à l'étranger afin de recevoir le traitement préconisé, qui n'est reconnu ni au Canada ni au Québec. Considérant les risques encourus par les patients qui se font traiter à l'étranger, la division québécoise de la Société canadienne de la sclérose en plaques (SCSP) a fait appel au ministre de la Santé et des Services sociaux lui demandant de considérer le besoin d'élaborer un guide de suivi à l'intention de ces patients. Dans ce contexte, le ministre a confié à l'AETMIS (maintenant l'INESSS), le mandat de :

- faire une mise à jour des données scientifiques disponibles concernant l'hypothèse d'un lien causal entre l'IVCC et la SP et le traitement proposé;
- entreprendre une veille technologique sur le sujet et lui faire parvenir, ainsi qu'aux responsables de ce dossier au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), toute nouvelle information significative;
- présenter, au moment opportun, la démarche optimale afin d'assurer la suite des travaux.

Le présent rapport répond uniquement au premier volet du mandat. Il présente un état de situation afin de permettre au ministre de prendre une décision éclairée lorsque les résultats des études en cours viendront s'ajouter au corpus des connaissances actuelles. Les résultats de la veille technologique sont acheminés de façon périodique au MSSS.

Méthodes

Une revue systématique de la littérature a été menée à partir des études répertoriées dans les banques de données *Medline* (par PubMed), *EMBASE*, *Cochrane Library*, *Web of Science* et *CINAHL*. Une revue narrative des contextes scientifique, politique et social, incluant la perspective des patients, menée à partir des sites Web d'intérêt ainsi qu'une veille médiatique effectuée à l'aide du Guide Google (outil de veille et de recherche d'informations) ont permis de répondre aux quatre questions d'évaluation suivantes :

- Où en est la littérature scientifique concernant l'hypothèse d'un lien causal entre l'IVCC et la sclérose en plaques?
- Quelles techniques de diagnostic sont utilisées dans l'évaluation de l'IVCC et quelle est leur performance diagnostique?
- Quel est le degré d'innocuité et d'efficacité de l'angioplastie veineuse?
- Quels éléments contextuels doivent être pris en compte?

Résultats

Diagnostic de l'IVCC, étiologie et prévalence de la SP

Le diagnostic des anomalies veineuses fait appel à trois principales techniques, soit l'échographie Doppler, l'angiographie par résonance magnétique (ARM) et la phlébographie par cathéter, cette dernière étant la technique de référence. La prévalence d'IVCC chez les patients souffrant de SP et chez les témoins sains a été évaluée par échographie Doppler dans neuf études cas témoins. Les résultats publiés sont divergents quant à la définition de l'IVCC, si elle existe, et à l'existence ou non d'un lien causal entre l'IVCC et la SP. En utilisant l'échographie Doppler, trois études ont montré un lien statistique entre la SP et la présence d'anomalies veineuses; en effet, l'IVCC était présente chez les patients souffrant de SP, mais pas chez les témoins sains. Les sténoses des veines jugulaires internes (VJI) n'ont toutefois pas été observées chez tous les patients. À l'opposé, deux études ont montré l'absence d'IVCC chez les patients atteints de la SP; dans l'une de ces études, le pourcentage de sténoses des VJI était un peu plus élevé chez les témoins sains que chez les patients. Les résultats de deux études ont montré que l'IVCC était présente tant chez les patients que chez les témoins sains. Dans l'une de ces études les patients atteints de SP affichaient toutefois un risque quatre fois plus élevé. Enfin, deux études ont montré que l'IVCC n'était pas détectée chez tous les patients présentant des signes neurologiques de la SP (syndrome clinique isolé), permettant ainsi de conclure à une absence de preuve de lien causal entre l'IVCC et la SP. En utilisant la phlébographie par cathéter, une étude de cohorte a montré que, parmi les patients souffrant de la SP, on observe plus souvent des sténoses des VJI et de la veine azygos (VA) chez les patients qui sont atteints de la maladie depuis une longue période que chez ceux qui en sont au début de maladie. Mais, parmi ces derniers, la présence de sténoses ne semble pas avoir eu un effet sur le degré de gravité de la maladie. Ces résultats remettent ainsi en question l'hypothèse selon laquelle l'IVCC serait la cause de la SP.

Dans trois études cas témoins, l'angiographie par résonance magnétique (ARM) a servi à établir la prévalence d'IVCC chez les malades. Bien que les résultats ne soient pas comparables d'une étude à une autre en raison de la diversité des méthodes de diagnostic, les données ont montré que le système veineux des patients souffrant de SP n'était pas sensiblement différent de celui des témoins. Une quatrième étude utilisant l'ARM comme technique complémentaire au Doppler, conclut que la valeur diagnostique de l'ARM dans la détection des anomalies des VJI est très limitée.

Au moment de mettre sous presse le présent rapport, une équipe des chercheurs canadiens a publié une méta-analyse des études ayant évalué l'association entre l'IVCC et la SP à l'aide de l'échographie Doppler. Les résultats obtenus en combinant huit études hétérogènes indiquent qu'il y a un lien entre l'IVCC et la SP. Toutefois, les auteurs soulignent qu'aucune conclusion ne peut être établie en raison des limites méthodologiques et de l'hétérogénéité des études. Une autre revue systématique publiée récemment indique le besoin de standardiser les critères échographiques de diagnostic de l'IVCC et d'évaluer la reproductibilité de ces mesures.

Performance des techniques diagnostiques

À la lumière des données actuelles, il apparaît que seule l'échographie Doppler a une sensibilité et une spécificité suffisantes pour détecter l'IVCC, mais les études diagnostiques comportent des biais qui mettent en doute la validité des conclusions. Les résultats des études retenues ont montré que l'angiographie par résonance magnétique veineuse (ARMv) ne présente aucun intérêt pour détecter des anomalies des veines de drainage qui pourraient discriminer les patients atteints de SP des témoins normaux. De plus, la reproductibilité des résultats varie de faible à modérée. L'échographie Doppler, par contre, semble être une technique plus performante, qui enregistrerait une assez bonne reproductibilité intra et inter-observateurs lorsque le technicien ou le radiologiste qui la pratique a été formé.

Traitement de l'IVCC

Dans les six études analysées, le traitement administré aux patients est l'angioplastie veineuse par ballonnet suivie, dans une faible proportion, de l'implantation d'une endoprothèse vasculaire (stent). Les études de cohorte et de séries de cas ayant évalué l'innocuité de l'angioplastie veineuse rapportent quelques complications majeures (thrombose dans l'endoprothèse et chirurgie de la veine fémorale pour retirer un ballonet) mais aucun décès, accident vasculaire cérébrale, lésion des nerfs ni hémorragies graves n'ont été observés à la suite de l'intervention. Une proportion élevée de resténoses des veines a toutefois été observée jusqu'à 12 mois après le traitement. Une récente étude de cas, sur 5 patients suivis en Alberta (Canada) rapporte des complications telles que la thrombose de l'endoprothèse, une thrombose sino-veineuse cérébrale, une migration de l'endoprothèse et une lésion d'un nerf crânien. Par ailleurs, la presse canadienne a fait état d'au moins deux décès des patients traités par angioplastie veineuse à l'étranger.

Dans une étude sur l'efficacité, l'angioplastie veineuse aurait eu, après un suivi d'une année, un effet favorable sur la gravité des symptômes chez les patients souffrant de la forme cyclique, et sur la qualité de vie. L'ensemble des données scientifiques disponibles à l'heure actuelle n'est pas suffisant pour confirmer ces résultats.

Contextes scientifique, politique et social

Des associations professionnelles du Québec, dont le Collège des médecins, l'Association des neurologues et l'Association des radiologistes, ont diffusé des avis invitant à la prudence quant à l'interprétation des résultats de recherche du D^{r} Zamboni et recommandent aux patients de ne pas recourir au traitement préconisé en dehors du cadre des essais cliniques. La division québécoise de la Société canadienne de sclérose en plaques (SCSP) estimait cependant qu'environ 200 patients ont reçu le traitement à l'étranger avant la fin de l'année 2010. L'intérêt suscité par ce traitement, chez les patients souffrant d'une maladie neurodégénérative pour laquelle aucun traitement curatif n'existe, s'explique par le désir légitime d'avoir une meilleure qualité de vie.

Afin de répondre aux préoccupations des patients, la SCSP et son homologue étatsunien, la National Multiple Sclerosis Society (NMSS), ont financé sept études observationnelles sur le diagnostic de l'IVCC; les résultats finaux sont attendus en juin 2012. Par ailleurs, au Canada, quelques provinces et territoires ont investi ou ont réservé des fonds pour des études observationnelles ou des essais cliniques dont l'objectif est d'évaluer le lien causal entre l'IVCC et la SP ou l'efficacité de l'angioplastie veineuse. En mars 2011, le ministre fédéral de la Santé a annoncé la création d'un système national de surveillance de la SP par l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) et, en juin 2011, il a également annoncé le financement d'un essai clinique interventionnel sur le traitement de l'IVCC, suivant les conclusions du groupe d'experts des Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC).

Au Québec, le Collège des médecins, l'Association des radiologistes et l'Association des neurologues ont publié en mars 2011 un guide sur la prise en charge des patients atteints de SP ayant subi une angioplastie veineuse à l'étranger, renforçant le droit des patients à un suivi médical.

Conclusion

À la lumière de l'analyse effectuée, on constate que le lien causal entre l'IVCC et la SP n'est pas prouvé. La possibilité que l'IVCC soit une conséquence de la maladie n'est toutefois pas exclue. Concernant le diagnostic de l'IVCC, il règne une controverse sur la légitimité des critères établis par le D^{r} Zamboni et sur la performance des techniques diagnostiques utilisées. L'efficacité du traitement par angioplastie a été observée sur une courte période, soit 12 mois, et sans groupe témoin; ses effets à long terme, compte tenu de la complexité de la progression de la SP, ne sont donc pas connus, ni établis. Enfin, l'analyse faite dans le présent rapport est limitée en raison de la faiblesse méthodologique des études retenues. Différentes initiatives ont vu le jour au Canada au cours de la dernière année afin de faire avancer les connaissances dans ce domaine et de répondre aux préoccupations des patients et des professionnels.

Sur la base de cette analyse et jusqu'à sa mise à jour après la publication des résultats des études en cours, l'INESSS propose au ministre de la Santé et des Services sociaux que:

- le Québec participe à la recherche canadienne sur le traitement de la sclérose en plaques par angioplastie veineuse et au système national de surveillance mis en place par l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS);
- les services de diagnostic de l'IVCC ou de traitement par angioplastie veineuse soient réservés au contexte expérimental dans le cadre d'un essai clinique;
- le ministère mette en place un comité constitué d'experts, de patients et de représentants de la communauté qui sera chargé de proposer aux autorités gouvernementales un cadre décisionnel établi à partir des résultats du présent rapport et des nouvelles informations qui découleront de la veille technologique en cours.

À la lumière des résultats des recherches en cours au Canada et ailleurs dans le monde, la preuve exposée dans ce rapport pourrait évoluer. Dans cette éventualité, l'INESSS continuera à mener une veille technologique sur le sujet et, au besoin, effectuera une mise à jour de ces propositions, laquelle sera transmise au ministre de la Santé et des Services sociaux.

SUMMARY

Diagnosis and Treatment of Chronic Cerebrospinal Venous Insufficiency (CCSVI) in People with Multiple Sclerosis (MS)

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a neurodegenerative disease of the central nervous system that affects from 13,000 to 18,000 people in Québec. There are three forms of the disease: relapsing-remitting, secondary progressive and primary progressive. Relapsing-remitting MS, the most common form, is manifested by attacks alternating with periods of remission. The secondary progressive form may follow the relapsing-remitting form and is characterized by a steady and irreversible worsening of symptoms. The primary progressive form is characterized by a steady progression of symptoms from disease onset. Fatigue, pain, weakness, and impairments in cognition, vision, sensory processing and coordination are symptoms generally reported by people with MS. To date, there is no cure for this disease.

In 2009, the published research findings of an Italian physician, D^{r} Paolo Zamboni, generated considerable interest in patients and in the scientific community. This researcher advanced the hypothesis that MS may be caused by chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) and that venous angioplasty, or venoplasty, may be the appropriate treatment for this syndrome.

It was suggested that CCSVI is characterized by stenoses of the internal jugular and azygos veins, disrupting the return of blood flow from the brain and spinal cord to the heart. The stenosis may lead to the reversal of blood flow to the brain, which may cause iron deposits or plaques, thus contributing to the development of MS. Venoplasty, the treatment currently proposed for CCSVI, is a procedure using a balloon catheter to dilate the veins, with or without stent placement, in a bid to re-establish normal blood drainage, if affected.

Despite the many warnings that scientific bodies have issued about the lack of evidence concerning D^{r} Zamboni's research results, several patients with MS have taken the initiative to travel to private medical clinics abroad in order to receive the proposed treatment, which is recognized neither in Canada nor in Québec. Considering the risks that patients face in being treated abroad, the Québec division of the Multiple Sclerosis Society of Canada (MSSC) asked the Minister of Health and Social Services to consider the need to develop a follow-up guide for these patients. In this context, the Minister granted AETMIS (now INESSS) the mandate to:

- provide an update of the available scientific evidence concerning the hypothesis of a causal relationship between CCSVI and MS, and the proposed treatment;
- undertake a technology watch on the topic and forward any new significant information to the Minister and to those in charge of this portfolio at the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS);
- present, in a timely manner, the best course of action to continue this work.

This report responds only to the first part of this mandate. It presents the state of the situation to allow the Minister to make an informed decision when the research results of the studies under way are integrated into the current body of knowledge. The findings from the technology watch are being periodically forwarded to the MSSS.

Methods

A systematic literature review of the studies identified in Medline (via PubMed), EMBASE, Cochrane Library, Web of Science and CINAHL was performed. A narrative review of the scientific, political and social contexts, including patient perspectives, based on a search of websites of interest and a media watch carried out with an information search and monitoring guide (*Guide Google : outil de veille et de recherche d'informations*), provided answers to the following four evaluation questions:

- What is the state of the scientific literature on the hypothesis of a causal relationship between CCSVI and multiple sclerosis?
- Which diagnostic techniques are used in evaluating CCSVI and what is their diagnostic performance?
- How safe and effective is venoplasty?
- Which contextual elements must be taken into account?

Results

CCSVI Diagnosis, and Etiology and Prevalence of MS

Diagnosis of venous abnormalities relies on three main techniques: Doppler ultrasound, magnetic resonance angiography (MRA), and catheter venography (phlebography), the last one being the gold standard. The prevalence of CCSVI in patients with MS and in healthy control subjects was evaluated with Doppler ultrasound in nine case-control studies. Published findings differed in terms of the definition of CCSVI, if it exists, and whether or not there is a causal relationship between CCSVI and MS. Using Doppler ultrasound, three studies showed a statistical link between MS and the presence of venous abnormalities; CCSVI was in fact present in patients with MS but not in the healthy control subjects. However, stenoses of the internal jugular veins (IJV) were not observed in all the patients. By contrast, two studies showed the absence of CCSVI in patients with MS; in one of these studies, the percentage of IJV stenoses was slightly higher in the healthy control subjects than in the patients. Two other studies found CCSVI to be present in both the patients and the healthy control subjects. However, in one of these studies, the risk of presenting with CCSVI was four times greater in patients with MS. Lastly, two studies showed that CCSVI was not detected in all the patients presenting with the neurological signs of MS (clinically isolated syndrome, CIS), allowing the conclusion that there is no evidence for the causal relationship between CCSVI and MS. Using catheter venography, a cohort study showed that, among the patients with MS, stenoses of the internal jugular veins (IJV) and the azygos vein (AV) were observed more often in patients who had been ill for a long time than in patients at disease onset. However, in the latter group, the presence of stenoses did not seem to have an effect on the degree of disease severity. These findings thus call into question the hypothesis that CCSVI may cause MS.

In three case-control studies, magnetic resonance angiography (MRA) served to establish the prevalence of CCSVI in patients with MS. Although the findings were not comparable across the studies owing to the diversity of the diagnostic methods used, the data showed that the venous systems of patients with MS were not significantly different from those of the control subjects. A fourth study, which used MRA in addition to Doppler ultrasound, concluded that the diagnostic value of MRA in detecting IJV abnormalities was very limited.

At the time of publication of this report, a team of Canadian researchers published a meta-analysis of studies using Doppler ultrasound to evaluate the association between CCSVI and MS. The results obtained after pooling eight heterogeneous studies suggested that there was a relationship between CCSVI and MS. However, the authors stressed that no conclusion could be established owing to the methodological limitations and heterogeneity of the studies. Another recently published systematic review indicated the need to standardize the ultrasound criteria for CCSVI diagnosis and to evaluate the reproducibility of these measures.

Performance of Diagnostic Techniques

In light of the current data, it appears that Doppler ultrasound alone has sufficient sensitivity and specificity to detect CCSVI, but the diagnostic studies contain biases that cast doubt on the validity of the conclusions. The results of the selected studies showed that magnetic resonance venography (MRV) has no benefit for detecting venous drainage abnormalities that may serve to differentiate patients with MS from healthy control subjects. In addition, the reproducibility of the results ranged from low to moderate. Doppler ultrasound, however, may be a more effective technique, demonstrating relatively good intra-observer and inter-observer reproducibility when performed by a trained technician or radiologist.

Treatment for CCSVI

In the six studies analyzed, the treatment administered to patients was balloon angioplasty followed by stent placement in a small proportion of them. The cohort studies and case-series studies that evaluated the safety of venoplasty reported certain major complications (stent thrombosis and femoral artery surgery to remove the balloon), but no deaths, strokes, nerve lesions or major hemorrhages were observed following the procedure. A high proportion of re-stenoses was nevertheless observed up to 12 months post treatment. A recent case study of five patients followed up in Alberta (Canada) reported complications such as stent thrombosis, cerebral sinovenous thrombosis, stent migration, and cranial nerve injury. Moreover, the Canadian press has reported the deaths of at least two patients treated with venoplasty abroad.

In an efficacy study, venoplasty may have had, after one year of follow-up, a favourable effect on symptom severity and on quality of life in patients with remitting-relapsing MS. All the scientific data available to date are not sufficient to confirm these results.

Scientific, Political and Social Contexts

Some professional associations in Québec, including the *Collège des médecins*, the *Association des neurologues* and the *Association des radiologistes*, have published notices urging caution in interpreting D^{r} Zamboni's research findings and recommending that patients not follow the proposed treatment outside the framework of clinical trials. The Québec division of the Multiple Sclerosis Society of Canada (MSSC) has estimated that, by the end of 2010, approximately 200 patients had nevertheless received this treatment abroad. The interest that this treatment has sparked among patients with a neurodegenerative disease having no curative treatment can be explained by the legitimate desire for a better quality of life.

To respond to patients' concerns, the MSSC and its U.S. counterpart, the National Multiple Sclerosis Society (NMSS), have funded seven observational studies on CCSVI diagnosis; the final results are expected in June 2012. Moreover, in Canada, a few provinces and territories have invested or earmarked funds for observational studies or clinical trials designed to evaluate either the causal relationship between CCSVI and MS or the efficacy of venoplasty. In March 2011, the federal Health Minister announced the creation of a national MS surveillance system

by the Canadian Institute for Health Information (CIHI), and then announced in June 2011 that it was funding an interventional clinical trial on CCSVI treatment, following the conclusions of an expert panel from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR).

In Québec, the *Collège des médecins*, the *Association des radiologistes* and the *Association des neurologues* published in March 2011 a guide on the management of patients with MS having undergone venoplasty abroad, thereby reinforcing patients' right to medical follow-up.

Conclusion

In light of the analysis performed, a causal relationship between CCSVI and MS has not been proven. However, the possibility that CCSVI may be a consequence of the disease has not been excluded. Concerning the diagnosis of CCSVI, controversy reigns over the legitimacy of the criteria established by D^{r} Zamboni and on the performance of the diagnostic techniques used. The efficacy of angioplasty treatment has been observed over a short period, or 12 months, and without a control group; given the complexity of MS progression, its long-term effects are therefore neither known nor established. Lastly, the analysis performed in this report has limitations due to the methodological weakness of the selected studies. Different initiatives have emerged in Canada over the past year to advance the knowledge in this field and to respond to the concerns voiced by patients and professionals.

On the basis of this analysis and until it can be updated following the publication of results of the studies under way, INESSS has proposed the following to the Minister of Health and Social Services:

- Québec should participate in Canadian research on venoplasty for the treatment of multiple sclerosis and in the national surveillance system set up by the Canadian Institute for Health Information (CIHI);
- Services for CCSVI diagnosis or treatment by venoplasty should be reserved to the context of experimental research in clinical trials;
- The MSSS should form a committee of experts, patients and community representatives mandated to propose a decision framework to government authorities, based on the results of this report and on any new information that will emerge from the technology watch under way.

The evidence presented in this report may change in light of the results of the research studies under way in Canada and elsewhere in the world. In such case, INESSS will continue its technology watch on this topic and will, if necessary, update these proposals and submit them to the Minister of Health and Social Services.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AETMIS	Agence d'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé
ARM	Angiographie par résonance magnétique
CASP	*Critical Appraisal Skills Programme* (Programme de développement des compétences en évaluation critique)
CE-MRA	*Contrast enhanced magnetic resonance angiography* (angiographie par résonance magnétique avec injection d'un agent de contraste)
ECR	Essai clinique randomisé
EDSS	*Expanded Disability Status Scale* (Échelle étendue d'incapacité de Kurtzke ou échelle étendue du statut d'invalidité)
ENS	*European Neurological Society* (Société européenne de neurologie)
ESS	*Epworth Sleepiness Scale* (Échelle d'évaluation de la somnolence)
ETS	Évaluation des technologies de la santé
FSS	*Fatigue Severity Scale* (Échelle d'évaluation du degré de fatigue)
HIS	*Heat Intolerance Scale* (Échelle d'intolérance à la chaleur)
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IRSC	Instituts de recherche en santé du Canada
ISNVD	*International Society for Neurovascular Disease*
IVCC	Insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique
MFIS	*Modified Fatigue Impact Scale* (Échelle modifiée d'évaluation des répercussions de la fatigue)
MSIS-29	*Multiple Sclerosis Impact Scale* (Échelle d'impact de la sclérose en plaques)
MN	Maladie neurologique
NMSS	*National Multiple Sclerosis Society* – États-Unis
MSFC	*Multiple Sclerosis Functional Composite* (Indicateur composite d'évaluation fonctionnelle de la sclérose en plaques)
MSQOL	*Multiple Sclerosis Quality of Life* (Qualité de vie ajustée pour la sclérose en plaques)
N	Nombre de sujets
PC-MRA	*Phase-contrast magnetic resonance angiography* (Angiographie par résonance magnétique à contraste de phase)
QUADAS	*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies* (Grille d'évaluation critique des études sur l'exactitude des diagnostics)
RC	Rapport de cotes

SCI	Syndrome clinique isolé
SCSP	Société canadienne de la sclérose en plaques
SIR	*Society of Interventional Radiology* (Société de radiologie d'intervention)
SP	Sclérose en plaques
TOF	*Time-of-flight* (« Temps de vol »)
TRICKS	*Time-resolved imaging of contrast kinetics* (Exploration en temps différé réel de la cinétique de prise de contraste)
VA	Veine azygos
VCP	Veines cérébrales profondes
VJI	Veine jugulaire interne
VV	Veine vertébrale

GLOSSAIRE

Angioplastie veineuse

Procédé destiné à dilater une veine à l'aide d'une sonde à ballonnet suivi ou non de l'implantation d'une endoprothèse vasculaire (tuteur).

Endoprothèse vasculaire

Cylindre de métal tressé inséré à l'aide d'un cathéter à l'intérieur d'une veine afin d'en maintenir le calibre, aussi appelé « tuteur ».

Insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique

Syndrome caractérisé par des obstructions ou des sténoses des veines jugulaires internes ou de la veine azygos, qui créeraient une perturbation de l'hémodynamie veineuse, dont un reflux veineux.

Gadolinium

Composé chimique, administré par voie intraveineuse au cours d'un examen ARM (angiographie par résonance magnétique), qui permet le rehaussement de certaines lésions actives de SP et, ainsi, la distinction entre les lésions récentes et les anciennes [Corriveau, 2008].

Reflux

Retour sanguin dans le cerveau et la moelle épinière provoqué par une sténose des veines.

Resténose

Réapparition du rétrécissement de la paroi veineuse après un procédé de dilatation.

Sclérose en plaques progressive primaire

Forme de sclérose en plaques caractérisée par une progression de la maladie dès le début, sans plateau ni rémission, ou présentant un plateau occasionnel et des améliorations mineures de très courte durée [Corriveau, 2008].

Sclérose en plaques progressive secondaire

Forme de sclérose en plaques qui, initialement, se manifeste sous une forme rémittente (cyclique), puis devient progressive plus ou moins rapidement; parfois caractérisée par des poussées occasionnelles [Corriveau, 2008].

Sclérose en plaques cyclique

Forme la plus fréquente de sclérose en plaques, caractérisée par des poussés, suivies d'une rémission complète ou partielle, sans progression de la maladie entre les poussées [Corriveau, 2008].

Sténose

Obstruction de la veine causée par un rétrécissement anormal de la paroi veineuse.

Syndrome clinique isolé

Première manifestation de symptômes qui pourrait mener à un diagnostic de la sclérose en plaques [Corriveau, 2008].

1 INTRODUCTION

La sclérose en plaques (SP) est une maladie inflammatoire chronique et probablement auto-immune caractérisée par la présence des lésions (ou plaques) dans le système nerveux central secondaire à une démyélinisation des fibres nerveuses. L'évolution de la SP est variable et peut se manifester sous trois formes, soit la forme cyclique, qui se caractérise par des poussées et des périodes de rémission en alternance (85 % des cas), la forme progressive primaire, définie par un accroissement graduel des symptômes (15 % des cas) ou la forme progressive secondaire, qui peut faire suite à la forme cyclique et qui se caractérise par un accroissement progressif de l'incapacité neurologique après plusieurs années. La fatigue, la douleur, la faiblesse et les troubles cognitifs, visuels, sensitifs et de coordination sont des symptômes que rapportent généralement les patients atteints de SP.

La SP est la maladie neurologique avec handicap la plus répandue chez les jeunes adultes des pays développés. Le Canada enregistre l'une des plus hautes prévalences mondiales, soit de 55 000 à 75 000 cas (selon une estimation), dont 13 000 à 18 000 au Québec [Poppe *et al.*, 2008; Beck *et al.*, 2005]. Les traitements actuellement offerts visent à minimiser l'incapacité résultant des poussées et non à guérir la maladie, d'où l'intérêt suscité par les résultats des récents travaux de recherche du D[r] Paolo Zamboni, qui a mis de l'avant une nouvelle hypothèse sur l'étiologie de la SP, soit une association entre la maladie et l'insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique (IVCC). L'angioplastie veineuse a alors été proposée pour traiter l'IVCC. La médiatisation de ces résultats a soulevé de grands espoirs chez les personnes atteintes de SP, qui réclament des médecins et des autorités de la santé d'avoir accès sans délai aux au test diagnostique et au traitement de l'IVCC proposés par le D[r] Zamboni.

De façon unanime, les instances scientifiques et professionnelles du Canada et du Québec, dont les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) [IRSC, 2010], le Collège des médecins du Québec[1], l'Association des radiologistes du Québec et l'Association des neurologues du Québec[2] ont rappelé que les études du D[r] Zamboni étaient préliminaires et que les résultats devaient être validés par des essais cliniques comparatifs. Toutes ont recommandé aux patients de ne pas se soumettre au traitement expérimental en dehors du contexte de recherche clinique tant que son efficacité et son innocuité n'auront pas été prouvées par des études scientifiques rigoureuses.

Malgré cette mise en garde, la division québécoise de la Société canadienne de la sclérose en plaques (SCSP) estime que jusqu'à la fin de 2010, près de 200 Québécois ont reçu le traitement par angioplastie à l'étranger. Le 18 octobre 2010, devant les risques associés à l'intervention, la SCSP a demandé au ministre de la Santé et des Services sociaux du Québec de procéder à l'élaboration d'une méthode de suivi médical systématique pour les patients ayant subi une angioplastie veineuse à l'extérieur du Québec et la mise en réserve, comme l'a fait le gouvernement du Manitoba, d'un fonds de 1 million de dollars pour entreprendre rapidement des essais cliniques sur l'intervention lorsque les données sur le lien causal entre l'IVCC et la SP seront suffisantes[3].

[1] Collège des médecins du Québec (CMQ). Le Collège des médecins du Québec et ses experts font le point sur l'hypothèse du D[r] Zamboni. Communiqué du 9 novembre 2010. Disponible à : http://www.cmq.org/medias/profil/commun/Nouvelles/2010/2010-11-09/communique.aspx (consulté le 3 mai 2011).

[2] Association des neurologues du Québec (ANQ). Mise au point sur l'hypothèse du D[r] Paolo Zamboni. Montréal, 9 novembre 2010. Disponible à : http://www.anq.qc.ca/Documents/TraitementZamboni-DrMarcGirard.pdf (consulté le 16 novembre 2010).

[3] Lettre de la Société canadienne de la sclérose en plaques au ministre Yves Bolduc, 18 octobre 2010. Disponible à : http://mssociety.ca/qc/pdf/LettreMinistreBolduc_Octobre2010.pdf (consulté le 3 mai 2011).

C'est dans ce contexte que le ministre de la Santé et des Services sociaux a confié à l'Agence de l'évaluation des technologies et des modes d'intervention en santé (AETMIS), à qui a succédé l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) en janvier 2011, le mandat suivant :

- faire une mise à jour des données scientifiques disponibles sur l'hypothèse du D[r] Zamboni et le traitement expérimental qu'il propose;
- entreprendre une veille technologique sur le sujet et lui faire parvenir, ainsi qu'aux responsables de ce dossier au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), toute nouvelle information significative; et
- présenter, au moment opportun, la démarche optimale pour assurer la suite des travaux.

Le présent rapport est une revue systématique de la littérature scientifique sur l'hypothèse d'un lien causal entre l'IVCC et la SP ainsi que sur les méthodes de diagnostic et de traitement de l'IVCC. Il présente également un portrait des initiatives prises, à l'échelle provinciale, nationale et internationale, concernant la recherche sur ces méthodes et la prise en charge des patients atteints de SP ayant subi ou désireux de subir ces examens et ces traitements. Il fait un état de situation afin de permettre au ministre de prendre une décision éclairée lorsque les résultats des études en cours viendront s'ajouter au corpus des connaissances actuelles.

Une veille technologique (scientifique et médiatique) sur l'IVCC et l'angioplastie veineuse a été entreprise. Les résultats de cette veille sont acheminés de façon périodique au MSSS et ne seront pas rapportés dans ce rapport. Sur la base de l'analyse de la littérature scientifique et du contexte actuel, l'INESSS propose au ministre de la Santé et des Services sociaux quelques pistes concernant la suite des travaux, et ce jusqu'à la mise à jour du présente rapport qui sera faite après la publication des résultats des études en cours.

2 SCLÉROSE EN PLAQUES ET INSUFFISANCE VEINEUSE CÉPHALORACHIDIENNE CHRONIQUE

2.1 Hypothèse sur le lien causal entre l'IVCC et la SP

En 2009, le D[r] Paolo Zamboni et son équipe publiaient les résultats d'une étude montrant que les patients atteints de la SP présentaient des troubles hémodynamiques des veines jugulaires internes (VJI), de la veine azygos (VA), des veines vertébrales (VV) et des veines cérébrales profondes (VCP). Ces anomalies, caractérisées notamment par des obstructions ou des sténoses des VJI et de la VA, perturbent le retour sanguin du cerveau et de la moelle épinière vers le cœur et constituent le syndrome d'insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique (IVCC) [Zamboni et Galeotti, 2010]. L'inaccessibilité de ces voies habituelles du drainage extracrânien occasionne un reflux vers le cerveau ou la moelle épinière, augmentant ainsi la pression veineuse. Ce dysfonctionnement causerait une dilatation des parois veineuses conduisant à une extravasation des érythrocytes dans le parenchyme cérébral et aux dépôts de fer [Van Rensburg et van Toorn, 2010], ce qui contribuerait à l'apparition et à la progression de la SP.

Bien que l'hypothèse avancée n'ait pas été validée par la communauté scientifique, le D[r] Zamboni a exploré l'effet d'une angioplastie veineuse pour le traitement de l'IVCC. Il s'agit d'une intervention effractive qui consiste à dilater les parois veineuses à l'aide d'un ballonnet afin d'améliorer le drainage veineux. Selon les résultats publiés, ce traitement contribuerait à l'amélioration de certains signes et symptômes chez certains patients souffrant de SP [Zamboni *et al.*, 2009a]. Le détail de ces résultats sera présenté dans le chapitre 4.

Depuis la publication de ces résultats, d'autres études ont été menées en vue de vérifier l'hypothèse avancée par le D[r] Zamboni. Par ailleurs, l'association entre l'IVCC et d'autres paramètres cliniques et physiologiques de la SP déjà connus, tels que certains marqueurs génétiques et les anomalies du drainage du liquide céphalorachidien, a été étudiée [Zivadinov *et al.*, 2011a; Zivadinov *et al.*, 2010; Zamboni *et al.*, 2009d].

2.2 Description des techniques de diagnostic de l'IVCC

On a généralement recours à deux techniques de diagnostic de l'IVCC, soit l'échographie Doppler (couleur) et l'angiographie par résonance magnétique (ARM). La phlébographie par cathéter est considérée comme la technique de référence pour le diagnostic des anomalies veineuses.

L'étude des veines est cependant un procédé complexe. La morphologie et la mécanique circulatoire des veines varient selon les caractéristiques physiologiques et morphologiques de chaque individu [IRSC, 2010]. Ainsi, les paramètres tels que l'hydratation, la pression intrathoracique et la compression par les structures avoisinantes (os, muscles) ou externes (pression de la sonde en échographie) ont un impact sur la morphologie naturelle des veines.

2.2.1 Échographie Doppler transcrânienne

L'échographie Doppler est une technique qui utilise une sonde émettrice d'ultrasons permettant d'étudier la direction et la vitesse du débit sanguin. L'échographie Doppler transcrânienne classique (dite « conventionnelle ») permet l'examen du système veineux intracrânien afin d'y détecter les anomalies hémodynamiques. On la distingue de l'échographie Doppler couleur

duplex transcrânienne, laquelle permet, en plus, l'étude des sinus faciaux postérieurs [Stolz *et al.*, 1999].

L'échographie Doppler transcrânienne est un examen non effractif, peu coûteux et pratique puisqu'il peut être fait au chevet du patient. Cependant, il est peu utilisé, principalement du fait que la technique elle-même et l'interprétation des résultats dépendent de la personne qui l'effectue et nécessitent une formation préalable. Comparativement à la phlébographie par cathéter et à l'ARM, l'échographie Doppler transcrânienne a l'avantage de permettre une estimation plus juste de la direction du drainage sanguin; l'analyse de l'anatomie vasculaire intracrânienne à l'aide cette technique est par contre moins évidente [Krejza et Baumgartner, 2004].

Les critères de diagnostic par échographie Doppler

Zamboni et ses collaborateurs [2009b] ont proposé cinq critères pour le diagnostic de l'IVCC par échographie Doppler :

1. reflux dans les VJI ou les VV, en position assise et couchée;
2. reflux dans les VCP;
3. évidence de sténoses de la VJI établie par une échographie à haute fréquence en mode B;
4. absence de débit détectable par échographie Doppler dans les VJI ou les VV;
5. contrôle postural inversé des principales voies veineuses cérébrales (différence posturale négative concernant la superficie transversale de la VJI).

Ces critères n'ont pas été validés[4]. La présence d'IVCC est établie lorsqu'au moins deux des cinq critères sont observés chez un même patient.

2.2.2 L'angiographie par résonance magnétique (ARM)

L'angiographie par résonance magnétique (ARM) est une technique qui utilise les ondes de radiofréquence et les champs magnétiques pour étudier des anomalies veineuses à partir des images de la tête et du cou ainsi produites, avant et après l'injection d'un produit de contraste. L'ARM la plus utilisée dans les études, dite « conventionnelle », utilise les séquences suivantes : l'ARM avec injection de liquide de contraste; l'ARM « par temps de vol » et l'ARM dynamique réalisée « en séquence TRICKS »[5]. Les résultats de l'ARM peuvent varier en fonction de la nature même des veines, lesquelles collapsent plus facilement que les artères, mais ils dépendent moins de l'opérateur que de la technique elle-même. De nouvelles techniques d'ARM sont connues, soit l'ARM par contraste de phase (utilisée dans une étude [Wattjes *et al.*, 2010]) et l'ARM pluridirectionnelle « par temps de vol ». Ces techniques pourraient être plus dynamiques pour caractériser les débits, mais leur application est techniquement complexe [Zivadinov *et al.*, 2011a]. Zivadinov et ses collaborateurs [2011a] ont conclu que la valeur de l'ARM est limitée dans l'investigation des anomalies veineuses et décrivent ainsi les avantages et les désavantages de l'ARM dans l'évaluation des anomalies veineuses reflétant l'IVCC :

[4] Au Canada, la tenue d'un atelier de consensus sur la technique d'échographie et les normes diagnostiques pour la SP a été annoncée dans le cadre des sept études nord-américaines en cours.

[5] TRICKS (*Time Resolved Imaging of Contrast Kinetics*) : Cette technique est destinée aux explorations vasculaires cinétiques. Elle utilise une méthode d'échantillonnage temporel et une reconstruction de données particulières afin d'accélérer la résolution temporelle de l'imagerie dynamique 3D sans compromettre la résolution spatiale. TRICKS permet l'acquisition de l'image en plusieurs phases et en 3D, tout en s'affranchissant du problème de retour veineux; il suffit d'effectuer l'injection et de lancer l'acquisition pour obtenir une séparation complète des phases veineuses et artérielles.

- Avantages : caractère non effractif, bonne description du système veineux intra- et extracrânien, facilité de faire la lecture à l'aveugle, rapidité, et exactitude rehaussée par des études de débit et de vélocité.
- Désavantages : aucune information en temps réel dynamique en position debout, basse résolution pour la détection des parois des vaisseaux et des anomalies intraluminales, faux positifs et négatifs dans les études de test-retest, absence de normes pour l'interprétation des résultats et difficulté dans l'évaluation de la veine azygos (VA).

2.2.3 Phlébographie par cathéter

La phlébographie par cathéter est un examen radiologique qui consiste à injecter un produit de contraste permettant l'exploration du système veineux. Il s'agit d'une procédure effractive au cours de laquelle un cathéter est inséré dans une veine; cette procédure n'est donc pas sans risque pour le patient, mais selon les experts, le risque est extrêmement faible. Elle est considérée comme la technique de référence par excellence pour l'examen des anomalies veineuses dans le contexte de l'IVCC. Un auteur mentionne que dans le cas de l'investigation de l'IVCC, la phlébographie peut également présenter des limites techniques. Par exemple, lorsque le cathéter traverse des valves malformées, celles-ci peuvent rester ouvertes artificiellement, ce qui empêche la documentation d'une sténose. La phlébographie nécessite aussi de l'expérience à l'interprétation (par exemple, la reconnaissance des anomalies intraluminales en mode B) [Zivadinov *et al.*, 2011a].

2.2.4 Autres techniques

L'ophtalmodynamométrie est une technique qui mesure la pression veineuse intracrânienne. Elle est surtout utilisée en ophtalmologie pour le diagnostic de l'œdème cérébral ou de l'augmentation de la pression intracrânienne aux soins intensifs [Meyer-Schwickerath *et al.*, 2011]. La pression de la veine rétinienne centrale reflète la pression extra- et intracrânienne de par son vaste réseau d'anastomoses avec les veines jugulaires et vertébrales [Jonas *et al.*, 2008; Meyer-Schwickerath *et al.*, 2004]. Le résultat de la mesure de la pression veineuse rétinienne par ophtalmodynamométrie dépend donc des mêmes paramètres hémodynamiques que ceux qui servent généralement à évaluer l'IVCC.

3 OBJECTIFS ET MÉTHODES

3.1 Objectifs

Le présent rapport vise à répondre aux questions d'évaluation suivantes :

- Où en est la littérature scientifique concernant l'hypothèse d'un lien entre l'IVCC et la sclérose en plaques?
- Quelles techniques de diagnostic sont utilisées dans l'évaluation de l'IVCC et quelle est leur performance diagnostique?
- Quel est le degré d'innocuité et d'efficacité de l'angioplastie veineuse?
- Quels éléments contextuels doivent être pris en compte?

3.2 Méthodes de recherche et d'analyse

3.2.1 Type d'évaluation

3.2.1.1 IVCC et l'étiologie de la SP

Une revue systématique de la littérature scientifique portant sur l'étiologie de la SP, particulièrement sur le lien entre cette maladie et l'insuffisance veineuse, sera menée. Étant donné l'hétérogénéité des études et le contexte hypothétique du sujet à l'étude, nous avons jugé qu'une méta-analyse des données n'apporterait aucune information additionnelle pertinente pouvant aider à la prise de décision.

Les résultats finaux des sept études nord-américaines subventionnées par la SCSP et la NMSS sont attendus en juin 2012. Au moment de terminer notre rapport, aucun résultat préliminaire de ces études n'est disponible pour la présente analyse. Les résultats de l'étude en cours au Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS) ne sont pas non plus disponibles.

3.2.1.2 Techniques de diagnostic de l'IVCC

Une revue systématique de la littérature sur l'efficacité des techniques de diagnostic de l'IVCC sera menée. La phlébographie est un examen reconnu pour diagnostiquer les anomalies veineuses et elle est considérée comme la technique de référence par excellence dans les études sur le diagnostic de l'IVCC. Les deux techniques non effractives les plus utilisées pour le diagnostic de l'IVCC sont l'échographie Doppler et l'angiographie par résonnance magnétique (ARM) [Filippi *et al.*, 2011].

3.2.1.3 Traitement de l'IVCC

La littérature portant sur l'innocuité et l'efficacité du traitement de la SP par angioplastie veineuse est très limitée. Une revue systématique de la littérature portant sur ces aspects sera également menée.

3.2.1.4 Contextes scientifique, politique et social

Une analyse des contextes scientifique, politique et social à l'échelle provinciale, nationale et internationale sera effectuée sous la forme des revues narratives qui rapportent les éléments suivants :

- les positions des gouvernements fédéral, provinciaux et territoriaux du Canada par rapport au diagnostic de l'IVCC et au traitement par angioplastie veineuse;
- les positions des associations des patients;
- les positions des ordres professionnels;
- les positions des instances scientifiques;
- les opinions des experts consultés;
- l'état des travaux des études observationnelles nord-américaines en cours.

3.2.2 Plan de recherche de la littérature

3.2.2.1 Recherche documentaire

La recherche bibliographique a été effectuée dans les banques de données suivantes : *Medline* (par *PubMed*), *Cochrane Library*, *EMBASE*, *Web of Science* et *CINAHL*. Le sujet à l'étude étant assez récent dans la littérature, aucune limite quant à l'année de publication ou au type d'article n'a été spécifiée. Seuls les articles publiés en anglais ou en français ont été considérés pour l'analyse. Une recherche des essais cliniques en cours a été principalement effectuée dans le répertoire des essais cliniques *ClinicalTrials.gov* et les sites Web de la SCSP et de la NMSS. La littérature grise[6] a été obtenue à partir des sites Web gouvernementaux, des agences d'évaluation des technologies de la santé (ETS) et des associations des patients atteints de la SP. Les stratégies de recherche, mises régulièrement à jour, sont présentées dans l'annexe A.

3.2.3 Traitement des données

3.2.3.1 Sélection des études

La sélection des études a été faite de façon indépendante par les deux auteures du rapport et les divergences ont été réglées par consensus. Selon le type d'étude, les critères de sélection suivants ont été appliqués.

Études portant sur l'IVCC et l'étiologie de la SP

- *Sujets* : patients souffrant de SP ou du syndrome clinique isolé (SCI) et sujets sains ou souffrant d'une autre maladie neurologique
- *Interventions* : diagnostic de l'IVCC
- *Résultats* : prévalence de l'IVCC dans les différents groupes comparés
- *Types d'études* : revues systématiques, méta-analyses, rapports d'évaluation des technologies de la santé (ETS), essais cliniques randomisés ou non, études cas/témoins,

[6] Documents publiés en dehors des grands circuits de distribution et difficilement repérables dans les bases de données courantes, tels que des communications à des congrès, certains documents gouvernementaux, etc.

études de cohorte. Les résumés de communications à des congrès qui ont été retenues seront présentés dans une section distincte.

Études sur la performance des méthodes diagnostiques

- *Sujets* : patients souffrant de SP ou du SCI
- *Interventions* : techniques de diagnostic
- *Comparateur* : phlébographie par cathéter (examen de référence par excellence)
- *Résultats* : validité et fiabilité des techniques de diagnostic
- *Types d'études* : revues systématiques, méta-analyses, rapports d'évaluation des technologies de la santé (ETS), études diagnostiques. Les résumés de communications à des congrès qui ont été retenues seront présentés dans une section distincte.

Études sur le traitement

- *Sujets* : patients souffrant de SP ou du SCI
- *Interventions* : traitement par angioplastie veineuse
- *Comparateur* : aucun traitement, état clinique des patients avant le traitement
- *Résultats* : innocuité et efficacité du traitement par angioplastie
- *Types d'études* : revues systématiques, méta-analyses, rapports d'évaluation des technologies de la santé (ETS), essais cliniques randomisés ou non, essais comparatifs avec ou sans groupe témoin, études de cohorte. Les résumés de communications à des congrès qui ont été retenues seront présentés dans une section distincte. Pour l'innocuité, des séries de cas et des études de cas seront aussi retenues, ainsi que la littérature grise.

Le diagramme de sélection des études ainsi que le tableau des études exclues sont présentés dans l'annexe B.

3.2.3.2 Évaluation de la qualité des études

L'outil d'évaluation critique *Critical Appraisal Skills Programme* (CASP) du National Health Service (Royaume-Uni)[7], a servi à évaluer la qualité des études observationnelles (études cas/témoins, études de cohorte, études transversales), tandis que la grille QUADAS (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*) [Whiting *et al.*, 2003] a servi à l'évaluation critique des études sur l'exactitude des diagnostics. L'évaluation de la qualité des études a été effectuée par l'une ou l'autre des auteures.

3.2.3.3 Extraction des données

L'extraction des données a été faite par une auteure et validée par la deuxième. Les paramètres suivants ont été recueillis :

- la description de l'étude : les objectifs et le plan d'étude;
- les caractéristiques de la population étudiée : la taille de l'échantillon, la proportion selon le sexe, l'âge moyen, la forme ainsi que la durée moyenne de la maladie et le score à l'EDSS (Échelle étendue d'incapacité de Kurtzke);

[7] National Health Service. Critical Appraisal Skills Programme: Making sense of evidence. CASP; 2004. Disponible à : http://www.sph.nhs.uk/sph-files/casp-appraisal-tools/cohort%2012%20questions.pdf.

- le protocole de l'étude : les techniques de diagnostic utilisées, le comparateur et les paramètres de résultats mesurés;
- les résultats selon le type et l'objectif des études :
  - le lien causal entre l'IVCC et la SP : la prévalence de l'IVCC chez les patients atteints de SP et chez les témoins sains ou atteints d'une autre maladie neurologique;
  - la performance des techniques de diagnostic : la validité (sensibilité et spécificité) et la fiabilité (mesures de reproductibilité);
  - l'efficacité et l'innocuité du traitement : les paramètres vasculaires (pression veineuse dans les VJI et la VA, taux de perméabilité, resténoses après le traitement), les paramètres cliniques (amélioration des symptômes, taux annuel de rechutes, qualité de vie, mesures d'imagerie conventionnelle), l'échec de la procédure et les complications.

3.2.3.4 Analyse des données

Analyse des résultats sur le lien causal entre l'IVCC et la SP

L'analyse des données sera présentée sous la forme d'une critique narrative des résultats rapportés dans les études. L'argumentaire permettant de vérifier l'existence d'un lien causal entre l'IVCC et la SP sera construit autour des critères de causalité de Bradford Hill [Rothman et Greenland, 1998] qui seront jugés pertinents parmi les neuf critères proposés, à savoir la force de l'association, la convergence, la spécificité, la plausibilité temporelle, le gradient biologique, la plausibilité biologique, la cohérence, la preuve expérimentale et l'analogie.

Analyse des résultats sur la performance des techniques de diagnostic

Une technique de diagnostic est un examen qui permet de détecter un problème médical particulier chez une personne présentant des symptômes ou de dépister une maladie asymptomatique dans le but d'effectuer une intervention de nature curative. Une technique de diagnostic sensible et spécifique pour détecter l'IVCC chez les patients atteints de SP serait une solution de rechange intéressante à la phlébographie effractive, laquelle est considérée comme la technique de référence par excellence.

La littérature sur l'évaluation de nouveaux tests diagnostiques propose une démarche en quatre temps, soit :

- Phase I : études observationnelles chez des sujets sains afin de déterminer la variation normale des résultats d'un test (études de prévalence).
- Phase II : études cas/témoins dont l'objectif est de déterminer l'exactitude d'un test diagnostique sur : 1) des personnes saines, 2) des personnes ayant la maladie (selon un test de référence) et 3) des personnes chez qui l'on soupçonne la maladie.
- Phase III : études randomisées dont l'objectif est d'évaluer les conséquences (ou les résultats) cliniques de l'introduction d'un test diagnostique.
- Phase IV : grandes études de cohorte destinées à la surveillance des conséquences de l'introduction d'un test diagnostique dans la pratique [Gluud et Gluud, 2005].

L'analyse des études diagnostiques sera basée sur la classification de Gluud et Gluud [2005], quant à la pertinence des plans, et sur la présence de biais propres aux études diagnostiques. L'analyse de la performance des techniques de diagnostic inclura la validité (sensibilité et spécificité) et la fiabilité (reproductibilité).

Analyse sur le traitement par angioplastie

L'analyse des résultats portant sur l'efficacité du traitement par angioplastie a été effectuée sur la base de la qualité méthodologique des études retenues et en tenant compte des résultats sur les paramètres vasculaires et neurologiques et sur les complications.

4 RÉSULTATS DE LA REVUE SYSTÉMATIQUE

4.1 IVCC et étiologie de la SP

4.1.1 Caractéristiques et qualité des études retenues

La recherche documentaire a permis de repérer neuf études [Baracchini *et al.*, 2011a; Baracchini *et al.*, 2011b; Centonze *et al.*, 2011; Mayer *et al.*, 2011; Zivadinov *et al.*, 2011c; Al-Omari et Rousan, 2010; Doepp *et al.*, 2010; Zamboni *et al.*, 2009b; Zamboni *et al.*, 2009c][8] dont l'objectif était de vérifier, à l'aide de l'échographie couleur Doppler, l'hypothèse selon laquelle l'IVCC serait une cause primaire de la SP. Les études retenues sont de type cas/témoins, portant sur des échantillons de 18 à 289 cas et de 11 à 235 témoins. Les cas sont constitués de patients atteints de la SP ou du syndrome clinique isolé (SCI). La composition des groupes témoins varie d'une étude à une autre. Il peut s'agir d'un seul groupe composé de sujets sains ou de 2 à 4 groupes témoins constitués de sujets : 1) sains, 2) souffrant d'une autre maladie neurologique, 3) souffrant d'une autre anomalie veineuse ou 4) sains et en moyenne plus âgés que les cas.

L'évaluation critique de la qualité des études à partir de la grille CASP a permis de noter certaines faiblesses méthodologiques, ce qui invite à la prudence dans l'interprétation des résultats présentés. En effet, les études sont de faible puissance et une possible association significative sur le plan clinique pourrait ne pas avoir été repérée. De plus, la plupart des études ont porté sur de petits échantillons de patients dont le processus de sélection n'est pas toujours clair; les résultats sont donc difficilement généralisables. Par ailleurs, dans deux études [Al-Omari et Rousan, 2010; Doepp *et al.*, 2010], l'échographie Doppler n'a pas été effectuée à l'insu de l'état de santé et des paramètres démographiques des sujets et cela a pu influencer le jugement de l'évaluateur. De plus, l'efficacité de cette technique dépend de la personne qui effectue l'examen et de la formation qu'elle a reçue, éléments qui sont très variables selon les études. Les études qui mentionnent une procédure à l'insu dans leur méthodologie, ne la décrivent pas suffisamment pour évaluer sa justesse ou ne rapportent pas dans leurs résultats le succès de leur procédure à l'insu. Dans certaines études [Baracchini *et al.*, 2011a; Zamboni *et al.*, 2009b], les méthodes de mesure appliquées aux cas n'étaient pas toujours similaires à celles appliquées aux témoins; il s'agit notamment de la phlébographie par cathéter qui, en raison de son caractère effractif, a été presque exclusivement appliquée aux cas ayant obtenu un résultat positif à l'échographie Doppler.

On a repéré quatre études où l'ARM a servi à détecter l'IVCC chez les patients atteints de SP et chez les témoins [Zivadinov *et al.*, 2011a; Zivadinov *et al.*, 2011b; Sundström *et al.*, 2010; Wattjes *et al.*, 2010].

L'évaluation critique de la qualité des études à partir de la grille CASP a permis de noter une qualité méthodologique moyenne. Toutes les études ont porté sur de petits échantillons, ce qui limite leur généralisation. Toutefois, la lecture des examens a été faite à l'insu de caractéristiques cliniques des patients et témoins.

Concernant la phlébographie par cathéter, une étude de cohorte a été retenue pour l'analyse [Yamout *et al.*, 2010]. Cette étude, de qualité moyenne selon l'évaluation par la grille CASP, a été

[8] Les deux études de Zamboni ont été publiées en 2009, et l'information sur le lieu exact ou l'institution ayant recruté les patients n'est pas précisée. Par contre, rien ne laisse penser qu'il s'agit des mêmes patients et nous les avons donc retenues toutes les deux.

menée uniquement auprès d'un groupe de patients atteints de SP ou du SCI (n = 42). L'absence de groupe témoin se justifie par le caractère effractif de la technique de diagnostic utilisée.

Une seule étude, de bonne qualité, de type cas/témoins [Meyer-Schwickerath *et al.*, 2011], a évalué la présence d'IVCC en utilisant l'ophtalmodynamométrie sur un échantillon de 76 sujets, dont 29 souffraient de SP.

La description détaillée de chacune des études est présentée dans l'annexe C.

4.1.2 Prévalence de l'IVCC détectée par échographie Doppler

Dans huit des neuf études analysées, les cinq critères énoncés par le D[r] Zamboni (voir la section 2.2.1) pour établir le diagnostic de l'IVCC à partir de l'échographie Doppler ont été utilisés. L'étude de Al-Omari et Rousan [2010] a été retenue même si elle n'a pas mesuré le deuxième critère en raison des limites de la performance de la technologie utilisée. La présence d'une IVCC était confirmée lorsque les sujets présentaient au moins deux des cinq critères.

Dans trois études [Al-Omari et Rousan, 2010; Zamboni *et al.*, 2009b; Zamboni *et al.*, 2009c] on a détecté une IVCC, respectivement chez 84 % (21/25), 100 % (65/65) et 100 % (109/109) des patients atteints de SP. Puisque l'IVCC n'a été détectée chez aucun témoin sain ou souffrant d'une autre maladie neurologique, les auteurs ont conclu à une association possible entre la SP et les anomalies du système hémodynamique veineux. Le tableau 1 résume les principaux résultats.

Dans l'étude de Zamboni et ses collaborateurs [2009b], la SP était fortement associée à la présence d'anomalies veineuses. L'auteur rapporte un RC = 43 (IC à 95 % : de 29 à 65; p < 0,0001) calculé sur le nombre de critères positifs et négatifs présents dans les deux groupes [9](et non pas sur la présence de deux critères ou plus, c'est-à-dire la présence d'IVCC). Un reflux dans la VJI a été observé chez 46 cas (71 %) mais chez aucun témoin et une sténose de la VJI a été observée chez 24 cas (37 %) et 1 témoin. Une phlébographie sélective a été pratiquée sur les 65 patients chez qui l'IVCC a été confirmée ainsi que chez 48 témoins pour qui cette procédure avait déjà été planifiée pour d'autres raisons médicales. La VA et les VJI ont été examinées afin de détecter la présence de sténoses. Les résultats ont montré l'absence de sténose chez les témoins. Par contre, des sténoses de la VA et des VJI ont été observées chez 86 % et 91 % des cas respectivement. De plus, quatre types d'anomalies veineuses ont été observés et pourraient avoir un lien avec l'évolution de la maladie. En effet, la répartition des anomalies diffère selon la forme de la SP (cyclique, progressive secondaire ou progressive primaire). Les résultats additionnels sont présentés dans le tableau D-1 (annexe D).

Ces résultats ont été confirmés dans une deuxième étude menée par Zamboni et ses collaborateurs [2009c], où l'on rapporte la présence de reflux dans la VJI ou la VV chez 70 % des cas, majoritairement chez les patients souffrant de la forme cyclique (66 %) et de la forme progressive secondaire (90 %) de la SP. Les sténoses de la VJI ont été observées chez 28 % des cas et 0,6 % des témoins.

L'étude de Al-Omari et Rousan [2010] a par ailleurs révélé que les patients souffrant de SP présentent un risque sept fois plus élevé de présenter une IVCC (RC[10] = 7,2; IC = à 95 % : de 2,9 à

[9] Le RC a été calculé selon les données suivantes : 180 critères positifs et 145 négatifs chez les cas et 33 critères positifs et 1142 négatifs chez les témoins.

[10] Les auteurs rapportent un résultat de RC, mais il s'agit en fait d'un RR. Le rapport de cote est égal à 243; c'est la mesure de résultats à privilégier dans le cas des études cas/témoins.

-18; p < 0,0001) que les sujets sains. Un reflux de plus de 0,88 secondes dans la VJI a été observé chez 18 cas (72 %) et 6 témoins (24 %). La présence de sténose de la VJI a été observée chez 2 cas (8 %), mais chez aucun témoin.

Tableau 1 Résultats des études montrant la présence d'une IVCC chez les patients souffrant de SP

CRITÈRES	ZAMBONI *ET AL.*, 2009b			ZAMBONI *ET AL.*, 2009c			AL-OMARI ET ROUSAN, 2010		
	SP (n =65)	*Témoins‡ (n =235)*	*p*	*SP (n =109)*	*Témoins‡ (n =177)*	*p*	*SP (n =25)*	*Témoins sains (n =25)*	*p*
	n (%)	*n (%)*		*n (%)*	*n (%)*		*n (%)*	*n (%)*	
1- Reflux dans les VJI ou les VV	46 (71)	0	< 0,0001	76 (70)	0	< 0,0001	18 (72)	6 (24)	0,001
2- Reflux dans les VCP	40 (61)	0	< 0,0001	55 (50)	0	< 0,0001	_	_	_
3- Évidence de sténoses de la VJI	24 (37)	1 (0,4)	< 0,0001	30 (28)	1 (0,6)	< 0,0001	2 (8)	0	0,49
4- Absence de débit dans les VJI ou les VV lors de l'échographie Doppler	34 (52)	7 (3)	< 0,0001	35 (32)	1 (0,6)	< 0,0001	0	0	_
5- Contrôle postural inversé des principales voies veineuses cérébrales	36 (55)	25 (11)	< 0,0001	61 (58)	21 (12)	< 0,0001	4 (16)	0	0,112
IVCC (≥ 2 critères*)	**65 (100)†**	**0**	**< 0,0001**	**109 (100)**	**0**	**< 0,0001**	**21 (84)**	**0**	**< 0,005**

Abréviations : IVCC : insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique; n : nombre de sujets; p : test de signification statistique; SP : patients atteints de sclérose en plaques; VCP : veines cérébrales profondes; VJI : veine jugulaire interne; VV : veine vertébrale

* Nombre et pourcentage des sujets qui présentent au moins deux des cinq critères définis par le Dr Zamboni.

† Selon Bartolomei et ses collaborateurs [2010] qui ont rapporté les résultats sur cette même cohorte.

‡ Les témoins incluent les personnes saines, les patients souffrant d'une autre maladie neurologie ou sans maladie neurologique, mais pour lesquels une phlébographie avait été prescrite.

NOTE : lorsque la valeur d'une cellule du tableau 2x2 est de 0, la méthode statistique du calcul du risque relatif ou du rapport de cote consiste à ajouter 0,5 à toutes les cellules pour procéder au calcul.

Dans trois autres études [Baracchini *et al.*, 2011b; Mayer *et al.*, 2011; Doepp *et al.*, 2010] ayant utilisé la même technique de diagnostic, la présence d'IVCC n'a pas été détectée ou était non significative chez les patients souffrant de SP. De plus, aucune différence significative n'a été observée entre les cas et les témoins quant à la présence d'anomalies hémodynamiques veineuses. Les résultats sont présentés dans le tableau 2.

Doepp et ses collaborateurs [2010] n'ont pas détecté d'IVCC, de reflux dans les VJI et les VV, ni de sténoses des VJI. Toutefois, en plus des 5 critères d'IVCC, ces auteurs ont mesuré le débit sanguin. Les résultats ont montré que le débit sanguin dans les VJI de sujets en position debout est anormalement et significativement plus élevé chez les patients souffrant de SP que chez les témoins (318 ± 242 ml/min vs 123 ± 109 ml/min; p < 0,001), mais aucune différence n'a été observée en position couchée. Par ailleurs, la diminution du débit dans les VJI, lorsque le sujet passe de la position couchée à la position assise, est moins prononcée chez les cas que chez les témoins (173 ± 235 vs 362 ± 150 ml/min; p < 0,001). Ces résultats laissent supposer un meilleur drainage veineux dans les VJI des patients souffrant de SP (cas) comparativement aux témoins sains, remettant ainsi en question l'hypothèse du lien causal entre l'IVCC et la SP.

Dans l'étude de Mayer et ses collègues [2011], l'examen et l'analyse des données ont été menés à l'insu. Les résultats ont montré la présence d'IVCC uniquement chez 5 % (1/20) des témoins. La présence de sténoses de la VJI a été détectée chez 65 % (13/20) des patients souffrant de SP comparativement à 80 % (16/20) des témoins; la différence n'est pas significative.

Baracchini et ses collaborateurs [2011b] ont évalué la prévalence des critères de Zamboni et ont également suggéré l'hypothèse que l'IVCC soit un phénomène tardif dans la SP et relié à la progression de l'incapacité. Les auteurs concluent que l'IVCC n'est pas un phénomène secondaire de la SP, vu l'absence de différence significative dans les critères d'IVCC (≥ 2 critères) entre les patients atteints des formes progressives primaire (1/25; 4 %) ou secondaire (3/35; 8,6 %) et les sujets sains. De plus, les neuf patients ayant une SP et une anomalie au Doppler se sont vu offrir une phlébographie par cathéter. Sur les six ayant accepté, un seul patient présentait une phlébographie anormale.

Tableau 2 Résultats des études démontrant une absence d'IVCC chez les patients souffrant de la SP

CRITÈRES D'IVCC	DOEPP *ET AL.*, 2010			MAYER *ET AL.*, 2011			BARACCHINI *ET AL.*, 2011b		
	SP (n =56)	*Témoins sains (n =20)*	*p*	*SP (n =20)*	*Témoins sains (n =20)*	*p*	*SP (n =60)*	*Témoins sains (n =60)*	*p*
	n (%)	*n (%)*		*n (%)*	*n (%)*		*n (%)*	*n (%)*	
1- Reflux dans les VJI ou les VV	0	0	_	0	0	_	7 (11,7)	0	*n. s.*
2- Reflux dans les VCP	1 (2)	0	_	0	0	_	0	0	*n. s.*
3- Évidence de sténoses de la VJI	0	0	_	13 (65)	16 (80)	*n. s.*	4 (6,7)	0	*n. s.*
4- Absence de débit dans les VJI ou les VV lors de l'échographie Doppler	5 (9)	1 (5)	_	0	1 (5)	1	2 (3,3)	1 (1,7)	*n. s.*
5- Contrôle postural inversé des principales voies veineuses cérébrales	4 (7)	3 (15)	_	0	0	_	4 (6,7)	3(5,0)	*n. s.*
IVCC (≥ 2 critères)*	**0**	**0**	_	**0**	**1 (5)**	**1**	**4 (6,7)**	**0**	***n.s***

Abréviations : IVCC : insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique; n : nombre de sujets; n.s : non significatif; p : test de signification statistique; SP : patients atteints de sclérose en plaques; VCP : veine cérébrale profonde; VJI : veine jugulaire interne; VV : veine vertébrale

*Nombre et pourcentage des sujets qui présentent au moins deux des cinq critères définis par le Dr Zamboni.

Les résultats de deux autres études [Centonze *et al.*, 2011; Zivadinov *et al.*, 2011c] ont toutefois montré que l'IVCC est détectée aussi bien chez les patients souffrant de SP que chez les témoins sains ou souffrant d'une autre maladie neurologique (voir le tableau 3).

Zivadinov et ses collègues [2011c] ont conclu que l'IVCC ne serait pas la cause primaire de la SP. Cependant, la prévalence d'IVCC chez les patients atteints de SP ou d'une autre maladie neurologique était plus élevée que celle observée chez les témoins sains (56 %, 23 % et 42 % respectivement; $p < 0,001$). Par ailleurs, l'IVCC a été plus fréquemment observée chez les patients atteints de la forme progressive de la SP que chez ceux atteints de la forme cyclique (69,5 % vs 49,2 %; $p = 0,004$). Le risque de présenter une IVCC est quatre fois plus élevé chez les

patients souffrant de SP que chez les témoins sains (RC = 4,33; p < 0,001). Le rôle de l'IVCC, en tant que cause ou conséquence de cette maladie, devrait être exploré davantage.

Dans l'étude de Centonze et ses collègues [2011], les auteurs n'ont pas observé de différence significative dans la prévalence de l'IVCC entre les patients atteints de la SP et les témoins sains (p = 0,12). Des analyses sur la corrélation entre le statut IVCC-positif chez certains patients et des données d'histoire de la maladie (durée de la maladie, type de SP, délai entre le diagnostic et la première rechute) et des données cliniques (EDSS, rythme de progression, index de sévérité) n'ont montré aucune association.

Tableau 3 Résultats des études démontrant la présence d'IVCC chez les patients souffrant de la SP et chez les témoins

CRITÈRES D'IVCC	ZIVADINOV *ET AL.*, 2011c				CENTONZE *ET AL.*, 2011		
	SP (n =289)	*Témoins sains (n =163)*	*Témoins atteints d'une autre MN (n =26)*	*P*[*]	*SP (n =84)*	*Témoins sains (n =56)*	*p*
	n (%)	*n (%)*	*n (%)*	< 0,001	*n (%)*	*n (%)*	
1- Reflux dans les VJI ou les VV	130 (45)	33 (20)	4 (15)	< 0,001	nd	Nd	0,46
2- Reflux dans les VCP	104 (47)[†]	15 (13)[‡]	7 (35)[§]	< 0,001	nd	Nd	0,37
3- Évidence de sténoses de la VJI	185 (64)	63 (39)	12 (46)	< 0,001	nd	Nd	0,48
4- Absence de débit dans les VJI ou les VV lors de l'échographie Doppler	30 (10)	12 (7)	7 (27)	< 0,001	nd	Nd	0,30
5- Contrôle postural inversé des principales voies veineuses cérébrales	33 (11)	11 (7)	2 (8)	< 0,001	nd	Nd	0,50
IVCC (≥ 2 critères)[‖]	**162 (56)**	**37 (23)**	**11 (42)**	**< 0,001**	**42 (50)**	**20 (36)**	**0,12**

Abréviations : IVCC : insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique; MN : maladie neurologique; n : nombre de sujets; p : test de signification statistique; SP : patients atteints de sclérose en plaques; VCP : veine cérébrale profonde; VJI : veine jugulaire interne; VV : veine vertébrale

[*] Le test de signification statistique est celui de la comparaison entre 4 groupes, soit les patients atteints de SP, les témoins sains, les témoins atteints d'une autre maladie neurologique et les patients atteints du SCI (voir le tableau 4).

[†] Sur un total de n = 222.

[‡] Sur un total de n = 118.

[§] Sur un total de n = 20.

[‖] Nombre et pourcentage des sujets qui présentent au moins deux des cinq critères définis par le Dr Zamboni.

Afin de déterminer le lien causal entre l'IVCC et la SP, deux études [Baracchini *et al.*, 2011a; Zivadinov *et al.*, 2011c] ont été menées auprès de patients atteints du SCI, ensemble de symptômes cliniques présents au tout début de la maladie. Le lien entre la présence d'IVCC et le SCI n'a pu être établi, ce qui remet en question l'hypothèse avancée par Zamboni et ses collègues sur le lien causal entre IVCC et SP. Le tableau 4 présente les principaux résultats.

L'étude de Zivadinov et ses collaborateurs [2011c] a porté sur un groupe de 21 patients atteints du SCI. Les résultats indiquent que 38 % de ces patients avaient une IVCC comparativement à 23 % des 163 témoins sains et à 42 % de 26 patients souffrant d'une autre maladie neurologique (tableau 4). La différence entre les groupes est significative, mais le fait que l'IVCC n'ait pas été

détectée chez 62 % de patients souffrant de SCI amène les auteurs à conclure à une absence de lien causal entre l'IVCC et la SP.

Baracchini et ses collaborateurs [2011a] ont étudié 50 patients atteints du SCI (selon les critères de McDonald[11]) et 170 témoins dont 50 sujets sains appariés. L'échographie Doppler a montré la présence d'IVCC chez seulement huit cas (16 %). Le reflux dans la VJI des sujets en position assise et couchée a été observé chez 12 cas (24 %) mais chez aucun témoin sain apparié; les sténoses de la VJI ont été détectées chez 16 % des cas. La phlébographie sélective effectuée chez sept des huit cas positifs détectés par l'échographie Doppler a révélé un drainage normal dans les VJI et la VA chez six de ces cas.

Tableau 4 Prévalence de l'IVCC chez les patients atteints du SCI

CRITÈRES D'IVCC	ZIVADINOV *ET AL.*, 2011c				BARACCHINI *ET AL.*, 2011a		
	SCI (n =21)	*Témoins sains (n =163)*	*Témoins atteints d'une autre MN (n =26)*	*p*[*]	*SCI (n =50)*	*Témoins sains (n =50)*	*p*
	n (%)	*n (%)*	*n (%)*	< 0,001	*n (%)*	*n (%)*	
1- Reflux dans les VJI ou les VV	7 (33)	33 (20)	4 (15)	< 0,001	12 (24)	0	_
2- Reflux dans les VCP	6 (43)[†]	15 (13)[‡]	7 (35)[§]	< 0,001	0	0	_
3- Évidence de sténoses de la VJI	12 (57)	63 (39)	12 (46)	< 0,001	8 (16)	0	_
4- Absence de débit dans les VJI ou les VV lors de l'échographie Doppler	0	12 (7)	7 (27)	< 0,001	3 (6)	1 (2)	*n. s.*
5- Contrôle postural inversé des principales voies veineuses cérébrales	2 (10)	11 (7)	2 (46)	< 0,001	8 (16)	3 (6)	*n. s.*
IVCC (≥ 2 critères) ‖	**8 (38)**	**37 (23)**	**11 (42)**	< 0,001	**8 (16)**	**0**	**_**

Abréviations : IVCC : insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique; MN : maladie neurologique; n : nombre de sujets; n.s : non significatif; p : test de signification statistique; SCI : syndrome clinique isolé; SP : patients atteints de sclérose en plaques; VCP : veine cérébrale profonde; VJI : veine jugulaire interne; VV : veine vertébrale

[*] Le test de signification statistique est celui de la comparaison entre 4 groupes, soit les patients atteints de SP, les témoins sains, les témoins atteints d'une autre MN (voir le tableau 3) et les patients atteints du SCI.

[†] Sur un total de n =14.

[‡] Sur un total de n =118.

[§] Sur un total de n = 20.

‖ Nombre et pourcentage des sujets qui présentent au moins deux des cinq critères définis par le D[r] Zamboni.

Au moment de mettre sous presse, une méta-analyse et une revue systématique ont été publiées sur la prévalence de l'IVCC chez les patients atteints de SP. Les résultats sont présentés dans l'encadré 1.

[11] Les critères de McDonald, classiquement utilisés pour le diagnostic de la SP, incluent des signes cliniques et des résultats de laboratoires. En 2005 et 2010, ces critères ont été mis à jour par un groupe d'experts internationaux, pour tenir compte de la dissémination dans le temps et dans l'espace des lésions, ainsi que des nouvelles technologies diagnostiques d'imagerie par résonance magnétique [Polman *et al.*, 2011].

Encadré 1 Méta-analyse et revue systématique récemment publiées

Une équipe de chercheurs canadiens a publié le 03 octobre dernier, la première méta-analyse des résultats des études ayant évalué l'association entre l'IVCC et la SP à l'aide de l'échographie Doppler [Laupacis et al., 2011]. Malgré des résultats prometteurs, aucune conclusion n'a pu être établie à cause de deux limites principales : la faiblesse du processus d'insu rapporté dans les études et l'importante hétérogénéité entre les études. En effet, les résultats montrent qu'il existe une forte association positive entre l'IVCC et la SP. Les auteurs ont retenu huit études cas/témoins, rassemblant 664 patients SP, 528 témoins sains et 136 patients témoins souffrant d'une autre maladie neurologique. Pour les études comparant les patients SP avec des témoins sains, le résultat global indique que l'IVCC est plus fréquente chez les patients SP (RC[12]= 13,5 [IC 95 % : de 2,6 à71,4]). Des analyses de sensibilité ont également été menées, dont la plus conservatrice soustrait l'étude primaire de Zamboni et ses collaborateurs [2009c] et rajoute une étude dans laquelle la présence d'IVCC n'a pas été démontrée [Doepp et al., 2010]. Le résultat global indique un RC de 3,7 (IC 95 % : de 1,2 à 11,0) et l'association demeure significative. Pour les études comparant les patients atteints de SP à des témoins souffrant d'une autre maladie neurologique, le résultat global indique également que l'IVCC est plus fréquente en présence de SP (RC = 32,5 [IC 95 % : de 0,6 à 1775,7]), mais l'association est non-significative. Lorsqu'on enlève l'étude de Zamboni et ses collaborateurs [2009c] le résultat est plus précis (RC=3,5; IC95 % 0,8-15,8) mais également non significatif. Les auteurs n'ont pu trouver une source évidente de l'importante hétérogénéité entre les études, que ce soit sur des différences de définition d l'IVCC, la qualité méthodologique des études ou les caractéristiques du patient. Il n'y a pas d'explication sur la grande dichotomie des résultats quant à la prévalence de l'IVCC chez les patients SP, sauf le manque de standardisation de la technique d'échographie. Les auteurs ont soulevé la nécessité de mener d'autres études de meilleure qualité méthodologique.

Une autre revue systématique publiée en octobre 2011 [Thapar et al., 2011] visait à établir la prévalence et la force de l'association entre l'IVCC et la SP. Les auteurs concluent qu'il y a une forte variation de ces paramètres qui ne peut pas s'expliquer uniquement par les différences démographiques ou la formation de l'échographiste. Ils soulèvent le besoin d'un consensus sur les paramètres échographiques et une évaluation de la reproductibilité de chaque critère entre des échographistes bien formés.

4.1.3 Prévalence de l'IVCC détectée par l'angiographie par résonance magnétique

Dans l'étude du réseau veineux, le recours à l'angiographie par résonnance magnétique (ARM) n'est pas aussi répandu que celui de l'échographie Doppler. Les paramètres étudiés varient selon l'étude. L'ARM permet de caractériser les débits sanguins (débit cérébral total, débit jugulaire total, rapport du débit jugulaire sur le débit cérébral) [Sundström *et al.*, 2010], le débit du liquide céphalorachidien [Sundström *et al.*, 2010], le reflux dans la VJI [Zivadinov *et al.*, 2011b; Sundström *et al.*, 2010; Wattjes *et al.*, 2010] et la sténose veineuse [Sundström *et al.*, 2010; Wattjes *et al.*, 2010]. Certains des résultats sont présentés dans le tableau 5. On ne trouve aucun protocole standard de mesure pour les divers paramètres. Les paramètres de débit cérébral ou veineux sont donc décrits à l'aide de mesures de débit en millilitres par minute (ml/min) [Sundström *et al.*, 2010] ou de graphiques de profil du débit [Wattjes *et al.*, 2010]. Les paramètres du débit du liquide céphalorachidien sont aussi rapportés en millilitres par minute (ml/min) [Sundström *et al.*, 2010]. Le reflux jugulaire est décrit comme présent ou absent

[12] RC = rapport de cote.

[Sundström *et al.*, 2010; Wattjes *et al.*, 2010] ou selon une échelle ordinale en 5 points [Zivadinov *et al.*, 2011b]. Il est donc difficile de comparer les résultats entre les études ou de combiner les résultats à l'aide des techniques de méta-analyse. Ainsi, trois études font appel aux types de séquences d'ARM classiques [Zivadinov *et al.*, 2011a; Zivadinov *et al.*, 2011b; Sundström *et al.*, 2010] et l'autre, au type PC-MRA[13], qui est plus dynamique [Wattjes *et al.*, 2010].

Les résultats de ces trois études cas/témoins concluent à l'absence de différences structurelles ou fonctionnelles du système veineux entre les cas (patients atteints de SP) et les témoins (sains), d'après l'examen par résonance magnétique [Zivadinov *et al.*, 2011b; Sundström *et al.*, 2010; Wattjes *et al.*, 2010]. Une quatrième étude [Zivadinov *et al.*, 2011a] sur 10 patients participant à l'étude de Zamboni et ses collaborateurs (2009) conclut que la valeur diagnostique de l'ARM pour la détection des anomalies des VJI est très limitée, tant en ce qui concerne le diagnostic qu'en ce qui concerne le suivi après le traitement.

L'ARM peut servir de technique de visualisation des veines du cou, mais elle présente une certaine difficulté technique (technicien expert), de nombreux artéfacts [Zivadinov *et al.*, 2011b] et les critères de référence pour évaluer les caractéristiques hémodynamiques des veines du cou ne sont pas définis. La morphologie de ces veines est assez complexe et on observe une grande variabilité de la morphologie classique. L'interprétation physiopathologique de cette variabilité est un défi.

Tableau 5 Résultats des études où l'ARM a été utilisée pour la détection de reflux dans la VJI et de sténose veineuse

ÉTUDES	ARM	PRÉSENCE DE REFLUX DANS LA VJI			STÉNOSE VEINEUSE	
	Type de séquences	*Cas n/N*	*Témoins sains n/N*	*Signification du résultat*	*Cas n/N*	*Témoins sains n/N*
Sundström *et al.*, 2010	CE-MRA	5/21	5/20	p = 0,93	3/21	0
Wattjes *et al.*, 2010	PC-MRA	0/20	0/20	Aucun reflux	10/20	8/20
Zivadinov *et al.*, 2011b	TOF*	29/57	7/21	Non significatif	Ne s'applique pas	
	TRICKS*	27/54	1/7			
Zivadinov *et al.*, 2011a *	TOF	3/10	1/6	Non disponible		
	TRICKS	4/10	1/6			

Abréviations : ARM : angiographie par résonance magnétique; CE-MRA : *Contrast enhanced magnetic resonance angiography* (angiographie par résonance magnétique avec injection de liquide de contraste); n : nombre de sujets chez qui le paramètre a été observé; N : nombre de sujets dans l'échantillon; PC-MRA: *Phase-contrast magnetic resonance angiography(*angiographie par résonance magnétique par contraste de phase); TOF: *Time-of-flight (temps de vol)*, TRICKS: *Time-resolved imaging of contrast kinetics*.(Exploration en temps différé réel de la cinétique de prise de contraste); VJI : veine jugulaire interne.

* Données extrapolées des tableaux 1et 2 de l'étude.

4.1.4 Prévalence de l'IVCC établie à partir de la phlébographie par cathéter

Une seule étude [Yamout *et al.*, 2010] a évalué la présence de sténoses veineuses extracrâniennes chez les patients atteints de SP à partir de la phlébographie par cathéter. Cette étude a été menée auprès de 42 patients souffrant de SP, dont 29 en étaient au début de la maladie (11 atteints du SCI et 18 atteints de la forme cyclique depuis moins de 5 ans) et 13 souffraient de la forme cyclique depuis plus de 10 ans. La présence de sténoses des VJI a été

[13] Angiographie (par résonance magnétique) à contraste de phase.

établie selon les 3 critères suivants : un rétrécissement de la lumière de plus de 50 %, le délai de diffusion de la substance de contraste autour de la lésion et l'absence de valves.

Les résultats indiquent que les sténoses d'une des VJI et de la VA sont plus souvent présentes chez les patients atteints depuis plus longtemps de la maladie que chez ceux qui en sont au début de la maladie (92 % vs 24 %; RC = 38 [IC à 95 % : de 4 à 344]; p < 0,001). La durée de la maladie demeure un facteur indépendant de prédiction des sténoses extracrâniennes, après l'ajustement relatif au sexe, à l'âge au début de la maladie et au score obtenu selon l'échelle étendue d'incapacité de Kurtzke (EDSS[14]) (RC = 29 [IC à 95 % : de 3 à 298]; p < 0,005). Par ailleurs, contrairement à la classification des auteurs, si, dans le groupe de patients en début de maladie, on dissocie les patients atteints du SCI (n = 11) de ceux atteints de la forme cyclique de SP (n = 18), on obtient tout de même une différence significative dans la prévalence des sténoses entre les patients atteints de SP dont la durée de la maladie est plus longue et ceux qui en sont au début de la maladie (92 % vs 33 %; p = 0,0024).

Dans le groupe de patients qui en sont au début de la maladie, on a observé que la gravité de la maladie est similaire entre les patients présentant des sténoses et ceux qui n'en présentent pas. Lorsque l'on considère uniquement les patients souffrant de la forme cyclique de la maladie au stade précoce, aucun écart n'a été observé entre ces deux groupes de patients relativement au taux annuel de rechutes. Dans l'ensemble des patients, on observe un nombre identique de lésions positives au gadolinium (Gd+) lors de l'ARM, en présence ou non de sténoses. Par ailleurs, aucune corrélation n'a été établie entre l'emplacement de ces lésions et le site des sténoses.

Les auteurs de l'étude ont conclu que la sténose veineuse extracrânienne n'est pas la cause primaire de la SP – étant donné son absence chez la plupart des patients qui en sont au début de maladie –, mais qu'elle serait plutôt un phénomène secondaire se manifestant tardivement et vraisemblablement associé à une maladie chronique du système nerveux central et à l'atrophie.

4.1.5 Prévalence de l'IVCC établie à partir d'autres techniques de diagnostic

Dans la seule étude [Meyer-Schwickerath *et al.*, 2011] dans laquelle l'ophtalmodynamométrie a été utilisée pour détecter l'IVCC, on a comparé la pression veineuse intracrânienne de 29 patients atteints de SP, de 28 témoins sains et de 19 patients présentant une pression intracrânienne élevée. L'étude conclut qu'il n'y a pas de différence significative de pression intracrânienne entre les patients atteints de SP et les témoins sains (15,1 ± 2,1 cmHg vs 15,5 ± 3 cmHg), alors que la pression était de 28,8 ± 7,7 cmHg chez les patients souffrant d'une maladie intracrânienne.

4.2 Performance des techniques de diagnostic de l'IVCC

4.2.1 Caractéristiques et qualité des études retenues

Trois études repérées [Zaharchuk *et al.*, 2011; Zivadinov *et al.*, 2011a; Hojnacki *et al.*, 2010] sur les techniques de diagnostic de l'IVCC et le lien causal avec la SP répondant aux critères de sélection ont été incluses. Deux autres études [Zivadinov *et al.*, 2011c; Zamboni *et al.*, 2009c] ont été exclues de l'évaluation de la validité diagnostique puisqu'elles ne répondaient pas à nos

[14] *Expanded Disability Status Scale*.

critères de sélection (présence d'un comparateur). Par ailleurs, les résultats de fiabilité des méthodes diagnostiques, en termes de reproductibilité de la mesure, rapportés dans trois études [Zivadinov *et al.*, 2011b; Zivadinov *et al.*, 2011c; Menegatti *et al.*, 2010] seront présentés également.

Deux études cas/témoins [Zivadinov *et al.*, 2011a; Hojnacki *et al.*, 2010] ont évalué la sensibilité et la spécificité de l'échographie Doppler ou de l'ARM pour détecter les anomalies veineuses qui caractérisent l'IVCC, en utilisant la phlébographie comme test de référence. Le niveau de preuve des études cas/témoins est faible (III-3) dans la hiérarchie de qualité de preuve relative aux études portant sur les techniques diagnostiques [MSAC, 2005]. L'évaluation de la qualité de ces études à partir de la grille QUADAS [Whiting *et al.*, 2003] a révélé quelques faiblesses méthodologiques. Les études portent sur de petits échantillons et seuls les sujets ayant la SP sont soumis au test de référence (biais de vérification partielle)[15]. La technique utilisée dans les deux études pour cibler les personnes qui subiront la technique de référence est l'échographie Doppler (présence d'au moins deux anomalies), dont on évalue l'exactitude par la suite (biais d'incorporation)[16]. La publication de Zivadinov et ses collaborateurs [2011a] présente les résultats d'un sous-ensemble des patients de l'étude sur le traitement de l'IVCC menée par Zamboni et ses collègues [2009a] qui sera décrite plus loin. La troisième étude [Zaharchuk *et al.*, 2011] a rétrospectivement identifié tous les patients avec SP ayant eu une ARM et une phlébographie par cathéter dans une période de 24 heures dans leur centre afin d'analyser la corrélation entre l'ARM et la phlébographie et calculer la sensibilité et la spécificité de l'ARM.

L'évaluation de la qualité de l'étude a été faite avec la grille QUADAS. La représentativité des sujets est un point faible, considérant que seuls les sujets ayant eu les deux tests dans un intervalle de 24 heures sont éligibles rétrospectivement. Ces patients ont un EDSS assez élevé et sont donc différents des sujets auxquels s'appliquerait le test dans le contexte clinique habituel. De plus, il n'y a pas de groupe témoin.

4.2.2 Validité des techniques diagnostiques

La validité d'un test diagnostique repose sur sa sensibilité et sa spécificité, c'est-à-dire sur son utilité pour établir le diagnostic de la maladie. Lorsqu'on évalue la validité d'un test, on compare sa performance à celle du test de référence qui confirme la présence ou l'absence de la maladie. Dans le cas de l'IVCC, on ne trouve aucune définition standard de la maladie; des critères diagnostiques relatifs à la phlébographie par cathéter sont proposés par les auteurs des études portant sur les techniques de diagnostic. Dans les études analysées, la phlébographie a été classée « anormale » en présence d'une seule anomalie[17] des VJI uniquement [Zivadinov *et al.*, 2011a] ou des VJI ou des VV [Hojnacki *et al.*, 2010]. Dans l'étude de Zaharchuk et ses collaborateurs [2011], la phlébographie est décrite comme normale (aucune sténose dans les VJI = 0) ou anormale (sténose légère= 1, modérée=2 et sévère =3 dans les VJI). Les résultats de l'échographie Doppler sont décrits selon les cinq critères définis par Zamboni. Aux fins de comparaison avec la phlébographie et l'ARM, un examen par échographie Doppler a été classé

[15] Le biais de vérification est une erreur systématique introduite dans une étude lorsque la technique de référence n'est pas effectuée sur tous les sujets de l'étude, notamment sur les personnes dont les résultats du test de dépistage sont négatifs [Battaglia *et al.*, 2002].
[16] Le biais d'incorporation apparaît lorsque la technique de référence pour diagnostiquer la maladie est le même ou du même type que la technique de dépistage appliqué [Battaglia *et al.*, 2002].
[17] Anneau, sténose significative de la circonférence de la veine, malformations septales ou valvulaires, valves anormales causant un obstacle significatif à la jonction du tronc brachiocéphalique, obstruction membraneuse presque totale de la veine, hypoplasie de longs segments veineux, circonvolutions d'un segment veineux provoquant une sténose grave ou agénésie (absence complète d'un segment veineux) [Zivadinov *et al.*, 2011a].

« anormal » lorsque un des critères (1, 3 ou 4) était présent dans les VJI. Hojnacki et ses collaborateurs [2010] ont aussi désigné l'absence de débit dans les VV comme critère pour caractériser un examen classé « anormal ». Concernant l'ARM des VJI, l'examen caractérisait le débit sur une échelle ordinale de 5 : débit absent, en point (*pinpoint*), aplati, en croissant et ellipsoïdal. Les résultats « débit absent » et « en point » étaient considérés comme anormaux.

Les résultats des deux études retenues montrent que l'ARM (telle qu'elle est appliquée dans ces études) n'est pas suffisamment sensible ou spécifique pour détecter des anomalies veineuses qui pourraient être reliées à l'IVCC chez les personnes atteintes de SP (tableau 6). Des techniques plus raffinées pourraient être élaborées dans un contexte de recherche, mais elles ne seraient pas propices à l'application dans un contexte de pratique [Zivadinov *et al.*, 2011a]. Une troisième étude [Zaharchuk *et al.*, 2011] montre une sensibilité acceptable de l'ARM (TOF) lorsqu'un seuil dichotomique (phlébographie normale ou anormale) est utilisé. Les populations étudiées sont différentes à celles de Hojnacki et ses collaborateurs [2010], car seulement 46 % des patients ont une anomalie à la phlébographie, contrairement à 100 % des patients dans cette dernière étude. La concordance entre l'examen par ARM et la phlébographie est décrite comme moyenne à bonne (Kappa= 0,40; IC à 95 % : de 0,45 à 0,65). L'étude démontre une moins bonne concordance entre l'ARM et la phlébographie pour les sections basses de la VJI. Les auteurs concluent ainsi que l'ARM n'est pas une technique de dépistage d'intérêt pour identifier les patients avec SP qui devraient passer une phlébographie pour confirmer une potentielle IVCC. Des améliorations dans la technique d'ARM laissent envisager un intérêt pour le futur, comme technique de dépistage.

Les résultats montrent que l'examen par échographie Doppler pour détecter une anomalie veineuse est plus performant sur le plan de la sensibilité et de la spécificité. Par contre, les biais de ces études doivent être pris en compte dans l'évaluation de cette performance. L'absence d'une définition standard pour décrire la maladie veineuse et de lignes directrices pour évaluer le système veineux extracrânien rend la tâche diagnostique complexe [Zivadinov *et al.*, 2011a].

Tableau 6 Résultats sur la performance de l'échographie Doppler et de l'ARM pour la détection des anomalies veineuses du cou chez les personnes atteintes de SP comparativement à la phlébographie

	ÉCHOGRAPHIE DOPPLER*		**ARM**			
			PAR SÉQUENCE TRICKS		PAR TEMPS DE VOL TOF	
	SE	SP	SE	SP	SE	SP
	% (IC à 95 %)					
Zivadinov *et al.*, 2011a	82 (30-95)	100 (81-100)	99 (51-100)	39 (14-56)	99 (51-100)	33 (10-49)
Hojnacki *et al.*, 2010	100 (80,6-100)	75 (30-95,4)	31 (4,1-55,6)	100 (51-100)	25 (10,1-49,5)	100 (51-100)
Zaharchuk *et al.*, 2011†	-	-	-	-	79 (71-86)	76 (67-83)

Abréviations : ARM : angiographie par résonance magnétique; IC : intervalle de confiance; Se : sensibilité; Sp : spécificité; TRICKS : *Time-resolved imaging of contrast kinetics*; TOF: *Time-of-flight (temps de vol)*.

*L'examen par échographie Doppler est classé « anormal » si ≥ 1 anomalie sur les VJI (dans l'étude de Zivadinov et ses collaborateurs [2011a]) ou si ≥ 1 anomalie sur les VJI ou les VV (dans l'étude de Hojnacki et ses collègues [2010]).

† Ces résultats correspondent à un seuil dichotomique, c.-à-d. que l'examen est normal (sténose 0) ou anormal (sténose = 1 à 3). Lorsque le résultat anormal est réservé à la sténose sévère (3), la sensibilité est de 83 % (58 à 96) et la spécificité est de 67 % (45 à 85).

4.2.3 Fiabilité des techniques diagnostiques

L'étude des veines est complexe car leurs caractéristiques morphologiques et hémodynamiques peuvent varier considérablement selon les circonstances (sujet en position debout ou couchée, hydratation, pression intrathoracique, compression par les structures avoisinantes, etc.). Par exemple, lors de l'ARM, la morphologie de la VJI varie selon la phase de la respiration, la position de la tête, la position des appuis des antennes, etc. Les techniques classiques d'ARM (« par temps de vol » et « par séquence TRICKS ») présentent donc des limites. D'autres techniques plus sophistiquées (par contraste de phase) pourraient être plus sensibles et spécifiques pour la détection des anomalies veineuses.

Une étude a évalué la variabilité intraobservateur et interobservateurs entre des techniciens formés et interobservateurs entre des techniciens ou des radiologistes formés et non formés à la technique d'échographie Doppler [Menegatti *et al.*, 2010]. Elle conclut que l'échographie Doppler est un outil de dépistage puissant, non effractif et reproductible pour détecter l'IVCC, mais qu'elle exige la formation de la personne qui la pratique. Par ailleurs, Zivadinov et ses collaborateurs [2011c] ont évalué la variabilité intraobservateur concernant l'échographie Doppler et la classification diagnostique de l'IVCC. Ils concluent que le diagnostic d'IVCC a changé dans 3 cas sur 28 à la suite de la deuxième lecture. Les résultats détaillés sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7 Reproductibilité des critères de détection de l'IVCC à partir de l'échographie Doppler

ÉTUDE	ÉCHANTILLONS	REPRODUCTIBILITÉ		
		INTRAOBSERVATEUR	INTEROBSERVATEURS	CONCORDANCE
		Kappa (IC à 95 %)		*%*
Menegatti *et al.*, 2010	n = 36 (12 témoins sains, 12 SP et 12 avec une autre MN)	0,93* (0,80-1,06)*	0,47 (0,27-0,68) 0,80† (0,59-1,01)*	n. d.
Zivadinov *et al.*, 2011c	n = 28 (14 témoins sains, 11 SP et 3 avec une autre MN)	0,75 (0,48-1,0)	n. a.	89,3

Abréviations : IC : intervalle de confiance; MN : maladie neurologique; n : nombre de patients; n.a. : non applicable; n. d. : non disponible; SP : patients atteints de sclérose en plaques.

*Les données sont rapportées tel que citées dans l'article. Toutefois, le coefficient Kappa ne peut, par définition, être supérieur à 1, donc l'intervalle de confiance cité devrait respecter cette valeur comme borne supérieure [Cohen, 1960].

†Évaluateurs formés uniquement.

Une autre étude a évalué la reproductibilité des résultats obtenus à partir de l'ARM chez les patients atteints de SP et chez les témoins sains [Zivadinov *et al.*, 2011b]. Le test-retest établissant la reproductibilité des résultats a montré un accord modeste concernant l'ARM « par temps de vol » et un accord faible concernant l'ARM dynamique réalisée en séquences TRICKS. Les résultats sont présentés en détail dans le tableau 8.

Tableau 8 Reproductibilité de l'ARM dans l'évaluation de l'hémodynamie veineuse du cou

ÉTUDE	ÉCHANTILLON	REPRODUCTIBILITÉ INTRAOBSERVATEUR (Kappa)	
		TEMPS DE VOL	SÉQUENCES TRICKS
Zivadinov *et al.*, 2011b	n=12 (6 témoins sains, 6 patients atteints de SP)	0,66	0,33

Abréviations : n : nombre de sujets; SP: sclérose en plaques; TRICKS : *Time-resolved imaging of contrast kinetics*

4.3 Traitement de l'IVCC

4.3.1 Caractéristiques et qualité des études

La recherche documentaire a permis de répertorier six études [Zamboni *et al.*, 2012; Kostecki *et al.*, 2011; Petrov *et al.*, 2011; Ludyga *et al.*, 2010; Malagoni *et al.*, 2010; Zamboni *et al.*, 2009a] ayant évalué l'efficacité ou l'innocuité de l'angioplastie veineuse par ballonnet chez les patients souffrant de SP et présentant une IVCC établie selon les critères prédéfinis. Ces études ont porté sur des échantillons de 15 à 461 sujets recrutés de façon consécutive. La présence d'IVCC a été établie par échographie Doppler ou par ARM. Par ailleurs, tous les sujets ont subi une phlébographie par cathéter ayant confirmé la présence d'IVCC. Après l'intervention, une dose prophylactique d'héparine a été administrée aux patients pour une durée variant de 7 jours à 3 semaines, selon l'étude. L'information complémentaire sur les caractéristiques de ces études est présentée dans le tableau C-5 (annexe C).

Les études retenues sont de type préexpérimentale, avant-après ou sérielle, sans groupe de comparaison, sauf celle de Zamboni et ses collaborateurs [2012] qui compare le traitement par angioplastie précoce (traités immédiatement après le diagnostic et recevant en même temps une thérapie médicamenteuse) au traitement avec délai (recevant l'intervention après 6 mois de thérapie médicamenteuse) chez des patients atteints de la forme cyclique. Le niveau de preuve est donc généralement faible. Aucun essai clinique randomisé n'a été repéré. Le fait de ne pas pouvoir procéder à l'insu de l'état de santé des sujets et du traitement administré aux patients entraîne la possibilité que les résultats soient influencés par l'effet placebo (désir de voir une amélioration du problème évalué). Pour certains, il serait délicat de soumettre un patient à une phlébographie sans angioplastie (placebo), étant donné le caractère effractif de la procédure, quoique les risques associés soient faibles, et surtout à cause du fait que l'hypothèse soutenant ce traitement n'est pas encore acceptée de tous. Par ailleurs, si l'on considère les variations de la forme cyclique de la maladie, soit l'alternance d'épisodes de poussées et de rémissions sur une période variable, il devient difficile d'évaluer l'effet réel du traitement après un suivi d'un an, comme ce fût le cas dans ces études. De plus, quatre études ont porté sur des échantillons de moins de 100 patients. Or, étant donné les variations de la présentation de la maladie et de ses symptômes, la représentativité des résultats demeure discutable.

Pour l'innocuité, les critères de sélection étant plus larges, deux études de cas ont été également répertoriées, ainsi que des articles de la presse canadienne rapportant des décès, présentés comme étant reliés à l'intervention.

Une revue produite par le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) sur l'angioplastie pour l'IVCC chez les patients souffrant de SP présente un survol de la littérature publiée jusqu'en mai 2011 [NICE, 2011] afin d'informer un comité sur les interventions (*Interventional Procedures Advisory Committee*) qui émettra des recommandations sur la sécurité et l'efficacité de l'angioplastie veineuse. Les recommandations provisoires[*] sont les suivantes :

- les preuves sont insuffisantes et la procédure ne devrait pas se faire en dehors d'un contexte de recherche;
- NICE encourage la tenue d'essais cliniques contrôlés, comparant l'angioplastie à une procédure-placebo. Les résultats devraient inclure la mesure de gradients de pression entre les segments veineux traités, avant et après traitement. Ils devraient également inclure des paramètres cliniques et de qualité de vie.

[*] Disponible à : http://guidance.nice.org.uk/IP/891/DraftGuidance

4.3.2 Innocuité et efficacité de l'angioplastie veineuse

L'étude de Zamboni et ses collaborateurs [2009a] portait sur 65 patients présentant des anomalies veineuses telles que des obstructions membraneuses, des anneaux ou des torsions, traités par angioplastie veineuse par ballonnet. L'efficacité de l'angioplastie était évaluée selon des paramètres vasculaires (pression veineuse, complications postopératoires et taux de perméabilité) et neurologiques (gravité de la maladie, fréquence des poussées et qualité de vie). Le suivi a été effectué jusqu'à 18 mois après l'intervention.

Concernant la faisabilité et l'innocuité du traitement, les résultats ne font état d'aucune complication postopératoire (rupture de vaisseaux, thrombose, effet secondaire dû au liquide de contraste). Des hémorragies sous-cutanées mineures ont été observées sur le site de la ponction et six patients ont rapporté avoir souffert de céphalées passagères. En général, les patients ont bien toléré l'intervention.

La mesure des paramètres vasculaires a montré que la pression veineuse dans la VA et la VJI a significativement diminué après l'opération ($p < 0,001$). Les taux de perméabilité étaient de 96 % et de 53 % respectivement. Une resténose de la VJI a été observée dans 47 % des cas après 18 mois de suivi; le pic a été observé de 8 à 9 mois après le traitement. Le risque de resténose dans la VJI était 17 fois plus élevé que dans la VA (RC = 16,95; IC à 95 % : de 3,5 à 72,5; $p < 0,0001$). Une endoprothèse vasculaire a été implantée chez un patient présentant une torsion et chez qui le traitement par ballonnet n'a pas fonctionné.

Concernant l'effet de l'intervention sur les symptômes, les résultats sur la gravité de la maladie (mesuré à l'aide du Multiple Sclerosis Fonctional Composite MSFC) indiquent une amélioration significative ($p < 0,008$) de l'état des patients souffrant de la forme cyclique de la SP, 18 mois après l'intervention. Aucune amélioration n'a été observée chez les patients souffrant de la forme progressive primaire ou secondaire. On observe une augmentation significative du pourcentage de patients n'ayant pas connu d'épisodes de poussées après 18 mois, comparativement à la période précédant l'intervention (50 % versus 27 %; $p < 0,0014$). La différence du taux annuel de poussées avant et après l'intervention n'était pas significative (0,9 ± 08 vs 0,7 ± 1; $p=0,11$). Par ailleurs, les patients souffrant de la forme cyclique et chez qui une augmentation de la perméabilité de la VJI et de la VA a été observée n'ont pas connu de rechutes ou de poussées durant la période de suivi. Enfin, le pourcentage de patients présentant des lésions positives au gadolinium (Gd+) détectées lors de l'ARM a significativement diminué après l'intervention (de 50 % à 12 %; $p < 0,0001$). Concernant la qualité de vie, on a observé une amélioration significative de l'état mental et physique (mesuré à l'aide du Multiple Sclerosis Quality of Life 54 Instrument) après 18 mois ($p < 0,001$ et $p < 0,003$), uniquement chez les patients souffrant de la forme cyclique.

Malagoni et ses collaborateurs [2010] ont évalué l'effet du traitement par angioplastie veineuse, spécifiquement sur l'intensité et la perception de la fatigue chronique, un symptôme reconnu et fréquent de la SP, chez 31 patients ayant subi l'intervention à la VA et à la VJI. La perception de la fatigue a été évaluée par les patients eux-mêmes à l'aide de deux échelles, soit la FSS et l'échelle modifiée d'évaluation des répercussions de la fatigue (MFIS)[18] et à différents intervalles, soit un jour avant l'intervention et un mois, six mois et 12 mois après l'intervention. À 12 mois, la fatigue n'a pu être évaluée chez cinq patients, pour des raisons personnelles (n=2), en raison de la prise de médicaments associés à la fatigue (n=1) ou à cause d'une fracture fémorale (n=1) ou autre

[18] *Fatigue Severity Scale* et *Modified Fatigue Impact Scale*.

traumatisme (n=1). La mobilité a été évaluée de façon objective chez 28 patients ambulatoires, avant l'intervention et un mois après celle-ci, à partir d'une marche de 6 minutes.

Aucune complication, pendant et après l'intervention, n'a été rapportée; trois patients ont présenté des resténoses d'une VJI six mois après l'intervention et quatre autres, 12 mois après. Parmi ces patients présentant une resténose, trois souffraient de la forme cyclique et ces trois patients ont connu un épisode de poussées dans la période d'observation, après l'intervention. Des hémorragies mineures et des hématomes ont été observés au site de ponction.

Les résultats ont montré que le traitement par angioplastie veineuse réduit significativement ($p < 0,001$) la perception de la fatigue, comparativement au score obtenu avant l'intervention. De façon générale, cette réduction a été maintenue dans le temps. De plus, aucune différence significative n'a été observée dans la perception de la fatigue entre patients atteints des différentes formes de la SP. La mobilité des patients ambulatoires a été améliorée significativement ($p = 0,0002$) un mois après l'intervention, comparativement à la période précédant l'intervention (332 ± 190 m vs 378 ± 200 m). Une forte association négative entre la mesure objective de la mobilité et le score de la sous-échelle de la MFIS évaluant la fatigue physique ($r = - 0,74$; $p = 0,035$) a également été observée chez huit patients sans atteinte motrice du membre inférieur, alors qu'aucune corrélation n'a été trouvée pour la cohorte au complet.

Dans l'étude de Ludyga et ses collaborateurs [2010], seule l'innocuité du traitement endovasculaire dans la VJI et la VA a été évaluée. Au total, 344 interventions ont été menées (sur 331 patients), dont 192 (55,8 %) angioplasties veineuses par ballonnet et 152 (44,2 %) angioplasties suivies de l'implantation d'une endoprothèse vasculaire. Les résultats indiquent l'absence de complications majeures telles que les décès, les accidents vasculaires cérébraux, les migrations de l'endoprothèse, les lésions des nerfs ou les hémorragies graves. Toutefois, on a observé une thrombose dans l'endoprothèse dans deux cas (1,2 %), l'un immédiatement après l'implantation et l'autre deux semaines après l'intervention. Chez un patient (0,3 %), il a été nécessaire d'ouvrir chirurgicalement la veine fémorale afin de retirer le ballonnet angioplastique. Le tableau 9 présente les complications mineures et les autres problèmes techniques observés pendant ou après l'intervention. Aucun patient ne s'est plaint de douleur intense ou insupportable pendant ou après l'intervention. La présence d'hématomes et d'hémorragies mineures sur le site de ponction a été rapportée par certains patients. Les auteurs de l'étude en ont conclu que le traitement par angioplastie veineuse est sécuritaire et bien toléré par les patients.

Tableau 9 Complications de l'angioplastie veineuse rapportées par Ludyga et ses collègues [2010]

TYPE DE COMPLICATIONS	N (%)	COMMENTAIRES
COMPLICATIONS MAJEURES		
Thrombose dans l'endoprothèse	2 (1,2)*	Cas présentant une hypoplasie veineuse
Chirurgie de la veine fémorale	1 (0,3)	Pour retirer un ballonnet
COMPLICATIONS MINEURES		
Hémorragie à l'aine (site de ponction)	4 (1,2)	Réadmission d'un jour sans autres conséquences cliniques
Hémorragie gastro-intestinale mineure	1 (0,3)	Hospitalisation d'une semaine
Arythmies cardiaques passagères	2 (0,6)	Contrôlées par les médicaments
Difficulté à retirer le ballonnet	4 (1,2)	Sans autres conséquences cliniques
Difficulté à placer correctement l'endoprothèse	4 (2,3)*	Sans autres conséquences cliniques
Échec du cathétérisme de la VJI	4 (1,2)	Deuxième intervention requise

* Ces pourcentages sont calculés sur le nombre d'angioplasties avec implantation d'une endoprothèse (n= 152).

Une autre étude de Zamboni [2012] a porté sur un échantillon de 15 patients, qui ont subi l'angioplastie veineuse précoce (traités immédiatement après le diagnostic et recevant en même temps une thérapie médicamenteuse) ou tardive (recevant l'intervention après 6 mois de thérapie médicamenteuse). Aucun effet secondaire ou complication n'a été observé. Le taux de resténose à un an était de 27 %. Les résultats sur la gravité de la maladie indiquent une amélioration significative (p< 0,02) de l'indicateur composite d'évaluation fonctionnelle (MSFC[19]), six mois et douze mois après l'intervention, dans les deux groupes. Dans aucun des groupes, l'échelle étendue d'incapacité de Kurtzke (EDSS[20]) n'a significativement changé dans les douze mois. Le taux annualisé de rechute était de 0,12 % dans le groupe d'intervention précoce et de 0,66 % dans le groupe d'intervention tardive (p = n.s.). L'ARM ne dévoile aucune différence significative à 12 mois de suivi entre les deux groupes.

Dans l'étude de Kostecki et ses collègues [2011], 36 patients atteints de SP ont subi une angioplastie unilatérale ou bilatérale, dont 17 avec implantation d'une endoprothèse, et ont été suivis pendant six mois post traitement. Plusieurs échelles de mesure de divers symptômes neurologiques ont été utilisées : l'échelle étendue du statut d'invalidité (EDSS), l'échelle d'impact de la sclérose en plaques (MSIS-29), l'échelle d'intolérance à la chaleur (HIS), l'échelle d'évaluation du degré de fatigue (FSS) et l'échelle d'évaluation de la somnolence (ESS). À six mois, 33 % des patients ayant subi l'angioplastie par ballonnet ont eu une resténose, alors que 55 % des patients avec endoprothèse ont eu une resténose ou une thrombose partielle dans l'endoprothèse. À six mois, l'EDSS et l'ESS n'ont pas montré d'amélioration significative. Sur le plan de la qualité de vie, la mesure de la MSIS-29 a montré une amélioration du score à trois mois, mais non à six mois alors que les scores de la FSS et de la HIS ont montré une amélioration significative de la qualité de vie à six mois.

Dans une récente étude, Petrov et ses collaborateurs [2011] ont aussi évalué l'innocuité du traitement endovasculaire effectué sur 461 patients. L'intervention, qui visait à restaurer le

[19] *Multiple Sclerosis Functional Composite.*
[20] *Expanded Disability Status Scale.*

drainage sanguin, a principalement consisté en une angioplastie par ballonnet des VJI et de la VA et, dans certains cas (76 patients), en l'implantation d'une endoprothèse vasculaire après l'échec de la première intervention. Les résultats montrent que 495 interventions ont été pratiquées, dont 34 (6,9 %) reprises suivant l'observation de resténoses (11), de thromboses chroniques ou de thromboses dans l'endoprothèse (20) et d'échec de l'intervention initiale (3). Aucune complication majeure (décès, hémorragie majeure ou détérioration clinique de la SP) n'a été observée. Les auteurs n'ont rapporté aucun cas de migration ou de bris de l'endoprothèse, d'embolie pulmonaire, de formation de fistule artérioveineuse, d'infection au site de ponction ni de lésion vasculaire lors des manœuvres diagnostiques; les autres complications sont présentées dans le tableau 10. Les auteurs de l'étude concluent que l'angioplastie constitue une intervention sécuritaire pour le traitement de l'IVCC et qu'il est nécessaire de mener des essais comparatifs pour juger des résultats à moyen et à long terme.

Tableau 10 Complications de l'angioplastie veineuse rapportées par Petrov et ses collègues [2011]

TYPE DE COMPLICATIONS	n (%)	COMMENTAIRES
Hématome à l'aine	5 (1,0)	
Arythmies cardiaques	6 (1,2)	4 fibrillations auriculaires, 1 fibrillation ventriculaire et 1 tachycardie ventriculaire
Rupture de la VA pendant l'angioplastie par ballonnet	2 (0,4)	
Dissection de la paroi veineuse pendant l'intervention	15 (3,0)	
Thromboses	8 (1,6)	5 thromboses dans l'endoprothèse et 3 thromboses dans les segments veineux dilatés
Rétrécissement de la veine observé lors de l'échographie Doppler le lendemain de l'intervention	1 (0,2)	La lésion a été retraitée

D'autres données sur l'innocuité du traitement, sont également à mentionner. Une étude de cas publiée au Royaume-Uni rapporte une thrombose de la VJI chez un patient ayant subi une angioplastie, et qui a nécessité une thrombectomie ouverte [Thapar *et al.*, 2011]. Une première publication canadienne [Burton *et al.*, 2011] portant sur cinq patients suivis en Alberta, suite à une angioplastie veineuse faite à l'étranger, rapporte les complications observées pendant le suivi dont une thrombose de l'endoprothèse, une thrombose sino-veineuse cérébrale, une migration de l'endoprothèse et une lésion d'un nerf crânien. Par ailleurs, malgré que l'on ne puisse prouver scientifiquement la justesse de l'information publiée dans la presse canadienne, la survenue des décès potentiellement reliés à l'intervention doit être rapportée. En novembre 2010, un patient ontarien de 35 ans serait décédé à la suite de complications d'une angioplastie veineuse avec implantation d'une endoprothèse vasculaire pratiquée au Costa Rica[21]. En avril 2011, un résidant de l'Alberta serait décédé d'un hématome sous-dural suite à un traitement dans une clinique privée en Californie[22].

[21] DigitalJournal.com. Canadian dies out-of-country after experimental MS operation, 19 novembre 2010. Disponible à : http://www.digitaljournal.com/article/300443 (consulté le 27 novembre 2010).
[22] The Globe and Mail. Second reported death after controversial MS treatment, 8 juillet 2011. Disponible à : http://www.theglobeandmail.com/news/national/second-reported-death-after-controversial-ms-treatment/article2091947/ (consulté le 19 juillet 2011).

4.4 Résumés de communications présentées à des congrès

Plusieurs congrès et conférences ont eu lieu pendant la période de rédaction du présent rapport, soit au cours de l'année 2011. Les communications dont la méthodologie de recherche répond aux critères de sélection énoncés dans la section 3.2.3.1 ont été retenues et les résumés sont présentés ici.

Lors de la 63e conférence annuelle de l'American Academy of Neurology (AAN), tenue en avril 2011 à Honolulu, Connolly et ses collaborateurs ont présenté les résultats d'une étude sur le drainage veineux du cou chez les patients souffrant de SP. Un total de 94 patients et de 20 témoins sains ont été évalués par l'échographie Doppler pour les critères d'IVCC. Aucun sujet ne présentait plus d'un des critères d'IVCC. Les auteurs concluent que la congestion veineuse n'est pas pathognomonique de la SP. Une étude canadienne réalisée par Alikhani et ses collaborateurs conclut que les anomalies décelables à l'ARM sont peu fréquentes et indépendantes du diagnostic de SP. Ces auteurs ont évalué 67 sujets (34 SP, 20 témoins sains, 7 SP possibles et 6 SCI) par ARM.

Lors de la 26e conférence annuelle de la Society of Interventional Radiology (SIR) tenue en mars 2011 à Chicago, Mandato et ses collaborateurs [2011] ont présenté les résultats d'une étude ayant évalué l'innocuité du traitement endovasculaire de la VJI et de la VA chez 231 patients atteints de SP. Un total de 247 interventions a été effectué, dont 207 angioplasties par ballonnet et 35 implantations d'endoprothèses vasculaires. Dans cinq cas, aucune intervention n'a été pratiquée après l'introduction du cathéter. Après le traitement, 8,5 % de patients ont rapporté avoir eu des migraines passagères et 16 %, des douleurs au cou. Après 30 jours, 1,7 % des patients ont subi une nouvelle intervention en raison d'une resténose. Des arythmies cardiaques ont été observées chez trois patients pendant l'intervention et ont nécessité une hospitalisation. Dans un cas d'implantation d'endoprothèse, le patient a été hospitalisé sur une longue période en raison du stress secondaire à la cardiomyopathie. Les auteurs de l'étude ont conclu que l'angioplastie veineuse est une intervention sécuritaire, mais qui nécessite un monitorage cardiaque et un suivi échographique postopératoire pour détecter les resténoses.

Les résultats d'une autre étude d'intervention, menée par Mehta et ses collaborateurs [2011], ont été présentés lors du congrès annuel de l'International Society for Neurovascular Disease (ISNVD) en mars 2011, à Bologne en Italie. L'étude avait pour objectif d'évaluer l'innocuité, la faisabilité et l'efficacité du traitement endovasculaire. L'intervention a été pratiquée sur 150 patients atteints de SP. Ainsi, 267 sténoses de la VJI et de la VA ont été traitées. La faisabilité technique de l'intervention a été observée dans 97 % des cas et 77 % de ces interventions ont été pratiquées avec succès (moins de 20 % de sténoses postopératoires). Des resténoses ont été observées dans 9 % des cas et ont nécessité une nouvelle intervention, quatre mois en moyenne après le traitement. Une amélioration significative de la santé physique et mentale des participants (échelle de qualité de vie ajustée pour la SP ou MSQOL) et de la perception de la fatigue (échelle modifiée d'évaluation des répercussions de la fatigue ou MFIS) a été observée.

Denislic et ses collaborateurs [2011] ont présenté les résultats de leur recherche lors du 21e congrès de l'European Neurological Society (ENS), à Lisbonne au Portugal. L'objectif de l'étude était d'évaluer la prévalence des anomalies veineuses chez les personnes atteintes de l'une des deux formes progressives de SP. L'ensemble des 30 patients chez qui au moins 2 des 5 critères d'IVCC ont été détectés par l'échographie Doppler ont subi une phlébographie sélective de même qu'une angioplastie veineuse. Un rétrécissement des VJI et de la VA a été observé en moyenne dans 75 % (50 à 95 %) des cas. L'angioplastie a été jugée sécuritaire; elle a permis

d’améliorer le niveau de fatigue chez les patients; aucune amélioration significative du score d’invalidité (selon l’échelle EDSS) n’a toutefois pas été enregistrée. Les auteurs ont conclu que la phlébographie est une méthode performante pour le diagnostic des sténoses et que l’angioplastie semble être une avenue prometteuse pour le traitement des patients atteints de la forme progressive de SP.

Un résumé récent publié par Zamboni et ses collaborateurs [2011a] propose une nouvelle méthode diagnostique non-invasive : la pléthysmographie du cou. Selon ces résultats préliminaires, les paramètres proposés pour caractériser les variations de flots veineux du cou montrent une différence significative entre un groupe de patients SP et un groupe de témoins sains. Il s’agit d’une expérimentation unique pour l’instant. Il est donc impossible de se prononcer sur l’intérêt futur de cette nouvelle méthode diagnostique.

5 CONTEXTES SCIENTIFIQUE, POLITIQUE ET SOCIAL

5.1 Contexte scientifique

Présentement, sept études financées par la SCSP et la NMSS sont en cours au Canada et aux États-Unis (tableau E-1; annexe E). Ces études visent à évaluer le lien causal entre la SP et l'IVCC en utilisant trois méthodes diagnostiques, soit l'échographie Doppler, l'ARM et la phlébographie par cathéter. Les données sur l'état d'avancement des travaux publiées en juillet 2011 révèlent que le recrutement des participants est en cours et que plus d'un tiers de sujets déjà recrutés (436 sur les 1300 prévus) ont passé l'un des examens d'imagerie pour le diagnostic de l'IVCC. Les résultats préliminaires sont attendus prochainement. Par ailleurs, les équipes de chercheurs travaillent à l'élaboration d'un protocole d'étude diagnostique standardisé[23].

Les autres études planifiées ou en cours à l'échelle nationale et internationale sont répertoriées dans le tableau E-2 (annexe E).

Le Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS) a également lancé un protocole de recherche sur le sujet en septembre 2010[24]. Lors d'une entrevue téléphonique, la D[re] Tehranipour, membre de l'équipe de recherche, a confirmé que l'étude diagnostique à partir de l'échographie Doppler avait été menée auprès de 130 personnes (65 patients atteints de SP et 65 témoins sains) et que les résultats avaient été soumis en vue d'une publication prochaine[25].

En août 2010, les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) publiaient un rapport sommaire de l'état des recherches sur la SP et l'IVCC [IRSC, 2010]. Dans ce rapport, le groupe d'experts scientifiques soulignait, entre autres, l'importance d'attendre les résultats des sept études nord-américaines subventionnées, ce qui permettrait de mieux définir les mécanismes expliquant le lien possible entre le drainage veineux du cerveau et la SP. Le rapport mentionnait aussi qu'en l'absence de données claires et convaincantes sur l'IVCC, la réalisation d'un essai clinique interventionnel portant sur l'angioplastie veineuse n'était pas appropriée.

Le groupe d'experts des IRSC s'est de nouveau réuni le 28 juin 2011 afin d'examiner les données relatives à l'IVCC présentées lors des rencontres internationales ainsi que les données préliminaires d'une méta-analyse [Laupacis *et al.*, 2011], dont les résultats viennent d'être publiés. À la suite de cette rencontre, et sous la recommandation du groupe d'experts, le gouvernement fédéral a annoncé le financement d'un essai clinique interventionnel de phases I et II. L'essai aura comme objectifs de : « (i) assurer l'identité normalisée et précise des personnes atteintes de SP répondant à des critères définis pour l'IVCC; (ii) évaluer des mesures clés qui tiennent compte des résultats rapportés par les patients sur l'angioplastie veineuse; (iii) mener les évaluations de sécurité nécessaires sur l'angioplastie veineuse pour l'IVCC, notamment les

[23] Société canadienne de la sclérose en plaques. Les équipes de recherche des organismes nationaux de la SP du Canada et des États-Unis communiquent les résultats de leur première année d'étude sur le lien éventuel entre l'IVCC et la SP, 14 juillet 2011. Disponible à : http://mssociety.ca/fr/aider/infossp/infosp_20110714.htm (consulté le 15 juillet 2011).
[24] Journal de Montréal. Des chercheurs testent le traitement Zamboni à Sherbrooke [site Web]. 27 septembre 2010. Disponible à : http://lejournaldemontreal.canoe.ca/actualites/sante/archives/2010/09/20100927-181342.html (consulté le 16 novembre 2010).
[25] Entrevue téléphonique tenue le 8 juin 2011.

risques pour la santé comme les caillots de sang; (iv) évaluer si les résultats de l'angioplastie veineuse persistent plusieurs mois après l'intervention »[26].

La tenue d'un atelier de consensus sur la technique de l'échographie est aussi prévue, afin de déterminer les normes diagnostiques qui serviront à standardiser les procédures des sept études nord-américaines en cours et à concevoir l'essai clinique annoncé.

5.2 Contexte politique provincial et national

5.2.1 Gouvernement fédéral

Le 29 juin 2011, à la suite d'une réunion du groupe d'experts des IRSC, le ministre fédéral de la Santé a annoncé le financement d'un essai clinique interventionnel sur l'angioplastie veineuse, traitement proposé pour l'IVCC[27]. Les IRSC ont la responsabilité d'élaborer le cadre de référence de cet essai clinique. La SCSP et l'Association médicale canadienne (AMC) ont favorablement accueilli cette décision du gouvernement fédéral[28].

Le projet de loi S-204 – Loi établissant une stratégie nationale concernant l'insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique (IVCC) –, parrainé par une sénatrice, a été déposé au Sénat du Canada et il a fait l'objet d'une première lecture le 26 juin 2011. Le projet de loi du Sénat devait aller en 2ème lecture le 28 septembre mais le débat a été ajourné[29]. Le texte du projet de loi exige du ministre de la Santé qu'il convoque une conférence avec ses homologues provinciaux et territoriaux en vue d'établir une stratégie nationale visant notamment : 1) à assurer la mise sur pied d'essais cliniques sur le traitement de l'insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique (IVCC) et 2) à procéder à l'estimation des fonds nécessaires pour le déroulement de ces essais cliniques au Canada ainsi que pour le suivi des personnes ayant subi le traitement de l'IVCC et à en préciser la source appropriée[30].

Au mois de mars 2011, le gouvernement canadien a annoncé la création d'un système de surveillance de la SP[31] afin de recueillir l'information permettant de mieux comprendre la maladie et l'utilisation des traitements offerts à la grandeur du Canada. Le système recueillera aussi les données auprès des patients ayant reçu des soins à l'étranger, dont le traitement expérimental pour l'IVCC. L'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS) est chargé de la mise en œuvre du système. Il débutera par les données des 32 cliniques de SP du pays, qui assurent le suivi de près de 60 % des patients atteints de cette maladie[32].

---

[26] Instituts de recherche en santé du Canada. Faits saillants de la réunion du 28 juin 2011 du groupe d'experts scientifiques des IRSC. Disponible à : http://www.cihr-irsc.gc.ca/f/43952.html (consulté le 4 juillet 2011).

[27] Santé Canada. Déclaration de la ministre Aglukkaq sur la sclérose en plaques et l'intervention pour l'insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique. Communiqué 2011-87 du 29 juin 2011. Disponible à : http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/nr-cp/_2011/2011_87-fra.php (consulté le 30 juin 2011).

[28] Société canadienne de la sclérose en plaques. La Société de la SP accueille favorablement l'engagement du gouvernement fédéral à financer des essais cliniques sur l'IVCC, 29 juin 2011. Disponible à : http://mssociety.ca/fr/communiques/nr_20110629.htm (consulté le 4 juillet 2011). Association médicale canadienne. L'AMC appuie le lancement d'un essai clinique sur la SP, 4 juillet 2011. Disponible à : http://www.amc.ca/amc-appuie-essai-clinique-sp (consulté le 4 juillet 2011).

[29] Débats du Sénat. 1re session, 41e législature, volume 148, numéro 14, 28 septembre 2011. Disponible à : http://www.parl.gc.ca/Content/Sen/Chamber/411/Debates/014db_2011-09-28-f.htm?Language=F (consulté le 3 octobre 2011).

[30] Parlement du Canada. Projet de loi d'intérêt public du Sénat, 41e législature, 1re session : S-204 Loi établissant une stratégie nationale concernant l'insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique (IVCC), 26 juin 2011. Disponible à : http://www.parl.gc.ca/LEGISInfo/BillDetails.aspx?Mode=1&Language=F&billId=5116398&View=0 (consulté le 28 juin 2011).

[31] Agence de la santé publique du Canada. Le gouvernement du Canada annonce un nouveau système de surveillance de la sclérose en plaques. Communiqué du 23 mars 2011. Disponible à: http://www.phac-aspc.gc.ca/media/nr-rp/2011/2011_0323-fra.php (consulté le 29 mars 2011).

[32] Claude Lemay, Institut canadien d'information en santé (ICIS), communication personnelle, 3 mai 2011.

5.2.2 Gouvernements provinciaux et territoriaux

Certains gouvernements provinciaux ont pris des mesures relatives aux résultats des travaux de recherche sur l'hypothèse d'un lien causal entre la SP et l'IVCC et sur le traitement proposé. Il s'agit des gouvernements du Manitoba, de la Saskatchewan, du Nouveau-Brunswick, de Terre-Neuve-et-Labrador, de l'Alberta et de l'Ontario.

En avril 2011, les gouvernements du Manitoba, de la Saskatchewan et du Yukon ont établi un partenariat pour le financement des essais cliniques sur le traitement proposé par le D[r] Zamboni[33]. Préconisant une démarche pancanadienne plutôt qu'à l'échelle provinciale[34], le gouvernement du Manitoba a annoncé un financement de 5 millions de dollars, doublant ainsi l'investissement effectué par son homologue de la Saskatchewan en décembre 2010[35]. Le Manitoba Health Research Council a annoncé, le 29 juin 2011, un appel de candidatures invitant les chercheurs à soumettre des protocoles de recherche pour un essai clinique portant sur le traitement de l'IVCC[36].

Sur le site Web de la Saskatchewan Health Research Foundation[37], en date du 29 juin 2011, on rapporte qu'à la suite de l'évaluation des projets de recherche soumis en vue d'obtenir du financement, aucun fonds n'avait encore été attribué; la discussion sur la démarche à adopter est en cours. Cependant, le ministre de la santé de la Saskatchewan a récemment annoncé que la province se prépare à établir un partenariat avec une équipe de chercheurs d'Albany (NY), dirigée par le D[r] Gary Siskin, afin de participer à un essai clinique sur le traitement par angioplastie veineuse. La province prévoit un investissement d'environ 2 millions de dollars pour assurer la participation de 80 à 90 patients souffrant de la SP à l'essai clinique[38].

Le gouvernement du Yukon a quant à lui investit 250 000 $ dont 143 000 $ pour le projet commun aux trois provinces et 107 000 $ pour soutenir les résidents du Yukon qui participeront éventuellement aux essais cliniques[39]. La recherche canadienne sur le traitement en est donc encore au stade de la soumission de protocoles de recherche.

Le gouvernement du Nouveau-Brunswick a quant à lui annoncé la création d'un fonds de 500 000 $ pour soutenir financièrement les patients qui souhaiteraient suivre le traitement par angioplastie veineuse[40]. Il a récemment mis sur pied un programme offrant aux patients qui désirent obtenir des soins à l'extérieur de la province une subvention unique maximale de 2 500 $, équivalant à la somme recueillie par la collectivité ou par une personne[41].

---

[33] Government of Manitoba. Saskatchewan and Manitoba partner on MS liberation clinical trial research. News release, 5 avril 2011. Disponible à : http://news.gov.mb.ca/news/index.html?archive=&item=11189 (consulté le 11 mai 2011).
[34] Gouvernement du Manitoba. Sclérose en plaques: le Manitoba investit dans l'aide aux personnes atteintes et dans la recherche. Communiqué, 15 octobre 2010. Disponible à : http://news.gov.mb.ca/news/index.fr.html?item=9963 (consulté le 23 février 2011).
[35] Government of Saskatchewan et Saskatchewan Health Research Foundation. Media backgrounder: MS funding and clinical trials, octobre 2010. Disponible à : http://www.gov.sk.ca/adx/aspx/adxGetMedia.aspx?mediaId=1253&PN=Shared (consulté le 23 février 2011).
[36] Manitoba Health Research Council. Programs: MS initiative. June 29, 2011 update: Call for proposals released. Disponible à : http://mhrc.mb.ca/programs/MS.initiative.asp (consulté le 6 juillet 2011).
[37] Saskatchewan Health Research Foundation. MS clinical trials, June 29, 2011 update. Disponible à : http://www.shrf.ca/index-subpage-633.html (consulté le 6 juillet 2011).
[38] Government of Saskatchewan. Saskatchewan entering partnership to advance MS research, septembre 2011. Disponible à : http://www.gov.sk.ca/news?newsId=9303bbd8-ec36-45c1-b258-826b5b52c4d2 (consulté le 23 septembre 2011).
[39] Government of Yukon et Saskatchewan Ministry of Health. Yukon signs on to Saskatchewan's MS liberation clinical trials, 21 avril 2011. Disponible à : http://www.hss.gov.yk.ca/news/11-051.php (consulté le 3 août 2011).
[40] Gouvernement du Nouveau-Brunswick. Assemblée législative du Nouveau-Brunswick. Points saillants du discours du trône, première session de la 57[e] législature. Communiqué du 23 novembre 2010. Disponible à : http://www2.gnb.ca/content/gnb/fr/nouvelles/communique.2010.11.1791.html (consulté le 23 février 2011).
[41] Gouvernement du Nouveau-Brunswick. Ministère des Finances. Programme d'aide relative à la sclérose en plaques du Nouveau-Brunswick 2011-2012. Disponible à : http://www.gnb.ca/0162/programs/MS/index-f.asp (consulté le 23 juin 2011).

Pour sa part, le gouvernement de Terre-Neuve-et-Labrador s'est engagé à subventionner, pour une somme de 320 000 $ ou plus si nécessaire, une étude observationnelle visant à évaluer les effets du traitement expérimental proposé par le D[r] Zamboni sur l'état de santé des patients ayant subi ce traitement[42]. Le recrutement pour cette étude est actuellement en cours; les chercheurs ont prévu un échantillon de 40 patients[43].

Concernant le suivi des patients, le gouvernement de l'Ontario a mis sur pied un comité consultatif d'experts qui a pour mandat de conseiller et d'établir des directives sur les meilleures pratiques de traitement et de suivi médical des patients souffrant de la SP et ayant subi à l'étranger une intervention expérimentale pour traiter l'IVCC[44].

Le gouvernement de l'Alberta a investi 1 million de dollars pour une étude observationnelle sur la SP et s'est engagé à subventionner ultérieurement des essais cliniques si cela s'avérait nécessaire[45]. Cette étude (*The Alberta Multiple Sclerosis Initiative-TAMSI*) a débuté au mois de juillet 2011. Il s'agit d'une enquête visant à mieux comprendre l'innocuité des différents traitements de l'IVCC et à décrire l'expérience vécue par les patients ainsi que les résultats obtenus suite à l'intervention (qualité de vie, effets secondaires, etc.). Les patients atteints de sclérose en plaques ou d'autres maladies en lien avec la SP ayant subi ou non un traitement de l'IVCC, et ceux non atteints de SP mais ayant subi un traitement de l'IVCC[46], sont invités à compléter un questionnaire en ligne aux intervalles de 6, 12,18 et 24 mois après l'inscription. L'étude est subventionnée par le Ministère de la santé de l'Alberta et menée par des chercheurs de l'Université de Calgary en collaboration avec des chercheurs et cliniciens de l'Université de l'Alberta, des services de santé de l'Alberta (Alberta Health Services) et de l'Université du Manitoba[47].

5.2.3 Ordres et associations professionnels

Le Collège des médecins du Québec a jugé que les données actuelles sur le lien possible entre l'IVCC et la SP ne permettent pas de conclure à la nécessité de procéder de façon systématique au traitement préconisé d'angioplastie veineuse avant la publication des résultats des études de prévalence en cours[48]. Le Collège des médecins du Québec, l'Association des neurologues du Québec et l'Association des radiologistes du Québec appellent à la prudence et ne recommandent pas, pour l'instant, de recourir au traitement par angioplastie veineuse[49]. L'Association canadienne de radiologie d'intervention a endossé la position de la société de radiologie d'intervention (Society of Interventional Radiology, SIR) étatsunienne qui stipule que les limites de la documentation publiée actuellement ne permettent pas de tirer des conclusions

[42] Government of Newfoundland and Labrador. Health and Community Services. Province to fund observational study of MS patients, 13 septembre 2010. Disponible à : http://www.releases.gov.nl.ca/releases/2010/health/0913n07.htm (consulté le 23 février 2011).
[43] Government of Newfoundland and Labrador. Update provided on Multiple Sclerosis observational study, 8 février 2011. Disponible à : http://www.releases.gov.nl.ca/releases/2011/health/0208n02.htm (consulté le 18 juillet 2011).
[44] Gouvernement de l'Ontario. Garantir les meilleurs soins possibles aux patients atteints de SEP. Salle de presse, 1 mars 2011. Disponible à : http://news.ontario.ca/mohltc/fr/2011/03/garantir-les-meilleurs-soins-possible-aux-patients-atteints-de-sep.html (consulté le 4 mars 2011).
[45] Government of Alberta. Alberta commits to study MS treatment. News release, 16 décembre 2010. Disponible à : http://www.alberta.ca/acn/201012/29688F01DDE29-0DD7-1BF7-C08FCC884BD11EA0.html (consulté le 23 février 2011).
[46] The Alberta Multiple Sclerosis Initiative (TAMSI). Disponible à : https://tamsi.ca/survey/.
[47] Government of Alberta. Alberta launches multiple sclerosis observational study, juillet 2011. Disponible à : http://alberta.ca/acn/201107/309916C516EBD-A828-99A8-B0FFD4E6E5D9E764.html ; https://tamsi.ca/survey/ (consulté le 27 juillet 2011).
[48] Collège des médecins du Québec (CMQ). Sclérose en plaques et insuffisance vasculaire céphalorachidienne chronique (IVCC) : le Collège des médecins du Québec et ses experts font le point sur l'hypothèse du Dr Zamboni. Communiqué, 9 novembre 2010. Disponible à : http://www.cmq.org/public/profil/commun/Nouvelles/2010/2010-11-09/communique.aspx (consulté le 23 février 2011).
[49] Association des neurologues du Québec (ANQ). Mise au point sur l'hypothèse du Dr Paolo Zamboni. Montréal, 9 novembre 2010. Disponible à : http://www.anq.qc.ca/Documents/TraitementZamboni-DrMarcGirard.pdf (consulté le 23 février 2011).

sur l'importance de l'IVCC dans l'apparition et l'évolution de la SP et sur le traitement proposé. L'Association encourage la réalisation d'essais cliniques pour évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'angioplastie veineuse [Vedantham *et al.*, 2010].

En novembre 2010, l'Association des neurologues du Québec a demandé à ses membres de continuer le suivi neurologique des patients qui ont subi une angioplastie veineuse dans une clinique privée à l'étranger[50]. En mars 2011, Le Collège des médecins, l'Association des radiologistes et l'Association des neurologues, a publié un guide sur la prise en charge des patients atteints de SP ayant subi une angioplastie veineuse à l'étranger[51]. Les principales recommandations de ce guide sont les suivantes :

- Concernant la prévention de la thrombose veineuse, la décision de poursuivre ou non la prescription des anticoagulants ou des antiplaquettaires revient à chaque médecin.
- Concernant le dépistage d'une sténose veineuse asymptomatique, le suivi radiologique d'une sténose asymptomatique ou d'une resténose par l'ultrasonographie (Doppler)[52], l'angiorésonance magnétique[53] ou la phlébographie n'est pas recommandé.
- Concernant la prise en charge d'une sténose jugulaire asymptomatique, la décision de prescrire des anticoagulants ou non revient au médecin, qui doit d'abord en convenir avec le patient.
- Concernant la prise en charge d'une sténose jugulaire symptomatique, la thrombolyse ou la révision par angioplastie d'un traitement antérieur ne sont pas offertes au Québec. En cas de complications majeures (thrombose veineuse intracrânienne, embolie pulmonaire, etc.), le patient doit être dirigé vers une salle d'urgence.
- Concernant les autres complications, dans les cas de migration ou de plicature de tuteur (endoprothèse vasculaire), une consultation en radiologie d'intervention est fortement recommandée.

Une démarche similaire a été faite par le Collège des médecins et chirurgiens de l'Alberta, qui a diffusé un guide sur la prise en charge générale des patients après un traitement endovasculaire pour l'IVCC reçu à l'étranger. Ce document souligne d'une part l'obligation éthique des médecins d'offrir un suivi médical aux patients concernés et d'autre part, la non-obligation de procéder aux tests diagnostiques et aux examens prescrits par les médecins n'exerçant pas au Canada[54]. Finalement, en 2011, le Collège des médecins de famille du Canada a aussi souligné le besoin d'effectuer de plus amples recherches sur le lien possible entre l'IVCC et la SP, ainsi que sur l'innocuité du traitement, avant que celui-ci ne soit offert au Canada[55].

[50] *Idem*.
[51] Collège des médecins du Québec, Association des radiologistes du Québec, Association des neurologues du Québec. La prise en charge des patients avec sclérose en plaques de retour au Québec après un traitement par veinoplastie pour l'insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique (IVCC), mars 2011. Disponible à : http://www.cmq.org/fr/MedecinsMembres/Profil/Commun/AProposOrdre/~/media/F7383E32BC5A4F7C8BC7F0D83C2BFCFE.ashx?sc_lang=fr-CA&51111 (consulté le 11 mai 2011).
[52] Échographie.
[53] Angiographie par résonance magnétique (ARM)
[54] College of Physicians and Surgeons of Alberta. Managing patients with Multiple Sclerosis after out-of-country endovascular treatment for "CCSVI", mars 2011. Disponible à : http://www.cpsa.ab.ca/Homepage.aspx (consulté le 29 mars 2011).
[55] Collège des médecins de famille du Canada. Avis aux membres sur l'IVCC et la SEP, 24 mars 2011. Disponible à : http://www.cfpc.ca/ProjectAssets/Templates/NewsItem.aspx?id=2955&langType=3084 (consulté le 29 mars 2011).

5.3 Contexte social

5.3.1 Associations des patients

Le 11 juin 2010, devant l'intérêt suscité par les recherches du D[r] Zamboni et la pression exercée par les personnes atteintes de la maladie, la Société canadienne de la sclérose en plaques (SCSP) et son homologue des États-Unis, la National Multiple Sclerosis Society (NMSS), ont annoncé le financement de sept nouvelles études sur le rôle possible de l'IVCC dans la sclérose en plaques[56]. Parallèlement, la SCSP annonçait, le 16 septembre 2010, la mise en réserve d'une somme de 1 million de dollars en vue de subventionner un essai clinique thérapeutique pancanadien si les données sur le lien causal entre l'IVCC et la SP s'avéraient probantes[57]. En octobre 2010, la SCSP a demandé au ministre de la Santé et des Services sociaux du Québec de considérer : 1) l'élaboration d'une méthode de suivi médical systématique pour les patients ayant subi une angioplastie veineuse à l'extérieur du Québec et 2) la mise en réserve d'un fonds de 1 million de dollars en vue d'entreprendre des essais cliniques sur l'intervention lorsque les données sur l'association entre l'IVCC et la SP seront suffisantes[58]. Le premier point est déjà mis en œuvre par le Collège des médecins du Québec et les associations professionnelles de radiologistes et de neurologues du Québec, lesquels ont publié un guide de suivi des patients ayant subi l'intervention à l'étranger.

5.3.2 Initiatives des patients

Tant dans la presse locale et nationale que dans les réseaux sociaux sur l'Internet, le nombre de témoignages de patients ayant subi le traitement par angioplastie veineuse à l'étranger ne cesse d'augmenter. Plusieurs de ces patients rapportent avoir observé une amélioration de leur état de santé après l'intervention. Cette situation a entraîné des manifestations publiques de la part des patients, qui réclament l'intervention des instances politiques afin que le traitement soit offert au Canada. Il faut toutefois rappeler que la presse canadienne a rapporté le décès de deux patients. D'autres patients ayant subi le traitement expérimental à l'étranger ont souffert de quelques complications et ont réclamé un suivi médical de la part des médecins canadiens.

Au Québec, la pression sociale s'est traduite entre autres par le dépôt, le 10 février 2011, d'une pétition à l'Assemblée nationale dans laquelle 1 827 signataires demandent « aux gouvernements et au Collège des médecins du Québec que les individus atteints de la sclérose en plaques soient opérés ici au Québec »[59]. Une deuxième pétition[60] a été déposée le 12 mai 2011, dans laquelle 279 signataires demandent au gouvernement du Québec d'offrir l'angioplastie veineuse aux patients qui en font la demande, de mettre sur pied des études cliniques thérapeutiques, d'offrir un suivi en hématologie et en médecine vasculaire après l'angioplastie et « […] de se joindre au registre multicentrique, approuvé par un comité d'examen

[56] Société canadienne de la sclérose en plaques. Plus de 2,4 millions de dollars seront alloués à sept subventions de fonctionnement devant servir à explorer la relation IVCC-sclérose en plaques. Communiqué du 11 juin 2010. Disponible à : http://scleroseenplaques.ca/fr/communiques/nr_20100611.htm (consulté le 23 février 2011).
[57] Société canadienne de la sclérose en plaques. La Société canadienne de la SP réserve un million de dollars pour un essai clinique sur l'IVCC. Communiqué du 16 septembre 2010. Disponible à : http://scleroseenplaques.ca/fr/communiques/nr_20100916.htm (consulté le 23 février 2011).
[58] Lettre de la Société canadienne de la sclérose en plaques au ministre Yves Bolduc, 18 octobre 2010. Disponible à : http://mssociety.ca/qc/pdf/LettreMinistreBolduc_Octobre2010.pdf (consulté le 3 mai 2011).
[59] Assemblée nationale du Québec. Traitement de la sclérose en plaques, pétition déposée par le député François Bonnardel, 10 février 2011. Disponible à : http://www.assnat.qc.ca (consulté le 18 mai 2011).
[60] Assemblée nationale du Québec. Traitement de la sclérose en plaques, pétition déposée par le député Guy Leclerc, 12 mai 2011. Disponible à : http://www.assnat.qc.ca (consulté le 18 mai 2011).

institutionnel américain permettant l'examen et le traitement de l'insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique, mis sur pied par le D[r] David Hubbard, neurologue et président de la Fondation Hubbard ».

Le rôle des médias canadiens dans la montée de ces initiatives n'est pas négligeable. En effet, on rapporte que le nombre d'articles de presse publiés au Canada sur l'hypothèse du D[r] Zamboni est de loin le plus élevé dans le monde. De septembre 2009 à août 2010, 83 articles ont été publiés dans la presse canadienne, comparativement à 16 en Italie et 6 dans 5 autres pays [Chafe *et al.*, 2011]. Face à cette mobilisation des patients et des médias, certains auteurs proposent d'adopter une approche qui soit davantage axée sur la collaboration, dans laquelle patients et cliniciens travailleront ensemble à la détermination des priorités favorisant l'avancement de la recherche sur le sujet. Les mêmes auteurs avancent que le paradigme traditionnel et dominant qui voudrait que l'on procède à une étude d'intervention uniquement en présence d'une preuve d'un lien causal (de nature biologique) démontrée par des études observationnelles, et d'une preuve de l'efficacité clinique est logique et défendable. Cependant, dans le cas de la SP, où l'on assiste à une mobilisation de patients prêts à courir un risque et à investir financièrement pour un traitement expérimental, il serait peut-être justifiable de mener des essais cliniques avant l'accumulation de preuves scientifiques, comme cela a déjà été observé dans d'autres situations [Chafe *et al.*, 2011]. En effet, Laupacis et Slutsky [2010] affirment que très souvent, dans le domaine de la santé, des interventions sont introduites sur la base d'une faible preuve scientifique. Dans le cas de l'IVCC et de la SP, devant l'absence de consensus scientifique et l'état des finances publiques, les auteurs proposent que le débat sur la décision de mener ou non un essai clinique sur le traitement par angioplastie veineuse soit élargi au-delà du cercle scientifique afin d'inclure les patients et les citoyens dans les comités décisionnels. Cette démarche aiderait à mieux définir l'équilibre entre les risques et les bénéfices potentiels de l'angioplastie veineuse, en plus d'offrir l'opportunité aux patients et à certains chirurgiens vasculaires de contribuer aux essais cliniques.

6 DISCUSSION

6.1 Synthèse des résultats

Où en est la littérature scientifique concernant l'hypothèse d'un lien entre l'insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique et la sclérose en plaques?

L'hypothèse proposée par le D[r] Paolo Zamboni sur le lien causal entre l'IVCC et la SP a donné lieu à des études dont les résultats sont contradictoires. En effet, aucune autre étude n'a permis de reproduire les résultats présentés dans les deux études de Zamboni et ses collaborateurs [2009b; 2009c], dans lesquelles la présence de l'IVCC a été prouvée chez 100 % des patients souffrant de SP mais chez aucun témoin. Parmi les études où l'échographie Doppler a servi de méthode diagnostique, une seule [Al-Omari et Rousan, 2010] présente des résultats se rapprochant de ceux du D[r] Zamboni, soit la présence d'IVCC chez 84 % des patients atteints de SP. Il s'agit d'une étude ouverte (sans insu) et menée sur un échantillon de petite taille (25 cas et 25 témoins). Trois études [Baracchini *et al.*, 2011b; Centonze *et al.*, 2011; Zivadinov *et al.*, 2011c] menées avec des échantillons de grande taille, ont montré que l'IVCC est observée autant chez les patients souffrant de SP que chez les témoins. Une seule de ces études [Zivadinov *et al.*, 2011c] démontre que la prévalence de l'IVCC est significativement plus élevée chez les premiers. Deux autres études n'ont pas montré une présence d'IVCC chez les patients atteints de SP [Mayer *et al.*, 2011; Doepp *et al.*, 2010]. Enfin, deux études [Baracchini *et al.*, 2011a; Zivadinov *et al.*, 2011c] ont spécifiquement cherché à établir un lien causal entre l'IVCC et la SP, en incluant les patients atteints du SCI (associé au diagnostic pré-SP). Aucune preuve du lien causal entre l'IVCC et la SP n'a été trouvée dans ces deux études. Quant au diagnostic de l'IVCC par ARM, les résultats de quatre études [Zivadinov *et al.*, 2011a; Zivadinov *et al.*, 2011b; Sundström *et al.*, 2010; Wattjes *et al.*, 2010] n'ont pas montré de différence significative entre les cas (patients atteints de SP) et les témoins sur le plan de la présence d'une IVCC. Lorsque la technique de référence, la phlébographie par cathéter, a été utilisée, les données ont montré une plus grande prévalence de sténoses veineuses chez les patients atteints de SP depuis longtemps, comparativement aux patients qui en sont au début de la maladie [Yamout *et al.*, 2010]. Donc, peu importe la méthode utilisée, aucun lien n'a clairement été établi entre la SP et l'IVCC.

Quelques constats peuvent être faits sur la base de trois des neufs critères de causalité[61] proposés par Hill [Rothman et Greenland, 1998] et jugés pertinents concernant l'hypothèse d'un lien causal entre l'IVCC et la SP. Il s'agit de la force de l'association, de la convergence et de la plausibilité temporelle. Selon le critère de la force de l'association, plus l'association entre un résultat et une exposition est forte, plus grande est la probabilité que cette association soit causale. Dans le cas de l'IVCC et de la SP, trois études ont montré une association modérée à forte entre la SP et les anomalies veineuses. Cependant, du fait que plusieurs autres études ont rapporté une absence d'association, il devient difficile de statuer sur ce point. De façon générale, le critère de la convergence laisse entrevoir, quant à lui, la possibilité d'un lien causal plus fort lorsque l'association est observée plusieurs fois dans différentes populations, conditions, époques et lieux et dans des études fondées sur des méthodes différentes. Dans le cas présent, les résultats rapportés sont divergents, même lorsque les méthodes de mesure utilisés sont similaires. Enfin, la plausibilité temporelle est un critère incontestable voulant que la cause

[61] La force de l'association, la convergence, la spécificité, la séquence temporelle (la cause doit précéder l'effet), le gradient biologique (présence d'une courbe dose-réponse unidirectionnelle), la plausibilité biologique, la cohérence, la preuve expérimentale et l'analogie.

précède la maladie dans le temps. Trois études permettent une analyse de la prévalence de l'IVCC selon la durée de la maladie [Baracchini *et al.*, 2011a; Zivadinov *et al.*, 2011c; Yamout *et al.*, 2010]. Les résultats des études de Baracchini et ses collaborateurs [2011a] et de Zivadinov et ses collaborateurs [2011c], menées auprès des patients atteints du SCI à partir de l'échographie Doppler, ne semblent pas montrer systématiquement de signes d'IVCC au début de la maladie. On note cependant une tendance à l'augmentation de la prévalence avec la durée de la maladie [Zivadinov *et al.*, 2011c]. L'autre étude a montré que les patients souffrant de la maladie depuis 10 ans et plus présentent un plus grand risque de présenter des sténoses veineuses extracrâniennes que ceux qui en sont au début de la maladie (moins de 5 ans d'évolution) [Yamout *et al.*, 2010].

L'ensemble des résultats laisse donc supposer que l'IVCC pourrait être associée à la SP, mais ne pas être le facteur causal de cette maladie. La prise en compte des résumés présentés lors des récentes conférences scientifiques sur le sujet, ne change pas ce constat.

Les données actuelles ne sont pas suffisantes pour statuer sur le rôle réel de l'IVCC dans l'apparition et l'évolution de la SP. Par ailleurs, l'absence d'études indépendantes de bonne qualité accentue la difficulté de se prononcer sur le sujet.

Quels tests diagnostiques sont utilisés dans l'investigation de l'IVCC et quelle est leur valeur diagnostique?

Dans le cas de l'IVCC et de la SP, il est plus pertinent de poser la question suivante : « est-ce que l'échographie Doppler constitue un test sensible et spécifique pour détecter l'IVCC chez des patients atteints de SP? ». L'IVCC a été récemment définie par le D^{r} Zamboni, qui propose cinq critères détectables par échographie Doppler; la présence de deux critères sur cinq permettrait d'établir le diagnostic d'IVCC. Les études observationnelles faites sur des populations saines, ainsi que chez des patients atteints de SP ou d'une autre maladie neurologique montrent des résultats non concordants quant à la variation normale du résultat de l'échographie Doppler.

Comme il s'agit d'une maladie veineuse, la technique de référence proposée est la phlébographie par cathéter et les critères utilisés pour confirmer le diagnostic sont la présence ou l'absence d'anomalies anatomiques, quoique ces anomalies soient peu standardisées dans la littérature. L'IVCC peut toucher plusieurs veines (VJI, VA, VV); mais dans les deux études qui ont utilisé cette technique, on a eu recours à la phlébographie soit des VJI uniquement, soit des VJI et des VV.

La technique de référence doit être supérieure au test à l'étude pour établir la présence ou l'absence du problème de santé à détecter (l'IVCC dans le cas présent) [Battaglia *et al.*, 2002]. La phlébographie est un examen statique alors que l'échographie Doppler est dynamique et présente donc une plus grande richesse d'information que la phlébographie. Dans les deux cas, la détection des anomalies dépend de l'expérience du radiologiste ou du technicien.

Dans l'analyse de la qualité des études diagnostiques, un critère primordial est la définition claire du problème de santé recherché [Battaglia *et al.*, 2002]. Or, dans le cas présent, les critères qui définissent l'IVCC ne font pas consensus. Les études pertinentes sont de phase I (prévalence de l'IVCC) et de phase II (cas témoins sur la performance diagnostique) selon la classification de Gluud [Gluud et Gluud, 2005]. De plus, l'évaluation des études cas témoins à l'aide de la grille QUADAS montre que ces études présentent différents biais, notamment celui de vérification partielle et d'incorporation.

Les études diagnostiques retenues ont montré que l'échographie Doppler (recherche de un critère positif ou plus) est sensible et spécifique pour détecter des anomalies veineuses compatibles avec l'IVCC. Par contre, la présence de ces anomalies n'a pas pu être confirmée par phlébographie lorsqu'on a eu recours à ce test de référence. En effet, dans une étude de prévalence [Baracchini *et al.*, 2011a], des huit cas d'IVCC détectée par échographie Doppler selon les critères du D[r] Zamboni, sept ont subi une phlébographie; six des sept phlébographies des VJI et de la VA étaient normales. Les études de type cas témoins menées jusqu'à présent montrent que l'ARM (par temps de vol et réalisée en séquence TRICKS) n'est pas suffisamment exacte pour détecter des anomalies des VJI. Concernant les patients atteints de SP, aucune concordance n'a été observée entre la phlébographie et l'ARM « par temps de vol » dans 70 % des cas et entre la phlébographie et l'ARM réalisée « en séquence TRICKS » dans 60 % des cas.

À la lumière des données actuelles, il apparaît que seule l'échographie Doppler a une sensibilité et une spécificité suffisantes pour détecter l'IVCC, mais les études diagnostiques analysées comportent des biais qui mettent en doute la validité des conclusions. Le choix du test de référence et de la définition de ce qu'est une anomalie ayant un lien avec une possible IVCC est également discutable. La technique dépend de la personne qui la pratique, et la variabilité intra-observateur et inter-observateurs est acceptable seulement lorsque les opérateurs sont préalablement formés.

Quelle est le degré d'innocuité et d'efficacité du traitement par angioplastie veineuse?

Les résultats des études ayant évalué l'efficacité et l'innocuité de l'angioplastie veineuse ont montré que cette intervention est en général sécuritaire (4 études) et améliore certains symptômes chez les patients souffrant de SP (2 études). En effet aucune complication majeure (décès, hémorragie grave ou migration de l'endoprothèse) n'a été observée. Bien que l'intervention améliore la perméabilité des VJI et de la VA, on rapporte un pourcentage élevé de resténoses (jusqu'à 47 %) survenant généralement 8 à 9 mois après l'intervention. Les résultats d'une seule étude indiquent que l'intervention pourrait avoir un effet favorable sur la gravité de la maladie et sur l'amélioration de la qualité de vie des patients souffrant de la forme cyclique et sur la perception de la fatigue chez tous les patients; aucune amélioration significative du taux annuel de poussées n'a toutefois été observée. La prise en compte des résultats préliminaires de trois résumés sur l'innocuité et l'efficacité du traitement par angioplastie veineuse présentés dans des conférences scientifiques récentes ne change pas ces constats.

Cependant, les études analysées présentent des faiblesses méthodologiques. En effet, on ne trouve, à l'heure actuelle, aucun essai clinique randomisé (ECR) publié sur le sujet, l'option qui serait la plus appropriée pour évaluer l'efficacité de l'angioplastie. Les experts reconnaissent cependant que d'autres paramètres devront être établis avant de procéder à de tels essais; il s'agit notamment de démontrer sans équivoque un lien causal entre l'IVCC et la SP et de statuer sur la méthode diagnostique appropriée. Dans l'éventualité de la mise en œuvre d'un ECR, le comité d'experts de la société de radiologie d'intervention (Society of Interventional Radiology, SIR) a établi un consensus selon lequel un ECR devrait remplir les conditions suivantes : 1) sujets souffrant de SP depuis au moins deux ans, 2) répartition aléatoire des patients entre une phlébographie par cathéter sans angioplastie et une angioplastie veineuse, 3) double insu et 4) durée de suivi de deux ans idéalement [Siskin *et al.*, 2011].

Il n'y a pas assez des données pour se prononcer sur la sécurité de l'angioplastie veineuse; les études disponibles ont observé quelques complications majeures; le pourcentage de resténoses est assez élevé et les décès rapportés dans la presse soulèvent l'inquiétude. Une atténuation des symptômes de la maladie et une amélioration de la qualité de vie du sous-groupe de patients souffrant de la forme cyclique de la SP après 18 mois de même qu'une augmentation du degré de mobilité et une diminution de la perception de la fatigue chez tous les patients, après 1 et 12 mois respectivement ont été observées dans une étude. Les effets à long terme du traitement ne sont pas connus.

Quels éléments contextuels doivent être pris en compte?

Au Canada, le 27 juin 2011, un projet de loi (S-204) a été déposé en première lecture au Sénat en vue d'établir une stratégie nationale concernant les essais cliniques sur le traitement de l'IVCC au Canada, leur financement et le suivi des personnes ayant subi ce traitement. De plus, le ministre fédéral de la Santé a annoncé le financement d'un essai clinique interventionnel de phases I et II sur le traitement de l'IVCC. Plusieurs provinces et territoires, dont le Manitoba, la Saskatchewan, le Nouveau-Brunswick, Terre-Neuve-et-Labrador et l'Alberta, ont investi ou se sont engagés à investir des sommes pour le financement des études observationnelles ou des essais cliniques pour investiguer le lien causal entre la SP et l'IVCC ou l'efficacité de l'angioplastie veineuse. Le Nouveau-Brunswick a établi un programme de subventions destiné aux patients qui subissent des interventions non encore offertes dans la province. Par ailleurs, en Ontario, un comité consultatif d'experts a été institué afin d'établir des directives quant au suivi médical des patients souffrant de SP et ayant subi une intervention à l'étranger.

Au Québec, le Collège des médecins, l'Association des neurologues et l'Association des radiologistes ont élaboré un guide de prise en charge des patients ayant subi une angioplastie veineuse à l'étranger. Ces associations professionnelles ont appelé à la prudence en raison de l'insuffisance des données scientifiques sur le sujet. Tous sont d'avis qu'il faudrait attendre les résultats des études en cours afin d'être en mesure de mieux statuer sur l'hypothèse avancée par le D^{r} Zamboni. Malgré ces avis, le nombre de manifestions publiques des patients désirant bénéficier de l'intervention ne cesse de croître, d'autant plus que certains patients ayant subi l'intervention à l'étranger témoignent d'une amélioration de leur état de santé.

L'intérêt suscité par l'hypothèse du Dr Zamboni et les réactions sur le plan politique, médiatique et social témoignent du désespoir face une maladie neurodégénérative qui affecte grandement la qualité de vie des patients et de leurs familles. Sur le plan éthique, bien que la prudence soit de mise en l'absence de preuves scientifiques, il y a lieu d'établir des similitudes avec d'autres cas où des traitements ont été offerts aux patients, ou un soutien financier a été accordé pour des interventions qui n'étaient pas soutenues par une preuve scientifique irréfutable. La réflexion sur ces considérations est d'autant plus nécessaire que la moindre amélioration, ne serait-ce que pour une courte durée, constitue un progrès inestimable dans la vie d'une personne atteinte de SP.

L'intérêt suscité par l'hypothèse du D^{r} Zamboni et les réactions sur le plan politique, médiatique et social témoignent du désespoir face une maladie neurodégénérative qui affecte grandement la qualité de vie des patients et de leurs familles. Sur le plan éthique, bien que la prudence soit de mise en l'absence de preuves scientifiques, il y a lieu d'établir des similitudes avec d'autres cas où des traitements ont été offerts aux patients, ou un soutien financier a été accordé pour des interventions qui n'étaient pas soutenues par une preuve scientifique irréfutable. La réflexion sur ces considérations est d'autant plus nécessaire que la moindre amélioration, ne

serait-ce que pour une courte durée, constitue un progrès inestimable dans la vie d'une personne atteinte de SP.

6.2 Limites de la revue systématique

Malgré une méthodologie soutenue et pertinente, la valeur de la preuve présentée dans le présent rapport est limitée, et ce, en raison de la faible qualité méthodologique des études disponibles aux fins de l'analyse. Par ailleurs, dans certaines de ces études, plusieurs conflits d'intérêts, notamment la collaboration avec l'industrie pharmaceutique, ont été déclarés. La preuve analysée pourrait toutefois être enrichie, une fois que les résultats des études en cours seront publiés.

7 CONCLUSION

Les objectifs du présent rapport étaient d'analyser les données scientifiques disponibles concernant l'hypothèse d'un lien causal entre la sclérose en plaques (SP) et l'insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique (IVCC) de même que sur l'innocuité et l'efficacité du traitement par angioplastie veineuse préconisé pour ce syndrome. Une analyse des contextes scientifique, politique et social dans les provinces canadiennes et ailleurs dans le monde a également été faite.

Au terme de cette démarche, on constate que le lien causal entre l'IVCC et la SP n'a pas été prouvé. Les résultats des études observationnelles publiées sont contradictoires et les principaux éléments de preuve reposent presque uniquement sur les travaux de Zamboni et ses collègues. Les données provenant d'autres études semblent toutefois montrer que l'IVCC pourrait être non pas la cause, mais une conséquence de la SP.

Le diagnostic de l'IVCC est basé sur une méthode innovatrice. Les études portant sur la performance de l'échographie Doppler et l'ARM, bien que de faible qualité méthodologique, soulèvent les limites de ces techniques. La phlébographie par cathéter, la technique de référence par excellence, permet de noter les variations morphologiques des veines, mais l'échographie Doppler offre la possibilité d'en faire l'évaluation hémodynamique (insuffisance veineuse). Lorsque le technicien ou le radiologiste qui la pratique est formé, l'échographie Doppler présente une variation interobservateurs acceptable. Les résultats de sensibilité et de spécificité sont moyens et sont issus d'études dont les biais ne sont pas négligeables. L'ARM classique (dite « conventionnelle ») n'est ni exacte ni reproductible. L'ophtalmodynamométrie, une technique nouvellement proposée, n'a pas été suffisamment évaluée, mais elle pourrait s'avérer intéressante, ainsi que la toute dernière technique de pléthysmographie du cou. Il faut toutefois mentionner que, de par sa nature, le système veineux est complexe à évaluer.

Les résultats sur l'efficacité de l'intervention par angioplastie veineuse semblent prometteurs uniquement pour un sous-groupe de patients souffrant de la forme cyclique et suivi dans le cadre d'une étude de faible qualité méthodologique. Cela se traduit par une diminution de la gravité de la maladie et une amélioration de la qualité de vie; le taux annuel de poussées n'a toutefois pas diminué de façon significative. Une amélioration de la perception de la fatigue et de la mobilité a été observée chez tous les patients, quelle que soit la forme de la maladie. Dans l'ensemble, il n'y a pas assez des données pour se prononcer sur la sécurité de l'intervention, quoiqu'aucune complication majeure telle que les décès, les hémorragies graves ou les migrations de l'endoprothèse vasculaire n'a été observée dans les études de suivi de cohortes de patients traités. Les études rapportent toutefois un risque élevé de resténoses, 8 à 9 mois après l'intervention et les médias ont rapporté au moins deux décès de canadiens suite à des traitements subis à l'étranger.

La pression exercée par les patients qui désirent avoir accès au traitement est présente, autant à la grandeur du Canada qu'ailleurs dans le monde. Au Québec, la division québécoise de la SCSP a estimé à environ 200 le nombre de patients ayant reçu le traitement à l'étranger avant la fin de l'année 2010. Cette mobilisation reflète l'espoir de dernier recours des patients face une maladie neurodégénérative pour laquelle il n'existe aucun traitement curatif et qui affecte grandement la qualité de vie. À l'échelle nationale, les provinces et les instances scientifiques se mobilisent, soit par le financement des études, soit par l'élaboration de guides de pratique afin d'assurer le suivi des patients traités à l'étranger.

Sur la base de cette analyse et jusqu'à sa mise à jour après la publication des résultats des études en cours, l'INESSS propose au ministre de la Santé et des Services sociaux que :

- le Québec participe à la recherche canadienne sur le traitement de la sclérose en plaques par angioplastie veineuse et au système national de surveillance mis en place par l'Institut canadien d'information sur la santé (ICIS);
- les services de diagnostic de l'IVCC ou de traitement par angioplastie veineuse soient réservés au contexte expérimental dans le cadre d'un essai clinique;
- le ministère mette en place un comité constitué d'experts, de patients et de représentants de la communauté qui sera chargé de proposer aux autorités gouvernementales un cadre décisionnel établi à partir des résultats du présent rapport et des nouvelles informations qui découleront de la veille technologique en cours.

À la lumière des résultats de recherches en cours au Canada et ailleurs dans le monde, la preuve exposée dans ce rapport pourrait évoluer. Dans cette éventualité, l'INESSS continuera à mener une veille technologique sur le sujet et, au besoin, effectuera une mise à jour de ces propositions, laquelle sera transmise au ministre de la Santé et des Services sociaux.

ANNEXE A
Recherche documentaire

PubMed

Recherche effectuée le 23 février 2011

(CCSVI[tw] OR "venous insufficiency"[MeSH Terms] OR venous[tw] OR "veins"[MeSH Terms] OR angioplasty[tw] OR "Angioplasty"[Mesh] OR "Phlebography"[Mesh] OR Phlebography[tw] OR "Angiography"[Mesh] OR Angiography[tw] OR venography[tw] OR liberation[tiab] OR Zamboni[tiab] OR "Zamboni P"[Author]) AND ("multiple sclerosis"[MeSH Terms] OR "multiple sclerosis"[tw])

Limits: Publication date from 2006 to 2011

Résultat : 155 références

Embase

Recherche effectuée le 23 février 2011

(CCSVI.mp OR vein insufficiency/ OR venous.mp OR vein/ OR angioplasty.mp OR Angioplasty/ OR phlebography.mp OR Phlebography/ OR venography.mp OR liberation.ti,ab OR Zamboni.ti,ab OR zamboni p.au) AND (multiple sclerosis.mp OR multiple sclerosis/)

Limits: Publication date from 2006 to 2011

Résultat : 188 références

The Cochrane Library

Recherche effectuée le 23 février 2011
#1

(CCSVI OR chronic cerebrospinal venous insufficiency OR Zamboni)
#2

Multiple sclerosis
#3
(#1 AND #2)

Résultat : 1 référence

Web of Science

Recherche effectuée le 23 février 2011
#1

TS=(CCSVI OR chronic cerebrospinal venous insufficiency OR Zamboni)
#2

TS=multiple sclerosis
#3

TS=(CCSVI OR chronic cerebrospinal venous insufficiency OR Zamboni) AND TS=multiple sclerosis

timespan=2006-2011

Résultat : 43 références
#4

Cited Author=(Zamboni P*) AND Cited Year=(2009-2011)
#5
#4 AND #2
#6
#5 NOT #3

Résultat : 26 références

Total : 69 références

CINAHL

Recherche effectuée le 23 février 2011

TX (CCSVI or chronic cerebrospinal venous insufficiency or Zamboni) and TX multiple sclerosis

Date de publication depuis : 20060101-20111231

Résultat : 27 références

Littérature grise

Alertes Google

Les alertes suivantes ont été créées :

CCSVI, venous insufficiency sclerosis, Zamboni multiple sclerosis, Zamboni treatment, traitement Zamboni, sclérose en plaques Zamboni, insuffisance veineuse sclérose, IVCC

Sites Web

ClinicalTrials.gov : http://clinicaltrials.gov

International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) : http://apps.who.int/trialsearch

Fédération internationale de la sclérose en plaques (MSIF) : http://www.msif.org/fr/

Société canadienne de la sclérose en plaques – Canada : http://mssociety.ca/fr/

National Multiple Sclerosis Society (NMSS) – États-Unis : http://www.nationalmssociety.org

Multiple Sclerosis Resource Centre – Royaume-Uni : http://www.msrc.co.uk

Politiques gouvernementales (Canada uniquement) : Santé Canada et ministères de la Santé des provinces canadiennes

ANNEXE B
Sélection des études

Figure B-1 Diagramme de sélection des études

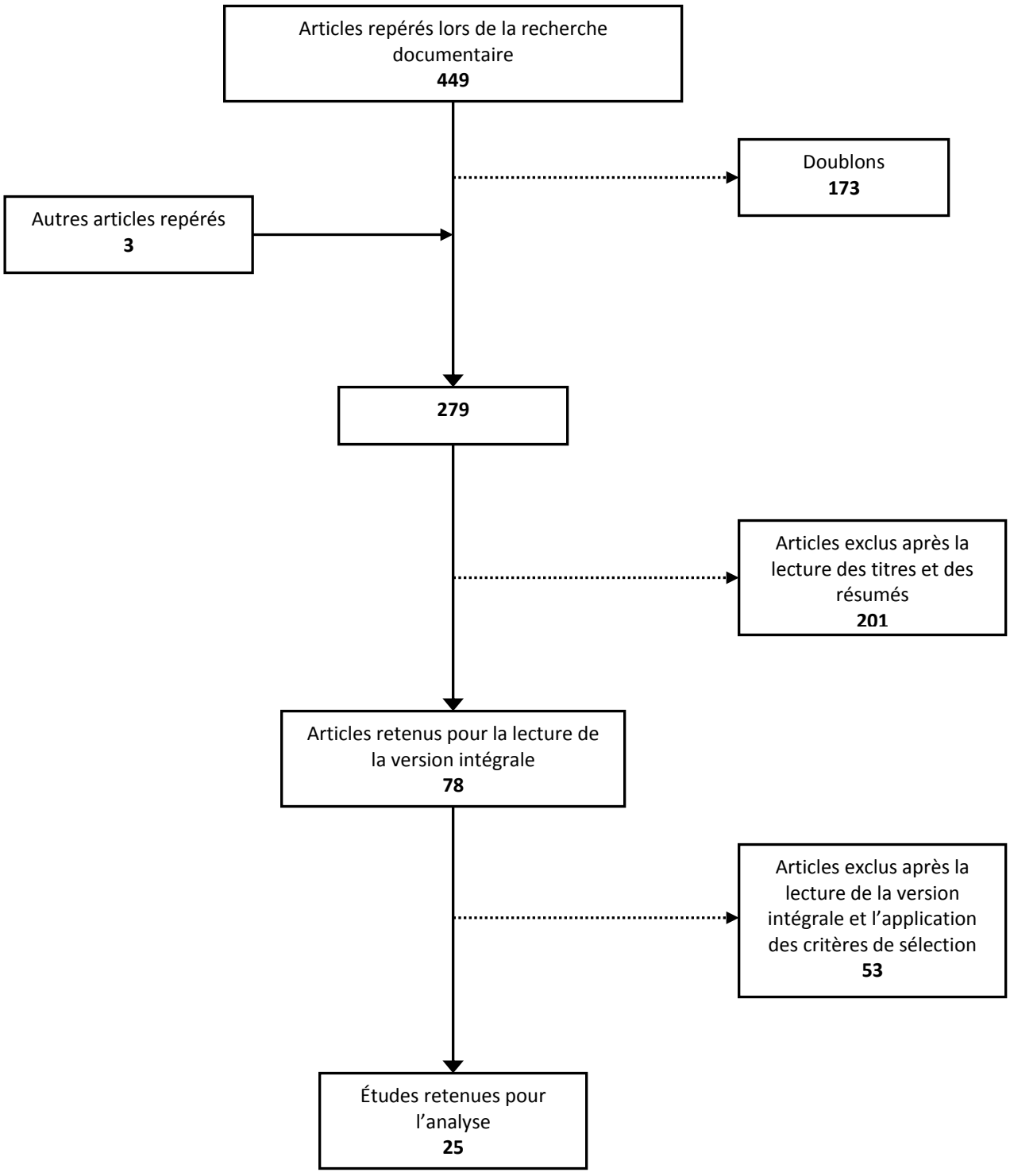

Tableau B-1 Liste des études exclues

ÉTUDES	RAISON DE L'EXCLUSION
Zamboni *et al.*, 2009d	Sujet
Bartolomei *et al.*, 2010	Même échantillon que Zamboni 2009b
Simka *et al.*, 2010	Étude non comparative
Weir, 2010	Revue narrative
Zamboni *et al.*, 2010	Sujet
Zivadinov *et al.*, 2010	Sujet
Auriel *et al.*, 2011	Résultats non rapportés pour chaque critère d'IVCC
Marder *et al.*, 2011	Résultats non rapportés pour chaque critère d'IVCC
Tsivgoulis *et al.*, 2011	Évalue seulement 3 critères d'IVCC
Zamboni *et al.*, 2011b	Sujet

ANNEXE C
Caractéristiques des études retenues

Tableau C-1 Caractéristiques des études portant sur la prévalence de l'IVCC, chez les patients atteints de SP ou non, établie à l'aide de l'échographie Doppler

ÉTUDES	POPULATION				NOMBRE DE CRITÈRES D'IVCC MESURÉS	CONFIRMATION DES CAS PAR PHLÉBOGRAPHIE ?
	N TOTAL ET SELON LA FORME DE LA MALADIE	SEXE	ÂGE MOYEN* OU MÉDIAN (†)	EDSS MOYEN* OU MÉDIAN (†)		
Zamboni *et al.*, 2009b Italie	Cas : 65 FC : 35 FPS : 20 FPP : 10	35 F; 30 H	41†	 1,5 (0,5-2) 5 (3,5-6,5) 4,3 (3-6,5)	5	OUI
	Témoins : 235 Sains : 60 Sains plus âgées : 82 Autre maladie neurologique : 45 En attente d'une phlébographie : 48	 32 F; 28 H 43 F; 29 H 21 F; 27 H 20 F; 25 H	 37† 58† 55† 60†			
Zamboni *et al.*, 2009c Italie	Cas : 109 FC : 69 FPS : 31 FPP : 9	64 F; 45 H	40†	 1,5† 5,5† 5†	5	NON
	Témoins : 177 Sains : 60 Sains plus âgées : 72 Autre maladie neurologique : 45	 32 F; 28 H 43 F; 29 H 20 F; 25 H	 37† 58† 60†			
Al-Omari et Rousan, 2010 Jordanie	Cas : 25 FC : 21 FPS : 4	13 F; 12 H	35,4 ± 2,2	-	4 (excluant le 2^{e})	NON
	Témoins : 25	13 F; 12 H	34,3 ± 2,2			
Doepp *et al.*, 2010 Allemagne	Cas : 56 FC : 41 FPS : 15	36 F; 20 H	42 ± 11	 1,8 ± 1,3 5 ± 1,4		NON
	Témoins : 20	12 F; 8 H	41 ± 12			

ÉTUDES	POPULATION				NOMBRE DE CRITÈRES D'IVCC MESURÉS	CONFIRMATION DES CAS PAR PHLÉBOGRAPHIE ?
	N TOTAL ET SELON LA FORME DE LA MALADIE	SEXE	ÂGE MOYEN* OU MÉDIAN (†)	EDSS MOYEN* OU MÉDIAN (†)		
Mayer *et al.*, 2011 Allemagne	Cas : 20 FC : 17 FPS : 3	13 F; 7 H	42,2 ± 13,3	 3 ± 1,3† 6 ± 1,3†		NON
	Témoins : 20	10 F; 10 H	34,3 ± 11			
Baracchini *et al.*, 2011a Italie	Cas : 50 SCI : 50	35 F; 15 H	33 ± 8,5	1,6 ± 0,5	5	OUI
	Témoins : 170 Sains, appariés avec les cas : 50 Souffrant d'amnésie globale transitoire : 60 Sains, appariés avec le groupe amnésique : 60	35 F; 15 H 32 F; 28 H 32 F; 28 H	32,8 ± 8,8 63,8 ± 9,6 63,2 ± 10,2			
Zivadinov *et al.*, 2011c États-Unis	Cas : 310 FC : 192 FPS : 80 FPP : 11 Neuromyélite optique (6) SCI (21)	221 F; 68 H 14 F; 7 H	48† 38†	 2,0† 3,5† 6† 5† 1,5†	5	NON
	Témoins : 189 Sains : 163 Autre maladie neurologique : 26	88 F; 75 H 19 F: 7 H	47† 50†			
Baracchini *et al.*, 2011b Italie	Cas : 60 FPS : 35 FPP : 25	22 F; 13 H 11 F; 14 M	45 ± 14,5 47 ± 11	6 ± 0,8 6 ± 0,5	5	OUI
	Témoins sains, appariés avec les cas: 60	33 F; 27 H	45,8 ± 12,8			
Centonze *et al.*, 2011 Italie	Cas : 84 FC : 69 FPS : 15	52 F; 32 H	39,4 ± 9,2	-	5	NON
	Témoins sains: 56	36 F; 20 H	41,7 ± 8,5			

Abréviations : EDSS : *Expanded Disability Statuts Scale* (Échelle étendue d'incapacité de Kurtzke); F : femmes; FC : forme cyclique; FPP : forme progressive primaire; FPS : forme progressive secondaire; H : hommes; IVCC : insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique; n : nombre de sujets; N : nombre de sujets dans l'échantillon; SCI : syndrome clinique isolé

* L'âge et le score EDSS sont rapportés en moyenne ± écart-type dans la majorité des études.

† Médiane

Tableau C-2 Caractéristiques des études portant sur la prévalence de l'IVCC établie par ARM

AUTEURS	SUNDSTRÖM *ET AL.*, 2010	WATTJES *ET AL.*, 2010
ANNÉE, PAYS	2010, Suède	2010, Pays-Bas
TYPE	Cas témoins	Cas témoins
N (CAS/TÉMOINS)	21/20	20/20
ÂGE	SP : 31 (de 19 à 56) (médiane et étendue) TS : 31 (de 24 à 52) (médiane et étendue)	SP : 35,1 ± 9,0 (moyenne ± ET) TS : 34,5 ± 9,2 (moyenne ± ET)
FEMMES	SP : 62 % TS : 40 %	SP : 66 % TS : 66 %
DURÉE DE LA MALADIE (EN ANNÉES)	SP : 5 (de 1 à 25) (médiane et étendue)	8,7 ± 6,2 (moyenne ± ET)
ÉCHELLE EDSS (SCORE MÉDIAN ET ÉTENDUE)	2 (de 0 à 3,5)	2,25 (de 0 à 6)
TECHNIQUES	Angiographie (contraste de phase), ARM (dans le cas des patients atteints de SP)	3-T ARM
RÉSULTATS MESURÉS OU OBTENUS	▪ Débit sanguin (carotide interne, artères vertébrales, VJI) : débit sanguin cérébral total (DSCt), débit jugulaire interne total (DJIt), ratio DJIt/DSCt ▪ Reflux VJI ▪ Débit du liquide céphalorachidien	▪ Morphologie normale chez 10 cas et 12 témoins. ▪ Anomalies veineuses chez 10 cas et 8 témoins. L'étude du débit n'a montré aucun reflux veineux chez les cas ou les témoins.

Abréviations : ARM : angiographie par résonance magnétique; EDSS : *Expanded Disability Status Scale (*Échelle étendue d'incapacité de Kurtzke*)*; ET : écart-type; N : nombre de sujets; SP : patients atteints de sclérose en plaques; TS : témoins sains; VJI : veine jugulaire interne

Tableau C-2 (suite) Caractéristiques des études portant sur la prévalence de l'IVCC établie par ARM

AUTEURS	ZIVADINOV *ET AL.*, 2011b	ZIVADINOV *ET AL.*, 2011a
ANNÉE, PAYS	2010, États-Unis	2011, États-Unis et Italie
TYPE	Cas témoins Test-retest	Étude longitudinale et comparative portant sur des cas de SP et des témoins sains
N (CAS/TÉMOINS)	57 (41 FC, 16 FP)/21 6/6 test-retest avec agent de contraste : 54/7	10 (FC)/6
ÂGE (MOYENNE ± ET)	SP : 44,7 ± 11,2 TS : 43 ± 11	SP : 35,4 ± 7,2 TS : 34,5 ± 7,6
FEMMES	SP : 70 % TS : 67 %	SP : 60 % TS : 66 %
DURÉE DE LA MALADIE (EN ANNÉES) (MOYENNE ± ET)	13,2 ± 10,4	7,5 ± 1,8
ÉCHELLE EDSS (SCORE MÉDIAN)	2,5	2,5
TECHNIQUES	3-T RM	3-T RM
RÉSULTATS MESURÉS	Temps de vol (2D) Séquence TRICKS (3D)* Asymétrie droite-gauche entre la VJI et entre les VV	Temps de vol (2D) Séquence TRICKS (3D)

* Examen nécessitant l'injection d'une substance de contraste. Seulement 33 % des patients sains ont été soumis à cet examen.

Abréviations : EDSS : *Expanded Disability Status Scale* (Échelle étendue d'incapacité de Kurtzke)*;* ET : écart-type; FC : forme cyclique; FP : forme progressive; N : nombre de sujets; RM : résonance magnétique; SP : patients atteints de sclérose en plaques; TRICKS : *Time-resolved Imaging of contrast Kinetics*; TS : témoins sains; VJI : veine jugulaire interne; VV : veine vertébrale

Tableau C-3 Caractéristiques de l'étude portant sur la prévalence de l'IVCC établie par ophtalmodynamométrie ou par phlébographie extracrânienne

AUTEURS	MEYER-SCHWICKERATH *ET AL.*, 2011	YAMOUT *ET AL.*, 2010
ANNÉE, PAYS	2011, Allemagne	2010, Liban
TYPE	Étude observationnelle transversale	Cohorte prospective
N	Cas : 29 Témoins sains : 28 Témoins souffrant d'une maladie intracrânienne : 19	En début de maladie : 29 SCI : 11 FC depuis moins de 5 ans : 18 FC depuis plus de 10 ans : 13
ÂGE (MOYENNE ± ET)	SP : 46,9 ± 11 TS : 61,1 ± 15	En début de maladie : 33,6 ± 10 FC depuis plus de 10 ans : 45 ± 9,1
FEMMES	SP : 60 % TS : 64 %	En début de maladie : 62 % FC depuis plus de 10 ans : 69 %
DURÉE DE LA MALADIE (EN ANNÉES) (MOYENNE ± ET)	15,5 ± 8,8	En début de maladie : 2,3 ± 1,4 FC depuis plus de 10 ans : 14,2 ± 4,7
ÉCHELLE EDSS (SCORE MOYEN ± ET)	5,9 ± 1,6	En début de maladie : 1,0 ± 1,3 FC depuis plus de 10 ans : 2,5 ± 1,4
TECHNIQUE	Ophtalmodynamométrie Test de référence : critères de McDonald	Phlébographie par cathéter ARM
RÉSULTATS MESURÉS	Pression d'occlusion veineuse intraoculaire (indicateur indirect de la pression intracrânienne)	Présence de sténoses veineuses Fréquence de poussées

Abréviations : ARM : angiographie par résonance magnétique; EDSS : Échelle étendue d'incapacité de Kurtzke ET : écart-type; FC : forme cyclique de la SP; N : nombre de sujets; SCI : syndrome clinique isolé; SP : patients atteints de sclérose en plaques; TS : témoins sains

Tableau C-4 Caractéristiques des études portant sur les méthodes diagnostiques

AUTEURS	ZAHARCHUK *ET AL.*, 2011	ZIVADINOV *ET AL.*, 2011a	HOJNACKI *ET AL.*, 2010
ANNÉE, PAYS	2011, États-Unis	2011, Italie	2010, États-Unis et Italie
TYPE	Rétrospective	Cas témoins et longitudinale	Cas témoins
N TOTAL (CAS/TÉMOINS)	39 22 FC, 5 FPP, 12 FPS	16 10 (SP) et 6 (TS)	17 7 (SP-FC)/10 (TS)
TECHNIQUES ÉVALUÉES	ARM par temps de vol	ARM par temps de vol et dynamique par séquence TRICKS, échographie Doppler	ARM par temps de vol et dynamique par séquence TRICKS, échographie Doppler
TEST DE RÉFÉRENCE	Phlébographie par cathéter (chez les cas seulement)	Phlébographie par cathéter (chez les cas seulement)	Phlébographie par cathéter (chez les cas seulement)
RÉSULTATS	ARM (seuil dichotomique) Sensibilité : 79 % (IC : 71-86) Spécificité : 76 % (IC : 67-83)	Échographie Doppler : ≥ 1 anomalie Sensibilité : 82 % (IC : 30-95) Spécificité : 100 % (IC : 81-100)	Échographie Doppler : ≥ 1 anomalie Sensibilité : 100 % (IC : 80,6-100) Spécificité : 75 % (IC : 30-95,4)
	ARM (seuil selon la gravité): Sensibilité : 83 % (IC : 58-96) Spécificité : 67 % (IC : 43-85)	Paramètres de l'ARM par séquence TRICKS : Sensibilité : 99 % (IC : 51-100) Spécificité : 39 % (IC : 14-56)	Paramètres de l'ARM par séquence TRICKS : Sensibilité : 31 % (IC : 14,1-55,6) Spécificité : 100 % (IC : 51-100)
		Paramètres de l'ARM par temps de vol : Sensibilité : 99 % (IC : 51-100) Spécificité : 33 % (IC : 10-49)	Paramètres de l'ARM par temps de vol : Sensibilité : 25 % (IC : 10,1-49,5) Spécificité : 100 % (IC : 51-100)

Abréviations : ARM : angiographie par résonance magnétique; FC : forme cyclique; IC : intervalle de confiance; MN : patient souffrant d'une autre maladie neurologique; N : nombre de sujets; SCI : syndrome clinique isolé; SP : patients atteints de sclérose en plaques; TS : témoins sains; TRICKS : *Time-resolved Imaging of contrast Kinetics*

Tableau C-5 Caractéristiques des études sur le traitement par angioplastie

ÉTUDES	N TOTAL ET SELON LA FORME DE LA MALADIE	SEXE	ÂGE	PARAMÈTRES MESURÉS	MÉTHODE DE MESURE	SUIVI
Zamboni *et al.*, 2009a Italie Étude préexpérimentale	N : 65 sujets FC : 35 sujets FPS : 20 sujets FPP : 10 sujets	35 F; 30 H	Moyenne ± ÉT 41,7 ± 12,2	Gravité de la maladie	Échelle MSFC	Pré et postopératoire
				Fréquence des poussées chez les patients ayant la FC de la maladie	Proportion des patients sans poussées Taux de poussées comparé au taux enregistré dans les 2 ans précédant l'intervention	À 1 an
				Qualité de vie	Multiple Sclerosis Quality of Life 54- Instrument	
				Complications postopératoires : douleur, thromboses, saignements, effets indésirables associés à la substance de contraste	Douleur : EVA	
				Pression veineuse en la veine cava supérieure, azygos et les deux VJI	Manomètre, mesurée en cm Hg	Pré et postopératoire
				Taux de perméabilité des veines	Échographie couleur Doppler	1, 3, 6, 12, 15 et 18 mois
Ludyga *et al.*, 2010 Pologne Étude préexpérimentale	N : 342 sujets	202 F; 140 H	Médiane (étendue) 43 (entre 15 et 58)	Complications après l'intervention		n.d.
Malagoni *et al.*, 2010 Italie	N : 31 sujets FC : 13 sujets FPS : 10 sujets FPP : 8 sujets	15 F; 16 H	Moyenne ± ÉT 46,2 ± 9,4	Fatigue	Échelles FSS et MFIS	1 jour avant et 1, 6 et 12 mois après l'intervention
				Mobilité	Test de marche sur 22 mètres pendant 6 minutes	1 jour avant et 1 mois après l'intervention

ÉTUDES	N TOTAL ET SELON LA FORME DE LA MALADIE	SEXE	ÂGE	PARAMÈTRES MESURÉS	MÉTHODE DE MESURE	SUIVI
Petrov *et al.*, 2011 Bulgarie Étude préexpérimentale	N : 461 sujets FC : 169 sujets FPS : 175 sujets FPP 117 sujets	261 F; 200 H	Moyenne (étendue) 45,4 (entre 21 et 79)	Complications après l'intervention Détérioration de l'état de santé du patient pendant l'hospitalisation		n.d.
Zamboni *et al.*, 2012 Italie Étude expérimentale, cas/témoins*	N : 15 sujets FC : 15 sujets	10 F; 5 H	Médiane (étendue) 36 ans (entre 23 et 49)	Gravité de la maladie	Échelles EDSS et MFSC	Au départ, et à 3, 6, 9 et 12 mois après l'intervention
				Fréquence des poussées	Taux annualisé des poussées Pourcentage des patients sans poussées	
				Taux de perméabilité des veines	Écho-Doppler	
				Nombre de nouvelles lésions cérébrales actives et des lésions actives	IRM	Au départ, et à 6 et 12 mois
				Changement du volume des lésions cérébrales et pourcentage de changement du volume cérébral total	IRM	Au départ, et à 6 et 12 mois
				Effets indésirables après l'intervention		À 1, 6 et 12 mois
Kostecki *et al.*, 2011 Pologne Étude préexpérimentale	N : 36 sujets FC : 18 FPP : 11 FPS : 7	15 F; 21 H	Moyenne (étendue) 38 ans (entre 24 et 65)	Intensité et gravité des symptômes et leur influence sur la qualité de vie	EDSS, MSIS-29, ESS, FSS, HIS	À 1, 3 et 6 mois après l'intervention
				Taux de perméabilité	Échographie duplex Doppler	À 6 mois après l'intervention

Abréviations : EDSS : *Expanded Disability Status Scale*; ESS : *Epworth Sleepness Scale*; ET : écart-type; EVA : échelle visuelle analogique; F : femmes; FC : forme cyclique; FPS : forme progressive secondaire; FPP : forme progressive primaire; FSS : *Fatigue Severity Scale* (échelle de gravité de fatigue); H : hommes; HIS : *Heat Intolerance Scale*; IRM : imagerie par résonance magnétique; MFIS : *modified fatigue impact scale* (Échelle modifiée d'évaluation des répercussions de la fatigue); MSFC : *multiple sclerosis functional composite*; MSIS-29 : *Multiple Sclerosis Impact Scale* ; N : nombre de sujets; n. d. : non disponible

*Compare 8 cas (traités immédiatement après le diagnostic et recevant en même temps une thérapie médicamenteuse) et 7 témoins (recevant l'intervention après 6 mois de thérapie médicamenteuse).

ANNEXE D
Résultats complémentaires

Tableau D-1 Distribution des types d'anomalies laissant supposer la présence d'une IVCC, selon la forme de la SP [Zamboni et al., 2009b]

TYPE D'IVCC	DESCRIPTION	POURCENTAGE D'OBSERVATION (%)	FORME CYCLIQUE	FORME PROGRESSIVE SECONDAIRE	FORME PROGRESSIVE PRIMAIRE
			n (%)	*n (%)*	*n (%)*
TYPE A	Sténoses de l'azygos proximale et d'une VJI	30	10 (75)	5 (25)	0
TYPE B	Sténoses des deux VJI et de la VA proximale	38	19 (66)	9 (31)	1 (3)
TYPE C	Sténoses des deux VJI	14	4 (44)	5 (56)	0
TYPE D	Sténoses à différents endroits de la VA	18	2 (17)	1 (8)	9 (75)

Abréviations : n : nombre de sujets; VJI : veine jugulaire interne; VA : veine azygos

ANNEXE E
Études en cours

Tableau E-1 Études subventionnées par la SCSP et la NMSS

INSTITUTION, LIEU, CHERCHEUR PRINCIPAL	TYPE D'ÉTUDE, OBJECTIFS, POPULATION	MÉTHODES	PROGRESSION, DATE DE FIN DE L'ÉTUDE
CANADA			
Hôpital pour enfants malades, Toronto, Ontario	Cas témoins	ARM non effractive	Recrutement des sujets
Dr Brenda Banwell	Évaluer la prévalence des anomalies veineuses	Échographie Doppler	Début de réalisation des examens
	Enfants et adolescents (n = 60)		30 juin 2012
Hotchkiss Brain Institute, Université de Calgary, Calgary, Alberta	Cas témoins; à l'insu	Échographie Doppler	Recrutement des sujets
Dr Fiona Evanne Costello	Évaluer le lien entre les anomalies veineuses et divers aspects de l'activité de la SP ainsi que les lésions du tissu nerveux	ARM 3T	30 juin 2012
	120 patients atteints de SP et 0 sujets sains	Comparaison des résultats obtenus par les deux méthodes	
Hôpital d'Ottawa, Ottawa, Ontario	Cas témoins	ARM 3T	Recrutement des sujets
Dr Carlos Torres	Vérifier le lien entre l'obstruction des veines et l'accumulation de fer dans le cerveau	Échographie Doppler	30 juin 2012
	50 patients atteints de SP et 50 sujets sains		
Clinique de SP du CHU de la Colombie-Britannique, Vancouver, Colombie-Britannique	Cas témoins	Phlébographie par cathéter	Recrutement des sujets
Dr Anthony Traboulsee	Évaluer la fiabilité et la précision des techniques d'imagerie dans le dépistage de l'IVCC	Échographie Doppler	Début de réalisation des examens par échographie Doppler
Clinique de SP de Saskatoon, Université de Saskatchewan, Saskatoon, Saskatchewan	N = 200 (patients atteints de SP et membres de la famille des malades)	ARM	
Dr Katherine Knox			

INSTITUTION, LIEU, CHERCHEUR PRINCIPAL	TYPE D'ÉTUDE, OBJECTIFS, POPULATION	MÉTHODES	PROGRESSION, DATE DE FIN DE L'ÉTUDE
ÉTATS-UNIS			
Centre des sciences de la santé de l'Université du Texas à Houston, Houston, Texas	Cas témoins	Échographie Doppler	Recrutement des témoins
Dr Jerry Wolinsky	Évaluer la fiabilité des méthodes diagnostiques pour détecter l'IVCC 120 patients atteints de SP et 175 patients sans SP	ARM	Début de réalisation des examens par échographie Doppler
Clinique de Cleveland, Cleveland, Ohio	Cas témoins	ARM	Résultats préliminaires
Dr Robert Fox	Évaluer l'impact de l'IVCC sur la SP 90 patients atteints de SP et 80 patients sans SP	Échographie Doppler ARM	
École de médecine et de santé publique de l'Université du Wisconsin, Madison, Wisconsin	Cas témoins	ARM	Attente du consentement du comité institutionnel
Dr Aaron Field	Évaluer l'impact de l'IVCC sur la SP 112 patients atteints de SP, 56 patients sans SP et 56 atteints d'une autre maladie neurologique	Échographie Doppler	

Tableau E-2 Études en cours au Canada et ailleurs dans le monde en date d'août 2011

INSTITUTION, LIEU, CHERCHEUR PRINCIPAL	TYPE D'ÉTUDE, OBJECTIFS, MÉTHODES	SOURCE DE FINANCEMENT	PROGRESSION, DATE DE FIN DE L'ÉTUDE
AMÉRIQUE DU NORD			
Manitoba Health Research Council (MHRC), Manitoba, Canada	Essai clinique Évaluer le traitement de l'IVCC par angioplastie	Gouvernement provincial	Évaluation des offres de candidatures
False Creek Healthcare Centre, Vancouver, Colombie-Britannique, Canada	Étude cas témoins (100 cas et 100 témoins)	Gouvernement provincial	Sélection des sujets
Dr. G. Keith Chambers	Déterminer la prévalence de l'IVCC ARM		

INSTITUTION, LIEU, CHERCHEUR PRINCIPAL	TYPE D'ÉTUDE, OBJECTIFS, MÉTHODES	SOURCE DE FINANCEMENT	PROGRESSION, DATE DE FIN DE L'ÉTUDE
University of Calgary, Calgary, Alberta	Étude observationnelle Enquête sur l'innocuité des traitements de l'IVCC	Gouvernement provincial	Collecte de données de juillet 2011 à décembre 2013
Saskatchewan Health Research Foundation (SHRF), Saskatchewan, Canada	Essai clinique Évaluer l'innocuité et l'efficacité (symptômes et qualité de vie) de l'intervention par angioplastie veineuse	Gouvernement provincial	Évaluation des offres de candidatures Possibilité de partenariat avec une équipe de recherche en Albany, New-York
Applied fMRI Institute, San Diego, Californie, États-Unis Dr David Hubbard	Étude observationnelle (1000 sujets) ARM	Hubbard Fondation	Recrutement des sujets Septembre 2015
Albany Medical Center, Albany, New York, États-Unis Dr Gary Siskin	Essai clinique aléatoire à double insu Évaluer l'efficacité de l'angioplastie pour le traitement de l'IVCC Angioplastie veineuse, placebo	Community Care Physicians, P.C.	
The Vascular Group, PLLC, Albany, New York, États-Unis Dr Manish Mehta	Essai clinique aléatoire à double insu (600 sujets) Évaluer l'innocuité, la faisabilité et l'efficacité de l'intervention par angioplastie veineuse Angioplastie veineuse, placebo	The Vascular Group, PLLC	En cours Septembre 2011
EUROPE			
Association italienne de sclérose en plaques	Étude observationnelle (2 000 sujets)	Association italienne de sclérose en plaques	En cours
Fondation italienne de sclérose en plaques, Italie Dr Malferrari	Vérifier l'hypothèse émise par le D^{r} Zamboni	Fondation italienne de sclérose en plaques	Fin 2011

INSTITUTION, LIEU, CHERCHEUR PRINCIPAL	TYPE D'ÉTUDE, OBJECTIFS, MÉTHODES	SOURCE DE FINANCEMENT	PROGRESSION, DATE DE FIN DE L'ÉTUDE
Hôpital universitaire de Ferrare, Italie	Essai clinique multicentrique à double insu (567 patients souffrant SP)	Hôpital universitaire de Ferrara	Protocole approuvé par le comité d'éthique
Dr Paolo Zamboni	Évaluer l'innocuité et l'efficacité (état de santé physique et mental) de l'angioplastie veineuse		Campagne de financement en cours
	Angioplastie veineuse et suivi de 12 mois		
OCÉANIE			
MS Research Australia (MSRA), Melbourne, Australie	Étude cas témoins, à l'insu	MS Research Australia (MSRA)	En cours
Professeur Brian Chambers	Évaluer le lien entre l'IVCC et la SP		
	Échographie Doppler		
ASIE			
Multiple Sclerosis Association, Koweit	Étude cas témoins et essai clinique (100 à 500 cas)	Multiple Sclerosis Association	Les résultats préliminaires de 100 sujets ont montré une forte prévalence de l'IVCC chez les patients atteints de SP (81-96 % cas vs 7 % témoins).
Dr Tariq Sinan	Évaluer la prévalence d'IVCC; évaluer l'innocuité de l'angioplastie veineuse		Tous les cas ont rapporté une amélioration de leur état 1 mois après l'angioplastie.
	Doppler, ARM; angioplastie veineuse avec suivi de 12 mois		

RÉFÉRENCES

Alessio AM et Phillips GS. A pediatric CT dose and risk estimator. Pediatr Radiol 2010;40(11):1816-21.

Al-Omari MH et Rousan LA. Internal jugular vein morphology and hemodynamics in patients with multiple sclerosis. Int Angiol 2010;29(2):115-20.

Auriel E, Karni A, Bornstein NM, Nissel T, Gadoth A, Hallevi H. Extra-cranial venous flow in patients with multiple sclerosis. J Neurol Sci 2011;309(1-2):102-4.

Baracchini C, Perini P, Calabrese M, Causin F, Rinaldi F, Gallo P. No evidence of chronic cerebrospinal venous insufficiency at multiple sclerosis onset. Ann Neurol 2011a;69(1):90-9.

Baracchini C, Perini P, Causin F, Calabrese M, Rinaldi F, Gallo P. Progressive multiple sclerosis is not associated with chronic cerebrospinal venous insufficiency. Neurology 2011b;77(9):84-50.

Bartolomei I, Salvi F, Galeotti R, Salviato E, Alcanterini M, Menegatti E, et al. Hemodynamic patterns of chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis. Correlation with symptoms at onset and clinical course. Int Angiol 2010;29(2):183-8.

Battaglia M, Bucher H, Egger M, Grossenbacher F, Minder C, Pewsner D. Bayes library of diagnostic studies and reviews. 2e éd. Berne, Suisse : 2002. Disponible à : http://web.archive.org/web/20070327004830/http://www.medepi.net/meta/guidelines/BAYES_Library.pdf.

Beck CA, Metz LM, Svenson LW, Patten SB. Regional variation of multiple sclerosis prevalence in Canada. Mult Scler 2005;11(5):516-9.

Burton JM, Alikhani K, Goyal M, Costello F, White C, Patry D, et al. Complications in MS patients after CCSVI procedures abroad (Calgary, AB). Can J Neurol Sci 2011;38(5):741-6.

Centonze D, Floris R, Stefanini M, Rossi S, Fabiano S, Castelli M, et al. Proposed chronic cerebrospinal venous insufficiency criteria do not predict multiple sclerosis risk or severity. Ann Neurol 2011;70(1):51-8.

Chafe R, Born KB, Slutsky AS, Laupacis A. The rise of people power. Nature 2011;472(7344):410-1.

Cohen J. A coefficient of agreement for nominal scales. Educ Psychol Meas 1960;20(1):37-46.

Corriveau L. Glossaire de la sclérose en plaques. Montréal, Qc : Société canadienne de la sclérose en plaques, Division du Québec; 2008. Disponible à : http://scleroseenplaques.ca/qc/pdf/services/Glossaire.pdf.

Denislic M, Milosevic Z, Zorc M, Mendiz O, Leskosek M, Ravnik S. Extracranial venous vessel pathology in multiple sclerosis [Abstract]. 21st Meeting of the European Neurological Society; Lisbonne, Portugal; 2011. Disponible à : http://registration.akm.ch/einsicht.php?XNABSTRACT_ID=130557&XNSPRACHE_ID=2&XNKONGRESS_ID=140&XNMASKEN_ID=900.

Doepp F, Paul F, Valdueza JM, Schmierer K, Schreiber SJ. No cerebrocervical venous congestion in patients with multiple sclerosis. Ann Neurol 2010;68(2):173-83.

Filippi M, Rocca MA, Barkhof F, Bakshi R, Fazekas F, Khan O, et al. Multiple sclerosis and chronic cerebrospinal venous insufficiency: The neuroimaging perspective. AJNR American journal of neuroradiology 2011;32(3):424-7.

Gluud C et Gluud LL. Evidence based diagnostics. Bmj 2005;330(7493):724-6.

Hojnacki D, Zamboni P, Lopez-Soriano A, Galleotti R, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, et al. Use of neck magnetic resonance venography, Doppler sonography and selective venography for diagnosis of chronic cerebrospinal venous insufficiency: A pilot study in multiple sclerosis patients and healthy controls. Int Angiol 2010;29(2):127-39.

Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC). Réunion commune sur invitation pour la recherche sur la sclérose en plaques – rapport sommaire [site Web]. Ottawa, ON : IRSC; 2010. Disponible à : http://www.irsc-cihr.gc.ca/f/42381.html (consulté le 1 mars 2011).

Jonas JB, Pfeil K, Chatzikonstantinou A, Rensch F. Ophthalmodynamometric measurement of central retinal vein pressure as surrogate of intracranial pressure in idiopathic intracranial hypertension. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2008;246(7):1059-60.

Kostecki J, Zaniewski M, Ziaja K, Urbanek T, Kuczmik W, Krzystanek E, et al. An endovascular treatment of chronic cerebro-spinal venous insufficiency in multiple sclerosis patients – 6 month follow-up results. Neuro Endocrinol Lett 2011;32(4):557-62.

Krejza J et Baumgartner RW. Clinical applications of transcranial color-coded duplex sonography. J Neuroimaging 2004;14(3):215-25.

Laupacis A, Lillie E, Dueck A, Straus S, Perrier L, Burton JM, et al. Association between chronic cerebrospinal venous insufficiency and multiple sclerosis: A meta-analysis. Cmaj 2011;183(16):E1203-12.

Laupacis A et Slutsky AS. Endovascular treatment for multiple sclerosis: The intersection of science, policy and the public. Open Medicine 2010;4(4)

Ludyga T, Kazibudzki M, Simka M, Hartel M, Swierad M, Piegza J, et al. Endovascular treatment for chronic cerebrospinal venous insufficiency: Is the procedure safe? Phlebology 2010;25(6):286-95.

Malagoni AM, Galeotti R, Menegatti E, Manfredini F, Basaglia N, Salvi F, Zamboni P. Is chronic fatigue the symptom of venous insufficiency associated with multiple sclerosis? A longitudinal pilot study. Int Angiol 2010;29(2):176-82.

Mandato K, Hegener P, Siskin G, Englander M, Garla S, Herr A. Safety of outpatient endovascular treatment of the internal jugular and azygos veins for chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI) in multiple sclerosis: A retrospective analysis. JVIR 2011;22(3 Suppl):54 [abstract no. 3].

Marder E, Gupta P, Greenberg BM, Frohman EM, Awad AM, Bagert B, Stuve O. No cerebral or cervical venous insufficiency in US veterans with multiple sclerosis. Arch Neurol 2011;68(12):1521-5.

Mayer CA, Pfeilschifter W, Lorenz MW, Nedelmann M, Bechmann I, Steinmetz H, Ziemann U. The perfect crime? CCSVI not leaving a trace in MS. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011;82(4):436-40.

Medical Services Advisory Committee (MSAC). Guidelines for the assessment of diagnostic technologies. Canberra, Australie : Department of Health and Ageing; 2005. Disponible à : http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/guidelines-1.

Mehta M, Roddy SP, Chang BB, Darling RC, Ozsvath KJ, Sternbach Y, et al. A prospective analysis of endovascular treatments of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. 2011. Disponible à : http://ccsvism.xoom.it/ISNVD/Abstract-Mehta.pdf (consulté le 26 mai 2011).

Menegatti E, Genova V, Tessari M, Malagoni AM, Bartolomei I, Zuolo M, et al. The reproducibility of colour Doppler in chronic cerebrospinal venous insufficiency associated with multiple sclerosis. Int Angiol 2010;29(2):121-6.

Meyer-Schwickerath R, Haug C, Hacker A, Fink F, Seidel D, Hartung HP, Haupts MR. Intracranial venous pressure is normal in patients with multiple sclerosis. Mult Scler 2011;17(5):637-8.

Meyer-Schwickerath R, Stodtmeister R, Hartmann K. Die nicht-invasive Bestimmung des Hirndruckes durch den Augenarzt: physiologische Grundlagen und Vorgehen in der Praxis. Klin Monbl Augenheilkd 2004;221(12):1007-11.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Interventional procedure overview of percutaneous venoplasty for chronic cerebrospinal venous insufficiency in multiple sclerosis. Londres, Angleterre : NICE; 2011. Disponible à : http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13064/56097/56097.pdf.

Petrov I, Grozdinski L, Kaninski G, Iliev N, Iloska M, Radev A. Safety profile of endovascular treatment for chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. J Endovasc Ther 2011;18(3):314-23.

Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol 2011;69(2):292-302.

Poppe AY, Wolfson C, Zhu B. Prevalence of multiple sclerosis in Canada: A systematic review. Can J Neurol Sci 2008;35(5):593-601.

Rothman KJ et Greenland S. Modern epidemiology. 2e éd. Philadelphia, PA : Lippincott-Raven; 1998.

Simka M, Kostecki J, Zaniewski M, Majewski E, Hartel M. Extracranial Doppler sonographic criteria of chronic cerebrospinal venous insufficiency in the patients with multiple sclerosis. Int Angiol 2010;29(2):109-14.

Siskin GP, Haskal ZJ, McLennan G, Dake MD, Haacke EM, McDonald S, et al. Development of a research agenda for evaluation of interventional therapies for chronic cerebrospinal venous insufficiency: Proceedings from a multidisciplinary research consensus panel. JVIR 2011;22(5):587-93.

Stolz E, Kaps M, Kern A, Babacan SS, Dorndorf W. Transcranial color-coded duplex sonography of intracranial veins and sinuses in adults. Reference data from 130 volunteers. Stroke 1999;30(5):1070-5.

Sundström P, Wahlin A, Ambarki K, Birgander R, Eklund A, Malm J. Venous and cerebrospinal fluid flow in multiple sclerosis: A case-control study. Ann Neurol 2010;68(2):255-9.

Thapar A, Lane TR, Pandey V, Shalhoub J, Malik O, Ellis M, et al. Internal jugular thrombosis post venoplasty for chronic cerebrospinal venous insufficiency. Phlebology 2011;26(6):254-6.

Tsivgoulis G, Mantatzis M, Bogiatzi C, Vadikolias K, Voumvourakis K, Prassopoulos P, et al. Extracranial venous hemodynamics in multiple sclerosis: A case-control study. Neurology 2011;77(13):1241-5.

Van Rensburg SJ et van Toorn R. The controversy of CCSVI and iron in multiple sclerosis: Is ferritin the key? Neurology 2010;75(18):1581-2.

Vedantham S, Benenati JF, Kundu S, Black CM, Murphy KJ, Cardella JF. Radiologie interventionnelle et prise en charge endovasculaire de l'insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique chez les patients atteints de sclérose en plaques : position de la Society of Interventional Radiology soutenue par l'Association canadienne de radiologie d'intervention. J Vasc Interv Radiol 2010;21(9):1335-7.

Wattjes MP, van Oosten BW, de Graaf WL, Seewann A, Bot JC, van den Berg R, et al. No association of abnormal cranial venous drainage with multiple sclerosis: A magnetic resonance venography and flow-quantification study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010;82(4):429-35.

Weir B. Multiple sclerosis—A vascular etiology? Can J Neurol Sci 2010;37(6):745-57.

Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: A tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2003;3:25.

Yamout B, Herlopian A, Issa Z, Habib RH, Fawaz A, Salame J, et al. Extracranial venous stenosis is an unlikely cause of multiple sclerosis. Mult Scler 2010;16(11):1341-8.

Zaharchuk G, Fischbein NJ, Rosenberg J, Herfkens RJ, Dake MD. Comparison of MR and contrast venography of the cervical venous system in multiple sclerosis. AJNR American journal of neuroradiology 2011;32(8):1482-9.

Zamboni P et Galeotti R. The chronic cerebrospinal venous insufficiency syndrome. Phlebology 2010;25(6):269-79.

Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Gianesini S, Bartolomei I, et al. A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency. J Vasc Surg 2009a;50(6):1348-58.e1-3.

Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, Malagoni AM, Tacconi G, Dall'Ara S, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009b;80(4):392-9.

Zamboni P, Galeotti R, Weinstock-Guttman B, Kennedy C, Salvi F, Zivadinov R. Venous angioplasty in patients with multiple sclerosis: Results of a non-randomized pilot study. Eur J Vasc Endovasc Surg 2012;43(1):116-22.

Zamboni P, Menegatti E, Galeotti R, Malagoni AM, Tacconi G, Dall'Ara S, et al. The value of cerebral Doppler venous haemodynamics in the assessment of multiple sclerosis. J Neurol Sci 2009c;282(1-2):21-7.

Zamboni P, Menegatti E, Morelli M, Bergamo G, Zuolo M, Gianesini S, Salvi F. Screening of chronic cerebrospinal venous insufficiency by cervical strain-gauge plethysmography. 2011a. Disponible à : http://ccsvism.xoom.it/ISNVD/Abstract-Zamboni-Screening.pdf (consulté le 26 mai 2011).

Zamboni P, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, Dwyer MG, Schirda CV, Malagoni AM, et al. Hypoperfusion of brain parenchyma is associated with the severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis: A cross-sectional preliminary report. BMC Med 2011b;9(1):22.

Zamboni P, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, Schirda C, Cox JL, Malagoni AM, et al. The severity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis is related to altered cerebrospinal fluid dynamics. Funct Neurol 2009d;24(3):133-8.

Zamboni P, Menegatti E, Weinstock-Guttman B, Schirda C, Cox JL, Malagoni AM, et al. CSF dynamics and brain volume in multiple sclerosis are associated with extracranial venous flow anomalies: A pilot study. Int Angiol 2010;29(2):140-8.

Zivadinov R, Galeotti R, Hojnacki D, Menegatti E, Dwyer MG, Schirda C, et al. Value of MR venography for detection of internal jugular vein anomalies in multiple sclerosis: A pilot longitudinal study. AJNR American journal of neuroradiology 2011a;32(5):938-46.

Zivadinov R, Lopez-Soriano A, Weinstock-Guttman B, Schirda CV, Magnano CR, Dolic K, et al. Use of MR venography for characterization of the extracranial venous system in patients with multiple sclerosis and healthy control subjects. Radiology 2011b;258(2):562-70.

Zivadinov R, Marr K, Cutter G, Ramanathan M, Benedict RH, Kennedy C, et al. Prevalence, sensitivity, and specificity of chronic cerebrospinal venous insufficiency in MS. Neurology 2011c;77(2):138-44.

Zivadinov R, Schirda C, Dwyer MG, Haacke ME, Weinstock-Guttman B, Menegatti E, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency and iron deposition on susceptibility-weighted imaging in patients with multiple sclerosis: A pilot case-control study. Int Angiol 2010;29(2):158-75.

100 %

Le présent document a été imprimé sur du papier contenant 100 % de fibres postconsommation, certifié Choix environnemental, recyclé et fabriqué à partir d'énergie biogaz et par un procédé sans chlore.