

## Paramètres cliniques, biochimiques et d'imagerie prédictifs de l'évolution de la sclérose en plaques

Anders Svenningsson<sup>1</sup> et Barry A Hendin<sup>2</sup>

1. Maître de conférences, département de neurologie, Umeå University Hospital, Umeå, Suède

2. Professeur clinique de neurologie, faculté de médecine de l'University of Arizona, Phoenix, Arizona, États-Unis

DOI: 10.17925/ENR.2013.08.S1.10a

### Résumé

Mieux prédire l'évolution de la maladie et la réponse aux traitements de fond de la sclérose en plaques (SEP) pourrait améliorer les résultats de traitement en proposant aux patients une approche thérapeutique spécifique. Plusieurs facteurs affectant l'évolution de la maladie ont été identifiés, parmi lesquels : l'origine ethnique, l'âge d'apparition de la maladie, l'âge des premiers symptômes, l'évolution au début de la maladie et les résultats d'imagerie. Malgré les résultats mitigés des études des facteurs pronostiques à l'IRM (Imagerie par Résonance Magnétique), les avancées technologiques améliorent la capacité prédictive de l'IRM, et de nouvelles techniques et mesures fournissent d'autres moyens pour prédire l'évolution de la maladie et la réponse au traitement. La recherche d'un biomarqueur prédictif est un domaine de recherche très actif, mais les études restent peu concluantes. Les biomarqueurs potentiels incluent les protéines des neurofilaments, les microARN, l'expression génique et les anticorps. Étant donné qu'il est peu probable qu'un seul facteur puisse prédire le cours de la maladie, plusieurs systèmes de notation composite ont été proposés, mais aucun n'a encore été largement accepté. Cependant, il semble probable qu'à l'avenir, une combinaison d'IRM et de biomarqueurs biochimiques servira de base pour la décision thérapeutique dans la SEP et permettra une approche individualisée.

### Mots clés

Sclérose en plaques, biomarqueurs, imagerie par résonance magnétique, indicateurs cliniques, facteurs pronostiques, profils de l'expression génique, score composite

**Liens d'intérêts :** Les frais de voyage d'Anders Svenningsson et/ou ses honoraires pour les conférences ont été couverts par Biogen Idec, Merck Serono, Genzyme/Sanofi-Aventis et Baxter, et Bayer Schering Pharma et Biogen Idec lui ont octroyé des subventions de recherches sans conditions. Barry A Hendin a été consultant ou a reçu des honoraires ou des subventions de recherche de la part de Biogen Idec, EMD Serono, Genzyme, Novartis, Genentech, Questcor, Acorda et Teva.

**Remerciements :** L'assistance éditoriale a été assurée par Janet Manson de Touch Medical Media et financée par Genzyme.

**Reçu le :** 22 octobre 2012 **Accepté le :** 30 octobre 2012 **Citations :** *European Neurological Review*, 2012; 7(Suppl.2):10-6

**Correspondance :** Anders Svenningsson, département de neurologie, Umeå University, 90185 Umeå, Suède. Adresse e-mail : anders.svenningsson@neuro.umu.se

Les progrès réalisés dans le diagnostic, l'imagerie et la surveillance clinique ont largement contribué à améliorer notre compréhension de la sclérose en plaques (SEP), bien que les facteurs affectant le pronostic de cette pathologie hétérogène ne soient pas encore bien compris. Il a été démontré qu'une intervention précoce par des traitements de fond optimise les résultats cliniques à long terme et il existe aujourd'hui plusieurs traitements disponibles avec des rapports risques-bénéfices variables. Les agents immunomodulateurs pour la forme rémittente de la maladie (SEP-RR) peuvent réduire le taux de poussées et ralentir la progression du handicap, mais ils sont onéreux et certains ont des effets secondaires potentiellement graves. Des indicateurs prédictifs de réponse au traitement seraient importants pour identifier des patients appropriés pour un traitement donné et éviter ainsi des traitements inutiles chez les patients non-répondeurs.

Une étude observationnelle publiée récemment, réalisée sur 30 ans, a indiqué que des scores de handicap favorables après 10 ans ne garantissaient pas une évolution bénigne de la SEP à long terme. De plus, à chaque décennie, presque la moitié des patients considérés comme atteints d'une SEP bénigne cliniquement confirmée (SEP-BCC) ne présentaient plus une SEP bénigne<sup>1</sup>. Au moment du diagnostic, il est nécessaire de disposer de meilleurs facteurs pronostiques d'évolution de la maladie. Ceux-ci permettront aux cliniciens de faire la distinction entre les patients susceptibles de développer un handicap et pour lesquels une

intervention thérapeutique puissante et précoce est nécessaire et ceux dont l'évolution sera probablement bénigne. Prédire l'évolution de la maladie peut également être utile dans la conception d'essais cliniques pour sélectionner des patients actifs.

Avec le nombre de thérapies actuellement disponibles, il est extrêmement difficile – voire impossible – d'élaborer des marqueurs pronostiques fiables après traitement car ces médicaments peuvent modifier le pronostic. Par conséquent, les seuls vrais marqueurs pronostiques fiables sont ceux de la période avant tout traitement et consistent en symptômes cliniques réalisés à partir d'études relatives à l'histoire naturelle de la maladie<sup>2-4</sup> et à l'imagerie par résonance magnétique (IRM)<sup>5,6</sup>. Plusieurs études ont également suggéré que l'atrophie globale est un bon marqueur de substitution de l'évolution de la maladie<sup>7,8</sup>. Cet article résume les connaissances actuelles concernant les facteurs pronostiques chez les patients atteints de SEP ainsi que les éventuels techniques et biomarqueurs permettant le suivi de la maladie.

### Indicateurs cliniques de l'évolution de la maladie

Différentes études ont cherché à corréliser les facteurs au début de la maladie avec la symptomatologie de la SEP ; un résumé des facteurs affectant l'évolution de la maladie, dont les données démographiques, les premiers symptômes, l'évolution initiale de la maladie et les résultats d'imagerie, est repris dans le *tableau 1*. Bien que les études aient donné

des résultats mitigés, elles ont clairement montré une association entre un mauvais pronostic et l'âge avancé au début de la maladie, le sexe masculin, en présence de troubles sphinctériens initiaux, en l'absence d'une récupération complète après la première poussée et l'intervalle entre les deux premières poussées<sup>4,9-15</sup>. En contradiction avec ces études, il est désormais généralement admis qu'un âge plus jeune au début de la maladie est associé à un mauvais pronostic.<sup>16</sup> Néanmoins, ces facteurs précoces n'ont aucune valeur prédictive une fois qu'un handicap permanent est installé (défini par un score 4 sur l'échelle EDSS : Expanded Disability Status Scale)<sup>2</sup>.

Une analyse effectuée sur 821 patients suggère que le nombre de poussées avant de participer à des essais cliniques et la durée de la maladie sont des facteurs prédictifs du taux de poussée dans l'étude<sup>15</sup>. Mesaros et al. ont noté que si l'on prend en compte la valeur des variables cliniques et d'IRM pour prédire l'évolution clinique chez les patients atteints de SEP-RR, les caractéristiques initiales ne prédisent que faiblement et à court terme l'atrophie cérébrale et la progression du handicap<sup>17</sup>. Cependant, la progression clinique était indépendamment corrélée avec un score EDSS important et une charge lésionnelle en T2 initiaux. Alors que la plupart des études s'accordent à dire que les facteurs mentionnés ci-dessus peuvent au moins prédire l'évolution à court terme, il existe une grande variabilité dans la gravité clinique et dans la rapidité de l'évolution de la SEP, d'un patient à l'autre et chez un même patient.

Dans d'importantes études portant sur l'histoire naturelle de la maladie, il a été observé que les variables cliniques telles que l'âge, le genre, l'âge au début de la maladie et la nature des premiers symptômes ont une influence significative sur la durée entre le début de la SEP et l'apparition d'un handicap modéré (un score de 4 sur l'échelle étendue d'incapacité de Kurtzke), mais pas sur la progression du handicap par la suite<sup>2</sup>. Depuis longtemps, on sait que la probabilité d'un handicap persistant est plus élevée en cas de poussées fréquentes ou sévères, ou se produisant tardivement dans l'évolution de la SEP.<sup>18</sup>

Les symptômes associés à une poussée, comme les troubles moteurs plutôt que sensoriels et la localisation des lésions à l'origine d'une poussée, peuvent constituer d'importants facteurs pronostiques. Il a été constaté une association faible entre les troubles sensitifs et l'évolution de la SEP<sup>19-21</sup>. Une poussée de névrite optique est plus favorable qu'une ataxie grave, qui a été associée à des poussées multiples<sup>22</sup>. On a constaté que des symptômes sphinctériens, moteurs ou à la fois moteurs et sensitifs, sont prédictifs au début d'une évolution secondairement progressive de la SEP-RR<sup>10</sup>.

Certains facteurs démographiques sont en faveur d'un mauvais pronostic. Les premières études suggéraient que les taux de poussées n'étaient pas influencés par l'âge au début de la maladie<sup>2</sup>. Cependant, plus récemment, une étude a révélé une relation inverse significative entre l'âge au début de la SEP et le taux de poussées, mise en évidence dans les analyses univariées mais pas dans les analyses multivariées<sup>15</sup>. Une autre étude a révélé une tendance non significative entre un âge jeune au début de SEP et la survenue de poussées.<sup>23</sup> De plus, les patients avec un début dans l'enfance présentent des poussées plus fréquentes que les patients ayant un début à l'âge adulte.<sup>24</sup> Une étude récente a révélé que l'âge au début de la maladie a peu d'influence sur une évolution progressive de la SEP<sup>25</sup>. Les découvertes en matière d'association entre le genre et l'évolution de la SEP sont mitigées, bien que plusieurs études aient indiqué que le sexe masculin était lié à un mauvais pronostic<sup>26-28</sup>.

L'origine ethnique est un facteur pronostique important. Les Afro-Américains ont moins de risques de développer la SEP que les Européens, ce qui pourrait être en rapport avec les prédispositions génétiques<sup>29</sup>. On a également récemment signalé que le complexe majeur d'histocompatibilité semble jouer un rôle moins important dans la prédisposition à la SEP chez les Afro-Américains<sup>30</sup>. Cependant, comparativement aux Américains caucasiens, les patients afro-américains, et encore plus les Asiatiques atteints de SEP, sont davantage susceptibles de développer une SEP de forme optico-spinale et une

**Tableau 1 : Facteurs prédictifs d'un mauvais pronostic de la sclérose en plaques**

Facteur	Preuve	Références
<b>Données démographiques</b>		
Genre (mauvais pronostic associé au sexe masculin)	Mitigée	19,115,116
Âge au début de la maladie (les personnes plus âgées étant associées à une évolution rapide)	Solide	19,20,117,118
Âge au début de la maladie (mauvais pronostic à long terme pour les personnes plus jeunes)	Solide	16,119
Origine ethnique (les Afro-Américains étant associés à une évolution rapide)	Solide	31,120,121
<b>Symptômes au début de la maladie</b>		
Score EDSS	Mitigée	14,19,122
Troubles moteurs	Mitigée	10,19
Troubles sensoriels	Aucune association	19-21,123
Névrite optique (liée à une évolution bénigne)	Mitigée	19,21,118
Troubles sphinctériens	Solide	10,19,21
Atteinte du tronc cérébral	Mitigée	19,117,118,124
Troubles cérébelleux	Mitigée	19,118,124
Co-morbidités vasculaires	Limitée	125
Troubles mentaux	Limitée	126
Déficiência cognitive de la SEP bénigne	Limitée	27
<b>Évolution précoce de la maladie</b>		
Récupération incomplète après la première poussée	Solide	10,19,117,124
Court intervalle entre les deux premières poussées	Solide	19-21
Fréquence des poussées initiales	Mitigée	10,117
<b>Évaluation de l'imagerie par résonance magnétique</b>		
Volume des lésions hypo-intenses en T1	Mitigée	127
Nombre de lésions en T2	Mitigée ; solide au début de la maladie mais limitée ultérieurement	128-131
Volume des lésions en T2	Solide	6,127
Localisation des lésions en T2	Limitée	48
Vitesse de croissance des lésions	Limitée	6
Nombre de critères de Barkhof remplis	Mitigée	128,130,132
Nombre de lésions mises en évidence avec le Gd	Mitigée	60,130
Volume du cerveau	Mitigée	127,133
Hypo-intensité de la substance grise	Limitée	54,55,134
Lésions de la moelle épinière	Limitée (évolution du SCI vers la SEP)	52,135

SCI = syndrome clinique isolé ; EDSS = Expanded Disability Status Scale ; Gd = gadolinium ; SEP = Sclérose en plaques.

myélite transversale, et l'évolution de leur maladie est plus sévère<sup>31</sup>. On a fait les mêmes constatations en comparant des patients nord-africains atteints de SEP aux patients européens<sup>32</sup>. Une étude récente a révélé que les tissus sont plus endommagés et les lésions s'accumulent plus vite chez les Afro-Américains que chez les Américains caucasiens<sup>33</sup>. On a également constaté des différences chez les patients hispaniques, en termes de début et d'évolution de la maladie<sup>34</sup>.

Le tabagisme passé et actuel est associé à l'activité de la maladie (poussées cliniques et développement de nouvelles lésions visibles sur l'IRM), à une conversion plus rapide d'un syndrome clinique isolé (SCI) à une SEP confirmée<sup>35</sup>, à une conversion plus rapide de la SEP-RR à la SEP secondairement progressive (SEP-SP)<sup>36,37</sup> et à la vitesse de détérioration neurologique une fois la SEP progressive confirmée<sup>38</sup>. Ces associations sont plus marquées chez ceux qui ont commencé à fumer à un âge précoce, ce qui affecte également le phénotype de la SEP<sup>39</sup>. Au même titre

que le tabagisme, la carence en vitamine D a également été associée comme un facteur de risque pour la SEP, mais on continue à évaluer si les taux de vitamine D influencent le pronostic de la maladie. Des études récentes sur des patients présentant une SEP confirmée débutant en enfance ou à l'âge adulte au début de la SEP ont montré que les patients avec des taux plus faibles de vitamine D ont un risque accru de poussée ultérieure<sup>40,41</sup>.

Une étude italienne a montré que l'évaluation cognitive pourrait prédire l'évolution dans la SEP bénigne. Les personnes ayant échoué à plus de deux tests cognitifs étaient plus enclines de 20 % à voir leur maladie évoluer sur cinq ans (rapport de risque, [hazard ratio, HR] = 1,4 ; 95 % d'intervalle de confiance [confidence interval, CI] 1,1-1,7 ; p = 0,003)<sup>27</sup>. La déficience cognitive précoce pourrait être associée à l'amincissement cortical et indiquerait donc une atteinte corticale diffuse et plus agressive. On a constaté que la déficience cognitive est un facteur prédictif de la conversion d'un SCI à une SEP.<sup>42</sup>

## Imagerie par résonance magnétique et autres moyens d'imagerie

L'IRM est un outil reconnu pour surveiller l'activité de la maladie et les poussées dans la SEP, fournissant une mesure objective et quantitative de la maladie. Les prédicteurs d'IRM classiques sont les variations du volume cérébral, du volume des lésions T2 et du nombre des lésions rehaussées par le gadolinium (Gd). Une méta-analyse récente de 19 études randomisées portant sur des patients atteints de SEP-RR a révélé des corrélations significatives entre les effets du traitement sur les lésions IRM et l'aggravation du score EDSS<sup>43</sup>. Toutefois, les études ont donné des résultats variables : le résumé est présenté dans le *tableau 1*.

Dans une étude d'une durée de 20 ans (n = 107), on a constaté que le volume des lésions T2 ainsi que ses variations aux stades précoces sont corrélés avec le handicap à 20 ans. Les anomalies constatées à l'IRM étaient prédictives de la conversion des SCI à une SEP cliniquement confirmée. De plus, le volume des lésions en T2 augmente pendant au moins 20 ans dans la SEP-RR, mais trois fois plus vite chez les patients ayant développé une SEP-SP que chez ceux qui sont restés au stade de SEP-RR<sup>6</sup>. Une autre étude révèle, pour les scores EDSS les plus bas, une corrélation linéaire entre la charge des lésions en T2 et le score EDSS<sup>44</sup>.

D'autres études ont suggéré que les mesures conventionnelles de l'IRM ne sont pas assez sensibles et spécifiques pour révéler le véritable degré de modifications pathologiques survenant dans la SEP<sup>45,46</sup>. On considère que l'IRM reste quand même l'examen le plus sensible pour prédire la conversion des SCI en SEP confirmée<sup>47</sup>.

La localisation des lésions à l'IRM peut être importante ; on a récemment découvert la pertinence de la distribution spatiale des lésions en T2 pour prédire le risque d'une évolution à long terme, dans la SEP progressive primaire (SEP-PP). En particulier, les lésions initiales situées dans les voies motrices et fibres associatives étaient corrélées avec une évolution clinique plus rapide<sup>48</sup>. La localisation des lésions peut également être prédictive du handicap ; les lésions sous-tentorielles ont été associées à un risque d'apparition précoce d'un handicap<sup>49</sup>. En utilisant une approche de probabilité par cartographie des lésions, on a identifié des régions du cerveau dans lesquelles la présence de lésions de SEP prédit un besoin précoce d'aide bilatérale à la marche<sup>50</sup>.

De la même façon, une localisation dans la moelle épinière a tendance à être associée à un mauvais pronostic<sup>51</sup>. Une étude récente a révélé que la présence de lésions asymptomatiques dans la moelle épinière est associée à un risque élevé de conversion d'un syndrome radiologiquement isolé en événements cliniques aigus ou progressifs ; ce risque est indépendant des lésions à l'IRM cérébrale<sup>52</sup>. La distribution des lésions peut également être utilisée pour prédire la survenue de symptômes particuliers (par exemple des lésions au niveau de la moelle épinière confèrent un risque accru de troubles vésicaux et intestinaux même s'il s'agit d'une association faible).<sup>53</sup>

Si on a constaté des corrélations entre la localisation des lésions et le pronostic, ces études présentent des faiblesses. L'EDSS et d'autres échelles basées sur un examen neurologique standard souvent utilisés pour évaluer le handicap et sa progression ont tendance à se focaliser sur les fonctions motrices plutôt que sur les déficiences cognitives. Ainsi, ce n'est pas une surprise si les lésions dans les zones contrôlant la motricité et dans la moelle épinière sont en faveur d'un handicap supérieur sur la base prédictive de ces examens. Par conséquent, il est peut-être plus approprié et précis d'utiliser des mesures générales, telles que l'atrophie cérébrale, ou d'inclure plus de mesures cognitives.

Des prédicteurs d'IRM plus performants, comme l'atteinte de la substance grise dans la SEP, commencent à apparaître<sup>54</sup>. Les hypo-intensités en T2 de la substance grise provenant d'un dépôt en excès de fer ont été associées à une aggravation du handicap chez les patients atteints de SEP<sup>55</sup>. Bermel et al. ont constaté que les hypo-intensités en T2 de la substance grise prédisaient la progression de l'atrophie du cerveau chez les patients sous placebo mais pas chez ceux traités avec l'interféron bêta (IFNβ)-1a<sup>56</sup>. Le volume de la substance grise constituait un prédicteur de déficiences physiques et cognitives plus fiable que le volume de la substance blanche<sup>57</sup>. La méthode d'IRM par soustraction est une nouvelle technique qui se développe rapidement et dont les résultats pourront être combinés avec ceux d'une IRM classique, comme marqueur prédictif sensible de la progression de la maladie.<sup>58</sup>

Les progrès de la technologie dans le domaine de l'IRM pourront également améliorer sa capacité prédictive ; les appareils d'IRM à haut champ magnétique sont plus sensibles que les appareils 1,5 T dont on se sert actuellement en pratique clinique. Les appareils à haut champ magnétique d'intensités de 7 T minimum, dans le cadre de la recherche, peuvent produire des images avec une meilleure résolution, ce qui augmente le nombre et le volume des lésions détectées comparativement aux images avec un appareil 1,5 T<sup>59</sup>. Lors d'une étude, les coupes ont détecté de multiples lésions corticales discrètes à une intensité de 8 T, tandis que les images à une intensité de 1,5 T n'en montraient aucune<sup>60,61</sup>. On a montré que les coupes réalisées à une intensité de 3 T étaient mieux corrélées à l'état clinique des personnes atteintes de SEP que celles réalisées à une intensité de 1,5 T.<sup>62</sup>

Des techniques nouvelles qui pourront fournir des informations pronostiques apparaissent, mais elles doivent encore être validées. L'imagerie cérébrale par transfert de magnétisation (Magnétisation Transfer Imaging, MTI) est relativement facile à réaliser bien qu'il soit assez difficile de la standardiser, et fournit dans la SEP une mesure de la charge lésionnelle<sup>63</sup>. Une réduction du rapport de transfert de magnétisation (Magnétisation Transfer Ratio, MRT) correspond à une diminution de l'échange de protons dans les tissus lors de l'imagerie, ce qui peut être associé à une démyélinisation, à une infiltration de macrophages ou à une atteinte des axones<sup>64</sup>. Dans les stades précoces de SEP-PP, la technique est sensible aux modifications des tissus cérébraux sur une période d'un an, et pourra fournir des informations sur le pronostic clinique à court terme dans les stades précoces de la SEP-PP<sup>65</sup>. La technique a également été utilisée pour démontrer l'association entre les lésions de la substance grise et le handicap à long terme dans la SEP<sup>66</sup>. Une méthode qui pourrait automatiquement mettre en évidence l'atrophie cérébrale par mesure de la fraction parenchymateuse cérébrale (Brain Parenchymal Fraction, BPF) a été récemment présentée et pourrait offrir un moyen de quantifier la progression de la maladie en pratique clinique.<sup>67</sup>

La détection des lésions profondes de la substance grise a pu être réalisée par l'intermédiaire de l'échographie transcrânienne (transcranial sonography, TCS) chez des patients atteints de SEP et on a constaté une association avec un risque plus élevé de progression de la maladie<sup>68</sup>. La mesure des métabolites cérébraux au moyen de la spectroscopie à résonance magnétique (SRM) peut être une technique pronostique utile en association avec l'IRM conventionnelle<sup>69</sup>. Les techniques qu'impliquent la SRM demandent beaucoup de manipulations, ce qui limite son usage en pratique clinique quotidienne, alors que les mêmes résultats de la SRM sont bien corrélés au handicap clinique dans la SEP-RR.<sup>70</sup>

On a constaté que l'atrophie des fibres nerveuses rétinienues et le volume maculaire, déterminés par tomographie par cohérence optique (TCO), étaient corrélés à la neurodégénérescence dans la SEP, et pourraient éventuellement être des facteurs prédictifs utiles<sup>71</sup>. Toutefois, des recherches complémentaires sont nécessaires avant de pouvoir considérer la TCO comme une mesure fiable du handicap ou comme un marqueur de progression de la maladie.

En résumé, la capacité prédictive de l'IRM et d'autres techniques d'imagerie augmente, et de nouvelles mesures offrent d'autres moyens de déterminer les modifications neurodégénératives. Avec des validations supplémentaires et l'expérience clinique, ces nouvelles technologies devraient finalement s'avérer être des moyens précieux pour déterminer les réponses aux traitements et le pronostic.

### Biomarqueurs de l'évolution de la maladie

Plusieurs biomarqueurs tels que les neurofilaments et la protéine tau ont été décrits comme des indicateurs de la perte de neurones, d'axones et de cellules gliales. Ils sont résumés dans le *tableau 2*.<sup>72-74</sup> Cependant, la majorité des recherches sur le développement des biomarqueurs dans la SEP a concerné la surveillance de l'activité de la maladie et par conséquent aucun biomarqueur n'a été identifié comme prédictif de l'apparition de la maladie ou de son évolution jusqu'à présent. Il y a un besoin de valider les possibles biomarqueurs. Durant ces dernières années, beaucoup d'anticorps ont été évoqués comme des biomarqueurs possibles, pour finalement constater qu'ils n'étaient pas fiables dans les évaluations cliniques ultérieures<sup>75-78</sup>. Récemment, un anticorps dirigé contre un canal potassique exprimé dans le système nerveux central (SNC) a été décrit chez plus ou moins 50 % de patients atteints de SEP et chez moins de 1 % dans les groupes contrôles.<sup>79</sup> Il est donc possible que cet anticorps puisse représenter un marqueur spécifique dans un sous-groupe de patients atteints de SEP, mais il faudra des confirmations avant de pouvoir tirer des conclusions définitives.

Des protéines de neurofilaments ont été détectées dans le liquide céphalorachidien (LCR) et dans des échantillons sanguins de patients atteints de SEP et ont été récemment considérées comme l'un des plus prometteurs des potentiels biomarqueurs de la maladie dans la SEP.<sup>80</sup> On a constaté une progression entre les taux des neurofilaments (NFL) dans le LCR mesuré au stade précoce de la SEP et la gravité de la maladie dans un suivi à long terme (8 à 20 ans).<sup>81</sup> De plus, un traitement avec le natalizumab a normalisé le taux de neurofilament dans le LCR dans une des études, indiquant cette protéine comme un marqueur éventuel de la réponse au traitement.<sup>82</sup>

La présence de bandes oligoclonales (BO) d'immunoglobulines de type G (IgG) peut s'avérer un prédictif sensible de la conversion des SCI à une SEP confirmée.<sup>83,84</sup> Bien qu'elles n'aient pas encore été utilisées pour prédire l'évolution de la maladie, elles pourraient permettre d'orienter les décisions thérapeutiques. L'importance des BO IgG est controversée ; alors que quelques études affirment que l'absence de BO IgG est corrélée à une progression plus lente de handicap<sup>85</sup>, d'autres suggèrent que les BO seules ne prédisent pas l'évolution de la maladie<sup>86,87</sup>. Des problèmes avec les tests des BO en laboratoire ont été décrits par Rauchway et al. qui ont découvert que sur les 225 laboratoires américains évalués, uniquement 61 (27 %) effectuaient les tests des BO conformément aux recommandations de la conférence de consensus.<sup>88</sup>

D'autres biomarqueurs prometteurs sont les microARN (miARN), des ARN non-codants courts susceptibles de servir de biomarqueurs dans différentes maladies, en particulier le cancer. De récentes études ont identifié des miARN associés à la SEP<sup>89</sup>. Le meilleur marqueur unique miARN, le hsa-miR-145, a différencié les patients atteints de SEP-RR des individus sains, avec une spécificité de 89,5 %, une sensibilité de 90 % et une précision de 89,7 %<sup>89,90</sup>. Des études protéomiques ont également identifié plusieurs biomarqueurs possibles<sup>91</sup>, dont la chitinase 3-like 1 (CHI3L1) que l'on explore comme biomarqueur dans plusieurs pathologies inflammatoires.<sup>92</sup>

**Tableau 2 : Biomarqueurs et leur usage clinique possible dans la sclérose en plaques**

Biomarqueurs	Usage clinique potentiel	Références
<b>Cytokines</b>		
Interleukine 10 dans le LCR	Possiblement prédictifs de la réponse à l'IFN $\beta$	136
Cytokines Th1/Th2	Prédictif de la réponse à l'Acétate de glatiramère.	96
<b>Protéines</b>		
Neurofilaments dans le LCR	Pourrait prédire la gravité de la maladie et la réponse au traitement	80-82
Tau dans le LCR	Pourrait prédire la neurodégénérescence mais niveau de preuve mitigé	137-139
<b>Anticorps</b>		
Anticorps neutralisants contre l'IFN $\beta$	Prédictif de la diminution de l'activité clinique sous l'IFN $\beta$	99
Anticorps neutralisants contre le natalizumab	Prédictif de la diminution de l'activité clinique sous natalizumab	102
<b>Gènes et expression génique</b>		
<i>GPR3</i>	Exprimé à des taux très faibles chez ceux présentant une activité élevée de la maladie	107
<i>IL17RC</i>	Exprimé à des taux très faibles chez ceux présentant une activité élevée de la maladie	107
<i>HLA-DRB1</i>	Sous-représenté chez ceux dont l'évolution à long terme est mauvaise	108

LCR = liquide céphalorachidien ; AG = acétate de glatiramère ; IFN $\beta$  = interféron bêta ; NAbs = anticorps neutralisant ; Th1/Th2 (T-helper 1/T-helper 2)

Les biomarqueurs pourraient également être utiles pour prédire les réponses aux thérapies pour la SEP. L'interleukine-17F (IL-17F) était considérée comme un marqueur prometteur chez les patients atteints de SEP et traités avec l'IFN $\beta$ .<sup>94</sup> Cependant, une réplication ultérieure de l'étude a soulevé des doutes quant à l'utilité future de l'IL-17 comme biomarqueur prédictif<sup>95</sup>. De récentes études ont montré que le schéma de répartition des cytokines Th1/Th2 pourrait prédire la réponse clinique chez les patients atteints de SEP traités avec l'acétate de glatiramère (AG).<sup>96</sup> Lorsqu'on traite les patients avec le natalizumab, la présence du virus de John Cunningham (JC) est associée au risque de développer une leuco-encéphalopathie multifocale progressive.<sup>97</sup>

Les taux d'anticorps neutralisants (Nab) jouent également un rôle prédictif : les NAbs ont été associés à une diminution de l'activité clinique de l'IFN $\beta$ <sup>98-101</sup> et du natalizumab<sup>102</sup>. L'Académie américaine de neurologie (American Academy of Neurology) recommande l'arrêt de l'IFN $\beta$  quand les taux de Nab restent élevés.<sup>103</sup>

Dans l'ensemble, le domaine des biomarqueurs est prometteur, mais les études sont encore peu validées, et pourtant il n'existe aucun marqueur unique dans le sérum ou le LCR qui prédise le pronostic de la SEP. Il serait nécessaire de réorienter la recherche de nouveaux agents thérapeutiques et concentrer davantage d'efforts dans la validation clinique.

### Profil de l'expression génétique

Dans les dernières années, le profil de l'expression génétique a pris de l'importance dans la détermination du risque d'avoir une SEP<sup>104</sup>. Un ensemble de 29 gènes a été défini comme la signature de l'expression génétique cliniquement prédictive et a permis de classer correctement 88,9 % des patients<sup>105</sup>. Un facteur prédictif à deux niveaux du délai d'apparition de la prochaine poussée, fondé sur l'expression génétique, a été développé récemment. Le premier niveau se base sur le niveau d'expression de 10 gènes et a permis de prédire la poussée suivante avec une précision de 500 jours (taux d'erreur = 0,079,  $p < 0,001$ ). Si ce premier niveau indiquait que la poussée suivante se produirait dans les 500 jours, un deuxième niveau, fondé sur un autre ensemble de neuf gènes, était utilisé pour estimer ce délai de manière plus précise (résolution de 50 jours). Le taux d'erreur du deuxième niveau était 2,3 fois plus faible que celui de prédictions aléatoires (taux d'erreur = 0,35,  $p < 0,001$ ).<sup>106</sup>

Sur les 110 gènes proposés comme biomarqueurs prédictifs, la plupart n'ont pas pu être confirmés dans une étude portant sur des patients (n = 148) dont l'évolution de la maladie était bonne ou mauvaise<sup>107</sup>. Toutefois, le gène du récepteur membranaire couplé aux protéines *GPR3* s'est exprimé à des taux nettement plus bas chez les patients dont l'évolution de la maladie était défavorable. Le gène *GPR3* dispose donc d'un potentiel important en tant que biomarqueur pour prédire l'activité future de la maladie. Par ailleurs, le gène récepteur de cytokines *IL-17 IL-17RC* a été identifié comme un nouveau candidat prometteur de biomarqueur fondé sur la transcription<sup>107</sup>. Des séries de génotypage de patients atteints de SEP avec une évolution favorable ou non à long terme ont montré que le gène *HLA-DRB1\*01* était très peu représenté chez ceux qui avaient de mauvais résultats à long terme<sup>108</sup>. Le profil de l'expression génique pourrait également révéler des biomarqueurs prédictifs de la réponse thérapeutique<sup>109,110</sup>. Malgré les nombreux progrès en génétique et en profilage de l'expression génétique, ces méthodes sont actuellement peu pratiques en milieu clinique et il se peut qu'elles restent de valeur limitée dans le futur.

## Scores composites prédictifs dans la sclérose en plaques

Manifestement, aucun facteur unique ne prédit l'évolution de la SEP, ce qui a conduit la recherche à développer un outil d'évaluation composite pour prédire l'évolution clinique de la SEP au moment du diagnostic. Des premières études du score composite de la SEP (MS Functional Composite, MSFC), fondées sur un test évaluant la vitesse de la marche, la dextérité manuelle et la fonction cognitive, ont suggéré que celui-ci serait en mesure de prédire le niveau de handicap et la progression de l'atrophie cérébrale chez les patients atteints de SEP-RR<sup>111</sup>. Cependant, des études ultérieures sont en faveur d'une capacité prédictive minimale.<sup>14</sup>

L'estimation des risques selon l'approche bayésienne pour les scores de la SEP (Bayesian Risk Estimate for MS, BREMS) a été développée pour prédire le risque de passer à une SEP-SP. Ce dernier se basait sur plusieurs facteurs cliniques, comprenant le type de début de la maladie, les poussées avec des troubles moteurs et sphinctériens et une augmentation précoce du handicap. Dans une étude portant sur 1 245 patients, 29 % des patients avec un score BREMS plus élevé sont passés à une SEP-SP dans les dix ans après le début de la maladie alors que cela a concerné seulement 4 % de ceux avec un score BREMS plus bas (risque relatif ([RR]) 6,5 [95 % CI 2,8–14,8]). Les courbes de Kaplan-Meier ont confirmé qu'une valeur de BREMS plus élevée était significativement liée à un risque accru de développer une SEP-SP ( $p < 0,0001$ ).<sup>112</sup>

D'autres scores composites ont été développés en utilisant des variables cliniques et d'IRM, les BO IgM et IgG, et une quantification des IgM et des IgG. Ces modèles ont été validés dans des cohortes de petite taille.<sup>23,113</sup>

Les critères IRM composites pourraient également fournir un outil prédictif utile. Une étude récente a décrit une échelle de gravité de la maladie sur la résonance magnétique (Magnetic Resonance Disease Severity Scale, MRDSS) qui, au moyen de l'IRM cérébrale, englobe trois mesures des lésions et de l'atrophie : le volume des lésions hyper-intenses en T2, le rapport des lésions en T1 (hypo-intenses) au volume des lésions T2 et le

volume cérébral normalisé. Cependant, la MRDSS n'a amélioré que très peu la prédiction du risque de développer un handicap physique confirmé à trois ans, par rapport aux autres mesures<sup>14</sup>. Aucune image de la moelle épinière n'est comprise dans la mesure de la MRDSS, alors que même les lésions médullaires et l'atrophie sont probablement étroitement associées.

Le développement des scores composites est un domaine de recherche actif et prometteur, mais aucun d'entre eux n'a encore été largement utilisé et il est possible que ces scores s'avèreront trop compliqués pour être utiles en clinique. D'autres études validant ces mesures sont donc nécessaires.

## Résumé et directions futures

Le traitement de la SEP exige une approche multidisciplinaire et l'implication du patient dans les décisions de traitement. Dans la pratique médicale actuelle, les médecins sont confrontés à la tâche difficile de devoir identifier des patients qu'ils considèrent comme atteints d'une SEP plus ou moins grave, sur la base de caractéristiques cliniques. Le manque d'indicateurs pronostiques clairs fait basculer la médecine de la science vers une forme d'art pratiquée par les médecins traitant la SEP, qui doivent se servir de leur expérience et de leurs connaissances pour guider les décisions thérapeutiques et décider de traitements personnalisés chez ces patients atteints de SEP. Se servir des facteurs prédictifs pour instaurer un traitement dans la SEP est un énorme défi ; alors que de nombreux facteurs cliniques, radiologiques, biochimiques et génétiques semblent pertinents en tant qu'indicateurs pronostiques dans la SEP, il faut cependant les valider. Les caractéristiques cliniques, telles que l'engourdissement, la faiblesse et l'incoordination, sont trop peu sensibles pour suivre l'évolution de la maladie, et sont surtout très subjectives et non quantitatives.

Les progrès dans le développement des techniques d'IRM et les tentatives d'établir des mesures fiables et quantitatives ont été décevants jusqu'ici. Il n'existe donc aucune méthode universelle qui puisse s'appliquer à la pratique clinique de routine et s'étendre à de plus grandes cohortes dans la vraie vie. À l'avenir, les mesures quantitatives de l'activité cérébrale au moyen de l'IRM et des biomarqueurs biochimiques validés deviendront probablement plus importants et utilisés pour prédire l'activité, le handicap et l'évolution de la maladie que les critères cliniques. Il faut concentrer les efforts sur des mesures objectives et fiables, automatisées et faciles à utiliser. Les marqueurs biochimiques sensibles à la détection de l'inflammation et des lésions neuronales doivent être le complément des techniques d'IRM actuelles.

Une limite majeure des études menées à ce jour est qu'elles se rapportent à des groupes d'individus. Finalement, il y a un besoin de facteurs prédictifs individuels, ce qui représente un problème bien plus difficile. Il se peut que, dans le futur, on puisse créer des modèles informatisés qui permettront aux médecins de rentrer des variables uniques telles que l'âge, le genre, la race, les paramètres d'IRM et des facteurs cellulaires ou biochimiques pour orienter leurs décisions thérapeutiques. ■

1. Leray E, Coustans M, Le Page E, et al., 'Clinically definite benign multiple sclerosis', an unwarranted conceptual hedgepodge: evidence from a 30-year observational study, *Mult Scler*, 2012 Aug 2. [Epub ahead of print]
2. Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P, Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process, *Brain*, 2003;126:770–82.
3. Runmarker B, Andersen O, Prognostic factors in a multiple sclerosis incidence cohort with twenty-five years of follow-up, *Brain*, 1993;116(Pt 1):117–34.
4. Weinstenker BG, Rice GP, Noseworthy JH, et al., The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. 3. Multivariate analysis of predictive factors and models of outcome, *Brain*, 1991;114(Pt 2):1045–56.
5. Brex PA, O'Riordan JI, Miszkiel KA, et al., Multisequence MRI in clinically isolated syndromes and the early development of MS, *Neurology*, 1999;53:1184–90.
6. Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al., Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis, *Brain*, 2008;131:808–17.
7. Deloire MS, Ruet A, Hamel D, et al., MRI predictors of cognitive outcome in early multiple sclerosis, *Neurology*, 2011;76:1161–7.
8. Calabrese M, Rinaldi F, Mattisi I, et al., The predictive value of gray matter atrophy in clinically isolated syndromes, *Neurology*, 2011;77:257–63.
9. Scott TF, Schramke CJ, Novoro J, et al., Short-term prognosis in early relapsing-remitting multiple sclerosis, *Neurology*, 2000;55:689–93.
10. Bergamaschi R, Berzuini C, Romani A, et al., Predicting secondary progression in relapsing-remitting multiple sclerosis: a Bayesian analysis, *J Neurol Sci*, 2001;189:13–21.
11. Bergamaschi R, Prognosis of multiple sclerosis: clinical factors predicting the late evolution for an early treatment decision, *Expert Rev Neurother*, 2006;6:357–64.
12. Phadke JG, Clinical aspects of multiple sclerosis in north-east Scotland with particular reference to its course and prognosis, *Brain*, 1990;113(Pt 6):1597–628.
13. Runmarker B, Andersson C, Oden A, et al., Prediction of outcome in multiple sclerosis based on multivariate models, *J Neurol*, 1994;241:597–604.
14. Kragt JJ, Thompson AJ, Montalban X, et al., Responsiveness and predictive value of EDSS and MSFC in primary progressive MS, *Neurology*, 2008;70:1084–91.
15. Held U, Heigenhauser L, Shang C, et al., Predictors of relapse rate in MS clinical trials, *Neurology*, 2005;65:1769–73.
16. Tremlett H, Paty D, Devonshire V, Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported, *Neurology*, 2006;66:172–7.
17. Mesaros S, Rocca MA, Sormani MP, et al., Clinical and conventional MRI predictors of disability and brain atrophy accumulation in RRMS. A large scale, short-term follow-up study, *J Neurol*, 2008;255:1378–83.
18. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, et al., The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability, *Brain*, 2010;133:1914–29.
19. Amato MP, Ponziani G, Bartolozzi ML, et al., A prospective study on the natural history of multiple sclerosis: clues to the

- conduct and interpretation of clinical trials, *J Neurol Sci*, 1999;168:96–106.
20. Myhr KM, Riise T, Vedeler C, et al., Disability and prognosis in multiple sclerosis: demographic and clinical variables important for the ability to walk and awarding of disability pension, *Mult Scler*, 2001;7:59–65.
  21. Simone IL, Carrara D, Tortorella C, et al., Course and prognosis in early-onset MS: comparison with adult-onset forms, *Neurology*, 2002;59:1922–8.
  22. Benetto L, Burrow J, Sakai H, et al., The relationship between relapse, impairment and disability in multiple sclerosis, *Mult Scler*, 2011;17:1218–24.
  23. Sormani MP, Rovaris M, Comi G, et al., A composite score to predict short-term disease activity in patients with relapsing–remitting MS, *Neurology*, 2007;69:1230–5.
  24. Gorman MP, Healy BC, Polgar-Turcsanyi M, et al., Increased relapse rate in pediatric-onset compared with adult-onset multiple sclerosis, *Arch Neurol*, 2009;66:54–9.
  25. Scaffari A, Neuhaus A, Daumer M, et al., Age and disability accumulation in multiple sclerosis, *Neurology*, 2011;77:1246–52.
  26. Khaleeli Z, Ciccarelli O, Manfredonia F, et al., Predicting progression in primary progressive multiple sclerosis: a 10-year multicenter study, *Ann Neurol*, 2008;63:790–3.
  27. Portaccio E, Stromillo ML, Goretti B, et al., Neuropsychological and MRI measures predict short-term evolution in benign multiple sclerosis, *Neurology*, 2009;73:498–503.
  28. Weinstenker BG, Natural history of multiple sclerosis, *Ann Neurol*, 1994;36(Suppl.):S6–11.
  29. Reich D, Patterson N, De Jager PL, et al., A whole-genome admixture scan finds a candidate locus for multiple sclerosis susceptibility, *Nat Genet*, 2005;37:1113–8.
  30. McElroy JP, Cree BA, Caillier SJ, et al., Refining the association of MHC with multiple sclerosis in African Americans, *Hum Mol Genet*, 2010;19:3080–8.
  31. Cree BA, Khan O, Bourdette D, et al., Clinical characteristics of African Americans vs Caucasian Americans with multiple sclerosis, *Neurology*, 2004;63:2039–45.
  32. Debouvierie M, Lebrun C, Jeannin S, et al., More severe disability of North Africans vs Europeans with multiple sclerosis in France, *Neurology*, 2007;68:29–32.
  33. Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Hashmi K, et al., Increased tissue damage and lesion volumes in African Americans with multiple sclerosis, *Neurology*, 2010;74:538–44.
  34. Amezcua L, Lund BT, Weiner LP, et al., Multiple sclerosis in Hispanics: a study of clinical disease expression, *Mult Scler*, 2011;17:1010–6.
  35. Di Paull F, Reindl M, Ehling R, et al., Smoking is a risk factor for early conversion to clinically definite multiple sclerosis, *Mult Scler*, 2008;14:1026–30.
  36. Hernan MA, Jick SS, Logroschino G, et al., Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis, *Brain*, 2005;128:1461–5.
  37. Healy BC, Ali EN, Guttman CR, et al., Smoking and disease progression in multiple sclerosis, *Arch Neurol*, 2009;66:858–64.
  38. Wingerchuk DM, Smoking: effects on multiple sclerosis susceptibility and disease progression, *Ther Adv Neurol Disord*, 2012;5:13–22.
  39. Sundstrom P, Nystrom L, Smoking worsens the prognosis in multiple sclerosis, *Mult Scler*, 2008;14:1031–5.
  40. Simpson S, Jr., Taylor B, Blizzard L, et al., Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis, *Ann Neurol*, 2010;68:193–203.
  41. Mowry EM, Krupp LB, Milazzo M, et al., Vitamin D status is associated with relapse rate in pediatric-onset multiple sclerosis, *Ann Neurol*, 2010;67:618–24.
  42. Zipoli V, Goretti B, Hakiki B, et al., Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes, *Mult Scler*, 2010;16:62–7.
  43. Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L, et al., Surrogate endpoints for EDSS worsening in multiple sclerosis. A meta-analytic approach, *Neurology*, 2010;75:302–9.
  44. Sormani MP, Rovaris M, Comi G, et al., A reassessment of the plateauing relationship between T2 lesion load and disability in MS, *Neurology*, 2009;73:1538–42.
  45. Zivadinov R, Leist TP, Clinical-magnetic resonance imaging correlations in multiple sclerosis, *J Neuroimaging*, 2005;15:20–21S.
  46. Rovaris M, Agosta F, Sormani MP, et al., Conventional and magnetization transfer MRI predictors of clinical multiple sclerosis evolution: a medium-term follow-up study, *Brain*, 2003;126:2323–32.
  47. Bergamaschi R, Prognostic factors in multiple sclerosis, *Int Rev Neurobiol*, 2007;79:423–47.
  48. Bodini B, Battaglini M, De Stefano N, et al., T2 lesion location really matters: a 10 year follow-up study in primary progressive multiple sclerosis, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011;82:72–7.
  49. Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, et al., Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis, *Arch Neurol*, 2004;61:217–21.
  50. Sastre-Garriga J, Tintore M, Multiple sclerosis: Lesion location may predict disability in multiple sclerosis, *Nat Rev Neurol*, 2010;6:648–9.
  51. Bonek R, Orlicka K, Maciejek Z, Demyelinating lesions in the cervical cord in multiple sclerosis 10 years after onset of the disease. Correlation between MRI parameters and clinical course, *Neural Neurochir Pol*, 2007;41:229–33.
  52. Okuda DT, Mowry EM, Cree BA, et al., Asymptomatic spinal cord lesions predict disease progression in radiologically isolated syndrome, *Neurology*, 2011;76:686–92.
  53. Stankiewicz JM, Neema M, Alsop DC, et al., Spinal cord lesions and clinical status in multiple sclerosis: A 1.5 T and 3 T MRI study, *J Neurol Sci*, 2009;279:99–105.
  54. Fisniku LK, Chard DT, Jackson JS, et al., Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis, *Ann Neurol*, 2008;64:247–54.
  55. Neema M, Arora A, Healy BC, et al., Deep gray matter involvement on brain MRI scans is associated with clinical progression in multiple sclerosis, *J Neuroimaging*, 2009;19:3–8.
  56. Bermel RA, Puli SR, Rudick RA, et al., Prediction of longitudinal brain atrophy in multiple sclerosis by gray matter magnetic resonance imaging T2 hypointensity, *Arch Neurol*, 2005;62:1371–6.
  57. Roostendaal SD, Bendfeldt K, Vrenken H, et al., Grey matter volume in a large cohort of MS patients: relation to MRI parameters and disability, *Mult Scler*, 2011;17:1098–106.
  58. Liguori M, Meier DS, Hildenbrand P, et al., One year activity on subtraction MRI predicts subsequent 4 year activity and progression in multiple sclerosis, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011;82:1125–31.
  59. Zivadinov R, Can imaging techniques measure neuroprotection and remyelination in multiple sclerosis?, *Neurology*, 2007;68:S72–82; discussion S91–6.
  60. Fazekas F, Soelberg-Sorensen P, Comi G, et al., MRI to monitor treatment efficacy in multiple sclerosis, *J Neuroimaging*, 2007;17(Suppl. 1):S05–5S.
  61. Kangaru A, Bourekas EC, Ray-Chaudhury A, et al., Cerebral cortical lesions in multiple sclerosis detected by MR imaging at 8 Tesla, *AJNR Am J Neuroradiol*, 2007;28:262–6.
  62. Stankiewicz JM, Glanz BL, Healy BC, et al., Brain MRI lesion load at 1.5T and 3T versus clinical status in multiple sclerosis, *J Neuroimaging*, 2011;21:e50–6.
  63. Iannucci G, Rovaris M, Giacomotti L, et al., Correlation of multiple sclerosis measures derived from T2-weighted, T1-weighted, magnetization transfer, and diffusion tensor MR imaging, *AJNR Am J Neuroradiol*, 2001;22:1462–7.
  64. Schmierer K, Scaravilli F, Altmann DR, et al., Magnetization transfer ratio and myelin in postmortem multiple sclerosis brain, *Ann Neurol*, 2004;56:407–15.
  65. Khaleeli Z, Sastre-Garriga J, Ciccarelli O, et al., Magnetisation transfer ratio in the normal appearing white matter predicts progression of disability over 1 year in early primary progressive multiple sclerosis, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007;78:1076–82.
  66. Fisniku LK, Altmann DR, Cercignani M, et al., Magnetization transfer ratio abnormalities reflect clinically relevant grey matter damage in multiple sclerosis, *Mult Scler*, 2009;15:668–77.
  67. Vagberg M, Lindqvist T, Ambarki K, et al., Automated determination of brain parenchymal fraction in multiple sclerosis, *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012 Sep 13. [Epub ahead of print]
  68. Walter U, Wagner S, Horowski S, et al., Transcranial brain sonography findings predict disease progression in multiple sclerosis, *Neurology*, 2009;73:1010–7.
  69. Gujar SK, Maheshwari S, Bjorkman-Burtscher I, et al., Magnetic resonance spectroscopy, *J Neuroophthalmol*, 2005;25:217–26.
  70. Khan O, Can clinical outcomes be used to detect neuroprotection in multiple sclerosis?, *Neurology*, 2007;68:S64–71; discussion S91–6.
  71. Balcer L, Other methods for assessing neuroprotection: Optical coherence tomography, *Adv Stud Med*, 2007;7:238–41.
  72. Freedman MS, Laks J, Dotan N, et al., Anti-alpha-glucose-based glycan IgM antibodies predict relapse activity in multiple sclerosis after the first neurological event, *Mult Scler*, 2009;15:422–30.
  73. Dujmovic I, Cerebrospinal fluid and blood biomarkers of neuroaxonal damage in multiple sclerosis, *Mult Scler Int*, 2011;20:1767083.
  74. Martinez-Yelamos A, Saiz A, Bas J, et al., Tau protein in cerebrospinal fluid: a possible marker of poor outcome in patients with early relapsing–remitting multiple sclerosis, *Neurosci Lett*, 2004;363:14–7.
  75. Berger T, Rubner P, Schautzer F, et al., Antimyeelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event, *N Engl J Med*, 2003;349:139–45.
  76. Farrell RA, Antony D, Wall GR, et al., Humoral immune response to EBV in multiple sclerosis is associated with disease activity on MRI, *Neurology*, 2009;73:32–8.
  77. Ingram G, Bugert JJ, Loveless S, et al., Anti-EBNA-1 IgG is not a reliable marker of multiple sclerosis clinical disease activity, *Eur J Neurol*, 2010;17:1386–9.
  78. Berger T, Reindl M, Lack of association between antimyeelin antibodies and progression to multiple sclerosis, *N Engl J Med*, 2007;356:1888–9; author reply 9–9.
  79. Srivastava R, Aslam M, Kalluri SR, et al., Potassium channel KIR4.1 as an immune target in multiple sclerosis, *N Engl J Med*, 2012;367:115–23.
  80. Gresle MM, Butzkeuven H, Shaw G, Neurofilament proteins as body fluid biomarkers of neurodegeneration in multiple sclerosis, *Mult Scler Int*, 2011;20:1315406.
  81. Salzer J, Svenningsson A, Sundstrom P, Neurofilament light as a prognostic marker in multiple sclerosis, *Mult Scler*, 2010;16:287–92.
  82. Gunnarsson M, Malmstrom C, Axelsson M, et al., Axonal damage in relapsing multiple sclerosis is markedly reduced by natalizumab, *Ann Neurol*, 2011;69:83–9.
  83. Masjuan J, Alvarez-Cermeno JC, Garcia-Barragan N, et al., Clinically isolated syndromes: a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS, *Neurology*, 2006;66:576–8.
  84. Rojas JJ, Patrucco L, Cristiano E, Oligoclonal bands and MRI in clinically isolated syndromes: predicting conversion time to multiple sclerosis, *J Neurol*, 2010;257:1188–91.
  85. Joseph FG, Hirst CL, Pickersgill TP, et al., CSF oligoclonal band status informs prognosis in multiple sclerosis: a case control study of 100 patients, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009;80:292–6.
  86. Siritho S, Freedman MS, The prognostic significance of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis, *J Neurol Sci*, 2009;279:21–5.
  87. Tintore M, Rovira A, Rio J, et al., Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis?, *Neurology*, 2008;70:1079–83.
  88. Rauchway A, Johns GS, Willoughby LM, Mithen F, Laboratory use of CMSC consensus statement standards for oligoclonal band analysis, presented at the 24th Annual Meeting of the Consortium of Multiple Sclerosis Centers, San Antonio, Texas, US, 2–5 June 2010.
  89. Thamilarasan M, Koczan D, Hecker M, et al., MicroRNAs in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis, *Autoimmun Rev*, 2012;11:174–9.
  90. Keller A, Leidinger P, Lange J, et al., Multiple sclerosis: microRNA expression profiles accurately differentiate patients with relapsing–remitting disease from healthy controls, *PLoS One*, 2009;4:e7440.
  91. Singh V, Hintzen RQ, Luiders TM, et al., Proteomics technologies for biomarker discovery in multiple sclerosis, *J Neuroimmunol*, 2012;248(1–2):40–7.
  92. Comabella M, Fernandez M, Martin R, et al., Cerebrospinal fluid chitinase 3-like 1 levels are associated with conversion to multiple sclerosis, *Brain*, 2010;133:1082–93.
  93. Canto E, Reverter F, Morcillo-Suarez C, et al., Chitinase 3-like 1 plasma levels are increased in patients with progressive forms of multiple sclerosis, *Mult Scler*, 2012;18:983–90.
  94. Axtell RC, de Jong BA, Boniface K, et al., T helper type 1 and 17 cells determine efficacy of interferon-beta in multiple sclerosis and experimental encephalomyelitis, *Nat Med*, 2010;16:406–12.
  95. Bushnell SE, Zhao Z, Stebbins CC, et al., Serum IL-17F does not predict poor response to IM IFNbeta-1a in relapsing–remitting MS, *Neurology*, 2012;79:531–7.
  96. Tumani H, Kassubek J, Hijazi M, et al., Patterns of TH1/TH2 cytokines predict clinical response in multiple sclerosis patients treated with glatiramer acetate, *Eur Neurol*, 2011;65:164–9.
  97. Rudick RA, Multiple sclerosis, natalizumab, and PML: helping patients decide, *Cleve Clin J Med*, 2011;78(Suppl. 2):S18–23.
  98. Farrell RA, Giovannoni G, Measuring and management of anti-interferon beta antibodies in subjects with multiple sclerosis, *Mult Scler*, 2007;13:567–77.
  99. Durelli L, Barbero P, Bergui M, et al., MRI activity and neutralising antibody as predictors of response to interferon beta treatment in multiple sclerosis, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008;79:646–51.
  100. Francis GS, Rice GP, Alsop JC, Interferon beta-1a in MS: results following development of neutralizing antibodies in PRISMS, *Neurology*, 2005;65:48–55.
  101. Neutralizing antibodies during treatment of multiple sclerosis with interferon beta-1b: experience during the first three years. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and the University of British Columbia MS/MRI Analysis Group, *Neurology*, 1996;47:889–94.
  102. Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, et al., The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL, *Neurology*, 2007;69:1391–403.
  103. Sorensen PS, Deisenhammer F, Duda P, et al., Guidelines on use of anti-IFN-beta antibody measurements in multiple sclerosis: report of an EFNS Task Force on IFN-beta antibodies in multiple sclerosis, *Eur J Neurol*, 2005;12:817–27.
  104. Hafler DA, Compston A, Sawcer S, et al., Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study, *N Engl J Med*, 2007;357:851–62.
  105. Achiron A, Gurevich M, Snir Y, et al., Zinc-ion binding and cytokine activity regulation pathways predicts outcome in relapsing–remitting multiple sclerosis, *Clin Exp Immunol*, 2007;149:235–42.
  106. Gurevich M, Tuller T, Rubinstein U, et al., Prediction of acute multiple sclerosis relapses by transcription levels of peripheral blood cells, *BMC Med Genomics*, 2009;2:46.
  107. Hecker M, Paap BK, Goertsches RH, et al., Reassessment of blood gene expression markers for the prognosis of relapsing–remitting multiple sclerosis, *PLoS One*, 2011;6:e29648.
  108. DeLuca GC, Ramagopalan SV, Herrera BM, et al., An extremes of outcome strategy provides evidence that multiple sclerosis severity is determined by alleles at the HLA-DRB1 locus, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007;104:20896–901.
  109. Baranzini SE, Mousavi P, Rio J, et al., Transcription-based prediction of response to IFNbeta using supervised computational methods, *PLoS Biol*, 2005;3:e2.
  110. Goertsches RH, Zettl UK, Hecker M, Sieving treatment biomarkers from blood gene-expression profiles: a pharmacogenomic update on two types of multiple sclerosis therapy, *Pharmacogenomics*, 2011;12:423–32.
  111. Rudick RA, Cutter G, Baier M, et al., Use of the Multiple Sclerosis Functional Composite to predict disability in relapsing MS, *Neurology*, 2001;56:1324–30.
  112. Bergamaschi R, Quaglino S, Trojano M, et al., Early prediction of the long term evolution of multiple sclerosis: the Bayesian Risk Estimate for Multiple Sclerosis (BREMS) score, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007;78:757–9.
  113. Mandrioli J, Sola P, Bedin R, et al., A multifactorial prognostic index in multiple sclerosis. Cerebrospinal fluid IgM oligoclonal bands and clinical features to predict the evolution of the disease, *J Neurol*, 2008;255:1023–31.
  114. Bakshi R, Neema M, Healy BC, et al., Predicting clinical

- progression in multiple sclerosis with the magnetic resonance disease severity scale, *Arch Neurol*, 2008;65:1449–53.
115. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, et al., Natural history of multiple sclerosis in a population-based cohort, *Eur J Neurol*, 2008;15:916–21.
  116. Langer-Gould A, Popat RA, Huang SM, et al., Clinical and demographic predictors of long-term disability in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis: a systematic review, *Arch Neurol*, 2006;63:1686–91.
  117. Eriksson M, Andersen O, Runmarker B, Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing–remitting and secondary progressive multiple sclerosis, *Mult Scler*, 2003;9:260–74.
  118. Riise T, Gronning M, Fernandez O, et al., Early prognostic factors for disability in multiple sclerosis, a European multicenter study, *Acta Neurol Scand*, 1992;85:212–8.
  119. Confavreux C, Vukusic S, Age at disability milestones in multiple sclerosis, *Brain*, 2006;129:595–605.
  120. Kister I, Chamot E, Bacon JH, et al., Rapid disease course in African Americans with multiple sclerosis, *Neurology*, 2010;75:217–23.
  121. Naismith RT, Trinkaus K, Cross AH, Phenotype and prognosis in African-Americans with multiple sclerosis: a retrospective chart review, *Mult Scler*, 2006;12:775–81.
  122. Hughes S, Spelman T, Trojano M, et al., The Kurtzke EDSS rank stability increases 4 years after the onset of multiple sclerosis: results from the MSBase Registry, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012;83:305–10.
  123. Bensinger WI, Role of autologous and allogeneic stem cell transplantation in myeloma, *Leukemia*, 2009;23:442–8.
  124. Trojano M, Avolio C, Manzari C, et al., Multivariate analysis of predictive factors of multiple sclerosis course with a validated method to assess clinical events, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995;58:300–6.
  125. Marrie RA, Rudick R, Horwitz R, et al., Vascular comorbidity is associated with more rapid disability progression in multiple sclerosis, *Neurology*, 2010;74:1041–7.
  126. Marrie RA, Horwitz R, Cutter G, et al., Association between comorbidity and clinical characteristics of MS, *Acta Neurol Scand*, 2011;124:135–41.
  127. Kalkers NF, Bergers E, Castelijns JA, et al., Optimizing the association between disability and biological markers in MS, *Neurology*, 2001;57:1253–8.
  128. Tintore M, Rovira A, Rio J, et al., Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes, *Neurology*, 2006;67:968–72.
  129. Neema M, Stankiewicz J, Arora A, et al., MRI in multiple sclerosis: what's inside the toolbox?, *Neurotherapeutics*, 2007;4:602–17.
  130. Polman C, Kappos L, Freedman MS, et al., Subgroups of the BENEFIT study: risk of developing MS and treatment effect of interferon beta-1b, *J Neurol*, 2008;255:480–7.
  131. Strasser-Fuchs S, Enzinger C, Ropele S, et al., Clinically benign multiple sclerosis despite large T2 lesion load: can we explain this paradox?, *Mult Scler*, 2008;14:205–11.
  132. Barkhof F, Rocca M, Francis G, et al., Validation of diagnostic magnetic resonance imaging criteria for multiple sclerosis and response to interferon beta1a, *Ann Neurol*, 2003;53:718–24.
  133. Fisher E, Rudick RA, Cutter G, et al., Relationship between brain atrophy and disability: an 8-year follow-up study of multiple sclerosis patients, *Mult Scler*, 2000;6:373–7.
  134. Zhang Y, Metz LM, Yong VW, et al., 3T deep gray matter T2 hypointensity correlates with disability over time in stable relapsing–remitting multiple sclerosis: a 3-year pilot study, *J Neurol Sci*, 2010;297:76–81.
  135. Patrucco L, Rojas JI, Cristiano E, Assessing the value of spinal cord lesions in predicting development of multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes, *J Neurol*, 2012;259:1317–20.
  136. Bartosik-Psujek H, Stelmasiak Z, The interleukin-10 levels as a potential indicator of positive response to interferon beta treatment of multiple sclerosis patients, *Clin Neurol Neurosurg*, 2006;108:644–7.
  137. Frederiksen J, Kristensen K, Bahl J, et al., Tau protein: a possible prognostic factor in optic neuritis and multiple sclerosis, *Mult Scler*, 2012;18:592–9.
  138. Gajofatto A, Bongiani M, Zanusso G, et al., Are cerebrospinal fluid biomarkers useful in predicting the prognosis of multiple sclerosis patients?, *Int J Mol Sci*, 2011;12:7960–70.
  139. Jimenez-Jimenez FJ, Zurdo JM, Hernanz A, et al., Tau protein concentrations in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis, *Acta Neurol Scand*, 2002;106:351–4.