

Résumé  
**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

*Résumé du rapport rédigé par  
Brigitte Côté et Christine Lobè*

# 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<sup>r</sup> 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 entraînerait 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<sup>r</sup> 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 ballonnet) mais aucun décès, accident vasculaire cérébral, 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<sup>r</sup> 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 Dr 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.