



Instituts  
thématiques



**Inserm**

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

Paris, le 10 août 2011

---

## Communiqué de presse

---

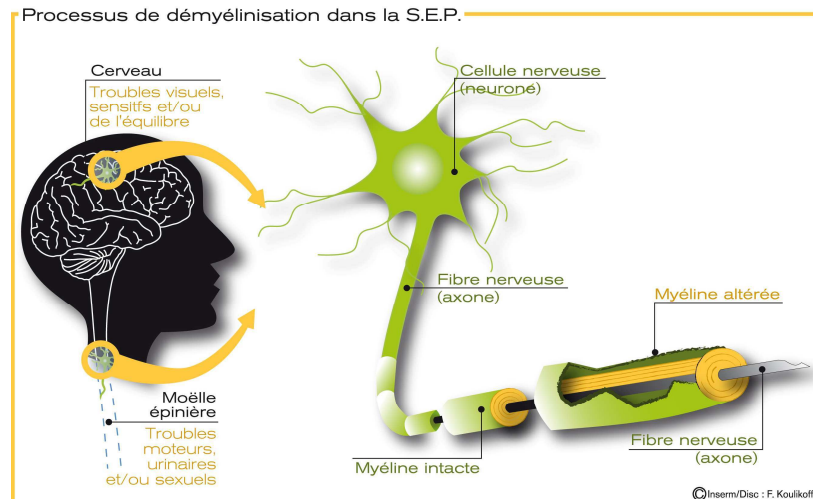
**Identification de nouveaux facteurs de prédisposition génétique à la sclérose en plaques : une avancée majeure dans la connaissance des mécanismes biologiques de la maladie.**

Une équipe internationale composée notamment de plusieurs équipes hospitalières et de recherche françaises vient d'identifier 29 nouveaux variants génétiques associés à la sclérose en plaques, apportant des informations clés sur la physiopathologie de cette maladie neurologique très invalidante. La majeure partie des gènes identifiés est impliquée dans le système immunitaire, et révèlent les voies biologiques qui sous-tendent le développement de la sclérose en plaques. Les résultats de ces travaux, coordonnés par les Universités de Cambridge et d'Oxford, et financé par le Wellcome Trust, sont publiés cette semaine dans la revue *Nature*. C'est la plus grande étude génétique de la sclérose en plaques jamais réalisée à ce jour grâce à la contribution de près de 250 chercheurs, membres de *'l'International Multiple Sclerosis Genetics Consortium* et du *Wellcome Trust Case Control Consortium*.

La France, représentée par le Réseau Français d'Etude Génétique de la Sclérose en Plaques (REFGENSEP) coordonné par Bertrand Fontaine (Centre de recherche de l'Institut du cerveau et de la moelle, Unité mixte Inserm/CNRS/ Université Pierre et Marie Curie 975-7225, Paris) et le Centre National de Génotypage (CNG) dirigé par Mark Lathrop, a participé activement à cette recherche. Dix chercheurs et cliniciens français sont signataires de l'article scientifique publié aujourd'hui. Depuis 1999, le réseau REFGENSEP recrute des patients volontaires pour la recherche génétique au sein de 33 centres répartis en France. Les résultats publiés aujourd'hui récompensent le travail conjoint des neurologues et des scientifiques associé à l'engagement des patients et des associations qui les représentent. L'équipe dirigée par Bertrand Fontaine travaille activement depuis de nombreuses années sur l'identification des gènes de prédisposition à la sclérose en plaques et a participé à la coordination de cette vaste étude. « *Après plus de 30 ans de recherche, seul un effort commun et international pouvait nous laisser espérer identifier les gènes majeurs impliqués dans la sclérose en plaques. C'est le résultat de cet effort commun dont nous publions les résultats aujourd'hui. La stratégie que nous avons utilisée peut être appliquée à d'autres maladies et devrait permettre d'accélérer la compréhension des maladies multi-factorielles* » explique Bertrand Fontaine.

**La sclérose en plaques** est l'une des maladies neurologiques la plus répandue chez les adultes jeunes, affectant près de 2,5 millions de personnes dans le monde. Elle résulte de la

destruction de l'enveloppe protectrice des fibres nerveuses, la gaine de myéline, puis des fibres elles-mêmes dans le cerveau et la moelle épinière. Ce processus entraîne, à long terme, une perturbation du passage de l'information véhiculée par l'influx nerveux. Les symptômes qui apparaissent alors, tels que des troubles de la vue, de la marche, du toucher, de la concentration, et des troubles sphinctériens, affectent la vie quotidienne des patients.



Dans l'étude publiée cette semaine dans *Nature*, les chercheurs ont analysé l'ADN de 9772 personnes atteintes de sclérose en plaques issues de 15 pays et de 17 376 contrôles sains. Les résultats confirment 23 variants déjà connus et en identifient 29 autres comme facteurs de prédisposition génétique à la maladie. Cinq autres sont fortement suspectés et devront faire l'objet d'études répliquatives pour être confirmés.

Un grand nombre de gènes identifiés par ces travaux jouent un rôle essentiel dans le fonctionnement du système immunitaire, en particulier dans la fonction des cellules T (un type de globules blancs responsable de la réponse de défense contre des pathogènes, mais aussi impliqués dans l'auto-immunité) ainsi que dans l'activation des interleukines (médiateurs des cellules immunitaires). Fait intéressant, un tiers des gènes identifiés dans cette recherche ont déjà été impliqués dans d'autres maladies auto-immunes (telles que la maladie de Crohn et le diabète de type 1), indiquant un processus immunitaire commun à ces pathologies. Des recherches antérieures avaient suggéré un risque accru de sclérose en plaques chez les personnes déficientes en vitamine D. Parmi les gènes identifiés aujourd'hui, deux sont impliqués dans le métabolisme de cette vitamine, fournissant des pistes supplémentaires sur un lien possible entre les facteurs de risque génétiques et environnementaux. Ces travaux devraient ouvrir de nouvelles pistes de compréhension de la maladie et de recherche de nouveaux traitements.

### Pour en savoir plus

#### ➤ Contact chercheur

Bertrand Fontaine,  
Centre de recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Paris  
Tél: 01 57 27 44 10 - Mel: [bertrand.fontaine@upmc.fr](mailto:bertrand.fontaine@upmc.fr)

#### ➤ Contact presse

Séverine Ciancia  
Tel : 01 44 23 60 86 - Mel : [presse@inserm.fr](mailto:presse@inserm.fr)

#### ➤ Source

## « Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis », *Nature*, 11 août 2011

The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium\* & the Wellcome Trust Case Control Consortium 2\* Stephen Sawcer<sup>1\*</sup>, Garrett Hellenthal<sup>2\*</sup>, Matti Pirinen<sup>2\*</sup>, Chris C. A. Spencer<sup>2\*</sup>, Nikolaos A. Patsopoulos<sup>3,4,5</sup>, Loukas Moutsianas<sup>6</sup>, Alexander Dilthey<sup>6</sup>, Zhan Su<sup>2</sup>, Colin Freeman<sup>2</sup>, Sarah E. Hunt<sup>7</sup>, Sarah Edkins<sup>7</sup>, Emma Gray<sup>7</sup>, David R. Booth<sup>8</sup>, Simon C. Potter<sup>7</sup>, An Goris<sup>9</sup>, Gavin Band<sup>2</sup>, Annette Bang Oturai<sup>10</sup>, Amy Strange<sup>2</sup>, Janna Saarela<sup>11</sup>, Céline Bellenguez<sup>2</sup>, Bertrand Fontaine<sup>12</sup>, Matthew Gillman<sup>7</sup>, Bernhard Hemmer<sup>13</sup>, Rhian Gwilliam<sup>7</sup>, Frauke Zipp<sup>14,15</sup>, Alagurevathi Jayakumar<sup>7</sup>, Roland Martin<sup>16</sup>, Stephen Leslie<sup>17</sup>, Stanley Hawkins<sup>18</sup>, Eleni Giannoulatou<sup>7</sup>, Sandra D'Alfonso<sup>19</sup>, Hannah Blackburn<sup>7</sup>, Filippo Martinelli Boneschi<sup>20</sup>, Jennifer Liddle<sup>7</sup>, Hanne F. Harbo<sup>21,22</sup>, Marc L. Perez<sup>7</sup>, Anne Spurkland<sup>23</sup>, Matthew J. Waller<sup>7</sup>, Marcin P. Mycko<sup>24</sup>, Michelle Ricketts<sup>7</sup>, Manuel Comabella<sup>25</sup>, Naomi Hammond<sup>7</sup>, Ingrid Kockum<sup>26</sup>, Owen T. McCann<sup>7</sup>, Maria Ban<sup>1</sup>, Pamela Whittaker<sup>7</sup>, Anu Kempainen<sup>1</sup>, Paul Weston<sup>7</sup>, Clive Hawkins<sup>27</sup>, Sara Widaa<sup>7</sup>, John Zajicek<sup>28</sup>, Serge Dronov<sup>7</sup>, Neil Robertson<sup>29</sup>, Suzannah J. Bumpstead<sup>7</sup>, Lisa F. Barcellos<sup>30,31</sup>, Rathi Ravindrarajah<sup>7</sup>, Roby Abraham<sup>27</sup>, Lars Alfredsson<sup>32</sup>, Kristin Ardlie<sup>4</sup>, Cristin Aubin<sup>4</sup>, Amie Baker<sup>1</sup>, Katharine Baker<sup>29</sup>, Sergio E. Baranzini<sup>33</sup>, Laura Bergamaschi<sup>19</sup>, Roberto Bergamaschi<sup>34</sup>, Allan Bernstein<sup>31</sup>, Achim Berthele<sup>13</sup>, Mike Boggild<sup>35</sup>, Jonathan P. Bradfield<sup>36</sup>, David Brassat<sup>37</sup>, Simon A. Broadley<sup>38</sup>, Dorothea Buck<sup>13</sup>, Helmut Butzkueven<sup>39,40,41,42</sup>, Ruggero Capra<sup>43</sup>, William M. Carroll<sup>44</sup>, Paola Cavalla<sup>45</sup>, Elisabeth G. Celius<sup>21</sup>, Sabine Cepok<sup>13</sup>, Rosetta Chiavacci<sup>36</sup>, Françoise Clerget-Darpoux<sup>46</sup>, Kathleen Clysters<sup>9</sup>, Giancarlo Comi<sup>20</sup>, Mark Cossburn<sup>29</sup>, Isabelle Cournu-Rebeix<sup>12</sup>, Mathew B. Cox<sup>47</sup>, Wendy Cozen<sup>48</sup>, Bruce A. C. Cree<sup>33</sup>, Anne H. Cross<sup>49</sup>, Daniele Cusi<sup>50</sup>, Mark J. Daly<sup>4,51,52</sup>, Emma Davis<sup>53</sup>, Paul I.W. de Bakker<sup>3,4,54,55</sup>, Marc Debouverie<sup>56</sup>, Marie Beatrice D'hooghe<sup>57</sup>, Katherine Dixon<sup>53</sup>, Rita Dobosi<sup>9</sup>, Bénédicte Dubois<sup>9</sup>, David Ellinghaus<sup>58</sup>, Irina Elovaara<sup>59,60</sup>, Federica Esposito<sup>20</sup>, Claire Fontenille<sup>12</sup>, Simon Foote<sup>61</sup>, Andre Franke<sup>58</sup>, Daniela Galimberti<sup>62</sup>, Angelo Ghezzi<sup>63</sup>, Joseph Glessner<sup>36</sup>, Refujia Gomez<sup>33</sup>, Olivier Gout<sup>64</sup>, Colin Graham<sup>65</sup>, Struan F. A. Grant<sup>36,66,67</sup>, Franca Rosa Guerini<sup>68</sup>, Hakon Hakonarson<sup>36,66,67</sup>, Per Hall<sup>69</sup>, Anders Hamsten<sup>70</sup>, Hans-Peter Hartung<sup>71</sup>, Rob N. Heard<sup>8</sup>, Simon Heath<sup>72</sup>, Jeremy Hobart<sup>73</sup>, Muna Hoshi<sup>13</sup>, Carmen Infante-Duarte<sup>73</sup>, Gillian Ingram<sup>29</sup>, Wendy Ingram<sup>28</sup>, Talat Islam<sup>48</sup>, Maja Jagodic<sup>26</sup>, Michael Kabesch<sup>74</sup>, Allan G. Kermodie<sup>44</sup>, Trevor J. Kilpatrick<sup>39,40,75</sup>, Cecilia Kim<sup>36</sup>, Norman Klopp<sup>76</sup>, Keijo Koivisto<sup>77</sup>, Malin Larsson<sup>70</sup>, Mark Lathrop<sup>72</sup>, Jeannette S. Lechner-Scott<sup>57,78</sup>, Maurizio A. Leone<sup>79</sup>, Virpi Leppä<sup>80</sup>, Ulrika Liljedahl<sup>81</sup>, Izaura Lima Bomfim<sup>26</sup>, Robin R. Lincoln<sup>33</sup>, Jenny Link<sup>26</sup>, Jianjun Liu<sup>82</sup>, Aslaug R. Lorentzen<sup>22,83</sup>, Sara Lupoli<sup>50,84</sup>, Fabio Macchiardi<sup>50,85</sup>, Thomas Mack<sup>48</sup>, Mark Marriott<sup>39,40</sup>, Vittorio Martinelli<sup>20</sup>, Deborah Mason<sup>86</sup>, Jacob L. McCauley<sup>87</sup>, Frank Mentch<sup>36</sup>, Inger-Lise Mero<sup>21,83</sup>, Tania Mihalova<sup>27</sup>, Xavier Montalban<sup>25</sup>, John Mottershead<sup>88,89</sup>, Kjell-Morten Myhr<sup>90,91</sup>, Paola Naldi<sup>79</sup>, William Ollier<sup>53</sup>, Alison Page<sup>92</sup>, Aarno Palotie<sup>7,11,93,94</sup>, Jean Pelletier<sup>95</sup>, Laura Piccio<sup>49</sup>, Trevor Pickersgill<sup>29</sup>, Fredrik Piehl<sup>26</sup>, Susan Pobywajlo<sup>5</sup>, Hong L. Quach<sup>30</sup>, Patricia P. Ramsay<sup>30</sup>, Mauri Reunanen<sup>96</sup>, Richard Reynolds<sup>97</sup>, John D. Rioux<sup>98</sup>, Mariaemma Rodegher<sup>20</sup>, Sabine Roesner<sup>16</sup>, Justin P. Rubio<sup>39</sup>, Ina-Maria Rückert<sup>76</sup>, Marco Salvetti<sup>99</sup>, Erika Salvi<sup>50,100</sup>, Adam Santaniello<sup>33</sup>, Catherine A. Schaefer<sup>31</sup>, Stefan Schreiber<sup>58,101</sup>, Christian Schulze<sup>102</sup>, Rodney J. Scott<sup>47</sup>, Finn Sellebjerg<sup>10</sup>, Krzysztof W. Selmaj<sup>24</sup>, David Sexton<sup>103</sup>, Ling Shen<sup>31</sup>, Bridgid Simms-Acuna<sup>31</sup>, Sheila Skidmore<sup>1</sup>, Patrick M. A. Sleiman<sup>36,66</sup>, Cathrine Smestad<sup>21</sup>, Per Soelberg Sørensen<sup>10</sup>, Helle Bach Søndergaard<sup>10</sup>, Jim Stankovich<sup>61</sup>, Richard C. Strange<sup>27</sup>, Anna-Maija Sulonen<sup>11,80</sup>, Emilie Sundqvist<sup>26</sup>, Ann-Christine Syvänen<sup>81</sup>, Francesca Taddeo<sup>100</sup>, Bruce Taylor<sup>61</sup>, Jenefer M. Blackwell<sup>104,105</sup>, Pentti Tienari<sup>106</sup>, Elvira Bramon<sup>107</sup>, Ayman Tourbah<sup>108</sup>, Matthew A. Brown<sup>109</sup>, Ewa Tronczynska<sup>24</sup>, Juan P. Casas<sup>110</sup>, Niall Tubridy<sup>40,111</sup>, Aiden Corvin<sup>112</sup>, Jane Vickery<sup>28</sup>, Janusz Jankowski<sup>113</sup>, Pablo Villoslada<sup>114</sup>, Hugh S. Markus<sup>115</sup>, Kai Wang<sup>36,66</sup>, Christopher G. Mathew<sup>116</sup>, James Watson<sup>117</sup>, Colin N. A. Palmer<sup>118</sup>, H-Erich Wichmann<sup>76,119,120</sup>, Robert Plomin<sup>121</sup>, Ernest Willoughby<sup>122</sup>, Anna Rautanen<sup>2</sup>, Juliane Winkelmann<sup>13,123,124</sup>, Michael Wittig<sup>58,125</sup>, Richard C. Trembath<sup>116</sup>, Jacqueline Yaouanq<sup>126</sup>, Ananth C. Viswanathan<sup>127</sup>, Haitao Zhang<sup>36,66</sup>, Nicholas W. Wood<sup>128</sup>, Rebecca Zuvich<sup>103</sup>, Panos Deloukas<sup>7</sup>, Cordelia Langford<sup>7</sup>, Audrey Duncanson<sup>129</sup>, Jorge R. Oksenberg<sup>33</sup>, Margaret A. Pericak-Vance<sup>87</sup>, Jonathan L. Haines<sup>103</sup>, Tomas Olsson<sup>26</sup>, Jan Hillert<sup>26</sup>, Adrian J. Vinson<sup>51,130</sup>, Philip L. De Jager<sup>4,5,51</sup>, Leena Peltonen-Tajana<sup>7</sup>, Graeme J. Stewart<sup>8</sup>, David A. Hafler<sup>4,131</sup>, Stephen L. Hauser<sup>33</sup>, Gil McVean<sup>2</sup>, Peter Donnelly<sup>2,6\*</sup> & Alastair Compston<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>University of Cambridge, Department of Clinical Neurosciences, Addenbrooke's Hospital, BOX 165, Hills Road, Cambridge CB2 0QQ, UK <sup>2</sup>Wellcome Trust Centre for Human Genetics, Roosevelt Drive, Oxford OX3 7BN, UK <sup>3</sup>Division of Genetics, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115, USA <sup>4</sup>Broad Institute of Harvard University and Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, 02142 Massachusetts, USA <sup>5</sup>Center for Neurologic Diseases, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts 02115, USA <sup>6</sup>Department of Statistics, University of Oxford, Oxford OX1 3TG, UK <sup>7</sup>Wellcome Trust Sanger Institute, Wellcome Trust Genome Campus, Hinxton, Cambridge CB10 1SA, UK <sup>8</sup>Westmead Millennium Institute, University of Sydney, New South Wales 2145, Australia <sup>9</sup>Laboratory for Neuroimmunology, Section of Experimental Neurology, Katholieke Universiteit Leuven, 3000 Leuven, Belgium <sup>10</sup>Danish Multiple Sclerosis Center, Department of Neurology, Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, 2100 Copenhagen, Denmark <sup>11</sup>Institute for Molecular Medicine Finland (FIMM), University of Helsinki, Helsinki 00290, Finland <sup>12</sup>INSERM UMR S 975 CRICM, UPMC, Département de neurologie Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 75013 Paris, France <sup>13</sup>Department of Neurology, Klinikum Rechts der Isar, Technische Universität München, Ismaninger Strasse 22, 81675 Munich, Germany <sup>14</sup>Department of Neurology, University Medicine Mainz, Johannes Gutenberg University Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, Germany <sup>15</sup>Max Delbrueck Center for Molecular Medicine, Robert-Rössle-Str. 10, 13092 Berlin, Germany <sup>16</sup>Institute for Neuroimmunology and Clinical MS Research (inims), Centre for Molecular Neurobiology, Falkenberg 94, D-20251 Hamburg, Germany <sup>17</sup>Department of Clinical Pharmacology, University of Oxford, Old Road Campus Research Building, Old Road Campus, Oxford OX3 7DQ, UK <sup>18</sup>Queen's University Belfast, University Road, Belfast BT7 1NN, UK <sup>19</sup>Department of Medical Sciences and Interdisciplinary Research Center of Autoimmune Diseases (IRCAD), University of Eastern Piedmont, 28100 Novara, Italy <sup>20</sup>Department of Neurology, Institute of Experimental Neurology (INSPE), Division of Neuroscience, San Raffaele Scientific Institute, Via Olgettina 58, 20132 Milan, Italy <sup>21</sup>Department of Neurology, Oslo University Hospital, N-0407 Oslo, Norway <sup>22</sup>Department of Neurology, University of Oslo, N-0318 Oslo, Norway <sup>23</sup>Institute of Basal Medical Sciences, University of Oslo, N-0317 Oslo, Norway <sup>24</sup>Department of Neurology, Laboratory of Neuroimmunology, Medical University of Lodz, Kopcinskiego 22, 90-153 Lodz, Poland <sup>25</sup>Clinical Neuroimmunology Unit, Multiple Sclerosis Center of Catalonia (CEM-Cat), Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona 08035, Spain <sup>26</sup>Department of Clinical Neurosciences, Centre for Molecular Medicine CMM, L8:04, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, SE-171 76 Stockholm, Sweden <sup>27</sup>Keele University Medical School, Stoke-on-Trent ST4 7NY, UK <sup>28</sup>Peninsula College of Medicine and Dentistry, Universities of Exeter and Plymouth, Clinical Neurology Research Group, Tamar Science Park, Plymouth PL6 8BX, UK <sup>29</sup>Department of Neurology, University Hospital of Wales, Heath Park, Cardiff CF14 4XW, UK <sup>30</sup>Genetic Epidemiology and Genomics Laboratory, Division of Epidemiology, School of Public Health, University of California, Berkeley, California 94720-7356, USA <sup>31</sup>Kaiser Permanente Northern California Division of Research, 2000 Broadway, Oakland, California 94612, USA <sup>32</sup>Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Box 210, 17177 Stockholm, Sweden <sup>33</sup>Department of Neurology, University of California San Francisco, 505 Parnassus Avenue, S-256, San Francisco, California 94143-0435, USA <sup>34</sup>Neurological Institute C. Mondino, IRCCS, 27100 Pavia, Italy <sup>35</sup>The Walton Centre for Neurology and Neurosurgery, Liverpool L7 9LJ, UK <sup>36</sup>Center for Applied Genomics, The Children's Hospital of Philadelphia, 3615 Civic Center Blvd., Philadelphia, Pennsylvania 19104, USA <sup>37</sup>INSERM U 1043 et Pole Neurosciences, Hôpital Purpan, 31059 Toulouse, France <sup>38</sup>School of Medicine, Griffith University, 4222, Australia <sup>39</sup>Florey Neuroscience Institutes, University of Melbourne, Victoria 3010, Australia <sup>40</sup>Royal Melbourne Hospital, Parkville, Victoria 3050, Australia <sup>41</sup>Box Hill Hospital, Monash University, Box Hill 3128, Australia

<sup>42</sup>Department of Medicine, RMH Cluster, University of Melbourne, Victoria 3010, Australia <sup>43</sup>Multiple Sclerosis Centre, Department of Neurology, Ospedali Civili di Brescia, 25018 Brescia, Italy <sup>44</sup>Centre for Neuromuscular and Neurological Disorders, University of Western Australia, Perth, Western Australia 6009, Australia <sup>45</sup>Department of Neurosciences, University of Turin, A.O.U. San Giovanni Battista, 10126 Turin, Italy <sup>46</sup>INSERM U669, Univ Paris-Sud, 94800 Villejuif, France <sup>47</sup>University of Newcastle, University Drive, Callaghan, New South Wales 2308, Australia <sup>48</sup>Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Norris Comprehensive Cancer Center, 1441 Eastlake Ave. Room 4453, Los Angeles, California 90033, USA <sup>49</sup>Department of Neurology, Washington University, St Louis, Missouri 63110, USA <sup>50</sup>University of Milan, Department of Medicine, Surgery and Dentistry, AO San Paolo, University of Milan, c/o Filarete Foundation, Viale Ortles 22/4, 20139 Milano, Italy <sup>51</sup>Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115, USA <sup>52</sup>Center for Human Genetic Research, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts 02114, USA <sup>53</sup>The UK DNA Banking Network, Centre for Integrated Genomic Medical Research, University of Manchester M13 9PT, UK <sup>54</sup>Department of Medical Genetics, Division of Biomedical Genetics, University Medical Center Utrecht, 3508 GA, Utrecht, The Netherlands. <sup>55</sup>Julius Center for Health Sciences and Primary Care, University Medical Center Utrecht, 3508 GA, Utrecht, The Netherlands <sup>56</sup>Service de Neurologie, Hôpital Central, 54035 Nancy, France <sup>57</sup>National Multiple Sclerosis Center, 1820 Melsbroek, Belgium <sup>58</sup>Institute for Clinical Molecular Biology, Christian-Albrechts-University, Kiel, D-24105, Germany <sup>59</sup>Department of Neurology, Tampere University Hospital, FIN-33014 Tampere, Finland <sup>60</sup>University of Tampere, Medical School, Tampere 33014, Finland <sup>61</sup>Menzies Research Institute Tasmania, University of Tasmania, Private Bag 23, Hobart, Tasmania 7000, Australia <sup>62</sup>Department of Neurological Sciences, Centro Dino Ferrari, University of Milan, Fondazione Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, 20122 Milan, Italy <sup>63</sup>Centro Studi Sclerosi Multipla, Ospedale di Gallarate, 21013 Gallarate (VA), Italy <sup>64</sup>Service de Neurologie, Fondation Ophtalmologique Adolphe de Rothschild, 75019 Paris, France <sup>65</sup>Belfast Health and Social Care Trust, City Hospital, Belfast BT97AB, UK <sup>66</sup>Division of Genetics, The Children's Hospital of Philadelphia, 3615 Civic Center Blvd., Philadelphia, Pennsylvania 19104, USA <sup>67</sup>Department of Pediatrics, University of Pennsylvania School of Medicine, 3615 Civic Center Blvd., Philadelphia, Pennsylvania 19104, USA <sup>68</sup>Laboratory of Molecular Medicine and Biotechnology, Don C. Gnocchi Foundation IRCCS, S.Maria Nascente, 20148 Milan, Italy <sup>69</sup>Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institute, 17177 Stockholm, Sweden <sup>70</sup>Atherosclerosis Research Unit, Department of Medicine Solna, Karolinska Institutet, Center for Molecular Medicine, L8:03, Karolinska University Hospital Solna, S-171 76 Stockholm, Sweden <sup>71</sup>Department of Neurology, Heinrich-Heine-University, D-40225, Düsseldorf, Germany <sup>72</sup>Commissariat à l'énergie atomique, Institut de Génétique, Centre National de Genotypage, 2 rue Gaston Cremieux, CP 5721, 91057 Evry Cedex, France <sup>73</sup>Experimental and Clinical Research Center, Charité, Universitätsmedizin Berlin and Max Delbrück Center for Molecular Medicine, Berlin 13125, Germany <sup>74</sup>Department for Paediatric Pneumology, Allergy and Neonatology, Hannover Medical School, Carl-Neuberg Strasse 1, D30625 Hannover, Germany <sup>75</sup>Centre for Neuroscience, University of Melbourne, Victoria 3010, Australia <sup>76</sup>Institute of Epidemiology, Helmholtz Zentrum München, German Research Center for Environmental Health, Ingolstädter Landstrasse 1, 85764 Neuherberg, Munich, Germany <sup>77</sup>Seinäjäki Central Hospital, Seinäjoki, 60220, Finland <sup>78</sup>Hunter Medical Research Institute, John Hunter Hospital, Lookout Road, New Lambton, New South Wales 2305, Australia <sup>79</sup>SCDU Neurology, Maggiore della Carità Hospital, 28100 Novara, Italy <sup>80</sup>Unit of Public Health Genomics, National Institute for Health and Welfare, Helsinki 00290, Finland <sup>81</sup>Molecular Medicine and Science for Life Laboratory, Department of Medical Sciences, Uppsala University, Entrance 70, 3rd Floor, Res Dept 2, Unerivesty Hospital, S-75185 Uppsala, Sweden <sup>82</sup>Human Genetics and Cancer Biology, Genome Institute of Singapore, Singapore <sup>83</sup>Institute of Immunology, Oslo University Hospital, N-0027 Oslo, Norway <sup>84</sup>Institute of Experimental Neurology (INSPE), San Raffaele Scientific Institute, Via Olgettina 58, 20132 Milan, Italy <sup>85</sup>Department of Psychiatry and Human Behavior, University of California, Irvine (UCI), 5251 California Av, S.te 240, Irvine, California 92617, USA <sup>86</sup>Christchurch School of Medicine, University of Otago, Christchurch 8041, New Zealand <sup>87</sup>John P. Hussman Institute for Human Genomics and The Dr. John T Macdonald Foundation Department of Human Genetics, University of Miami, Miller School of Medicine, 1501 NW 10th Avenue, Miami, Florida 33136, USA <sup>88</sup>Greater Manchester Centre for Clinical Neurosciences, Hope Hospital, Salford M68HD, UK <sup>89</sup>The Department of Neurology, Dunedin Public Hospital, Otago 9016, New Zealand <sup>90</sup>The Norwegian Multiple Sclerosis Competence Centre, Department of Neurology, Haukeland University Hospital, N-5021 Bergen, Norway <sup>91</sup>Department of Clinical Medicine, University of Bergen, N-5021 Bergen, Norway <sup>92</sup>Plymouth Hospitals NHS Trust, Department of Neurology, Derriford Hospital, Plymouth PL6 DH, UK <sup>93</sup>Department of Medical Genetics, University of Helsinki and University Central Hospital, Helsinki 00014, Finland <sup>94</sup>Program in Medical and Population Genetics and Genetic Analysis Platform, The Broad Institute of MIT and Harvard, Cambridge, Massachusetts 02142, USA <sup>95</sup>Pole Neurosciences Cliniques, Service de Neurologie, Hôpital de la Timone, 13005 Marseille, France <sup>96</sup>Department Neurology, Oulu University Hospital, Oulu 90029, Finland <sup>97</sup>UK MS Tissue Bank, Wolfson Neuroscience Laboratories, Imperial College London, Hammersmith Hospital, London W12 0NN, UK <sup>98</sup>Université de Montréal & Montreal Heart Institute, Research Center, 5000 rue Belanger, Montreal, Quebec H1T1C8, Canada <sup>99</sup>Neurology and Center for Experimental Neurological Therapy (CENTERS), Sapienza University of Rome, 00189-Rome, Italy <sup>100</sup>KOS Genetic Srl, Via Podgora, 7, 20123 Milan, Italy <sup>101</sup>Department of General Internal Medicine, University Hospital, Schleswig-Holstein, Christian-Albrechts-University, Kiel 24105, Germany <sup>102</sup>Systems Biology and Protein-Protein Interaction, Center for Molecular Neurobiology, Falkenried 94, D-20251 Hamburg, Germany <sup>103</sup>Center for Human Genetics Research, Vanderbilt University Medical Center, 519 Light Hall, Nashville, Tennessee 37232, USA <sup>104</sup>Telethon Institute for Child Health Research, Centre for Child Health Research, University of Western Australia, 100 Roberts Road, Subiaco, Western Australia 6008, Australia <sup>105</sup>Cambridge Institute for Medical Research, University of Cambridge School of Clinical Medicine, Cambridge CB2 0XY, UK <sup>106</sup>Department of Neurology, Helsinki University Central Hospital and Molecular Neurology Programme, Biomedicum, University of Helsinki, FIN-00290 Helsinki, Finland <sup>107</sup>Division of Psychological Medicine and Psychiatry, Biomedical Research Centre for Mental Health at the Institute of Psychiatry, King's College London and The South London and Maudsley NHS Foundation Trust, Denmark Hill, London SE5 8AF, UK <sup>108</sup>Service de Neurologie et Faculté de Médecine de Reims, Université de Reims Champagne-Ardenne, 51100 Reims, France <sup>109</sup>University of Queensland Diamantina Institute, Princess Alexandra Hospital, Brisbane, Queensland 4102, Australia <sup>110</sup>Department of Epidemiology and Population Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London WC1E7HT, UK <sup>111</sup>St. Vincent's University Hospital, Dublin 4, Ireland <sup>112</sup>Neuropsychiatric Genetics Research Group, Institute of Molecular Medicine, Trinity College Dublin, Dublin 2, Eire. <sup>113</sup>Centre for Gastroenterology, Bart's and the London School of Medicine and Dentistry, London E12AT, UK <sup>114</sup>Department of Neurosciences, Institute of Biomedical Research August Pi Sunyer (IDIBAPS), Hospital Clinic of Barcelona, 08036, Spain <sup>115</sup>Clinical Neurosciences, St George's University of London, London SW17 0RE, UK <sup>116</sup>Department of Medical and Molecular Genetics, King's College London School of Medicine, Guy's Hospital, London SE1 9RT, UK <sup>117</sup>Medical Research Council Biostatistics Unit, Robinson Way, Cambridge CB2 0SR, UK <sup>118</sup>Biomedical Research Institute, University of Dundee, Ninewells Hospital and Medical School, Dundee DD1 9SY, UK <sup>119</sup>Institute of Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, Ludwig-Maximilians-Universität, 81377 Munich, Germany <sup>120</sup>Klinikum Grosshadern, Munich 81377, Germany <sup>121</sup>King's College London, Social, Genetic and Developmental Psychiatry Centre, Institute of Psychiatry, Denmark Hill, London SE5 8AF, UK <sup>122</sup>Department of Neurology, Auckland City Hospital, Grafton Road, Auckland 1010, New Zealand <sup>123</sup>Institut für Humangenetik, Technische Universität München, 81675 Munich, Germany <sup>124</sup>Institut für Humangenetik, Helmholtz Zentrum München, 85764 Neuherberg, Munich, Germany <sup>125</sup>Popgen Biobank, Christian-Albrechts University Kiel, Kiel 24105, Germany <sup>126</sup>Pôle Recherche et Santé Publique, CHU Pontchaillou, 35033 Rennes, France <sup>127</sup>NIHR Biomedical Research Centre for Ophthalmology, Moorfields Eye Hospital NHS Foundation Trust and UCL Institute of Ophthalmology, London EC1V 2PD, UK <sup>128</sup>Department of Molecular Neuroscience, Institute of Neurology, Queen Square, London WC1N 3BG, UK <sup>129</sup>Molecular and Physiological Sciences, The Wellcome Trust, London NW1 2BE, UK <sup>130</sup>Harvard NeuroDiscovery Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02115, USA <sup>131</sup>Department of Neurology & Immunology, Yale University Medical School, New Haven, 06520 Connecticut, USA\*These authors contributed equally to this work.

## ➤ Autres ressources

- Le *Wellcome Trust* est une fondation mondiale de bienfaisance dédiée à la réalisation des projets innovants en matière de santé humaine et animale. Il finance les projets les plus

brillants de recherche biomédicale et de sciences humaines en médecine. Il est indépendant des intérêts politiques et commerciaux. [www.wellcome.ac.uk](http://www.wellcome.ac.uk)

- International Multiple Genetics Consortium <https://imgc.org>
- Pour plus d'informations sur la sclérose en plaques, vous pouvez contacter l'association pour la recherche sur la sclérose en plaques en France : <http://www.arsep.org>