



**HAL**  
open science

## Physiopathologie de la sclérose en plaques : actualités

C. Lubetzki

► **To cite this version:**

C. Lubetzki. Physiopathologie de la sclérose en plaques : actualités. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2022, 206 (6), pp.721-726. 10.1016/j.banm.2022.03.006 . hal-04414084

**HAL Id: hal-04414084**

**<https://hal.sorbonne-universite.fr/hal-04414084>**

Submitted on 24 Jan 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



ARTICLE ORIGINAL

# Physiopathologie de la sclérose en plaques : actualités<sup>☆</sup>



*Multiple sclerosis: Update on pathogenesis*

C. Lubetzki

Département médico-universitaire de neurosciences, Institut du cerveau, hôpital de la Salpêtrière, Sorbonne université, AP-HP, Paris, France

Disponible sur Internet le 21 mars 2022

## MOTS CLÉS

Sclérose en plaques/  
physiopathologie ;  
Immunothérapie ;  
Remyélinisation ;  
Neurodégénérescence

**Résumé** La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire du système nerveux central, dont le déclenchement est favorisé par des facteurs génétiques et environnementaux. Le point de départ du processus pathologique (en périphérie ou dans le système nerveux central) reste controversé. La composante inflammatoire, qui associe immunité adaptative (lymphocytes T et B) et immunité innée, induit, dans les phases rémittentes de la maladie, des lésions focales dans la substance blanche, associant démyélinisation et atteinte axonale. Lors des phases progressives de la maladie, la pathologie devient plus diffuse, avec une neurodégénérescence qui touche la substance blanche et la substance grise, associée à une prédominance de la réaction immune innée. Le développement des immunothérapies (immunomodulateurs et immunosupresseurs) a considérablement réduit la fréquence des poussées, directement liées à l'inflammation focale. En revanche, ces immunothérapies n'ont qu'une efficacité modeste sur l'accumulation du handicap au cours des phases progressives de la maladie. La remyélinisation, qui permet de réparer certaines lésions et de prévenir la neurodégénérescence, peut être extensive chez certains patients. Son efficacité diminue avec l'âge et la durée de la maladie. La connaissance des mécanismes impliqués dans le processus de régénération myélinique a fait émerger une recherche translationnelle active, avec des résultats prometteurs de certains essais thérapeutiques de phase précoce.

© 2022 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de l'Académie nationale de médecine.

## KEYWORDS

Multiple sclerosis/  
physiopathology;  
Immunotherapy;

**Summary** Multiple sclerosis is an inflammatory disease of the central nervous system, driven by genetic and environmental factors. Whether the pathological process begins in the periphery (outside-in process) or in the central nervous system (inside-out process) is still controversial. During the relapsing phase of the disease, the inflammatory component, associating an adaptive immune response (T and B lymphocytes) and an innate immune response, causes focal lesions in the white matter, with demyelination and axonal damage. A more diffuse pathology occurs

<sup>☆</sup> Séance du 25/01/2022.

Adresse e-mail : [catherine.lubetzki@aphp.fr](mailto:catherine.lubetzki@aphp.fr)

Demyelinating diseases;  
Neurodegeneration;  
Remyelination

during the progressive phase of the disease, leading to neurodegeneration affecting both white and grey matter, with a predominance of innate immune response. Immunotherapies (immunomodulators and immunosuppressants) strongly reduce the frequency of relapses, which are directly related to focal inflammation. These therapies, however, have only a modest impact on the accumulation of disability during the progressive phases of the disease. Remyelination, allowing some lesions repair and preventing neurodegeneration, can be extensive in some patients but decreases with aging and disease duration. Deciphering the mechanisms involved in myelin regeneration has led to active translational research with promising results in some early phase clinical trials.

© 2022 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of l'Académie nationale de médecine.

## Introduction

Cause majeure de handicap neurologique non traumatique de l'adulte jeune, la sclérose en plaques touche environ 120 000 personnes en France et 2,8 millions d'individus dans le monde. Débutant dans la grande majorité des cas chez le jeune adulte, elle atteint de façon prédominante les femmes, avec un sexe-ratio qui est passé de 2/1 à 3/1 au cours des cinquante dernières années, suggérant l'importance des facteurs de l'environnement [1].

La sclérose en plaques entraîne des lésions dans le système nerveux central. Initialement considérée comme une maladie de la substance blanche, touchant les faisceaux de fibres myélinisées dans les lésions focales (les plaques), la sclérose en plaques touche aussi la substance grise, avec des lésions corticales dont l'identification est relativement récente. La répartition des différentes composantes de la maladie, que sont l'inflammation, la démyélinisation et la neurodégénérescence, varie selon les patients, les stades de la maladie, l'âge. En particulier, l'inflammation prédomine dans les phases rémittentes de la maladie, au sein des plaques disséminées dans le système nerveux central. En revanche, la phase progressive de la maladie est moins inflammatoire et est caractérisée par l'accumulation d'une atteinte neurodégénérative diffuse [2]. Des progrès thérapeutiques majeurs sont survenus au cours des 20–30 dernières années. Ils sont liés au développement des immunothérapies (immunomodulateurs et immunosuppresseurs) dont l'efficacité sur la réduction de la fréquence des poussées est comprise entre 40 et 80 % selon les molécules thérapeutiques [3]. Ces traitements n'impactent, néanmoins, que modestement la progression du handicap à moyen et long terme, progression qui est liée à l'accumulation d'une atteinte neuronale et axonale, partiellement indépendante des poussées et de l'inflammation.

## Les causes de la maladie

La sclérose en plaques est une maladie auto-immune dont le développement est favorisé par des facteurs de risques génétiques et environnementaux.

## Les facteurs de risque environnementaux

De larges études multicentriques ont identifié des facteurs de risque liés à l'environnement. Parmi ceux-ci, le faible ensoleillement (associé à un déficit en vitamine D), le

tabagisme (avec un risque qui augmente avec sa durée et son intensité), l'obésité dans le jeune âge [4,5]. Ces risques, dont le « poids » demeure faible, peuvent être évitables. En ce qui concerne le rôle de facteurs infectieux [6], les résultats les plus convaincants concernent l'infection par le virus d'Epstein–Barr (EBV) avec une séropositivité EBV chez 100 % des patients adultes atteints de sclérose en plaques (mais une étude récente estimait à 98 % la séropositivité EBV dans la population générale de patients adultes hospitalisés [7]. Chez les enfants atteints de sclérose en plaques, 15 % sont séronégatifs pour l'EBV [8], mais un pourcentage de ces enfants séronégatifs pourrait remplir les critères d'une autre pathologie inflammatoire du système nerveux central, liée à la présence d'anticorps anti-MOG (*myelin oligodendrocyte glycoprotein*) [9]. L'infection par l'EBV apparaît donc comme un prérequis pour le développement de la maladie, et une publication très récente estime qu'une infection par l'EBV augmente d'un facteur 32 le risque de sclérose en plaques [10].

## Les facteurs de risque génétiques

L'existence de facteurs génétiques de susceptibilité est établie depuis plusieurs décades, avec une augmentation du risque dans les familles où un individu est porteur de la maladie. L'impact de la région HLA du chromosome 6 dans le développement de nombreuses maladies auto-immunes est connu ; dans la sclérose en plaques, les porteurs de l'allèle HLA DRB1\*15:01 ont un risque multiplié par 3 par rapport aux individus non porteurs de développer la maladie [11]. D'autres allèles HLA induisant un risque ou au contraire une protection ont été identifiés par les études GWAS. Ces études ont, en outre, identifié près de 200 variants génétiques associés à la sclérose en plaques, dont une grande proportion correspond à des gènes impliqués dans la réponse immunitaire, renforçant l'hypothèse d'une pathologie à déterminisme immunologique [12,13]. En outre, des interactions entre des facteurs de risque environnementaux et génétiques ont été identifiés (par exemple tabagisme et HLA) [14].

## Une maladie auto-immune, initiée dans le système nerveux central ou en périphérie

Le système immunitaire adaptatif (lymphocytes T et lymphocytes B) joue un rôle majeur dans l'initiation de la maladie et la survenue des poussées évolutives. Le

processus d'activation lymphocytaire est déclenché en réponse à la présentation de l'antigène par des cellules présentatrices d'antigène que sont notamment les cellules dendritiques. Néanmoins, malgré une recherche extensive, cet antigène cible du processus auto-immun, vraisemblablement localisé dans le système nerveux central, et possiblement myélinique, reste encore non identifié [15].

#### L'initiation de la réponse immunitaire : les controverses

Le site d'initiation de la réponse immunitaire suscite un débat qui n'est pas clos. Cette initiation pourrait se faire de façon intrinsèque (c'est le processus « inside-out ») ou de façon extrinsèque (c'est le processus « outside-in ») [16]. Dans l'hypothèse « inside-out », la survenue d'une lésion tissulaire initiale dans le système nerveux central conduit au relargage d'antigènes du système nerveux central en périphérie, notamment par drainage via les ganglions lymphatiques. Ce relargage antigénique induit une réponse immunitaire pathologique vis-à-vis de ce ou ces antigènes. Au contraire, dans l'hypothèse « outside-in », l'évènement déclencheur a lieu en dehors du système nerveux central, possiblement dans le cadre d'un épisode infectieux, conduisant à une réponse immunitaire aberrante vis-à-vis d'un ou plusieurs antigènes du système nerveux central, possiblement médiée par un mécanisme de mimétisme moléculaire. Des résultats récents [17] ont montré l'existence, dans la substance blanche en apparence normale de patients décédés de sclérose en plaques, de gonflements myéliniques avec détachement de fragments de myéline (*myelin blisters*), renforçant peut être l'hypothèse « inside-out ».

Quelle que soit l'issue du débat, ces deux scénarios conduisent à l'entrée des cellules immunitaires dans le système nerveux central, à la constitution de dégâts tissulaires qui vont par un cercle vicieux perpétuer et renforcer la réaction inflammatoire. Cette entrée des cellules immunitaires dans le système nerveux central implique le franchissement des barrières isolant le système nerveux central, qu'il s'agisse de la barrière hémato-encéphalique ou de la barrière sang-LCR des veinules méningées. Parmi les mécanismes moléculaires impliqués dans l'invasion du système nerveux central par les lymphocytes, l'interaction entre la molécule d'adhérence VCAM, localisée sur l'endothélium vasculaire, et l'intégrine  $\alpha 4\beta 1$ , exprimée par les lymphocytes, est une étape clef du franchissement de la barrière hémato-encéphalique. Ce mécanisme est impliqué dans l'efficacité, dans les formes rémittentes de sclérose en plaques, du natalizumab, anticorps monoclonal dirigé contre l'intégrine  $\alpha 4\beta 1$ . Le risque de survenue d'une leuco-encéphalite multifocale progressive, pathologie opportuniste sévère liée à la réactivation du virus JC, justifie une évaluation du rapport bénéfice-risque et un suivi rigoureux.

#### Une inflammation constituée de cellules de l'immunité adaptative et de l'immunité innée.

L'inflammation au sein du système nerveux central est présente à tous les stades de la maladie, mais elle est plus prononcée dans les phases précoces, au sein des lésions focales, associée à une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. L'invasion par les lymphocytes T CD4+ est considérée comme une étape initiale

du développement de la maladie, avec une prédominance de phénotype Th1 et Th17, alors que les lymphocytes CD8+ prédominent dans les lésions, avec un rôle cytotoxique. Un déficit fonctionnel des lymphocytes T régulateurs pourrait favoriser le développement de cette réaction lymphocytaire T. Le rôle des lymphocytes B est d'identification plus récente, avec des effets dépendent des anticorps, mais surtout des effets indépendants des anticorps. Ces derniers sont liés au rôle des lymphocytes B dans la production de cytokines et la présentation d'antigène, conduisant à une activation lymphocytaire T. La démonstration la plus évidente de cet effet indépendant des anticorps est l'efficacité, dans les scléroses en plaques rémittentes, des anticorps anti-CD20, qui ciblent les lymphocytes B (cellules qui expriment CD20), mais pas les plasmocytes et les plasmablastes. En outre, le déficit fonctionnel des lymphocytes T régulateurs stimule les lymphocytes B auto-réactifs, et vice versa le déficit fonctionnel des lymphocytes B induit une activation du pool de lymphocytes T, renforçant le rôle de l'interaction lymphocytes T-lymphocytes B dans la pathogénèse de la sclérose en plaques. Outre l'immunité adaptative, la contribution des cellules de l'immunité innée est aussi bien démontrée, avec une invasion de macrophages venus de la périphérie, mais aussi la présence de cellules microgliales (macrophages résidents du système nerveux central) dans les lésions focales [18].

Avec l'évolution de la maladie, notamment dans les phases progressives, la réaction immunitaire se modifie, avec une accumulation lente de lymphocytes T et B sans altération de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. Cette accumulation survient notamment dans les méninges et certains espaces de Virchow Robin avec la formation d'agrégats lymphoïdes (follicules). Cette inflammation « à bas bruit » est présente dès les stades précoces de la maladie, mais elle augmente avec la durée de la maladie et l'âge du patient. En outre, ces phases progressives sont associées à la survenue d'une activation microgliale diffuse, qu'il est possible de détecter par imagerie en PET scan [19].

#### L'atteinte tissulaire dans la sclérose en plaques

L'inflammation induit des lésions tissulaires focales (les plaques) et des lésions diffuses. Les plaques, caractérisées par une démyélinisation segmentaire et une atteinte axonale (trans-section, perte axonale), surviennent dans les phases rémittentes de la maladie. Lors des phases progressives, la topographie des lésions tissulaires se modifie : l'atteinte tissulaire devient diffuse, touchant la substance blanche mais aussi le cortex avec des lésions démyélinisantes sous-piales, une expansion lente de lésions pré-existantes et une neurodégénérescence diffuse au sein de la substance blanche et de la substance grise d'apparence normale [20].

#### Une destruction axonale sous-tendue par des mécanismes plurifactoriels

De façon schématique, on distingue une atteinte axonale aiguë, liée à l'inflammation, qui conduit à la destruction

rapide de l'axone, puis du corps cellulaire neuronal, et une atteinte axonale chronique, largement indépendante de l'inflammation et liée à la démyélinisation.

### L'atteinte neuronale aiguë

C'est une atteinte neuronale et axonale « directe » médiée par les cellules T CD8 neurotoxiques, ainsi que par la sécrétion, par les macrophages et la microglie, de composés neurotoxiques (*reactive oxygen species* [ROS], glutamate, cytokines et chemokines). Le relargage de fer dans l'espace extracellulaire, lié à la perte oligodendrocytaire, contribue en outre au stress oxydatif dans les lésions actives, avec pour conséquence des altérations fonctionnelles mitochondriales et l'accumulation d'anomalies de l'ADN mitochondrial dans les corps cellulaires neuronaux de la substance grise [21].

### L'atteinte neuronale chronique

À côté de cette atteinte neuronale aiguë, les données neuropathologiques, mais aussi les études sur des modèles expérimentaux, ont démontré l'existence d'une atteinte chronique, relativement indépendante de l'inflammation, qui conduit à une mort neuronale retardée des neurones dont les axones ont été partiellement démyélinisés. Plusieurs mécanismes sont identifiés dans cette atteinte axonale chronique, notamment la redistribution des canaux sodium de long de l'axone et la perte du couplage oligodendrocyte-axone.

*La redistribution des canaux sodium de long de l'axone.* La démyélinisation est associée à la disparition des nœuds de Ranvier sur les segments démyélinisés de l'axone. Les nœuds de Ranvier, situés entre deux segments myélinisés, sont des petits segments axonaux amyéliniques caractérisés par une agrégation de canaux sodium dépendants du voltage, de type Nav1.6. Ils sous-tendent la conduction rapide, saltatoire, de l'influx nerveux [22]. Lors de la démyélinisation, les nœuds de Ranvier sont profondément altérés. Cette altération nodale est associée à une redistribution diffuse des canaux sodium le long de l'axone dénudé. Cette redistribution est probablement adaptative, permettant le maintien d'une conduction axonale lente. Elle est aussi délétère, car elle induit, tout au long de la portion démyélinisée de l'axone, des flux entrants de sodium, conduisant, possiblement via l'inversion de l'échangeur sodium-calcium, à une entrée intra-axonale de calcium et à une destruction axonale. Cette hypothèse a conduit à plusieurs essais thérapeutiques de neuroprotection dans la sclérose en plaques, avec des bloqueurs des canaux sodium [23,24].

*La perte du couplage métabolique entre l'oligodendrocyte et l'axone.* Par le biais d'un couplage métabolique, les cellules oligodendrogiales jouent un rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité et dans la survie des axones qu'elles myélinisent (et qui sont souvent très éloignés du corps cellulaire neuronal). L'oligodendrocyte, directement ou indirectement via l'astrocyte, capture le glucose circulant et le transforme par glycolyse en lactate. Le lactate est transporté de l'oligodendrocyte à l'axone par des transporteurs spécifiques, et permet la production d'ATP dans l'axone. [25,26]. La perte des contacts entre l'oligodendrocyte et l'axone lors de la démyélinisation fait disparaître ce couplage métabolique, générant une

axonopathie métabolique avec déficit énergétique à l'origine d'une atteinte axonale irréversible.

### Des capacités de réparation qui diminuent avec l'âge

L'existence de capacités de remyélinisation a été identifiée dans des tissus post-mortem de sclérose en plaques depuis plus de 50 ans [27]. Cette remyélinisation est associée à des gaines de myéline plus fines, avec des internœuds qui sont plus courts. Elle permet, néanmoins, de rétablir une conduction nerveuse rapide, et surtout elle prévient la neurodégénérescence, comme l'ont montré diverses approches expérimentales, neuropathologiques sur des tissus post-mortem ainsi que des études d'imagerie chez l'homme [28]. Cette remyélinisation, très efficace dans les modèles expérimentaux de démyélinisation, est néanmoins le plus souvent insuffisante dans la sclérose en plaques. Il existe, en outre, une grande hétérogénéité interindividuelle comme l'ont montré les études neuropathologiques [29] et d'imagerie myélinique en PET-scan [28]. L'efficacité de la remyélinisation semble aussi dépendre des régions du système nerveux central, avec une remyélinisation plus faible dans les zones situées près des ventricules cérébraux, et plus étendue dans les régions corticales [30].

La nature des cellules responsables de la remyélinisation a été activement étudiée au cours des dernières deux décades, à l'aide de modèles expérimentaux complémentaires (greffes intracérébrales, études de lignage, analyses transcriptomiques et « birthdating » sur tissu post-mortem...). Il est actuellement envisagé que plusieurs types cellulaires peuvent participer à la remyélinisation : les cellules précurseurs d'oligodendrocytes, les progéniteurs de la zone sous-ventriculaire, mais aussi les oligodendrocytes matures ayant survécu au processus de démyélinisation. Les mécanismes moléculaires impliqués dans les différentes étapes du processus de remyélinisation (prolifération, recrutement vers la lésion démyélinisée, maturation oligodendrocytaire et enroulement des prolongements oligodendrocytaires autour de l'axone pour former de nouvelles gaines de myéline), ne seront pas détaillés ici. De leur dissection ont émergé des cibles thérapeutiques qui ont conduit à des stratégies de remyélinisation chez l'homme, en cours de développement (voir revue [31]). Des stratégies de stimulation de l'activité neuronale (stimulation électrique ou stimulation induite par l'apprentissage de tâches d'apprentissage moteur) ont, en outre, montré que la stimulation neuronale favorisait la remyélinisation [32,33].

Alternativement, des données s'accumulent sur le rôle pro-remyélinisant des cellules microgliales, lorsque celles-ci acquièrent un phénotype pro-régénératif [34]. Dans ce contexte, la démonstration récente, dans des modèles expérimentaux, ainsi que sur des tissus humains post-mortem, d'une interaction spécifique, au niveau des nœuds de Ranvier, entre prolongements microgliaux et axone, fait envisager l'hypothèse que la « lecture », par la microglie, de l'état physiologique du neurone après une atteinte démyélinisante, induit l'acquisition d'un phénotype pro-régénératif [35]. Ces résultats sont importants sur le plan conceptuel, mais aussi dans une perspective thérapeutique, dans la mesure où des molécules en cours

d'évaluation thérapeutique dans la sclérose en plaques pourraient cibler les cellules de la réponse immunitaire innée.

Comme pour tous les processus de régénération, l'efficacité de la remyélinisation décline avec l'âge dans les modèles murins. C'est probablement aussi le cas dans le cerveau humain, mais la démonstration directe est difficile. Dans ce contexte, des études cliniques ont mis en évidence l'impact de l'âge sur le handicap et sur la modalité évolutive (rémittente ou progressive) de la maladie [36,37], impact qui s'ajoute, pour les formes rémittentes, à celui du retard d'initiation du traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur. Les études longitudinales d'imagerie (IRM 7T, PET-scan) devraient permettre de confirmer ou d'infirmer le rôle du vieillissement dans le déclin des capacités de remyélinisation, en prenant en compte les facteurs confondants potentiels que sont la modification du statut immunitaire lié à l'âge, et l'impact des co-morbidités. Sur le plan thérapeutique, des stratégies de réduction calorique ont montré des effets intéressants de « réactivation » de l'efficacité de la remyélinisation chez des rats âgés, effets répliqués par l'administration de l'antidiabétique Metformin. [38]. L'extrapolation de ces données expérimentales chez les patients atteints de sclérose en plaques reste à évaluer.

## Conclusion

Les différents acteurs de la réponse immunitaire conduisant au développement de la sclérose en plaques sont mieux connus, associant immunité adaptative et immunité innée. Il en est de même de facteurs de risque liés à l'environnement et des facteurs de risque génétiques. En lien avec ces avancées, le développement des immunothérapies a transformé la prise en charge, réduisant l'inflammation et les poussées associées. L'effet de ces stratégies d'immunomodulation et d'immunosuppression sur la progression du handicap à moyen et long terme reste plus incertain, avec l'identification d'une progression silencieuse chez les patients sous immunothérapie, liée à l'accumulation d'une atteinte neuronale irréversible qui semble indépendante des poussées et de l'inflammation. L'amélioration de nos connaissances sur les mécanismes de réparation myélinique et sur le rôle neuroprotecteur de la remyélinisation a conduit à l'émergence récente d'essais thérapeutiques de phase précoce chez les patients atteints de sclérose en plaques.

## Déclaration de liens d'intérêts

Liens d'intérêt (sans rapport avec l'article) : participation à des *advisory boards* et à des symposiums pour BIOGEN, MERCK SERONO, REWIND, ROCHE, GLIXOGEN et soutien à la recherche (financement partiel d'une thèse d'université) par BIOGEN.

## Références

- [1] Orton S-M, Herrera BM, Yee IM, Valdar W, Ramagopalan SV, Sadovnick AD, et al. Sex ratio of multiple sclerosis in Canada: a longitudinal study. *Lancet Neurol* 2006;5(11):932–6.
- [2] Lassmann H. Multiple Sclerosis Pathology. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018;8(3):a028936.
- [3] Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet* 2018;391(10130):1622–36.
- [4] Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part II: non-infectious factors. *Ann Neurol* 2007;61(6):504–13.
- [5] Høglund RAA, Meyer HE, Stigum H, Torkildsen Ø, Grytten N, Holmøy T, et al. Association of body mass index in adolescence and young adulthood and long-term risk of multiple sclerosis: a population-based study. *Neurology* 2021;97(23):e2253–61.
- [6] Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol* 2007;61(4):288–99.
- [7] Abrahamyan S, Eberspächer B, Hoshi M-M, Aly L, Luessi F, Groppa S, et al. Complete Epstein-Barr virus seropositivity in a large cohort of patients with early multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91(7):681–6.
- [8] Banwell B, Krupp L, Kennedy J, Tellier R, Tenenbaum S, Ness J, et al. Clinical features and viral serologies in children with multiple sclerosis: a multinational observational study. *Lancet Neurol* 2007;6(9):773–81.
- [9] Nourbakhsh B, Cordano C, Asteggiano C, Ruprecht K, Otto C, Rutatangwa A, et al. Multiple sclerosis is rare in Epstein-Barr virus-seronegative children with central nervous system inflammatory demyelination. *Ann Neurol* 2021;89(6):1234–9.
- [10] Bjernevik K, Cortese M, Healy BC, Kuhle J, Mina MJ, Leng Y, et al. Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science* 2022;375:296–301.
- [11] Patsopoulos NA, Barcellos LF, Hintzen RQ, Schaefer C, van Duijn CM, Noble JA, et al. Fine-mapping the genetic association of the major histocompatibility complex in multiple sclerosis: HLA and non-HLA effects. *PLoS Genet* 2013;9(11):e1003926.
- [12] Hafler DA, Compston A, Sawcer S, Lander ES, Daly MJ, et al., International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med* 2007;357(9):851–62.
- [13] International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science* 2019;365(6460):eaav7188.
- [14] Hedström AK, Hössjer O, Hillert J, Stridh P, Kockum I, Olsson T, et al. The influence of human leukocyte antigen-DRB1\*15:01 and its interaction with smoking in MS development is dependent on DQA1\*01:01 status. *Mult Scler* 2020;26(13):1638–46.
- [15] Hohlfeld R, Dornmair K, Meinl E, Wekerle H. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 2: CD8+ T cells, B cells, and antibodies in the focus of reverse-translational research. *Lancet Neurol* 2016;15(3):317–31.
- [16] Luchicchi A, Preziosa P, Hart B. Editorial: "Inside-Out" vs. "Outside-In" paradigms in multiple sclerosis etiopathogenesis. *Front Cell Neurosci* 2021;15:53.
- [17] Hart BA, Luchicchi A, Schenk GJ, Stys PK, Geurts JJG. Mechanistic underpinning of an inside-out concept for autoimmunity in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol* 2021;8(8):1709–19.
- [18] Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol* 2015;15(9):545–58.
- [19] Bezukladova S, Tuisku J, Matilainen M, Vuorimaa A, Nylund M, Smith S, et al. Insights into disseminated MS brain pathology with multimodal diffusion tensor and PET imaging. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2020;7(3):e691.
- [20] Lassmann H. Pathogenic mechanisms associated with different clinical courses of multiple sclerosis. *Front Immunol* 2018;9:3116.
- [21] Campbell G, Mahad D. Neurodegeneration in progressive multiple sclerosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2018;8(10):[a028985].

- [22] Lubetzki C, Sol-Foulon N, Desmazières A. Nodes of Ranvier during development and repair in the CNS. *Nat Rev Neurol* 2020;16(8):426–39.
- [23] Craner MJ, Newcombe J, Black JA, Hartle C, Cuzner ML, Waxman SG. Molecular changes in neurons in multiple sclerosis: altered axonal expression of Nav1.2 and Nav1.6 sodium channels and Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101(21):8168–73.
- [24] Coman I, Aigrot MS, Seilhean D, Reynolds R, Girault JA, Zalc B, et al. Nodal, paranodal and juxtaparanodal axonal proteins during demyelination and remyelination in multiple sclerosis. *Brain* 2006;129(Pt 12):3186–95.
- [25] Lee Y, Morrison BM, Li Y, Lengacher S, Farah MH, Hoffman PN, et al. Oligodendroglia metabolically support axons and contribute to neurodegeneration. *Nature* 2012;487(7408):443–8.
- [26] Fünfschilling U, Supplie LM, Mahad D, Boretius S, Saab AS, Edgar J, et al. Glycolytic oligodendrocytes maintain myelin and long-term axonal integrity. *Nature* 2012;485(7399):517–21.
- [27] Périer O, Grégoire A. Electron microscopic features of multiple sclerosis lesions. *Brain* 1965;88(5):937–52.
- [28] Bodini B, Veronese M, García-Lorenzo D, Battaglini M, Poirion E, Chardain A, et al. Dynamic imaging of individual remyelination profiles in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2016;79(5):726–38.
- [29] Patrikios P, Stadelmann C, Kutzelnigg A, Rauschka H, Schmidbauer M, Laursen H, et al. Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain* 2006;129(Pt 12):3165–72.
- [30] Albert M, Antel J, Brück W, Stadelmann C. Extensive cortical remyelination in patients with chronic multiple sclerosis. *Brain Pathol* 2007;17(2):129–38.
- [31] Lubetzki C, Zalc B, Williams A, Stadelmann C, Stankoff B. Remyelination in multiple sclerosis: from basic science to clinical translation. *Lancet Neurol* 2020;19(8):678–88.
- [32] Gautier HOB, Evans KA, Volbracht K, James R, Sitnikov S, Lundgaard I, et al. Neuronal activity regulates remyelination via glutamate signalling to oligodendrocyte progenitors. *Nat Commun* 2015;6:8518.
- [33] Bacmeister CM, Barr HJ, McClain CR, Thornton MA, Nettles D, Welle CG, et al. Motor learning promotes remyelination via new and surviving oligodendrocytes. *Nat Neurosci* 2020;23(7):819–31.
- [34] Miron VE, Boyd A, Zhao J-W, Yuen TJ, Ruckh JM, Shadrach JL, et al. M2 microglia/macrophages drive oligodendrocyte differentiation during CNS remyelination. *Nat Neurosci* 2013;16(9):1211–8.
- [35] Ronzano R, Roux T, Thetiot M, Aigrot MS, Richard L, Lejeune FX, et al. Microglia-neuron interaction at nodes of Ranvier depends on neuronal activity through potassium release and contributes to remyelination. *Nat Commun* 2021;12(1):5219.
- [36] Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain* 2006;129Pt3:595–605.
- [37] Stankoff B, Mrejen S, Tourbah A, Fontaine B, Lyon-Caen O, Lubetzki C, et al. Age at onset determines the occurrence of the progressive phase of multiple sclerosis. *Neurology* 2007;68(10):779–81.
- [38] Neumann B, Baror R, Zhao C, Segel M, Dietmann S, Rawji KS, et al. Metformin restores CNS remyelination capacity by rejuvenating aged stem cells. *Cell Stem Cell* 2019;25(4):473e8–85e8.