



## **RAPPORT SOMMAIRE**

### **IRSC et Société canadienne de la sclérose en plaques Réunion commune sur invitation Recherche sur la sclérose en plaques Le 26 août 2010, Ottawa (Ontario)**

#### Aperçu

Les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), en collaboration avec la Société canadienne de la sclérose en plaques, ont convoqué une réunion de chercheurs chevronnés à Ottawa, le 26 août 2010, dans le but de cerner les priorités qui feraient accélérer la recherche et l'innovation au Canada en ce qui touche le traitement de la sclérose en plaques (SP). La réunion portait plus particulièrement sur les liens entre les problèmes neurovasculaires et la SP.

Les participants étaient des spécialistes internationalement reconnus provenant de nombreux domaines différents : neurologie, chirurgie vasculaire, neurochirurgie, imagerie neurologique et vasculaire, neuropathologie, neuro-immunologie, cardio-immunologie, sciences fondamentales et épidémiologie. Parmi eux se trouvaient également des représentants des gouvernements fédéral et provinciaux, et une personne atteinte de la SP.

Cette réunion scientifique visait à : étudier les faits, les efforts internationaux actuels et les lacunes sur le plan des connaissances au sujet de l'étiologie et du traitement de la SP, en accordant une attention particulière aux problèmes neurovasculaires, notamment l'affection récemment proposée appelée insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique (IVCC); étudier les essais cliniques internationaux réalisés, en cours et proposés qui concernent le diagnostic et le traitement de la SP; et déterminer les priorités des IRSC et de la Société canadienne de la SP en matière d'études cliniques pour le diagnostic et le traitement de la SP.

Afin de donner le coup d'envoi de la réunion, des présentations ont été faites au sujet de ces objectifs. Ont ensuite suivi des discussions ouvertes, animées et franches, quoique empreintes d'empathie et de considération pour le fardeau porté par les personnes qui vivent avec la SP et leur famille. L'expertise médicale et scientifique complémentaire des participants a permis d'aborder de manière exhaustive et objective de nombreux aspects complexes de l'étiologie, de la pathologie, du diagnostic et des options de traitement de la SP, y compris les risques. Les



personnes présentes ont activement participé aux discussions et ont minutieusement étudié les résultats de recherche sur les problèmes neurovasculaires et la SP, notamment l'IVCC.

Le président des IRSC, le président de la Société canadienne de la SP et les sous-ministres de la Santé ont présenté une allocution d'ouverture afin de faire une mise en contexte. Ces allocutions comportaient un survol de la couverture médiatique considérable qu'a reçue au Canada le « traitement libérateur » pour les personnes atteintes de la SP. Puisqu'il n'existe aucun « remède » à la SP, cette maladie chronique dégénérative, bon nombre de personnes atteintes de la SP se sont montrées très enthousiastes à l'idée de ce traitement expérimental.

Les participants à la réunion ont beaucoup insisté sur le caractère essentiel d'un solide processus décisionnel fondé sur des données probantes, tant sur le plan politique que médical, et sur la nécessité éthique d'assurer d'abord la sécurité des patients avant de recommander un nouveau traitement contre toute maladie, y compris la SP. Ils s'entendaient sur le fait que l'incidence de la SP au Canada, qui est disproportionnellement élevée, nous oblige à considérer de manière approfondie les principales questions scientifiques et cliniques afin de cerner les priorités à respecter pour accélérer le diagnostic et le traitement de la SP. Ils s'entendaient également pour dire que cette discussion était essentielle pour mieux comprendre les questions scientifiques complexes liées au traitement de la SP, et donc posséder les meilleures données possible pour déterminer les politiques appropriées à adopter.

Une part importante de la réunion a été consacrée aux données présentées dans le manuscrit décrivant le traitement d'angioplastie veineuse proposé par le Dr Zamboni (chercheur italien) pour les personnes atteintes de la SP, ainsi qu'à la pertinence et à la faisabilité d'un essai clinique thérapeutique pancanadien, compte tenu des questions actuelles sur l'innocuité et l'efficacité de ce traitement.

### Mise en contexte de la SP et analyse des travaux du Dr Zamboni sur le traitement de la SP

#### *Qu'est-ce que la sclérose en plaques?*

La SP est une maladie neurologique chronique caractérisée par des lésions au cerveau, ou « plaques », causées par les cellules du système immunitaire. Ce trouble a été décrit pour la première fois par Charcot, il y a 150 ans. Les lésions surviennent dans le cerveau, le nerf optique et la moelle épinière, et entraînent la perte de l'isolation, ou de la couche de myéline, des fibres nerveuses. C'est pourquoi on qualifie la SP de « trouble de démyélinisation ». De nombreuses zones d'inflammation, mais pas toutes, entourent de petites veines.

Généralement, les symptômes de la SP commencent au début de l'âge adulte, le diagnostic clinique se faisant autour de l'âge de 30 ans (en moyenne). Les techniques d'imagerie du cerveau permettent de croire qu'au moment du diagnostic, plusieurs plaques se sont déjà formées. En revanche, la plupart de ces lésions sont asymptomatiques (jusqu'à 95 %).

La SP peut se déclarer de deux façons : chez 85 % des patients, elle commence par des poussées de symptômes suivies d'une rémission, alors que chez 15 % d'entre eux, on constate un accroissement graduel des symptômes, sans poussées. Le premier type s'appelle *SP récurrente-*



*rémittente*, et le deuxième, *SP progressive primaire*. Après quelques années, beaucoup de personnes atteintes de la première forme subissent un accroissement progressif de l'incapacité neurologique; à ce stade, le trouble devient une *SP progressive secondaire*. De plus, les traitements modificateurs de la SP actuels, qui permettent de ralentir l'évolution de la maladie, ne sont utiles que durant le stade récurrent-rémittent de la maladie; aucun traitement n'est actuellement accessible aux personnes atteintes de la forme progressive de la maladie. Les médicaments peuvent faire diminuer, avec le temps, le nombre de poussées au stade récurrent-rémittent de la maladie et ralentir la prolifération des lésions visibles par imagerie par résonance magnétique (IRM).

La répartition de la SP dans la population montre une localisation géographique frappante de la maladie : plus on s'éloigne de l'équateur, plus la SP est présente. C'est pourquoi sa prévalence est plutôt élevée au Canada (surtout dans les Prairies), où on estime que de 55 000 à 75 000 personnes vivent avec la maladie. Le sexe semble également jouer un rôle, car les femmes sont de 2 à 3 fois plus susceptibles d'être atteintes de la SP que les hommes.

Après la mise en contexte a suivi une courte description des études du Dr Zamboni à propos du diagnostic et du traitement de l'IVCC, dont la plus importante est une évaluation initiale de la présence de veines jugées anormales chez les personnes atteintes de la SP, publiée en avril 2009 (1), suivie d'une étude clinique pilote non randomisée, menée dans un seul centre, dans laquelle les veines sélectionnées de patients ont été dilatées au moyen d'un cathéter à ballonnet. Cette étude a fait l'objet d'un article publié en décembre 2009 (2).

#### *Quel était le résultat de la première étude du Dr Zamboni?*

En utilisant une méthode non effractive d'échographie pour examiner les veines de la tête et du cou (échographie Doppler couleur des vaisseaux transcrâniens et extracrâniens), le Dr Zamboni et ses collègues ont examiné 65 personnes atteintes de la SP et 235 témoins (1). Le technicien réalisant les examens savait si le sujet était atteint de la maladie ou non (ce n'était donc pas une « étude à l'insu »). Pour chaque patient, cinq facteurs distincts étaient évalués pour déterminer la présence d'anomalies veineuses. Les examens ont révélé des anomalies veineuses chez 100 % des personnes atteintes de la SP et chez aucun des témoins.

Se fondant sur l'observation par échographie d'au moins deux changements parmi les cinq touchant le débit sanguin ou le diamètre de certaines veines drainant le cerveau ou la moelle épinière, le Dr Zamboni a formulé une théorie selon laquelle l'insuffisance du drainage veineux du cerveau (plus précisément, le rétrécissement ou l'obstruction des veines jugulaires internes) ou de la moelle épinière (par le rétrécissement ou l'obstruction des veines azygos), et le dysfonctionnement subséquent de la barrière hématoencéphalique, cause une accumulation de fer dans le cerveau qui déclenche la SP. Il appelle ce phénomène « insuffisance veineuse céphalorachidienne chronique (IVCC) ». La littérature médicale ne semble contenir aucune autre mention de l'affection proposée. Fait étrange, les patients qui présentent des caillots sanguins dans ces veines ou chez qui ces veines sont retirées au cours d'une chirurgie à la tête ou au cou en raison d'un cancer, ne développent pas la SP. De plus, les examens cliniques ou radiologiques pratiqués sur les personnes atteintes de la SP ne montrent aucun signe d'altération du drainage



veineux, tels qu'un visage tuméfié ou des veines bombées dans la rétine (facilement visibles au moyen d'un ophtalmoscope).

Pour éviter tout biais du chercheur, les normes internationales requièrent, pour la réalisation d'essais cliniques objectifs, que l'état de santé du patient soit maintenu « à l'insu » des chercheurs pendant la collecte et l'analyse des données. Cette méthode est essentielle pour prévenir la tendance naturelle de l'être humain à « trouver ce qu'il cherche ». Elle n'a toutefois pas été appliquée dans l'étude du Dr Zamboni.

De plus, l'utilisation de l'échographie comme méthode d'examen présente certains problèmes : cette technique a tendance à comprimer les veines examinées, ce qui suscite la production d'erreurs potentielles de mesure, et il est difficile de mesurer le débit sanguin dans les veines cérébrales profondes étant donné que l'angle d'insonation est très grand. En outre, l'interprétation des résultats de l'échographie est subjective et, si les chercheurs connaissent l'état des patients, elle peut mener à de nombreux faux positifs (3). Enfin, un autre facteur influençant l'interprétation des données est le fait que beaucoup des personnes atteintes de la SP qui reçoivent le traitement ont la consigne de ne pas cesser leur médication.

L'essai clinique interventionnel (2) au cours duquel le Dr Zamboni a dilaté les veines jugulaires internes et les veines azygos des participants avec un cathéter à ballonnet était une étude pilote sans insu, c'est-à-dire que les patients et le médecin traitant savaient qu'une intervention avait lieu. Il n'y avait pas de groupe témoin, soit des personnes atteintes de la SP ayant eu un cathéter dans une veine sans toutefois subir de dilatation par ballonnet. Les patients continuaient aussi à prendre des médicaments modificateurs de la SP pour soulager leurs symptômes. Cette étude n'a montré aucune amélioration sur le plan des incapacités chez les personnes atteintes de la forme la plus progressive de SP (2). Enfin, une grande proportion des veines traitées (47 %) se sont rétrécies de nouveau avec le temps. Notons aussi que les résultats d'angioplastie veineuse rapportés ne sont pas meilleurs que ceux qui sont obtenus grâce à la médication habituellement utilisée pour traiter la SP (2).

#### *Que sait-on au sujet du processus normal de drainage veineux du cerveau?*

On comprend la vascularisation artérielle du cerveau, de la tête et du cou depuis des siècles, et le processus est très bien décrit. À l'opposé, l'anatomie et le drainage veineux chez l'humain sont extrêmement variables, même chez les personnes en santé. Par conséquent, il est difficile d'élaborer une description fiable de ce qui constitue l'anatomie « normale » du réseau veineux du corps humain.

Cependant, nous savons qu'une variation du diamètre des veines cérébrales est souvent observée chez des sujets normaux et en santé, et que cette donnée varie selon divers états physiologiques ainsi que selon l'anatomie locale propre à chacun. Par exemple, les muscles et les os avoisinants influenceront sur la topographie naturelle des veines. Selon les connaissances actuelles, il n'y a pas de différences liées au sexe en matière d'anatomie du réseau veineux céphalorachidien.

#### *L'IVCC est-elle vraiment une affection?*



Le drainage veineux du cerveau repose sur un réseau très flexible qui comprend naturellement des voies de rechange et des voies redondantes. Ainsi, lorsqu'une veine est endommagée, d'autres veines drainant le cerveau et la moelle épinière peuvent facilement réguler le débit sanguin de ces organes. D'autres facteurs de complication font intervenir différentes veines, selon que la personne est debout ou couchée. Une partie du drainage veineux du cerveau se fait par les veines jugulaires internes lorsqu'une personne est debout, mais lorsqu'elle est couchée, cette partie du retour veineux tend à passer par d'autres voies.

Les chirurgiens oncologiques procèdent régulièrement à la ligature ou à l'ablation d'une veine jugulaire interne ou des deux pendant une chirurgie à la tête ou au cou, et ce, sans effets néfastes sur les patients. L'obstruction d'une de ces veines ou des deux, provoquée par une blessure ou une maladie (p. ex. AVC, thrombose veineuse, cancer), n'a jamais été associée à la SP. En outre, jusqu'à maintenant, il n'existe aucune donnée probante montrant qu'une maladie vasculaire, quelle qu'elle soit, peut entraîner la SP. De plus, comme nous l'avons mentionné, les personnes atteintes de la SP ne présentent aucun signe clinique ou radiologique correspondant à une augmentation de la pression dans les veines qui drainent le cerveau ou la moelle épinière.

Ainsi, la notion selon laquelle l'« insuffisance veineuse » du cerveau et de la moelle épinière contribue au développement de la SP est peu plausible.

*L'« insuffisance veineuse » est-elle liée à la SP?*

Dans l'article paru en avril 2009 (1), le Dr Zamboni affirmait que la présence d'une IVCC correspondait parfaitement à un diagnostic de SP, et son groupe rapportait une spécificité de 100 %, une sensibilité de 100 %, une valeur prédictive positive de 100 % et une valeur prédictive négative de 100 % à l'échographie menée. Autrement dit, le groupe du Dr Zamboni rapportait que 100 % des personnes atteintes de la SP présentaient des anomalies dans les veines jugulaires internes ou les veines azygos, et que l'IVCC était présente chez 0 % des témoins normaux et en santé. Il est rare en recherche clinique qu'un examen, quel qu'il soit (et d'autant plus un examen unique comme l'échographie), constitue une méthode diagnostique parfaite pour une affection.

Le Dr Zamboni a reconnu que l'angioplastie veineuse à ballonnet ne fonctionnait pas chez les personnes atteintes d'une forme progressive de SP (1). À la suite de ses affirmations voulant que l'IVCC joue un rôle clé dans la prédiction de l'évolution de la maladie, plusieurs études cliniques prouvant le contraire ont été publiées.

Les rapports de deux équipes allemandes différentes (4, 5) n'appuient pas l'hypothèse selon laquelle l'IVCC est présente chez les personnes atteintes de la SP, que ce soit sous forme de rétrécissement veineux ou de réduction du débit sanguin du cerveau. En effet, en utilisant une technique d'échographie semblable à celle du Dr Zamboni, Doepp *et al.* (4) ont étudié 56 personnes atteintes de la SP et 20 témoins en santé; ils n'ont rapporté aucune différence statistiquement significative du drainage veineux entre les deux groupes. Krogias *et al.* (5) ont étudié 10 personnes atteintes de la SP et 7 témoins, et ont constaté que seuls 2 des 10 personnes atteintes satisfaisaient aux critères d'IVCC établis par le Dr Zamboni. Une autre étude cas-témoin a été menée par un groupe suédois avec des méthodes d'échographie semblables à celle du Dr Zamboni ainsi que des techniques d'IRM plus sensibles, et n'a révélé aucune différence



appuyant l'hypothèse de l'IVCC entre les 21 personnes atteintes de la SP et les 20 témoins (6). Dans cette dernière étude, les chercheurs analysant les images des veines ne savaient pas si les sujets faisaient partie du groupe des personnes atteintes de la SP ou de celui des témoins n'ayant aucun signe de SP.

Une étude d'observation menée à Buffalo par le Dr Robert Zivadinov, utilisant l'échographie pour examiner 260 personnes atteintes de la SP et 161 sujets témoins en santé, a montré que l'incidence d'anomalies veineuses est très variable, tant chez les sujets en santé (22,4 % à 25,9 %) que chez les personnes atteintes de la SP (56,4 % à 62,5 %) (7). De plus, un taux d'anomalies de 45 % a été rapporté chez les personnes souffrant d'une autre maladie neurologique, ce qui jette une ombre sur l'interprétation de ces données.

Comme le montrent ces études récentes, il existe une grande variabilité dans l'anatomie des veines et le drainage veineux du cerveau, à la fois chez les personnes atteintes de la SP et les sujets ne présentant aucun signe de SP (témoins), ce qui fait qu'il est difficile de conclure qu'une veine « rétrécie ou obstruée » causera la SP.

#### *L'angioplastie veineuse fonctionne-t-elle?*

L'angioplastie artérielle et l'insertion d'endoprothèses dans certaines artères sont des interventions médicales reconnues. Toutefois, il est très important de souligner que les parois des artères sont très différentes de celles des veines. Les artères sont des vaisseaux sanguins aux parois épaisses et musculeuses, qui transportent le sang oxygéné du cœur aux tissus à une pression élevée. Les veines, quant à elles, ont des parois plus minces et s'affaissent naturellement lorsqu'elles ne sont pas remplies de sang; si elles sont obstruées par une malformation ou par une pression extérieure exercée par un muscle ou un os, les veines rétrécies reviendront à la forme qu'elles avaient avant la chirurgie (c'est-à-dire qu'elles subiront une resténose), même après avoir été dilatées artificiellement par l'insertion d'un ballonnet gonflable.

L'angioplastie veineuse est rarement utilisée en raison de l'incidence élevée de resténose, qui s'explique par la cicatrisation des veines rétrécies et la grande élasticité du tissu cicatriciel. Ainsi, on peut comparer l'angioplastie à ballonnet dans veine rétrécie à l'étirement d'un élastique; il suffit de retirer le ballonnet pour que la veine reprenne sa forme d'origine compte tenu de ses propriétés élastiques. La l'angioplastie veineuse à ballonnet est utilisée chez les patients ayant une voie d'accès pour la dialyse ou dont les veines centrales sont cicatrisées par suite d'insertion d'un cathéter. Ces interventions entraînent des taux de récurrence très élevés. Selon l'avis médical dominant, bien que l'« angioplastie veineuse à ballonnet » soit relativement sécuritaire, il s'agit d'une intervention difficile à justifier, car il y aura toujours une resténose à un moment ou un autre. De plus, il est possible que l'atteinte à la paroi interne d'une veine (qui se produit lorsqu'une veine est dilatée artificiellement) augmente le risque de thrombose (formation de caillots) dans cette veine. De tels caillots s'avèrent instables et peuvent se déloger pour passer par le cœur et obstruer les principaux vaisseaux pulmonaires. Cette séquence d'événements, appelée embolie pulmonaire, peut causer une maladie pulmonaire débilitante, voire un décès.

L'insertion d'une endoprothèse dans une veine n'est pas une pratique courante, car les endoprothèses peuvent entraîner la formation d'un caillot ou, dans de rares cas, se déloger et se



déplacer vers le cœur. Cette suite d'événements s'est produite chez un patient à la suite d'une angioplastie veineuse. La mise en place d'une endoprothèse veineuse nécessite habituellement la prise d'anticoagulants, qui peuvent entraîner leurs propres complications, comme des saignements. En outre, des complications pouvant s'avérer fatales sont survenues à la suite de la migration d'une endoprothèse veineuse vers le cœur (8, 9). Enfin, la prise d'anticoagulants est associée à un risque d'hémorragie cérébrale, ce qui peut entraîner un accident vasculaire cérébral ou la mort.

#### *Le traitement par angioplastie veineuse est-il sûr et efficace?*

Afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de tout traitement, il est essentiel de comparer les personnes qui le reçoivent à un groupe témoin atteint de la SP, mais qui n'a pas reçu de traitement, tout en s'assurant qu'on ne connaît pas l'état de santé des sujets qui sont traités. Les mesures utilisées pour évaluer l'efficacité du traitement doivent rester aussi objectives que possible et inclure les rechutes, l'évolution des déficiences neurologiques et les changements aux mesures de SP observées par IRM.

Jusqu'à maintenant, les seules données publiées issues d'un essai clinique et relatives à l'affection proposée d'IVCC proviennent de l'essai pilote du Dr Zamboni (2) qui, comme on l'a souligné plus tôt, n'était pas une étude à l'insu et ne comprenait pas de groupe témoin. Ces lacunes considérables dans la conception de l'essai compromettent la capacité du milieu scientifique d'accepter les conclusions du Dr Zamboni et de son équipe relativement à l'existence de l'IVCC. Pour compliquer l'interprétation des données du Dr Zamboni, soulignons aussi que tous les essais cliniques portant sur la SP génèrent un effet placebo prononcé, ce qui laisse suggérer que les résultats rapportés jusqu'à maintenant peuvent se révéler inexacts et devraient ainsi être interprétés avec circonspection. Selon le groupe d'experts réunis par les IRSC et la Société canadienne de la SP, il n'existe actuellement pas de données scientifiquement valides montrant l'existence d'IVCC chez les personnes atteintes de la SP ou appuyant le recours à l'angioplastie veineuse pour traiter les personnes atteintes de la SP.

#### Résumé

- Pour l'instant, les données publiées à propos des anomalies veineuses (IVCC) qui pourraient jouer un rôle dans l'apparition ou la propagation de la SP sont contradictoires et, en tant que telles, devraient être traitées avec circonspection. Il s'agit d'un sujet qui nécessitera la tenue d'autres études dans un avenir rapproché. Pour répondre à ce besoin urgent, la Société canadienne de la sclérose en plaques et la National MS Society des États-Unis ont financé sept études qui ont pour objectif de déterminer si les personnes atteintes de la SP présentent des anomalies veineuses qui diffèrent de celles des sujets témoins à âge comparable.
- Sept études nord-américaines (financement de 2,4 millions de dollars de la Société canadienne de la SP et de la National MS Society) détermineront en détail la présence d'IVCC. Les études permettront de définir des mécanismes expliquant un lien possible entre le drainage veineux du cerveau et la SP, une question qui n'a pas encore été adéquatement explorée.



- En l'absence de données claires et convaincantes sur l'IVCC, la réalisation d'un essai interventionnel portant sur l'angioplastie veineuse n'est pas appropriée à ce stade-ci, compte tenu des risques inhérents à la procédure pour les personnes atteintes de la SP. Il est peu probable qu'une proposition d'essai fondé sur l'intervention actuelle d'évaluation par Doppler du rétrécissement veineux et de l'angioplastie veineuse subséquente serait acceptée par un comité d'examen par les pairs (norme d'excellence scientifique internationale et norme à la base d'une grande part de financement au Canada), car l'existence de l'IVCC n'est pas encore établie. De même, la tenue de cet essai impliquerait d'importants problèmes d'éthique, vu le manque de données convaincantes sur l'IVCC.
- Si l'essai clinique d'un traitement de l'IVCC chez les personnes atteintes de la SP venait à être considéré, on ne pourrait pas s'attendre à des résultats rapides, compte tenu de l'évolution naturelle de la maladie. En effet, un essai clinique valable pourrait durer jusqu'à plusieurs années et nécessiterait des mesures postopératoires régulières et répétées des principaux symptômes de la maladie, ce qui augmenterait de beaucoup le coût de l'essai. L'essai d'un traitement de l'IVCC portant sur les symptômes de la SP, tels que la fatigue ou la faiblesse, devrait être comparé à d'autres traitements offerts des symptômes de la SP.
- Un essai clinique portant sur un traitement de l'IVCC chez les personnes atteintes de la SP nécessitera l'observation attentive de l'état de santé des personnes traitées.

### Recommandations

1. Mettre sur pied, dès maintenant, un groupe de travail formé d'experts scientifiques réunissant les chercheurs principaux des sept études financées par la Société canadienne de la SP et son homologue aux États-Unis (quatre du Canada et trois des États-Unis), des membres de la direction scientifique des IRSC et des sociétés de la sclérose en plaques, ainsi qu'un représentant des provinces et territoires, pour surveiller et analyser les résultats préliminaires et finaux de ces études et des autres études ailleurs dans le monde qui sont liées à l'anatomie veineuse et à la SP. La première réunion de ce groupe de travail devrait avoir lieu au cours de la présente année civile.
2. À partir des résultats de ces études, le groupe de travail formé d'experts scientifiques doit parvenir à des conclusions à l'égard 1) d'une norme commune pour le diagnostic fiable de l'ICVV au moyen de l'imagerie ou d'autres techniques, et 2) de précisions quant à un lien possible entre la SP et l'altération du drainage veineux du cerveau.
3. Selon ces conclusions, le groupe de travail formé d'experts scientifiques doit formuler des recommandations relativement à d'autres études, notamment un essai clinique interventionnel pancanadien, s'il y a lieu, qui permettrait d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'angioplastie veineuse chez les personnes atteintes de la SP.



## RÉFÉRENCES

1. Zamboni, P., R. Galeotti, E. Menegatti, A.M. Malagoni, G. Tacconi, S. Dall'Ara, I. Bartolomei et F. Salvi, « [Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis](#) », *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 80, n° 4, avril 2009, p. 392-399, publication électronique le 5 décembre 2008.
2. Zamboni, P., R. Galeotti, E. Menegatti, A.M. Malagoni, S. Giancesini, I. Bartolomei, F. Mascoli et F. Salvi. « [A prospective open-label study of endovascular treatment of chronic cerebrospinal venous insufficiency](#) », *J Vasc Surg*, vol. 50, n° 6, décembre 2009, p. 1348-1358.e1-3. *Erratum* dans *J Vasc Surg*, vol. 51, no 4, avril 2010, p. 1079.
3. Khan, O., M. Filippi, M. Freedman, F. Barkhof, P. Dore-Duffy, H. Lassmann, B. Trapp, A. Bar-Or, I. Zak, M.J. Siegel et R. Lasik. « [Chronic cerebrospinal venous insufficiency and Multiple Sclerosis](#) », *Ann Neurol*, vol. 67, 2010, p. 286-290.
4. Doepp, F., F. Paul, J.M. Valdueza, K. Schmierer et S.J. Schreiber. « [No cerebrocervical venous congestion in patients with multiple sclerosis](#) », *Ann Neurol*, vol. 68, n° 2, août 2010, p. 173-183.
5. Krogias, C., A. Schoder, H. Wiendl, R. Hohfeld et R. Gold. « [Chronische zerebrospinale venöse Insuffizienz und Multiple Sklerose](#) », *Nervenarzt*, vol. 81, avril 2010, p. 740-746.
6. Sundström, P., A. Wåhlin, K. Ambarki, R. Birgander, A. Eklund et J. Malm. « [Venous and cerebrospinal fluid flow in multiple sclerosis: A case-control study](#) », *Ann Neurol*, vol. 68, n° 2, août 2010, p. 255-259.
7. Zivadinov, R. « [First blinded study of venous insufficiency prevalence in MS shows promising results](#) », communiqué de presse de l'Université de Buffalo, 10 février 2010.
8. Taylor, J. D., E.D. Lehmann, A.M. Belli, A.A. Nicholson, D. Kessel, I.R. Robertson, J.G. Pollock et R.A. Morgan. « [Strategies for the management of SVC migration into the right atrium](#) », *Cardiovasc Intervent Radiol*, vol. 30, 2007, p. 1003-1009.
9. Kappert, U., C.G. Schulz, T. Waldow, S.M. Tugtekin, C. Alexiou et K. Matschke. « [Perforation of the ascending aorta: a late complication of superior vena cava stenting](#) », *Thorac cardiovasc Surg*, vol. 54, 2006, p. 63-65.



## Annexe – Participants

Dr Alain Beaudet  
Président  
Instituts de recherche en santé du Canada  
Ottawa (Ontario)  
Canada

M. Jon M. Temme  
Premier vice-président  
Société canadienne de la sclérose en plaques  
Toronto (Ontario)  
Canada

Dre Karen Lee  
Vice-présidente adjointe  
Société canadienne de la sclérose en plaques  
Toronto (Ontario)  
Canada

Dr Anthony Phillips  
Directeur scientifique  
Institut des neurosciences, de la santé mentale  
et des toxicomanies  
Instituts de recherche en santé du Canada  
Vancouver (Colombie-Britannique)  
Canada

Dr Daniel Reich  
National Institutes of Health  
Centre clinique  
Bethesda (Maryland)  
États-Unis

Dr Jean Raymond  
Laboratoire de neuroradiologie  
interventionnelle  
CRCHUM  
Montréal (Québec)  
Canada

Dr Alexandre Prat  
Centre de recherche du CHUM  
Montréal (Québec)

M. Yves Savoie  
Président-directeur général  
Société canadienne de la sclérose en plaques  
Toronto (Ontario)  
Canada

Mme Christine Fitzgerald  
Vice-présidente exécutive  
Instituts de recherche en santé du Canada  
Ottawa (Ontario)  
Canada

Dre Lori West  
Directrice scientifique par intérim  
Institut de la santé circulatoire et respiratoire  
Instituts de recherche en santé du Canada  
Edmonton (Alberta)  
Canada

Dre Elizabeth Thériault  
Directrice scientifique adjointe  
Institut des neurosciences, de la santé mentale  
et des toxicomanies  
Instituts de recherche en santé du Canada  
Vancouver (Colombie-Britannique)  
Canada

Dr Anthony Trabouise  
Hôpital de l'Université de la Colombie-  
Britannique  
Vancouver (Colombie-Britannique)  
Canada

Dr Jack Antel  
Institut neurologique de Montréal  
Université McGill  
Montréal (Québec)  
Canada

Dr Aaron Miller  
Mount Sinai School of Medicine  
New York (New York)



## Canada

Dr Wee Yong  
Hotchkiss Brain Institute  
Université de Calgary  
Calgary (Alberta)  
Canada

Dr Paul O'Connor  
Hôpital St. Michael  
Toronto (Ontario)  
Canada

Dr Jerry Wolinsky  
Université du Texas  
Houston (Texas)  
États-Unis

Dr Barry Rubin  
Hôpital général de Toronto  
Toronto (Ontario)  
Canada

Dr Sam Ludwin  
Université Queen's  
Kingston (Ontario)  
Canada

## Observateurs

Mme Glenda Yeates  
Sous-ministre de la Santé  
Santé Canada  
Ottawa (Ontario)  
Canada

Mme Cathi Bradbury  
Sous-ministre déléguée  
Gouvernement de Terre-Neuve-et-Labrador  
Canada

## États-Unis

Dr Douglas Arnold  
Institut neurologique de Montréal  
Université McGill  
Montréal (Québec)  
Canada

Dre Brenda Banwell  
Hôpital pour enfants  
Toronto (Ontario)  
Canada

Dr Julian Spears  
Hôpital St. Michael  
Toronto (Ontario)  
Canada

Dre Ruth Ann Marrie  
Centre des sciences de la santé  
Winnipeg (Manitoba)  
Canada