





Disponible en ligne sur

 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

 www.em-consulte.com



La qualité de vie des patients souffrant de sclérose en plaques Quality of life in multiple sclerosis

P. Clavelou^{a,*}, C. Auclair^b, F. Taithe^a, L. Gerbaud^b

^aService de Neurologie, CHU Gabriel Montpied, 63000 Clermont-Ferrand, France

^bService d'Epidémiologie, d'Economie de la Santé et de Prévention, Hôtel Dieu, 63000 Clermont-Ferrand, France

RÉSUMÉ

Mots clés :
 Sclérose en plaques
 Qualité de vie
 Handicap
 Santé

Key words:
 Multiple sclerosis
 Quality of life
 Handicap
 Health

La sclérose en plaques, maladie chronique du système nerveux central, est responsable de handicaps multiples interférant de façon importante avec la qualité de vie. Cette notion de santé perçue est de plus en plus étudiée dans cette maladie, bien plus que dans toutes les autres pathologies neurologiques. Ceci est probablement lié au fait que les mesures clinimétriques classiques (handicap et/ou déficit) résumant de façon incomplète l'intégralité du trouble, alors que la mesure de la qualité de vie apparaît refléter toutes les sources de satisfaction et de menace potentielle du patient. Ainsi, de nombreux facteurs psychosociaux, notamment la réactivité, l'humeur, l'efficacité personnelle, le support social, peuvent influencer la qualité de vie des patients, bien plus que les variables comme un déficit ou l'extension des lésions en imagerie. Les complications d'ordre neuropsychologique, tels qu'un trouble cognitif et la fatigue, apparaissent aussi des éléments prédictifs importants de la qualité de vie, même chez les patients à un stade précoce de la maladie. L'analyse des auto-questionnaires de qualité de vie, génériques et spécifiques, peut aider les praticiens dans le choix de la thérapeutique la plus appropriée. Ces questionnaires peuvent aussi alerter le clinicien dans les domaines où le patient peut nécessiter une prise en charge spécifique.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Multiple sclerosis is responsible for impairment and disability, which play a major role in the personal burden of the disease. Health-related quality of life (HRQoL) has been intensively studied in this medical condition, more intensively than in other chronic neurological disorders, perhaps because of the limitations of the conventional disability instruments, which seem less sensitive to change. Moreover, HRQoL measurements can summarize all sources of patient satisfaction and dissatisfaction. Instead of relying on motor limitations, many psychological, social, and neuropsychological factors, such as cognitive impairment and fatigue, are predictors of a reduced quality of life, even in the early stages, more than conventional radiological MRI.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : pclavelou@chu-clermontferrand.fr (P. Clavelou).

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

The analysis of self-administered HRQoL questionnaires, generic or mixed (specific and generic), can help clinicians advance toward the best therapeutic approach for the patient.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

La qualité de vie apprécie la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquelles il vit, en relation avec ses attentes, ses normes et ses inquiétudes (OMS). Ce concept, issu d'une réflexion économique qui aurait pour objectif de guider certains choix de politique de santé, est multifactoriel, puisqu'il inclue des dimensions médicales, psychologiques et sociales (Hermann et al., 1996).

Les limites des échelles clinimétriques classiques (mesure du handicap) dans la sclérose en plaques (SEP) sont nombreuses, manque de sensibilité et de reproductibilité en particulier. Parmi celles-ci, aucune ne prend en compte la manière dont le patient perçoit sa maladie. Ainsi certains signes majeurs, tels que fatigue, douleur, problèmes sexuels et surtout troubles cognitifs, ne sont pas clairement évalués dans ces échelles.

La mesure de la qualité de vie, grâce à des auto-questionnaires validés, permettrait d'apprécier au mieux l'état des patients, d'évaluer ces changements au cours du temps et, par voie de conséquence de mesurer l'efficacité et le rapport coût/utilité d'une prise en charge thérapeutique pour le patient lui-même (Prosser et al., 2003). Largement développée dans le cadre des pathologies chroniques, la mesure de la qualité de vie semble rarement effectuée aux stades précoces de ces affections, notamment dans la SEP. Les données présentées,

issues d'études réalisées chez de nombreuses catégories de patients, sont toutefois transposables à ceux dont l'affection débute.

1. Les différents outils de mesure de la qualité de vie

Il s'agit le plus habituellement d'auto-questionnaires dont les profils de réponses permettent de décrire des états de santé globaux (Figs. 1 et 2). On oppose habituellement les échelles génériques, qui peuvent évaluer la qualité de vie des patients quelle que soit leur maladie, traitement ou âge, voire comparer les maladies entre elles (Hermann et al., 1996), comme le *Short Form (SF)-36 Health Survey*, constitué de 36 items explorant huit dimensions différentes de la santé perçue, et les échelles spécifiques comme le PDQ39 dans la maladie de Parkinson ou le *Leeds MS QoL* dans la SEP. Si les premières ont permis de démontrer que, parmi d'autres maladies chroniques, neurologiques ou non, la SEP est celle qui compromet le plus la qualité de vie et de façon précoce (Rudick et al., 1992 ; Hermann et al., 1996), elles négligent certaines conséquences particulières à la maladie (troubles sphinctériens ou fatigue) et seraient moins sensibles aux changements ressentis par les patients en

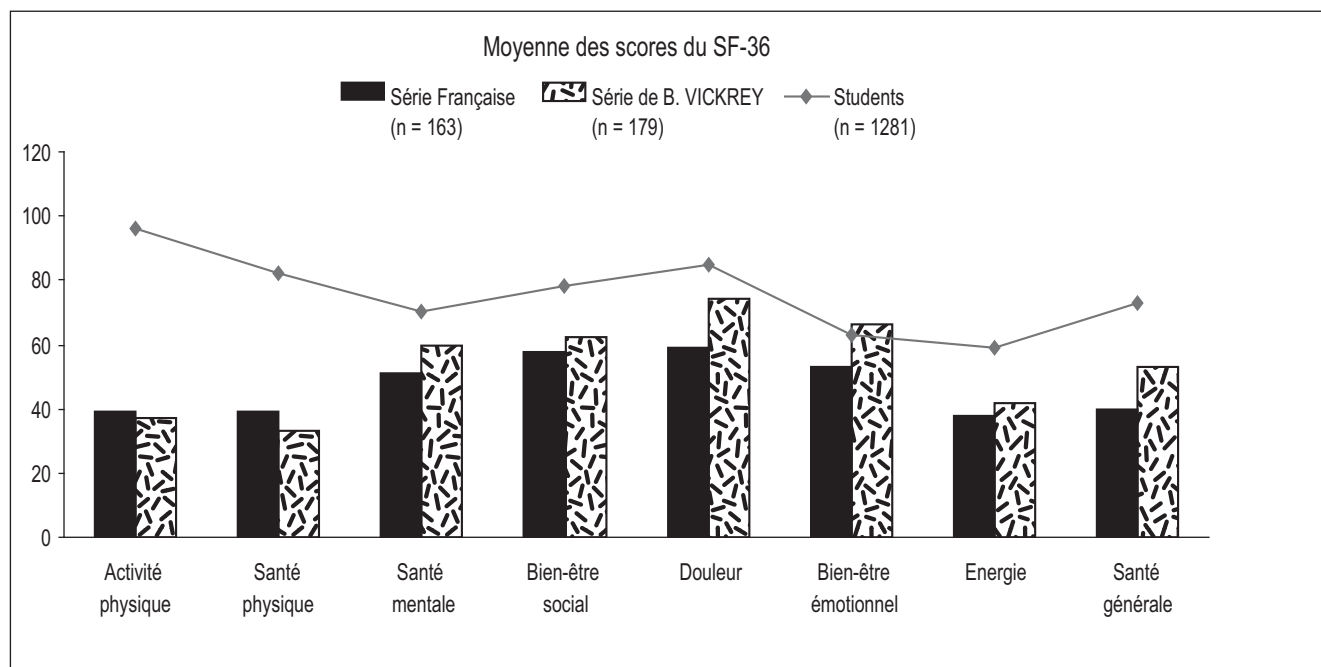


Fig. 1 – Représentation des différentes dimensions de qualité de vie liées à la santé dans deux populations de patients atteints de SEP (française et nord-américaine) et comparées à un groupe « contrôle » composé d'étudiants. (échelle générique SF-36) (Vernay et al., 2000)

The 8-domains of HRQoL SF-36 self-report in multiple sclerosis : comparison of three different populations (students, French MS patients and North-American MS patients) (Vernay et al., 2000)

réponse à un traitement. Des échelles mixtes, comportant une partie générique et une partie spécifique à la maladie, seraient un bon compromis. Parmi les échelles élaborées, il faut citer la SEP-59, validation française du MSQOL-54 (Vickrey et al., 1995), associant l'échelle générique SF 36 et 23 items spécifiques à la maladie, ceux-ci étant regroupés en 7 axes additifs (détresse, cognition, fonctions sexuelles, satisfaction sexuelle, bien-être général, sommeil et support social) (Vernay et al., 2000). La pertinence de cet outil a été largement démontrée dans sa version anglophone (Vickrey et al, 1995).

2. La qualité de vie aux différents stades de la maladie

La SEP retentit de façon majeure sur l'autonomie des patients, leurs capacités professionnelles, leur place dans leur environnement socio-familial, en particulier leur relation avec leurs proches, habituellement le conjoint. D'une façon générale, cet impact négatif sur la qualité de vie est important dès le début de la maladie (Fig. 2) : le score global de qualité de vie SEP-59 est de 70/100 (100 étant le meilleur score possible) chez 56 patients (âge moyen 37 ans), dont le diagnostic de SEP a été posé depuis moins de 6 mois et qui présentent un score de handicap faible (EDSS médian 2.0) (DeLoire et al., 2005). Ce score est de 60/100 chez 73 patients analysés entre le 6^e et le 18^e mois de la maladie dans une large étude multicentrique (Grimaud, 2005).

L'absence de corrélation entre ces mauvais scores de qualité de vie observés dès le début de la maladie et le niveau d'incapacité locomotrice pourrait s'expliquer par les conséquences pratiques des difficultés liées aux symptômes, par le fait que

les patients ont tendance à comparer leur état de santé actuel avec celui d'avant leur maladie, à l'instar des patients atteints de traumatismes crâniens, mais aussi parce qu'ils sont très inquiets des conséquences potentielles de la maladie. Cette analyse est confortée par le mauvais score de qualité de vie de la dimension « Santé générale » du SF 36 chez les patients sans incapacité locomotrice, et par les difficultés psychologiques des patients qui dépendent de l'incertitude quant aux incapacités potentielles et leur retentissement possible sur la vie du conjoint (Janssens et al., 2003). De plus la fatigue, très fréquente dès les stades précoces de la SEP, peut interférer avec l'ensemble des actes de la vie quotidienne (Turpin et al., 2007). Ainsi, toutes les études réalisées au cours des premières années de la maladie, montrent que les dimensions de l'échelle SEP-59 les plus dégradées sont « Énergie », « Sommeil », « Limitations liées à la santé physique » et « Santé générale » (*The Canadian Burden of Illness Study Group*, 1998 ; Isaksson et al., 2005), alors que les dimensions « Activité physique » et « Troubles sphinctériens » sont préservées. Ces études réalisées dans les premières années de la sclérose en plaques ont donc en commun de mettre en exergue l'épuisement et la fatigue des patients, ainsi que l'altération de leur perception de leur état de santé général.

À l'inverse, les études de qualité de vie réalisées à un stade plus avancé de la maladie montrent que les dimensions physiques sont alors les plus altérées (Murphy et al., 1998 ; Vernay et al., 2000 ; Vermersch et al., 2002 ; Turpin et al., 2007). La relative stabilité des dimensions mentales de la qualité de vie, alors que l'incapacité physique s'aggrave, pourrait témoigner de l'ajustement de la vie quotidienne des patients à leur maladie, d'une modification de leur niveau de référence voire d'une certaine

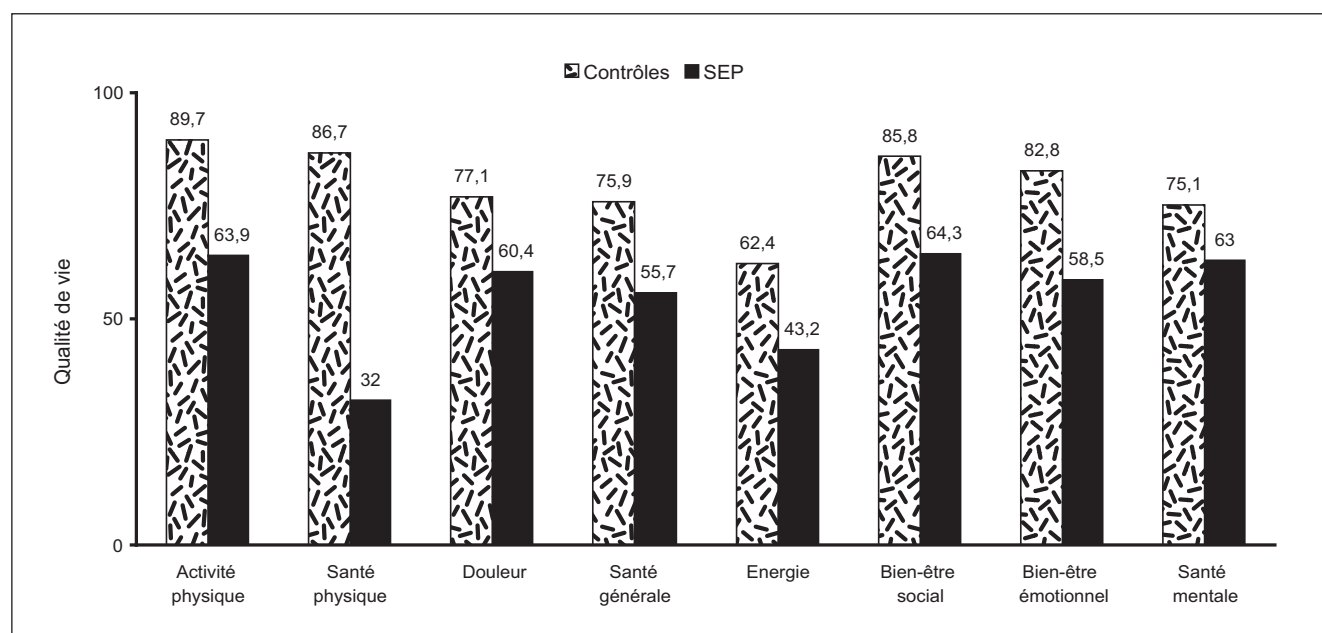


Fig. 2 – Représentation des différentes dimensions de qualité de vie liées à la santé dans une population de patients canadiens atteints de SEP à handicap moteur faible (EDSS < 2.5) et comparées à un groupe « contrôle » (*The Canadian Burden of illness Study Group*, 1998)

The 8-domains of HRQoL SF-36 self-report in a series of patients with "light" motor impairment (EDSS < 2.5) compared to a control group (The Canadian Burden of illness Study Group, 1998).

indifférence vis-à-vis de leur maladie. Ainsi, en présence d'un syndrome frontal, la qualité de vie est nettement surestimée et le handicap sous-estimé, ce qui implique de considérer avec prudence le niveau cognitif des patients dès lors qu'ils doivent être évalués sur des dimensions mettant en jeu leur propre perception (Gerbaud et al., 2005).

Ces mesures démontrent ainsi une indépendance relative entre les dimensions physiques et psychosociales de la qualité de vie, soulignée par la corrélation entre le score EDSS avec les dimensions physiques, alors que ce score n'est pas corrélé avec les dimensions de santé mentale (Murphy et al., 1998 ; Vernay et al., 2000 ; Vermersch et al., 2002 ; Isaksson et al., 2005 ; Patti et al., 2007).

Si certaines études suggèrent que les dimensions « Limitations liées à la santé mentale » (Pfenning et al., 1999), « Détresse » (Grimaud, 2005) seraient plus altérées chez les femmes que chez les hommes, il n'y a en général pas de différence entre les deux sexes (Murphy et al., 1998 ; Turpin et al., 2007). Par contre, le niveau d'activité professionnelle et le niveau d'éducation, sont corrélés de façon significative à la majorité des dimensions de qualité de vie : les patients qui ont des diplômes académiques ou du second degré ont des scores de qualité de vie supérieurs à ceux qui ont une éducation de niveau primaire dans une analyse multivariée (Patti et al., 2007).

Globalement, la qualité de vie, qui se dégrade avec la maladie, est associée à l'incapacité physique, notamment aux troubles locomoteurs (Miller et al., 2003 ; Benedict et al., 2005), à l'état de fatigue (Janardhan et Bakshi, 2002), à la dépression (Janardhan et Bakshi, 2002 ; Patti et al., 2003), à la forme progressive de la maladie (Freeman et al., 2001 ; Lejeune et al., 2005), aux contraintes financières ressenties par la personne plutôt que de la situation financière elle-même (McCabe et de Judicibus, 2005), et à la détérioration cognitive (Marrie et al., 2003). La présence d'un syndrome frontal pourrait induire une évaluation inadaptée de l'état de santé (Benedict et al., 2005 ; Gerbaud et al., 2007).

On peut résumer ces facteurs influençant de façon négative la qualité de vie des patients atteints de SEP dans le Tableau 1.

3. Qualité de vie et traitements

Les données concernant l'efficacité et la tolérance des traitements de fond utilisés dans la SEP sont principalement issues d'essais thérapeutiques où les critères de jugements principaux et secondaires reposent sur l'IRM (nombre de lésions

rehaussées par une injection de gadolinium, modification de la charge lésionnelle, atrophie cérébrale...), le taux annualisé de poussées et l'évolution des échelles clinimétriques de handicap (EDSS, MSFC essentiellement).

Cependant cette approche médicalisée fonctionnelle et objective ne correspond pas toujours aux attentes du patient. Il apparaît donc aujourd'hui indispensable de compléter cette évaluation externe par l'étude systématique du retentissement thérapeutique sur les composantes physiques, psychiques et sociales de la santé perceptuelle (Murphy et al., 1998). Cette appréciation permet de fournir aux prescripteurs une information complémentaire sur des données subjectives et multifactorielles, mais qui ont un sens pour le malade.

Les études mesurant l'impact des traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs sur la qualité de vie dans la SEP sont nombreuses. Toutefois, la plupart d'entre elles sont méthodologiquement critiquables car menées en ouvert, sans comparateur, et leurs résultats demeurent contradictoires. Ainsi, certaines ont montré que ces traitements aggravaient la qualité de vie (Simone et al., 2006), alors que d'autres ne montraient aucun impact thérapeutique (Nortvedt et al., 1999 ; Vermersch et al., 2002). Pour les travaux ayant évoqué un effet positif de ces traitements, celui-ci se traduit essentiellement par une amélioration de la composante physique (Rice et al., 1999 ; Arnoldus et al., 2000), avec un différentiel d'effet plus net pour les formes les moins évoluées de la maladie (Rice et al., 1999).

À ce jour, seules deux études répondent aux critères de validité méthodologiques les plus exigeants (étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, contre placebo). La première (Freeman et al., 2001) a évalué sur une durée de 3 ans l'impact de l'interféron beta 1b sur la qualité de vie des malades présentant une forme secondairement progressive ($n = 718$). Elle a montré une amélioration modérée de celle-ci chez les patients traités avec une différence significative, par rapport au groupe placebo, pour la composante physique à 6, 12 et 36 mois du début du traitement, et pour la composante psychosociale uniquement à 18 mois.

La deuxième étude (Rudick et al., 2007) concerne l'essai thérapeutique qui visait à évaluer l'efficacité du natalizumab sur les formes rémittentes (étude AFFIRM natalizumab contre placebo ; $n = 942$) et dont les critères principaux d'efficacité étaient la réduction du taux annualisé de poussées et de la progression du handicap. L'étude de la modification de la qualité de vie à 2 ans a montré une nette amélioration de la santé perçue par le groupe traité pour les scores physique ($p < 0,01$)

Tableau 1 – Éléments prédictifs d'une réduction de qualité de vie dans la sclérose en plaques (Mitchell et al., 2005)
Predictors of reduced HRQoL in multiple sclerosis (Mitchell et al., 2005)

Éléments prédictifs forts	Éléments prédictifs modérés	Éléments prédictifs faibles
Dépression	Fatigue	Maladie de longue durée
Perte d'espoir	Anxiété	Symptômes neurologiques
Atteinte cognitive	Difficultés de communication	Forme de la maladie
Perte d'autonomie	Aggravation rapide de la maladie	Chômage
Manque de soutien	Manque d'estime de soi	Charge lésionnelle à l'IRM
Douleurs		

et mental ($p < 0,05$) (Polman et al., 2006). Ces résultats ont été confortés par l'évaluation de la qualité de vie à 2 ans dans le cadre de l'étude SENTINEL (interféron bêta 1a intramusculaire ($n = 582$) versus interféron bêta 1a plus natalizumab ($n = 589$)) où la composante physique était significativement améliorée dans le groupe traité ($p < 0,001$), alors que la composante psychique n'était pas modifiée (Rudick et al., 2006).

Ces deux études, méthodologiquement solides, restent cependant insuffisantes, principalement parce qu'elles utilisent des échelles génériques de qualité de vie (SF-36 pour les études Natalizumab ; SIP (Sickness impact profile) pour Freeman et al., 2001), qui pourraient être moins sensibles que les échelles spécifiques ou mixtes. Mais surtout, ces dernières prennent en compte des symptômes fortement impliqués dans la qualité de vie des patients atteints de SEP, comme les troubles sphinctériens et sexuels, le sommeil et les troubles cognitifs (Vickrey et al., 1995 ; Vernay et al., 2000).

Au-delà des thérapeutiques à visée étiologique, la prise en charge rééducative (Patti et al., 2002) et le traitement des symptômes pouvant interférer négativement avec la qualité de vie apparaissent également indispensables pour améliorer le bien être physique, psychologique et social des patients (Schwendiman, 2006). Il en est ainsi de la fatigue (Lebrun et al., 2006 ; Pucci et al., 2007), de la dépression (Hart et al., 2005), des troubles sphinctériens et sexuels (Nortvedt et al., 2001 ; Tepavcevic et al. ; 2008) et de la douleur.

4. Qualité de vie comme facteur pronostique

Trois études ont analysé la valeur prédictive éventuelle de la qualité de vie sur les résultats médicaux, notamment la progression de la maladie. Nortvedt et al. (2000) ont montré qu'un faible score sur la dimension « Santé mentale » de l'échelle SF-36 est prédictif d'une aggravation de l'EDSS, davantage que l'activité en IRM. Parkin et al. (2000) ont montré que la qualité de vie pouvait prédire un changement dans les difficultés motrices mesurées par le score E.D.S.S sur une année. Visschedijk et al. (2004) ont souligné que les domaines physiques de l'échelle SF-36 étaient prédictifs des modifications de l'incapacité (EDSS) au cours des 5 années suivantes, dans un groupe de 81 patients atteints de sclérose en plaques, tant sur les dimensions physiques que mentales. Ainsi, la perception qu'a le patient de sa qualité de vie pourrait également avoir une valeur prédictive de son incapacité.

5. Conclusion

L'analyse de la qualité de vie des patients atteints de SEP révèle que les professionnels de la santé sous-évaluent les difficultés rencontrées par les patients dans leurs activités quotidiennes (Grimaud, 2005). Ils sous-estiment les manifestations subjectives comme la dépression, la douleur, les paresthésies et la fatigue, voire aussi les troubles cognitifs. L'utilisation de profils de qualité de vie individuels pourrait être une approche intéressante, mais elle peut s'avérer difficilement compatible avec une pratique quotidienne de consultation. Il n'existe pas

de questionnaire court et standardisé permettant une approche globale de la santé perçue par le patient atteint de SEP.

Il convient enfin de préciser si la confrontation de la qualité de vie et des coûts économiques pourrait permettre aux décideurs et aux professionnels de santé d'optimiser l'utilisation des ressources.

Conflits d'intérêts

L'auteur n'a aucun conflit d'intérêts.

RÉFÉRENCES

- Arnoldus JH, Killestein J, Pfenning LE, Jelles B, Uitdehaag BM, Polman CH. Quality of life during the first 6 month of interferon beta treatment in patients with MS. *Mult Scler* 2000;6:338-42.
- Benedict RH, Wahlig E, Bakshi R, Fishman I, Munschauer F, Zivadinov R, Weinstock-Guttman B. Predicting quality of life in multiple sclerosis: accounting for physical disability, fatigue, cognition, mood disorder, personality, and behavior change. *J Neurol Sci* 2005;15:29-34.
- Deloire MS, Salort E, Bonnet M, Arimone Y, Boudineau M, Amieva H, Barroso B, Ouallet JC, Pachai C, Galliaud E, Petry KG, Dousset V, Fabrigoule C, Brochet B. Cognitive impairment as marker of diffuse brain abnormalities in early relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:519-26.
- Freeman JA, Thompson AJ, Fitzpatrick R, Hutchinson M, Miltenburger C, Beckmann K, Dahlke F, Kappos L, Polman C, Pozzilli C, and the European Study Group on Interferon-β1b in Secondary Progressive MS. Interferon-β1b in the treatment of secondary progressive MS. Impact on quality of life. *Neurology* 2001;57:1870-75.
- Gerbaud L, Deffond D, Mulliez A, Benausse F, Vernay D, Clavelou P. Troubles cognitifs et qualité de vie dans la sclérose en plaques. *Rev Neurol* 2006;62:970-9.
- Grimaud J. Evaluation médico-économique de la prise en charge initiale des patients atteints de sclérose en plaques. Thèse Université Claude-Bernard Lyon 1. 2005
- Hermann BP, Vickrey B, Hays RD, Cramer J, Devinsky O, Meador K, Perrine K, Myers LW, Ellison GW. A comparison of health-related quality of life in patients with epilepsy, diabetes and multiple sclerosis. *Epilepsy Res* 1996;25:113-8.
- Hart S, Fonareva I, Merluzzi N, Mohr DC. Treatment for depression and its relationship to improvement in quality of life and psychological well-being in MS patients. *Qual Life Res* 2005;14:695-703.
- Isaksson AK, Ahlstrom G, Gunnarsson LG. Quality of life and impairment in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:64-9.
- Janardhan V, Bakshi R. Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of fatigue and depression. *J Neurol Sci* 2002;205:51-8.
- Janssens AC, van Doorn PA, de Boer JB, van der Meche FG, Passchier J, Hintzen RQ. Impact of recently diagnosed multiple sclerosis on quality of life, anxiety, depression and distress of patients and partners. *Acta Neurol Scand* 2003;108:389-95.
- Lebrun C, Alchaar H, Candito M, Bourg V, Chatel M. Levocarnitine administration in MS patients with immunosuppressive therapy-induced fatigue. *Mult Scler* 2006;12:321-4.
- Lejeune ML, Gerbaud L, Vernay D, Aufaivre D, Clavelou P. Qualité de vie dans la sclérose en plaques : profils de référence obtenus à partir d'une base de données de 528 patients. Thèse Doctorat, université d'Auvergne, 2001
- Marrie RA, Miller DM, Chelune GJ, Cohen JA. Validity and reliability of the MSQLI in cognitively impaired patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003;9:621-6.

- McCabe MP, de Judicibus M. The effect of economic disadvantage on psychological wellbeing and quality of life among people with multiple sclerosis. *J Health Psychol* 2005;10:163-73.
- Miller DM, Rudick RA, Baier M, Cutter G, Dougherty DS, Weinstock-Guttman B, Mass MK, Fisher E, Simonian N. Factors that predict health-related quality of life in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003;9:1-5.
- Mitchell AJ, Benito-León J, González JM, Rivera-Navarro J. Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. *Lancet Neurol* 2005;4:556-66.
- Murphy N, Confavreux C, Haas J, König N, Roulet E, Sailer M, Swash M, Young C, Merot JL. Quality of life in multiple sclerosis in France, Germany, and the United Kingdom. Cost of Multiple Sclerosis Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:460-6.
- Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Nyland HI, Hanestad BR. Type I interferons and the quality of life of MS patients. Results from a clinical trial on interferon alfa-2a. *Mult Scler* 1999;5:317-22.
- Nortvedt MW, Riise T, Myer KJ, Nyland HI. Quality of life as a predictor for change in disability in multiple sclerosis. *Neurology* 2000;55:51-4.
- Nortvedt MW, Riise T, Myhr KM, Landtblom AM, Bakke A, Nyland HI. Reduced quality of life among multiple sclerosis patients with sexual disturbance and bladder dysfunction. *Mult Scler* 2001;7:231-5.
- Parkin D, Jacoby A, McNamee P, Miller P, Thomas S, Bates D. Treatment of multiple sclerosis with interferon beta: an appraisal of cost-effectiveness and quality of life. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:144-9.
- Patti F, Ciancio MR, Reggio E, Lopes R, Palermo F, Cacopardo M, Reggio A. The impact of outpatient rehabilitation on quality of life in MS. *J Neurol* 2002;249:1027-33.
- Patti F, Cacopardo M, Palermo F, Ciancio MR, Lopes R, Restivo D, Reggio A. Health-related quality of life and depression in an Italian sample of multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 2003;211:55-62.
- Patti F, Pozzilli C, Montanari E, Pappalardo A, Piazza L, Levi A, Onesti E, Pesci I; Italian Study Group On Quality Of Life In MS. Effects of education level and employment status on HRQoL in early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:783-91.
- Pfennings L, Cohen L, Ader H, Polman C, Lankhorst G, Smits R, van der Ploeg H. Exploring differences between subgroups of multiple sclerosis patients in health-related quality of life. *J Neurol* 1999;246:587-91.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, Phillips JT, Lublin FD, Giovannoni G, Wajgt A, Toal M, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; AFFIRM Investigators. A randomized placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing MS. *N Engl J Med* 2006;354:899-910.
- Prosser LA, Kuntz KM, Bar-Or A, Weinstein MC. Patient and community preferences for treatments and health states in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003;9:311-9.
- Rice GP, Oger J, Duquette P, Francis GS, Bélanger M, Laplante S, Grenier JF. Treatment with interferon beta 1b improves quality of life in MS. *Can J Neurol Sci* 1999;6:276-82.
- Pucci E, Branäs P, D'Amico R, Giuliani G, Solari A, Taus C. Amantadine for fatigue in MS. *Cochrane database Syst Rev* 2007:CD002818.
- Rudick RA, Miller D, Clough JD, Gragg LA, Farmer RG. Quality of life in multiple sclerosis. Comparison with inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis. *Arch Neurol* 1992;49:1237-42.
- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, Lublin FD, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA, Sandrock AW; SENTINEL Investigators. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:911-23.
- Rudick RA, Miller D, Hass S, Hutchinson M, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Giovannoni G, Havrdova E, Kappos L, Lublin FD, Miller DH, O'Connor PW, Phillips JT, Polman CH, Radue EW, Stuart WH, Wajgt A, Weinstock-Guttman B, Wynn DR, Lynn F, Panzara MA; AFFIRM and SENTINEL Investigators. Health-related quality of life in MS: effects of natalizumab. *Ann Neurol* 2007;62:335-46.
- Schwendimann RN. Treatment of symptoms in MS. *Neurol Res* 2006;28:306-15.
- Simone IL, Ceccarelli A, Tortorella C, Bellacosa A, Pellegrini F, Plasmati I, De Caro MF, Lopez M, Girolamo F, Livrea P. Influence of interferon beta treatment on quality of life in MS patients. *Health Qual Life Outcomes* 2006;4:96.
- Tepavcevic DK, Kostic J, Baruroski ID, Stojavljevic N, Pekmezovic T, Drulovic J. The impact of sexual dysfunction on the quality of life measured by MSQoL-54 in patients with MS. *Mult Scler* 2008;14:1131-6.
- The Canadian Burden of Illness Study Group. Burden of illness of multiple sclerosis: Part II: Quality of life. *Can J Neurol Sci* 1998;25:31-8.
- Turpin KVL, Carroll LJ, Cassidy JD, Hader WJ. Deterioration in the health-related quality of life of persons with multiple sclerosis: the possible warning signs. *Mult Scler* 2007;13:1038-45.
- Vermersch P, de Seze J, Delisse B, Lemaire S, Stojkovic T. Quality of life in multiple sclerosis: influence of interferon-beta 1a (Avonex®) treatment. *Mult Scler* 2002;8:377-81.
- Vernay D, Gerbaud L, Biolay S, Coste J, Debourse J, Aufavre D, Beneton C, Colamarino R, Glanddier PY, Dordain G, Clavelou P. Qualité de vie et sclérose en plaques: validation de la version française francophone d'un auto-questionnaire, le SEP-59. *Rev Neurol* 2000;156:247-63.
- Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, Myers LW, Ellison GW. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res* 1995;4:187-206.
- Visschedijk MA, Uitdehaag BM, Klein M, van der Ploeg E, Collette EH, Vleugels L, Pfennings LE, Hoogervorst EL, van der Ploeg HM, Polman CH. Value of health-related quality of life to predict disability course in multiple sclerosis. *Neurology* 2004;63:2046-50.