

DE LA PHYSIOPATHOLOGIE À L'INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE DANS LA SP PROGRESSIVE

Revue et commentaires de la littérature publiée

V. Wee Yong, Ph.D., MACSS, MSRC

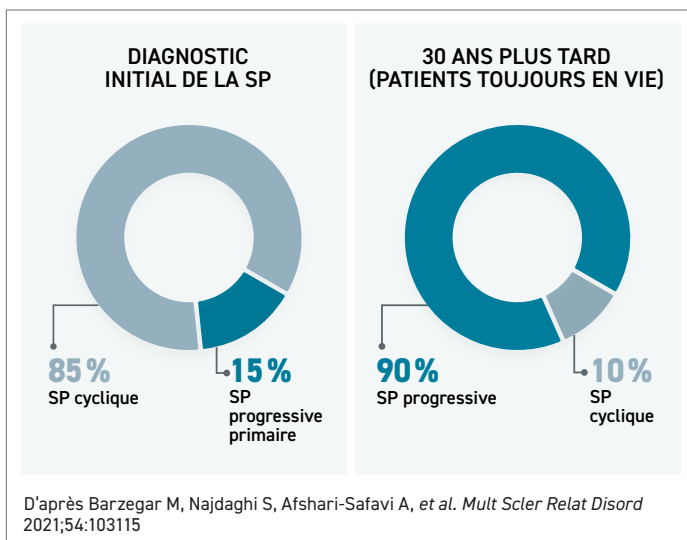
Hotchkiss Brain Institute et
Département des neurosciences cliniques
École de médecine Cumming
Université de Calgary
Calgary (Alberta)

Une compréhension plus fine des caractéristiques neuropathologiques de la sclérose en plaques (SP) progressive permet de découvrir de nouvelles cibles et stratégies pour maîtriser cette maladie. Bien que la SP progressive et la sclérose en plaques cyclique soient en grande partie induites par une atrophie cérébrale globale, des lésions s'étendant peu à peu et de l'inflammation, les traits dominants de la première diffèrent de ceux de la seconde, notamment par le rôle plus déterminant de l'activation des microglies, du stress oxydatif et de l'intervention des lymphocytes T et des lymphocytes B compartimentalisés au-delà de la barrière hémato-encéphalique (BHE). L'effet relatif des médicaments axés sur ces traits et l'ampleur de leur pénétration dans le parenchyme du système nerveux central (SNC) visant à atténuer l'activité inflammatoire et d'autres causes de neurodégénérescence sont sans doute essentiels pour s'opposer à la SP progressive. Ces différences pourraient expliquer pourquoi certains agents actuels, comme le siponimod, sont actifs contre cette maladie, alors que d'autres agents dotés de propriétés anti-inflammatoires, tels que le tériflunomide, ne le sont peut-être pas. Les connaissances actuelles sur les caractéristiques neuropathologiques de la SP progressive portent à croire que les possibilités d'agir sur cette maladie sont plus grandes si le traitement est entrepris dès les premières agressions au SNC. Elles fournissent aussi une structure permettant de prédire lesquels parmi les médicaments expérimentaux offrent les meilleures chances de la maîtriser.

Contexte

On reconnaît généralement trois phénotypes principaux à la sclérose en plaques (SP), la SP cyclique constituant le diagnostic initial chez environ 85 % des patients¹. Les études sur l'histoire naturelle de la SP cyclique montrent qu'elle évolue vers la sclérose en plaques progressive secondaire (SPPS) en une vingtaine d'années chez la plupart des patients. Cela dit, un petit sous-groupe de patients ne connaîtra jamais cette transition, alors qu'elle se produira après moins de 1 an chez d'autres². Au moment du diagnostic, la SP est en phase évolutive chez environ 15 % des patients. C'est la SP progressive primaire (SPPP) (Figure 1)¹. Aucun biomarqueur, critère clinique ou d'imagerie n'est universellement accepté pour définir la SP progressive, qu'elle soit primaire ou secondaire, mais une perte fonctionnelle soutenue accompagnée de quelques symptômes régressifs ou non rémittents pointe vers un diagnostic de SP progressive que le patient en soit au début de la maladie ou à la fin de la phase de SP cyclique.

FIGURE 1 | Répartition initiale des patients atteints de SP et transition au fil du temps



La SP progressive et la SP cyclique se distinguant l'une de l'autre par leur évolution, l'hypothèse voulant qu'il s'agisse de deux maladies différentes persiste depuis des décennies^{3,4}. Cela dit, il ressort clairement de la comparaison des phénotypes progressifs et de la forme cyclique que leurs manifestations neuropathologiques dans le SNC varient quant à leur étendue, plutôt que de façon absolue ou binaire⁴⁻⁶. Ces différences pourraient expliquer pourquoi la plupart des agents homologués pour le traitement de la SP cyclique ne sont pas vraiment efficaces contre la SP progressive. Ce constat nous amène à formuler le postulat selon lequel les cibles exploitables en vue d'agir sur le comportement pathologique responsable des symptômes et de l'évolution de la SP cyclique et de la SP progressive ne seront pas les mêmes.

Par exemple, même si l'infiltration lymphocytaire est une caractéristique majeure de la SP cyclique, elle a tendance à se limiter à des agrégats périvasculaires^{7,8}. Cette inflammation vasculaire perturbe la BHE, ce qui pourrait favoriser la transition vers la SP progressive⁹. Dans les formes progressives de la SP, les lymphocytes ont tendance à se répartir diffusément dans le parenchyme du SNC et la BHE est relativement intacte^{6,8}. Résultat : la compartimentalisation des lymphocytes dans le parenchyme du SNC⁸ et la séquestration de ces cellules qui échappent ainsi aux médicaments qui ne traversent pas la BHE. De plus, l'inflammation dont la médiation est surtout assurée par les microglies et les macrophages dans le parenchyme du SNC a souvent été mise en opposition avec l'infiltration lymphocytaire substantielle qui caractérise la SP cyclique⁷.

Le comportement neuropathologique de la SP progressive et de la SP cyclique montre d'autres différences quantitatives plutôt qu'absolues⁶. La compartimentalisation des lymphocytes en est une qui explique bien pourquoi les agents dirigés contre la SP cyclique ne sont pas forcément efficaces contre la SP progressive.

Traitements actuels et activité contre la SP progressive

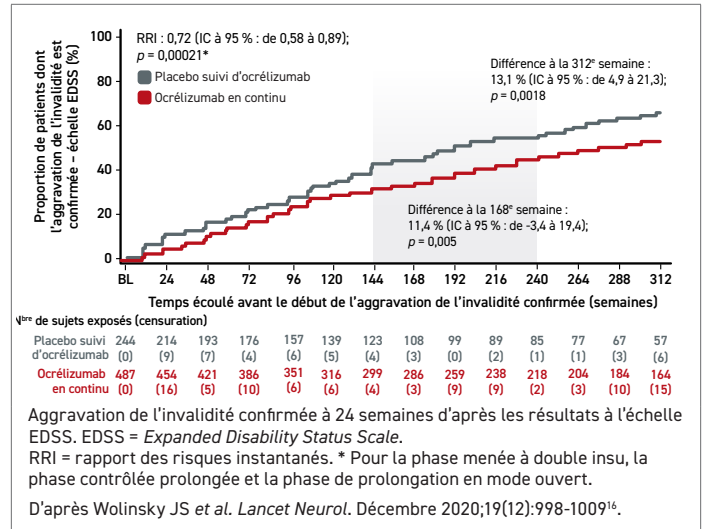
Les interférons bêta et l'acétate de glatiramère ont longtemps été seuls médicaments homologués pour le traitement de la SP cyclique. Or au cours des 15 dernières années, près de 20 agents de fond se sont ajoutés à l'arsenal thérapeutique offert au Canada. La multiplication des médicaments opposés à la SP cyclique a confirmé l'intérêt de nombreuses cibles, telles que les lymphocytes B et les facteurs de transcription, pour atténuer les lésions causées au SNC pendant la phase cyclique de la maladie. Par contre, seulement deux médicaments sont homologués au Canada pour le traitement des phénotypes de la SP progressive. Leur homologation est récente, mais il faut comprendre que les progrès réalisés en thérapeutique suivent les avancées effectuées dans la caractérisation du comportement neuropathologique de cette maladie. Ces deux agents permettent de comprendre comment le cours de la maladie peut être influencé et orientent la création d'une nouvelle génération de médicaments.

Le siponimod, un modulateur sélectif des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate (S1P), est un médicament homologué au Canada pour le traitement de la SPPS. L'ocrelizumab, un anticorps monoclonal anti-CD20, est homologué pour le traitement de la SPPP. L'homologation du siponimod repose sur les résultats de l'essai de phase III multicentrique EXPAND qui a permis d'établir à 12 semaines un lien entre l'emploi de cet agent et une baisse de 21 % ($p = 0,013$) du risque d'aggravation de l'invalidité confirmée par rapport au placebo¹⁰. Selon une analyse de sous-groupe

réalisée pendant l'étude EXPAND, le risque d'aggravation de l'invalidité confirmée à 6 mois affichait une baisse de 37 % ($p = 0,004$) (Figure 2) chez les patients atteints de SPPS¹¹. La régulation de la recirculation des lymphocytes n'est pas la seule activité du modulateur sélectif des récepteurs de la SIP qu'est le siponimod. Il possède aussi d'autres caractéristiques objectivées dans des modèles cliniques ou expérimentaux, qui expliquent probablement son activité contre la SP progressive : il traverse la BHE¹², atténue la microgliose et l'astrogliose¹³, et réduit le stress oxydatif et la dégradation mitochondriale¹⁴.

L'homologation conditionnelle de l'ocrelizumab pour le traitement de la SP progressive a été accordée à la lumière des résultats de l'essai de phase III multicentrique ORATORIO, qui ont fait état à 12 semaines d'une baisse de 25 % de l'aggravation de l'invalidité confirmée par rapport au placebo¹⁵. Après plus de 5 années de suivi dans le cadre d'une phase de prolongation menée en mode ouvert, la proportion de patients montrant une aggravation de l'invalidité confirmée à 6 mois avait baissé de 13 % ($p = 0,0018$)¹⁶ (Figure 3). Même si l'essai ORATORIO a mis au jour des effets cliniques salutaires, il est à prévoir que la taille moléculaire volumineuse des anticorps monoclonaux empêche ces derniers de bien traverser la BHE¹⁷, un inconvénient qui jette un doute sur la durabilité de l'effet obtenu.

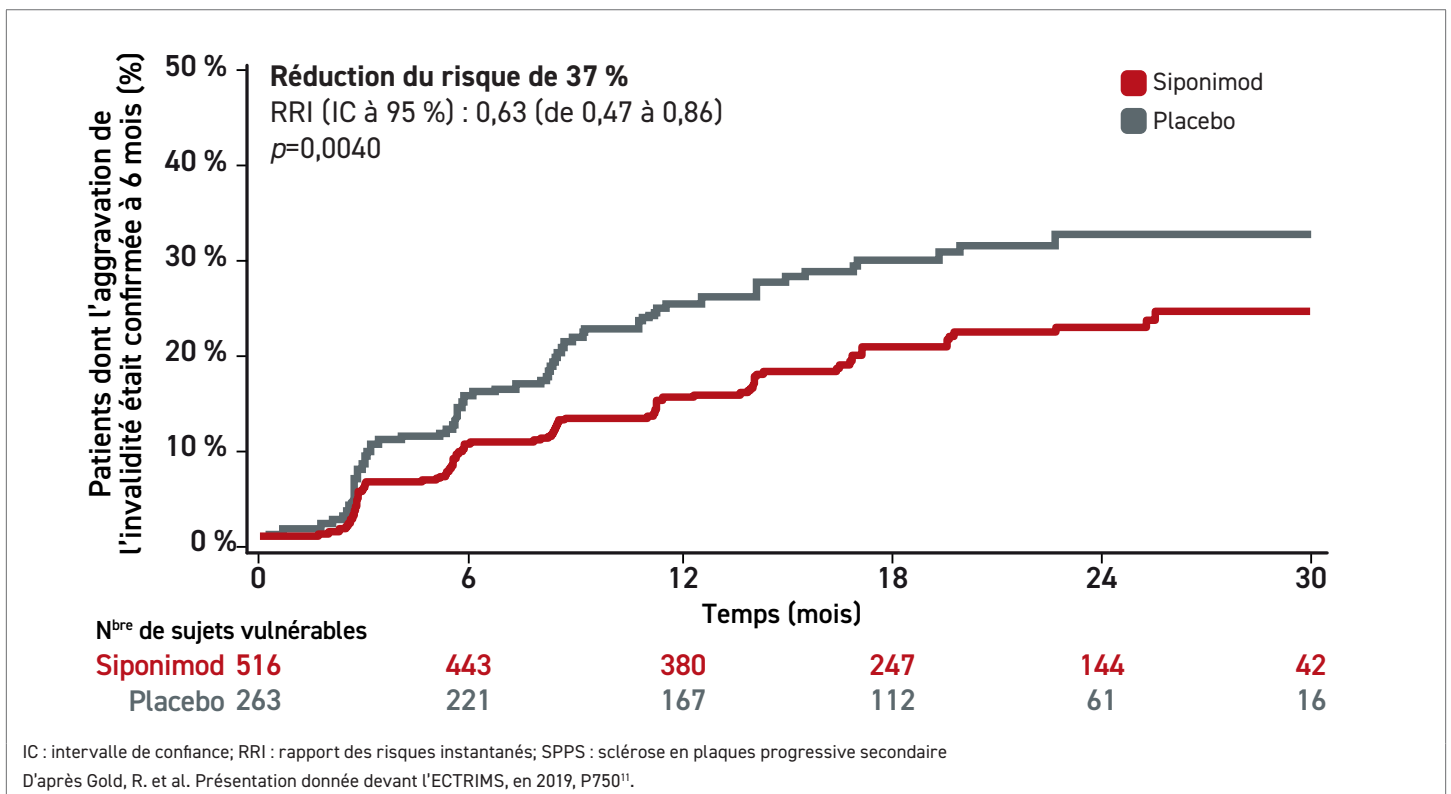
FIGURE 3 | Phase de prolongation de l'essai ORATORIO, menée en mode ouvert chez des patients atteints de SP progressive primaire : les avantages d'administrer d'emblée de l'ocrelizumab plutôt qu'en remplacement du placebo



Comportement neuropathologique de la SP progressive : six critères ayant une incidence sur les stratégies thérapeutiques

Quand il est question de prédire quels agents sont susceptibles d'inhiber l'activité pathologique de la SP progressive, il est raisonnable de considérer la faculté relative de chacun d'eux à traverser la BHE comme une

FIGURE 2 | Analyse de sous-groupe de l'étude EXPAND : aggravation de l'invalidité confirmée à 6 mois chez les patients atteints de SPPS



caractéristique essentielle pour tout médicament ayant le pouvoir d'agir sur le cours de la maladie, mais elle n'est pas la seule. Un article publié récemment sur le comportement neuropathologique de la SP progressive répertorie 6 critères comme autant de facteurs de prédiction d'un effet favorable. Aucun d'eux n'est une preuve de l'efficacité d'un médicament, mais, tout comme la faculté de traverser la BHE, ils sont valables compte tenu du comportement neuropathologique de la SP progressive⁶.

Il ressort de l'établissement des différences entre la SP cyclique et la SP progressive que le processus pathologique accéléré de cette dernière fait écho à l'aggravation de l'invalidité sur les clichés d'imagerie et dans les analyses histochimiques. Comparativement à celle attribuable à la SP cyclique, la perte neuro-axonale imputable à la SP progressive est plus importante par unité de volume lésionnel¹⁸. Les lésions à croissance lente (LCL) semblables à des plaques qui sont typiques de la SP progressive, mais moins prédominantes dans les cas de SP cyclique, s'étendent de façon radiaire dans la substance blanche, ce qui favorise l'atrophie qui est sans doute pour quelque chose dans le dysfonctionnement neurologique. Fait important à noter, on connaît mieux les forces agissantes des LCL, et plusieurs d'entre elles pourraient bien servir de cibles.

Plus précisément, des données probantes indiquent que, dans le cadre du processus neurodégénératif compartimentalisé qui caractérise la SP progressive, le stress oxydatif, le dysfonctionnement mitochondrial et la toxicité ferreuse, qui sont moins bien décryptés dans le cas de la SP cyclique, sont tous d'importants facteurs favorisant les phénotypes de la SP progressive⁶. Bien que presque tous ces facteurs puissent être décelés dès les premiers stades de la maladie, ils jouent un plus grand rôle dans la SP progressive, lorsque les microglies notamment troquent leur rôle réparateur comprenant entre autres la phagocytose des débris de myéline pour une participation à la neurodégénérescence¹⁹.

Compte tenu de ces caractéristiques pathologiques, les agents dirigés contre la SP progressive présenteraient un grand intérêt si, en plus de traverser la BHE, ils inhibaient l'activité lymphocytaire, notamment l'activité cytotoxique des lymphocytes B dans le SNC²⁰, atténuaient la réactivité microgliale^{21,22}, réduisaient le stress oxydatif grâce à leurs effets antioxydants²³, favorisaient la remyélinisation²⁴ et exerçaient un effet neuroprotecteur⁶.

Certaines de ces cibles, sinon toutes, pourraient aussi avoir de l'importance pour pouvoir agir sur le cours de la

SP cyclique, mais on peut soutenir que la plupart d'entre elles, voire toutes, sont nécessaires pour agir contre la SP progressive. Les processus inflammatoires davantage circonscrits dans le parenchyme du SNC, le plus grand pouvoir pathologique du stress oxydatif et de la toxicité ferreuse, la plus forte réactivité microgliale et la perte plus marquée de myéline montrent que l'évolution de la maladie est alimentée par de nombreux phénomènes⁶. Théoriquement parlant, les effets favorables exercés sur ces cibles laissent entrevoir un affaiblissement de ces processus pathologiques, mais ils correspondent également aux caractéristiques des médicaments qui se sont révélés efficaces contre la SP progressive.

La plupart des agents actuellement homologués pour le traitement de la SP cyclique affichent au moins une de ces caractéristiques, mais peu d'entre eux en possèdent 3 ou plus. La cladribine fait exception, puisqu'elle traverse probablement la BHE, réduit le nombre de lymphocytes dans le SNC et inhibe la réactivité des microglies. Cela dit, on a des doutes sur son effet antioxydant. Le fumarate de diméthyle, qui traverse lui aussi la BHE, a aussi été relié à une déplétion lymphocytaire et exerce un effet antioxydant, mais son effet sur la réactivité microgliale reste à préciser (Tableau 1).

Exception faite du siponimod, qui satisfait les six critères, le fingolimod est le seul agent présentement homologué qui réponde à plus de trois d'entre eux, soit cinq critères. Tout comme le siponimod, le fingolimod est un modulateur sélectif des récepteurs 1 de la S1P, mais sa sélectivité est moins grande, de sorte qu'il bloque aussi l'activité des récepteurs 3, 4 et 5 de la S1P. Le siponimod s'en distingue aussi par ses caractéristiques pharmacocinétiques dans le SNC; par ailleurs, il n'est pas un promédicament. Le lien entre le fingolimod et une éventuelle remyélinisation directe n'est pas clair, les conclusions tirées des études ayant été contradictoires à ce sujet. En outre, aucun essai majeur n'a confirmé que le fingolimod, contrairement au siponimod, pouvait agir sur le cours de la SP progressive. Lors d'une étude de phase III menée chez des patients atteints de SPPP, le fingolimod n'a pas conféré une protection marquée contre l'aggravation de l'invalidité²⁵.

Cibles exploitables pour agir sur le cours de la SP progressive

À ses débuts, la SP est une maladie caractérisée par la régulation positive de médiateurs de l'inflammation, mais une interaction beaucoup plus complexe de divers facteurs se soldant par des lésions au SNC semble intervenir dans les cas de SPPP et la transition de la SP cyclique vers la SPPS. L'inhibition des acteurs classiques de la réaction inflammatoire, tels que les lymphocytes T et les lymphocytes B, est, semble-t-il, importante,

TABLEAU 1 | Traitements de fond : six critères thérapeutiques d'intérêt majeur pour la SP progressive

Agent	Bonne pénétration de la BHE	Antagonisme ou déplétion des lymphocytes du SNC	Inhibition de la réactivité des microglies	Effet antioxydant	Effet positif direct sur la remyélinisation	Effet neuroprotecteur direct	N ^{bre} de critères thérapeutiques satisfaits
Cladribine	PROBABLE^a	OUI^a	OUI^a	Incertain ^a	Incertain	Incertain	3/6
Fumarate de diméthyle	PROBABLE	OUI	Incertain	OUI : par la voie NRF2	Incertain	Incertain	3/6
Fingolimod	OUI	OUI : il se peut que la séquestration périphérique atténue l'agrégation des lymphocytes dans les barrières du SNC	OUI	OUI	Incertain (rapports divergents)	OUI (peu de données)	5/6 (cela dit, les résultats de l'essai INFORM étaient négatifs pour la SPPP)
Acétate de glatiramère	CELLULES SPÉCIFIQUES^b	Non ^b	Non ^b	Non ^b	Incertain ^b	Incertain ^b	1/6
Interféron β	Non	OUI : inhibition de la migration des leucocytes	Non	Non		Non	1/6
Ocrélizumab	Non	OUI : il se peut que la déplétion périphérique en lymphocytes B réduise l'agrégation des lymphocytes dans les barrières du SNC	Non	Non		Non	1/6
Tériflunomide	OUI	OUI	Non	Non	Non (données <i>in vitro</i> seulement)	Non	2/6
Siponimod	OUI	OUI : mécanisme similaire à celui du fingolimod	OUI	OUI	OUI	OUI	6/6 (résultats positifs de l'essai EXPAND pour la SPPS)

Au moment d'interpréter les données de ce tableau, il est important de noter que tous les critères ont un poids égal et sont placés sur une échelle ordinale. Le poids réel de chacun d'eux reste à déterminer. BHE : barrière hémato-encéphalique; SNC : système nerveux central; SP : sclérose en plaques; SPPP : sclérose en plaques progressive primaire; SPPS : sclérose en plaques progressive secondaire. ^a Une administration de courte durée peut faire en sorte que le médicament ne soit pas suffisant pour obtenir une action durable sur les activités du SNC. ^b Les lymphocytes Th2 réagissant à l'acétate de glatiramère et les monocytes régulateurs peuvent pénétrer dans le SNC et y exercer certaines réparations et une certaine neuroprotection.

D'après Yong, HYF et Yong, VW. *Nat Rev Neurol*. Janvier 2022;18(1):40-55⁶

quoiqu'insuffisante lorsque la perte neuronale s'aggrave dans les formes progressives de la SP. Comme le portent à croire l'activation des microglies et des macrophages, les lésions neuronales exacerbées par le stress oxydatif et les dépôts de fer, et le dysfonctionnement croissant des mitochondries, un traitement sera efficace dans la mesure où il pourra agir contre plusieurs cibles.

Beaucoup de nouveaux médicaments sont à l'étude. Par exemple, l'acide alpha-lipoïque (AAL), un antioxydant endogène qui traverse aisément la BHE et qui a déjà été mis à l'épreuve dans un essai comparatif ayant porté sur la SPPS, a exercé un effet protecteur contre la perte de volume cérébral et a eu tendance à protéger les sujets contre l'invalidité²⁶. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase de Bruton (BTK), qui semblent des médiateurs de l'activité microgliale, ont un effet antioxydant et inhibent l'activité des lymphocytes B. Pendant que certains de ces agents font l'objet de plusieurs essais chez des patients atteints de SP cyclique, des patients atteints de SP progressive sont actuellement recrutés dans des essais de phase III sur le tolébrutinib, le rémibrutinib et le fénébrutinib selon le site Web clinicaltrials.gov. De même, lors des premiers essais réalisés sur la SPPP réalisés avec l'ibudilast, un inhibiteur de phosphodiésterases et médiateur de l'activité microgliale, cet agent a exercé des effets plus

encourageants sur le cours de cette maladie que sur celui de la SPPS, ce qui porte à croire que les cibles à privilégier pour ces deux phénotypes de la SP progressive pourraient ne pas être les mêmes²⁷.

Les effets salutaires que laissent entrevoir ces traitements expérimentaux sont encourageants. Au Canada, l'ocrélizumab a été le premier médicament homologué contre la SP progressive en 2018. Il a été suivi du siponimod en 2020. Ces agents servent de tremplin à la recherche de nouvelles stratégies pour contrer les mécanismes pathologiques de la SP progressive. On peut raisonnablement présumer que les effets salutaires les plus importants obtenus en agissant sur le cours de la maladie se seront produits avant que des lésions irréversibles ne se forment dans le SNC. Advenant qu'il devienne possible de s'opposer aux causes sous-jacentes de la SP progressive, un traitement précoce pourrait empêcher la transition de la SP cyclique vers la SPPS ou du moins agir sur les substrats nerveux de l'évolution de la maladie. Des données probantes indiquant que certaines manifestations pathologiques la SPPS sont déjà présentes pendant la SP cyclique, une meilleure compréhension de la SPPS pourrait paver la voie à de nouvelles possibilités de préservation des fonctions neurologiques.

Résumé

L'étude neuropathologique de la SP progressive a permis de répertorier six critères que les agents les plus susceptibles d'inhiber l'évolution de la maladie doivent satisfaire. Le respect de la plupart, voire de tous ces critères, dont la pénétration de la BHE, l'inhibition de l'activité lymphocytaire, l'inhibition de la réactivité microgliale, la réduction du stress oxydatif, la stimulation de la remyélinisation et la neuroprotection, vise à restaurer ou à tout le moins à préserver le fonctionnement du SNC, d'où la prévention de l'invalidité. Non seulement l'efficacité du siponimod, qui répond à ces critères, confirme-t-elle indirectement la validité de ces cibles, mais elle oriente également la recherche d'autres médicaments de fond dirigés contre la SP progressive. ●

Références

- Barzegar M, Najdaghi S, Afshari-Safavi A, et al. *Mult Scler Relat Disord* 2021;54:103115. DOI: 10.1016/j.msard.2021.103115
- Cree BAC, Arnold DL, Chataway J, et al. Secondary Progressive Multiple Sclerosis: New Insights. *Neurology* 2021;97(8):378-388. DOI: 10.1212/WNL.00000000000012323.
- Olerup O, Hillert J, Fredrikson S, et al. Primarily chronic progressive and relapsing/remitting multiple sclerosis: two immunogenetically distinct disease entities. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989;86(18):7113-7117. DOI: 10.1073/pnas.86.18.7113.
- Antel J, Antel S, Caramanos Z, Arnold DL et Kuhlmann T. Primary progressive multiple sclerosis: part of the MS disease spectrum or separate disease entity? *Acta Neuropathol* 2012;123(5):627-638. DOI: 10.1007/s00401-012-0953-0.
- Lassmann H. Pathogenic Mechanisms Associated With Different Clinical Courses of Multiple Sclerosis. *Front Immunol* 2018;9:3116. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03116.
- Yong HYF et Yong VW. Mechanism-based criteria to improve therapeutic outcomes in progressive multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2022;18(1):40-55. DOI: 10.1038/s41582-021-00581-x.
- Weiner HL. A shift from adaptive to innate immunity: a potential mechanism of disease progression in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008;255 Suppl 1:3-11. DOI: 10.1007/s00415-008-1002-8.
- Lassmann H, van Horssen J et Mahad H. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol* 2012;8(11):647-656. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.168.
- Ortiz GG, Pacheco-Moises FP, Macias-Islas MA, et al. Role of the blood-brain barrier in multiple sclerosis. *Arch Med Res* 2014;45(8):687-697. DOI: 10.1016/j.arcmed.2014.11.013.
- Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018;391(10127):1263-1273. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30475-6.
- Gold R, Kappos L, Bar-Or A, et al. Efficacy of Siponimod in Secondary Progressive Multiple Sclerosis Patients With Active Disease: The EXPAND Study Subgroup Analysis. P750. 35th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, September 2019.
- Scott LJ. Siponimod: A Review in Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *CNS Drugs* 2020;34(11):1191-1200. DOI: 10.1007/s40263-020-00771-z.
- Gentile A, Musella A, Bullitta S, et al. Siponimod (BAF312) prevents synaptic neurodegeneration in experimental multiple sclerosis. *J Neuroinflammation* 2016;13(1):207. DOI: 10.1186/s12974-016-0686-4.
- Ward LA, Lee DS, Sharma A, et al. Siponimod therapy implicates Th17 cells in a preclinical model of subpial cortical injury. *JCI Insight* 2020;5(1). DOI: 10.1172/jci.insight.132522.
- Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2017;376(3):209-220. DOI: 10.1056/NEJMoa1606468.
- Wolinsky JS, Arnold DL, Brochet B, et al. Long-term follow-up from the ORATORIO trial of ocrelizumab for primary progressive multiple sclerosis: a post-hoc analysis from the ongoing open-label extension of the randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2020;19(12):998-1009. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30342-2.
- Banks WA. Characteristics of compounds that cross the blood-brain barrier. *BMC Neurol* 2009;9 Suppl. 1:S3. DOI: 10.1186/1471-2377-9-S1-S3.
- Matthews PM, Pioro E, Narayanan S, et al. Assessment of lesion pathology in multiple sclerosis using quantitative MRI morphometry and magnetic resonance spectroscopy. *Brain* 1996;119 (Pt 3):715-722. DOI: 10.1093/brain/119.3.715.
- Jackle K, Zeis T, Schaeren-Wiemers N, et al. Molecular signature of slowly expanding lesions in progressive multiple sclerosis. *Brain* 2020;143(7):2073-2088. DOI: 10.1093/brain/awaa158.
- Lisak RP, Nedelkoska L, Benjamins JA, et al. B cells from patients with multiple sclerosis induce cell death via apoptosis in neurons in vitro. *J Neuroimmunol* 2017;309:88-99. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2017.05.004.
- Prineas JW, Kwon EE, Cho ES, et al. Immunopathology of secondary-progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50(5):646-657. DOI: 10.1002/ana.1255.
- Singh S, Metz I, Amor S, van der Valk P, Stadelmann C et Bruck W. Microglial nodules in early multiple sclerosis white matter are associated with degenerating axons. *Acta Neuropathol* 2013;125(4):595-608. DOI: 10.1007/s00401-013-1082-0.
- Plemel JR, Liu WQ et Yong VW. Remyelination therapies: a new direction and challenge in multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov* 2017;16(9):617-634. DOI: 10.1038/nrd.2017.115.
- Fischer MT, Wimmer I, Hoftberger R, et al. Disease-specific molecular events in cortical multiple sclerosis lesions. *Brain* 2013;136(Pt 6):1799-1815. DOI: 10.1093/brain/awt110.
- Lublin F, Miller DH, Freedman MS, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016;387(10023):1075-1084. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01314-8.
- Spain R, Powers K, Murchison C, et al. Lipoic acid in secondary progressive MS: A randomized controlled pilot trial. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;4(5):e374. DOI: 10.1212/NXI.0000000000000374.
- Fox RJ, Coffey CS, Conwit R, et al. Phase 2 Trial of Ibudilast in Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2018;379(9):846-855. DOI: 10.1056/NEJMoa1803583.

NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2022 Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MD}