

SCLÉROSE EN PLAQUES :

Quand le genre influence la maladie et sa prise en charge.

Armelle Rancillac¹, Élisabeth Maillart², Élisabeth Traiffort³, Emmanuelle Plassart-Schiess⁴ et Anne-Cécile Boulay¹

¹Centre interdisciplinaire de recherche en biologie (CIRB), Collège de France, CNRS, Inserm, université PSL, Paris, France.

²Sorbonne université, département de neurologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France.

³U1195 Inserm- université Paris-Saclay, Kremlin-Bicêtre, France.

⁴France Sclérose en Plaques, Ivry-sur-Seine, France.

armelle.rancillac@college-de-france.fr

Dans le cadre de La Semaine du Cerveau, le Collège de France a accueilli une conférence consacrée à la sclérose en plaques (SEP) et à ses disparités de genre.

Cet événement, organisé en partenariat avec France Sclérose en Plaques et le Club des Cellules Gliales (*tableau 1, ci-contre*) fait suite à la conférence de l'année dernière sur la « Sclérose en plaques, les espoirs de la recherche »^[1].

Cette année, les interventions du Dr Élisabeth Maillart et du Dr Elisabeth Traiffort, portaient sur la différence d'impact de la maladie et de sa prise en charge en fonction du genre, et sur un possible rôle des hormones sexuelles dans l'épidémiologie de la sclérose en plaques.

1. Un partenariat dynamique regroupant France Sclérose en Plaques, le Club des Cellules Gliales et La Semaine du Cerveau.

<p>France Sclérose en Plaques : créée en 2024 et issue de la fusion de trois structures historiques (ARSEP, LFSEP, UNISEP), elle finance des projets de recherche sur la sclérose en plaques et les maladies apparentées et accompagne les patients et leurs proches. Elle est reconnue d'utilité publique.</p>	
<p>Le Club des Cellules Gliales : association d'intérêt public dont la mission est de rassembler les chercheurs travaillant sur les cellules gliales (astrocytes, oligodendrocytes et cellules de la microglie) et de diffuser leurs connaissances auprès du grand public.</p>	
<p>La Semaine du Cerveau : événement mondial organisé dans plus de 120 villes en France, placé sous le haut patronage du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche. Sous divers formats (conférences, ateliers, spectacles), La Semaine du Cerveau rassemble des initiatives de chercheurs pour aller à la rencontre du grand public, informer, expliquer la démarche scientifique et lutter contre la désinformation.</p>	



I. La SEP, une maladie plus féminine – spécificités liées au genre.

L'épidémiologie de la sclérose en plaques révèle une augmentation notable de son incidence chez les femmes ces dernières années.

- Il y a 60 ans, la SEP touchait deux femmes pour un homme.
- Aujourd'hui, ce ratio est désormais de trois pour un^[2].



Ce « **shift démographique** » se manifeste par un aplatissement des courbes d'incidence chez les jeunes adultes et une hausse chez les sujets plus âgés, surtout féminins^[3] (voir *tableau 2, ci-dessous*).

2. Différences épidémiologiques entre les hommes et les femmes.

Critères	Femmes	Hommes
Ratio d'incidence	3 femmes pour 1 homme	
Âge de début	Plus jeune (souvent 20–30 ans)	Plus tardif (souvent après 40 ans)
Forme de la SEP	Majoritairement rémittente-récurrente	Plus souvent primaire progressive
Fréquence des poussées	Plus élevée , mais récupération plus fréquente	Plus faible , mais handicaps évoluant plus vite
Impact hormonal	Activité de la SEP : réduite pendant la grossesse , accrue lors du postpartum	Fréquence plus élevée de SEP en cas d' insuffisance androgénique , rôle immunomodulateur majeur des androgènes

Les raisons de ce déséquilibre et de son évolution restent en grande partie indéterminées. Toutefois, il semblerait que des facteurs environnementaux puissent être impliqués, tels que la hausse de la consommation tabagique chez les femmes, l'obésité, l'urbanisation croissante, le recours plus fréquent à la contraception hormonale, la diminution du nombre de grossesses et les maternités plus tardives^[4]. Ces transformations sociétales pourraient contribuer à l'augmentation observée de la proportion de femmes touchées.

D'autres facteurs ne semblent pas varier en fonction du genre, notamment des facteurs génétiques (prédisposition auto-immune), infectieux (infection par le virus Epstein Barr ou EBV)

ou environnementaux (déficit en vitamine D).

Sur le plan clinique, la forme dite **rémittente-récurrente** (caractérisée par l'alternance de poussées et de rémissions) est plus fréquente chez les femmes, tandis que la forme primaire progressive (évolution lente et continue, sans véritables poussées) s'observe davantage chez les hommes.

Disparité dans les traitements

Les traitements de fond de la sclérose en plaques, qui visent pour la plupart à limiter l'activité inflammatoire liée à la dérégulation du système de défense de l'organisme (ou système

immunitaire), sont classiquement administrés indépendamment du poids, du sexe ou de l'âge et ciblent différents mécanismes immunitaires.

Cependant, une étude portant sur 22 000 patients a mis en évidence une disparité d'accès aux traitements dans les années 2000, les hommes étant plus souvent traités avec des molécules de haute efficacité [5]. Ce biais peut s'expliquer par un principe de précaution appliqué aux femmes en âge de procréer et par la crainte des patientes face aux nouveaux traitements.

Ces disparités d'accès aux traitements tendent heureusement à diminuer grâce aux données de sécurité désormais disponibles qui rendent certains traitements de haute efficacité autorisés même en cas de désir de grossesse.

La SEP est une maladie dont la dimension genrée est essentielle à comprendre, tant en termes d'incidence que de stratégie thérapeutique. Si les facteurs hormonaux et environnementaux expliquent en partie ces différences, l'accès équitable à la prise en charge et l'anticipation des projets de maternité sont désormais au cœur des bonnes pratiques cliniques.

SEP et grossesse

Les hormones sexuelles jouent un rôle crucial dans la modulation de l'immunité.

Ainsi, à l'adolescence, on remarque un point d'inflexion dans l'incidence de la SEP chez les filles avec une augmentation du sex-ratio (femmes/hommes) après la puberté.

Puis, au cours de la grossesse, il y a une **diminution naturelle de l'activité de la maladie**, en raison d'un «shift immunologique», favorisant la tolérance immunologique en faveur du fœtus. Le système immunitaire bascule alors d'une réponse pro-inflammatoire de type Th1 (impliquée dans les maladies auto-immunes) vers une réponse Th2, plus tolérante et anti-inflammatoire. Ce basculement est induit par les hormones de la grossesse (principalement l'œstradiol, la progestérone et le cortisol placentaire), qui modulent les cellules immunitaires pour favoriser la tolérance du fœtus.



Cette adaptation physiologique protège également le système nerveux central contre l'inflammation, expliquant la réduction des poussées, principalement lors du dernier trimestre.

En revanche, le post-partum est une période à risque de reprise d'activité inflammatoire, notamment chez les patientes dont la maladie n'était pas stabilisée avant la grossesse [6].

Le niveau d'activité dans l'année précédant la grossesse reste ainsi le meilleur prédicteur du risque de poussée après l'accouchement.

L'apport des nouveaux traitements

Une étude récente de la **cohorte internationale MS Base**, regroupant plus de 1 700 patientes entre 2010 et 2023, montre une nette **amélioration du contrôle de la maladie pendant et après la grossesse** [7]. Le taux annualisé de poussées y est inférieur à 0,2, contre 0,6 dans l'étude PRIMS de 1998, illustrant un bien meilleur contrôle de l'activité inflammatoire par les nouveaux traitements hautement efficaces [6].

Leur diversité permet d'adapter la thérapeutique aux projets de maternité en cherchant un meilleur compromis efficacité/danger pour le fœtus. Les molécules tératogènes, comme le fingolimod, sont formellement contre-indiquées.

À l'inverse, les traitements injectables ou certains anticorps monoclonaux sont désormais considérés comme compatibles avec la grossesse. Parmi eux, les traitements dits de première ligne (interférons, acétate de glatiramère, diméthylfumarate) montrent une stabilisation correcte, mais ce sont les médicaments de seconde ligne (comme l'ocrelizumab, l'ofatumumab et le natalizumab) qui offrent une meilleure prévention des rechutes. Avec l'ocrelizumab par

exemple et son action à long terme, le taux de poussées à six mois post-partum tombe à 4 %. Concernant le natalizumab, il est compatible avec une grossesse mais doit être arrêté au cours du 3^e trimestre pour éviter le passage de

la barrière placentaire. S'il est arrêté trop tôt, il peut induire une reprise d'activité inflammatoire (*tableau 3, ci-dessous*).

3. Compatibilités des principales classes de traitements de la sclérose en plaques avec la grossesse

Médicament ou Classe	Mode d'action	Avant la grossesse	Durant la grossesse
Interférons β Acétate de glatiramère	Immunomodulateur injectable (diminution de l'activité inflammatoire)	Possible	Compatible avec une surveillance adaptée
Dimethylfumarate diroximel fumarate	Immunomodulateur par voie orale (diminution de l'activité inflammatoire)	Possible, arrêt lors du test de grossesse positif	Non
Natalizumab (anti-intégrine $\alpha 4$)	Blocage du passage des lymphocytes à travers la BHE*	Possible	À maintenir jusqu'à la fin du 2 ^e trimestre, puis arrêt lors du 3 ^e trimestre
Anti-CD20 Ocrelizumab	Diminution sélective des lymphocytes B	Possible, conception autorisée 2 mois après la cure d'ocrelizumab	Exceptionnel
Ofatumumab	Anticorps se liant aux lymphocytes B CD20 ⁺ dont il induit la lyse	Possible, arrêt lors du test de grossesse positif	Exceptionnel
Teriflunomide, Fingolimod, Ponesimod	Action sur la prolifération ou la migration des lymphocytes	Contre-indiqué (risques tératogènes)	Contre-indiqué

*BHE = Barrière hémato-encéphalique

Effet protecteur de l'allaitement

L'allaitement suscite encore beaucoup de questionnements.

Ainsi, **l'allaitement exclusif** pourrait prolonger le bénéfice hormonal du troisième trimestre, retardant la reprise d'activité inflammatoire dans le post-partum. Mais cela n'a pas encore été formellement prouvé : les études cliniques disponibles, basées uniquement sur des données observationnelles, sont biaisées (les femmes qui allaitent étant souvent en meilleure forme).

L'allaitement est donc encouragé s'il correspond au souhait de la patiente, la majorité des traitements étant compatibles avec l'allaitement, à l'exception des traitements oraux, qui passent dans le lait maternel.

Fertilité et procréation médicalement assistée (PMA)

La sclérose en plaques n'a pas d'impact sur la fertilité elle-même. Une plus faible natalité chez les femmes atteintes de sclérose en plaques pourrait s'expliquer par l'incertitude sur leur avenir ou la crainte liée aux traitements.

Au même titre que la population générale, **le recours à la PMA** est de plus en plus courant. Il n'y a aucune contre-indication : de récentes études françaises ont montré l'absence d'augmentation du risque de poussée après fécondation *in vitro*, à condition que la maladie soit stabilisée.

SEP et ménopause

Le **vieillessement** des patientes présentant une SEP constitue un nouveau défi. En raison du « shift démographique », de nombreuses patientes sont aujourd'hui ménopausées : il s'agit soit de patientes âgées de 20 à 30 ans au moment du diagnostic qui ont pris de l'âge soit de patientes diagnostiquées plus tardivement, c'est-à-dire au-delà de 50 ans.

Très peu d'études ont exploré les liens entre ménopause et progression de la maladie. Il semblerait que la baisse des hormones féminines fasse évoluer différemment la maladie.

Des **recherches actuelles** menées sur le rôle protecteur de certaines hormones, en lien avec la régénération de la myéline (ou remyélinisation), pourraient permettre de trouver des solutions plus ciblées pour les patientes ménopausées. Les effets spécifiques de la ménopause restent cependant à être mieux déterminés, par exemple en étudiant des femmes jeunes ménopausées chirurgicalement.

II. Rôle des hormones sexuelles dans la remyélinisation

Dans la SEP, la démyélinisation, qui résulte du dysfonctionnement du système immunitaire, est responsable des symptômes de la maladie reflétant l'altération de la capacité des neurones à transmettre le signal électrique. Les **traitements actuels** ciblent principalement le dysfonctionnement du système immunitaire et, par conséquent, l'inflammation qui en découle alors qu'aucune thérapie approuvée ne permet de stimuler efficacement la remyélinisation. Cibler ce mécanisme de réparation serait pourtant crucial, notamment pour offrir des perspectives thérapeutiques dans les formes progressives de la maladie.

Un lien entre facteurs hormonaux et remyélinisation est aujourd'hui exploré.

Le rôle clé des oligodendrocytes

Les oligodendrocytes sont les cellules gliales qui **forment la gaine de myéline** autour des axones. Cette gaine améliore la vitesse de conduction de l'influx nerveux et permet de « nourrir » l'axone

en l'approvisionnant en molécules énergétiques. En cas de démyélinisation, des cellules progénitrices présentes dans le cerveau et la moelle épinière ont la capacité de générer de nouveaux oligodendrocytes pouvant recréer la gaine de myéline : c'est ce que l'on appelle « le processus de remyélinisation ».

Malheureusement, au fil des poussées ou dans les formes progressives, ce mécanisme s'épuise et les échecs de la remyélinisation entraînent des dommages irréversibles dans la capacité des neurones à transmettre l'influx nerveux et ainsi, l'accumulation de handicaps sévères et permanents.

Microenvironnement et remyélinisation : pourquoi ça bloque ?

Dans une lésion active de SEP, l'axone est démyélinisé, les oligodendrocytes sont altérés voire morts, et le tissu est infiltré par des cellules inflammatoires appelées microglies et astrocytes. Cet environnement peut être défavorable au processus de remyélinisation en empêchant certaines étapes telles que la différenciation des progéniteurs d'oligodendrocytes. Alternativement, il peut être plus favorable si les cellules gliales deviennent « tolérantes » et permettent aux oligodendrocytes de restaurer la myéline autour des axones.

Comprendre et moduler ces transitions est donc un objectif clé pour préserver la fonction neurologique.

Répartition des formes de SEP et transition vers la progression

Environ 85 % des patients débutent par une **forme rémittente-récurrente**, avec une succession de poussées inflammatoires et destructrices de la myéline, chacune suivie d'une phase de récupération partielle.

Environ la moitié de ces patients évolueront vers une **forme secondairement progressive**, se caractérisant par une aggravation continue de leurs symptômes malgré l'absence de nouvelles poussées.

Les **formes primaires progressives** (15 % des cas) évoluent, quant à elles, d'emblée vers une dégradation irréversible de l'état clinique sans

poussée inflammatoire. Les traitements actuels bloquent l'inflammation périphérique, mais ne permettent pas d'accroître la régénération de la myéline contribuant ainsi à la dégénérescence des neurones.

Rôle des hormones sexuelles ; différences hommes/femmes

Les hormones sexuelles ont été étudiées dans le sexe mâle et le sexe **femelle** dans le contexte de la démyélinisation du système nerveux central (*tableau 4, ci-dessous*). Dans le sexe **mâle**, les androgènes sont notamment connus pour jouer

un rôle immunomodulateur majeur. De plus, de faibles taux d'androgènes (testostérone) chez les hommes atteints de SEP sont associés à des symptômes neurologiques plus sévères et à une progression plus rapide de la maladie. Par ailleurs et de façon tout à fait inattendue, l'analyse histologique post-mortem de lésions actives de SEP, a révélé une expression du récepteur des androgènes beaucoup plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Cette observation a ainsi permis de suggérer que les androgènes pourraient avoir un rôle thérapeutique spécifique chez la femme, vraisemblablement distinct de leur rôle chez l'homme.

4. Rôle des hormones sexuelles dans la remyélinisation selon le sexe (dans les modèles animaux)

Hormones	Origine	Effets chez la femelle	Effet chez le mâle	Cible(s) principale(s)
Œstrogènes (ex. estriol et estradiol)	Hormones féminines (présentes à faible dose chez le mâle)	Favorisent la formation de la myéline et certains effets bénéfiques des astrocytes	Aussi favorisent la myélinisation	Oligodendrocytes, astrocytes
Progestérone	Hormone produite par les ovaires et le placenta (faible chez le mâle)	Protège le système nerveux et aide à produire et transformer les cellules qui fabriquent la myéline	Moins connue chez l'homme	Oligodendrocytes
Androgènes (testostérone)	Hormones masculines (faibles chez la femme)	Aident fortement à reformer la myéline et ont un effet anti-inflammatoire dans le cerveau	Aident à reformer la myéline, mais avec peu d'effet anti-inflammatoire	Microglies (femmes), cellules immunitaires, astrocytes (hommes), neurones (les deux sexes)

Preuves expérimentales sur les modèles murins

Pour tester cette hypothèse, des souris femelles dépourvues d'hormones sexuelles ont été traitées avec des agents démyélinisants spécifiques induisant une perte de myéline localisée soit au niveau du corps calleux (modèle cérébral), soit dans la moelle épinière (modèle médullaire), deux régions particulièrement vulnérables dans la sclérose en plaques ^[8].

Dans ce contexte, l'administration d'androgènes induit une augmentation de la production et de la maturation des oligodendrocytes, une forte remyélinisation, et surtout une réduction

de l'inflammation, via un effet majeur sur les microglies.

Par ailleurs, chez des souris femelles privées du récepteur aux androgènes, la remyélinisation reste possible grâce aux effets pro-myélinisants des œstrogènes. L'effet anti-inflammatoire local disparaît, indiquant qu'il résulte exclusivement de l'activité des androgènes.

Chez les mâles, les androgènes favorisent aussi la remyélinisation, mais ils n'exercent pas d'effets anti-inflammatoires locaux, ce qui pourrait contribuer à l'évolution plus rapide vers la forme progressive secondaire de la maladie constatée chez les hommes (*tableau 4*).



Un dimorphisme sexuel dans la remyélinisation

L'analyse transcriptomique consiste à étudier l'ensemble des ARN messagers (ARNm) présents dans une cellule ou un tissu à un moment donné, permettant de connaître l'ensemble des gènes « actifs » (exprimés).

En contexte de remyélinisation, cette approche a permis de montrer l'existence d'un dimorphisme sexuel dans les voies moléculaires impliquées dans le processus de remyélinisation au cours duquel moins de 25 gènes sont communs aux deux sexes. Cela confirme que les mécanismes cellulaires de réparation diffèrent selon le sexe, ce qui pourrait nécessiter des stratégies thérapeutiques personnalisées.

Applications et perspectives

Dans le futur, les taux d'androgènes et leur normalisation mériteraient vraisemblablement d'être considérés dans la **prise en charge thérapeutique** des **femmes** atteintes de SEP, afin de réduire l'inflammation locale et d'optimiser la remyélinisation. Une telle stratégie de normalisation reste néanmoins particulièrement délicate à mener et nécessitera la mise en place de formulations médicamenteuses adaptées afin d'éviter tout effet masculinisant, associé à ces hormones.

Chez les **hommes** pour lesquels un essai clinique est en cours, on peut espérer un effet promyélinisant des androgènes. Cependant l'absence d'effet anti-inflammatoire local associée à ces hormones dans le sexe mâle, pourrait nécessiter de combiner les androgènes avec une molécule capable de moduler l'inflammation locale.

Principales études cliniques

Plusieurs études cliniques utilisant les hormones sexuelles ont été menées au cours des deux dernières décennies ^[9].

Parmi les études cliniques en cours, l'étude TOTEM menée à Strasbourg explore l'administration de **testostérone chez des hommes** atteints de formes récurrentes-rémittentes de SEP et présentant des taux faibles d'androgènes circulants. Cette étude vise à évaluer les effets neuroprotecteurs et remyélinisants de l'hormone ^[10].

Par ailleurs, l'étude POPART'MUS s'est intéressée à l'utilisation de **progestagènes** associés à des **œstrogènes** chez des **femmes** au cours de la période du post-partum, dans le but de prévenir la survenue de nouvelles poussées. Cependant, les résultats de cette étude n'ont pas mis en évidence de réduction significative du risque de rechute ^[11].

Enfin, l'administration d'**estriol** - un estrogène essentiellement produit au cours de la grossesse - a permis de montrer une **réduction du nombre de rechutes** chez les patientes traitées ainsi que la modification d'un biomarqueur indiquant une réduction de la dégénérescence des neurones ^[12].

Conclusions

Les hormones sexuelles, notamment les androgènes, jouent un **rôle complexe et différencié** selon le sexe dans la SEP. Alors que les traitements actuels ciblent l'inflammation systémique, une **nouvelle génération de thérapies**, visant la réparation de la myéline et le retour vers un microenvironnement favorable à ce processus, devra tenir compte du dimorphisme sexuel de la maladie. Les futures stratégies thérapeutiques pourraient combiner des modulateurs hormonaux doués de propriétés remyélinisantes, associés ou non à des traitements modulant le dysfonctionnement du système immunitaire et administrés de façon personnalisée selon le sexe et le stade évolutif de la maladie.

La SEP est une maladie dont **la dimension genrée est essentielle à comprendre**, tant en termes d'incidence que de stratégie thérapeutique. Si les facteurs hormonaux et environnementaux expliquent en partie ces différences, l'accès équitable à la prise en charge thérapeutique et l'anticipation des projets de maternité sont désormais au cœur des bonnes pratiques cliniques. Ainsi, cette conférence a mis en lumière la complexité de la SEP, une maladie aux multiples facettes. Les questions de genre y tiennent une place centrale. Les femmes, plus touchées par la maladie, subissent des variations hormonales tout au long de leur vie (puberté, grossesse, ménopause), ce qui impacte probablement les mécanismes de remyélinisation.

Alors que les traitements immunomodulateurs sont désormais nombreux et efficaces pour réduire l'activité inflammatoire, la progression de la maladie représente toujours un défi majeur. Les travaux présentés invitent à explorer de nouvelles stratégies thérapeutiques, axées sur la stimulation de la remyélinisation et le rôle clé des hormones, qu'elles soient féminines ou masculines.

À terme, la perspective d'une médecine de précision, adaptée au profil de chaque patient (sexe, âge, statut hormonal), se dessine peu à peu.

Grâce à France Sclérose en Plaques, au Club des cellules gliales et au Collège de France, cette journée est venue enrichir la réflexion scientifique et rappeler la nécessité d'unir l'expertise clinique et la recherche fondamentale pour mieux comprendre et mieux soigner la SEP.

Les échanges, tant scientifiques que conviviaux, ont souligné l'urgence d'une approche pluridisciplinaire et l'importance d'un dialogue continu entre les chercheurs, les médecins, les associations et les patients. ■

RÉFÉRENCES

1. Rancillac A, Louapre C, Nait Oumesmar B, Plassart-Schiess E, Boulay A-C. Sclérose en plaques, les espoirs de la recherche. *Médecine/sciences*. 2024;40: 770–773. doi:10.1051/medsci/2024105
2. Harbo HF, Gold R, Tintoré M. Sex and gender issues in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2013;6: 237–248. doi:10.1177/1756285613488434
3. Koch-Henriksen N, Thygesen LC, Stenager E, Laursen B, Magyari M. Incidence of MS has increased markedly over six decades in Denmark particularly with late onset and in women. *Neurology*. 2018;90. doi:10.1212/WNL.0000000000005612
4. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, Ioannidis JPA, Tzoulaki I. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*. 2015;14: 263–273. doi:10.1016/S1474-4422(14)70267-4
5. Antoine Gavoille, Emmanuelle Leray, Fabien Rollot, Romain Casey, Guillaume Mathey, Laure Michel, et al. Is there therapeutic inertia in women with MS? In: ECTRIMS 2024, editor.
6. Vukusic S, Hutchinson M, Hours M, Moreau T, Cortinovis-Tourniaire P, Adeleine P, et al. Pregnancy and multiple sclerosis (the PRIMIS study): clinical predictors of post-partum relapse. *Brain*. 2004;127: 1353–1360. doi:10.1093/brain/awh152
7. Yeh WZ, Van der Walt A, Skibina OG, Kalincik T, Alroughani R, Kermodé AG, et al. disease activity in pregnant and post-partum women with Multiple Sclerosis receiving ocrelizumab or other disease-modifying therapies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2024;11. doi:10.1212/NXI.0000000000200328
8. Zahaf A, Kassoussi A, Hutteau-Hamel T, Mellouk A, Marie C, Zoupi L, et al. Androgens show sex-dependent differences in myelination in immune and non-immune murine models of CNS demyelination. *Nat Commun*. 2023;14: 1592. doi:10.1038/s41467-023-36846-w
9. Traiffort E, Kassoussi A, Zahaf A. Revisiting the role of sexual hormones in the demyelinated central nervous system. *Front Neuroendocrinol*. 2025;76: 101172. doi:10.1016/j.yfrne.2024.101172
10. Metzger-Peter K, Kremer LD, Edan G, Loureiro de Sousa P, Lamy J, Bagnard D, et al. The TOTEM RRMS (testosterone treatment on neuroprotection and myelin repair in relapsing remitting Multiple Sclerosis) trial: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials*. 2020;21: 591. doi:10.1186/s13063-020-04517-6
11. Vukusic S, Ionescu I, El-Etr M, Schumacher M, Baulieu EE, Cornu C, et al. The prevention of post-partum relapses with progestin and estradiol in Multiple Sclerosis (POPART'MUS) trial: rationale, objectives and state of advancement. *J Neurol Sci*. 2009;286: 114–118. doi:10.1016/j.jns.2009.08.056
12. Voskuhl R, Kuhle J, Siddarth P, Itoh N, Patel K, MacKenzie-Graham A. Decreased neurofilament light chain levels in estradiol-treated multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2022;9: 1316–1320. doi:10.1002/ach3.51622