



HAL
open science

Bases génétiques des troubles du contrôle des impulsions dans la maladie de Parkinson

Samir Bekadar

► **To cite this version:**

Samir Bekadar. Bases génétiques des troubles du contrôle des impulsions dans la maladie de Parkinson. Neurosciences [q-bio.NC]. Sorbonne Université, 2021. Français. NNT : 2021SORUS213 . tel-03681802

HAL Id: tel-03681802

<https://theses.hal.science/tel-03681802>

Submitted on 30 May 2022

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.

Sorbonne Université

Ecole doctorale : « Cerveau, Cognition et Comportement »

Equipe Physiopathologie Moléculaire de la maladie de Parkinson

ICM, Institut du Cerveau

Bases génétiques des troubles du contrôle des impulsions dans la maladie de Parkinson

Par Samir Bekadar

Thèse de doctorat de Neurosciences

Dirigée par Jean-Christophe Corvol

Présentée et soutenue publiquement le 19.02.2021

Composition du jury

| | | |
|-------------------------------|-------------------------|---------------------------|
| Maria Martinez | Directrice de Recherche | Rapportrice |
| Philip Gorwood | PU-PH | Rapporteur |
| Ana Marques | MD, PhD | Examinatrice |
| Denis Hervé | Directeur de Recherche | Examineur |
| Mathieu Anheim | PU-PH | Examineur |
| Jean-Christophe Corvol | PU-PH | Directeur de thèse |



Sorbonne Université

Ecole doctorale : « Cerveau, Cognition et Comportement »

Equipe Physiopathologie Moléculaire de la maladie de Parkinson

ICM, Institut du Cerveau

Bases génétiques des troubles du contrôle des impulsions dans la maladie de Parkinson

Par Samir Bekadar

Thèse de doctorat de Neurosciences

Dirigée par Jean-Christophe Corvol

Présentée et soutenue publiquement le 19.02.2021

Composition du jury

| | | |
|-------------------------------|-------------------------|---------------------------|
| Maria Martinez | Directrice de Recherche | Rapportrice |
| Philip Gorwood | PU-PH | Rapporteur |
| Ana Marques | MD, PhD | Examinatrice |
| Denis Hervé | Directeur de Recherche | Examineur |
| Mathieu Anheim | PU-PH | Examineur |
| Jean-Christophe Corvol | PU-PH | Directeur de thèse |

Remerciements

Je tiens en premier lieu à remercier Maria Martinez et Philip Gorwood d'avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse. Je remercie également Ana Marques, Denis Hervé et Mathieu Anheim pour leur participation au jury de soutenance. Merci à tous pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail et l'honneur que vous me faites en acceptant de participer à cette soutenance.

A Jean-Christophe Corvol, mon directeur de thèse (et mentor), merci. Merci pour de nombreuses raisons. Pour commencer, je me souviens avec une pointe d'émotion de ton appel en retour à ma candidature pour un stage de master, la première étape de notre collaboration. Merci de m'avoir fait assez confiance – malgré (ou grâce à) mon parcours alambiqué – pour m'intégrer à ton équipe. Merci pour ton encadrement, tes appréciations, tes remarques, ta franchise. Merci pour toutes les connaissances et compétences que tu m'as aidé à développer. Merci également de m'avoir fait découvrir dans un premier temps puis de m'avoir impliqué, dans l'environnement passionnant d'un centre d'investigation clinique et de la Recherche en général. Enfin, je te remercie pour ta bienveillance, au-delà du cadre de cette thèse et de notre collaboration professionnelle. Sincèrement, merci.

Je remercie également toute l'équipe du CIC pour cette ambiance incroyable et précieuse dont vous êtes les acteurs. Merci également à tous les membres de l'équipe MPP+ que j'ai eu beaucoup de plaisir à côtoyer.

A mes chères co-fondatrices du DATALAB, Clara et Marion, merci pour ces quelques années passées ensemble à échanger, rire, se plaindre... Je suis particulièrement heureux d'avoir su maintenir ma place dans ce joyeux bureau. Jamais ces années n'auraient pu être aussi appréciables ailleurs. Je redoute le départ officiel des premiers membres mais suis persuadé que l'on saura rester en contact.

Aux membres de la plateforme de bio-informatique, merci pour tous ces échanges, conseils et votre disponibilité sans faille. Bien au-delà du cadre professionnel, merci à

toi FX pour tous les moments partagés, l'aide et le soutien que tu m'as apporté dans le cadre de nos brain- et-beer stormings.

A ma team bordelaise et particulièrement Camille et Camille, merci pour ce power-trio particulièrement formidable qu'on a su bâtir. J'ai repassé en boucle nos innombrables fous rires dans les heures les plus sombres de la rédaction de ce manuscrit. Vous m'avez été d'une aide précieuse.

A mes Caennais, que je ne vais pas nommer par crainte d'en oublier, merci d'exister car avec vous, la vie est une douce fête. Votre présence quotidienne me manque énormément mais la distance et le peu de nouvelles que l'on se donne ne m'ont jamais fait craindre que nos chemins se séparent.

A Karim, mon coup de foudre amical de l'ICM, qui, en plus d'être un ami incroyable, a été d'un soutien inconditionnel et m'a prodigué les meilleurs conseils par son statut de ceinture noire en GWAS. Merci bichon.

A toute ma famille et en particulier ma mère, mon père, mon frère et ma sœur (non, il n'y a pas d'ordre de préférence dans ce classement). C'est un exercice extrêmement compliqué de trouver les mots pour vous exprimer ma gratitude, mon amour et vous dire à quel point je vous dois tout et suis fier de vous. Tous mes souvenirs à vos côtés, de l'ébauche de ma mémoire aux plus récents, sont heureux. Vous m'avez toujours entouré, aidé, encouragé et avez su m'armer pour affronter les aléas de la vie. Je vous aime.

Stéphanie, il me faudrait bien plus d'espace que ces quelques lignes pour te remercier de ce que tu as fait de ma vie et t'exprimer tout mon amour. Bien au-delà de la famille que nous avons fondée, tu me combles de bonheur au quotidien. Ta joie, ton humour, ta bienveillance, ton courage, ton intelligence font de toi une personne hors-norme. Merci de m'avoir accompagné, soutenu et supporté tout au long de cette thèse. Ta rigueur et la pertinence de tes relectures ont été des outils précieux. Tu es mon « phare dans la nuit ».

A Jasmine, ma fille, que j'aime infiniment. Merci pour ~~toutes ces nuits volées, ces couchés à changer, ces rhumes attrapés, ces apparitions inopinées dans mes visio-conférences~~ tous tes éclats de rires, tes sourires, tes câlins, ta joie, qui dissipent immédiatement la moindre petite zone d'ombre. Tu es ma plus grande fierté.

A mes petits garçons, encore bien au chaud dans le ventre de leur mère et qui, je l'espère, y resteront confortablement logés jusqu'à ma soutenance ou au moins jusqu'à ce que l'on se décide pour leurs prénoms. Je vous aime.

A ma grand-mère, Yamina, mon grand-père Mohamed et ma tante Fatma, merci d'avoir toujours veillé sur moi. Je vous aime. Vous me manquez...

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| Remerciements | 2 |
| Table des matières | 5 |
| Liste des abréviations..... | 7 |
| Liste des figures | 8 |
| INTRODUCTION | 9 |
| OBJECTIFS DE LA THESE | 12 |
| Chapitre 1..... | 14 |
| 1 La maladie de Parkinson..... | 14 |
| 1.1 Épidémiologie..... | 15 |
| 1.1.1 Facteurs de risque environnementaux..... | 16 |
| 1.1.2 Susceptibilité génétique..... | 17 |
| 1.2 Symptômes et diagnostic..... | 22 |
| 1.2.1 Les symptômes moteurs cardinaux..... | 22 |
| 1.2.2 Les symptômes non-moteurs | 23 |
| 1.2.3 Symptômes précliniques ou prodromaux | 27 |
| 1.2.4 Diagnostic | 28 |
| 1.3 Physiopathologie | 29 |
| 1.3.1 Le système des ganglions de la base | 30 |
| 1.3.1.1 Description anatomique et fonctionnement..... | 30 |
| 1.3.1.2 Rôle de la dopamine dans la modulation des ganglions de la base..... | 31 |
| 1.3.1.3 Dénervation dopaminergique et agrégats protéiques..... | 34 |
| 1.4 Traitements et complications | 36 |
| 1.4.1 La L-DOPA | 36 |
| 1.4.2 Les agonistes dopaminergiques | 38 |
| 1.4.3 La stimulation cérébrale profonde..... | 39 |
| Chapitre 2..... | 40 |
| 2 Les troubles du contrôle des impulsions..... | 40 |
| 2.1 Définitions et caractérisation des troubles | 40 |
| 2.1.1 Le jeu pathologique | 42 |
| 2.1.2 L'hypersexualité | 43 |
| 2.1.3 L'alimentation compulsive | 44 |
| 2.1.4 Les achats compulsifs..... | 45 |
| 2.2 Physiopathologie | 45 |
| 2.2.1 Le rôle de la dégénérescence des neurones dopaminergiques | 46 |
| 2.2.2 Le rôle des substituts dopaminergiques | 47 |
| 2.3 Épidémiologie et comorbidités..... | 49 |
| 2.3.1 En population générale..... | 49 |
| 2.3.2 Dans la maladie de Parkinson..... | 50 |
| 2.3.2.1 Chez les patients non-traités | 50 |
| 2.3.2.2 Chez les patients sporadiques, avec ou sans traitement..... | 51 |
| 2.4 Évolution des symptômes et prise en charge..... | 55 |
| 2.5 Architecture génétique des troubles du contrôle des impulsions | 56 |
| 2.5.1 Etat des lieux des connaissances..... | 56 |

| | | |
|--------------------------------------|--|------------|
| 2.5.1.1 | Susceptibilité génétique et troubles du contrôle des impulsions en population générale | 57 |
| 2.5.1.2 | Susceptibilité génétique et troubles du contrôle des impulsions dans la maladie de Parkinson | 60 |
| 2.5.2 | Constat et hypothèses | 61 |
| Chapitre 3..... | | 63 |
| 3 | Méthodes | 63 |
| 3.1 | Les études d'association pangénomiques | 63 |
| 3.1.1 | Contexte..... | 63 |
| 3.1.2 | Conception..... | 64 |
| 3.1.2.1 | Sélection de la population d'étude..... | 64 |
| 3.1.2.2 | Génotypage et contrôle qualité | 65 |
| 3.1.2.3 | Imputation..... | 66 |
| 3.1.2.4 | Analyse statistique | 67 |
| 3.1.3 | Limites | 68 |
| 3.2 | Perspectives récentes pour explorer la polygénéicité des troubles du contrôle des impulsions | 69 |
| 3.2.1 | Tests d'agrégation de variants par gène et circuits biologiques | 69 |
| 3.2.2 | Corrélations génétiques entre différents phénotypes | 69 |
| 3.2.3 | Scores de risque polygénique | 70 |
| 3.3 | Population d'étude et définition du phénotype..... | 70 |
| 3.3.1 | Populations étudiées..... | 70 |
| 3.3.2 | Critères généraux d'inclusion dans l'étude | 72 |
| 3.3.3 | Définition du phénotype et échelles utilisées | 73 |
| Chapitre 4..... | | 75 |
| 4 | Résultats..... | 75 |
| 4.1 | Article 1 : Suggestive association between OPRM1 and impulse control disorders in Parkinson's disease | 75 |
| 4.1.1 | Résumé en français | 75 |
| 4.1.2 | Manuscrit 1 | 76 |
| 4.2 | Article 2: Gene-level association between OPRM1 and impulse control disorders in Parkinson's disease | 106 |
| 4.2.1 | Résumé en français | 106 |
| 4.2.2 | Manuscrit 2 | 107 |
| 4.3 | Article 3: Genome-wide association study on Impulse control disorders in Parkinson's disease | 129 |
| 4.3.1 | Résumé en français | 129 |
| 4.3.2 | Manuscrit 3 | 131 |
| DISCUSSION..... | | 165 |
| 1 | Conclusion Générale | 165 |
| 2 | Forces et limites | 168 |
| 3 | Perspectives | 171 |
| Bibliographie | | 172 |
| Production scientifique | | 195 |

Liste des abréviations

| | |
|---------------|---|
| AD | Agoniste dopaminergique |
| ATV | Aire tegmentale ventrale |
| CIM | Classification internationale des maladies |
| COMT | Catéchol-O-Méthyl-Transférase |
| DAT | Dopamine transporter |
| DDS | Dopamine dysregulation syndrome |
| DSM | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders |
| ECMP | Echelle d'évaluation comportementale de la maladie de Parkinson |
| GCTA | Genome-wide Complex Trait Analysis |
| GDB | Ganglions de la base |
| GPe | Globus pallidus externe |
| GPI | Globus pallidus interne |
| GWAS | Genome Wide Association Study |
| iMAO | Inhibiteurs de la Monoamine Oxydase |
| LD | Linkage disequilibrium |
| LEDD | Levodopa Equivalent Daily Dose |
| MAF | Minor Allele Frequency |
| MAO | Monoamine Oxydase |
| MP | Maladie de Parkinson |
| MSN | Medium spiny neurons |
| NAcc | Noyau Accumbens |
| NGC | Noyaux gris centraux |
| NST | Noyau sub-thalamique |
| PRS | Polygenic risk score |
| RBD | Rapid eye movement sleep behavior disorder |
| SCP | Stimulation cérébrale profonde |
| SNc | Substance noire compacta |
| SNP | Single nucleotide polymorphism |
| SNr | Substance noire reticulata |
| TCI | Trouble du contrôle des impulsions |
| UKPDBB | United Kingdom Parkinson's Disease Brain Bank |

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Liste des mutations dites causales dans la maladie de Parkinson. Figure issue de Blauwendraat et al. 2019 | 19 |
| Figure 2 : Timeline des associations découvertes dans les différentes études d'associations pangénomiques de la MP (Blauwendraat et al. 2019) | 21 |
| Figure 3. Balance des facteurs de risques et des facteurs protecteurs associés à la MP (Ascherio et al. 2016)) | 22 |
| Figure 4. Évolution des différentes catégories de symptômes au cours des différents stades de progression de la MP (Kalia et al. 2015) | 24 |
| Figure 5. Représentation des différents symptômes non-moteurs associés à la MP (Schapira et al. 2017) | 26 |
| Figure 6. Représentation des différentes voies fonctionnelles du circuit des ganglions de la base..... | 34 |
| Figure 7 : Nombre de publications contenant les termes « trouble du contrôle des impulsions » et « maladie de Parkinson » retrouvées sur la base de donnée PubMed en décembre 2020..... | 51 |
| Figure 8 : Représentation de la proportion des sous-types de TCI en fonction de l'échelle diagnostique utilisée (Barone et al. 2019) | 53 |

INTRODUCTION

La maladie de Parkinson est une pathologie neurodégénérative caractérisée par des symptômes moteurs, akinésie, rigidité et tremblement, secondaires à la dégénérescence des neurones dopaminergiques situés dans la substance noire. Cette perte neuronale induit progressivement une diminution de l'innervation en dopamine du striatum et du circuit des ganglions de la base impliqué notamment dans le contrôle des fonctions motrices.

Ces symptômes sont nettement améliorés par le traitement de remplacement dopaminergique dont la L-DOPA, le précurseur de la dopamine, reste le traitement de référence. D'autres médicaments dopaminergiques sont également utilisés, notamment des agonistes des récepteurs de la dopamine (agonistes dopaminergiques), ou des inhibiteurs du métabolisme de la L-DOPA comme les inhibiteurs de monoamine oxidase B (iMAOB) ou de la C-O-méthyltransférase (iCOMT).

Cependant, ces traitements s'accompagnent de complications et d'effets indésirables fréquents. L'évolution de la MP est en effet quasi systématiquement marquée par l'apparition de complications motrices, fluctuations et mouvements anormaux (dyskinésies), qui touchent 90% des patients après 10 ans d'évolution associés au traitement par la L-DOPA et à la sévérité de la dénervation. Par ailleurs, les agonistes dopaminergiques, et à un moindre degré la L-DOPA, entraîne chez certains patients des nausées, une somnolence, des troubles cognitifs et comportementaux. Ces derniers sont de description plus récente. Rassemblés sous le terme de troubles du contrôle des impulsions (TCI), ils comprennent entre autre le jeu pathologique, l'hypersexualité, des troubles compulsifs de l'alimentation, des achats compulsifs.

Ces troubles sont observés chez environ 15 % des sujets atteints de MP traités par les agonistes dopaminergiques dans les études transversales et peuvent entraîner des problèmes médicaux, sociaux et juridiques (endettement, conflits conjugaux, divorces, licenciements etc.). Bien que l'hypothèse principale qui sous-tend la physiopathologie de ces troubles dans le contexte d'un traitement par agoniste dopaminergique soit en

rapport avec le rôle joué par la dopamine dans les phénomènes de récompense, les mécanismes responsables de leur apparition sont mal connus et n'excluent pas l'implication d'autres systèmes de neurotransmetteurs. Dans la population générale, les études chez les jumeaux et des études d'association génétiques ont suggéré un rôle important des facteurs génétiques dans la susceptibilité aux TCI. Dans la MP, les études épidémiologiques ont montré que des antécédents familiaux d'addiction ou de troubles du comportement sont un facteur de risque indépendant de développer des TCI sous traitement dopaminergique.

Compte tenu de la prévalence de ces troubles et des complications médicales, sociales et juridiques qu'ils sont susceptibles d'engendrer pour le patient et son entourage, la compréhension des mécanismes à l'origine des TCI nous semble être capitale.

Si de nombreux arguments plaident en faveur d'une susceptibilité génétique aux addictions en population générale, les facteurs environnementaux, sociaux, culturels ou familiaux sont probablement aussi importants mais difficiles à contrôler. Dans la population générale, l'addiction aux drogues ou le jeu pathologique nécessitent une exposition à la drogue ou au jeu, souvent dépendante de facteurs environnementaux (sociaux par exemple). A l'inverse, l'ensemble des individus atteints par la maladie de Parkinson est exposé aux traitements dopaminergiques mais seulement une partie présente de tels troubles. Les facteurs environnementaux qui participent à la susceptibilité de développer des TCI sont donc en partie contrôlables ou du moins ajustables (prise, doses, durées) par rapport aux troubles observés dans la population générale, laissant supposer qu'il doit être plus aisé de mettre en évidence les facteurs de susceptibilité individuels, d'ordre génétique.

Par ailleurs, les TCI dans la maladie de Parkinson nous semblent être un modèle particulièrement intéressant pour étudier plus spécifiquement la participation du système dopaminergique du fait de la relative spécificité de la neurodégénérescence dans cette maladie et de la survenue des troubles avec des substituts dopaminergiques.

La mise en évidence de facteurs de prédisposition génétique, chez des patients parkinsoniens traités et à risque (hommes, jeunes, sous agonistes dopaminergiques, ayant des antécédents personnels ou familiaux d'addiction comportementale),

permettrait de prendre précocement des mesures préventive (privilégier la L-DOPA, stimulation dopaminergique continue , stimulation chronique des noyaux subthalamiques). La meilleure connaissance de ces risques, grâce à la pharmacogénétique, sur le plan individuel, permettra d'adapter le traitement antiparkinsonien à l'individu pour obtenir une réponse thérapeutique optimale avec un minimum d'effet indésirable. A terme, la personnalisation du traitement en fonction de ces marqueurs de réponse au traitement pourrait aider la prise en charge des patients comme cela est déjà envisagé dans d'autres pathologies.

OBJECTIFS DE LA THESE

Notre objectif dans le cadre de cette thèse était d'identifier les variants génétiques, les gènes ou les circuits biologiques associés aux troubles du contrôle des impulsions dans la maladie de Parkinson.

Pour répondre à ces objectifs, nous avons envisagé trois approches décrites ci-dessous :

- L'objectif de notre première étude était d'identifier parmi les gènes candidats impliqués dans la synthèse, le métabolisme et le mode d'action des neurotransmetteurs du circuit de la récompense, les variants qui sont associés à la présence d'un TCI en comparant la distribution de leurs génotypes chez les cas parkinsoniens présentant des TCI et les témoins qui n'en présentaient pas au sein d'une population soigneusement caractérisée.
- L'objectif de notre deuxième étude était toujours l'identification des mêmes gènes candidats mais au travers d'approches différentes. Partant du constat que la plupart des études d'associations sur la génétique des TCI dans la MP n'ont pas été répliquées et que les TCI ont très probablement une origine polygénique, nous avons opté pour une approche agrégeant les signaux d'associations de tous les variants cartographiés dans ou à proximité des gènes candidats concernés. Les résultats de cette étude étaient ensuite répliqués dans une population indépendante. Enfin, nous avons estimé la part d'héritabilité globale associée à ces circuits d'intérêt et investigué l'association entre un score de risque génétique construit sur la base de ces variants candidats et le statut TCI dans une cohorte indépendante.
- L'objectif de notre troisième étude était d'identifier, de manière non-biaisée, tous les variants, gènes et circuits biologiques potentiellement impliqués dans les mécanismes pathogéniques des TCI dans la MP. Pour répondre à cet objectif, nous avons regroupé les données génétiques et phénotypiques disponibles à partir de cohortes en partenariat avec nos réseaux nationaux et internationaux. Compte tenu des effectifs relativement faibles de chacune des études recueillies et puisque nous avons en notre possession les données individuelles de chaque patient, nous avons choisi d'opter pour une approche

combinant toutes ces données, une fois contrôlées et harmonisées, en un grand jeu de données.

Ces données étaient ensuite analysées selon plusieurs méthodes. D'abord par une approche de type pangénomique ou GWAS, où tous les variants disponibles et de bonne qualité étaient testés pour leur association avec les TCI, puis par des approches systémiques dont l'objectif était de capturer le caractère polygénique du trouble, en estimant des associations et enrichissements de variants au niveau des gènes, circuits biologiques et tissus au sein desquels ils s'expriment. Ensuite, nous avons estimé les corrélations génétiques potentielles entre les TCI et 440 autres phénotypes dont les statistiques de GWAS étaient disponibles. Enfin, nous avons essayé d'estimer la contribution génétique de la MP au risque de développer un TCI grâce à une approche de score de risque polygénique combinant l'effet des allèles de chaque individu.

Chapitre 1

1 La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative fréquente décrite pour la première fois en 1817, dans « An essay on the shaking palsy », à Londres, par James Parkinson¹. Dans cet essai majeur, le docteur Parkinson y décrivait déjà une pathologie progressive, à prédominance motrice associant troubles posturaux, tremblements de repos et une certaine difficulté à initier des mouvements volontaires. Le terme « maladie de Parkinson » sera introduit quelques décennies plus tard, par Jean-Martin Charcot² dont les travaux menés à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière, à Paris, permettront d'affiner encore les symptômes cardinaux de la maladie et d'introduire des notions d'altération de l'état d'esprit, constatée chez ses patients.

La mise en exergue de la dégénérescence d'une population spécifique de neurones localisés dans la substance noire par Brissaud³ puis Trétiakoff⁴ au début des années 1900 et de l'implication majeure de la dopamine dans la physiopathologie du trouble par Hornykiewicz et Ehringer⁵ ont permis d'amorcer l'introduction de substituts dopaminergiques en tant que traitement symptomatique dès les années 1960⁶.

Plus de 200 ans après la publication de l'essai de James Parkinson, si l'expression motrice reste centrale dans notre acception de la MP, celle-ci est désormais perçue comme une pathologie hétérogène et complexe⁷ affectant plusieurs structures anatomiques et dont la progression aura des répercussions motrices et non-motrices affectant considérablement la qualité de vie des patients.

1.1 Épidémiologie

La MP est la seconde maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer⁸ et la seconde cause de handicap d'origine moteur chez le sujet âgé⁹. La prévalence de la MP en France est évaluée à 827,5 pour 100 000 habitants¹⁰, 1% de la population des plus de 65 ans des pays industrialisés serait concernée par cette maladie¹¹.

Les premiers symptômes de la maladie apparaissent entre 50 et 69 ans chez deux tiers des patients et plus rarement avant 40 ans chez environ 10% des malades¹².

Avec l'allongement constant de la durée de vie moyenne, la prévalence mondiale estimée à 6,2 millions de cas en 2015 devrait selon certaines projections doubler d'ici 2040 pour atteindre environ 13 millions de cas en l'absence de stratégie préventive efficace¹³. La distribution de cette prévalence est hétérogène chez les hommes et les femmes avec un sexe ratio de 3 hommes atteints pour 2 femmes¹¹. Des disparités ethniques sont également observées avec une prévalence particulièrement accrue chez les individus d'origine hispanique¹⁴.

Bien que l'évolution de la maladie ne soit pas la cause directe d'une mortalité plus précoce, la MP est associée à une diminution de l'espérance de vie de 5 à 10 ans comparé à la population générale¹⁵. Cette diminution est principalement corrélée à

l'âge à l'apparition des premiers symptômes. Aux États-Unis, on estime le coût de la prise en charge annuelle globale des patients atteints de MP à 51.9 milliards de dollars¹⁶. Tous ces facteurs contribuent à faire de la MP un problème majeur en termes de Santé Publique¹⁷.

Si l'âge est le facteur de risque principal, les recherches menées sur le thématique depuis plus de 2 siècles ont permis d'identifier d'autres facteurs, environnementaux et génétiques, associés à un risque accru de développer la MP.

1.1.1 Facteurs de risque environnementaux

L'observation de syndromes parkinsoniens dans des populations toxicomanes après consommation de 1-méthyl-4-phenyl-4-propionoxypiperidine (MPPP), un opioïde de synthèse, a ouvert le vaste champ des contributions des expositions environnementales au risque de MP^{18,19}. En effet, une production accidentelle de 1-méthyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MTPT) peut avoir lieu lors de la synthèse artisanale de MPPP. Le MTPT ayant la capacité de franchir la barrière hémato-encéphalique sera transformé dans le cerveau par une enzyme gliale, la monoamine oxydase B (MAO-B)²⁰, en 1-méthyl-4-phenylpyridinium (MPP+), un neurotoxique interférant avec le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale et conduisant à une mort cellulaire. L'affinité du MPP aux transporteurs utilisés pour la recapture de la dopamine entraîne une dégénérescence sélective des neurones dopaminergiques. Cette dégénérescence est responsable des symptômes que l'on retrouve dans la MP. De ces observations découle donc l'hypothèse de l'implication de facteurs environnementaux exogènes à la susceptibilité de développer une MP ainsi que l'implication du métabolisme mitochondrial dans la physiopathologie de trouble. Le MTPT est d'ailleurs utilisé couramment dans des modèles expérimentaux pour induire des lésions ou des phénotypes de type parkinsoniens chez l'animal²¹.

Parmi les autres facteurs de risques environnementaux, on retrouve l'exposition aux pesticides avec une relation durée d'exposition/risque²², la vie rurale, le travail dans l'agriculture, la proximité avec la présence de vignobles, la consommation d'eau de

puits, l'exposition aux métaux lourds²³ ou encore le traitement par bêtabloquants et les antécédents de traumatismes crâniens²⁴.

De façon intéressante, certains pesticides d'utilisation courante en agriculture comme le paraquat et le roténone, associés individuellement à un risque accru de MP, interfèrent eux aussi avec le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale²⁵.

D'autres facteurs sont associés de manière inverse à la MP. Parmi eux figurent la consommation de café²⁶, le tabagisme actif²⁷, la consommation modérée d'alcool²⁸, l'activité physique modérée régulière²⁹, la prise d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens³⁰ et la prise d'inhibiteurs calciques. Le caractère « protecteur » de ces associations n'est cependant pas consensuel.

Enfin, en plus des facteurs environnementaux, les antécédents familiaux de MP ou de syndromes parkinsoniens sont associés à un risque plus élevé de survenue de MP, suggérant une implication du patrimoine génétique individuel dans la susceptibilité à la MP³¹.

1.1.2 Susceptibilité génétique

Une étude récente sur l'héritabilité de la maladie de Parkinson, calculée par des approches familiales, a estimé que la part de variabilité phénotypique de la MP expliquée par la génétique est de 26%³².

On considère que la majorité des formes cliniques de MP sont des formes sporadiques et 10% sont des formes familiales³³ ou monogéniques dont de rares formes à transmission génétique mendélienne autosomique dominante (notamment *SNCA*, *LRRK2*, *GBA*) ou récessive (notamment *PARK2/Parkin*, *PINK1*, *DJ-1*)³⁴.

Cependant, les progrès réalisés ces 20 dernières années dans la recherche sur les bases génétiques de la MP, tendent à faire apparaître cette dualité entre forme sporadique et monogénique comme une représentation trop simplifiée de l'architecture génétique qui caractérise la MP³⁵.

En effet, pour les formes dites monogéniques, la présence des variants incriminés, souvent rares et fonctionnellement bien caractérisés, ne suffit pas à prédire l'apparition du trouble. On parle alors de variants à pénétrance incomplète. A l'inverse, pour les formes dites sporadiques, les dernières études pangénomiques (*genome-wide association studies*, GWAS)³⁶ ont permis de mettre en avant une susceptibilité polygénétique, avec la contribution de nombreux variants fréquents à effet individuel faible, qui pourrait contribuer à expliquer une part importante de la variabilité phénotypique^{37,38}.

Parmi la minorité de patients présentant des formes familiales ou génétiques, on recense actuellement des mutations dites causales sur une vingtaine de gènes, décrites dans la **figure 1**.

| Mutation | Note | Year of discovery | Proposed disease mechanism | Inheritance | Frequency | Nominated by GWAS | Multiple independent families reported* | Functional evidence† | Negative reports published‡ | Confidence as actual PD gene§ | |
|----------|------------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------------------|----------------------------------|-------------------|---|----------------------|-----------------------------|-------------------------------|-----------|
| SNCA | Missense or multiplication | Often with dementia | 1997, 2003 | Gain of function or overexpression | Dominant | Very rare | Yes | ++ | ++ | + | Very high |
| PRKN | Missense or loss of function | Often early onset | 1998 | Loss of function | Recessive | Rare | No | ++ | ++ | + | Very high |
| UCHL1 | Missense | - | 1998 | Loss of function? | Dominant | Unclear | No | - | + | -- | Low |
| PARK7 | Missense | Often early onset | 2003 | Loss of function | Recessive | Very rare | No | ++ | ++ | + | Very high |
| LRRK2 | Missense | - | 2004 | Gain of function | Dominant | Common | Yes | ++ | ++ | + | Very high |
| PINK1 | Missense or loss of function | Often early onset | 2004 | Loss of function | Recessive | Rare | No | ++ | ++ | + | Very high |
| PQLG | Missense or loss of function | Atypical PD | 2004 | Loss of function? | Dominant | Rare | No | ++ | + | + | High |
| HTRA2 | Missense | - | 2005 | Unclear | Dominant | Unclear | No | - | + | -- | Low |
| ATP13A2 | Missense or loss of function | Atypical PD | 2006 | Loss of function | Recessive | Very rare | No | ++ | ++ | + | Very high |
| FBXO7 | Missense | Often early onset | 2008 | Loss of function | Recessive | Very rare | No | ++ | ++ | + | Very high |
| GIGYF2 | Missense | - | 2008 | Unclear | Dominant | Unclear | No | + | + | -- | Low |
| GBA | Missense or loss of function | - | 2009 | Likely loss of function | Dominant (incomplete penetrance) | Common | Yes | ++ | ++ | + | Very high |
| PLA2G6 | Missense or loss of function | Often early onset | 2009 | Loss of function | Recessive | Rare | No | ++ | ++ | + | Very high |
| EIF4G1 | Missense | - | 2011 | Unclear | Dominant | Unclear | No | - | + | -- | Low |
| VPS35 | Missense | - | 2011 | Loss of function | Dominant | Very rare | No | ++ | + | + | Very high |
| DNAJC6 | Missense or loss of function | Often early onset | 2012 | Loss of function | Recessive | Very rare | No | ++ | + | + | High |
| SYNJ1 | Missense or loss of function | Often atypical PD | 2013 | Loss of function | Recessive | Very rare | No | ++ | + | + | High |
| DNAJC13 | Missense | Same family as TMEM230 | 2014 | Unclear | Dominant | Unclear | No | + | + | - | Low |
| TMEM230 | Missense | Same family as DNAJC13 | 2016 | Loss of function? | Dominant | Unclear | No | - | + | - | Low |
| VPS13C | Missense or loss of function | - | 2016 | Loss of function | Recessive | Rare | Yes | ++ | + | + | High |
| LRP10 | Missense or loss of function | - | 2018 | Loss of function? | Dominant | Unclear | No | - | + | -- | Low |

GWAS=genome-wide association study. PD=Parkinson's disease. *In this column, ++ denotes ≥4 families reported; + denotes ≥2 and <4 families reported; - denotes 1 family reported; -- denotes no reported families. †In this column, ++ denotes ≥4 disease-related reports; + denotes ≥1 and <4 disease-related reports; - denotes no disease-related reports. ‡Reports that could not replicate the finding that this gene is a PD gene. In this column, + denotes no negative reports; - denotes ≥1 and <4 negative reports; -- denotes ≥4 negative reports. §Sum of the scores in the three preceding columns, with each + adding 1 and each - subtracting 1; very high denotes a score of ≥5; high denotes a score of 4; medium denotes a score of 2 or 3; low denotes a score of ≤1.

Table: Mutations that have been reported to cause Parkinson's disease

Figure 1 : Liste des mutations dites causales dans la maladie de Parkinson (Blauwendraat et al. 2019)

Les premières mutations associées à la MP ont été retrouvées sur le gène *SNCA*, codant la protéine Alpha-synucléine, dont les agrégats pathologiques (dans les corps de Lewy notamment) sont retrouvés à la fois dans les formes sporadiques et familiales de MP et constituent l'une des caractéristiques anatomopathologiques majeure de la MP³⁹. Ces mutations sont dites autosomiques dominantes.

Une mutation plus fréquente, intervenant également sur un mode autosomique dominant est retrouvée sur le gène *LRRK2*. Sa fréquence varie en fonction des populations étudiées. Elle représente environ 5% des formes familiales européennes

et jusqu'à 40% des formes familiales en Afrique du Nord⁴⁰. *LRRK2* code une grande protéine kinase, impliquée dans de nombreuses fonctions intracellulaires comme la morphogénèse et la plasticité synaptique, l'autophagie ou la croissance dendritique. La majorité des formes récessives sont représentées par des mutations des gènes *Parkin*, *Pink1* et *DJ-1*^{41,42,43}. Ces gènes codent des protéines impliquées dans différentes fonctions du métabolisme mitochondrial.

Enfin, les variants fonctionnels du gène codant la beta-glucocerebrosidase (*GBA*) sont associées à la MP⁴⁴ avec l'odds ratio le plus important parmi tous les polymorphismes décrits (OR > 5).

En dehors de ces formes familiales, la dernière étude d'association pangénomique réalisée sur plus de 32 700 patients parkinsoniens et 1,4 million de témoins a mis en avant la contribution de 90 variants au sein de 78 régions génétiques dans la susceptibilité génétique à la MP³⁷. Ces 90 variants à eux seuls, expliquent jusqu'à 22% de l'héritabilité du trouble. Dans cette même étude, des analyses fonctionnelles estimant l'implication des variants dans certains circuits biologiques ont mis en avant une implication des circuits spécifiques des mécanismes lysosomaux et de l'endocytose.

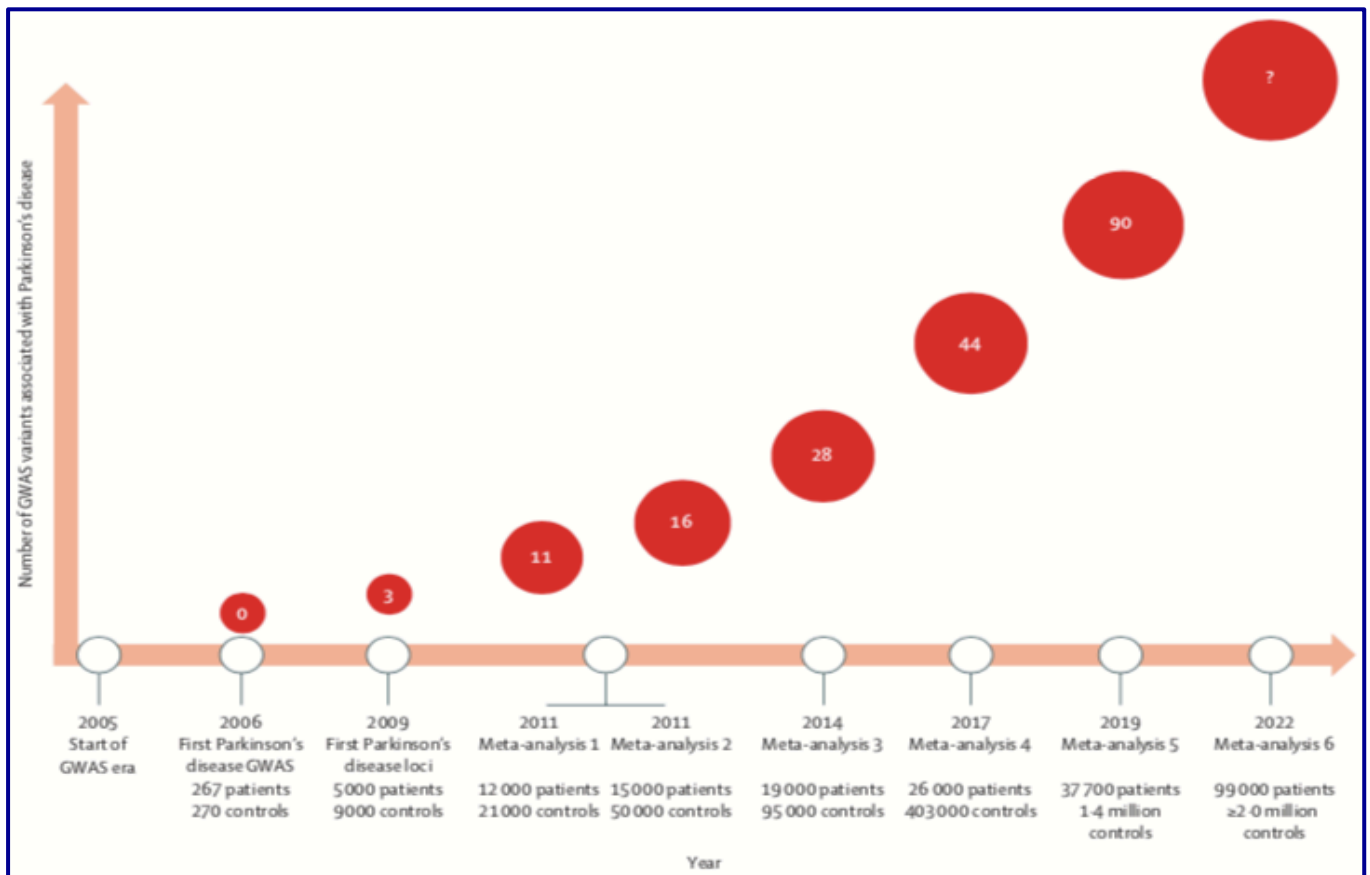


Figure 2 : Timeline des associations découvertes dans les différentes études d'associations pangénomiques de la MP (Blauwendraat et al. 2019)

Ainsi, de nombreux arguments plaident en faveur d'une balance entre facteurs de risques et facteurs protecteurs dans la susceptibilité individuelle à développer une maladie de Parkinson, qui interviennent dans des sphères aussi variées que l'environnement, les caractéristiques démographiques et les bases génétiques individuelles. Cette balance est illustrée dans la **figure 3**.

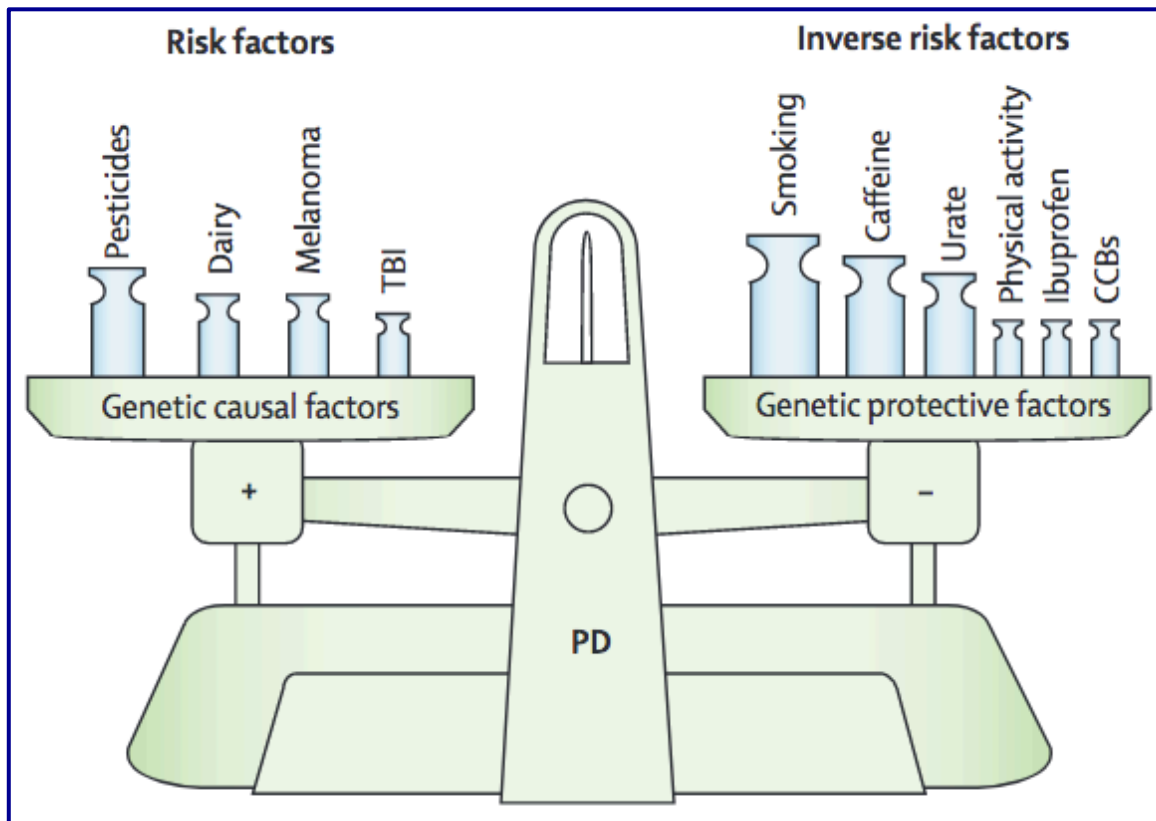


Figure 3. Balance des facteurs de risques et des facteurs protecteurs associés à la MP (Ascherio et al. 2016)

1.2 Symptômes et diagnostic

Les manifestations de la maladie qui affectent le patient parkinsonien sont nombreuses et ne se limitent pas à la seule sphère motrice. Elles apparaissent parfois plusieurs années en amont des premiers signes cliniques et comprennent notamment une large palette de troubles d'origines neuropsychiatrique et dysautonomique. Ces symptômes vont largement contribuer à la dégradation de la qualité de vie des patients⁴⁵.

1.2.1 Les symptômes moteurs cardinaux

Les symptômes moteurs typiques d'un patient parkinsonien sont caractérisés par la présence obligatoire de bradykinésie, définie comme une lenteur à l'exécution des mouvements volontaires avec diminution progressive de leur vitesse et de leur amplitude (hypokinésie) à laquelle s'ajoutent une rigidité musculaire et des

tremblements de repos⁴⁶. Au cours de l'évolution de la maladie, la bradykinésie peut s'associer à une pauvreté des mouvements et des difficultés pour les initier, symptômes regroupés sous le terme d'akinésie⁴⁷. Les tremblements de repos, apparaissent préférentiellement de façon unilatérale aux extrémités des membres et sont souvent les premiers perçus par le patient et son entourage⁴⁸. Ils résultent d'une contraction involontaire des muscles agonistes et antagonistes à une fréquence qui varie entre 4 et 6 Hz. Ces tremblements sont à distinguer du tremblement postural ou tremblement essentiel⁴⁹ et concernent moins de la moitié des patients parkinsoniens. La rigidité ou hypertonie extrapyramidale est caractérisée par une raideur musculaire dont la localisation varie en fonction des individus et qui cède par à-coups (phénomène de la « roue dentée »)⁴⁶. Elle peut engendrer des douleurs et participe aux difficultés de mobilisation du patient.

Ces symptômes, regroupés sous le terme de triade parkinsonienne sont exacerbés par des situations de stress ou d'émotions intenses et peuvent être accompagnés d'instabilité posturale d'apparition plus tardive. Cette instabilité résultant d'une défaillance des réflexes posturaux va contribuer aux déséquilibres et au risque de chutes du patient, dont les conséquences peuvent être particulièrement délétères pour la qualité et l'espérance de vie¹³.

L'hétérogénéité dans la chronologie d'apparition et la sévérité de ces symptômes a fait émerger l'idée désormais consensuelle de l'existence de plusieurs sous-types de profils chez les patients atteints de forme sporadique de MP⁵⁰.

Ainsi, en se basant uniquement sur l'aspect moteur, l'importance du tremblement, comparativement aux autres symptômes permet de distinguer des formes d'évolution plus ou moins rapides : les patients dont le tremblement n'est pas dominant aurait une pathologie d'évolution plus rapide et plus délétère en termes de pronostic.

1.2.2 Les symptômes non-moteurs

Si l'impact des symptômes moteurs a d'énormes conséquences sur la qualité de vie des patients et de leur entourage⁵¹, ils sont fréquemment associés à d'autres symptômes, dits « non-moteurs » qui apparaissent au fil de l'évolution de la maladie

et touchent des sphères aussi variées que la cognition, le comportement, les fonctions autonomiques, la vision, la parole ou le sommeil.

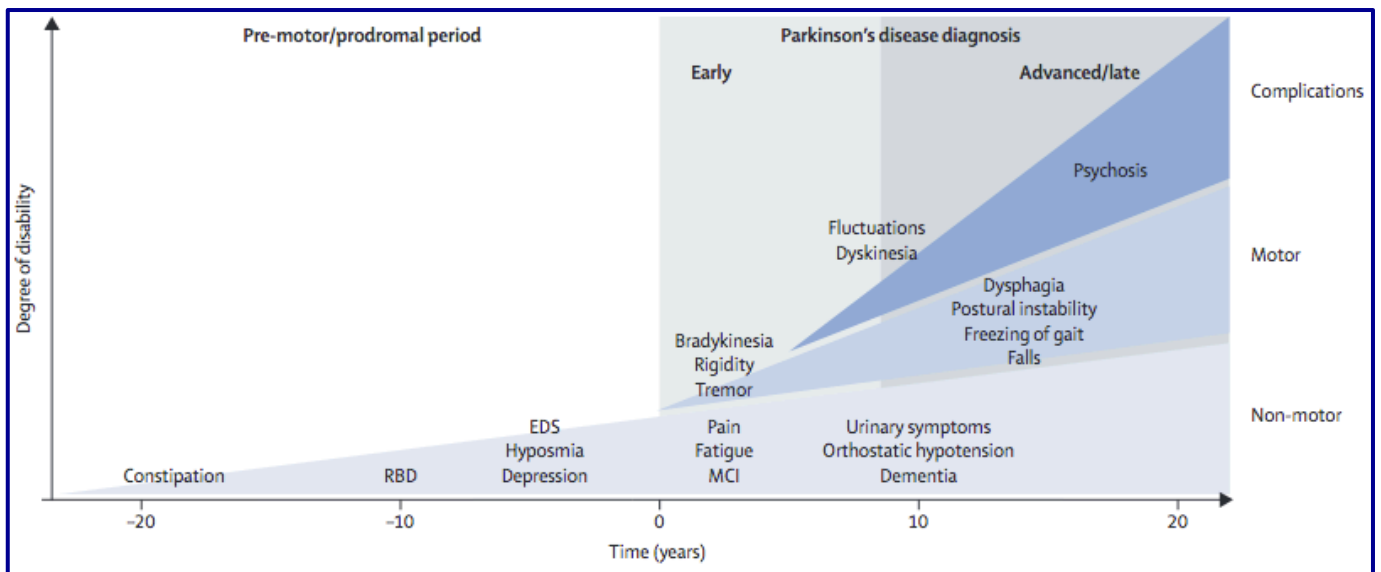


Figure 4. Évolution des différentes catégories de symptômes au cours des différents stades de progression de la MP (Kalia et al. 2015)

La prévalence globale de ces symptômes a été estimée à 98% dans une large étude sur plus de 1000 patients parkinsoniens⁵². La relative efficacité de la supplémentation en dopamine sur l'évolution de ces troubles non-moteurs⁵³, voire leur aggravation, laisse supposer l'implication de mécanismes biologiques qui vont au-delà de l'atteinte dopaminergique de la substance noire⁵⁴.

Des déficits cognitifs, de sévérité variable sont fréquemment rencontrés dans la MP. Ainsi, plusieurs études ont évalué la prévalence de ses troubles entre 30 et 40 %⁵⁵ au moment du diagnostic de MP. Ils impactent les domaines de la mémoire, de l'attention et de la planification, la prise de décision, ou encore la flexibilité mentale^{56,57}. Ces déficits, souvent légers en début de maladie, vont s'aggraver au cours du temps. Ainsi, dans les stades avancés, 80% des patients sont susceptibles de développer une démence⁵⁸. On note d'ailleurs qu'environ un tiers des parkinsoniens présentant une démence développent, en parallèle, une maladie d'Alzheimer⁵⁹.

Les manifestations psychiatriques sont également rapportées fréquemment, en dehors des troubles secondaires à l'introduction de la dopa-thérapie. Ainsi, la dépression

affecte environ 40 à 70 %^{60,61} des patients. Bien que sa sévérité semble inférieure à celle rencontrée en population générale⁶⁰, elle se hisse au sommet des symptômes altérant la qualité de vie des patients⁵¹. Initialement décrite comme une réaction à l'annonce diagnostique et à l'altération de la qualité de vie, elle est désormais considérée comme un véritable symptôme dans la MP⁶².

Des troubles anxieux sont rapportés chez plus de 60% des patients au cours de leur maladie^{63,64}. L'anxiété se manifeste par des périodes de stress intense ou d'attaques de panique plus ou moins importantes.

Souvent associée à la dépression⁶⁵, l'apathie, qui se caractérise par un manque d'intérêt motivationnel involontaire peut apparaître en tant que symptôme associé à la dépression mais aussi de façon isolée. Sa fréquence est d'environ 50% dans la MP⁶⁴. En début de maladie, au moment du diagnostic, la prévalence des troubles dépressifs, anxieux et apathiques est rapportée respectivement chez 37%, 17% et 27% des parkinsoniens⁶⁶.

Parmi les autres manifestations psychiatriques, une incapacité à ressentir les émotions positives ou anhédonie est rapportée chez près de 50%⁶⁷ des patients ainsi que des symptômes psychotiques qui se manifestent par la présence d'hallucinations visuelles, de sentiment de présence extérieure, de délire ou de crises paranoïaques⁶⁸. Aggravés par certaines classes de traitement dans le cadre de la MP, ces symptômes psychotiques peuvent apparaître dès les premières phases de la maladie, chez près de 40% des patients de façon moins sévère⁶⁹ et 80% dans les phases tardives⁶⁸.

Les troubles dysautonomiques dans la maladie de Parkinson sont le reflet d'un dysfonctionnement global du système nerveux autonome. Ils se manifestent à plusieurs niveaux⁷⁰⁻⁷² : hypotension orthostatique (diminution de la tension artérielle lorsque la patient passe de la station allongée à la station debout) et augmentation du rythme cardiaque résultant d'un dysfonctionnement cardiovasculaire et circulatoire, hyper-sialorrhée ou salivation excessive, difficultés à déglutir, fausses routes, constipation, hypersudation pouvant témoigner de problèmes de régulation thermique, dysfonctions sexuelles chez les hommes et les femmes avec diminution de l'appétit sexuel et problèmes érectiles. Enfin des troubles urinaires et sphinctériens, caractérisés par une hyperactivité vésicale avec un besoin mictionnel urgent et

irrépressible et parfois des problèmes de continence fécale et/ou urinaire⁷³. Ces perturbations des fonctions autonomiques altèrent à la fois la vie quotidienne des patients et leurs interactions sociales et peuvent devenir une urgence vitale, dans le cas par exemple de fausses routes ou d'étouffement⁷⁴. Près 80 % des individus atteints de MP feront l'expérience d'un trouble dysautonomique au cours de leur maladie⁷².

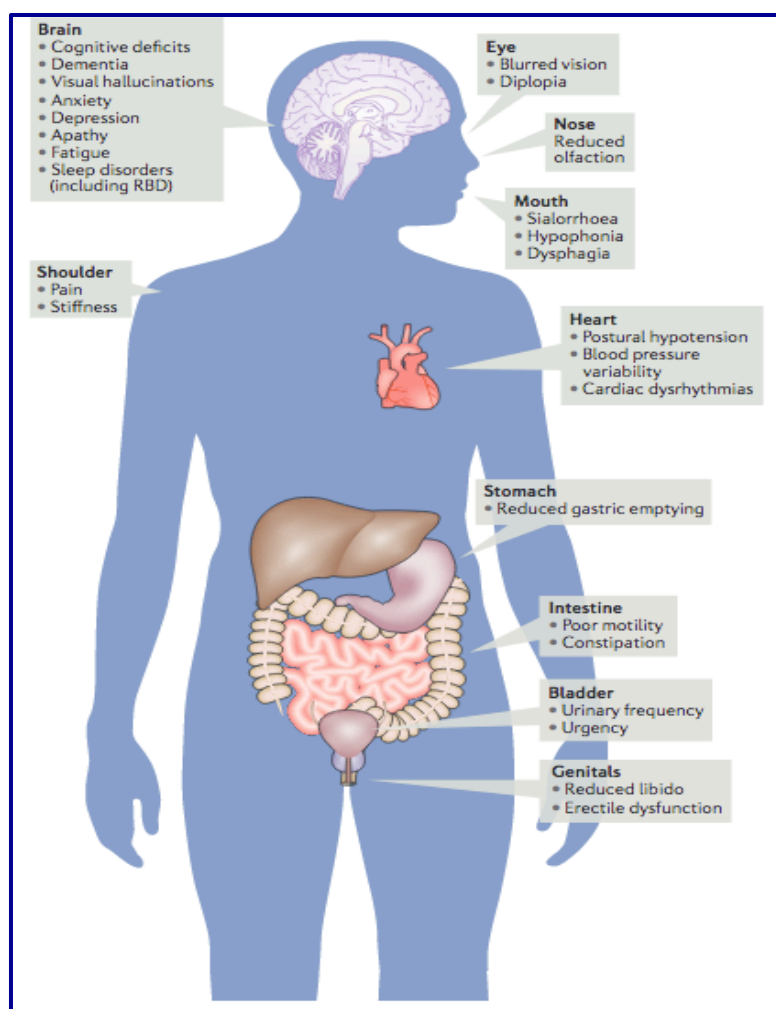


Figure 5. Représentation des différents symptômes non-moteurs associés à la MP (Schapira et al. 2017)

Altérations du sommeil et fatigue intense figurent parmi les troubles non-moteurs les plus fréquents dans la maladie de Parkinson avec une prévalence estimée à plus de 90%⁷⁵.

Le syndrome des jambes sans repos est une des causes de ces altérations du sommeil⁷⁶. Il se caractérise par un besoin impérieux de mobiliser ses membres inférieurs, particulièrement le soir et la nuit. Il s'agit d'une affection neurologique qui existe en dehors de la MP, imputable à un déficit en dopamine mais particulièrement prévalent chez les patients parkinsoniens.

Les troubles du comportement en sommeil paradoxal ou « Rapid eye movement sleep Behavior Disorders » (RBD) sont caractérisés par la présence de comportement moteurs en phase de sommeil paradoxal. Ces parasomnies affectent l'atonie musculaire physiologique durant cette phase de sommeil, permettant au patient de bouger et de parler, souvent en phase de rêve. Environ 60% des patients développeront un RBD aux cours de l'évolution de leur pathologie⁷⁷.

Enfin, qu'elle soit secondaire à l'apparition des troubles du sommeil précédemment décrits, des affections psychiatriques comme l'apathie et la dépression ou qu'elle soit d'apparition idiopathique, la fatigue mentale et physique affecte jusqu'à 60% des parkinsoniens et peut apparaître dès les premiers stades de la maladie⁷⁸.

La douleur chronique, secondaire à des perturbations sensitives, aux contractions musculaires involontaires, à la posture ou à une perturbation neurologique est fréquente et peut devenir incapacitante. Elle est rapportée chez près de 70% des patients⁷⁹.

1.2.3 Symptômes précliniques ou prodromaux

Le processus physiopathologique qui conduit à la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire précéderait de plusieurs années les symptômes conduisant au diagnostic clinique de MP. En effet, les premiers symptômes de la triade parkinsonienne apparaissent lorsque la perte des neurones dopaminergiques atteint environ 70% des neurones de la SNc⁸⁰.

Selon certains modèles, notamment celui développé par Braak⁸¹, les lésions dopaminergiques seraient précédées par des atteintes au niveau du tronc cérébral, de la moelle épinière et du bulbe olfactif. Si le modèle anatomique de progression de la MP durant la phase préclinique ou prodromique reste controversé, plusieurs symptômes précurseurs sont associés à un risque accru de développer une maladie de Parkinson.

L'hyposmie ou l'anosmie définies comme une diminution ou une perte totale de l'odorat constituent l'un des symptômes prodromaux les plus fréquents avec une occurrence

de plus de 90% dans la MP. Ces troubles olfactifs sont souvent les premiers dans l'ordre d'apparition des symptômes précurseurs⁸².

Des troubles de la vision des couleurs avec des difficultés à identifier les couleurs ont également été décrits⁸³.

La constipation, résultant d'un trouble sphinctérien est également rapportée de manière fréquente avant et après le diagnostic de MP. Elle est associée à un risque près de trois fois plus élevé de développer une MP chez les individus qui vont à la selle moins d'une fois par jour comparé à ceux qui vont au moins une fois par jour⁸⁴. Des inclusions d'agrégats d'alpha-synucléine ont d'ailleurs été constatés sur des biopsies intestinales réalisées chez des patients parkinsoniens.

L'hypomimie, définie comme une diminution des expressions et de mouvements du visage est associée à la lenteur et à la difficulté d'initiation des mouvements rencontrés dans la MP⁴⁶. De façon intéressante, elle survient à un stade précoce durant la phase prodromique, jusqu'à 7 ans avant l'apparition des symptômes moteurs typiques⁸⁵.

Les troubles du comportement en sommeil paradoxal ont été décrits précédemment. Leur survenue en l'absence de comorbidité neurologique et sans explication (on parle alors de RBD idiopathiques ou iRBD) est associée à un risque accru de développer un syndrome parkinsonien ou une maladie Parkinson. Ce risque est estimé à 91% à 14 ans⁸⁶. Ce taux de conversion particulièrement élevé en fait un excellent marqueur prédictif⁸⁷ avec un diagnostic souvent plus tardif que chez les parkinsoniens sans iRBD et une atteinte cognitive plus précoce et plus sévère.

Enfin, des modifications de la voix (monotonie, difficultés d'articulation etc.) ont été observées plusieurs années avant l'apparition des symptômes moteurs⁸⁵.

1.2.4 Diagnostic

Le diagnostic définitif de MP repose sur la confirmation histologique de la dégénérescence neuronale associée à une inclusion de corps de Lewy dans les neurones de la SNC⁸⁸.

Ce diagnostic ne pouvant être effectué du vivant du patient, le diagnostic actuel repose essentiellement sur un examen clinique du patient, éventuellement guidé par des examens d'imagerie. Les symptômes moteurs typiques, l'absence de signes en faveur d'un diagnostic différentiel, notamment les syndromes parkinsoniens atypiques (atrophie multi-systématisée, paralysie supra-nucléaire), l'évolution de la maladie et la réponse aux traitements de supplémentation en dopamine conduisent le clinicien au diagnostic établi.

La précision diagnostique dépend intrinsèquement de la stringence des critères utilisés⁸⁹.

Les critères les plus couramment utilisés en pratique clinique comme en recherche sont ceux définis par l'*United Kingdom Parkinson's disease Brain Bank society* (UKPDBB)^{90,91}. Selon ces critères, un diagnostic est établi si un patient présente un syndrome parkinsonien vérifié, ne répond pas aux critères d'exclusion et s'il présente au moins trois critères parmi les critères de supports proposés. Ces critères ont été récemment revus et remplacés par ceux de la *Movement Disorder Society* (MDS), notamment pour intégrer les récentes découvertes sur l'importance des symptômes moteurs dans le diagnostic de MP⁹².

1.3 Physiopathologie

La maladie de Parkinson (MP) est une affection neurodégénérative chronique, lentement évolutive, et le plus souvent d'origine inconnue. Elle se caractérise par la dégénérescence progressive des neurones dopaminergiques de la substance noire située dans le mésencéphale⁹³. Leur fonction est de fabriquer et libérer la dopamine au niveau du striatum, ce qui permet le traitement de l'information corticale par les ganglions de la base (GDB), indispensable au processus d'initiation et de contrôle des mouvements. Les GDB sont également impliqués dans certains processus cognitifs, comme l'attention, la planification et la mémoire de travail, mais aussi dans des processus émotionnels et notamment le comportement et la motivation.

1.3.1 Le système des ganglions de la base

Les ganglions de la base ou noyaux gris centraux (NGC) représentent un ensemble de structures anatomiques et fonctionnelles situées sous le cortex cérébral. Ils ont un rôle majeur dans le traitement et l'intégration des informations provenant du cortex.

1.3.1.1 Description anatomique et fonctionnement

Les NGC sont composés de 5 structures principales :

- Le striatum qui englobe le noyau caudé et le putamen. Il est en partie composé de neurones épineux moyens (« medium spiny neurons » ou MSN), GABAergiques et de divers interneurons ; il constitue la voie d'entrée du système des ganglions de la base par la quantité d'afférences corticales qu'il reçoit.
- Le globus pallidus (GP) divisé en globus pallidus interne (GPi) et externe (GPe). Tous deux comprennent majoritairement des neurones GABAergiques.
- La substance noire ou locus niger, divisée en substance noire pars compacta (SNc) constituée majoritairement de neurones dopaminergiques et pars reticulata (SNr) qui contient de neurones GABAergiques. La substance noire tire son nom de sa pigmentation de couleur noire, issue de la dégradation de la dopamine en mélanine.
- Le noyau accumbens (NAcc), partie ventrale du putamen.
- Le noyau sous-thalamique (NST) situé sous le thalamus qui constitue la deuxième voie d'entrée des GDB et comporte une majorité de neurones glutamatergiques.

Plusieurs modèles de fonctionnement des GDB ont été proposés pour schématiser le circuit de traitement des informations en provenance du cortex. Nous ne nous attarderons ici que sur le modèle en double circuit, proposé par Albin et Young en 1989⁹⁴ pour simplifier la compréhension de cette circuiterie complexe.

Selon Albin et Young, au sein de chaque circuit composant les NGC, les signaux issus du cortex cérébral emprunteraient deux voies aux effets opposés au sein des NGC avant de retourner au cortex pour accomplir la production d'une action : la voie directe, excitatrice et la voie indirecte, inhibitrice (**Figure 6**).

La voie directe va lever l'inhibition tonique du thalamus sur le cortex en inhibant l'activité inhibitrice du GPi et de la SNr sur le thalamus lors d'une stimulation dopaminergique, favorisant ainsi l'accomplissement d'une action. Au contraire, la voie indirecte va favoriser l'activité inhibitrice du thalamus sur le cortex *via* l'activation par le NST et le GPe des neurones inhibiteurs du GPi et de la SNr sur le thalamus⁹⁵.

La dopamine exerce un rôle crucial au sein de l'équilibre entre ces deux voies.

1.3.1.2 Rôle de la dopamine dans la modulation des ganglions de la base

Synthèse et mode d'action

La dopamine est un neurotransmetteur qui appartient au groupe des monoamines et plus particulièrement des catécholamines dont les premières descriptions remontent au début des années 1950⁹⁶. Elle est impliquée dans de nombreuses fonctions indispensables à la survie : l'activité motrice, la prise de décision, la motivation, la cognition, l'apprentissage et la réalisation de comportements dirigés vers un but⁹⁷.

Elle tire son origine de la transformation, dans le cytoplasme des terminaisons présynaptiques, de la tyrosine en L-DOPA par la tyrosine hydroxylase, transformée à son tour en dopamine par la DOPA-décarboxylase.

La dopamine est ensuite stockée dans les vésicules synaptiques de type VMAT (« Vesicular Monoamine Transporter ») pour être libérée, par exocytose dans la fente synaptique.

La concentration en dopamine au sein de la fente synaptique est dépendante de mécanismes de libération toniques et phasiques au sein des neurones dopaminergiques. Ces derniers, au repos ont une activité basale (tonique) qui conduit à une libération constante de dopamine. Sa libération phasique est conditionnée à la réponse aux stimuli extérieurs : un potentiel d'action en provenance des neurones

dopaminergiques au-delà du seuil d'ouverture des canaux calciques conduira à une libération phasique de dopamine⁹⁸.

Une fois libérée, la dopamine se fixe à ses récepteurs pré et post-synaptiques, avant d'être rapidement éliminée de la fente synaptique par recapture au sein des vésicules synaptiques ou des cellules gliales *via* son transporteur (le DAT) ou par dégradation à l'aide d'enzymes spécifiques : la monoamine oxydase (MAO) et Catéchol-O-Méthyl-Transférase (COMT)⁹⁷.

Récepteurs dopaminergiques

On distingue 5 types de récepteurs dopaminergiques, D1 à D5 répartis en deux classes selon leur propriétés fonctionnelles et leur localisation anatomique, les récepteurs D1 et D2⁹⁹. Tous sont couplés positivement ou négativement aux protéines G respectivement.

Les récepteurs de la famille D1 qui contiennent les récepteurs D1 et D5, couplés positivement aux protéines G activatrices (Gs dans le cortex, Golf dans le striatum), vont stimuler la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) en activant l'adénylate cyclase¹⁰⁰.

A l'inverse, les récepteurs de la famille D2 (D2, D3 et D4), couplés aux protéines G inhibitrices (Gi) ont une action inhibitrice sur l'adénylate cyclase et entraînent une diminution de la production d'AMPC. Ces mécanismes d'inhibition et d'activation de la production d'AMPC interviennent notamment dans la régulation de l'homéostasie dopaminergique.

Ces deux familles de récepteurs ont une affinité pour la dopamine ou ses agonistes et des niveaux d'expression tissulaires différents¹⁰¹ : ainsi, les D1 sont exprimés préférentiellement au sein du striatum, du noyau accumbens (NAcc), du bulbe olfactif, de l'amygdale et du cortex frontal, sont majoritairement localisés au niveau postsynaptique et ont une affinité moins forte pour la dopamine que les D2.

Ces derniers, localisés en pré et post-synaptique sont surtout exprimés dans le striatum, l'aire tegmentale ventrale (ATV), les territoires limbiques, l'amygdale,

l'hippocampe, le thalamus et l'hypothalamus. Bien qu'appartenant à la même famille, la répartition des récepteurs D2 n'est pas homogène au sein des structures concernées.

Modulation du système des ganglions de la base

Le striatum, composé essentiellement de MSN, reçoit, par son rôle de porte d'entrée du système des ganglions de la base, les projections neuronales du cortex mais également celles issues des neurones dopaminergiques de la SNc.

Les MSN peuvent être séparés en deux familles distinctes en fonction de leurs projections, de leur implication dans l'une des voies précédemment décrites et des récepteurs qu'ils expriment¹⁰²⁻¹⁰⁴. Ainsi, les MSN appartenant à la voie directe, projettent sur le GPi et la SNr et expriment majoritairement les récepteurs D1, couplés à des protéines G qui vont favoriser leur activité. À l'inverse, ceux de la voie indirecte, projetant sur le GPe, expriment majoritairement les récepteurs D2 couplés à des protéines G qui diminuent leur activité. Ainsi, la dopamine libérée par la substance noire pars compacta sur le striatum fait pencher l'équilibre entre les voies directes et indirectes en faveur de la voie directe, facilitatrice de la production d'actions.

Organisation fonctionnelle des ganglions de la base

De par leur localisation anatomique, leurs afférences et projections, on distingue classiquement trois voies aux fonctions distinctes au sein du système des GDB¹⁰⁵ :

- La voie dorsale, impliquée dans le système sensori-moteur. Cette voie met en jeu les projections dopaminergiques de la substance noire sur le striatum.
- La voie ventrale, limbique, où les projections dopaminergiques proviennent de l'aire tegmentale ventrale et se projettent sur le noyau accumbens, situé à la jonction entre le putamen et le noyau caudé.
- La voie médiale, projetant sur le cortex, impliquée dans les processus cognitifs.

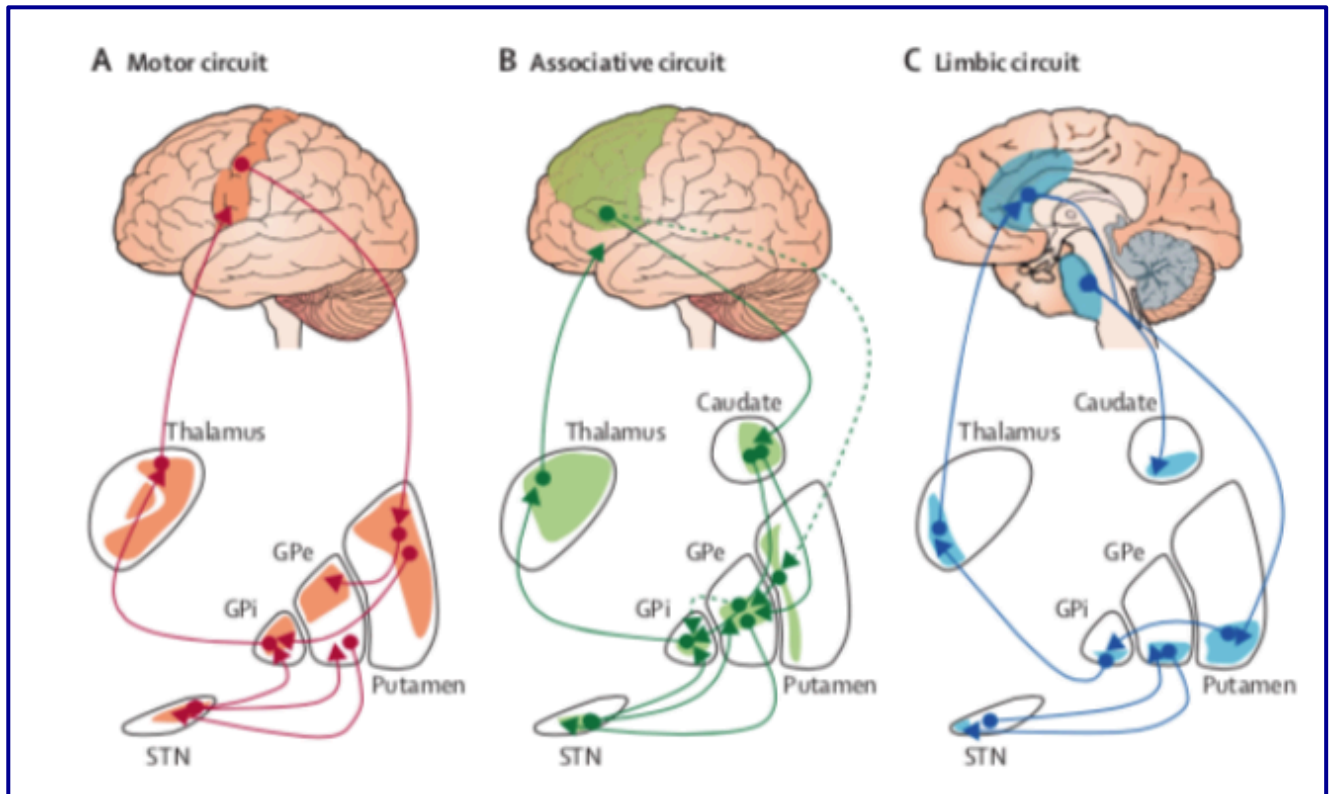


Figure 6. Représentation des différentes voies fonctionnelles du circuit des ganglions de la base (Rodriguez-Oroz et al., 2009)

1.3.1.3 Dénervation dopaminergique et agrégats protéiques

La maladie de Parkinson est caractérisée par une raréfaction progressive des neurones de la substance noire pars compacta et l'inclusion d'agrégats protéiques nommés corps de Lewy⁹³.

La dégénérescence neuronale de la SNc chez les parkinsoniens est visible plusieurs années en amont des troubles moteurs dont elle sera la cause⁸⁰. Comme décrit précédemment, ces neurones sont indispensables au bon fonctionnement des noyaux gris centraux, impliqués non seulement dans le fonctionnement moteur, mais également dans les processus émotionnels et cognitifs en fonction des voies concernées.

Dans la MP, la perte des neurones dopaminergiques intervient préférentiellement au sein de la boucle sensori-motrice en causant un déséquilibre qui va favoriser la voie indirecte au détriment de la voie directe, facilitatrice du mouvement. En effet, un déficit

en dopamine va entraîner une augmentation de l'inhibition GABAergique et une diminution de la stimulation glutamatergique sur le thalamus à l'origine des symptômes moteurs caractéristiques de la maladie.

La découverte de la responsabilité du gène de l'alpha-synucléine dans certaines formes génétiques de la MP a conduit à l'identification des corps de Lewy, essentiellement composés de dépôts d'alpha-synucléine agrégés, comme une caractéristique principale de la MP³⁹.

L'alpha-synucléine est une protéine exprimée de façon ubiquitaire dans les neurones présynaptiques. Sa fonction exacte n'est toujours pas connue mais on sait que lorsque les gènes qui la codent présentent des mutations, ou lors de problèmes dans sa conformation, cette protéine va s'agréger de manière pathologique et va former les inclusions intra-neuronales insolubles, appelées corps de Lewy¹⁰⁶, *a priori* délétères pour la cellule envahie. Selon Braak⁸¹, ces inclusions se propagent avec un mécanisme de type prion en suivant un trajet précis qui part des afférences digestives vagues pour atteindre ensuite le noyau du vague, le bulbe olfactif puis les structures du tronc cérébral, où les symptômes moteurs apparaissent, avant d'envahir l'ensemble du cortex.

D'autres systèmes pourraient être impliqués dans la physiopathologie de la MP. Les nombreuses mutations identifiées au sein de gènes intervenant dans les fonctions mitochondriales d'autophagie tels que *Pink1*, *Parkin*, *DJ1*, laissent supposer qu'un dysfonctionnement des circuits mitochondriaux pourrait avoir un rôle¹⁰⁷.

La découverte, déjà mentionnée dans ce chapitre, de syndromes parkinsoniens chez des jeunes toxicomanes reliés à l'injection accidentelle de MPTP a conforté cette piste mitochondriale¹⁸.

Une forte activité inflammatoire est par ailleurs observée dans la MP, impliquant les cellules microgliales et les lymphocytes T, sans qu'on ne sache si elle est la cause ou la conséquence de la dégénérescence neuronale¹⁰⁸. Cette hypothèse est appuyée par le fait que la prise au long cours d'anti-inflammatoires non stéroïdiens figure parmi les facteurs protecteurs associés à la MP³¹.

La MP s'accompagne aussi au niveau intracellulaire de dysfonctionnements lysosomaux, qui pourraient participer à l'accumulation d'agrégats d'alphasynucléine et des mitochondries défectueuses. Cette piste est notamment supportée par le facteur de risque génétique principal de la MP que sont les mutations sur le gène GBA codant une enzyme lysosomale. De plus, l'âge, facteur de risque majeur de MP, est associé à une diminution d'efficacité du système d'autophagie lysosomale¹⁰⁹ et des études anatomopathologiques rapportent des taux croissants d'alphasynucléine dans la substance noire lors du vieillissement physiologique¹¹⁰.

Enfin, un haut niveau de stress oxydatif dans les cellules de la SN, lié notamment à des taux de calcium intracellulaires élevés, pourrait participer à leur dégénérescence¹¹¹. Ceci pourrait expliquer l'association négative retrouvée entre la prise d'inhibiteurs calciques et le risque de développer une MP.

1.4 Traitements et complications

A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif de la maladie de Parkinson. Les traitements médicamenteux symptomatiques ont pour but de diminuer le déficit en dopamine qui s'aggrave progressivement au cours de cette pathologie. Ils améliorent les symptômes moteurs de la maladie.

Deux familles médicamenteuses sont principalement utilisées : la L-DOPA et les agonistes dopaminergiques.

1.4.1 La L-DOPA

La L-DOPA (L-3,4-dihydroxyphenylalanine) est le précurseur de la dopamine¹¹². Absorbé par le tube digestif et diffusé dans le sang, ce précurseur est utilisé car il est capable de passer au travers de la barrière hémato-encéphalique et donc d'atteindre le système nerveux central¹¹³. La dopamine, elle, ne passe pas cette barrière physiologique. La L-DOPA, est alors transformée par la Dopa-décarboxylase en dopamine, dans les neurones.

L'utilisation de ce médicament depuis plus de soixante ans dans la MP permet un certain recul quant à son efficacité et ses effets secondaires : la L-DOPA est considérée comme le traitement le mieux toléré et le plus efficace sur la symptomatologie motrice de la MP^{114,115}.

Cependant, son utilisation est associée de manière quasi systématique, dans un délai variable, à la survenue de complications motrices, fluctuations motrices et dyskinésies^{116,117}. Les fluctuations motrices sont caractérisées par le passage en période « off » où les symptômes moteurs sont présents en début ou fin de doses de traitement, et des périodes « on » où le traitement est efficace et les symptômes sont diminués. Ces fluctuations sont essentiellement liées aux variations plasmatiques des concentrations de L-DOPA qui déterminent l'efficacité clinique du traitement lorsque la plupart des neurones dopaminergiques ont dégénérés.

Les dyskinésies sont définies comme des mouvements involontaires pouvant impliquer les quatre membres, le visage, le cou ou le tronc. Ces dyskinésies sont liées à des phénomènes de plasticité aberrants induits par la stimulation des récepteurs dopaminergiques hypersensibilisés du fait de la dénervation¹¹⁸. Les dyskinésies sont présentes lors du pic d'efficacité du médicament, en période « on ». Le délai d'apparition des dyskinésies est très variable d'un patient à l'autre et dépend de la sévérité de la dénervation, de la durée de la maladie, de l'âge du patient et des doses de traitement. Il a également été mis en évidence des facteurs de susceptibilités génétiques^{119,120}.

Afin d'éviter les complications induites par l'administration de L-DOPA, des formulations de type libération prolongée et des associations médicamenteuses ont été suggérées. Ainsi, la prescription de L-DOPA est fréquemment associée à celle de d'inhibiteurs de sa dégradation centrale ou périphérique grâce à différents inhibiteurs des enzymes comme la COMT ou la MAO-B afin d'augmenter sa durée d'action. L'administration de L-DOPA à libération prolongée permet de diminuer les oscillations de doses, impliquées notamment dans l'apparition des dyskinésies¹¹³. Cependant, aucune étude n'a montré de résultats concluants.

Enfin, dans cette même perspective, l'administration continue par voie intestinale de gel levodopa combiné à la carbidopa (Duodopa) pourrait éviter des pics de concentration plasmatique de L-DOPA¹²¹.

1.4.2 Les agonistes dopaminergiques

Les agonistes dopaminergiques sont des molécules ayant la capacité de se lier aux récepteurs de la dopamine pour en mimer la réponse biologique dans les circuits concernés. Commercialisées dans les années 1990, ces molécules agissent, pour la plupart, préférentiellement sur les récepteurs D2 et D3. D'abord dérivés de l'ergot de seigle, cette formulation est progressivement abandonnée au profit des agonistes non-ergotés à cause de son association avec des pathologies cardiovasculaires¹²².

Les agonistes dopaminergiques sont efficaces sur les symptômes moteurs mais le ratio bénéfice/effets indésirables est moins favorable que pour la L-DOPA, notamment chez le sujet âgé^{114,123}. Cependant, ils ont montré qu'ils étaient capables de retarder l'apparition des complications motrices lorsqu'ils sont prescrits avant la L-DOPA^{124,125}. Le consensus aujourd'hui est donc de prescrire en première intention un agoniste dopaminergique, notamment chez le sujet jeune de moins de 70 ans, puis d'ajouter la L-DOPA lorsque celle-ci s'avère nécessaire.

Longtemps après leur commercialisation, au début des années 2000, plusieurs cas de comportements d'allure addictive dans les domaines du jeu, des achats, de l'alimentation ou du sexe ont été rapportés mettant en avant une association entre le traitement par agonistes dopaminergiques et ces troubles¹²⁶⁻¹²⁹. Par la suite, plusieurs études ont précisé la prévalence de ces addictions, estimées entre 13,6% et 60% de la population parkinsonienne, toutes catégories confondues¹³⁰⁻¹⁴¹. Ces troubles restreignent considérablement leur prescription.

Par ailleurs, la capacité de liaison des agonistes dopaminergiques à ses récepteurs périphériques facilite l'apparition de troubles dysautonomiques : nausées, vomissements, apparition d'œdèmes.

1.4.3 La stimulation cérébrale profonde

En parallèle des approches médicamenteuses, la stimulation cérébrale profonde a démontré une excellente efficacité sur les symptômes moteurs. Les cibles de cette stimulation à haute fréquence sont principalement le NST ou le GPi. Son mode d'action n'est pas parfaitement élucidé mais elle agirait sur la désorganisation de l'activité des réseaux de neurones concernés¹⁴².

On observe cependant, chez certains patients, une apathie, dont on ne sait si elle est la conséquence directe de la stimulation ou celle de la diminution des médicaments dopaminergiques¹⁴³. La supplémentation par AD permet de diminuer ce symptôme. Par ailleurs, une détérioration cognitive plus précoce est suspectée chez les individus à risque de déclin cognitif¹⁴⁴.

Chapitre 2

2 Les troubles du contrôle des impulsions

2.1 Définitions et caractérisation des troubles

Les troubles du contrôle des impulsions (TCI) et les comportements pathologiques associés à ces troubles sont caractérisés par des préoccupations inadaptées du patient, une incapacité à contrôler les urgences ressenties et les impulsions aboutissant à un comportement compulsif^{145,146}. Bien qu'il existe plusieurs degrés de

sévérité, les troubles du contrôle des impulsions sont définis par leurs conséquences délétères sur le plan social, professionnel, financier ou familial¹⁴⁷.

Les plus fréquemment rencontrés sont le jeu pathologique, l'alimentation compulsive, l'hypersexualité et les achats compulsifs. Le spectre de ces troubles est souvent élargi à des conduites pathologiques associées, particulièrement prévalentes chez les patients parkinsoniens sous traitement dopaminergique. On y retrouve notamment :

- Une consommation compulsive de traitement dopaminergique, regroupé sous le terme de syndrome de dysrégulation dopaminergique (*Dopamine Dysrégulation Syndrome, DDS*)
- La présence de comportements répétitifs, stéréotypés. Si ces comportements sont produits sans but particulier, on parlera de punding tandis que dirigés vers des activités plus élaborées comme le bricolage, ils seront définis comme hobbyisme
- L'hypercréativité, dont l'appartenance aux TCI fait débat
- Les déambulations
- La cleptomanie

Si les TCI sont reconnus dans la version 5 du manuel de diagnostic et statistique des troubles mentaux (DSM-V)¹⁴⁶ de l'*American Psychiatric Association* dans la catégorie « troubles disruptifs, du contrôle des impulsions et des conduites », seul quelques-uns des symptômes précédemment décrits y figurent. Le jeu pathologique, par exemple a été déplacé de la section TCI à celle des « troubles liés à une substance et troubles addictifs » entre les versions 4¹⁴⁸ et 5 du DSM. Cette nouvelle classification témoigne à la fois de la variabilité des mécanismes qui sous-tendent la physiopathologie des TCI mais aussi de la similarité entre TCI et addictions de manière plus globale. La nomenclature des différents TCI apporte une piste à cette variabilité en incluant à la fois des notions de compulsivité et d'impulsivité plus ou moins importantes en fonction des symptômes^{149,150}.

La nosologie des TCI n'est pas consensuelle au sein de la communauté scientifique¹⁵¹ : de par leurs similarités avec les addictions aux drogues et aux substances, en termes de manifestations cliniques, de facteurs de risque et de mécanismes biologiques, certains auteurs suggèrent d'inclure les TCI dans le spectre des addictions

comportementales^{151–155}. Des rapprochements avec les troubles obsessionnels compulsifs ont également été mis en avant¹⁵⁶.

Le concept scientifique d'addiction comportementale s'est précisé en 1980, avec sa première description dans la troisième version du manuel DSM¹⁵⁷. Depuis, sa définition ne cesse d'évoluer pour se rapprocher de celle des addictions aux substances avec laquelle elle partage plusieurs caractéristiques, comme le phénomène de tolérance, se manifestant par le besoin d'augmenter l'intensité de la stimulation pour maintenir un plaisir identique, la tension croissante précédant le comportement connue sous le nom de « craving », les efforts infructueux pour tenter de contrôler le comportement et le retentissement social, professionnel, familial ou financier du trouble ainsi que le syndrome de sevrage¹⁵⁸.

Par ailleurs, certains auteurs suggèrent que les TCI et les addictions comportementales pourraient être liés au « Reward Deficiency Syndrome »^{159,160,161}, un trouble neurologique résultant principalement d'une altération du circuit des neurotransmetteurs au sein du circuit de la récompense, causé par une interaction entre facteurs génétiques et environnementaux et associés des conduites addictives.

2.1.1 Le jeu pathologique

Le jeu pathologique est défini par une appétence excessive aux paris, jeux de grattage, casinos, loteries et plus généralement pour tous les jeux assurant un résultat immédiat sans nécessité d'établir une stratégie élaborée et qui ont un caractère répétitif¹⁴⁰.

Si le recours récréatif au jeu est présent dans toutes les cultures depuis des millénaires, son caractère pathologique est un phénomène décrit beaucoup plus récemment. La prévalence du jeu pathologique en population générale est estimée entre 0.2 et 6%^{162,163} en fonction des populations étudiées avec de nettes distinctions selon le pays de résidence des individus concernés.

Les facteurs de risques identifiés jusqu'à présent sont le genre, le statut marital, l'âge et les caractéristiques socio-économiques du foyer^{162–164}. Il est fréquemment associé

aux personnalités impulsives et en recherche de nouveauté. Une susceptibilité génétique, impliquant des variants au sein de gènes déjà connus dans l'addiction aux substances de manière générale, notamment les gènes impliqués dans le métabolisme et le transport dopaminergique ainsi que le circuit sérotoninergique a été mise en avant par quelques auteurs, mais les travaux sur le sujet restent peu nombreux^{163,165,166}.

Le pronostic et la sévérité du jeu pathologique sont variables selon les individus allant de la phase épisodique au trouble chronique. Par ailleurs, les joueurs pathologiques seraient plus à risque de développer des comorbidités psychiatriques et présentent un taux de suicide plus important qu'en population générale^{162,163}.

2.1.2 L'hypersexualité

La nature et les caractéristiques de l'hypersexualité ne sont pas consensuelles au sein de la communauté scientifique¹⁶⁷, comme en témoigne la multitude de termes utilisés pour la caractériser et les désaccords nosologiques, illustrés notamment par sa classification au sein des différentes versions du DSM.

Ainsi, les termes utilisés pour la décrire sont : comportement sexuel excessif, addiction sexuelle, hypersexualité, comportement sexuel compulsif et moins récemment, nymphomanie ou satyrisme^{156,168}.

Ces troubles sont mentionnés pour la première fois dans la première version du DSM dans la catégorie « troubles sexuels non classés ailleurs » et leur rapprochement avec les phénomènes d'addiction comportementale est visible dans les versions ultérieures du DSM où ils apparaissent sous le terme d'addictions sexuelles avant d'être retirés du DSM-4. Ils apparaissent aujourd'hui dans différentes catégories telles que les « troubles disruptifs, du contrôle des impulsions et des conduites », les « paraphilies » ou les « troubles des fonctions sexuelles » faute de consensus sur les mécanismes qui sous-tendent ce type de comportement.

Dans la 11ème révision de la classification internationale des maladies (CIM)^{169,170}, l'hypersexualité est définie comme une incapacité persistante à contrôler ses

impulsions et urgences sexuelles ressenties conduisant à un comportement sexuel répétitif. Ces comportements se rapportent principalement à un intérêt excessif pour la pornographie, la masturbation, les relations sexuelles et parfois le voyeurisme ou l'exhibition. Si la frontière entre attirance accrue et trait pathologique est difficile à établir, les conséquences néfastes pour le patient et son entourage engendrées par l'hypersexualité semblent être un critère approprié pour définir un seuil. Des critères diagnostiques ont d'ailleurs été proposés par l'équipe de Voon en 2006.

Les données disponibles sur la prévalence et les facteurs de risques associés à l'hypersexualité sont peu nombreuses. On estime sa prévalence à 2% en population générale, avec des disparités liées à l'âge et au sexe¹⁷⁰. Il semble évident qu'en raison d'un biais déclaratif, particulièrement prévalent dans certaines cultures, cette prévalence est largement sous-estimée.

L'hypersexualité est fréquemment associée à des comorbidités psychiatriques et addictives.

2.1.3 L'alimentation compulsive

L'alimentation compulsive est définie par des épisodes incontrôlés de consommation alimentaire excessive sans sensation de faim, dans un laps de temps assez bref, souvent moins de deux heures, le plus souvent de produits sucrés ou gras dits « réconfortants »¹⁷¹, souvent la nuit ou de façon solitaire, entraînant une sensation de perte de contrôle. Ces épisodes sont suivis d'une phase d'écœurement, de dégoût et de culpabilité. Ils sont à distinguer de la boulimie, notamment par l'absence de comportements compensatoires comme les vomissements ou prise de laxatifs qui la caractérisent ainsi que leur périodicité, la boulimie étant une pathologie permanente. Ces troubles sont reconnus dans les versions successives du DSM où ils sont liés au spectre de la boulimie. Ils ne seront reconnus comme pathologie à part entière que dans la 5ème version du DSM sous le nom d'hyperphagie boulimique.

La prévalence de l'alimentation compulsive est estimée à 4,6% en population générale, avec une légère augmentation chez les femmes. Ces troubles sont eux aussi associés à différentes comorbidités psychiatriques ainsi qu'à des conséquences

délétères sur la santé physique, notamment par l'augmentation du risque d'obésité et de comorbidités cardio-vasculaires¹⁷².

2.1.4 Les achats compulsifs

Les achats compulsifs sont définis par un besoin répétitif urgent et incontrôlable de dépenser de l'argent ou d'acheter des objets dont le patient n'a pas forcément besoin. La répétition de ce comportement perdure malgré les conséquences délétères pour le patient et son environnement, notamment sur le plan financier¹⁷³.

Comme pour l'hypersexualité, la nosologie des achats compulsifs a suscité de vifs débats au sein de la communauté psychiatrique. Si le trouble était reconnu dans la 4ème version du DSM dans la catégorie « troubles du contrôle des impulsions non spécifiés par ailleurs », il ne figure aujourd'hui ni dans la version 5 du DSM ni dans la 11ème révision de la CIM. En pratique, les critères diagnostiques retenus se fondent sur ceux du DSM-IV ou des critères généraux de la catégorie « troubles disruptifs, du contrôle des impulsions et des conduites » du DSM-V¹⁷⁴. D'autres critères, évaluant notamment la sévérité du trouble, ont été proposés par les équipes de Black, Lejoyeux ou encore McElroy^{173,175,176}.

L'évolution et la persistance du trouble n'est pas bien documentée. On estime qu'il peut survenir sous forme épisodique ou chronique et durer plusieurs années¹⁷⁴.

Les données épidémiologiques disponibles sont peu nombreuses à ce sujet. On retrouve une prévalence estimée entre 3,4 et 5,8% en population générale, plus élevée chez les femmes et les jeunes adultes^{177,178}. La présence de ce trouble est associée à divers troubles de la personnalité et à la présence de comorbidités psychiatriques¹⁷⁹.

2.2 Physiopathologie

Si les mécanismes qui sous-tendent les TCI dans la maladie de Parkinson ne sont pas clairement identifiés, beaucoup d'arguments sont en faveur du rôle clé de la dopamine et de l'interaction entre la voie ventrale des ganglions de la base et le système limbique, impliquée dans le circuit de la récompense. Cette implication a notamment

été démontrée par Schultz et al.¹⁸⁰ dont les travaux suggèrent que les neurones dopaminergiques sont impliqués dans l'encodage de l'attente de la récompense ou les erreurs de prédictions (positives ou négatives) d'une récompense. Ces fonctions sont essentielles, notamment pour le processus d'apprentissage par renforcement positif, qui va induire chez un individu, la direction d'un comportement vers un but.

2.2.1 Le rôle de la dégénérescence des neurones dopaminergiques

La dénervation dopaminergique dans la maladie de Parkinson concerne principalement les neurones du système nigrostrié, avec une épargne relative du système dopaminergique méso-cortico-limbique. Dans le but de restaurer un fonctionnement normal du système nigrostrié, l'administration d'un substitut dopaminergique entraîne une hyperactivité de la voie méso-cortico-limbique. Ce processus pourrait mener à une stimulation excessive du système limbique dont l'implication pourrait être majeure dans l'apparition des troubles du contrôle des impulsions.

Les perturbations de la transmission dopaminergique consécutives à un traitement dopaminergique chronique semblent également impliquées à la fois dans l'addiction comportementale et dans les dyskinésies induites par la L-DOPA¹⁸¹.

Une étude publiée en 2006 par Silveira-Moriyama et al.¹⁸² suggère que des mécanismes physiopathologiques d'origine présynaptique proches de ceux responsables des dyskinésies induites par la L-DOPA seraient à l'origine d'un des comportements rencontrés dans les TCI, le punding.

Une autre étude¹⁸³ a mis en évidence, grâce à des examens d'imagerie (tomographie par émission de positrons au 11C-raclopride, ligand du récepteur D2), que les parkinsoniens ayant une addiction comportementale ou des dyskinésies apparues sous traitement par la L-DOPA possèdent une libération tonique de dopamine dans le noyau caudé et le putamen supérieure aux parkinsoniens ne présentant pas de troubles du comportement ou de dyskinésies.

D'autres études d'imagerie^{184,185} utilisant le même traceur des récepteurs D2 ont mis en avant des concentrations de dopamine plus élevées au niveau du striatum ventral chez des patients sous traitement dopaminergique comparé à ceux qui n'en prenaient pas, lors de la présentation d'images associées à une récompense (jeux, argent, images érotiques, nourriture). Ces résultats soulignent l'implication de la voie ventrale des ganglions de la base dans la physiopathologie des TCI dans la MP.

Une autre étude menée par Evans et al. publiée en 2006¹⁸⁶ met en évidence des résultats similaires dans le striatum ventral des parkinsoniens présentant une addiction à la L-DOPA en comparaison aux parkinsoniens sans addiction.

Des facteurs anatomiques pourraient donc jouer un rôle dans leur physiopathologie, notamment une dénervation plus importante de la voie méso-limbique.

2.2.2 Le rôle des substituts dopaminergiques

Si l'addiction aux substances psychoactives est à distinguer des troubles du contrôle des impulsions dans la maladie de Parkinson, elles présentent tout de même de nombreuses caractéristiques communes.

Ainsi, la notion de récompense et de plaisir associés au comportement ou le caractère compulsif de l'action sont un des points de rapprochement de ces différents troubles addictifs.

Un autre point commun est la stimulation dopaminergique répétée nécessaire à l'apparition du trouble. En effet, toutes les substances psychoactives responsables d'addiction entraînent une libération de dopamine. Par exemple, la cocaïne et l'amphétamine bloquent le transporteur de la dopamine (DAT), entraînant l'augmentation des concentrations intra-synaptiques de dopamine. Chez les parkinsoniens, les troubles du contrôle des impulsions surviennent beaucoup plus fréquemment sous traitement dopaminergique.

Le rôle des différents récepteurs à la dopamine (D1 ou D2) n'est pas complètement connu, mais les TCI apparaissant principalement sous agonistes dopaminergiques plutôt que sous L-DOPA, on fait émerger des hypothèses sur le rôle des récepteurs

D2/D3. L'administration chronique va interférer avec la production de dopamine endogène résiduelle, *via* des mécanismes présynaptiques et post-synaptiques, qui pourront perturber sa sécrétion phasique ou tonique et induire des phénomènes de plasticité à long terme au niveau de la synapse dopaminergique.

Les agonistes de la dopamine ayant pour la plupart une affinité plus importante pour les récepteurs D2/D3 il a été suggéré que ces récepteurs pourraient jouer un rôle prépondérant dans l'apparition de ces comportements. Du fait de leur distribution dans le système limbique, ou cerveau émotionnel (associé notamment au comportement), les récepteurs D3 pourraient avoir un rôle particulier. Par ailleurs, deux études ont mis en avant une dérégulation des récepteurs de type D2/D3 dans l'addiction à la cocaïne et à l'amphétamine¹⁸⁷⁻¹⁸⁹. Il y aurait aussi une diminution du transporteur de la dopamine¹⁸⁸ et du réservoir endogène de dopamine¹⁹⁰.

La conjonction d'une stimulation excessive des récepteurs D2/D3 (par les drogues ou les agonistes) et d'une diminution du tonus endogène dopaminergique (chez le sujet susceptible à l'addiction et chez le parkinsonien) semble donc être une caractéristique physiopathologique commune à ces troubles du comportement. L'hypothèse est que la baisse du tonus dopaminergique augmenterait la capacité des drogues psychostimulantes à provoquer une réponse positive et donc la susceptibilité de développer une addiction.

Il est vrai que la stimulation dopaminergique dans l'addiction aux drogues a lieu dans des territoires différents de ceux classiquement dénervés dans la MP. Les psychostimulants provoquent une libération de dopamine essentiellement dans le striatum ventral alors que dans la MP la dénervation touche surtout le striatum dorsal. Cependant, il existe des connexions directes entre ces deux systèmes qui pourraient d'ailleurs jouer un rôle dans le développement de ces comportements¹⁹¹.

En dehors de l'hypothèse impliquant les récepteurs D2, le rôle de la stimulation des récepteurs D1 par la dopamine a été mis en évidence pour ses effets moteurs¹⁹², mais aussi dans modèles d'addiction. De nombreuses études chez l'animal montrent que la stimulation du récepteur D1 dans le striatum est nécessaire au développement des comportements addictifs induits par les psychostimulants^{193,194}. La stimulation du

récepteur D1 pourrait donc être impliquée dans l'apparition des troubles du contrôle des impulsions chez les parkinsoniens.

En plus de l'implication potentielle des récepteurs de la dopamine¹⁹⁵, de nombreuses études mettent en avant l'implication d'autres neurotransmetteurs (sérotonine, noradrénaline, glutamate, cannabinoïdes) dans les phénomènes d'addiction¹⁹⁶ de manière générale, soit par leur effet propre sur le système de récompense, soit par leur rôle de régulation du système dopaminergique.

En résumé, les troubles du contrôle des impulsions dans la MP sont probablement le résultat de la combinaison entre les facteurs individuels de prédisposition à l'addiction et la perturbation du fonctionnement des ganglions de la base causée par la stimulation dopaminergique exogène d'une part et la dégénérescence dopaminergique d'autre part.

Enfin, les mécanismes compensatoires et les phénomènes de plasticité qui interviennent notamment au début de la maladie en retardant l'apparition des symptômes moteurs de la MP, malgré l'initiation du processus de dégénérescence dopaminergique, pourraient avoir un rôle dans la physiopathologie des TCI.

2.3 Épidémiologie et comorbidités

2.3.1 En population générale

En population générale, la fréquence des TCI dans les différentes études est estimée entre 0.2 et 6%^{162,163}. Plusieurs critères ont été mis en avant pour expliquer cette grande variabilité et notamment – l'origine ethnique, le bagage culturel et les facteurs génétiques –, mais les échelles utilisées pour définir les troubles, en l'absence d'un consensus clair sur leurs définitions, pourrait avoir une contribution majeure dans cette variabilité. Malgré cette grande variabilité, on estime que la fréquence du trouble est largement sous-estimée en population générale, en partie du fait de biais déclaratifs et de la difficulté pour les individus et leur entourage de dresser une frontière entre trait de personnalité et comportement pathologique qui les conduirait à consulter.

Les facteurs de risques démographiques, cliniques et environnementaux identifiés en population générale ont déjà été décrits dans la définition des troubles ; ils seront brièvement résumés ici. Nous nous attarderons plus spécifiquement sur les facteurs génétiques en fin de chapitre.

Les principaux facteurs de risque identifiés à ce jour sont :

- Le sexe, dont la balance de risque varie en fonction des troubles concernés. Ainsi les hommes ont une susceptibilité accrue au développement de jeu pathologique et d'hypersexualité tandis que les femmes sont plus à risque de développer des troubles de type alimentation compulsive ou hypersexualité. Tous troubles confondus, la prévalence des TCI est supérieure chez les individus de sexe masculin
- L'âge, les jeunes adultes étant plus fréquemment concernés par l'apparition de TCI
- Les antécédents personnels et familiaux d'addictions, toutes causes confondues
- Les traits de personnalité et notamment la tendance à l'impulsivité, à la recherche de nouveauté ou une appétence pour les conduites à risque et la recherche de sensations (« novelty seeking »)
- La présence de comorbidités psychiatriques
- Le lieu de résidence ainsi que les facteurs culturels, ethniques ou religieux
- Les facteurs socio-économiques

2.3.2 Dans la maladie de Parkinson

2.3.2.1 Chez les patients non-traités

L'implication de la maladie de Parkinson, en elle-même et en dehors de la prise de substituts dopaminergiques, dans la susceptibilité aux TCI n'est pas complètement élucidée. Deux études, réalisées sur la cohorte *Parkinson's Progression Markers Initiative* (PPMI) se sont intéressées à comparer la fréquence des troubles chez des parkinsoniens en début de maladie et naïfs de traitement dopaminergique (autrement appelés patients « de novo ») et chez des sujets non-malades^{197,198}. Aucune différence n'a été mise en avant entre ces deux populations, suggérant que la maladie de

Parkinson, en elle-même, n'est pas un facteur prédictif de l'apparition des troubles. Cependant, l'instauration d'un traitement dans un délai relativement court après le diagnostic étant quasi systématique, il est envisageable qu'un délai suffisant entre le diagnostic et l'apparition du trouble ne soit pas respecté dans ces conditions, résultant en une estimation biaisée de la contribution de la MP dans la survenue des TCI.

2.3.2.2 Chez les patients sporadiques, avec ou sans traitement

Les premières descriptions de comportements associés *a posteriori* aux TCI dans la maladie de Parkinson remontent aux années 1960 avec l'observation d'une augmentation de la libido chez des patients sous L-DOPA^{135,136}. 40 ans plus tard, peu après la généralisation de l'utilisation des agonistes dopaminergiques, les premières observations d'hyperphagie boulimique, de jeu pathologique ainsi que de punding et de hobbyisme sont rapportées. Ces troubles sont d'abord reliés au spectre du syndrome de dysrégulation dopaminergique avant d'intégrer la catégorie des TCI. Dès lors, on note un accroissement de l'intérêt de la communauté scientifique pour la thématique, avec un nombre croissant de publications annuelles recensées sur la librairie en ligne PubMed du Centre National d'Information Biotechnologique (NCBI).

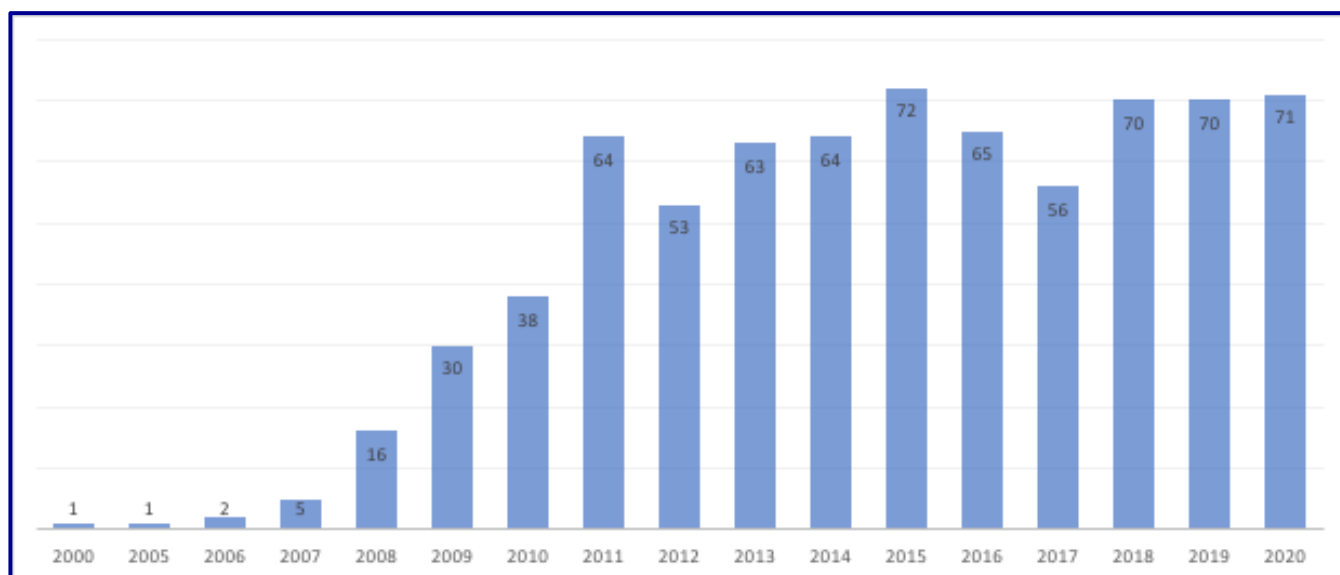


Figure 7 : Nombre de publications contenant les termes « trouble du contrôle des impulsions » et « maladie de Parkinson » retrouvées sur la base de donnée PubMed en décembre 2020

De façon globale, la fréquence des troubles est estimée entre 13,6 et 60% selon les études, bien au-delà de celle estimée en population générale.

A ce jour, les données les plus pertinentes concernant l'estimation de la prévalence des TCI sont probablement celles des deux plus larges études publiées :

- L'étude transversale DOMINION, dont les résultats ont été publiés en 2010, avec 3090 individus recrutés
- La cohorte ICARUS, avec plus de 1000 patients recrutés à la visite d'inclusion et suivis annuellement pendant deux ans.

L'étude DOMINION¹²⁹ rapporte une prévalence des TCI chez les parkinsoniens sous traitement dopaminergique de 13,6% et 17% chez ceux traités par AD. Les comportements les plus fréquemment décrits étaient, par ordre décroissant de fréquence, les achats compulsifs (6%), le jeu pathologique (5%), l'alimentation compulsive (4%) et l'hypersexualité (3,5%). Il est intéressant de noter que ces troubles ne sont pas mutuellement exclusifs, les patients pouvant en rapporter plusieurs simultanément. Les facteurs de risques identifiés étaient :

- La prise de substituts dopaminergiques (LD et AD) avec un risque accru pour les agonistes dopaminergiques, sans effet dose constaté
- L'âge, avec une augmentation du risque pour les moins de 65 ans
- Le statut marital, la vie maritale étant négativement associée au trouble
- Le pays de résidence, avec un risque plus élevé chez les patients vivant aux États-Unis
- Le statut tabagique
- Les antécédents personnels et familiaux d'addiction

L'étude ICARUS¹⁹⁹, rapporte une prévalence des TCI plus observée que celle estimée dans l'étude DOMINION estimée à 28,6% à l'inclusion, 29,3% après un an de suivi et 26,5% à 2 ans. Les caractéristiques de patients de l'étude DOMINION et d'ICARUS étaient pourtant similaires et la même échelle d'évaluation est utilisée (*Minnesota Impulse Control Disorders Interview*, MIDI). De façon intéressante, la fréquence des TCI est encore plus élevée lorsqu'ils sont évalués avec une autre échelle de référence, la QUIP (*Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease*), avec une prévalence de 34,2% à l'inclusion, 34,8% à 1 an et 32,1 à 2 ans.

En fonction des échelles utilisées, la distribution des sous-types de TCI était différente, le hobbyisme étant le plus fréquemment rapporté avec la QUIP et l'alimentation compulsive avec la MIDI.

Les facteurs associés aux TCI sont en partie similaires à ceux rapportés dans l'étude de Weintraub et al., avec en plus une durée de MP plus importante chez les patients avec TCI ainsi que des symptômes non-moteurs, dépressifs et des troubles du sommeil plus fréquents. Cependant aucune différence n'est rapportée entre les patients sous L-DOPA ou sous AD.

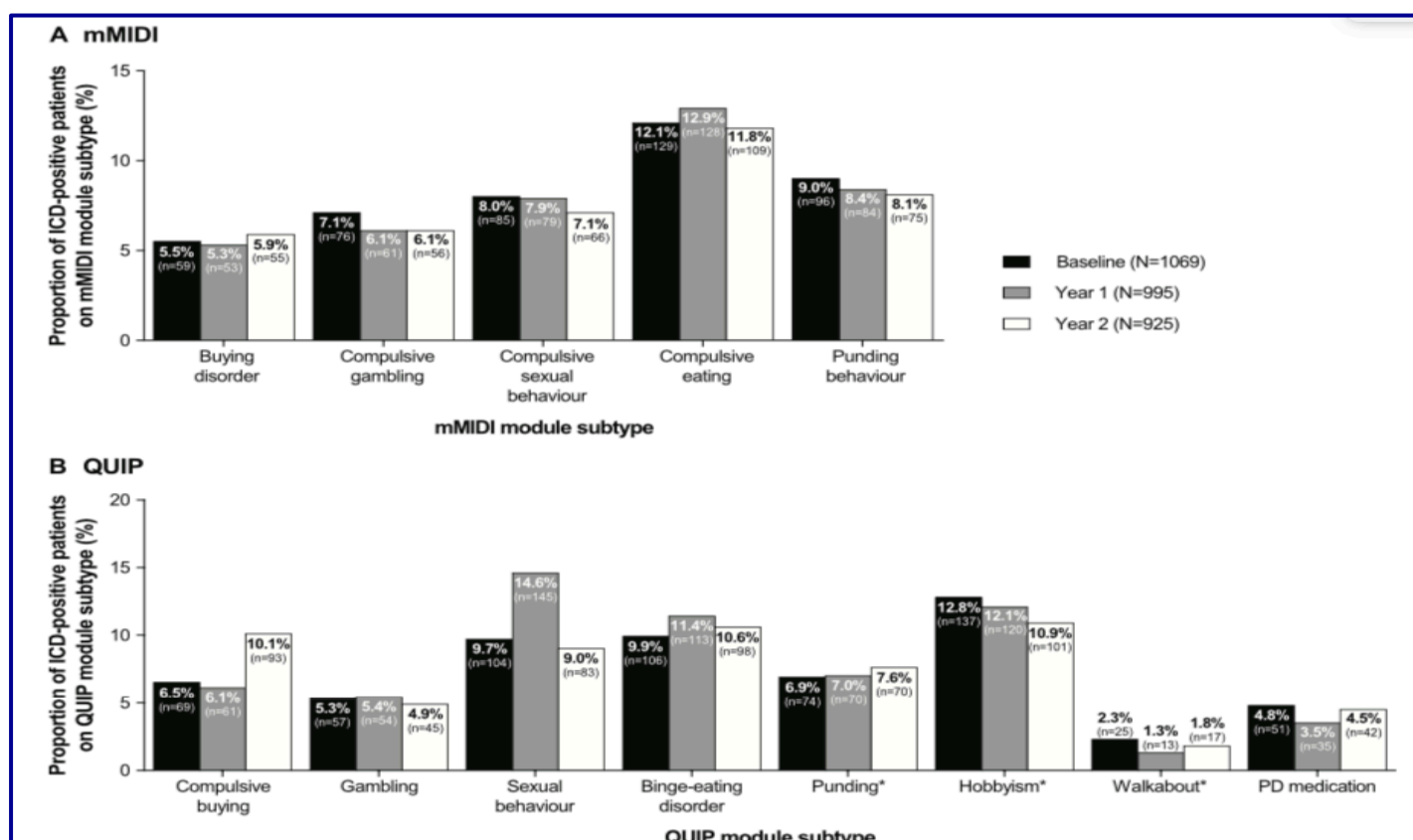


Figure 8 : Représentation de la proportion des sous-types de TCI en fonction de l'échelle diagnostique utilisée (Barone et al. 2019)

Si les larges variations dans l'estimation de la prévalence des troubles peuvent s'expliquer en partie par les différences intrinsèques aux populations étudiées ainsi qu'aux différents outils d'évaluation utilisés, on peut aussi supposer que le caractère fluctuant du trouble (qui disparaît généralement à l'arrêt du traitement) peut biaiser l'estimation, un même patient pouvant être catégorisé TCI+ puis TCI- à deux visites d'intervalle. Une investigation rétrospective (le patient a-t-il déjà présenté un trouble ?)

semble être un prérequis nécessaire pour éviter ces biais. *A fortiori*, l'évaluation de l'incidence des troubles par le suivi longitudinal du patient, dans le cadre d'études de cohorte par exemple, semble particulièrement intéressant.

Dans cette perspective, une étude longitudinale menée par Corvol et al.²⁰⁰, s'appuyant sur les données de la cohorte prospective, multicentrique française Drug Interaction with Genes in Parkinson's Disease (DIGPD) a mis en avant, chez 306 patients parkinsoniens naïfs de TCI à l'inclusion et suivis annuellement pendant 5 ans, une incidence cumulée globale sur cette période de 46,1% à 51,5% chez ceux ayant été traités par AD au moins une fois au cours de l'évolution de leur maladie et 12,4% chez les patients n'ayant jamais utilisé d'agonistes dopaminergiques.

Parmi les facteurs de risque identifiés, le traitement dopaminergique et plus particulièrement la prise d'AD semblent avoir un rôle majeur dans la susceptibilité aux TCI dans la MP. On note tout de même une association entre traitement par L-DOPA et TCI dans plusieurs études^{129,201}, bien que celle-ci soit surtout impliquée dans des phénomènes d'addiction au traitement dont l'étude sort du cadre de cette thèse^{202,203}. De façon intéressante, la prise d'agonistes dopaminergiques dans d'autres pathologies que la MP, comme le syndrome des jambes sans repos, la fibromyalgie ou le prolactinome est associée à un risque plus élevé de TCI^{204–206}.

Si l'association entre l'utilisation d'AD et TCI fait consensus, appuyée notamment par la disparition des troubles lors de l'arrêt ou de la diminution du traitement²⁰⁷, on peut s'interroger sur l'effet de la dose et de la durée d'exposition aux agonistes dopaminergiques. Celle-ci n'est pas démontrée dans l'étude DOMINION, probablement à cause du caractère transversal de l'étude. Cependant une association très claire avec la dose et la durée de traitement est observée dans l'étude longitudinale de la cohorte DIGPD. La dose cumulée (qui prend en compte la dose et la durée d'exposition) d'AD depuis le début du traitement était le facteur le plus associé aux TCI.

Enfin, la similarité, en termes de facteurs de risque, entre TCI et addictions aux substances et le risque accru pour les patients présentant des antécédents familiaux

de TCI ou d'addictions plaident en faveur d'une susceptibilité génétique qui sera développée en fin de chapitre.

2.4 Évolution des symptômes et prise en charge

Les TCI sont fréquemment rapportés dans la MP, particulièrement dans les premières années qui suivent le diagnostic. En revanche, leur évolution, particulièrement en phase avancée de MP, demeure une zone d'ombre²⁰⁷⁻²¹⁰. Plusieurs études ont mis en avant la présence de comorbidités d'origine neuropsychiatrique chez les parkinsoniens qui présentent des TCI, notamment des troubles anhédoniques, anxieux, ainsi que des états dépressifs ou psychotiques²¹¹.

La sphère cognitive semble en revanche relativement épargnée bien que certaines études aient mis en avant une altération dans un sous-domaine spécifique des fonctions exécutives, la « flexibilité mentale », définie comme la capacité à passer d'une opération cognitive à une autre.

Il est, pour l'heure, difficile de faire la part entre une réaction psychologique du patient face à ses symptômes²¹² (dans le cas de la dépression par exemple), les mécanismes biologiques que pourraient partager ces différents troubles ou la part attribuable à l'évolution de la MP. Une partie de ces symptômes apparaissent en effet préférentiellement aux stades avancés de la maladie²¹³. Enfin, certaines complications motrices et particulièrement les dyskinésies suscitent un intérêt particulier depuis que leur association avec les TCI a été observée.

En dehors de ces symptômes associés, l'évolution et le pronostic des TCI dans la MP sont principalement modulés par la diminution ou l'arrêt des agonistes dopaminergiques. La piste thérapeutique la plus évidente semble donc être l'adaptation du traitement dopaminergique et l'arrêt des AD en cas de TCI sévère. Cependant, l'arrêt brutal des AD peut entraîner chez certains patients (19%) les symptômes classiques d'un syndrome de sevrage : Nausées, douleurs, anxiété, dépression...

D'autres pistes d'amélioration pronostique ou thérapeutiques ont été recensées récemment dans un article de Marques et collègues²¹⁴ :

- La stimulation dopaminergique continue en remplacement de la stimulation pulsatile, potentiellement impliquée dans l'hypersensibilisation des récepteurs D3 de la voie méso-cortico-limbique. On pense notamment à l'instauration d'une pompe à apomorphine ou à l'infusion intestinale d'une association lévodopa-carbidopa.
- La stimulation cérébrale profonde, dont les effets sont toujours controversés et potentiellement liés simplement à la diminution de traitement médicamenteux qui en découle^{215,216}
- La naltrexone, un antagoniste des récepteurs opioïdes, a fait l'objet d'un essai thérapeutique pour la prise en charge des TCI avec des résultats intéressants mais un niveau de preuve insuffisant^{192,217}
- L'éducation thérapeutique et la thérapie cognitivo-comportementale sont également des pistes intéressantes avant et après l'apparition des troubles.

2.5 Architecture génétique des troubles du contrôle des impulsions

2.5.1 Etat des lieux des connaissances

Les mécanismes physiopathologiques des addictions aux substances psychoactives et des TCI ayant de nombreuses similitudes, et la mise en évidence de facteurs de susceptibilité d'origine génétique dans l'addiction aux drogues^{218–221}, laissent supposer que des facteurs génétiques pourraient aussi être impliqués dans l'apparition des troubles du contrôle des impulsions, dans la population générale et chez les parkinsoniens^{222–224}.

Par ailleurs, certains des facteurs de risque identifiés dans l'addiction comportementale chez les parkinsoniens plaident en faveur d'une origine génétique du trouble, notamment les antécédents personnels et familiaux d'addiction, une association avec le sexe masculin, ou encore l'âge de début de la MP.

Une grande partie de la littérature sur la génétique des addictions repose sur des études d'associations ou de liaison. L'intérêt des études de liaison est qu'elles permettent d'établir une cartographie des régions du génome qui peuvent avoir une implication sur la prédisposition à développer une maladie. Elles s'intéressent à la transmission de certains variants entre des parents atteints par la pathologie étudiée

et leurs enfants atteints également. Elles se basent donc sur une approche familiale. Les études d'association recherchent, comme leur nom l'indique, une association entre le polymorphisme d'un gène et un phénotype.

Il existe une littérature abondante sur l'addiction aux substances psychoactives mais nous nous focaliserons sur les troubles du contrôle des impulsions, qui sont l'objet de cette thèse.

2.5.1.1 Susceptibilité génétique et troubles du contrôle des impulsions en population générale

Sans forcément pointer directement les éventuelles régions du génome impliquées dans la susceptibilité aux troubles étudiés, les premières méthodes utilisées pour estimer cette contribution génétique sont classées dans la catégorie « génétique quantitative ». On retrouve majoritairement deux types d'études caractéristiques de cette classe²²⁵ :

- Les études familiales, dont le but est de déterminer l'agrégation familiale d'un phénotype ou d'une pathologie pour lesquels, chez un individu, les antécédents familiaux seront associés à une augmentation du risque de développer le phénotype étudié. Considérant qu'une famille partage dans des proportions variables un patrimoine génétique commun, on peut supposer que cette augmentation du risque est en partie attribuable à des caractéristiques génétiques.
- Les études de jumeaux sont conduites sur des paires de jumeaux, mono- et dizygotes partageant respectivement 100% et 50% de leur patrimoine génétique. Ce type d'étude permet d'explorer la part attribuable à l'environnement ou la génétique (on parle alors d'héritabilité) dans la survenue du trouble. En supposant que des jumeaux ont été confrontés au même environnement, un trait partagé de manière plus fréquente par des jumeaux monozygotes que par des jumeaux dizygotes, est supposé être majoritairement influencé par le patrimoine génétique individuel. Dans le cas contraire, on suppose que l'environnement, ou d'autres facteurs, influencent majoritairement la survenue du trouble.

Les premières études réalisées sur la génétique des troubles du contrôle des impulsions en population générale s'intéressent au jeu pathologique.

Ainsi, dès 1987, Lesieur et collègues²²⁶ ont mis en évidence, dans le cadre d'une étude familiale, une fréquence de 20% de jeu pathologique chez les apparentés du premier degré d'un joueur pathologique et un risque 12 fois plus élevé chez des sujets dont les grands-parents et parents présentaient une addiction au jeu que chez ceux dont les grands parents et parents n'en présentaient pas.

Deux études de jumeaux réalisées en 1998 aux États-Unis²²² et en 2010 en Australie²²⁷ portant respectivement sur plus de 6700 et 5700 individus, ont permis d'estimer l'héritabilité du jeu pathologique entre 27% et 61%.

D'autres études, dites de « génétique qualitative ou moléculaire » consistent à étudier l'association entre des variants génétiques et un phénotype. On parle d'études d'associations candidates quand ces variants sont sélectionnés selon des critères préétablis ou d'études d'association pangénomiques lorsque ces approches ne sont pas biaisées par une sélection *a priori*.

Toujours dans le cadre d'étude du jeu pathologique, une étude réalisée par Comings et al. en 2010²²³ a permis de mettre en avant l'implication de variants des gènes *ADRA2C*, *DRD4* et *TPH* dans la susceptibilité génétique aux TCI en population générale.

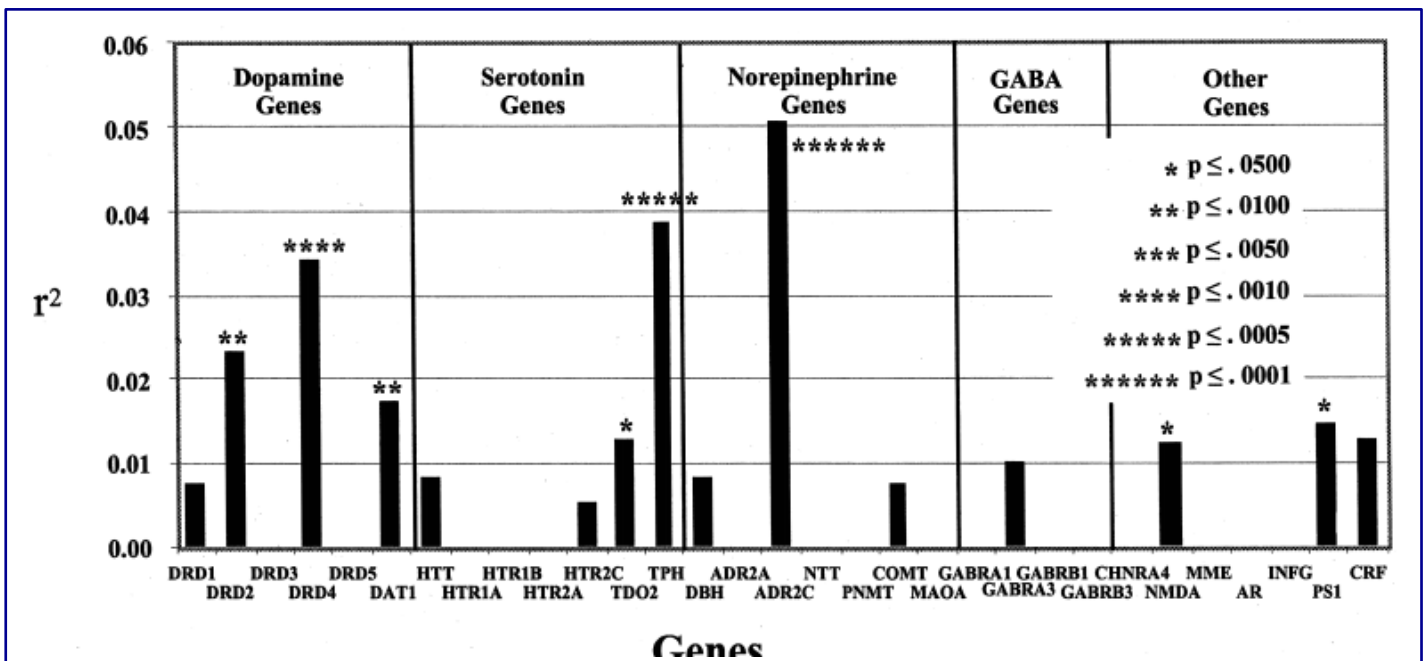


Figure 9. Représentation et contribution des 31 gènes candidats à la susceptibilité au jeu pathologique (Comings et al. 2001)

Cependant, la contribution individuelle de ces variants dans la variabilité phénotypique du trouble était estimée à moins de 1%.

Le comportement sexuel a également fait l'objet d'études d'associations génétiques. L'une d'entre elle a notamment mis en évidence l'implication d'un motif de 40 paires de bases pouvant se répéter en tandem 9 ou 10 fois du gène *DAT1* (codant un transporteur de la dopamine) avec le nombre de partenaires sexuels chez les hommes²²⁴.

Une étude sur l'alimentation compulsive chez les femmes menée par Hersrud et al.²²⁸ en 2009 a mis en avant l'implication de la mutation fonctionnelle, Val158Met, du gène codant la *COMT* ainsi que la variabilité du motif de répétition du *DAT1* comme facteur de risque de la survenue de ce trouble.

Une revue des études d'association génétique sur les addictions comportementales réalisée par Cormier et al. en 2013 a mis en évidence l'implication des variants de gènes codant les protéines intervenant dans le circuit de la récompense. En plus de ceux liés directement au métabolisme de la dopamine et à son mode d'action synaptique, pourraient être incriminés tous ceux intervenant dans la synthèse et le mode d'action des neurotransmetteurs modulant la sécrétion de dopamine, comme la sérotonine, les opioïdes, le GABA, la noradrénaline, le glutamate :

- Le gène *DAT1* code pour le transporteur de la dopamine et a un impact sur la concentration dopaminergique de la fente synaptique
- Le gène *COMT* code une enzyme impliquée dans le métabolisme de la dopamine
- Le gène *MAOA*, qui code la Monoamine oxydase A, une enzyme ayant un rôle dans la dégradation de certains neurotransmetteurs et notamment la dopamine et la sérotonine
- Les gènes *DRD1*, *DRD2*, *DRD3*, *DRD4*, *DRD5*, codant les récepteurs dopaminergiques D1, D2, D3, D4 et D5 situés dans différentes régions du système nerveux
- Le gène *TPH2* codant une enzyme qui intervient dans la synthèse de la sérotonine
- Le gène *SCL6A4* qui code un transporteur de la sérotonine

- Le gène *GRIN2B* qui code le récepteur NDMA
- *ADRA2C* codant un récepteur aux norépinephrines

Enfin, deux études d'associations pangénomiques ont été menées dans le cadre du jeu pathologique^{229,230}. Aucune de ces études n'a mis en avant de variants significativement associés au jeu pathologique. Cependant les loci les plus associés et les tests d'associations portant sur une agrégation de variants au sein de gènes ou de circuits biologiques ont mis en avant de nouveaux facteurs de susceptibilité potentiels : le gène métallothionien 1X (*MT1X*), ataxin1 (*ATXN1*) et *very low density lipoprotein receptor* (*VLDLR*), les circuits biologiques impliqués dans l'activation des protéines kinases par l'AMP cyclique, les voies de signalisation des norépinephrines, du glutamate, de la dopamine ou encore les circuits impliqués dans la plasticité synaptique à long terme.

2.5.1.2 Susceptibilité génétique et troubles du contrôle des impulsions dans la maladie de Parkinson

Les données disponibles sur la composante génétique des TCI chez les parkinsoniens sont peu nombreuses.

La plupart de ces études sont des études d'association candidates basées sur les découvertes issues des données en population générale. A ce jour, seule une faible proportion des variants mis en avant en population générale ont été répliqués et peu de nouvelles associations mises en avant. Ainsi, des associations significatives ont été mises en avant pour les gènes suivants^{231–240} : *DRD1*, *DRD2*, *DRD3*, *DAT1*, *GRIN2B*, *HTR2A*, *ANKK1*, *OPRM1*, *OPRK1*, *COMT*, *SLC22A1*, *LRRK2*, *GBA*.

Une étude longitudinale, menée sur 276 parkinsoniens de la cohorte *Parkinson's Progression Markers Initiative cohort* (PPMI) n'ayant pas initié de traitement dopaminergique à l'inclusion, s'est intéressée à l'héritabilité de l'addiction comportementale et à la prédictibilité du diagnostic d'AC en fonction de certains gènes candidats. Il a été montré que l'héritabilité des AC dans cette cohorte était de l'ordre de 57% et que l'addition des génotypes des 13 polymorphismes candidats augmentait la prédictibilité de manière significative comparé au modèle qui ne contenait que les

variables cliniques²³⁶. Les gènes qui avaient le plus de poids dans le modèle étaient *OPRK1*, *HTR2A* et *DDC*.

Dans le domaine de la prédiction des TCI, deux études récentes ont développé des modèles de prédictions basés sur des domaines de prédiction clinico-génétiques impliquant les variants mentionnés ci-dessus^{240,241}.

À l'Institut du Cerveau à Paris (ICM), une étude génétique portant sur les exomes de 36 patients parkinsoniens sélectionnés pour leurs phénotypes extrêmes de TCI a récemment été publiée²⁴². Cette étude qui repose sur une approche optimisée pour les tests d'association de variants rares (test SKAT-O), a mis en avant l'implication de la voie d'activation de l'adénylate cyclase comme un acteur majeur du risque génétique de TCI chez les patients traités par AD. Il s'agit d'un résultat particulièrement instructif qui confirme l'importance de l'AMPC dans la transduction du signal dopaminergique, comme cela a déjà été démontré dans des modèles animaux de dépendance et de plasticité induite par la dopamine. Ces résultats confirment également l'idée qu'il existe des facteurs de risque génétiques importants des TCI chez les patients parkinsoniens, et soutiennent l'idée que des études non biaisées du génome entier pourraient révéler des entités biologiques significatives pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques de ces troubles.

Enfin, toujours au sein de l'Institut du Cerveau, une étude²⁴³ s'est intéressée à la relation entre le score de risque polygénique de la MP et les TCI. Ce score était construit sur les 90 loci révélés par la dernière méta-analyse de Nalls et al.³⁷ Aucune association n'a cependant été révélée par cette étude, ni à l'inclusion des patients dans la cohorte, ni pendant leur suivi, suggérant que MP et TCI ne partagent pas de gènes de susceptibilité en commun.

2.5.2 Constat et hypothèses

De nombreux éléments plaident en faveur d'une contribution substantielle des facteurs génétiques à la susceptibilité aux troubles du contrôle des impulsions. Nous avons déjà cité certains facteurs de risques et notamment les antécédents familiaux, les éventuelles similarités physiopathologiques avec l'addiction de manière générale ou

certains troubles psychiatriques bien caractérisés génétiquement. Pour autant, si les estimations de l'héritabilité semblent confirmer l'implication des bases génétiques individuelles dans la prédisposition aux TCI, seule une faible part de cette héritabilité est expliquée par les données actuelles. Partant du constat que la quasi-totalité des études actuelles reposent sur des approches candidates et n'évaluent pour la plupart, que la contribution indépendante de variants un-à-un, nous pensons que l'héritabilité résiduelle pourrait être portée par des variants, rares ou fréquents, à effet faible ou fort qui n'ont jusque lors pas été étudiés dans le cadre spécifique des TCI dans la MP. Cependant, peu d'arguments laissent présager que les TCI pourraient être expliqués par la contribution d'un petit nombre de polymorphismes. Notre hypothèse est que les TCI, comme la MP ou d'autres pathologies complexes, ont une origine hautement polygénique impliquant donc une myriade de variants communs à effet faible qu'il est difficile à détecter de manière individuelle.

Chapitre 3

3 Méthodes

3.1 Les études d'association pangénomiques

3.1.1 Contexte

Pour mieux appréhender l'étude des variations génétiques, il est important de définir la notion de marqueur génétique. Les marqueurs génétiques sont des séquences d'ADN polymorphes dont la localisation sur le génome est connue. Plusieurs types de marqueurs existent, les plus utilisés étant des variations d'une base nucléotidique (*Single Nucleotide Polymorphisms* ; SNPs). En théorie, les SNPs peuvent être

observés sous différentes formes, en fonction de leurs bases azotées : A, T, C et G. Chez l'homme, la majorité de ces polymorphismes sont bi alléliques, répartis sur tout le génome et représentent la grande majorité des variations du génome humain.

La distribution de ces variants les uns par rapport aux autres n'est pas le fruit du hasard. Les variants les plus proches sont souvent fortement corrélés. La corrélation entre les allèles de deux ou plusieurs loci est appelée déséquilibre de liaison (LD) et est caractérisée par le fait qu'un haplotype survienne plus fréquemment que si les allèles étaient distribués par hasard. Un haplotype est une combinaison de plusieurs bases adjacentes au sein d'un chromosome, ces derniers fonctionnent donc par paires.

Le référencement des polymorphismes selon leur position dans le génome permet la construction de cartes génétiques. L'intérêt de la connaissance des *patterns* de LD est qu'elle permet, par la connaissance d'un seul variant, d'estimer la fréquence allélique des variants adjacents. Au sein d'un bloc haplotypique, l'information génétique est, dans une certaine mesure, redondante. Le variant sélectionné au sein de ce bloc est appelé « tag SNP ». La connaissance de ces blocs haplotypiques a notamment permis d'éviter d'avoir à génotyper des régions entières du génome pour s'assurer d'une bonne couverture.

3.1.2 Conception

D'un point de vue statistique, il n'existe pas de différence majeure entre une étude d'association candidate et une étude d'association pangénomique, si ce n'est la recherche sans *a priori* des polymorphismes associés au phénotype étudié et la grande volumétrie des données étudiées. En général, chaque variant est étudié dans un test indépendant des autres variants, engendrant rapidement un problème de multiplicité des tests.

3.1.2.1 Sélection de la population d'étude

L'une des premières choses à prendre en compte dans la conception d'une étude d'association pangénomique est la puissance statistique nécessaire au bon déroulement des analyses. Celle-ci dépend à la fois de la fréquence allélique des

variants étudiés ou dont on souhaite mettre en avant les associations, de la taille de l'effet de l'association de ces variants avec le phénotype d'intérêt mais aussi et surtout de la taille de l'échantillon de population collecté. La plupart des études portant sur des variants fréquents à effet faible, les échantillons nécessaires dépassent généralement la dizaine de milliers d'individus. Par exemple pour un odds ratio de 1,4, une prévalence de la maladie de 5% et un seuil de significativité de $5 \cdot 10^{-8}$, la taille de l'échantillon nécessaire pour obtenir une puissance de 80% est de 6400 pour une fréquence de l'allèle mineur à 0,1 et de 54000 pour une fréquence de 0,01.

La sélection des individus est également un critère important. Particulièrement, dans le cadre d'études de type cas-témoins, la définition du phénotype doit être claire et consensuelle pour éviter des biais d'attribution au mauvais groupe. La connaissance ou la prise en compte des endo-phénotypes, aussi appelés structure de population est également capitale au bon déroulement de ces études. Ayant un impact sur les fréquences alléliques observées, ces structures de populations, si elles sont différemment distribuées entre les cas et les témoins, peuvent conduire à identifier des fausses associations. Des artefacts techniques, liés à une mauvaise qualité de l'ADN ou à des erreurs de génotypage peuvent aussi conduire à de fausses associations. Un contrôle strict de la qualité des données génétiques est donc indispensable.

3.1.2.2 Génotypage et contrôle qualité

Brièvement, les puces à ADN utilisent le phénomène d'hybridation des brins complémentaires de l'ADN. Des fragments d'ADN monobrin dont la séquence est connue sont fixés selon une séquence déterminée sur des lames de verre ou de silice pour constituer les sondes. Ces sondes sont susceptibles de s'apparier par hybridation avec des brins d'ADN des échantillons cibles à analyser, préalablement purifiés, fragmentés, amplifiés puis marqués par des fluorochromes. Seuls les brins portant la séquence complémentaire pourront s'hybrider, les autres étant éliminés par lavage. Les puces sont ensuite « lues » par des appareils spécifiques. Après un traitement particulier, les puces présentent pour chaque individu et pour chaque variant, le génotype représenté en intensité de fluorescence. Graphiquement, on voit apparaître trois nuages de points correspondant aux génotypes possibles : deux homozygotes et un hétérozygote. Des algorithmes particuliers dits de « calling » attribuent ensuite un génotype noté en bases azotées, sur la lecture de ces intensités.

Avant toute autre opération, il est nécessaire de s'assurer de la qualité des données génétiques générées par ce processus. Les contrôles qualité s'effectuent à deux niveaux : pour les individus et pour les variants génotypés²⁴⁴.

Ainsi, un taux de données manquantes maximum est fixé pour les individus et les variants, généralement entre 2 et 5%. Au-delà, le risque d'erreurs de génotypage est élevé. Les déviations à l'équilibre d'Hardy-Weinberg, qui suppose un équilibre entre les fréquences alléliques et génotypiques au sein d'une population théorique sans sélection, migration ou dérive génétique, sont également investiguées. Ces déviations peuvent être associées à des erreurs de génotypages mais aussi à l'existence de structures de population ou être liées à l'association entre le marqueur étudié et une pathologie. Des seuils de significativité très stringents ($P < 1E-06$ to $1E-08$) sont donc conseillés. Le taux d'hétérozygotie moyen de la population est estimé et les individus déviant de plus de 3 déviations standard sont éliminés. Une estimation du degré d'apparentement des individus est également conduite, d'une part car elle est nécessaire pour définir le type d'analyse statistique mais également car elle permet de détecter des duplications d'échantillons ou la contamination d'un échantillon par un autre. Ensuite, le sexe déclaré cliniquement est estimé génétiquement sur la base des génotypes des marqueurs situés sur les chromosomes sexuels. Toute discordance entre sexe estimé et déclaré entraîne l'élimination de l'individu de l'analyse.

Enfin, plusieurs approches permettent d'estimer les structures de population au sein de l'échantillon étudié. La plus répandue est l'analyse en composante principale (ACP), dont les projections graphiques permettent de détecter précisément des structures latentes. Cette approche, lorsqu'elle est combinée à des données de références portant sur des individus bien caractérisés, comme ceux du 1000 Genome, permet également d'estimer l'appartenance ethnique des individus de notre étude en comparaison à ceux du panel de référence. Enfin, les composantes issues de l'ACP peuvent être utilisées comme facteur d'ajustement dans les analyses statistiques.

3.1.2.3 *Imputation*

L'imputation²⁴⁵ est une méthode statistique, qui, dans le cadre des études génétiques, permet d'inférer des génotypes à des sites non couverts par les puces utilisées à partir de modèles probabilistes qui se basent sur correspondance de blocs haplotypiques

entre un panel de référence densément couvert et une puce de génotypage moins couverte.

Plusieurs méthodes et outils existent mais tous donnent des résultats exprimés sous forme de dosage, une variable quantitative qui permet d'exprimer le degré d'incertitude entre les différentes valeurs d'un génotype. Cette valeur est continue et comprise entre 0 et 2, 0 étant une version de l'homozygotie et 2 l'autre version, 1 étant la valeur attribuée à l'hétérozygotie dans les modèles dits « additifs ».

Il existe plusieurs métriques pour évaluer la qualité et la bonne calibration de l'imputation. Ces métriques dépendent principalement de l'outil utilisé. L'une des plus communes est « l'INFO score » qui varie sur une échelle allant de 0 à 1, 1 indiquant qu'il n'y a pas d'incertitude après imputation et 0 que l'imputation n'a pas fait mieux qu'une attribution au hasard d'un génotype.

3.1.2.4 Analyse statistique

L'analyse statistique d'une étude pangénomique ne diffère pas fondamentalement des méthodes classiques utilisées en épidémiologie analytique. Dans le cadre d'une étude cas-témoins, l'idée générale est de comparer les distributions alléliques entre les deux groupes au moyen d'un test statistique, généralement une régression logistique qui permet de prendre en compte des facteurs de confusion potentiels. L'analyse est réalisée individuellement pour chaque variant, entraînant un nombre conséquent de tests et augmente donc le risque d'erreur de type 1 (rejet de l'hypothèse nulle alors qu'elle est vérifiée). Pour pallier à cet écueil, de nombreuses méthodes de corrections sont proposées. La probabilité de commettre une erreur de type 1 est représentée par une valeur alpha, qui désigne le seuil de significativité que l'on pose pour définir le test d'hypothèse. Dans le cadre spécifique des études pangénomiques, la correction classique utilise la méthode de Bonferroni qui consiste à diviser alpha par le nombre de tests réalisés. Avec les progrès des méthodes d'imputation, le nombre de tests réalisés dépasse fréquemment le million. Cependant, de manière consensuelle, il est établi que les variants génétiques ne sont pas indépendants les uns des autres, comme nous l'avons vu avec les notions de déséquilibre de liaison. Le nombre de variant en équilibre de liaison au sein du génome est estimé à un million environ²⁴⁶. Le seuil de significativité est donc fixé à $0.05/1000000$ soit 5×10^{-8} .

Par ailleurs, les allèles des variants étudiés sont, la plupart du temps, étudiés dans un modèle additif, qui consiste à prendre en compte le nombre de copies d'un des deux allèles, généralement le moins fréquent, en tant que variable quantitative pour le test statistique. Cette variable prendra les valeurs 0, 1 ou 2, en fonction du génotype de l'individu pour ce variant. Si le variant est imputé, la variable prendra une valeur continue entre 0 et 2 (on parle alors de « dosage »).

L'interprétation d'une étude pangénomique se base généralement sur la P-value car les odds ratios des tests sont souvent trop faibles pour expliquer à eux seuls des variations du phénotype. Les résultats sont présentés sous forme graphique, à l'aide d'un « Manhattan plot » qui représente en ordonnées les valeurs $-\log_{10}$ de la P-value et en abscisse les positions génomiques des variants testés, triées par chromosomes. Plus un variant est significativement associé, plus le point est haut sur le graphique. Généralement, le variant le plus associé est accompagné des variants avec lesquels il est en LD ; on observe alors un « pic » sur le graphique. Une association significative ne devra cependant pas être interprétée à tort : un variant associé n'est pas forcément un variant causal mais peut pointer un locus contenant le ou les variants causaux.

3.1.3 Limites

Une des limites principales à la réalisation d'études pangénomiques est la nécessité de récolter un échantillon suffisamment grand pour obtenir une puissance adéquate. Une autre limite, déjà citée, est l'interprétation des associations éventuellement mises en avant. Si l'on peut conclure que des régions génomiques sont impliquées dans le trait étudié, il est rare que les variants ou les gènes pointés soient directement causaux. La plupart des associations significatives ont d'ailleurs lieu dans des régions non-codantes du génome.

Ensuite, le caractère additif des allèles n'est pas forcément biologiquement pertinent, notamment dans les cas d'effets dominants ou récessifs.

Enfin, dans le cadre de maladies communes, la petite taille des effets observés, si elle ne permet pas d'expliquer la variance phénotypique, nous oriente vers le fait que de nombreux mécanismes génétiques de prédisposition au phénotype agissent de concert. On peut notamment citer l'implication de variants rares et fréquents, le risque

cumulé de ces variants, les interactions entre gène et environnement ou les modifications épigénétiques de l'ADN.

3.2 Perspectives récentes pour explorer la polygénéicité des troubles du contrôle des impulsions

La polygénéicité désigne l'effet combiné d'un groupe de variant sur le risque du phénotype étudié et contribue probablement grandement à la susceptibilité génétique des maladies fréquentes²⁴⁷. Plusieurs approches ont été développées pour prendre en compte cette polygénéicité.

3.2.1 Tests d'agrégation de variants par gène et circuits biologiques

Plutôt que d'estimer la contribution individuelle des variants étudiés, des approches ont été développées pour lier les variants identifiés aux circuits biologiques auxquels ils contribuent. Ces méthodes consistent à exploiter les statistiques issues des GWAS pour identifier les gènes ou les circuits les plus impactés et les plus associés au phénotype d'intérêt, comparativement aux autres gènes ou circuits²⁴⁸.

Pour ce faire, les P-values du test d'association par gène sont générées en combinant les P-values d'association de chaque variant cartographié dans le gène ou à proximité de celui-ci, tout en prenant en compte la distribution des *patterns* de déséquilibre de liaison. Pour un circuit biologique, les P-values issues des tests au niveau des gènes sont transformées en Z-scores et une analyse compétitive de la combinaison des Z-scores entre les différents circuits est réalisée. Des logiciels tels que PLINK²⁴⁹ et MAGMA permettent de réaliser ces tests. De nombreuses bases de données proposent des sets de circuits annotés avec précision, tels que MSigDB, KEGG, REACTOME ou Gene Ontology^{250–253}.

3.2.2 Corrélations génétiques entre différents phénotypes

Pour un variant, la pléiotropie²⁵⁴ désigne le fait de contribuer à la susceptibilité de plusieurs phénotypes. Des phénotypes peuvent donc partager un ou plusieurs variants qui contribuent à leur pathogénie. La proportion de ce risque génétique partagé peut

être estimé via des extensions analytiques des « LD score regression »²⁵⁵. Le résultat de ces tests est une estimation de la corrélation génétique entre deux phénotypes. La précision de ces estimations dépend essentiellement de la précision et du degré d'héritabilité des traits expliqués par les variants étudiés.

3.2.3 Scores de risque polygénique

Un score de risque polygénique²⁵⁶ (PRS) est une variable quantitative qui résume l'effet combiné des nombreux variants, issus des résultats des analyses pangénomiques, sur le phénotype d'un individu. Il est calculé sur la base d'une somme des allèles à risque pour un individu, pondérée par les tailles d'effet (odds ratios ou beta) des variants estimés par l'analyse au niveau des variants tout en prenant en compte les *patterns* de déséquilibre de liaison. Ces scores sont utilisés à la fois pour leur capacité à la fois pour prédire le phénotype étudié sur des cohortes indépendantes mais aussi pour étudier les éventuelles corrélations entre des phénotypes indépendants. Dans le cadre des troubles du contrôle des impulsions, la valeur prédictive de ce score pourrait permettre d'anticiper l'apparition des troubles ou d'adapter les doses de traitements pour un patient, mais aussi d'estimer la contribution du risque génétique globale de la MP sur les TCI.

3.3 Population d'étude et définition du phénotype

3.3.1 Populations étudiées

Les patients ont été sélectionnés à partir de sept études observationnelles : L'étude *Behavioral Addiction and Genes in Parkinson's Disease* (BADGE-PD, AP-HP), la cohorte *Drug Interaction with Genes in Parkinson's Disease* (DIGPD, AP-HP), la cohorte ICEBERG (INSERM), l'étude belge sur la maladie de Parkinson (BELPD), la cohorte internationale *Parkinson's Progression Markers Initiative* (PPMI), la cohorte norvégienne PARKWEST et la cohorte luxembourgeoise sur la maladie de Parkinson (LUXPARK).

BADGE-PD²⁵⁷ est une étude cas-témoins multicentrique nationale promue par l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP) et mise en place par le Centre d'Investigation Clinique Neurosciences (CIC-1422) du CHU Pitié-Salpêtrière, dont l'objectif est d'étudier les facteurs génétiques de susceptibilité aux addictions comportementales chez les parkinsoniens sous traitement dopaminergique et les caractéristiques cliniques et psychiatriques de ces patients. Douze centres de référence pour la maladie de Parkinson ont participé au recrutement des patients qui s'est déroulé sur une période de trois ans entre 2012 et 2015. Les TCI ont été dépistés à l'aide de l'échelle française d'évaluation des troubles du comportement proposée par Ardouin²⁵⁸.

DIGPD²⁰⁰ est une cohorte longitudinale multicentrique française promue par l'AP-HP, menée dans 4 centres hospitaliers universitaires et 4 centres hospitaliers français et mise en place en mai 2009. Les patients recrutés pour cette étude étaient des personnes atteintes de la maladie de Parkinson d'apparition récente et sporadique, dont la durée était inférieure à cinq ans lors de la première visite. Les patients ont été suivis chaque année au cours d'entretiens en face à face pour la collecte de données et d'échantillons biologiques. Les TCI ont été dépistés par des spécialistes des mouvements anormaux lors d'entretiens semi-structurés.

ICEBERG²⁵⁹ est une cohorte longitudinale monocentrique française en cours (CIC Neurosciences, Pitié Salpêtrière), composée de patients atteints de MP sporadique, de formes prodromiques et familiales, et de sujets sains. Le recrutement des individus a commencé en 2014. La collecte des données et des échantillons est effectuée chaque année lors d'entretiens en face à face. La présence et la gravité des troubles du contrôle des impulsions ont été recueillies à l'aide d'une version quantitative évaluant la gravité des symptômes du « questionnaire for impulsive-compulsive behavior in PD » (QUIP-RS).

BELPD²⁶⁰ est une cohorte nationale prospective de patients atteints de MP menée en Belgique. Les patients sont recrutés de manière prospective pour évaluer les corrélations génotype-phénotype en mettant l'accent sur les symptômes non moteurs de la maladie de Parkinson. La plupart des symptômes non moteurs sont recueillis à l'aide de questionnaires auto-administrés. Les troubles du contrôle des impulsions ont

été recueillis à l'aide du « questionnaire for impulsive-compulsive behavior in PD » (QUIP).

PPMI²⁶¹ est une cohorte longitudinale multicentrique internationale qui utilise des techniques d'imagerie avancée, un échantillonnage biologique varié, des évaluations cliniques et comportementales pour identifier les biomarqueurs de la progression de la maladie de Parkinson. Cette étude se déroule dans plus de 10 pays et a permis de recueillir des données notamment sur des patients atteints de la maladie de Parkinson naïfs de traitement, dans le cadre d'un suivi annuel. Les TCI ont été examinés à chaque visite à l'aide du questionnaire QUIP.

PARKWEST²⁴⁰ est une étude longitudinale de l'incidence, de la neurobiologie et du pronostic de la maladie de Parkinson menée en Norvège. Des patients atteints de la maladie de Parkinson nouvellement diagnostiqués et des témoins appariés ont été recrutés entre 2004 et 2006 et ont fait l'objet d'un suivi prospectif chaque année après leur inclusion. L'évaluation des TCI a été introduite pour la première fois à partir de la cinquième visite avec la QUIP lors d'entretiens en face à face.

LUXPARK²⁶² est une étude nationale, monocentrique, observationnelle et longitudinale qui a été mise en place au Luxembourg. Les données des patients sont collectées chaque année lors d'entretiens en face à face. Les TCI y sont examinés à l'aide de la version révisée par la *Movement Disorder Society* de l'échelle d'évaluation unifiée de la maladie de Parkinson (MDS-UPDRS) item 1.6. La QUIP est également disponible pour un sous-ensemble de patients.

3.3.2 Critères généraux d'inclusion dans l'étude

Les patients ont été inclus dans la présente étude selon les critères suivants :

- Diagnostic de la maladie de Parkinson selon les critères de l'UKPDBB
- Absence de forme génétique ou familiale de la maladie de Parkinson
- Absence de syndrome atypique de MP ou d'autres maladies neurodégénératives
- Données cliniques et génétiques brutes disponibles

- Statut de TCI disponible
- Les patients ayant des antécédents de TCI avant le diagnostic de la maladie de Parkinson ont été exclus
- Au minimum, des informations sur l'utilisation des AD lors de la visite (oui/non), le sexe et l'âge au diagnostic de MP

3.3.3 Définition du phénotype et échelles utilisées

Différentes échelles ont été utilisées pour évaluer la présence des TCI. Elles ont toutes été transformées en résultat binaire défini comme la présence ou l'absence de TCI, selon les méthodes suivantes :

Pour l'échelle QUIP²⁶³, les cas ont été définis comme ayant au moins un élément = 1 pour les items ayant trait au jeu compulsif, à l'alimentation et les achats compulsifs, l'hypersexualité, le punding et le hobbyisme. Les témoins ont été définis comme des patients ayant tous les scores QUIP = 0.

La QUIP-RS évalue la fréquence et la gravité des TCI sur une échelle de 0 à 16, un score élevé indiquant une plus grande sévérité. Les seuils de définition des cas sont basés sur les critères de recommandation publiés par Weintraub et al. (2011) : un score ≥ 6 pour le jeu pathologique, ≥ 8 pour les achats compulsifs, ≥ 8 pour l'hypersexualité, ≥ 7 pour l'alimentation compulsive. Un score combiné ≥ 10 pour ces items a été considéré comme positif. Pour le hobbyisme et le punding un cut-off ≥ 7 a été appliqué. Pour les contrôles, aucun de ces scores ne devait être > 2 et le score total pour les items sélectionnés < 5 .

L'item 1.6 de la partie I de la MDS-UPDRS quantifie la gravité des TCI avec un score allant de 0 (absent) à 4 (grave). Les cas ont été définis comme ayant un score ≥ 1 et les témoins un score égal à 0.

L'échelle de comportement d'Ardouin a été conçue pour explorer et évaluer la gravité des états hypo- et hyper-dopaminergiques dans la maladie de Parkinson. Les 21 items de cette échelle évaluent les symptômes sur une échelle de cinq points, de 0 (absent) à 4 (sévère). Les cas ont été définis comme ayant au moins un score supérieur ou égal à 3, ou au moins deux scores supérieurs ou égaux à 2 sur les éléments suivants : comportement alimentaire, créativité, hobbyisme, comportement à risque, achats compulsifs, punding, jeu pathologique et hypersexualité.

Le traitement par agonistes dopaminergiques doit avoir été initié avant la première apparition des TCI. Les patients du groupe témoin ont été sélectionnés pour ne pas avoir plus de deux des items précédents > 1 et un score global pour tous les items hyperdopaminergiques < 2 .

Le syndrome de dysrégulation dopaminergique (DDS) a été exclu de la définition de des TCI car il peut ne pas être déterminé par les mêmes processus physiopathologiques.

Comme les TCI sont des phénotypes intermittents, ils ont été examinés rétrospectivement dans des cohortes longitudinales : Les patients sont considérés comme cas s'ils ont déjà éprouvé ces troubles au moins une fois lors de la visite d'inclusion ou au cours du suivi. Les témoins sont définis comme des patients n'ayant jamais rapporté de TCI au cours de l'évolution de leur maladie.

Parmi les données cliniques et démographiques disponibles dans les différents ensembles de données, nous avons recueilli celles qui étaient présentes et communes à toutes les bases de données. Les données ont ensuite été harmonisées pour être efficacement fusionnées dans le set de données combinées.

Chapitre 4

4 Résultats

4.1 Article 1 : Suggestive association between OPRM1 and impulse control disorders in Parkinson's disease

[Mov. Disord. 2018 Dec; DOI 10.1002/mds.27519](#)

4.1.1 Résumé en français

Contexte : Les troubles du contrôle des impulsions sont fréquemment associés à la thérapie dopaminergique dans la maladie de Parkinson (MP). Des études génétiques ont suggéré une forte héritabilité des troubles du contrôle des impulsions dans la population générale et dans la maladie de Parkinson.

Objectifs : Nous avons cherché à identifier des variants de gènes candidats associés aux troubles du contrôle des impulsions et aux comportements associés dans la maladie de Parkinson.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude cas-témoins multicentrique chez des patients atteints de la maladie de Parkinson avec ou sans troubles du contrôle des impulsions et comportements associés malgré une exposition importante aux agonistes de la dopamine (>300mg de dose quotidienne en équivalent de lévodopa pendant 12 mois). Les troubles du comportement ont été évalués à l'aide de l'échelle d'Ardouin. Nous avons étudié 50 variants dans 24 gènes candidats par une analyse de régression logistique multivariée ajustée sur le sexe et l'âge au début de la maladie de Parkinson.

Résultats : L'analyse a été effectuée sur 172 cas et 132 témoins. Les cas étaient plus jeunes (60 +/- 8 contre 63 +/- 8, $p < 0,001$), et avaient des antécédents familiaux de jeu pathologique plus importants (12 % contre 5 %, $p = 0,03$). Aucun variant n'a été associé de manière significative aux TCI ou aux comportements associés après correction pour la multiplicité des tests, bien que les deux principaux variants aient été proches de la significativité (OPRM1 rs179991, OR=0,49 (95 % IC 0,32-0,76), $p = 0,0013$, Bonferroni ajusté $p = 0,065$; DAT1 40 paires de bases à nombre variable répété en tandem, OR=1,82 (95 % IC 1,24-2,68), $p = 0,0021$, Bonferroni ajusté $p = 0,105$).

Conclusions : Nos résultats suggèrent une nouvelle association du gène du récepteur opioïde OPRM1 avec les troubles du contrôle des impulsions et les comportements associés à ces troubles dans la MP et confirment une association antérieure avec le DAT1. Bien qu'une réplication dans des études indépendantes soit nécessaire, nos résultats apportent de nouvelles connaissances potentielles à la compréhension des mécanismes moléculaires des troubles du contrôle des impulsions.

4.1.2 Manuscrit 1

Title

Suggestive association between *OPRM1* and impulse control disorders in Parkinson's disease

Running title

OPRM1 and ICDs in Parkinson's disease

Authors

Florence Cormier-Dequaire, MD,^{1,2,3,4} Samir Bekadar, Msc,^{1,2,3} Mathieu Anheim, MD,^{5,6,7} Said Lebbah, MD,⁸ Antoine Pelissolo,⁹ MD, Paul Krack, MD,^{10,11,12,13} Lucette Lacomblez, MD,^{1,4,14} Eugénie Lhommée, MD,^{10,11,12} Anna Castroto, MD,^{10,11,12} Jean-Philippe Azulay, MD,¹⁵ Luc Defebvre, MD,^{16,17} Alexandre Kreisler, MD,^{16,18} Franck Durif, MD,¹⁹ Ana Marques-Raquel, MD,¹⁹ Christine Brefel-Courbon, MD,²⁰ David Grabli, MD,^{1,2,3,4} Emmanuel Roze, PhD,^{1,2,3,4} Pierre-Michel Llorca, MD,²¹ Fabienne Ory-Magne, MD,²⁰ Isabelle Benatru, MD,²² Solene Ansquer, MD,²³ David Maltête, MD,²⁴ Melissa Tir, MD,^{25,26} Pierre Krystkowiak,²⁵ MD, Christine Tranchant, MD,^{5,6,7} Ouhaïd Lagha-Boukbiza, MD,⁵ Bénédicte Lebrun-Vignes, MD,¹⁴ Graziella Mangone, MD,^{1,2,3,4} Marie Vidailhet, MD,^{1,2,3,4} Fanny Charbonnier-Beaupel, PhD,²⁷ Olivier Rascol, MD,²⁰ Suzanne Lesage, PhD,^{1,2,3} Alexis Brice, MD,^{1,2,3,28} Sophie Tezenas du Montcel, PhD,^{1,8,29} Jean-Christophe Corvol, MD,^{1,2,3,4} BADGE-PD study group

Affiliations

1. Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR_S1127, ICM, F-75013, Paris, France
2. INSERM, UMR_S1127, F-75013, Paris, France
3. CNRS, UMR_7225, F-75013, Paris, France
4. Assistance Publique Hôpitaux de Paris, CHU Pitié-Salpêtrière, Department of Neurology, CIC-1422, NS-PARK/FCRIN network, F-75013, Paris, France
5. Service de Neurologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
6. Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), INSERM-U964/CNRS-UMR7104/Université de Strasbourg, Illkirch, France
7. Fédération de Médecine Transrationnelle de Strasbourg (FMTS), Université de Strasbourg, Strasbourg, France
8. Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Clinical Research Unit, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, F-75013, Paris, France
9. Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Hôpitaux universitaires Henri-Mondor, DHU PePSY, Service de psychiatrie ; INSERM, U955, team 15 ; UPEC, Université Paris-Est, Faculté de médecine, 94000 Créteil, France

10. Service de Neurologie, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble, Grenoble, France
11. Grenoble Alpes University, Grenoble, France
12. Grenoble Institut des Neurosciences, INSERM U1216, Grenoble, France
13. Department of Basic Neurosciences, Medical Faculty, University of Geneva, and Clinic of Neurology, Department of Clinical Neurosciences, Geneva University Hospital, Geneva, Switzerland
14. Assistance Publique Hôpitaux de Paris, CHU Pitié-Salpêtrière, Service de Pharmacologie and Regional Pharmacovigilance center, F-75013, Paris, France
15. Assistance Publique Hôpitaux de Marseille, CHU Timone, Service de neurologie et pathologie du mouvement, 13385 Marseille, France; CNRS, institut de neurosciences de la Timone, Aix-Marseille université, UMR 7289, 13385 Marseille, France
9. Sorbonne Universités, Université Pierre et Marie Curie (UPMC) Univ Paris 06, UMR S 1136, INSERM U 1136, Institut Pierre Louis d'Épidémiologie et de Santé Publique, F-75013, Paris, France
10. Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Biostatistics, Public Health and Medical information Unit, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, F-75013, Paris, France
11. Assistance Publique Hôpitaux de Paris, CHU Pitié-Salpêtrière, Département de génétique, F-75013, Paris, France¹¹.
16. Université de Lille, faculté de médecine, CHRU de Lille, centre expert Parkinson, hôpital Salengro, service de neurologie et pathologie du mouvement, 59000 Lille, France
17. INSERM, U 1171, NS-PARK/FCRIN Network, 59037 Lille, France
18. INSERM, UMR-S 1172; team "early stages of Parkinson's disease, 59000 Lille, France
19. Centre Hospitalo-Universitaire de Clermont-Ferrand, Department of Neurology, NS-PARK/FCRIN Network, Clermont-Ferrand, France
20. University of Toulouse 3, University Hospital of Toulouse, INSERM; Departments of Neurosciences and Clinical Pharmacology, Clinical Investigation Center CIC 1436, Toulouse Parkinson Expert Center, NS-Park/FCRIN network and NeuroToul Center of Excellence for Neurodegenerative Disorders (COEN), Toulouse, France
21. CMP B CHU Clermont-Ferrand, EA 7280, Université Clermont Auvergne, Clermont Ferrand, France; Fondation FondaMental, Créteil, France

22. CHU de Poitiers, INSERM CIC 1402, Service de Neurophysiologie, Poitiers, France
23. CHU de Poitiers, INSERM CIC 1402, Service de Neurologie, Poitiers, France
24. Rouen University Hospital, University of Rouen, INSERM U 1073 1, Department of Neurology, 76031 Rouen, France
25. CHU d'Amiens, Service de Neurologie, SFR CAP-Santé (FED 4231), Amiens, France
26. Université de Picardie Jules Verne, Laboratoire de Neurosciences Fonctionnelles et Pathologie, EA4559, Amiens, France
27. Assistance Publique Hôpitaux de Paris, CHU Pitié-Salpêtrière, Pharmacie, F-75013, Paris, France
28. Assistance Publique Hôpitaux de Paris, CHU Pitié-Salpêtrière, Department of Genetics, NS-PARK/FCRIN network, F-75013, Paris, France
29. INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, U 1136, F-75013, Paris, France

Corresponding author:

Jean-Christophe Corvol

CIC Neurosciences, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47/83 Bd de l'Hôpital, 75013 Paris, France

Tel: +33 1 4216 57 73 Fax: +33 1 4216 57 67

Email: jean-christophe.corvol@aphp.fr

words in abstract: 250

words in manuscript: 3,238

tables: 5

supplementary tables: 7

supplementary figures: 1

Keywords: Parkinson's disease, impulse control disorders, genetic association study, opioid receptor

Financial disclosure/conflict of interest related to this work:

None.

Funding sources for study:

This study was funded by a grant of the French Ministry of Health (PHRC AOM 1008)

Abstract

Background: Impulse control disorders are frequently associated with dopaminergic therapy in Parkinson's disease (PD). Genetic studies have suggested a high heritability of impulse control disorders in the general population and in PD.

Objectives: We aim to identify candidate gene variants associated with impulse control disorders and related behaviors in PD.

Methods: We performed a multicentre case-control study in PD patients with (cases), or without impulse control disorders and related behaviors despite significant dopamine agonist exposure (>300mg levodopa equivalent daily dose during 12 months) (controls). Behavioral disorders were assessed by using the Ardouin scale. We investigated 50 variants in 24 candidate genes by a multivariate logistic regression analysis adjusted for gender, and age at PD onset.

Results: The analysis was performed on 172 cases and 132 controls. Cases were younger (60 +/- 8 versus 63 +/- 8, $p < 0.001$), and had higher family history of pathological gambling (12% versus 5%, $p = 0.03$). No variant was significantly associated with ICDs or related behaviors after correction for multiple testing, although the two top variants were close to significance (*OPRM1* rs179991, OR=0.49 (95%CI 0.32-0.76), $p = 0.0013$, Bonferroni adjusted $p = 0.065$; *DAT1* 40-base pairs variable number tandem repeat, OR=1.82 (95%CI 1.24-2.68), $p = 0.0021$, Bonferroni adjusted $p = 0.105$).

Conclusions: Our results are suggestive of a novel association of the opioid receptor gene *OPRM1* with impulse control disorders and related behaviors in PD, and confirm previous association with the *DAT1*. Although replication in independent studies is needed, our results bring potential new insights to the understanding of molecular mechanisms of impulse control disorders.

Introduction

Impulse control disorders (ICDs) are very common in Parkinson's disease (PD), affecting up to 15-20% of patients in cross-sectional studies.^{1, 2} The main ICDs are pathological gambling, shopping, eating, and hypersexuality. Other behaviors have been described in association with ICDs, including hobbyism, punting and compulsive medication use.³⁻⁵ Dopaminergic therapy is the main risk factor for ICDs and related behaviors in PD.² Additional clinical predictors of ICDs include young age and age at PD onset, male gender, single marital status, and history of psychiatric disorders.^{2, 5} These behavioral disorders mostly reflect a dysfunction of the dopaminergic reward system, as also observed in substance abuse disorders.⁶ Investigation of the molecular determinants of these behaviors can thus not only identify novel therapeutic targets for ICDs but also for substance abuse.

Genetic factors probably play an important role in ICDs susceptibility, with heritability being very high in the general population,^{7, 8} as well as in PD.⁹ Novelty seeking personalities, high impulsive trait, and family history of ICDs or substance abuse are associated with ICDs in PD.^{2, 10} Genetic association studies in the general population suggested a multigene heritability involving multiple neurotransmitter systems including dopamine, norepinephrine, serotonin, glutamate, and opioid systems.¹¹ In PD, a few genetic association studies have confirmed some of these associations, although others did not, suggesting overlapping but distinct mechanisms.¹²⁻¹⁸ However, most association studies in PD suffered from limited sample size, lack of control for multiple comparisons, and their results have not been replicated in independent cohorts.

We report here the results of a multicentre, case-control, candidate genetic association study, in a French, Caucasian European population of patients with PD, with and without ICDs and related disorders defined by validated specific criteria. Genes and polymorphisms were selected among candidates previously associated with ICDs in the general population or in PD, and from genes induced by levodopa stimulation in mice with striatal dopamine denervation.¹⁹ To control for multiple comparison testing and false positives, we applied a two-step, pre-planned, analysis design using random hypothesis generation and replication data sets.

Materials and methods

Study design

This study is a case-control, multicentre, genetic association study conducted between Nov-2011 and Nov-2015 in 12 expert centres of the French clinical research network for PD (NS-PARK/FCRIN network). Inclusion criteria were male and female patients with PD according to United Kingdom Parkinson's disease Society brain bank criteria,²⁰ age > 30, with ICDs and related disorders (cases) or without ICDs and related disorders (controls). For cases, ICDs or related behaviors must be related to the dopaminergic therapy (dopamine agonists and/or levodopa), with an onset after the initiation of the dopaminergic therapy. Patients who had ICDs or related behaviors prior to the initiation of the dopaminergic therapy were excluded. Exclusion criteria for both groups were atypical Parkinsonism, treatment with neuroleptics, ICDs and related disorders before dopamine replacement therapy initiation. Patients with continuous administration therapies (apomorphine or levodopa), or deep brain stimulation were eligible. Cases and controls were of European Caucasian ancestry, defined as 2 parents and 4 grandparents born in Europe.

Controls were matched for sex, age, and age at PD diagnosis within a 5 years interval. Patients with a suspected ICDs and related disorder and matched controls received a neurological assessment by a movement disorder specialist, a psychological and behavioral evaluation by a neuropsychologist, and gave a blood sample for genetic analyses. Medical and treatment history were collected by a face-to-face interview with the patient, available medical charts and prescriptions. Neurologist were asked to retrospectively assess the dose and the drug associated with the first ICD or related disorder. Levodopa equivalent daily doses (LEDD) were calculated as previously reported.²¹ Neurological examination included Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), and Hoehn and Yahr scale scores. Neuropsychological assessment included the Mini-Mental State Examination.

ICDs and related behaviors were assessed by a face to face interview with a neuropsychologist employing the Ardouin scale of behavior in PD, a semi-structured interview specifically designed to assess hyper- or hypo-dopaminergic states as well as non-motor neuropsychiatric fluctuations in non-demented PD, reproducible, and validated in different languages (see Supplementary Methods for details).²²

Definition of cases and controls

In cases, the presence of ICDs and related behaviors was defined by at least one score greater than or equal to 3, or at least two scores greater than or equal to 2 on the items of the Ardouin scale considered to reflect ICDs or related behaviors: pathological gambling, shopping, eating, hypersexuality, hyper-creativity, hobbyism, risk-taking behaviors, and punning. Compulsive dopaminergic medication use was assessed by the scale but was not an inclusion criterion.

Controls must match inclusion/exclusion criteria and have no current or past history of ICDs as defined by all hyperdopaminergic items < 2 on the Ardouin scale, and no more than two items with a score equal to 1. Subjects with intermediate scores between cases and controls criteria were not included into the analysis. In addition, controls must have suffered from PD for at least 5 years, and a history of treatment with dopamine agonists > 300 mg LEDD for at least 12 months to minimise biases related to limited drug exposure.

Sponsor and good clinical practice

The study was sponsored by the Assistance Publique Hôpitaux de Paris. The clinical protocol was submitted to all required regulatory and ethical committees, and was conducted according to the Declaration of Helsinki and good clinical practice guidelines. All patients signed informed consent forms before being included into the study. All cases were registered on the French pharmacovigilance database. The study was registered on the clinicaltrials.gov website with the reference NCT02319395.

Genotyping

DNA was extracted from peripheral blood mononuclear cells using standard procedures. Our study was designed to study 50 candidate gene variants. Twenty variants were selected from previous association studies on impulsive compulsive behaviors in the general population and in PD.^{23, 24} This included 16 genes involved in various neurotransmitter systems: dopamine (*DRD1*, *ANKK1*, *DRD2*, *DRD3*, *DAT1*, *COMT*), serotonin (*HTR2A*, *HTR1B*, *TPH1*, *TPH2*), glutamate (*GRIN2B*), norepinephrine (*DBH*, *NET*), opioid (*OPRM1*, *OPRK1*) systems, and the neurotrophic factor *BDNF*. In addition, we selected the 10 most significant genes induced by an acute challenge of levodopa in the striatum in an animal model of dopamine denervation.¹⁹ For these 10 genes, using Haploview's tagger in pairwise mode, we

selected tag SNPs in the gene regions (+1kb upstream, +1kb downstream), which had a minor allele frequency greater than 0.3 and a R^2 greater than 0.8. Two genes were excluded (*DGKI* and *NEDD41*) because we found respectively 24 and 41 tag SNPs which would have considerably increased multiple testing. Finally we explored a total of 50 variants: 20 variants from the 16 genes selected from the literature, and 30 tag SNPs from the 8 genes selected from experimental data (**Supplementary methods and Table S1**).

Statistical analysis

Data are expressed as n (percent) for qualitative variables and mean (standard deviation, SD) for quantitative variables. Between groups, Pearson's Chi-squared tests were used to compare qualitative variables and two Sample t-tests, or Wilcoxon rank sum tests as appropriate, for quantitative variables.

The target sample size was 200 patients per group to obtain a power > 80%, with a p-value threshold of 0.001 for the 50 tested variants (Bonferroni correction), an additive genetic model with an odd ratio (OR) of 2, an estimated prevalence of ICDs in PD of 10%, and a minor allele frequency of 30%. We tested an additive genetic model on case/control status using the logistic regression model adjusting for gender, and age at PD diagnosis because it was different between the two groups at inclusion. Variants were considered significant if the Bonferroni corrected p-value was below 0.05. Sensitivity analyses were performed including dopamine agonist dose into the model, and considering only cases presenting at least one of the 4 main ICDs (compulsive gambling, shopping, buying, sexual behaviors).

Results

Characteristics of patients

Among the 334 patients (191 cases and 143 controls) included into the study, 30 were excluded from the final analysis because they did not match inclusion/exclusion criteria (n=20), or because clinical (n=3) or genetic (n=7) data were missing. Most of the screening failures (n=12) were due to intermediate phenotype between cases and controls. The clinical characteristics of the 304 patients included into the final analysis are presented in **Table 1**. Patients were similar in terms of sex ratio, PD duration and motor severity (Hoehn and Yahr, UPDRS III score). The recruitment was ended before reaching the study objectives (200 patients per group) because it was difficult to identify matched controls with the high dose and treatment duration of dopamine agonists required in the inclusion criteria, particularly for younger cases. As a result, cases were younger and had a younger age at PD diagnosis. Cases also had higher non motor and motor complication scores (UPDRS part I and part IV). We observed higher familial history of PD, personal or familial history of pathological gambling, and a higher familial history of alcohol abuse in cases as compared to controls. The type of antiparkinsonian drugs used by cases and controls was similar between cases and controls unless pramipexol which was more frequently used by controls (Table S2). ICDs and related disorders were associated to dopamine agonists in most cases (168/172, 98%) and levodopa in 4 cases (2%). The LEDD of dopamine agonists was lower in cases at the time of evaluation, most of them having lowered the doses after the onset of ICDs. Indeed, the LEDD of dopamine agonists at onset of the first ICDs and related disorders in cases was higher (305 +/- 149 mg/day), very close to the threshold of 300 mg/day required for controls. ICDs and related behaviors in cases were pathological eating (58%), buying (37%), gambling (31%), hypersexuality (42%), compulsive creativity (40%), hobbyism (38%), cyber-addiction (29%), risk behavior (9%), or punding (22%). Most of the cases (89.5%) had more than one ICD behavior, 61% having more than 2 ICD behaviors. Dopaminergic drugs associated with ICD behaviors were pramipexol (43%), ropinirol (31%), piribedil (10%), bromocriptine (6%), rotigotine (4%) or other dopaminergic drugs including levodopa. Behavioral profiles were similar between drugs (**Supplementary Table S3**, and **Supplementary Fig. S1**).

Genotypes

The frequency and the distribution of the 50 variants genotyped in the 24 genes are presented in **Supplementary Table S1** and **Supplementary Table S4**. No gene variant was excluded as the minor allele frequencies were over 0.1 and all Hardy Weinberg equilibrium were over 0.003. For the *DAT1* VNTR, the most frequent genotypes were 10/10 (48%), 10/9 (41%), or 9/9 (7.9%) repeats with only a few subjects with 3, 7, or 11 repeats (**Table S4**). We then pooled all alleles other than 10-repeat into a single group (X) leading to 3 groups of genotype for the analysis: 10/10, 10/X, or XX repeats.

Association analysis

The results of the association analysis are presented in **Table 2**. No variant was significantly associated with ICDs or related behaviors after correction for multiple testing. However, the two top variants were just short of significance with an OR of 0.49 (95%CI 0.32-0.76, $p=0.065$) for the *OPRM1* rs1799971 polymorphism, and 1.82 (95%CI 1.24-2.68) for the *DAT1* VNTR. In the sensitivity analysis, we found a similar trend after adjusting for dopamine agonist doses at ICDs onset (cases) or baseline (controls), corrected p -values even reaching significance: *OPRM1* rs1799971, OR=0.46 (95%CI 0.30-0.73, $p=0.045$), and *DAT1* VNTR OR=2.0 (95%CI 1.33-3.0) (**Supplementary Table S5**).

The distribution of *OPRM1* rs1799971 and *DAT1* VNTR in cases and controls is presented in **Table 3** and **Table 4**. The G-allele of the *OPRM1* rs1799971 polymorphism was protective of ICDs and related disorders, cases being more frequently homozygous for the A-allele of the *OPRM1* rs1799971 polymorphism than controls (77.3% versus 59.8%). Alleles other than the 10-repeat allele of the *DAT1* VNTR were more frequent in cases than controls. In particular, cases homozygous for the 9R-allele (11.6%) were much more frequent than controls (3.0%). In cases, there was no particular association of either genotype with a specific type of behavior, the number of ICDs and related behaviors, or a particular dopaminergic drug. There was no significant interaction between genotypes and personal history of alcohol abuse. The final regression model including the 2 genetic variants, sex, and age at PD diagnosis explained 14% of the variance of the phenotype (**Table 5**).

A sensitivity analysis was performed in the 143 cases (83%) presenting at least one of the 4 main ICDs (pathological gambling, eating, shopping, and hypersexuality). Clinical characteristics were very similar to the whole population (data not shown). Both *OPRM1* rs1799971 (OR=0.53 (0.34-0.84), p=0.0061) and *DAT1* VNTR (OR=1.81 (1.20-2.73), p=0.0048) were significant in the regression model which explained 12% of the variance (**Supplementary Table S6**).

Discussion

Although our primary analysis did not show significant results after correction for multiple testing, our results show suggestive association of *OPRM1* rs1799971 with ICDs or related behaviors in PD, and we replicated the *DAT1* VNTR association. *OPRM1* encodes the mu opioid receptor which is central to pain control, but also drug reward, and addictive behaviors. Only one previous study has investigated this polymorphism in PD, and found no significant association with ICDs.¹² Interestingly, a recent pathway analysis based on whole exome sequencing also found an association between the opioid pathway and impulse control disorders in PD.²⁵ The higher rate of controls carrying the G-allele in our population is in accordance with its protective effect for substance addiction found in a large meta-analysis performed in over 28,000 European ancestry subjects.²⁶ *OPRM1* rs1799971 polymorphism has functional consequences, the G-allele being associated with higher pain thresholds,²⁷ and altered sensitivity to opioids agonists and antagonists.²⁷ *OPRM1* rs1799971 polymorphism, also known as A118G, causes an APS>ASN residue change in the protein sequence, the G-allele being associated with decreased protein expression,^{29,30} reduced downstream signalling,²⁸ creation of a novel CpG-methylation site preventing *OPRM1* upregulation,²⁹ resulting in modified receptor reserves.^{28,33} A decreased receptor function associated with a protective effect of ICDs and related behaviors in PD is in accordance with a recent clinical trial suggesting a therapeutic efficacy of naltrexone, a mu opioid receptor antagonist, on ICDs in PD.³⁰ PET studies have shown blunted endogenous opioid release following amphetamine challenge in pathological gamblers,³¹ and decreased availability of mu opioid receptors in different brain areas in pathological gambling and binge eating.³² However, the mechanisms by which rs1799971 alters mu opioid receptor function and its potential role in addictive behaviors remain to be fully understood.

The protective effect of the 10R-allele, and the greater frequency of 9R/9R genotypes of the *DAT1* VNTR in PD patients with ICDs and related behaviors confirms previous results showing an association of ICDs with the 9R-allele by comparing 154 PD patients with ICDs to 288 controls.¹² Another study failed to find significant association with this polymorphism, but sample size was very small (41 cases, 48 controls) and the study may be underpowered.¹⁷ In the general population, *DAT1* VNTR 9R-allele was also previously associated with pathological gambling,¹¹ and binge-eating.³³ The

9R-allele has been associated with lower dopamine transporter presynaptic expression, reduced dopamine uptake, increased dopamine availability, and greater striatal reactivity to reward.^{38,39} Decreased dopamine transporter density has been described in the ventral striatum of PD patients with ICDs in brain imaging studies.^{40,41} All these results support the hypothesis that PD patients with higher dopaminergic states related to lower dopamine reuptake in the ventral striatum are more susceptible to develop ICDs or related disorders under dopaminergic therapy. The direct relationship of the observed decreased dopamine transporter binding, and the *DAT1* genotypes in PD patients with ICDs however remains to be determined.

The molecular mechanisms of ICDs are not well understood. Early genetic association studies in the general population have suggested that genes influencing a range of brain functions play additive role as risk factors for pathological gambling.¹¹ In PD, ICDs and related behaviors have been associated with genes encoding dopamine receptors (*DRD1*, *DRD2*, *DRD3*), serotonin (*HTR2A*), and glutamate (*GRIN2B*) receptors, as well as the dopamine transporter (*DAT1*), and the serotonin metabolism enzyme tryptophan hydroxylase (*TPH2*).¹²⁻¹⁸ Gene-gene interactions between different neurotransmitter systems are probably important as recently suggested for genes within the serotonin and the dopamine systems,¹² although these analyses require larger sample sizes to be sufficiently powered. Each polymorphism probably accounts for only a small proportion of the susceptibility to develop these behaviors,¹¹ but adding genetic information to clinical risk factors increases the accuracy of predicting models.⁹ In the present study, the model including both genotypes only explained 14% of the variance, suggesting that other (genetic) factors remain to be discovered.

As compared to previous reports, our study has several strengths. Ethnicity was controlled, all subjects being from Caucasian European origin. Replication in populations with other genetic background is however needed. The phenotype of PD and behavioral disorders was carefully assessed in specialist centres for movement disorders. The population of our study was very similar to previously described population of PD patients with ICDs and related behaviors. The mean age at PD diagnosis was lower than for the general PD population, probably because patients were recruited in specialist centres for PD, and because ICDs and related behaviors are more frequent in young patients. Interestingly, patients with ICDs presented with a higher familial history of addictive behaviors (pathological gambling, alcohol abuse),

suggesting an important genetic component in this population. In addition, PD patients with ICDs and related behaviors presented more severe non-motor (UPDRS I) and motor complications (UPDRS IV), in accordance with recent studies showing association of ICDs with dyskinesia³⁴ and sleep disorders,^{35, 36} suggesting common pathogenic mechanisms responsible for development of severe versions of the disease and emergence of ICDs.³⁷

Although this is one of the largest case-control study in the field, one major limitation remains the relative small sample size which makes our analysis insufficiently powered to draw any definitive conclusion, and our results need replication. The targeted sample size was not reached, and we did not succeed to systematically match cases and controls. Controls were more difficult to recruit than cases because they were selected to have a past history of relatively high doses and long duration of dopamine agonist therapy. Our results are thus strongly related to dopamine therapy-induced ICDs which may limit extrapolation to the general population. In addition, these inclusion criteria made these individuals “supernormal” controls. Cumulative doses of dopamine agonists are indeed strongly associated with ICDs, the cumulative incidence reaching up to 50% in patients treated dopamine agonists at 5 years.³⁸ Finally, although the medical history was carefully reviewed, we cannot exclude that some patients might have presented ICDs prior to inclusion and be misclassified as controls, which would attenuate the strength of associations. Future studies should take into account these challenges of the transient and the dose-dependent nature of ICDs in PD, favouring analyses on longitudinal rather than cross-sectional studies whenever possible.

In conclusion, this study provides supportive evidence that the *DAT1* VNTR polymorphism is associated with ICDs in PD, and they are suggestive of a novel association with the *OPRM1* rs1799971 polymorphism. If replicated in independent studies, these results would bring new insights to the understanding of molecular mechanisms of ICDs associated with dopamine replacement therapy in PD, and help to identify molecular targets or to develop clinical-genetic predictive models to prevent these debilitating adverse effects. However, because we focused on candidate and relatively frequent genetic variants, we cannot exclude associations with other variants of interest, particularly rare variants. Larger studies and meta-analyses are needed to confirm previous results and to identify new genes with unbiased approaches, in order to decipher the complex relationship among clinical, pharmacological, and genetic risk factors for ICDs in PD.

TABLES

Table 1. Patient characteristics

| | Cases | Controls | Overall | p-value |
|---|------------|------------|------------|---------|
| n | 172 | 132 | 304 | |
| Male, n (%) | 105 (61%) | 88 (67%) | 193 (64%) | 0.313 |
| Mean (SD) age (years) at inclusion | 59.6 (8.1) | 62.8 (7.9) | 61.0 (8.1) | 0.001 |
| Parkinson's disease | | | | |
| Mean (SD) age (years) at PD onset | 51.0 (8.1) | 53.2 (8.0) | 52.0 (8.1) | 0.017 |
| Mean (SD) disease duration (year) | 10.1 (5.2) | 10.4 (5.4) | 10.2 (5.3) | 0.911 |
| Familial history of PD, yes (%) | 58 (34%) | 29 (22%) | 87 (29%) | 0.027 |
| Mean (SD) UPDRS score | Part I | 2.3 (2.0) | 1.1 (1.3) | <0.001 |
| | Part II | 11.2 (5.1) | 9.6 (4.4) | 0.012 |
| | Part III | 16.4 (8.7) | 16.9 (9.8) | 0.991 |
| | Part IV | 5.0 (3.5) | 3.7 (3.1) | 0.001 |
| Hoehn and Yahr stage, med [IQ] | 2 [2-3] | 2 [2-3] | 2 [2-3] | 0.518 |
| Mean (SD) MMSE score | 28.1 (1.8) | 28.2 (2.0) | 28.1 (1.9) | 0.647 |
| Treatment* | | | | |
| Mean (SD) Levodopa daily dose (mg) | 709 (612) | 589 (402) | 657 (534) | 0.184 |
| Mean (SD) LEDD of dopamine agonist (mg) | 209 (192) | 389 (190) | 287 (211) | <0.001 |
| Mean (SD) total LEDD (mg) | 961 (606) | 1034 (441) | 993 (541) | 0.030 |
| Personal and familial history of ICD and addiction | | | | |
| Personal history of alcohol abuse, yes (%) | 4 (2.3%) | 2 (1.5%) | 6 (2%) | 0.701 |
| Personal history of pathological gambling, yes (%) | 10 (5.8%) | 0 | 10 (3.3%) | 0.006 |
| Familial history of alcohol abuse, yes (%) | 47 (27.3%) | 21 (16.2%) | 68 (22.5%) | 0.021 |
| Familial history of pathological gambling, yes (%) | 20 (11.6%) | 6 (4.6%) | 26 (8.6%) | 0.031 |

Legend: Abbreviations: PD, Parkinson's disease; MMSE, mini mental status examination; LEDD, levodopa equivalent daily dose. For cases, LEDD are those at ICD diagnosis.

Table 2. Results of the association analysis

| Gene | rs | OR | 95%CI | p value | p value adjusted |
|---------------|------------|------|-------------|---------|------------------|
| <i>OPRM1</i> | rs1799971 | 0.49 | 0.32 - 0.76 | 0.0013 | 0.065 |
| <i>DAT1</i> | VNTR | 1.82 | 1.24 - 2.68 | 0.0021 | 0.105 |
| <i>CA12</i> | rs9989288 | 1.50 | 1.08 - 2.07 | 0.0147 | 0.735 |
| <i>MOSC1</i> | rs2984657 | 0.68 | 0.48 - 0.97 | 0.0347 | 1.000 |
| <i>MOSC1</i> | rs1109103 | 0.71 | 0.50 - 1.01 | 0.0552 | 1.000 |
| <i>CA12</i> | rs16946963 | 1.40 | 0.99 - 1.99 | 0.0601 | 1.000 |
| <i>MEF2C</i> | rs679232 | 0.73 | 0.52 - 1.03 | 0.0757 | 1.000 |
| <i>MEF2C</i> | rs7712452 | 0.73 | 0.52 - 1.03 | 0.0759 | 1.000 |
| <i>DRD3</i> | rs6280 | 0.74 | 0.52 - 1.04 | 0.0836 | 1.000 |
| <i>GRIN2B</i> | rs7301328 | 0.74 | 0.52 - 1.04 | 0.084 | 1.000 |
| <i>CA12</i> | rs2046484 | 1.32 | 0.95 - 1.82 | 0.0951 | 1.000 |
| <i>MEF2C</i> | rs165945 | 0.75 | 0.54 - 1.06 | 0.1068 | 1.000 |
| <i>MEF2C</i> | rs11744850 | 0.77 | 0.55 - 1.06 | 0.1119 | 1.000 |
| <i>FOSB</i> | rs1049739 | 0.79 | 0.56 - 1.10 | 0.1637 | 1.000 |
| <i>NPTX2</i> | rs705318 | 0.80 | 0.57 - 1.11 | 0.1825 | 1.000 |
| <i>COMT</i> | rs4680 | 1.25 | 0.90 - 1.74 | 0.183 | 1.000 |
| <i>FOSB</i> | rs2282695 | 1.25 | 0.90 - 1.73 | 0.1873 | 1.000 |
| <i>MEF2C</i> | rs700592 | 0.81 | 0.59 - 1.12 | 0.1969 | 1.000 |
| <i>ARC</i> | rs10097505 | 0.81 | 0.59 - 1.12 | 0.2042 | 1.000 |
| <i>MEF2C</i> | rs770463 | 1.23 | 0.89 - 1.72 | 0.2151 | 1.000 |
| <i>CA12</i> | rs4984241 | 1.23 | 0.89 - 1.70 | 0.2185 | 1.000 |
| <i>TPH2</i> | sr6582078 | 1.19 | 0.86 - 1.65 | 0.285 | 1.000 |
| <i>C8B</i> | rs2480413 | 1.19 | 0.86 - 1.65 | 0.299 | 1.000 |
| <i>ANKK1</i> | rs1800497 | 1.18 | 0.86 - 1.62 | 0.3064 | 1.000 |
| <i>CA12</i> | rs1075456 | 1.18 | 0.86 - 1.63 | 0.309 | 1.000 |
| <i>TPH1</i> | rs1800532 | 1.18 | 0.86 - 1.63 | 0.3108 | 1.000 |
| <i>C8B</i> | rs683916 | 0.83 | 0.58 - 1.19 | 0.3132 | 1.000 |
| <i>DRD2</i> | rs6277 | 0.85 | 0.61 - 1.18 | 0.3248 | 1.000 |
| <i>MEF2C</i> | rs4518438 | 0.85 | 0.61 - 1.18 | 0.3297 | 1.000 |
| <i>MEF2C</i> | rs17487515 | 1.17 | 0.85 - 1.62 | 0.3378 | 1.000 |
| <i>DRD1</i> | rs265981 | 0.85 | 0.61 - 1.20 | 0.3548 | 1.000 |
| <i>GRIN2B</i> | rs1806201 | 0.85 | 0.58 - 1.23 | 0.387 | 1.000 |
| <i>FOSB</i> | rs2276469 | 0.87 | 0.62 - 1.21 | 0.3963 | 1.000 |
| <i>C8B</i> | rs591730 | 0.87 | 0.62 - 1.21 | 0.3964 | 1.000 |
| <i>CA12</i> | rs1043239 | 1.14 | 0.83 - 1.58 | 0.4124 | 1.000 |
| <i>HTR1B</i> | rs6296 | 1.15 | 0.81 - 1.63 | 0.4277 | 1.000 |
| <i>C8B</i> | rs725330 | 1.14 | 0.82 - 1.57 | 0.4395 | 1.000 |
| <i>TPH2</i> | rs1352250 | 1.12 | 0.82 - 1.55 | 0.4755 | 1.000 |
| <i>SCL6A2</i> | rs998424 | 0.89 | 0.63 - 1.24 | 0.491 | 1.000 |
| <i>CA12</i> | rs7166946 | 1.10 | 0.79 - 1.54 | 0.5662 | 1.000 |
| <i>CCRN4L</i> | rs938836 | 0.91 | 0.66 - 1.25 | 0.5664 | 1.000 |
| <i>DBH</i> | rs1611115 | 1.12 | 0.73 - 1.72 | 0.6024 | 1.000 |
| <i>MEF2C</i> | rs3850651 | 0.93 | 0.66 - 1.31 | 0.6658 | 1.000 |
| <i>BDNF</i> | rs6265 | 1.08 | 0.71 - 1.65 | 0.7129 | 1.000 |
| <i>OPRK1</i> | rs702764 | 1.10 | 0.60 - 2.00 | 0.7607 | 1.000 |
| <i>DBH</i> | rs1108580 | 0.95 | 0.69 - 1.32 | 0.7776 | 1.000 |
| <i>C8B</i> | rs617283 | 1.03 | 0.74 - 1.43 | 0.8682 | 1.000 |
| <i>HTR2A</i> | rs6313 | 1.03 | 0.73 - 1.44 | 0.8791 | 1.000 |
| <i>HTR2A</i> | rs6311 | 1.01 | 0.72 - 1.42 | 0.9499 | 1.000 |
| <i>CA12</i> | rs1043256 | 1.01 | 0.73 - 1.39 | 0.9724 | 1.000 |

Legend: OR, odd ratio; 95%CI, 95% confident interval; p value adjusted: Bonferroni adjusted p values

Table 3. Distribution of the DAT1 VNTR polymorphism in cases and controls

| | Genotype | Cases | Controls | Total | p |
|-------------|----------|-------------|-------------|-------------|-------|
| DAT1 | 10 10 | 73 (42.4%) | 73 (55.3%) | 146 (48%) | 0.004 |
| VNTR | 10 X | 77 (44.8%) | 55 (41.7%) | 132 (43.4%) | |
| | X X | 22 (12.8%) | 4 (3%) | 26 (8.6%) | |
| | Total | 172 (56.6%) | 132 (43.4%) | 304 (100%) | |

Legend: X genotype correspond to 03, 07, 09, or 11 repeats. P-value is Pearson's Chi-squared test.

Table 4. Distribution of the OPRM1 rs1799971 polymorphism in cases and controls

| | Genotype | Cases | Controls | Total | P |
|------------------|----------|-------------|-------------|-------------|-------|
| OPRM1 | A A | 133 (77.3%) | 79 (59.8%) | 212 (69.7%) | 0.004 |
| rs1799971 | A G | 33 (19.2%) | 47 (35.6%) | 80 (26.3%) | |
| | G G | 6 (3.5%) | 6 (4.5%) | 12 (3.9%) | |
| | Total | 172 (56.6%) | 132 (43.4%) | 304 (100%) | |

Legend: P-value is Pearson's Chi-squared test.

Table 5. Final model

| | Estimate | OR | 95%CI | p-value |
|----------------------|----------|------|-----------|---------|
| OPRM1 rs17999 (G) | -0.75 | 0.47 | 0.3-0.73 | 0.0009 |
| VNTR <i>DAT1</i> (X) | 0.64 | 1.90 | 1.28-2.82 | 0.0014 |
| Sex (Male) | -0.39 | 0.68 | 0.41-1.12 | 0.1314 |
| Age at diagnosis | -0.04 | 0.96 | 0.93-0.99 | 0.0092 |

Legend: Final regression model including genotypes of rs1799971, VNTR, sex and age at diagnosis. Abbreviation: 95%CI, 95% confidence interval.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Ardouin scale

The Ardouin scale consists of 21 items assessing patients' general psychological state (6 items), overall functioning in apathetic mode (1 item), non-motor fluctuations (2 items), and hyperdopaminergic behaviors (12 items: nocturnal hyperactivity, diurnal somnolence, excessive eating behavior, creativity, hobbyism, punning, risk-seeking behavior, compulsive shopping, pathological gambling, hypersexuality, compulsive dopaminergic medication use and overall functioning in an appetitive mode). Each item rates the frequency and intensity of a symptom's occurrence in the preceding month on a scale ranging from 0 (absent) to 4 (severe).

Genotyping

Genotyping was performed using single-assay allelic discrimination assays based on TaqMan® technology following the manufacturer's instructions (Applied Biosystems, Inc.) using the multiplex 'OpenArray' platform (Applied Biosystems, Inc). Each subarray contains 128 amplicons that can be tested for one sample. DNA (1.2 µl) or DNase free water were mixed with 3.8 µl of TaqMan Gene Expression Master Mix (Applied Biosystems), and 5µl of PCR mix was added to each subarray using Accufill™ (Applied Biosystems). Each sample was analysed in triplicate. Standard cycling conditions were used as recommended by the manufacturer. Thermal cycling and fluorescence detection were performed using QuantStudio 12K Flex Real-Time PCR System (Applied Biosystems).

The detection of 40-bp *VNTR* of *DAT1* polymorphisms was performed using a polymerase chain reaction method. Polymerase chain reactions were carried out in a final volume of 25 µl containing 5 ng of DNA, Kapa2G Fast ready Mix (Clinisciences), and *DAT1* Forward primer (5'-TGTGGTGTAGGGAACGGCCTGAG-3') and reverse primer (5'-CTTCTTGGAGGTCACGGCTCAAGG-3'). The polymerase chain reaction products were detected by 2.5% agarose gel electrophoresis with a 50 bp DNA ladder to mark the relative molecular mass of PCR product.

Supplementary Table S1. Gene variants

| rs | Gene | Min allele | Maj allele | MAF | N subjects | p_value |
|------------|---------------------------------|------------|------------|------|------------|---------|
| rs265981 | <i>DRD1</i> | A | G | 0.38 | 17/65/50 | 0.562 |
| rs6277 | <i>DRD2</i> | G | A | 0.47 | 28/67/37 | 0.819 |
| rs6280 | <i>DRD3</i> | C | T | 0.36 | 17/60/55 | 0.92 |
| rs4680 | <i>COMT</i> | A | G | 0.44 | 26/63/42 | 0.787 |
| rs6313 | <i>HTR2A</i> | A | G | 0.43 | 24/65/43 | 0.948 |
| rs6311 | <i>HTR2A</i> | T | C | 0.43 | 24/66/42 | 0.828 |
| rs6296 | <i>HTR1B</i> | G | C | 0.25 | 14/38/80 | 0.008 |
| rs1800532 | <i>TPH1</i> | T | G | 0.4 | 21/63/48 | 0.965 |
| rs1352250 | <i>TPH2</i> | A | G | 0.38 | 23/54/55 | 0.133 |
| rs6582078 | <i>TPH2</i> | G | T | 0.37 | 23/51/58 | 0.052 |
| rs7301328 | <i>GRIN2B</i> | C | G | 0.41 | 19/71/42 | 0.209 |
| rs1806201 | <i>GRIN2B</i> | A | G | 0.3 | 10/59/63 | 0.45 |
| rs1108580 | <i>DBH</i> | A | G | 0.45 | 30/60/42 | 0.338 |
| rs1611115 | <i>DBH</i> | T | C | 0.18 | 4/40/88 | 0.832 |
| rs998424 | <i>SCL6A2</i> (<i>NET</i>) | A | G | 0.36 | 18/60/54 | 0.837 |
| rs6265 | <i>BDNF</i> | T | C | 0.21 | 3/50/79 | 0.126 |
| rs1799971 | <i>OPRM1</i> | G | A | 0.22 | 6/47/79 | 0.766 |
| rs702764 | <i>OPRK1</i> | C | T | 0.07 | 3/13/116 | 0.003 |
| rs2276469 | <i>FOSB</i> | T | C | 0.5 | 32/67/33 | 0.861 |
| rs1049739 | <i>FOSB</i> | G | A | 0.44 | 24/68/40 | 0.6 |
| rs2282695 | <i>FOSB</i> | A | G | 0.44 | 26/63/42 | 0.787 |
| rs10097505 | <i>ARC</i> | G | A | 0.48 | 31/65/36 | 0.875 |
| rs705318 | <i>NPTX2</i> | T | G | 0.37 | 19/59/54 | 0.659 |
| rs938836 | <i>CCRN4L</i> | A | G | 0.49 | 34/61/37 | 0.387 |
| rs1043256 | <i>CA12</i> | C | G | 0.5 | 31/69/32 | 0.601 |
| rs1043239 | <i>CA12</i> | A | C | 0.39 | 22/60/50 | 0.581 |
| rs4984241 | <i>CA12</i> | A | G | 0.35 | 20/53/59 | 0.167 |
| rs1075456 | <i>CA12</i> | G | T | 0.46 | 27/67/38 | 0.798 |
| rs2046484 | <i>CA12</i> | C | T | 0.43 | 25/64/43 | 0.891 |
| rs7166946 | <i>CA12</i> | T | C | 0.44 | 22/71/39 | 0.281 |
| rs9989288 | <i>CA12</i> | C | T | 0.43 | 25/64/43 | 0.891 |
| rs16946963 | <i>CA12</i> | C | A | 0.27 | 9/54/69 | 0.72 |
| rs591730 | <i>C8B</i> | G | A | 0.34 | 16/57/59 | 0.697 |
| rs617283 | <i>C8B</i> | A | G | 0.37 | 18/62/52 | 0.944 |
| rs725330 | <i>C8B</i> | C | T | 0.48 | 31/65/36 | 0.875 |
| rs2480413 | <i>C8B</i> | T | C | 0.45 | 26/68/38 | 0.655 |
| rs683916 | <i>C8B</i> | T | A | 0.39 | 15/72/45 | 0.084 |
| rs1109103 | <i>MOSC1</i> | T | C | 0.4 | 20/65/47 | 0.749 |
| rs2984657 | <i>MOSC1</i> | A | T | 0.47 | 27/70/35 | 0.459 |
| rs679232 | <i>MEF2C</i> | C | A | 0.45 | 25/70/37 | 0.425 |

| | | | | | | |
|-------------------|--------------|---|----|------|----------|-------|
| rs165945 | <i>MEF2C</i> | G | A | 0.36 | 18/59/55 | 0.732 |
| rs4518438 | <i>MEF2C</i> | T | C | 0.48 | 29/68/35 | 0.709 |
| rs770463 | <i>MEF2C</i> | C | T | 0.46 | 29/64/39 | 0.777 |
| rs700592 | <i>MEF2C</i> | C | T | 0.43 | 28/58/46 | 0.23 |
| rs17487515 | <i>MEF2C</i> | G | A | 0.47 | 33/59/40 | 0.234 |
| rs7712452 | <i>MEF2C</i> | C | T | 0.34 | 19/52/61 | 0.156 |
| rs3850651 | <i>MEF2C</i> | G | T | 0.42 | 22/66/44 | 0.743 |
| rs11744850 | <i>MEF2C</i> | G | C | 0.39 | 26/52/54 | 0.044 |
| rs1800497 | <i>ANKK1</i> | A | G | 0.27 | 15/40/77 | 0.011 |
| VNTR | <i>DAT1</i> | X | 10 | 0.24 | 5/55/73 | 0.092 |

Abbreviations: Min allele, minor allele; Maj allele, major allele; MAF, minor allele frequency; N subjects, observed number of subjects homozygous for the minor allele/heterozygous/homozygous for the major allele. P-value is for Hardy Weinberg equilibrium.

Supplementary Table S2. Antiparkinsonian drugs used by cases and controls

| Class | Drug | Cases | Controls | p-value* |
|------------------|---------------------|--------------|-----------------|-----------------|
| Levodopa | Levodopa | 136 (79%) | 102 (77%) | 0.71 |
| Levodopa + COMTI | Levodopa+entacapone | 60 (35%) | 40 (30%) | 0.40 |
| COMT inhibitors | Entacapone | 4 (2%) | 6 (5%) | 0.28 |
| | Tolcapone | 2 (1%) | 0 | 0.51 |
| MAOB inhibitors | Rasagiline | 74 (43%) | 70 (53%) | 0.08 |
| | Selegiline | 1 (1%) | 3 (2%) | 0.32 |
| Dopamine agonist | Pramipexol | 65 (38%) | 80 (61%) | <0.001 |
| | Ropinirol | 38 (22%) | 38 (29%) | 0,14 |
| | Rotigotine | 9 (5%) | 3 (2%) | 0.19 |
| | Piribedil | 18 (10%) | 11 (8%) | 0.53 |
| | Bromocriptine | 3 (2%) | 3 (2%) | 1.00 |
| | Apomorphine | 5 (3%) | 6 (5%) | 0.54 |
| Other | Amantadine | 1 (1%) | 1 (1%) | 1.00 |

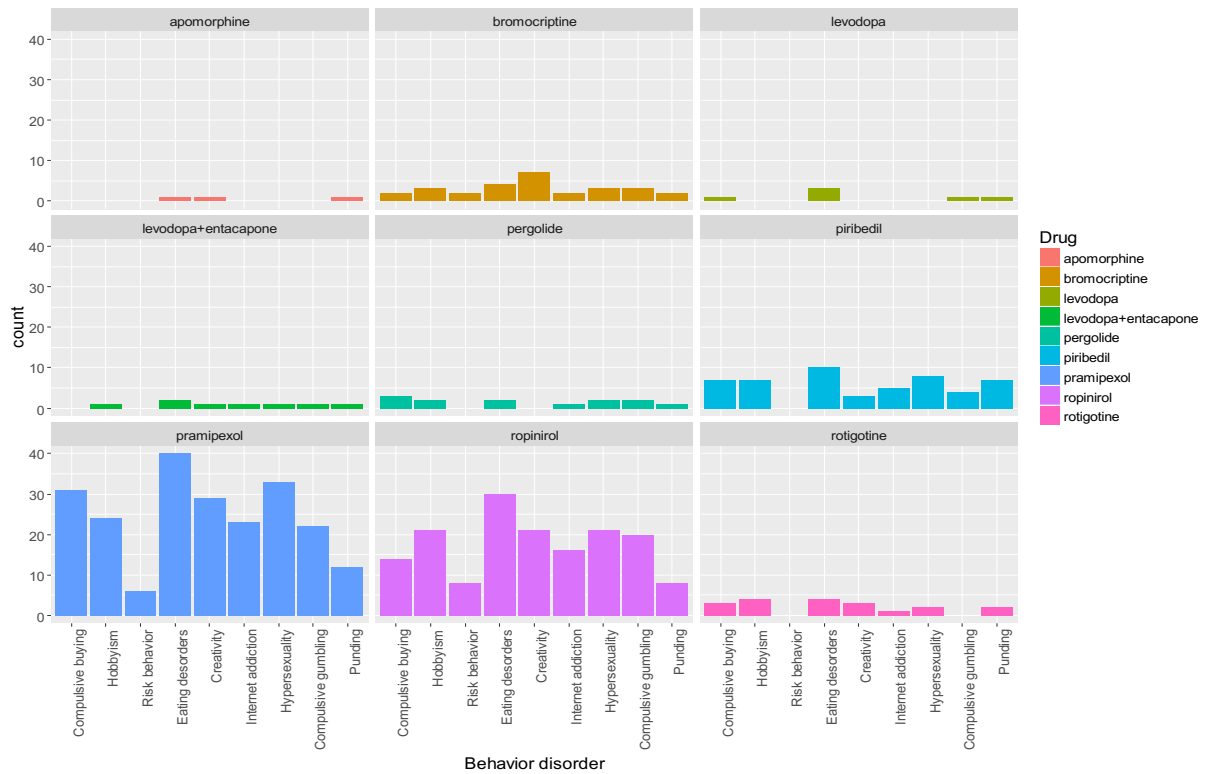
Antiparkinsonian drugs used by case and control groups at inclusion. * Chi-square test or Fisher exact test.

Supplementary Table S3. ICD behaviors and associated dopaminergic drug

| Drug | Compulsive buying | Hobbyism | Risk behavior | Eating disorder | Creativity | Internet addiction | Sexual behavior | gambling | Punding | Total |
|-----------------------|-------------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|--------------------|-----------------|-----------------|----------------|-------------------|
| apomorphine | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (1%) | 1 (2%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (3%) | 3 (1%) |
| bromocriptine | 2 (3%) | 3 (5%) | 2 (12%) | 4 (4%) | 7 (11%) | 2 (4%) | 3 (4%) | 3 (6%) | 2 (6%) | 28 (6%) |
| levodopa | 1 (2%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 3 (3%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (2%) | 1 (3%) | 6 (1%) |
| Levodopa + entacapone | 0 (0%) | 1 (2%) | 0 (0%) | 2 (2%) | 1 (2%) | 1 (2%) | 1 (1%) | 1 (2%) | 1 (3%) | 8 (2%) |
| pergolide | 3 (5%) | 2 (3%) | 0 (0%) | 2 (2%) | 0 (0%) | 1 (2%) | 2 (3%) | 2 (4%) | 1 (3%) | 13 (3%) |
| piribedil | 7 (11%) | 7 (11%) | 0 (0%) | 10 (10%) | 3 (5%) | 5 (10%) | 8 (11%) | 4 (8%) | 7 (20%) | 51 (10%) |
| pramipexol | 31 (51%) | 24 (39%) | 6 (38%) | 40 (42%) | 29 (45%) | 23 (47%) | 33 (47%) | 22 (42%) | 12 (34%) | 220 (43%) |
| ropinirol | 14 (23%) | 21 (34%) | 8 (50%) | 30 (31%) | 21 (32%) | 16 (33%) | 21 (30%) | 20 (38%) | 8 (23%) | 159 (31%) |
| rotigotine | 3 (5%) | 4 (6%) | 0 (0%) | 4 (4%) | 3 (5%) | 1 (2%) | 2 (3%) | 0 (0%) | 2 (6%) | 19 (4%) |
| Total* | 61 (12%) | 62 (12%) | 16 (3%) | 96 (19%) | 65 (13%) | 49 (10%) | 70 (14%) | 53 (10%) | 35 (7%) | 507 (100%) |

*Total number of behaviors is higher than the total number of cases (n=172) because patients may have more than one pathological behavior.

Supplementary Figure S1. ICD behavior profile for the different dopaminergic drugs



Legend: The number of patients with the corresponding ICD behavior is presented for each dopaminergic drug associated with this behavior.

Supplementary Table S4. Distribution of *DAT1 VNTR* genotype in cases and controls

| | Genotype | Cases | Controls | Total | p-value |
|-------------|----------|-------------|-------------|-------------|---------|
| DAT1 | 10 10 | 73 (42.4%) | 73 (55.3%) | 146 (48%) | 0.025 |
| VNTR | 03 03 | 1 (0.6%) | 0 (0%) | 1 (0.3%) | |
| | 09 09 | 20 (11.6%) | 4 (3%) | 24 (7.9%) | |
| | 10 07 | 1 (0.6%) | 1 (0.8%) | 2 (0.7%) | |
| | 10 09 | 73 (42.4%) | 52 (39.4%) | 125 (41.1%) | |
| | 10 11 | 3 (1.7%) | 2 (1.5%) | 5 (1.6%) | |
| | 11 11 | 1 (0.6%) | 0 (0%) | 1 (0.3%) | |
| | Total | 172 (56.6%) | 132 (43.4%) | 304 (100%) | |

P-value is Fisher's exact test comparing cases and controls.

Supplementary Table S5. Sensitivity analysis with adjustment on dopamine agonist dose

| Gene | rs | OR | 95%CI | p value | p value adjusted |
|---------------|------------|------|-------------|---------|------------------|
| <i>OPRM1</i> | rs1799971 | 0.46 | 0.3 - 0.73 | 0.0009 | 0.045 |
| <i>DAT1</i> | VNTR | 2.00 | 1.33 – 3.00 | 0.0009 | 0.045 |
| <i>CA12</i> | rs9989288 | 1.48 | 1.05 - 2.07 | 0.0232 | 1.000 |
| <i>MOSC1</i> | rs2984657 | 0.68 | 0.47 - 0.98 | 0.0383 | 1.000 |
| <i>GRIN2B</i> | rs7301328 | 0.71 | 0.50 - 1.02 | 0.0644 | 1.000 |
| <i>DRD3</i> | rs6280 | 0.71 | 0.49 - 1.02 | 0.0667 | 1.000 |
| <i>CA12</i> | rs2046484 | 1.33 | 0.95 - 1.88 | 0.0959 | 1.000 |
| <i>MOSC1</i> | rs1109103 | 0.73 | 0.51 - 1.06 | 0.0984 | 1.000 |
| <i>CA12</i> | rs16946963 | 1.37 | 0.94 - 1.98 | 0.0988 | 1.000 |
| <i>MEF2C</i> | rs679232 | 0.76 | 0.53 - 1.09 | 0.1362 | 1.000 |
| <i>MEF2C</i> | rs7712452 | 0.76 | 0.53 - 1.10 | 0.1456 | 1.000 |
| <i>ARC</i> | rs10097505 | 0.79 | 0.57 - 1.12 | 0.1846 | 1.000 |
| <i>MEF2C</i> | rs770463 | 1.25 | 0.89 - 1.78 | 0.2016 | 1.000 |
| <i>ANKK1</i> | rs1800497 | 1.23 | 0.88 - 1.72 | 0.2169 | 1.000 |
| <i>MEF2C</i> | rs165945 | 0.80 | 0.56 - 1.14 | 0.2213 | 1.000 |
| <i>MEF2C</i> | rs11744850 | 0.81 | 0.57 - 1.14 | 0.2245 | 1.000 |
| <i>COMT</i> | rs4680 | 1.23 | 0.87 - 1.74 | 0.2368 | 1.000 |
| <i>MEF2C</i> | rs4518438 | 0.81 | 0.57 - 1.15 | 0.2386 | 1.000 |
| <i>FOSB</i> | rs2282695 | 1.23 | 0.87 - 1.73 | 0.2438 | 1.000 |
| <i>DRD1</i> | rs265981 | 0.81 | 0.57 - 1.16 | 0.2518 | 1.000 |
| <i>MEF2C</i> | rs17487515 | 1.21 | 0.86 - 1.70 | 0.2714 | 1.000 |
| <i>C8B</i> | rs683916 | 0.81 | 0.56 - 1.18 | 0.2799 | 1.000 |
| <i>C8B</i> | rs2480413 | 1.20 | 0.85 - 1.70 | 0.2998 | 1.000 |
| <i>CA12</i> | rs4984241 | 1.19 | 0.85 - 1.67 | 0.3044 | 1.000 |
| <i>TPH1</i> | rs1800532 | 1.19 | 0.85 - 1.67 | 0.3083 | 1.000 |
| <i>NPTX2</i> | rs705318 | 0.85 | 0.59 - 1.20 | 0.3531 | 1.000 |
| <i>GRIN2B</i> | rs1806201 | 0.83 | 0.56 - 1.23 | 0.3537 | 1.000 |
| <i>MEF2C</i> | rs700592 | 0.86 | 0.61 - 1.20 | 0.3744 | 1.000 |
| <i>CA12</i> | rs1075456 | 1.16 | 0.83 - 1.62 | 0.3974 | 1.000 |
| <i>C8B</i> | rs591730 | 0.86 | 0.61 - 1.22 | 0.4004 | 1.000 |
| <i>TPH2</i> | sr6582078 | 1.14 | 0.81 - 1.61 | 0.4562 | 1.000 |
| <i>DRD2</i> | rs6277 | 0.88 | 0.62 - 1.24 | 0.4600 | 1.000 |
| <i>TPH2</i> | rs1352250 | 1.13 | 0.81 - 1.59 | 0.4663 | 1.000 |
| <i>C8B</i> | rs725330 | 1.13 | 0.81 - 1.59 | 0.4758 | 1.000 |
| <i>FOSB</i> | rs1049739 | 0.88 | 0.62 - 1.26 | 0.4924 | 1.000 |
| <i>HTR1B</i> | rs6296 | 1.11 | 0.77 - 1.60 | 0.5638 | 1.000 |
| <i>CA12</i> | rs1043239 | 1.10 | 0.78 - 1.54 | 0.5839 | 1.000 |
| <i>CA12</i> | rs7166946 | 1.10 | 0.78 - 1.56 | 0.5900 | 1.000 |
| <i>MEF2C</i> | rs3850651 | 0.91 | 0.63 - 1.30 | 0.5961 | 1.000 |
| <i>CCRN4L</i> | rs938836 | 0.92 | 0.66 - 1.28 | 0.6082 | 1.000 |
| <i>DBH</i> | rs1611115 | 1.11 | 0.71 - 1.74 | 0.6480 | 1.000 |
| <i>SCL6A2</i> | rs998424 | 0.92 | 0.65 - 1.31 | 0.6517 | 1.000 |
| <i>DBH</i> | rs1108580 | 0.93 | 0.66 - 1.30 | 0.6568 | 1.000 |
| <i>OPRK1</i> | rs702764 | 1.15 | 0.61 - 2.16 | 0.6595 | 1.000 |
| <i>BDNF</i> | rs6265 | 1.08 | 0.69 - 1.68 | 0.7377 | 1.000 |
| <i>HTR2A</i> | rs6311 | 0.98 | 0.69 - 1.39 | 0.9036 | 1.000 |
| <i>FOSB</i> | rs2276469 | 0.98 | 0.69 - 1.39 | 0.9221 | 1.000 |
| <i>CA12</i> | rs1043256 | 1.01 | 0.72 - 1.42 | 0.9564 | 1.000 |
| <i>HTR2A</i> | rs6313 | 1.00 | 0.70 - 1.42 | 0.9798 | 1.000 |
| <i>C8B</i> | rs617283 | 1.00 | 0.70 - 1.41 | 0.9901 | 1.000 |

Legend: OR, odd ratio; 95%CI, 95% confident interval; p value adjusted: Bonferroni adjusted p values

Supplementary Table S6. Sensitivity analysis: association analysis for cases presenting one of the 4 major ICDs

For this sensitivity analysis, we included all controls, but only cases with at least one of the 4 main ICDs defined as a score superior or equal to 2 at the SBP for gambling, shopping, eating or sexual behaviors. Among the 172 original cases, 143 encompassed this criteria.

| | Estimate | OR | 95%CI | p value |
|-----------------------------|------------|------|-------------|---------|
| rs1799971 OPRM1 (G) | -0.63 | 0.53 | 0.34 - 0.84 | 0.0061 |
| VNTR DAT1 (X) | 0.59 | 1.81 | 1.2 - 2.73 | 0.0048 |
| Sex (Male) | -0.29 | 0.75 | 0.44 - 1.27 | 0.2818 |
| Age at diagnosis | -0.04 | 0.96 | 0.93 - 0.99 | 0.0145 |
| % explained variance | 12% | | | |

Legend: OR, odd ratio; 95%CI, 95% confident interval

References

1. Voon V, Hassan K, Zurowski M, et al. Prevalence of repetitive and reward-seeking behaviors in Parkinson disease. *Neurology* 2006;67(7):1254-1257.
2. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol* 2010;67(5):589-595.
3. Evans AH, Strafella AP, Weintraub D, Stacy M. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24(11):1561-1570.
4. Lhomme E, Batir A, Quesada JL, et al. Dopamine and the biology of creativity: lessons from Parkinson's disease. *Front Neurol* 2014;5:55.
5. Voon V, Fox SH. Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Arch Neurol* 2007;64(8):1089-1096.
6. Napier TC, Corvol JC, Grace AA, et al. Linking neuroscience with modern concepts of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30(2):141-149.
7. Eisen SA, Lin N, Lyons MJ, et al. Familial influences on gambling behavior: an analysis of 3359 twin pairs. *Addiction* 1998;93(9):1375-1384.
8. Slutske WS, Eisen S, True WR, Lyons MJ, Goldberg J, Tsuang M. Common genetic vulnerability for pathological gambling and alcohol dependence in men. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(7):666-673.
9. Kraemmer J, Smith K, Weintraub D, et al. Clinical-genetic model predicts incident impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(10):1106-1111.
10. Voon V, Sohr M, Lang AE, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case--control study. *Ann Neurol* 2011;69(6):986-996.
11. Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, et al. The additive effect of neurotransmitter genes in pathological gambling. *Clin Genet* 2001;60(2):107-116.
12. Cilia R, Benfante R, Asselta R, et al. Tryptophan hydroxylase type 2 variants modulate severity and outcome of addictive behaviors in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;29:96-103.
13. Hoenicka J, Garcia-Ruiz PJ, Ponce G, et al. The addiction-related gene ANKK1 in Parkinsonian patients with impulse control disorder. *Neurotox Res* 2015;27(3):205-208.
14. Krishnamoorthy S, Rajan R, Banerjee M, et al. Dopamine D3 receptor Ser9Gly variant is associated with impulse control disorders in Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;30:13-17.
15. Lee JY, Jeon BS, Kim HJ, Park SS. Genetic variant of HTR2A associates with risk of impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(1):76-78.

16. Lee JY, Lee EK, Park SS, et al. Association of DRD3 and GRIN2B with impulse control and related behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24(12):1803-1810.
17. Vallelunga A, Flaibani R, Formento-Dojot P, Biundo R, Facchini S, Antonini A. Role of genetic polymorphisms of the dopaminergic system in Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(4):397-399.
18. Zainal Abidin S, Tan EL, Chan SC, et al. DRD and GRIN2B polymorphisms and their association with the development of impulse control behaviour among Malaysian Parkinson's disease patients. *BMC Neurol* 2015;15:59.
19. Charbonnier-Beaupel F, Malerbi M, Alcacer C, et al. Gene expression analyses identify Narp contribution in the development of L-DOPA-induced dyskinesia. *J Neurosci* 2015;35(1):96-111.
20. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55(3):181-184.
21. Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25(15):2649-2653.
22. Rieu I, Martinez-Martin P, Pereira B, et al. International validation of a behavioral scale in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord* 2015;30(5):705-713.
23. Cormier F, Muellner J, Corvol JC. Genetics of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2013;120(4):665-671.
24. Corvol JC, Poewe W. Pharmacogenetics of Parkinson's Disease in Clinical Practice. *Mov Disord Clin Pract* 2017;4:173-180.
25. Erga AH, Dalen I, Ushakova A, et al. Dopaminergic and Opioid Pathways Associated with Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. *Front Neurol* 2018;9:109.
26. Schwantes-An TH, Zhang J, Chen LS, et al. Association of the OPRM1 Variant rs1799971 (A118G) with Non-Specific Liability to Substance Dependence in a Collaborative de novo Meta-Analysis of European-Ancestry Cohorts. *Behav Genet* 2016;46(2):151-169.
27. Crist RC, Berrettini WH. Pharmacogenetics of OPRM1. *Pharmacol Biochem Behav* 2014;123:25-33.
28. Oertel BG, Kettner M, Scholich K, et al. A common human micro-opioid receptor genetic variant diminishes the receptor signaling efficacy in brain regions processing the sensory information of pain. *J Biol Chem* 2009;284(10):6530-6535.
29. Oertel BG, Doehring A, Roskam B, et al. Genetic-epigenetic interaction modulates mu-opioid receptor regulation. *Hum Mol Genet* 2012;21(21):4751-4760.
30. Papay K, Xie SX, Stern M, et al. Naltrexone for impulse control disorders in Parkinson disease: a placebo-controlled study. *Neurology* 2014;83(9):826-833.

31. Mick I, Myers J, Ramos AC, et al. Blunted Endogenous Opioid Release Following an Oral Amphetamine Challenge in Pathological Gamblers. *Neuropsychopharmacology* 2016;41(7):1742-1750.
32. Majuri J, Joutsa J, Johansson J, et al. Dopamine and Opioid Neurotransmission in Behavioral Addictions: A Comparative PET Study in Pathological Gambling and Binge Eating. *Neuropsychopharmacology* 2017;42(5):1169-1177.
33. Shinohara M, Mizushima H, Hirano M, et al. Eating disorders with binge-eating behaviour are associated with the s allele of the 3'-UTR VNTR polymorphism of the dopamine transporter gene. *J Psychiatry Neurosci* 2004;29(2):134-137.
34. Biundo R, Weis L, Abbruzzese G, et al. Impulse control disorders in advanced Parkinson's disease with dyskinesia: The ALTHEA study. *Mov Disord* 2017.
35. Fantini ML, Figorilli M, Arnulf I, et al. Sleep and REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease with impulse control disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017.
36. Fantini ML, Macedo L, Zibetti M, et al. Increased risk of impulse control symptoms in Parkinson's disease with REM sleep behaviour disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(2):174-179.
37. Voon V, Napier TC, Frank MJ, et al. Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update. *Lancet Neurol* 2017;16(3):238-250.
38. Corvol JC, Artaud F, Cormier-Dequaire F, et al. Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology* 2018.

Authors' roles

Florence Cormier-Dequaire, Jean-Christophe Corvol, Mathieu Anheim, Lucette Lacomblez, Antoine Pelissolo, Paul Krack, Olivier Rascol, Michel Llorca, Bénédicte Lebrun-Vignes, Fanny Charbonnier-Beaupel, Suzanne Lesage, Alexis Brice, and Sophie Tezenas du Montcel made substantial contributions to the conception, planning and design of the work.

Samir Bekadar, Said Lebbah, and Sophie Tezenas du Montcel performed the statistical analysis.

All authors made substantial contributions to the interpretation of the data, revised the manuscript for important intellectual content, approved the final version, and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions relating to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

4.2 Article 2: Gene-level association between *OPRM1* and impulse control disorders in Parkinson's disease

En cours de soumission

4.2.1 Résumé en français

Objectif : L'objectif principal était d'identifier les facteurs génétiques au niveau des variants et des gènes candidats, associés aux troubles du contrôle des impulsions (TCI) dans la maladie de Parkinson (MP). Les objectifs secondaires étaient d'estimer la part d'héritabilité expliquée par ces gènes candidats et de tester si le score de risque génétique issu de ces variants était associé aux TCI dans une étude indépendante.

Contexte : Des troubles du comportement, regroupés sous le terme de troubles du contrôle des impulsions (TCI), ont été rapportés chez environ 15% des patients traités pour une maladie de Parkinson (MP), une prévalence supérieure à celle de la population générale. Plusieurs études d'association suggèrent qu'il existe des facteurs de risque génétiques aux TCI dans la population générale et dans la MP.

Méthode : Nous avons recueilli les données génétiques et phénotypiques des patients parkinsoniens de deux études : BADGE-PD et PPMI. Les cas étaient définis comme des patients parkinsoniens avec un TCI postérieur à la prise d'agoniste dopaminergique (AD). Les témoins étaient des patients parkinsoniens qui ne développaient pas de trouble malgré la prise d'AD. Les données génétiques ont été recueillies sur des puces Illumina NeuroX et NeuroChip, contrôlées et imputées. 25 gènes ont été sélectionnés pour leur implication potentielle dans la physiopathologie des TCI. Tous les variants à proximité ou dans les gènes candidats ont été retenus pour les analyses. La cohorte BADGE-PD était utilisée pour la découverte et PPMI pour la réplique. Nos analyses se sont déroulées en quatre étapes : tests d'association par variant, test d'agrégation au niveau des gènes, estimation de l'héritabilité des variants sélectionnés et construction du score de risque génétique et association sur une cohorte indépendante. En cas de découverte significative après correction, les variants et gènes étaient répliqués dans PPMI.

Résultats : L'analyse a été effectuée sur 289 patients parkinsoniens : 164 MP+ TCI+ avec un âge moyen à l'inclusion de 59,9 (SE = 8,1) ans, 43% de femmes, une durée de la maladie de 10.1 (SE = 5.6) ans, une dose moyenne d'AD en LEDD de 211 mg

(SE = 200). 125 MP+ TCI- avec un âge moyen à l'inclusion de 61.8 (SE = 8,1) ans, 45% de femmes, une durée de la maladie de 10.2 (SE = 5.6) ans, une dose moyenne d'AD en LEDD de 389 mg (SE = 189). Parmi les 13280 variants sélectionnés, l'allèle G du rs12205093 situé à proximité d'*OPRM1* était significativement associé aux TCI (OR = 0.42, $P_{\text{bonf}} = 0.016$), mais pas répliqué dans PPMI. Les résultats du test d'agrégation ont mis en avant une association significative entre *OPRM1* et les TCI, répliquée dans PPMI. L'héritabilité globale estimée sur BADGE-PD variait entre 31 et 41% et l'héritabilité expliquée par les variants candidats variait entre 18 et 22%. Enfin, les résultats du score de risque polygénique n'étaient pas concluants.

Conclusion : Nous avons mis en avant et répliqué une association entre le gène *OPRM1* et la présence de troubles du contrôle des impulsions dans la maladie de Parkinson. L'implication de ce gène sur le fonctionnement des récepteurs opioïdes mu suggère que le système opioïde endogène pourrait être impliqué dans la réponse au traitement dopaminergique et la susceptibilité aux troubles du contrôle des impulsions.

4.2.2 Manuscrit 2

Title

Gene-level association between *OPRM1* and impulse control disorders in Parkinson's disease

Authors

Samir Bekadar, Louise-Laure Mariani, Jean-Christophe Corvol and the BADGE-PD study group

Summary

Objective: The main objective was to identify genetic factors at variant and candidate genes level associated with impulse control disorders (ICD) in Parkinson's disease (PD). Secondary objectives were to estimate the percentage of heritability explained by these candidate genes and to test whether the genetic risk score from these variants was associated with ICD in an independent study.

Background: Behavioral disorders, grouped as Impulse Control Disorders (ICDs), have been reported in approximately 15% of patients treated for Parkinson's disease (PD), a higher prevalence than in the general population. Several association studies suggest that there are genetic risk factors for ICD both in the general and in PD populations.

Methods: We collected genetic and phenotypic data from PD patients in two studies: BADGE-PD and PPMI. The cases were defined as PD patients with ICD after dopaminergic agonist (DA) use. The controls were PD patients who did not develop ICD despite DA use. Genetic data were collected on Illumina NeuroX and NeuroChip, controlled and imputed. Twenty-five genes were selected for their potential involvement in the pathophysiology of ICD. All variants lying in or near the candidate genes were selected for analysis. The BADGE-PD study was used for discovery and PPMI for replication stage. Our analyses were performed in four steps: variant association testing, gene-level aggregation testing, estimation of heritability of the selected variants and construction of the genetic risk score and association of this score on an independent cohort. In case of significant findings after correction, the variants and genes were replicated in PPMI.

Results: The analysis was performed on 289 Parkinsonian patients: 164 MP+TCI+ with a mean age at baseline of 59.9 (SD = 8.1) years, 43% female, a disease duration of 10.1 (SD = 5.6) years, a mean LEDD DA dose of 211 mg (SD = 200); 125 MP+TCI- with a mean age at baseline of 61.8 (SD = 8.1) years, 45% female, a disease duration of 10.2 (SD = 5.6) years, a mean LEDD DA dose of 389 mg (SD = 189). Among the 13,280 selected variants, G allele of SNP rs12205093 located near *OPRM1* was significantly associated with ICD (OR = 0.42, $P_{\text{bonf}} = 0.016$) in BADGE-PD, but the association for this single variant was not replicated in PPMI. The results of the aggregation tests showed a significant association between *OPRM1* and ICD, which was replicated in PPMI. Overall heritability estimated on BADGE-PD ranged from 31% to 41% and heritability explained by candidate variants ranged from 18 to 22%. The results of the polygenic risk score were not conclusive.

Conclusion: Our results confirm the association between the *OPRM1* gene and the presence of ICD in PD at the gene level with replication in an independent cohort. These results suggest that the endogenous opioid system could be involved in the response to dopaminergic treatment and susceptibility to impulse control disorders.

Introduction

Gathered under the term of « behavioral addiction », impulse control disorders (ICD) and related behaviors (RB) have been largely reported in patients under PD medication¹. Impulse control disorders are characterized by inappropriate recurrent preoccupations, an inability to control perceived emergencies, impulses, which will lead to compulsive behavior². Affecting 15 to 20%³ of patients in cross-sectional studies and up to 50 % in longitudinal⁴, prospective studies, deleterious consequences of ICDs at social, familial, professional and legal level are a major public health issue⁵. Most common ICDs in PD are pathological gambling, eating, shopping and hypersexuality. Related behaviors have also been reported such as hobbyism, hypercreativity or punding^{6,7}.

Among convergent risk factors frequently reported, DA use and doses appear to be the highest one⁴. Other factors, such as age at PD onset and diagnosis, gender, marital status, novelty seeking personality and personal or family history of psychiatric and addictive diseases have been described^{1,8,9}.

Heritability of the trait, known to be higher than 50% in both general population and PD patients^{10,11} is not entirely explained by these factors. This missing heritability and similarity with other addictive behaviors are in favor of an important role of genetics in ICD occurrence..

To date, several genetic association studies, have found associations between ICDs and candidate variants in genes involved in the monoamine, opioid and glutamate neurotransmitters systems: *ANKK1*, *DAT1*, *DRD1*, *DRD2*, *DRD3*, *GBA*, *GRIN2B*, *HTR2A*, *LRRK2*, *OPRK1*, *OPRM1*, and *SLC22A1*¹¹⁻¹⁸. These biological entities appear to be good candidate for genetic susceptibility to ICDs in PD.

Nevertheless, most of these findings were not replicated in independent studies and suffers from focusing only on genetic variants such as single nucleotide polymorphisms (SNPs) or variable number tandem repetitions (VNTR)¹⁹.

In this study, we propose a SNP-set based approach²⁰ to evaluate the combination of SNPs signals within each candidate genes. Mapping SNPs to genes and assessing their joint effect should allow to investigate a larger number of variants, possibly linked to causal ones while avoiding the multiple testing burden of single variant analyses²¹. We also assume that the lack of consistency in previous studies might be alleviated by

focusing on genomic regions instead of single nucleotide locus.

SNP-set based association studies have already demonstrate their ability to reveal new signals in complex traits and common diseases^{22,23}.

For this study, our main objective was to evaluate the association at gene level between 25 candidate genes, to bring insight on the implication of neurotransmitters system on ICD susceptibility using SNP-set based tests in two independent well characterized studies. We also tried to evaluate the heritability of the trait explained by these sets and constructed a polygenic risk score of ICDs in PD based on variants selected among these genes.

Materials and methods

Patients and study design

Patients were selected from the case-control, multicenter study Behavioral Addiction and Genes in Parkinson's disease (BADGE-PD), conducted in France between 2012 and 2015 in 12 expert PD centers of the NS-PARK/FCRIN, fully described in a previous publication¹⁹.

Inclusion criteria for cases and controls were PD diagnosis according to the United Kingdom Parkinson's disease Society brain bank²⁴, male or female from European ancestry. Atypical Parkinsonism, neuroleptic use and ICD-RB before PD onset were considered as exclusion criteria.

Cases were recruited consecutively and controls were matched for age, age at PD onset and sex. The evaluation consisted in a one visit face-to-face interview where patients were evaluated by a movement disorder specialist for neurological and neuropsychological state. Blood samples for DNA extraction were collected during this visit.

ICD-RB status was screened with the Scale of Behavior in Parkinson's disease²⁵, designed to explore and rate the severity of hypo- and hyper-dopaminergic states in Parkinson's disease. The 21 items of this scale are rating symptoms on a five-point scale, from 0 (absent) to 5 (severe). Cases were defined as at least one score greater or equal to 3, or at least two scores greater or equal to 2 on the following items: eating behavior, creativity, hobbying, risk-taking behavior, compulsive shopping, punding, pathological gambling and hypersexuality. DRT must have been initiated before the first ICD occurrence. Control PD patients were selected to have no more than two of

the previous items >1 and all hyperdopaminergic items <2 . Patients in control group must have more than 5 years of PD duration since diagnosis and a being treated with DA for at least 300 mg of levodopa equivalent daily dose (LEDD)²⁶ for >1 year.

For this study, only patients with genetic data from Illumina NeuroChip micro-array²⁷ were selected.

For replication stage, and PRS fitting, we used the Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) cohort²⁸. PPMI is a multicenter, prospective, observational study with sporadic, genetic and atypical PD patients, and controls with a collection of demographic, clinical and neurobehavioral assessment, imaging data and biological samples designed to explore the multimodal architecture of Parkinson's disease. This cohort included de novo, drug naïve, Parkinson's disease patients with an annual follow-up. Impulse control disorders were assessed using the Questionnaire for Impulsive-Compulsive disorders in Parkinson's disease (QUIP)²⁹ at each visit. For this study, only patients screened negative for all QUIP items at baseline were included. Cases were defined as having a least one item =1 for compulsive gambling, eating, buying, hypersexuality, punning and hobbyism after DA initiation. Controls group were defined as patients with QUIP scores =0 during follow-up and treated with DA.

Genotyping and quality controls

The same processes were applied for both BADGE-PD and PPMI studies. Software used were PLINK v1.9³⁰ and 2.0, flashPCA³¹, R version 3.4³² and custom Perl and bash scripts

Genotyping data were generated with Illumina NeuroX arrays³³ containing a set of 267,607 variants for PPMI and the high-throughput Illumina NeuroChip array²⁷ (containing a tagging variant backbone of 306,670 variants complemented with a custom set of 179,467 variants implicated in several neurological disorders) for BADGE-PD. Variants with call rates $>2\%$ and variants deviating from Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) at $p < 1E-8$ were excluded. We use a less stringent threshold for HWE than the commonly used $p < 1E-6$ for controls as all individuals were PD patients and therefore are susceptible to slightly deviate from equilibrium due to PD genetic risk. Relatedness between individuals was evaluated with Identity-By-Descent (IBD) estimation after LD based pruning. Individuals with PI-HAT IBD > 0.125 (third-degree family relationships) were excluded. Patients with sex discrepancies between reported

and genetically determined sex, and individuals with outlying heterozygosity (± 3 standard deviation) were also excluded.

Imputation was performed with the Sanger Imputation Service³⁴ using the Haplotype reference Consortium data, a reference panel of 64,976 human haplotypes at 39,235,157 SNPs. Phasing was performed with EAGLE2³⁵ and imputation with the positional Burrows-Wheeler transform (PWBT)³⁶ algorithm. Post-imputation quality controls were conducted to filter out badly imputed variants (INFO-score <0.5) for SNP-set association and INFO-score <0.8 for polygenic risk score (PRS) calculation as it is very sensitive to imputation thresholds. Low call rate variants, SNPs deviating from HWE at previously mentioned thresholds and variants with MAF <0.05 were filtered out.

Genetic ancestry was estimated with PCA estimation and projection on a common set of LD pruned variants with the 1,000 Genome genetic dataset³⁷. Individuals outlying from European ancestry cluster were filtered out. Eigenvectors from PCA calculation were kept to be used as covariates in association analyses.

Genetic variant selection

As previously described¹⁹ we first selected 15 candidate genes from the monoamine, glutamate and opioid systems, previously associated with ICD in PD or in the general population and 10 genes differentially expressed after an acute challenge of levodopa in the striatum in a mouse model of dopamine denervation³⁸. We selected all variants lying in these genes or located up to 100 Kbps from the gene boundaries more likely to reveal functional connection³⁹.

Statistical analysis

In BADGE-PD study, single variant analyses were carried out an additive genetic model on case/control status using logistic regressions as implemented in PLINK v2.0³⁰. Models were adjusted for age at diagnosis of PD, gender, and the 5 first eigenvectors to account for residual population stratification. We applied a Bonferroni correction to take multiple testing into account dividing nominal P-value ($P < 0.05$) by the number of SNPs tested. Significant variant associated with ICDs at this step were tested for replication in the PPMI study. We also corrected for the number of tested variants in this independent cohort

For SNP-set associations at gene level, we computed PLINK-set analysis. Given a gene, it first runs a single SNP-level analysis adjusted on the same factor than those for single variant associations. Then a P-value informed LD pruning was run to select the top independent SNPs with a P-value below a predefined threshold ($P < 0.05$). The statistic of the test is the mean of the single variant statistics from the top independent SNPs. The P-value of the test was then estimated by permutation of samples, which is the proportion of permuted statistics that are equal to or exceed the observed one. For associated genes after Bonferroni correction on the number of genes tested in the discovery cohort, we ran the same analysis on the replication cohort for targeted genes.

Genetic heritability estimation

Genome Wide Complex Trait analysis (GCTA) and its restricted maximum likelihood (REML) equations⁴⁰ were used to estimate SNP-based heritability of all imputed SNPs and of the selected variants for the selected variants in the BADGE-PD cohort to see if genetic variations in neurotransmitters system account for a valuable part of the phenotypic variance explained by genetic components. We used the 1,000 Genomes Project European ancestry samples reference dataset to estimate LD between the computed SNPs. Variance estimated by all the SNPs was reported on the observed scale and transformed to that on the liability scale, assuming a prevalence of impulse control disorders ranging from 15% to 20%, to account for the fact that case-control studies artificially over estimates the prevalence of the disease in general population.

PRS fitting and estimation

We used the PRSice2 software⁴¹ and method for polygenic risk score estimation. Briefly, PRS are an estimate of an individual's aggregated genetic risk score to a phenotype. For each SNP from a genetic association study, the variants risk scores are calculated as the multiplication of alleles at risk number (0 - 2) by the effect size of the SNP. Individuals PRS are then calculated for all SNPs below a defined P-value threshold.

PRS was calculated for a series of P-value thresholds ranging from 5×10^{-6} to 1 to estimate the best fitting model. Best cut-off was determined by the largest Nagelkerke's R^2 (best predictive estimate), and considered associated to ICDs if R^2 P-value was nominally significant. PRSice2 allows for computation of empirical p-values using

permutations: phenotypes are swapped 10,000 times to obtain P-value of association under the null hypothesis.

Best fit PRS was then applied for association with ICDs, calculated with logistic regression, adjusted of age at diagnosis of PD, sex and the 5 first PCs previously calculated. Our sample was then divided in three percentiles, to see if individuals with highest PRS are more correlated to phenotype (reference was the first tercile).

Results

Population

Of the 304 patients in BADGE-PD, 13 were excluded for missing genetic data and two individuals were removed after quality controls. For PPMI, among the 423 PD patients included in the curated dataset, 40 subjects were excluded for missing genetic data and 237 for not matching with our inclusion criteria. Overall, we retained 289 participants (164 cases and 125 controls) for BADGE-PD and 146 (54 cases and 92 controls) for PPMI.

Baseline characteristics of both studies are described in **Table 1** and **Table 2**. In BADGE-PD, cases and controls were similar in terms of PD duration between diagnosis and inclusion in the study, gender repartition and had similar motor scores (UPDRS part III, Hoehn and Yahr). Cases were slightly younger at inclusion in this study, reported more frequent familial history of addiction and had lower doses of dopamine agonists.

Single variant analysis

After quality controls, 13,280 variants were mapped to the 25 candidate genes for the BADGE-PD study.

At the discovery stage, rs12205093 located in the extended boundaries of *OPRM1* gene was significantly associated with impulse control disorders after correction for multiple testing (OR = 0.42, SE = 0.18, $P_{\text{Bonf}} = 0.016$). Fine mapping visualization of the region was performed with Locus Zoom (**Figure 1**). This locus plot points high enrichment in SNPs with low P-values located in the extended boundaries of *OPRM1* gene. This specific variant was never reported in previous studies. This association was not replicated in PPMI, probably due to the small sample size, even if OR was

consistent with BADGE-PD findings. **Table 3** shows the top SNP association for each gene. Previously reported functional SNP rs1799971 reported of the *OPRM1* gene was nominally associated with ICDs but did not reach significance after correction (OR = 0.55, SE = 0.23, P = 0.006). rs1799971 and rs12205093 showed low linkage disequilibrium (R² = 0.2).

SNP-set analysis

At discovery stage, *OPRM1* gene was significantly associated with ICDs in PD ($P_{\text{empirical}} = 0.0005$, $P_{\text{Bonf}} = 0.01$). Among the 939 variants selected, 369 were significant at $p < 0.05$ and five of them were in total linkage equilibrium (**Table 1**). We identified 679 SNPs lying in 100 Kb downstream or upstream this gene for replication in PPMI. *OPRM1* was associated with ICDs in this independent study at $P_{\text{empirical}} = 0.002$ with 13 significant SNPs and 2 independent signals. No correction was applied as this was the only gene tested.

Heritability estimation

Liability-scale SNP heritability (SNP-h²) was estimated with GCTA REML modeling on the full imputed genetic data and on the subset of SNPs selected for this study. Overall, assuming a prevalence ranging from 15 to 25%, SNP-h² was estimated between 0.31 (SE = 0.18) and 0.41 (SE = 0.18). SNP-h² of the ICD susceptibility genes was between 0.18 (0.11) and 0.22 (0.13). According to these findings, a large part of ICD phenotypic variance explained by SNPs is carried by this small number of variants. Heritability estimation was not possible in participant of the PPMI study (model failed), probably due to the limited sample size.

PRS fitting and association

For the PRS fitting, we used P-value thresholds ranging from 5E-04 to 0.5. Best fit model (P-value = 0.1) was found to be correlated with ICD in PPMI cohort at P = 0.01. 142 independent SNPs statistics from BADGE-PD variant level analysis were included in this model which explained 5.4% of the variance of the trait (Figure 2 and 3). Logistic regressions on the three percentiles of PRS did not showed significant associations even if tendencies to an increase risk in highest PRS was remarkable (**Figure 4**).

Discussion

To our knowledge, only two other studies^{14,42} investigated SNP-set associations at gene level of ICDs in PD and this is the first attempt to construct a polygenic risk score based on candidate SNPs. We found significant associations between the rs12205093 variant located near *OPRM1* gene and ICD, with a protective effect for carriers of the allele G. This result was however not replicated in selected participants of the replication cohort PPMI, probably due to the small sample size of this study. However, odds ratios were concordant. We also found a significant enrichment of variants in *OPRM1* gene associated with ICD in the discovery cohort which was replicated in the replication cohort. A functional variant in *OPRM1* (rs1799971) was previously reported in the same study population¹⁹ but implication of this gene in the susceptibility to ICDs in PD had never been replicated so far in independent studies. *OPRM1* is a protein coding gene coding for mu opioid receptors 1 which belongs to endogenous opioid system. This system plays a central role in the reward and motivational circuit^{264,265}. These receptors are widely distributed in anatomical areas related to these circuits such as the ventral tegmental area, the nucleus accumbens, the amygdala and the prefrontal cortex⁴³. Mu opioid receptors are expressed on GABAergic (inhibitory) interneurons of the black matter and ventral tegmental area projecting on dopaminergic neurons. Their activation inhibits this inhibition, resulting in activation of the activity of dopaminergic neurons²⁶⁶.

OPRM1 gene is a prime target for pharmacogenetic studies of addiction since it codes for mu opioid receptors that regulate the dopaminergic system, the heart of the reward systems⁴⁴. The *OPRM1* gene has been associated in numerous studies of association with drug or behavioral addictions. Mu opioid receptors are the receptors for morphine and opioid analgesics. Functional variants of the *OPRM1* gene, such as rs1799971, were found to generate a more or less active mu receptor. This variant is frequently associated with the efficacy of analgesic and alcohol addiction treatments. In particular, numerous studies have shown that carriers of the G allele of the SNP have a decreased analgesic response to opioids^{45–48}.

On the other hand, the same allele carriers responded better to Naltrexone as a treatment proposed for alcohol addiction⁴⁹. Naltrexone has recently been tested for the treatment of behavioral addictions in PD with promising results⁵⁰. Thus, in view of the results of our study, we can hypothesize that the activation of the mu opioid receptor could be involved in the behavioral response to dopamine agonists. However, the

precise relationship between dopaminergic agonist and opioid receptor stimulation remains to be elucidated.

Our heritability estimations, ranging from 31% to 40% were lower than previous estimations both on general population^{10,11} and in PD patients but suggestive of an important contribution of genetics in ICD susceptibility. We also found that a small but well targeted number of variants may contribute to a substantial part of this heritability, suggesting that monoamines and opioid neurotransmitter systems are probably implicated in ICD physiopathology.

: The PRS calculated in the discovery cohort was not significantly correlated with ICD in the PPMI cohort although a tendency was observed in patients with the highest polygenic risk scores. With a largest study population, we would have been able to divide even more the percentiles of PRS.

One of the major challenges in the study of behavioral addictions in Parkinson's disease lies in the diagnosis of the disorder. In order to study impulse control disorders in the best possible way, it is necessary to have reliable diagnostic criteria that defines the end of a highly impulsive temperament and the beginning of a proven disorder. In order to overcome this pitfall, we used validated screening tools such as QUIP and Ardouin's scale. Moreover, it has been chosen to select cases and controls located at the extremes of Ardouin's scale for our discovery cohort. Indeed, between the diagnostic criteria of the two groups, there is a population with intermediate scores that was not selected for this study. It can be assumed that this choice had an implication for the results observed and probably favored the strength of the association put forward and the negative result of rs12205093 in replication step.

Furthermore, taking into account the ethnic origin of individuals is crucial in genetic studies. The genetic heritage of individuals may differ according to these origins and this may result in stratification in the population studied. The selection of Caucasian individuals over three generations in BADGE-PD study and the adjustment on population stratification makes it possible to overcome this bias.

In conclusion, we have demonstrated and replicated an association between the *OPRM1* gene and the presence of ICD in PD. these results suggest that the endogenous opioid system may be involved in the response to dopaminergic treatment and ICD occurrence in PD. This result needs however further replication in independent

studies. The major disadvantage of the candidate genetic approach is that it is limited to the study of selected regions of the genome based on hypotheses established a priori. It does not allow for incidental discovery as in genome-wide association studies. Larger studies are needed in order to perform unbiased genome-wide association studies to identify novel genes associated with ICD. The identification of genetic risk or protective factors of ICD in PD may bring newq insight in the pathophysiology of these disorders, potentially identify new therapeutic or preventive strategy, and may be included in predictive models to identify patients at high risk of developing these adverse effects.

FIGURES

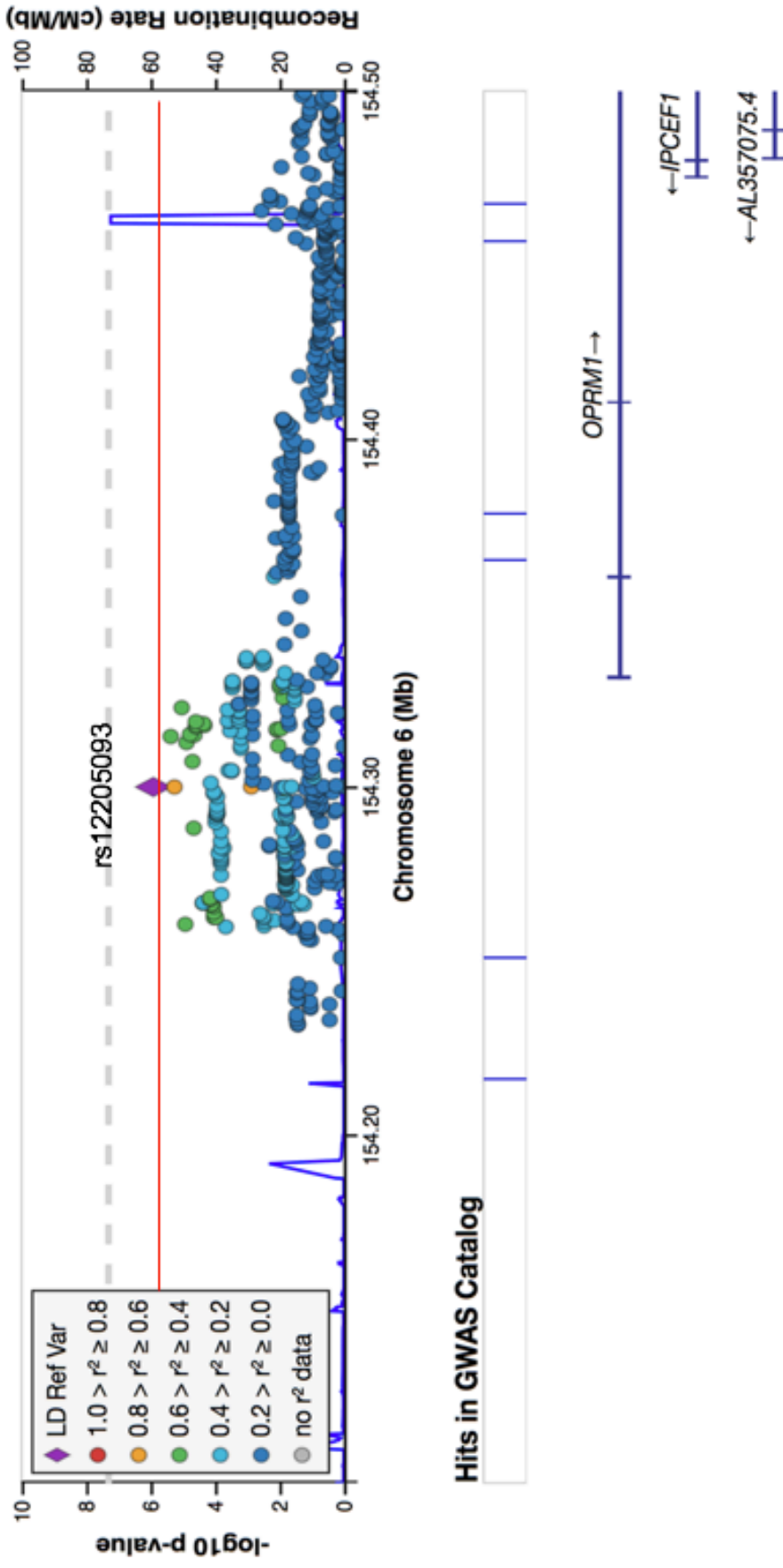


Figure 1. Locus plot of associations between proximal variants of rs12205093 and impulse control disorder phenotype. Left vertical axis represents the $-\log_{10}$ P-values of association, right vertical axis shows the recombination rate, which is represented by blue line in the plot. Horizontal axis represents the genomic position of variant, red horizontal line the P-value threshold for association and grey dotted line the genomic P-value threshold ($P < 5E-08$). Violet rectangle is the lead SNP, other variants are colored according to their linkage with the lead SNP

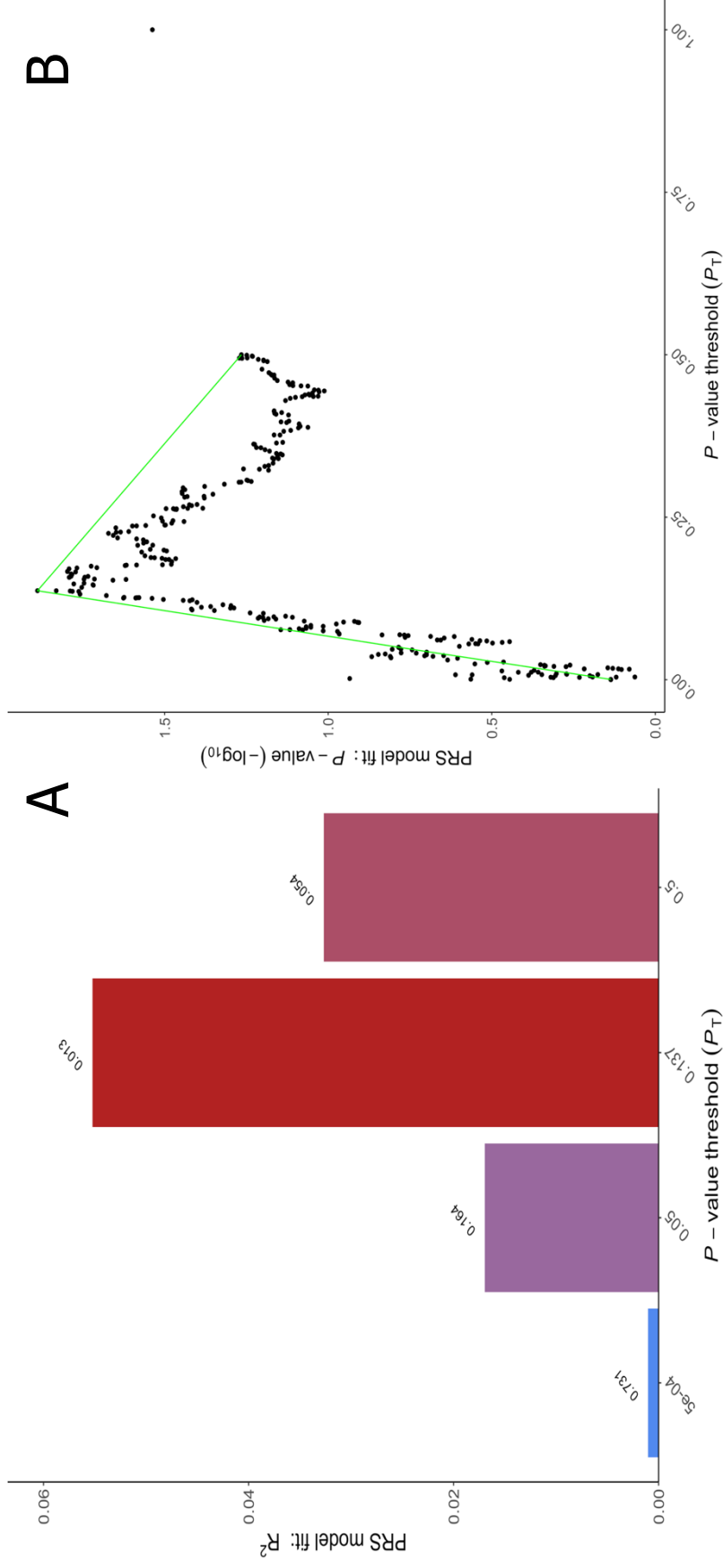


Figure 2. **A.** Bar plot of variance of ICD (represented by Nagelkerke's R^2) phenotype from PPMI explained by ICD polygenic risk score from BADGE-PD. The bar represents different SNP P-value thresholds from BADGE-PD single variant analysis and vertical line represents PRS model fit R^2 . Lowest P-value of PRS model fit for each P-value threshold is displayed at the top of the bars. **B.** High resolution plot of R^2 P-values by P-value thresholds from single variant analysis.

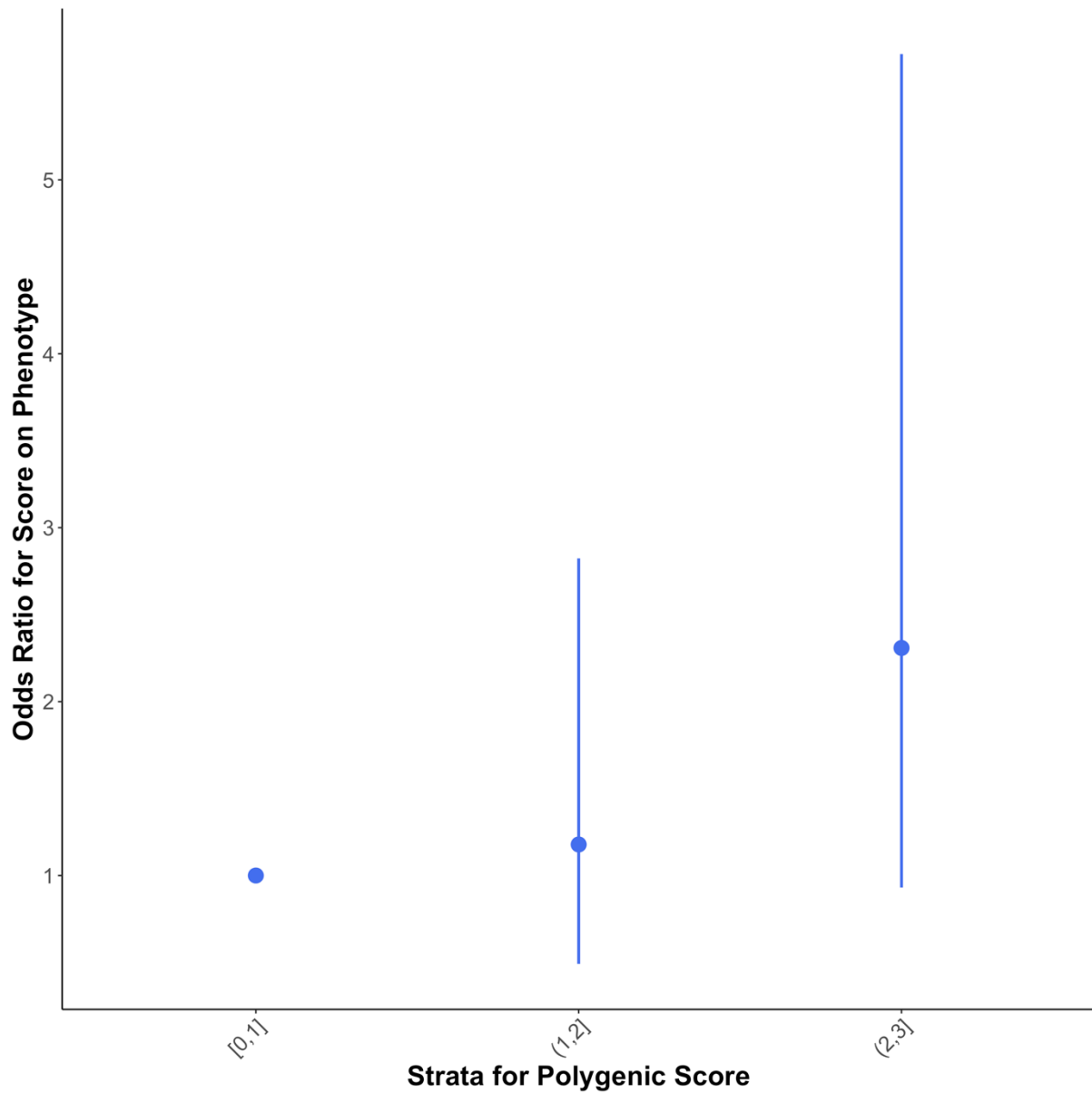


Figure 3. Plot of the odds ratios with its 95% confidence intervals from logistic regression of BADGE-PD PRS on PPMI impulse control disorder status. Each blue bar represents an odds ratio with its confidence interval of a tertile of PD PRS. Significant associations are shown by blue bars not crossing the vertical odds ratio value of 1.

TABLES

Table 1. Baseline characteristics of the BADGE-PD participants selected for this study (nCases= 164, nControls= 125)

| Variable | Cases | Controls | P-value |
|--|--------------|-----------------|----------------|
| Female, n(%) | 70 (43)% | 56 (45%) | 0.73 |
| Disease duration (years) | 10.1 (5.6) | 10.2 (5.6) | 0.88 |
| Age at inclusion | 59.9 (8.1) | 61.8 (7.4) | 0.04 |
| MDS_UPDRS part III | 16.4 (8.7) | 17.0 (10.0) | 0.59 |
| Hoehn and Yahr stage, median (IQ) | 2 (2-3) | 2 (2-3) | 1.00 |
| Family history of addiction (alcohol or PG) | 47 (29%) | 20 (16%) | 0.01 |
| Dopamine agonists LEDD (mg) | 211 (200) | 389 (189) | <0.001 |
| Total n | 164 | 125 | |

Data are expressed as mean (SD) except if explicitly indicated. Two samples t-tests or Wilcoxon rank sum tests were performed to compare qualitative variables between groups. Person's Chi-squared tests were used for qualitative variables

Table 2. Baseline characteristics of the PPMI participants selected for this study (nCases= 54, nControls= 92)

| Variable | Cases | Controls | P-value |
|------------------------------------|--------------|-----------------|----------------|
| Female n(%) | 25 (46%) | 47 (51%) | 0.032 |
| Disease duration (months) | 6.07 (6.2) | 6.31 (6.1) | 0.82 |
| Age at inclusion | 58.2 (8.7) | 60.6 (9.1) | 0.12 |
| MDS_UPDRS part III | 20.9 (9.0) | 21.2 (9.1) | 0.85 |
| Dopamine agonists LEDD (mg) | 0 | 0 | NA |
| Total n | 54 | 92 | |

Data are expressed as mean (SD) except if explicitly indicated. Two samples t-tests or Wilcoxon rank sum tests were performed to compare qualitative variables between groups. Person's Chi-squared tests were used for qualitative variables

Table 3. Top independent SNP findings for the logistic regression on single variants adjusted on age at diagnosis, sex, dopamine agonist use and PC1 to 5

| VARIANT DESCRIPTION | | | | BADGE-PD - DISCOVERY STEP | | | | | | PPMI - REPLICATION STEP | | | | | |
|---------------------|-------------|-----------|------------------|---------------------------|----------|---------|------|------|-----------|-------------------------|----------|---------|------|------|---------|
| CHR | SNP | BP | GENE (+/- 100KB) | REF/ALT | CASES AF | CTRL AF | OR | SE | P-VALUE | P-BONF | CASES AF | CTRL AF | OR | SE | P-VALUE |
| 6 | rs12205093 | 154300409 | OPRM1 | A/G | 0,31 | 0,52 | 0,42 | 0,18 | 1,225E-06 | 0,016268 | 0,08 | 0,13 | 0,60 | 0,72 | 0,4773 |
| 19 | rs4803823 | 45946399 | FOSB | C/T | 0,16 | 0,28 | 0,49 | 0,21 | 0,0003824 | 1 | | | | | |
| 22 | rs35934224 | 19872645 | COMT | C/T | 0,18 | 0,08 | 2,68 | 0,30 | 0,0005944 | 1 | | | | | |
| 15 | rs1002175 | 63686327 | CA12 | G/A | 0,38 | 0,26 | 1,77 | 0,18 | 0,001915 | 1 | | | | | |
| 8 | rs11167150 | 143681457 | ARC | G/A | 0,13 | 0,24 | 0,45 | 0,27 | 0,001996 | 1 | | | | | |
| 12 | rs220599 | 13975298 | GRIN2B | G/A | 0,34 | 0,23 | 1,80 | 0,19 | 0,002244 | 1 | | | | | |
| 1 | rs113981507 | 57456157 | C8B | G/A | 0,04 | 0,10 | 0,39 | 0,35 | 0,005353 | 1 | | | | | |
| 1 | rs2242358 | 220977965 | MOSC1_MARC1 | C/T | 0,50 | 0,39 | 1,61 | 0,17 | 0,005701 | 1 | | | | | |
| 5 | rs703746 | 174794917 | DRD1 | T/C | 0,32 | 0,22 | 1,72 | 0,20 | 0,006158 | 1 | | | | | |
| 9 | rs13306304 | 136523959 | DBH | G/A | 0,06 | 0,13 | 0,44 | 0,31 | 0,006767 | 1 | | | | | |
| 11 | rs117004354 | 113161082 | ANKK1 | G/A | 0,08 | 0,03 | 3,06 | 0,43 | 0,006931 | 1 | | | | | |
| 5 | rs506156 | 1368678 | DAT1 - SCL6A3 | G/A | 0,17 | 0,09 | 2,11 | 0,30 | 0,01042 | 1 | | | | | |
| 16 | rs8050810 | 55623080 | SLC6A2 | A/G | 0,54 | 0,44 | 1,54 | 0,17 | 0,01104 | 1 | | | | | |
| 11 | rs936461 | 636496 | DRD4 | G/A | 0,32 | 0,44 | 0,61 | 0,20 | 0,01191 | 1 | | | | | |
| 8 | rs58858715 | 54235334 | OPRK1 | G/A | 0,13 | 0,06 | 2,13 | 0,31 | 0,01234 | 1 | | | | | |
| 12 | rs17110467 | 72337760 | TPH2 | G/A | 0,19 | 0,12 | 1,80 | 0,24 | 0,01486 | 1 | | | | | |
| 13 | rs2183062 | 47528359 | HTR2A | T/C | 0,49 | 0,39 | 1,50 | 0,18 | 0,02025 | 1 | | | | | |
| 7 | rs817918 | 98162961 | NPTX2 | G/A | 0,08 | 0,15 | 0,46 | 0,34 | 0,02169 | 1 | | | | | |
| 4 | rs10939476 | 9730105 | DRD5 | A/G | 0,09 | 0,16 | 0,54 | 0,27 | 0,02219 | 1 | | | | | |
| 5 | rs304141 | 88188058 | MEF2C | G/A | 0,46 | 0,37 | 1,50 | 0,19 | 0,02951 | 1 | | | | | |
| 4 | rs6824182 | 139930982 | CCRN4L | A/C | 0,05 | 0,09 | 0,50 | 0,37 | 0,05474 | 1 | | | | | |
| 6 | rs10943451 | 78081840 | HTR1B | G/A | 0,38 | 0,31 | 1,40 | 0,18 | 0,05743 | 1 | | | | | |
| 3 | rs717668 | 113891913 | DRD3 | G/A | 0,30 | 0,38 | 0,72 | 0,18 | 0,07064 | 1 | | | | | |
| 11 | rs12574471 | 113316236 | DRD2 | C/T | 0,08 | 0,13 | 0,62 | 0,28 | 0,08712 | 1 | | | | | |
| 11 | rs71466535 | 27622913 | BDNF | A/C | 0,23 | 0,34 | 0,58 | 0,32 | 0,08903 | 1 | | | | | |

CHR. Chromosome, BP. Base pair position on hg19, REF. Reference allele, ALT. Alternative allele, AF. Risk allele frequency, OR. Odds ratio, SE. Standard error, P. BONF Bonferroni corrected P-value.

Table 4. Top findings from gene-level analysis at discovery and replication stages

| GENE | BADGE-PD - Discovery | | | | PPMI - Replication | | |
|--------|----------------------|----------|---------|-------------------|--------------------|----------|---------|
| | N-SNP | NSIG-SNP | P-VALUE | P _{BONF} | N-SNP | NSIG-SNP | P-value |
| OPRM1 | 939 | 369 | 0,00049 | 0,01221 | 679 | 13 | 0.00189 |
| COMT | 572 | 135 | 0,08439 | | | | |
| FOSB | 364 | 29 | 0,09390 | | | | |
| ANKK1 | 403 | 8 | 0,10860 | | | | |
| C8B | 505 | 22 | 0,12100 | | | | |
| CA12 | 370 | 53 | 0,12580 | | | | |
| MARC1 | 494 | 34 | 0,15650 | | | | |
| DRD1 | 540 | 15 | 0,30610 | | | | |
| DRD5 | 445 | 1 | 0,37840 | | | | |
| DBH | 607 | 29 | 0,37840 | | | | |
| ARC | 496 | 3 | 0,41940 | | | | |
| TPH2 | 406 | 20 | 0,44830 | | | | |
| OPRK1 | 701 | 101 | 0,50000 | | | | |
| DRD2 | 478 | 1 | 0,66670 | | | | |
| GRIN2B | 1350 | 57 | 0,70000 | | | | |
| MEF2C | 364 | 2 | 0,75000 | | | | |
| SLC6A3 | 594 | 8 | 0,75000 | | | | |
| SLC6A2 | 414 | 11 | 0,75000 | | | | |
| HTR2A | 572 | 5 | 0,85710 | | | | |
| NPTX2 | 497 | 3 | 0,85710 | | | | |
| DRD4 | 548 | 15 | 0,85710 | | | | |
| BDNF | 338 | 0 | 1,00000 | | | | |
| CCRN4L | 290 | 0 | 1,00000 | | | | |
| DRD3 | 400 | 0 | 1,00000 | | | | |
| HTR1B | 593 | 0 | 1,00000 | | | | |

N-SNP. Number of SNPs, NSIG-SNP. Number of significant SNPs (P<0.05), P_{Bonf}. Bonferroni corrected P-value

References

1. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol*. 2010;67:589-595.
2. Cossu G, Rinaldi R, Colosimo C. The rise and fall of impulse control behavior disorders. *Park Relat Disord Jan*. 2018;46 Suppl 1:S24-S29.
3. Baig F, Kelly MJ, Lawton MA, et al. Impulse control disorders in Parkinson disease and RBD: A longitudinal study of severity. *Neurology*. 2019;93(7):e675-e687. doi:10.1212/WNL.00000000000007942
4. Corvol J-C, Artaud F, Cormier-Dequaire F, et al. Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology*. 2018;91(3):e189-e201. doi:10.1212/WNL.00000000000005816
5. Weintraub D, Claassen DO. Impulse Control and Related Disorders in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol*. 2017;133:679-717. doi:10.1016/bs.irn.2017.04.006
6. Spencer AH, Rickards H, Fasano A, Cavanna AE. The prevalence and clinical characteristics of punding in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2011;26(4):578-586. doi:10.1002/mds.23508
7. Martinez-Martin P, Wan YM, Ray Chaudhuri K, Schrag AE, Weintraub D. Impulse control and related behaviors in Parkinson's disease with dementia. *Eur J Neurol*. 2020;27(6):944-950. doi:10.1111/ene.14169
8. Voon V, Sohr M, Lang AE. Impulse control disorders in Parkinson disease: a multicenter case-control study. *Ann Neurol Jun*. 2011;69(6):986-996.
9. Callesen MB, Weintraub D, Damholdt MF, Moller A. Impulsive and compulsive behaviors among Danish patients with Parkinson's disease: prevalence, depression, and personality. *Park Relat Disord Jan*. 2014;20(1):22-26.
10. Slutske WS, Zhu G, Meier MH, Martin NG. Genetic and environmental influences on disordered gambling in men and women. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:624-630.
11. Kraemmer J, Smith K, Weintraub D, Guillemot V, Nalls MA, Cormier-Dequaire F. Clinical-genetic model predicts incident impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:1106-1111.
12. Castro-Martinez XH, Garcia-Ruiz PJ, Martinez-Garcia C. Behavioral addictions in early-onset Parkinson disease are associated with DRD3 variants. *Park Relat Disord*. Published online January 12, 2018.
13. Lee J-Y, Lee EK, Park SS, Lim J-Y, Kim HJ, Kim JS. Association of DRD3 and GRIN2B with impulse control and related behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24:1803-1810.
14. Erga AH, Dalen I, Ushakova A. Dopaminergic and Opioid Pathways Associated with Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2018;9.
15. Zainal Abidin S, Tan EL, Chan S-C, et al. DRD and GRIN2B polymorphisms and their association with the development of impulse control behaviour among Malaysian Parkinson's disease patients. *BMC Neurol*. 2015;15:59. doi:10.1186/s12883-015-0316-2

16. Krishnamoorthy S, Rajan R, Banerjee M. Dopamine D3 receptor Ser9Gly variant is associated with impulse control disorders in Parkinson's disease patients. *Park Relat Disord Sep.* 2016;30:13-17.
17. Simuni T, Uribe L, Cho HR, et al. Clinical and dopamine transporter imaging characteristics of non-manifest LRRK2 and GBA mutation carriers in the Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI): a cross-sectional study. *Lancet Neurol.* 2020;19(1):71-80. doi:10.1016/S1474-4422(19)30319-9
18. Vallelunga A, Flaibani R, Formento-Dojot P, Biundo R, Facchini S, Antonini A. Role of genetic polymorphisms of the dopaminergic system in Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *Park Relat Disord.* 2012;18:397-399.
19. Cormier-Dequaire F, Bekadar S, Anheim M. Suggestive association between OPRM1 and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord Dec.* 2018;33(12):1878-1886.
20. Maleki F, Ovens K, Hogan DJ, Kusalik AJ. Gene Set Analysis: Challenges, Opportunities, and Future Research. *Front Genet.* 2020;11. doi:10.3389/fgene.2020.00654
21. Fadista J, Manning AK, Florez JC, Groop L. The (in)famous GWAS P-value threshold revisited and updated for low-frequency variants. *Eur J Hum Genet EJHG.* 2016;24(8):1202-1205. doi:10.1038/ejhg.2015.269
22. Nalls MA, Blauwendraat C, Vallerga CL, et al. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol.* 2019;18(12):1091-1102. doi:10.1016/S1474-4422(19)30320-5
23. Watson HJ, Yilmaz Z, Thornton LM, et al. Genome-wide association study identifies eight risk loci and implicates metabo-psychiatric origins for anorexia nervosa. *Nat Genet.* 2019;51(8):1207-1214. doi:10.1038/s41588-019-0439-2
24. Clarke CE, Patel S, Ives N, et al. *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Diagnostic Criteria.* NIHR Journals Library; 2016. Accessed January 17, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379754/>
25. Ardouin C, Chéreau I, Llorca P-M, Lhommée E, Durif F, Pollak P. Assessment of hyper- and hypodopaminergic behaviors in Parkinson's disease. *Rev Neurol.* 2009;165:845-856.
26. Schade S, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Levodopa Equivalent Dose Conversion Factors: An Updated Proposal Including Opicapone and Safinamide. *Mov Disord Clin Pract.* 2020;7(3):343-345. doi:10.1002/mdc3.12921
27. Blauwendraat C, Faghri F, Pihlstrom L, et al. NeuroChip, an updated version of the NeuroX genotyping platform to rapidly screen for variants associated with neurological diseases. *Neurobiol Aging.* 2017;57:247.e9-247.e13. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2017.05.009
28. Parkinson Progression Marker Initiative. The Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI). *Prog Neurobiol.* 2011;95(4):629-635. doi:10.1016/j.pneurobio.2011.09.005
29. Weintraub D, Hoops S, Shea JA, et al. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2009;24(10):1461-1467. doi:10.1002/mds.22571
30. Chang CC, Chow CC, Tellier LC, Vattikuti S, Purcell SM, Lee JJ. Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. *GigaScience.* 2015;4:7. doi:10.1186/s13742-015-0047-8
31. Abraham G, Inouye M. Fast principal component analysis of large-scale genome-wide data. *PLoS One.* 2014;9(4):e93766. doi:10.1371/journal.pone.0093766

32. R Core Team. *R Core Team (2017). R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing.*; 2017. <https://www.R-project.org/>
33. Nalls MA, Bras J, Hernandez DG, et al. NeuroX, a fast and efficient genotyping platform for investigation of neurodegenerative diseases. *Neurobiol Aging*. 2015;36(3):1605.e7-12. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2014.07.028
34. McCarthy S, Das S, Kretzschmar W, et al. A reference panel of 64,976 haplotypes for genotype imputation. *Nat Genet*. 2016;48(10):1279-1283. doi:10.1038/ng.3643
35. Loh P-R, Danecek P, Palamara PF, et al. Reference-based phasing using the Haplotype Reference Consortium panel. *Nat Genet*. 2016;48(11):1443-1448. doi:10.1038/ng.3679
36. Durbin R. Efficient haplotype matching and storage using the positional Burrows-Wheeler transform (PBWT). *Bioinforma Oxf Engl*. 2014;30(9):1266-1272. doi:10.1093/bioinformatics/btu014
37. Auton A, Abecasis GR, Altshuler DM, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68-74. doi:10.1038/nature15393
38. Charbonnier-Beaupel F, Malerbi M, Alcacer C, Tahiri K, Carpentier W, Wang C. Gene expression analyses identify Narp contribution in the development of L-DOPA-induced dyskinesia. *J Neurosci J Soc Neurosci*. 2015;35:96-111.
39. Brodie A, Azaria JR, Ofran Y. How far from the SNP may the causative genes be? *Nucleic Acids Res*. 2016;44(13):6046-6054. doi:10.1093/nar/gkw500
40. Yang J, Lee SH, Goddard ME, Visscher PM. GCTA: a tool for genome-wide complex trait analysis. *Am J Hum Genet*. 2011;88(1):76-82. doi:10.1016/j.ajhg.2010.11.011
41. Choi SW, O'Reilly PF. PRSice-2: Polygenic Risk Score software for biobank-scale data. *GigaScience*. 2019;8(7). doi:10.1093/gigascience/giz082
42. Prud'hon S, Bekadar S, Rastetter A, et al. Exome Sequencing Reveals Signal Transduction Genes Involved in Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2020;11:641. doi:10.3389/fneur.2020.00641
43. Maldonado R. [The endogenous opioid system and drug addiction]. *Ann Pharm Fr*. 2010;68(1):3-11. doi:10.1016/j.pharma.2009.12.001
44. Crist RC, Berrettini WH. Pharmacogenetics of OPRM1. *Pharmacol Biochem Behav*. 2014;123:25-33. doi:10.1016/j.pbb.2013.10.018
45. Owusu Obeng A, Hamadeh I, Smith M. Review of Opioid Pharmacogenetics and Considerations for Pain Management. *Pharmacotherapy*. 2017;37(9):1105-1121. doi:10.1002/phar.1986
46. Zhang W, Chang YZ, Kan QC, et al. Association of human micro-opioid receptor gene polymorphism A118G with fentanyl analgesia consumption in Chinese gynaecological patients. *Anaesthesia*. 2010;65(2):130-135. doi:10.1111/j.1365-2044.2009.06193.x
47. Wu WD, Wang Y, Fang YM, Zhou HY. Polymorphism of the micro-opioid receptor gene (OPRM1 118A>G) affects fentanyl-induced analgesia during anesthesia and recovery. *Mol Diagn Ther*. 2009;13(5):331-337. doi:10.1007/BF03256337
48. Fukuda K, Hayashida M, Ikeda K, Koukita Y, Ichinohe T, Kaneko Y. Diversity of opioid requirements for postoperative pain control following oral surgery--is it affected by polymorphism of the μ -opioid receptor? *Anesth Prog*. 2010;57(4):145-149. doi:10.2344/0003-3006-57.4.145

49. Oslin DW, Berrettini W, Kranzler HR, et al. A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2003;28(8):1546-1552. doi:10.1038/sj.npp.1300219
50. Weintraub D, Papay K, Xie SX. Naltrexone for impulse control disorders in Parkinson disease: a placebo-controlled study. *Neurology*. 2015;84(13):1386-1387.

4.3 Article 3: Genome-wide association study on Impulse control disorders in Parkinson's disease

En préparation

4.3.1 Résumé en français

Objectif : L'objectif principal était d'identifier les facteurs génétiques au niveau des variants, des gènes et des circuits biologiques, associés aux troubles du contrôle des impulsions (TCI) chez des patients atteints de la maladie de Parkinson (MP) en utilisant une approche pangénomique. Les objectifs secondaires étaient d'estimer l'héritabilité de ces troubles, leur éventuelle corrélation génétique avec d'autres traits complexes ou pathologies communes et la contribution du score de risque génétique de la MP sur la susceptibilité aux TCI.

Contexte : Dans la MP, les TCI sont principalement associés à l'administration de substituts dopaminergiques, en particulier les agonistes de la dopamine (AD). Quelques polymorphismes génétiques se sont avérés modulateurs de la susceptibilité aux TCI dans des approches candidates mais ne semblent expliquer qu'une faible part de l'héritabilité du trouble. Les études d'association génétique non biaisées, portant sur le génome entier font défaut et la base génétique des TCI dans la MP reste largement inconnue.

Méthode : Nous avons recueilli des données phénotypiques et génétiques dans sept études internationales portant sur des patients atteints de MP sporadique (BADGE-PD, BELPD, DIGPD, ICEBERG, PARKWEST, LUXPARK, PPMI). Les cas (PD+ ICD+) étaient des patients atteints de la maladie de Parkinson et présentant un TCI à l'inclusion ou qui développaient un TCI au cours du suivi, étant défini par différentes échelles standardisées et transformées en résultats binaires (présence/absence de TCI). Les témoins étaient des parkinsoniens qui ne développaient pas de TCI au cours du suivi. Les puces à ADN Illumina NeuroX, NeuroChip, Megachip ou Infinium OmniExpress Exome ont été utilisées pour le génotypage. Les contrôles de qualité, l'harmonisation des données et les étapes d'imputation ont été effectués sur le même site avec les mêmes critères afin de minimiser le biais d'hétérogénéité. Comme toutes les études avaient un échantillon de taille relativement faible (entre 50 et 550 patients) et que les données cliniques et génétiques au niveau individuel étaient disponibles,

nous avons effectué une analyse d'association à l'échelle du génome sur un ensemble de données combinées des sept études en utilisant des extensions des modèles mixtes linéaires généralisés pour prendre en compte l'effet potentiel des différences entre études, des structures de population, du sexe, de l'âge au moment du diagnostic et de l'utilisation des substituts dopaminergiques. Le seuil de significativité de l'étude GWAS a été fixée à $5E-08$. Sur la base des résultats de la GWAS, des analyses fonctionnelles au niveau des gènes, des circuits biologiques et de l'expression des gènes au sein de différents tissus ont été effectuées et l'héritabilité des TCI a été estimée. En outre, nous avons cherché à savoir si le score de risque génétique de la MP est utile pour prédire le statut des TCI.

Résultats : L'analyse a été effectuée sur 1909 patients parkinsoniens : 729 MP+ TCI+ avec un âge moyen au moment du diagnostic de 59,2 (SE = 10,1) ans, 35% de femmes, durée de la maladie de 5,4 (SE = 3,7) ans, 90% traitées par DA ; 1180 MP+ TCI-, âgés de 63,1 (SE = 8,1) ans au diagnostic, 45% de femmes, une durée de MP de 5,1 (SE = 3,9) ans, 78% traitées par DA. En utilisant un seuil de fréquence d'allèle mineur $>0,05$ et un $R^2 >0,5$ pour la précision de l'imputation, nous avons analysé 2 227 926 SNP. Nous n'avons pas trouvé de locus indépendant significatif aux seuils fixés, ni d'associations de gènes ou de circuits biologiques. Les principaux variants associés étaient situés sur une région intergénique des chromosomes 21 ($p=5,5E-07$), 5 ($p=7,2E-07$) et 8 ($p=9,9E-07$). Le classement des associations au niveau des gènes a révélé deux gènes codant des récepteurs olfactifs et deux gènes codant des récepteurs de la famille GABA A. Il est intéressant de noter que le gène OPRM1 a été classé 12^{ème} sur 18449 gènes testés. Les analyses de biologie systémique ont mis en évidence l'implication de deux voies MAPK et de la régulation par BDNF des circuits de neurotransmission du GABAergiques. Les ontologies biologiques les plus associées étaient la régulation du métabolisme amyloïde et la régulation du comportement, ainsi que la régulation de la différenciation des neurones dopaminergiques.

Conclusion : Nous présentons ici la première étude d'association pangénomique sur les TCI dans la MP. Nos résultats préliminaires n'ont pas montré d'associations significatives à l'échelle du génome au niveau des SNP, des gènes et des circuits biologiques, probablement en raison du manque de puissance de notre étude. Cependant, l'agrégation des SNP dans les gènes ou les voies biologiques étudiées était plus permissive en termes de taille d'échantillon requise et a contribué à

l'identification potentielle d'acteurs prometteurs de la pathogénèse des TCI dans la MP. Notamment, les voies MAPK et BDNF sont connues pour être impliquées dans la neurodégénérescence de la MP et le gène OPRM1 a déjà été rapporté dans des études sur la susceptibilité génétique des TCI dans la MP.

Bien qu'une répllication dans des études indépendantes soit nécessaire, nos résultats apportent de nouvelles connaissances potentielles à la compréhension des mécanismes moléculaires des troubles du contrôle des impulsions.

4.3.2 Manuscrit 3

Title

GWAS on Impulse control disorders in Parkinson's disease

Authors

S. Bekadar, F.X. Lejeune, F. Danjou, J. Faouzi, L-L. Mariani, D. Grabli, S. Lesage, G. Mangone, M. Vidailhet, M. Anheim, A. Elbaz, G. Alves, O.B. Tysnes, A.H. Erga, J. Maple-Grodem, D. Crosiers, R. Krueger, S. Bink, C. Pauly, A. Brice, J.C. Corvol, and the PREDICT-ICD study group

Summary

Objective: Main objective was to identify the genetic factors at variant, gene, and pathway levels, associated with Impulse control disorders (ICDs) in Parkinson's disease (PD) patients using a genome-wide approach. Secondary objectives were to estimate the heritability of ICD, the potential genetic correlation with other complex traits and the contribution of PD genetic risk score on susceptibility to ICD.

Background: ICDs are associated with dopamine replacement therapy (DRT), especially dopamine agonists (DA), in PD patients. A few genetic polymorphisms have been shown to modulate the susceptibility to ICDs in candidate studies. However, unbiased genetic association studies are lacking, and the genetic basis of ICDs in PD remains largely unknown.

Method: We collected phenotypic and genetic data from seven international studies of sporadic PD patients (BADGE-PD, BEL-PD, DIG-PD, ICEBERG, PARKWEST, LUXPARK, PPMI). Cases (PD+ICD+) were PD patients developing ICD during follow-

up, being defined by different scales standardized and transformed into binary outcome (presence/absence of ICDs). Controls were PD patients without ICD during follow-up. Illumina NeuroX, NeuroChip, Megachip or Infinium OmniExpress Exome arrays were used for DNA genotyping. Quality controls, data harmonization and imputation steps were performed on the same site with the same criteria to minimize heterogeneity bias. We performed a Genome-wide association analysis on a combined dataset of the seven studies using generalized linear mixed models to take into account for potential cohort effect, population structures, gender, age at diagnosis and use of DRT. GWAS p-value for significance was set at $5E-08$. Based on GWAS summary statistics, gene-level and pathway analyses were performed.

Results: The analysis was performed on 1,909 PD patients: 729 PD+ICD+ with a mean (SD) age at diagnosis 59.2 (10.1) years, 35% female, disease duration 5.4 (3.7) years, 90% treated with DA; 1180 PD+ICD-, age was 63.1 (8.1) years, 45% female, disease duration 5.1 (3.9) years, 78% treated with DA. Using a minor allele frequency threshold >0.05 and $R^2 >0.5$ for imputation accuracy, we analyzed 2,227,926 SNPs. We did not find independent GWAS-significant loci at $p < 5E-08$ neither gene or pathway-wide associations. Top associated variants were located on an intergenic region of chromosomes 21 (rs2775017, $p=5.5E-08$), 5 (rs2895781, $p=7.2E-07$) and 8 (rs72719460, $p=9.9E-07$). Gene-level association ranking revealed two genes coding olfactory receptors and two genes coding GABA A family receptors. Interestingly, *OPRM1* gene was ranked 12 upon 18,449 tested genes. System biology analyses highlighted, among 6222 canonical and 7559 ontology gene-sets tested, the implication of two MAPK pathways and BDNF regulation of GABA neurotransmission. Most associated biological ontologies were amyloid metabolism and regulation of behavior as well as regulation of midbrain dopaminergic neuron differentiation.

Conclusion: We report here the first genome-wide association study on ICDs in PD. Our preliminary results did not show genome-wide significant associations at SNP, gene and pathway levels, possibly due to the lack of power of our study. However, among suggestive associations presented here, MAPK and BDNF pathways are known to be involved in PD neurodegeneration and *OPRM1* gene was previously reported in studies on ICD in PD.

Although replication in independent studies is necessary, our results bring potential new knowledge to the understanding of the molecular mechanisms of impulse control disorders.

Introduction

In Parkinson's disease (PD), the therapeutic strategy is based on the dopamine replacement therapy (DRT). Although available since the 1960s', it is only relatively recently that behavioral disorders associated with these drugs have been described^{1,2}. Gathered under the term of "behavioral addiction", they include dopamine dysregulation syndrome (DDS), impulse control disorders and related behaviors (ICD-RB). Interestingly, whereas DDS, characterized by an addiction to L-DOPA itself, occurs quasi exclusively with L-DOPA, ICD appear electively under dopamine agonists (DA)³.

ICD-RB are defined by inappropriate recurrent preoccupations, an inability to control perceived emergencies, impulses, which will lead to compulsive behavior⁴. In PD, the prevalence of these troubles generally ranges between 15 to 20%⁵ and incidence is up to 50% in studies with longitudinal follow-up⁶, far more than in the general population, in which there are estimated at 2 to 5%^{7,8}.

ICD-RB in PD represent a major Public Health issue because of their deleterious consequences on patient quality of life and their familial, social, economic or legal impact¹.

The four most common ICD are pathological gambling, eating, shopping and hypersexuality. Related behaviors have also been reported such as hobbyism, hypercreativity or punding^{9,10}.

Convergent socio-demographic and clinical risk factors have been largely reported in PD such as gender, age, age at PD onset, marital status, country of residence, traits of personality and also personal or family history of neuropsychiatric and addictive disorders^{5,11,12}. Among these, DA represent the major risk factor and with strong associations for DA use or doses^{5,6}.

If only few data are available on their genetic risk, ICD may result from an interaction between genetic susceptibility, suggested by risk factors such as younger age and family history of addictions, and environmental circumstances, which in PD would be mainly represented by exposure to DA.

In PD and non-PD cohorts, frequent variants on genes belonging to the reward pathway, especially monoamine receptors, transporters, biosynthesis and degradation enzymes, as well as opioid, glutamate and serotonin systems, have been shown to be involved in this genetic susceptibility in several association analyses: *ANKK1*, *DAT1*,

DRD1, DRD2, DRD3, GRIN2B, HTR2A, OPRK1, OPRM1, and SLC22A1^{13–20}. However, only 15 to 21% of the pathological gambling variance may be explained by such variants in the general population, when its heritability, based on family, adoption and twin studies, is estimated up to 60%²². Accordingly, in PD, frequent Single Nucleotide Variants (SNV) have been shown to account for 57% of the variance of ICDs incidence¹³, even if the contribution to the global phenotypic variance of each genetic variant was weak. Other recent studies have shown that ICD predictability might be improved by adding genetic markers to clinical models²³.

We believe that the residual phenotypic variance might be carried by uncovered frequent or rare variants or combination of variants in genes or biological entities that previous approaches failed to highlight until now.

The Main objective of this work was to identify the genetic factors at variant, gene, and pathway levels, associated with ICD and RB in PD patients using a genome-wide unbiased approach. Secondary objectives were to estimate the heritability of ICD, the potential genetic correlation with other complex traits or common diseases and the contribution of PD genetic risk score on susceptibility to ICD. To do so, we collected, harmonized and combined phenotypic and genetic data from different pre-existing PD studies.

Materials and methods

Study populations

Patients were selected from seven research studies: The Behavioral Addiction and Genetics in Parkinson's Disease study (BADGE-PD), the Drug Interaction with Genes in Parkinson's Disease (DIGPD) cohort, The Iceberg cohort, The Belgium Parkinson's Disease study (BELPD), the Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) cohort, the PARKWEST cohort and the Luxembourg Parkinson's Disease cohort (LUXPARK).

BADGE-PD²⁴ is a multicenter, national, case-control study of PD patients with (cases) or without (controls) ICD, conducted in France between 2012 and 2015 in 13 centers of the clinical research network for Parkinson's Study (NS-PARK-FCRIN). Patients were recruited consecutively and data were collected in a single visit during face-to-face interviews with a movement disorder specialist. Inclusion criteria and study

characteristics are fully described in previous publications. ICD were screened using the French Ardouin's scale²⁵.

DIGPD⁶ is a French multicenter longitudinal cohort conducted in eight general or university hospitals. Patients recruited for this study, from 2009 to 2013, were recent onset sporadic PD with less than five years of PD duration at first visit. Patients were followed-up annually during face-to-face interviews for data and biological sample collections. ICD were screened at each visit by movement disorders specialists during face-to-face interviews for the diagnosis of compulsive eating, gambling, sexual behavior, hobbyism and creativity.

ICEBERG²⁶ is an ongoing French monocentric longitudinal cohort of sporadic PD, prodromal PD, familial PD and healthy controls. Individuals recruitment started in 2014. Data and samples collection are performed annually during face-to face interviews. ICD presence and severity were collected using the Questionnaire for Impulse Control Disorders in PD – rating scale (QUIP-RS)²⁶⁷.

BELPD is a national prospective cohort of PD patients conducted in Belgium²⁷. PD patients are recruited prospectively to assess genotype-phenotype correlation with a focus on non-motor symptoms of PD. Most of the non-moto symptoms are gathered with self-reported questionnaires. Impulse control disorders were collected with the Questionnaire for Impulse Control Disorders in PD (QUIP)²⁶³.

PPMI²⁸ is an international multicenter longitudinal cohort using advanced imaging, biological sampling, clinical and behavioral assessments to identify biomarkers of PD progression. This study is taking place in 4 countries and collected data from de novo, drug naïve PD patients with a follow-up every six months the first year and an annual follow-up after that. ICD-RB were screened at each visit using the QUIP questionnaire.

PARKWEST²⁹ is a population based longitudinal study of the incidence, neurobiology and prognosis of PD set up in Norway. Newly diagnosed PD patients and matched controls were recruited between 2004 and 2006 and followed prospectively each year after inclusion. ICD-RB assessment was first introduced as of the fifth visit with the QUIP during face-to-face interviews.

LUXPARK³⁰ is a nation-wide, monocentric, observational, longitudinal study which was set up in Luxembourg. Data from patients are collected annually during face-to-face interviews. ICD-RB are screened with the Movement Disorders Society revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS), item 1.6²⁶⁸. QUIP was also available for a subset of patients.

Inclusion criteria

Patients were included in the present study according to the following criteria: PD diagnosis according to the UKPDBB criteria,³¹ absence of genetic or familial form of PD, absence of atypical PD syndrome or other neurodegenerative diseases, clinical and raw genetic data available, ICD status available, patients with history of ICD before PD diagnosis are excluded, available data on DA use at the visits, gender and age at PD onset.

Phenotype definition and clinical outcome

Different scales were used to evaluate the presence of ICD. All of them were transformed into binary outcome defined as presence or absence of ICD as described here:

For the QUIP³² scale, cases were defined as having a least one item =1 for compulsive gambling, eating, buying, hypersexuality, punning and hobbyism. Controls were defined as patients with all QUIP scores=0.

The QUIP-RS³³ assesses the frequency and severity of ICD-RB on a 0 to 16 scale, with higher score indicating greater severity. Cut-off points for definition of cases was based on the recommendation criteria from Weintraub et al.³³: a score ≥ 6 for pathological gambling, ≥ 8 for compulsive shopping, ≥ 8 for hyper sexuality, ≥ 7 for compulsive eating. A combined score ≥ 10 for these items was considered positive. For hobbyism-punning, cut-off point ≥ 7 was applied. For controls none of these scores should be ≥ 2 and the total score for ICD-RB selected items < 5 .

MDS-UPDRS³⁴ part I item 1.6 quantifies the severity of ICD-RB with a score ranging from 0 (absent) to 4 (severe). Cases were defined as having a score ≥ 1 and controls a score equal to 0.

The Ardouin's²⁵ Scale of Behavior in Parkinson's disease, was designed to explore and rate the severity of hypo- and hyper-dopaminergic states in Parkinson's disease. The 21 items of this scale are rating symptoms on a five-point scale, from 0 (absent)

to 4 (severe). Cases were defined as at least one score greater or equal to 3, or at least two scores greater or equal to 2 on the following items: eating behavior, creativity, hobbying, risk-taking behavior, compulsive shopping, punning, pathological gambling and hypersexuality. DRT must have been initiated before the first ICD occurrence. Control PD patients were selected to have no more than two of the previous items >1 and all hyperdopaminergic items <2 .

Dopamine dysregulation syndrome (DDS) was excluded from ICD definition as it may not be driven by the same pathophysiological processes.

As ICD are intermittent phenotypes, they were screened at the baseline visit, and between each follow-up visits in longitudinal cohorts: PD patients were considered ICD-RB positive (cases) if they ever experienced these troubles during baseline or follow-up visits. Controls were defined as PD patients with no occurrence of ICD at baseline or follow-up visits.

Among clinical and demographic data available in the different datasets, we collected those that were present in all datasets. Data were then harmonized to be efficiently merged in the combined dataset.

Genotyping and quality controls

The same processes were applied at same site for the seven studies. Software used were PLINK v1.9 and 2.0³⁵, flashPCA³⁶, R version 3.4³⁷ and custom perl and bash scripts.

Genotyping data were generated with high-throughput Illumina NeuroChip array³⁸ (containing a tagging variant backbone of 306,670 variants complemented with a custom set of 179,467 variants implicated in several neurological disorders) for BADGE-PD, BELPD, ICEBERG and LUXPARK. PPMI participants were genotyped using Illumina NeuroX array (267,607 variants), PARKWEST with Illumina Infinium OmniExpress Exome array (958,497 markers) and DIGPD with the Illumina Multi-Ethnic Global (MEGA) array (with up to 1,800,000 variants).

For quality control procedures, a pipeline was set up and applied for each study. Briefly, variants with call rates $>2\%$ and variants deviating from Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) at $p < 1E-8$ were excluded. We use a less stringent threshold for HWE than the commonly used $p < 1E-6$ for controls as all individuals were PD patients and therefore are susceptible to slightly deviate from equilibrium due to PD genetic risk. Relatedness between individuals was evaluated with Identity-By-Descent (IBD) estimation after LD

based pruning. Individuals with PI-HAT IBD > 0.125 (third-degree family relationships) were excluded. Patients with sex discrepancies between reported and genetically determined sex, and individuals with outlying heterozygosity (± 3 standard deviation) were also excluded.

Imputation was performed with the Sanger Imputation Service using the Haplotype reference Consortium data³⁹, a reference panel of 64,976 human haplotypes at 39,235,157 SNPs. Phasing was performed with EAGLE2⁴⁰ and imputation with the positional Burrows-Wheeler transformation (PWBT) algorithm⁴¹. Post-imputation quality controls were conducted to filter out badly imputed variants (INFO-score <0.5) for SNP-set association and INFO-score <0.8 for Polygenic Risk Score (PRS) calculation as it is very sensitive to imputation thresholds. Low call rate variants, SNPs deviating from HWE at previously mentioned thresholds and variants with MAF <0.05 were filtered out.

We then selected a set of common variants between the seven studies and excluded variants that were absent in one study group using the “--isec” function of BCFtool software (ref). Intersection files produced were then combined on to the final dataset using the “--merge” function of BCFtools.

Genetic ancestry was estimated with PCA estimation and projection on a common set of LD pruned variants with the 1000 genome genetic data. Individuals outlying from European ancestry cluster were filtered out. Eigenvectors from PCA were kept to be used as covariates in association analyses.

Single variant analysis

Data preparation and statistical analysis were conducted using PLINK v2.0³⁵ and R v3.4³⁷

For single variant analysis, we performed logistic or firth regressions⁴² for each maker. Models were adjusted for age at diagnosis of PD, gender, DA use, study group and the 5 first eigenvectors to account for residual population stratification. Eigenvectors resulted from principal component analysis across independent autosomal markers. These markers were created by pruning SNPs remaining after quality control. A pair-wise $r^2 < 0.2$ was applied within a sliding window of 250 SNPs, shifting 50 SNPs, all of which had a $P_{HWE} > 0.2$ and had a MAF ≥ 0.2 .

We checked for systematic technical bias, residual population stratification or excess of false positive associations using genomic inflation factor and visual quantile-quantile

(Q-Q) plot observation. Genomic inflation factor (λ) is calculated as the ratio of the median of the empirically observed distribution of the test statistic to the expected median to quantify potential excess of false positive rate. Q-Q plots were used to compare the distribution of observed P-values with their expected distribution under the null hypothesis.

Gene-level analysis

MAGMA v1.08⁴³ was used to test for gene-level and pathways association testing with the summary statistics of the single variant GWAS analysis. To perform this analysis, gene-level P-values were generated using a combination of SNP-level P-values within a gene while accounting for LD distribution with the use of clumping procedures. The “multi=snp-wise” procedure was used to aggregate both top SNP associations and mean SNP associations models. SNPs were mapped to genes within 50 kb upstream and 25 kb downstream the gene boundaries, determined with the Humas assembly and gene annotation ENSEMBL, to take into account the fact that regulatory regions are often outside of gene boundaries. LD structure was estimated with the external, well design reference panel 1000 Genomes European data phase 3.

Gene-set analysis

We used MAGMA v1.08⁴³ to perform competitive gene-set analysis. Briefly, the P-values from gene-level analysis were converted to Z-values and the competitive approach aims to test whether the genes in a gene-set are more strongly associated with ICD than other genes. Two types of gene-sets were tested, all extracted from MSigDB v7.2⁴⁴: Canonical curated subset of gene-sets from BIOCARTEA, Kyoto Encyclopedia of genes and genomes (KEGG)⁴⁵, the Pathway Interaction Database (PID)⁴⁶, the REACTOME pathway knowledge base⁴⁷, WikiPathways⁴⁸, chemical and genetic perturbations (CGP) and ontology gene-sets from Gene-Ontology (GO) Biological processes⁴⁹.

Tissue expression analysis

Tissue expression analysis was performed in the same way as gene-set analysis except that binary indicators of the presence of a gene in a gene-set is replaced by gene expression level (from RNA sequencing) in specific tissues. Expression datasets were extracted from GTEx V8⁵⁰.

Heritability estimation

Genome Wide Complex Trait analysis (GCTA)⁵¹ and its restricted maximum likelihood (REML) equations were used to estimate SNP-based heritability of all imputed and genotyped SNPs of the study to see if they account for a valuable part of the phenotypic variance explained by genetic components. We used the 1,000 Genomes Project reference⁵² dataset on European ancestry samples for LD estimation and clumping between the computed SNPs. Variance estimated by all the SNPs was reported on the observed scale and transformed to that on the liability scale, assuming a prevalence of impulse control disorders ranging from 15% to 20%, to account for the fact that case-control studies artificially over estimates the prevalence of the disease in general population.

Genetic correlation with other traits

Genetic correlations (r_g) between GWAS summary statistic of ICD in PD with GWAS of other phenotypes were carried out using an extension of LD score regression (LDSC)⁵³. LDSC estimates from 440 other traits were downloaded from LD-hub platform⁵⁴.

Contribution of Parkinson's disease genetic risk score to impulse control disorders susceptibility

We used the PRSice2⁵⁵ software and method for polygenic risk score estimation. Briefly, PRS are an estimate of an individual's aggregated genetic risk score to a phenotype. For each SNP from a genetic association study, the variants risk scores are calculated as the multiplication of alleles at risk number (0 - 2) by the effect size of the SNP. Individuals PRS are then calculated all SNPs risk score with a P-value threshold.

PRS was calculated for a series of P-value thresholds ranging from 5E-8 to 1 to estimate the best fitting model. Best cut-off was evaluated using Nagelkerke's R^2 which estimates the predictive power of the PRS and considered associated to ICDs if R^2 P-value was nominally significant. PRSice2 allows for computation of empirical p-values using permutations: phenotypes are swapped 10,000 times to obtain P-value of association under the null hypothesis.

Best fit PRS was then applied for association with ICDs, calculated with logistic regression, adjusted of age at diagnosis of PD, sex and the 5 first PCs previously calculated. Our sample was then divided in quintiles, to see if individuals with highest PRS are more correlated to phenotype (with first quintile considered as reference).

To check for PD PRS contribution to ICD susceptibility, we used the summary statistics from the last GWAS meta-analysis from Nalls et al⁵⁶.

Results

Description of the population

Among the seven targeted studies, 1,909 PD patients met inclusion criteria and passed quality controls. 729 (38%) were screened ICD positive and 1,180 (62%) ICD negative. A description of studies characteristics is presented in **Table 1**. Ratio of ICD positive patients were fluctuating between 0.2 and 0.6 for longitudinal cohorts. These differences are attributable to differences study designs, all studies except BADGE-PD having variable follow-up ranging from 2 to 7 years. Duration between PD diagnosis and recruitment into the study was also different but the age at PD diagnosis was similar across cohorts.

Characteristics at baseline of the combined dataset of the seven studies is presented in **Table 2**.

Cases were younger than controls at age at diagnosis respectively 59.2 years old (SE=10.1) vs 63.1 (SE=8.1) at P-value<0.001 and male/female ratio was higher in cases (P<0.001). DA use was significantly higher in PD patients with ICD (90% vs 78% at P<0.001). Cases had significantly higher scores for MDS-UPDRS scores for part one, two and four. However, no differences were found between cases and controls for motor examination (MDS-UPDRS part three) and Hoehn and Yahr stage. No differences were found for PD duration from diagnosis to inclusion in the study and cognitive status assessed by the Mini Mental State Examination (MMSE).

Single variant analysis

Among the 39,235,157 imputed and genotyped SNPs, a total of 2,227,926 survived filters and quality controls. Manhattan and quantile-quantile plots are presented in **Figure 1** and **Figure 2**.

No SNP achieved genome-wide significance. No major deviation in Q-Q plot was observed except in the tail of the distribution, which is suggestive of associations rather than bias. Accordingly, lambda factor estimation was 1.03, supporting the fact that no residual confounding was to take into account.

Thirteen independent SNP associations with ICD phenotype, adjusted on age at PD diagnosis, sex, study group, DA use and PC1 to 5 were found at $P < 5E-06$. These 13 top variants are shown in **Table 3**.

Top ranked variant rs2775017 (P -value = $5.5E-08$, OR= 1.6) is located in an intergenic region of chromosome 21 band q11.2 close to the Fem-1 Homolog A Pseudogene 1 (*FEM1AP1*). Top 2 and 3 variants (rs2895781, $P < 7.2E-08$, OR = 1.42 and rs72719460, $P < 1E-06$, OR = 1.42) located respectively in chromosomes 5 and 8 were not located inside or near protein coding genes. Four out of the 13 top SNPs were overlapping protein coding genes, all with P -values $> 1E-06$ (Zinc Finger Protein 385B (*ZNF385B*), NADH Ubiquinone Oxidoreductase Complex Assembly Factor 6 (*NDUFAF6*), Down Syndrome Cell Adhesion Molecule (*DSCAM*), and Membrane Associated Ring-CH-Type Finger 6 (*MARCH6*)).

Gene-level analysis

We tested for association with single variant association summary statistics 18,449 genes represented by at least 5 SNPs from this dataset.

No nominal significant association survived P -value threshold set at $P < 2.5E-6$.

Top hits ($P < 2.5E-3$) are presented in **Table 4**. The lowest P -value for association was $1.9E-05$ for *OR2T34*, which encodes the Olfactory Receptor Family 2 Subfamily T Member 34. Another Olfactory receptor family 2 coding gene, *OR2T10*, was found associated at $P = 0.001$. Two other genes from the GABA receptors super family, *GABRA5* (GABA A Receptor Subunit Alpha-5) and *GABRB3* (GABA A Receptor Subunit Beta-5) were associated respectively at $P = 0.0005$ and $P = 0.0009$.

TRMP2 coding Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily M Member 2 was found associated with ICD at $P = 0.0008$.

Finally, *OPRM1*, coding the opioid receptor mu 1, was ranked 12 upon the 18449 genes tested for association with ICD.

Gene-set analyses

For curated canonical pathway from MSigDB, 6,222 gene-sets from KEGG, Reactome, PID, Biocarta, WikiPathways and Chemical and Genetic Perturbation databases were included and represented by at least five genes from gene-level analysis. For these canonical pathway analyses, gene-set P-value threshold was set at $8E-6$. Results are presented in **Table 5**.

We did not find significant associations but the top two sets were near the threshold respectively at $P = 1.7E-5$ and $P = 2.2E-5$. These two pathways were MAPK14 and MAPK11 targets from Turjanski chemical and genetic perturbation database. The third pathway in order of ranking was mBDNF and proBDNF regulation of GABA neurotransmission, provided by WikiPathways, associated with ICD at $p = 0.0005$. BDNF is a Brain-Derived Neurotrophic Factor, mBDNF is the mature factor while proBDNF is the precursor.

Enrichment in biological processes from Gene Ontology database was also evaluated with 7,559 sets of genes considered for analysis. None of them was set-wise significant at $P < 6E-06$. Pathways with a P-value of association < 0.005 were reported on **Table 6**. Four out of the 11 eleven pathways were linked to amyloid metabolism or regulation. Two pathways linked to the regulation of behavior and feeding behavior were highlighted at $P = 0.0006$ and $P = 0.002$. Finally, last pathway in ranking order was related to regulation of midbrain dopaminergic neuron differentiation ($P = 0.003$).

Tissue expression analysis

Gene expression in 54 tissues were extracted from GTEx v8 to be tested for enrichment in genes associated with ICD in PD. Five tissues were nominally significant, all related to brain areas. In descending order of P-value, we found brain caudate basal ganglia, brain spinal cord cervical c1, brain cerebellum, brain putamen basal ganglia and brain cerebellar hemisphere. The five following tissues were also related to brain areas, supporting the fact that we found a specific enrichment of brain expressed genes, even if not significant (P-value threshold was 0.001). Tissue expression analysis are presented in **Figure 3**.

Heritability estimation

Liability-scale SNP heritability (SNP-h²) was estimated with GCTA REML modeling on the full imputed genetic data and on the subset of SNPs selected for this study. Overall, assuming a prevalence ranging from 15 to 25%, SNP-h² was estimated between 0.26

(SE = 0.13, P = 0.02) and 0.33 (SE = 0.17, P = 0.02). Partitioned heritability SNP-h² of the top SNPs reported in **Table 3** was estimated between 0.01 (SE = 0.03) and 0.013 (SE = 0.03).

Genetic correlations with other traits

Variant-based genetic correlations (r_g) with external traits were estimated using bivariate linkage disequilibrium score regression. GWAS summary statistics from 440 previous studies were downloaded from LD-hub database and tested for correlation. As no correlation survived correction for multiple testing, correlations below nominal significance are shown in **Table 7**. Six out of the 440 traits were nominally correlated with ICD in PD: Two psychiatric traits from the Psychiatric Genomic Consortium (PGC), schizophrenia ($r_g = 0.24$, $p = 0.02$) and major depressive disorders ($r_g = 0.45$, $p = 0.03$), another psychiatric trait from the United Kingdom BioBank (UKBB), related to anxiety, tension or depression ($r_g = 0.22$, $p = 0.03$), Insomnia from UKBB GWAS ($r_g = 0.3$, $p = 0.03$). Finally, two addiction related traits from UKBB were correlated with ICD, past tobacco smoking ($r_g = 0.2$, $p = 0.04$) and difficulty not smoking for one day ($r_g = 0.4$, $p = 0.05$).

Contribution of Parkinson's disease genetic risk score to impulse control disorders susceptibility

For this analysis we used the summary statistics of the last GWAS meta-analysis on Parkinson's disease performed by Nall et al. in 2019. This GWAS was performed on 37,700 PD patients and 1.4 million controls identifying 90 significant independent risk loci at genome-wide level.

For the PRS fitting, we used P-value thresholds ranging from 5E-8 to 1. Default settings of PRSice2 software were applied. Best cut-off was evaluated with Nagelkerke's $R^2 = 0.03$ (P-value = 0.001) for SNP GWAS P-value of 0.01 (**Figure 4. A**). 12,794 independent SNPs were included in this model. Logistic regressions applied on PRS calculated upon the threshold mentioned above did not found overall associations between ICD and PD PRS. However, when compared to the patients with the lowest PRS values (first quintile), patients with the highest scores (fifth quintile) had 1.63 (95% CI: 1.13-2.34) times increased odds ratio. Tendencies to an increase of odds ratio with PRS is remarkable (**Figure 4. B**).

Discussion

To our knowledge, we report here the first GWAS on impulse control disorders in Parkinson's disease. Unfortunately, no genome-wide significant association was found in neither SNPs, genes or pathways tested, probably related to a lack of power due to the relative small sample size of our study.

However, multiple suggestive independent associations were highlighted at suggestive threshold of $P < 5E-06$. Top hit was found at 21q11.2 with lowest P-value = $5.5E-08$. This region was never reported to be implicated in ICD or PD before and no protein coding genes were found at reasonable distance from this peak. High throughput chromosome conformation capture (Hi-C)⁵⁷, a molecular method to analyse the spatial organization of chromatin in the cell found significant interactions between rs2775017 and *LIP1* gene coding Lipase 1 protein involved in Lipoprotein metabolism which was found to be dysregulated in PD⁵⁸ but potential role of 21q11.2 in ICD in PD remains unclear.

Among other suggestive associations, some were found lying inside boundaries of protein coding genes of potential interest even if no variant was found to have a direct functional impact on gene or protein function. However, most of the variants flagged in GWAS are not directly causal but potential proxies of the causal region.

Rs79396265 ($P = 1.6E-06$) and nearby variants can be mapped to the *NDUFA6* gene, also known as *C8orf38*, coding a protein that localizes to mitochondria and plays an important role in the assembly of complex I of the mitochondrial respiratory chain. This complex plays a crucial role in energy metabolism^{59,60} essential for high energy demanding cells such as neurons. Malfunctions in complex I were associated to neurodegeneration and Parkinson's Disease^{61,62}.

Rs2837701 ($P = 1.6E-6$) is located in *DSCAM* gene coding Down syndrome cell adhesion molecule. Studies have reported a role of *DSCAM* in neuron development, and defects on this gene were linked to enlarged presynaptic terminals resulting in neurons not being able to communicate with each other in a targeted way⁶³. Depending on brain regions affected, *DSCAM* could thus be linked both to PD and ICD.

Besides from single variant analyses, results from gene-level aggregation of SNPs were also promising.

First, even if well below significance threshold, *OPRM1* gene ($P = 0.001$) was ranked 12th upon more than 18,000 genes tested. A functional variant in *OPRM1*, rs1799971 was previously reported in ICD in PD²⁴ an opioid pathway was also associated in another study¹⁶. *OPRM1* is coding for the mu opioid receptors 1 which belongs to endogenous opioid system. This system plays a central role in the reward and motivational circuits. These receptors are widely distributed in anatomical areas related to these circuits such as the ventral tegmental area, the nucleus accumbens, the amygdala and the prefrontal cortex⁶⁴. Mu opioid receptors are expressed on GABAergic (inhibitory) interneurons of the black matter and ventral tegmental area projecting on dopaminergic neurons. Their activation inhibits this inhibition, resulting in activation of the activity of dopaminergic neurons.

The *OPRM1* gene is thus a prime target for pharmacogenetic studies of addiction since it codes for mu opioid receptors that regulate the dopaminergic system, the heart of the reward systems⁶⁵. *OPRM1* has been associated in numerous studies of association with drug or behavioral addictions. Mu opioid receptors are the receptors for morphine and opioid analgesics. Functional variants of the *OPRM1* gene, such as rs1799971, were found to generate a less active mu receptor. This variant is frequently associated with the efficacy of analgesic and alcohol addiction treatments. In particular, numerous studies have shown that carriers of the G allele of the SNP have a decreased analgesic response to opioids^{64,66–68}. On the other hand, the same allele carriers responded better to Naltrexone as a treatment for alcohol addiction⁶⁹. Naltrexone has recently been proposed for the treatment of behavioral addictions in Parkinson's disease⁷⁰.

Another interesting finding was the suggestive association with GABA A receptors genes. Two genes coding these receptors were found associated, *GABRA5* ($P = 0.0005$) and *GABRB3* ($P < 0.0008$). Implication of GABA receptors in PD and ICD are well documented. Several GABA A coding genes were tested for their contribution to the heritability of Pathological gambling in a study conducted on 139 pathological gamblers²²³. Besides, evidence for GABA A receptor dysregulation in pathological gambling and impulsivity traits was pointed in a study investigating GABA A receptor availability in 15 individuals with pathological gambling and 19 healthy controls (HV) with PET imaging using a specific tracer⁷¹.

Finally, gene-wise analysis revealed an association with *TRPM2* gene coding the transient receptor potential melastatin 2. Activation of *TRPM2* by oxidative stress mechanism or defects in this gene have been linked to intracellular calcium accumulation leading to cell death in several types of cells including neurons and was implicated in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and bipolar disorder⁷².

According to these findings, our results highlight a set of genes implicated in neurodegeneration or neurotransmission, which may have an impact on ICD occurrence. If a direct link between PD neurodegeneration and ICD remains unclear, one of the major hypotheses is that hyperdopaminergic state found in PD with ICD may be attributable to denervation-induced dopamine receptors hyper sensitivity, notably in the ventral striatum⁷³.

All tissues considered in our tissue expression analysis were well above significance threshold. Nevertheless, a specific enrichment in brain areas and particularly basal ganglia was nominally significant.

The two-top pathway from curated canonical gene-sets were related to MAPK chemical and genetic perturbation circuit ($P = 1.7E-05$ and $2.2E-05$). Mitogen protein activated kinases role have been intensively studied in PD. Dysfunctions in kinases and phosphatases were shown to cause alterations in protein phosphorylation. These mechanisms were linked to PD. In particular, a review of Bohush et al.⁷⁴ focused of the specific role of MAPK signaling pathways in PD pathogenesis. MAPK11 and 14 are two of the four p38 MAPKs. P38 MAPK role in rewarding effects of drugs of abuse was investigated but it remains unclear if it plays a direct role or if it acts by modulating the stress-induced aversive responses²⁶⁹.

The third pathway in P-value order was BDNF regulation of GABA neurotransmission ($P = 0.0005$). BDNF has a major role on morphology and survival of dopaminergic neurons and may affect GABA transmission⁷⁵. Altered function of BDNF, reduction in BDNF mRNA or protein expression was observed in post-mortem observation of substantia nigra from PD patients.^{75,76}

Observations from our ontology pathway analysis were not sufficiently powered to detect significant associations. Yet, regulation of several processes in amyloid beta formation and metabolism were in the top ranking of this analysis. Interestingly,

inclusions of beta-amyloid, hallmark of Alzheimer's disease, were shown in PD patients with dementia. Although it seems difficult to associate impulse control disorders and inclusions of amyloid deposits, studies have found higher percentage of impulse control disorders in PD patients with mild cognitive impairment than in idiopathic PD (Impact of Cognitive Profile on Impulse Control Disorders Presence and Severity in Parkinson's Disease)^{77,78}.

Phenotypic variance of impulse control disorders attributable to genetic factors was estimated between 26 and 33%. Previous estimations were substantially higher, ranging between 50 to 60%¹³. These differences could be explained by the difference in study designs and sample sizes but also be smaller in PD patients under dopamine agonists. However, this heritability estimation found a great impact of genetic factors in impulse control disorders.

Genetic correlation with external trait and phenotypes found correlations with two psychiatric disorders, schizophrenia and major depressive disorders. The disorders were previously associated with higher impulsivity traits⁷⁹.

If the previous analyses showed an implication of PD neurodegeneration processes, our polygenic risk score approach to identify the genetic contribution of PD on ICD revealed the first association between PD PRS and ICD. Previous studies reported no associations between PD PRS and ICD⁸⁰, but were only testing the contribution of the genome-wide significant SNPs. We investigated several threshold P-value from GWAS summary statistics and found a significant correlation between PD PRS and ICD. However, this contribution was weak and only predicted up to 3% of ICD variance. Logistic association between PD PRS and ICD was not significant overall but a tendency to an increase in odds ratio was found for the patients with highest percentiles of PRS with a significant association between the fifth percentile (highest PRS values) of PRS when compared to the first (lowest PRS values).

Our study has several limitations. First, our sample was too small to have sufficient power to detect significant associations at the pan-genomic threshold even though studies of aggregation of variants within pathways or genes are less stringent in terms of sample size requirements. ICD must be more systematically studied in PD cohorts

associating genetic data in order to improve future GWAS analyses. In addition, The multiple scales or criteria used for defining ICD for this study with varying sensitivity and specificity, leading to potential bias in the definition of the disorder. Particularly, although we used validated tools to detect ICD in PD in this study, the distinction between a non-pathological impulsive character and the presence of pathological impulse control disorders is not achieved by all these instruments. To minimize this issue, we carefully adjusted our analyses on study group and potential population stratification using multi-dimensional scaling approach. Another problem is that ICDs are not a single phenotype but rather an aggregation of endophenotypes whose genetic basis may be different.

Another pitfall of this study is the available information on dopaminergic medications. Although all our analyses are adjusted for agonist intake, it would have been preferable to adjust for the dose and duration of exposure to these treatments which were not available for all cohorts.

In conclusion, our results on the first genome-wide association study on ICDs in PD highlight novel suggestive genetic associations, particularly a locus on chromosome 21q11.2 region which was not found associated in previous studies in PD nor in the general population. Notably, *OPRM1* gene, previously reported in studies on ICD in PD, was ranked on the top list of genes potentially associated with ICD in PD.

ICD should be more systematically evaluated in PD cohorts associated with genetic data in order to perform sufficiently powered GWAS or meta-analyses. The identification of genetic risk factors of ICD in PD is important to better understand the molecular mechanisms underlying this debilitating condition, and potentially develop new preventive and therapeutic strategies.

TABLES

Table 1. Description of the main characteristics of the seven studies included in this analysis.

| Study | Total N | Age Diag | Sex ratio (m/f) | PD duration | ICD ratio (+/-) | Genotyping array | Type of study | ICD assessment |
|----------|---------|-------------|-----------------|-------------|-----------------|--------------------------------|---------------|----------------|
| ICEBERG | 209 | 60.8 (9.3) | 1.7 | 1.9 (1.4) | 0.4 | Illumina NeuroChip | Longitudinal | QUIP-RS |
| BADGE-PD | 289 | 51.9 (8.1) | 1.7 | 10.2 (5.2) | 1.3 | Illumina NeuroChip | Case-Control | ECMP |
| BELPD | 59 | 60.2 (12.0) | 1.6 | 10.9 (7.0) | 0.2 | Illumina NeuroChip | Longitudinal | QUIP |
| LUXPARK | 450 | 61.4 (5.3) | 1.7 | 6.8 (3.3) | 0.4 | Illumina NeuroChip | Longitudinal | UPDRS 1.6 |
| DIGPD | 403 | 62.1 (9.9) | 1.5 | 2.5 (2.1) | 0.5 | Illumina MegaChip | Longitudinal | EXPERT DIAG |
| PPMI | 380 | 60.6 (9.6) | 2.0 | 0.62 (0.1) | 0.6 | Illumina NeuroX | Longitudinal | QUIP |
| PARKWEST | 121 | 65.9 (9.0) | 1.6 | 7.3 (1.9) | 0.6 | Illumina HumanOmniExpressExome | Longitudinal | QUIP |

m/f, males/females ratio, +/-, Cases/Controls ratio, Age Diag, Age at diagnosis of PD, in years, PD duration is expressed in years.

Table 2. Description of the main characteristics of the combined dataset. (N = 1909)

| Variable | Cases (n=729) | Controls (n=1180) | P-value |
|----------------------------|---------------|-------------------|---------|
| Age at PD diagnosis, years | 59.2 (10.1) | 63.1 (8.1) | <0.001 |
| PD duration, years | 5.4 (3.7) | 5.1 (3.9) | 0.096 |
| Male, n(%) | 474 (65) | 649 (55) | <0.001 |
| DA use, n(%) | 656 (90) | 920 (78) | <0.001 |
| MDS-UPDRS I | 13.4 (0.6) | 11.2 (1.4) | <0.001 |
| MDS-UPDRS II | 14.1 (3.6) | 13.8 (2.9) | 0.045 |
| MDS-UPDRS III | 34.7 (1.3) | 34.6 (1.2) | 0.086 |
| MDS-UPDRS IV | 2.3 (0.1) | 1.6 (0.3) | <0.001 |
| Hoehn and Yahr stage | 2.2 (0.4) | 2.2 (0.8) | 1.000 |
| MMSE | 28.1 (1.2) | 28.2 (1.8) | 0.184 |
| TOTAL | 729 | 1180 | |

Tableau 3. Top independent SNP findings (at $P < 5E-06$) for the logistic regression on single variants adjusted on age at diagnosis, sex, study group, dopamine agonist use and PC1 to 5

| CHR | BP | SNP | REF/ALT | MAF | MAF CASES | MAF CONTROLS | OR | BETA | SE | P | OVERLAPPED GENE | NEAREST GENES |
|-----|-----------|------------|---------|------|-----------|--------------|------|-------|------|-----------------|-----------------|---------------|
| 21 | 15110825 | rs2775017 | C/T | 0.19 | 0.24 | 0.15 | 1.56 | 0.45 | 0.08 | 5.47E-08 | | FEM1AP1 |
| 5 | 101110762 | rs2895781 | T/C | 0.50 | 0.55 | 0.47 | 1.42 | 0.35 | 0.07 | 7.23E-07 | | OR7H2P |
| 8 | 123035063 | rs72719460 | C/T | 0.09 | 0.12 | 0.07 | 1.78 | 0.58 | 0.12 | 9.99E-07 | | |
| 2 | 180622783 | rs12052744 | C/T | 0.23 | 0.27 | 0.20 | 1.45 | 0.37 | 0.08 | 1.06E-06 | ZNF385B | |
| 5 | 72018024 | rs3010273 | A/G | 0.24 | 0.20 | 0.27 | 0.66 | -0.41 | 0.08 | 1.45E-06 | CTC-347C20.1 | |
| 8 | 96071272 | rs79396265 | C/T | 0.26 | 0.30 | 0.23 | 1.44 | 0.36 | 0.08 | 1.56E-06 | NDUFAF6 | |
| 21 | 41924376 | rs2837701 | A/C | 0.39 | 0.35 | 0.43 | 0.71 | -0.34 | 0.07 | 1.61E-06 | DSCAM | |
| 5 | 10417575 | rs2934222 | C/G | 0.23 | 0.27 | 0.19 | 1.47 | 0.38 | 0.08 | 1.61E-06 | MARCH6 | |
| 4 | 188803347 | rs7349606 | T/G | 0.25 | 0.29 | 0.21 | 1.42 | 0.35 | 0.07 | 2.29E-06 | | |
| 9 | 112936707 | rs10980236 | G/A | 0.05 | 0.07 | 0.04 | 2.09 | 0.74 | 0.16 | 2.84E-06 | | PALM2-AKAP2 |
| 18 | 13188836 | rs10502418 | G/A | 0.20 | 0.23 | 0.17 | 1.49 | 0.40 | 0.09 | 2.97E-06 | | LDLRAD4 |
| 4 | 14717458 | rs13115395 | C/A | 0.22 | 0.27 | 0.19 | 1.42 | 0.35 | 0.08 | 3.58E-06 | LINC00504 | |
| 13 | 57254224 | rs7989458 | G/A | 0.36 | 0.40 | 0.33 | 1.40 | 0.33 | 0.07 | 3.77E-06 | | snoU13 |

CHR. Chromosome, BP. Base pair position on hg19, REF. Reference allele, ALT. Alternative allele, MAF. Minor allele frequency reported for ALT allele, OR. Odds ratio, BETA is derived from odds ratio, SE. Standard error, P. Raw P-value. P-value threshold for significance is set a $P < 5E-08$.

Table 4. Top findings from gene-level analysis computed by MAGMA

| GENE | NSNPS | NPARAM | ZSTAT | P |
|-------------|--------------|---------------|--------------|------------|
| OR2T34 | 120 | 14 | 4,12 | 1,8946E-05 |
| TNPO1 | 482 | 18 | 3,46 | 0,00027277 |
| PRAMEF6 | 15 | 4 | 3,37 | 0,00037932 |
| GABRA5 | 512 | 61 | 3,29 | 0,00049975 |
| IL32 | 352 | 34 | 3,20 | 0,00067961 |
| NACC2 | 67 | 12 | 3,20 | 0,00069366 |
| MMP25 | 392 | 41 | 3,18 | 0,0007386 |
| GABRB3 | 765 | 89 | 3,14 | 0,00085464 |
| TRPM2 | 510 | 58 | 3,13 | 0,00086427 |
| C21orf2 | 461 | 52 | 3,08 | 0,0010518 |
| OR2T10 | 167 | 13 | 3,06 | 0,0011119 |
| OPRM1 | 878 | 83 | 3,04 | 0,0011714 |

Table 5. Top findings from pathway analysis on MSigDB curated gene-sets

| GENE-SET | NGENES | BETA | SE | P |
|--|---------------|-------------|-----------|----------|
| TURJANSKI: MAPK14 TARGETS | 9 | 1,51 | 0,36 | 1,70E-05 |
| TURJANSKI: MAPK11 TARGETS | 5 | 1,51 | 0,29 | 2,24E-05 |
| WP: MBDNF AND PROBDNF REGULATION OF GABA NEUROTRANSMISSION | 35 | 0,33 | 0,10 | 0,00054 |
| WP: REGULATION OF MICROTUBULE CYTOSKELETON | 46 | 0,35 | 0,11 | 0,001277 |
| REACTOME: MET ACTIVATES RAP1 AND RAC1 | 11 | 0,68 | 0,22 | 0,00134 |
| REACTOME: SULFIDE OXIDATION TO SULFATE | 5 | 1,07 | 0,36 | 0,001447 |
| CAFFAREL: RESPONSE TO THC 8HR 5 DN | 11 | 0,64 | 0,21 | 0,001468 |
| REACTOME: DEGRADATION OF CYSTEINE AND HOMOCYSTEINE | 13 | 0,65 | 0,22 | 0,002129 |
| WP: NEUROINFLAMMATION | 11 | 0,64 | 0,23 | 0,002368 |
| HUANG: FOXA2 TARGETS DN | 35 | 0,42 | 0,14 | 0,002402 |

Table 6. Top findings from pathway analysis on Gene Ontology (GO) Biological Processes

| Gene-set | NGENES | BETA | BETA STD | SE | P |
|--|--------|---------|----------|----------|----------|
| GO: NEGATIVE REGULATION OF AMYLOID PRECURSOR PROTEIN CATABOLIC PROCESS | 16 | 0,89778 | 0,026427 | 0,26296 | 0,000321 |
| GO: REGULATION OF AMYLOID BETA FORMATION | 32 | 0,56813 | 0,023641 | 0,16677 | 0,00033 |
| GO: REGULATION OF BEHAVIOR | 70 | 0,34618 | 0,021283 | 0,10739 | 0,000635 |
| GO: AMYLOID BETA FORMATION | 38 | 0,49843 | 0,022598 | 0,15526 | 0,000665 |
| GO: NEGATIVE REGULATION OF STEM CELL DIFFERENTIATION | 20 | 0,61956 | 0,020388 | 0,20576 | 0,001305 |
| GO: REGULATION OF AMYLOID PRECURSOR PROTEIN CATABOLIC PROCESS | 38 | 0,45194 | 0,02049 | 0,1556 | 0,001843 |
| GO: REGULATION OF ENDOTHELIAL CELL MIGRATION | 152 | 0,2032 | 0,018368 | 0,070063 | 0,001868 |
| GO: PROTEIN TARGETING TO MITOCHONDRION | 89 | 0,25839 | 0,017903 | 0,08978 | 0,002005 |
| GO: PROTEIN TRANSMEMBRANE TRANSPORT | 55 | 0,31365 | 0,0171 | 0,11184 | 0,002525 |
| GO: FEEDING BEHAVIOR | 100 | 0,24489 | 0,01798 | 0,087716 | 0,002626 |
| GO: REGULATION OF MIDBRAIN DOPAMINERGIC NEURON DIFFERENTIATION | 5 | 1,1704 | 0,019265 | 0,43161 | 0,003353 |

Table 7. Nominally significant findings from genetic cross-trait correlation analyses computed by LD-score regression

| Correlated trait | CATEGORY | ETHNICITY | R2 | SE | Z | P |
|--|-------------|-----------|--------|--------|--------|--------|
| Schizophrenia (PGC) | psychiatric | Mixed | 0.2372 | 0.1013 | 2.3411 | 0.0192 |
| Major depressive disorder (PGC) | psychiatric | European | 0.4524 | 0.2036 | 2.2224 | 0.0263 |
| Seen doctor (GP) for nerves anxiety tension or depression (UKBB) | psychiatric | European | 0.2164 | 0.1011 | 2.1408 | 0.0323 |
| Insomnia (UKBB) | sleeping | European | 0.2983 | 0.1405 | 2.1234 | 0.0337 |
| Past tobacco smoking (UKBB) | addictive | European | 0.1969 | 0.0934 | 2.1069 | 0.0351 |
| Difficulty not smoking for 1 day (UKBB) | addictive | European | 0.4283 | 0.2176 | 1.9685 | 0.049 |

FIGURES

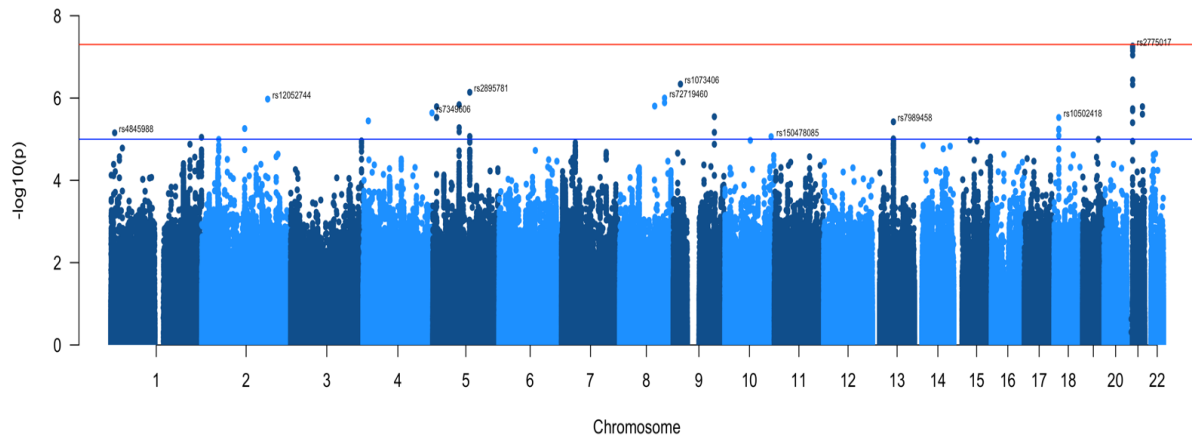


Figure 1. Manhattan plot of the association P-values for PD+ICD+ vs. PD+ ICD- patients. The horizontal axis represents the genome, divided into autosomal chromosomes. The vertical axis shows the $-\log_{10}$ values of the association P-values. Blue line shows the threshold for suggestive associations and red line shows the genome-wide threshold for significance.

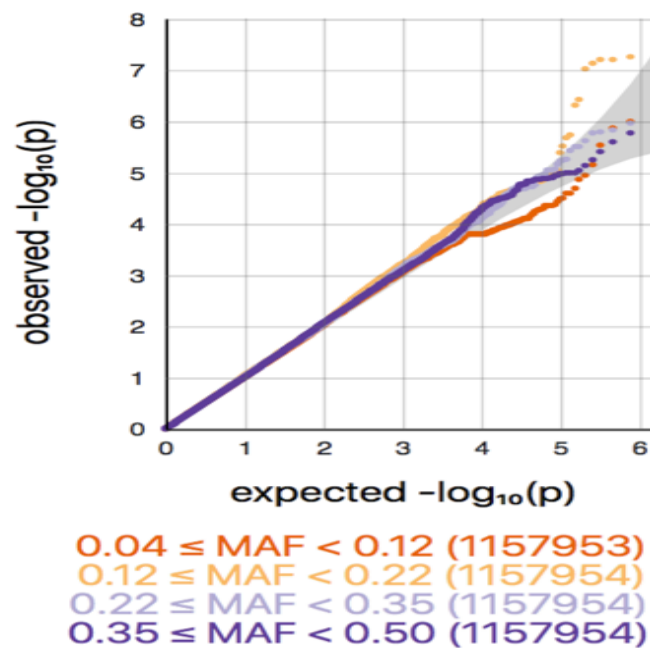


Figure 2. Quantile-quantile plot of association P-values for PD+ICD+ vs. PD+ ICD- patients. The horizontal axis represents the $-\log_{10}$ of expected association test P-values, and the vertical axis shows the $-\log_{10}$ of P-values from the P-values. The shaded region shows the 95% confidence bands of expected values under the null hypothesis of no association. Colored lines represents different minor allele frequencies bins.

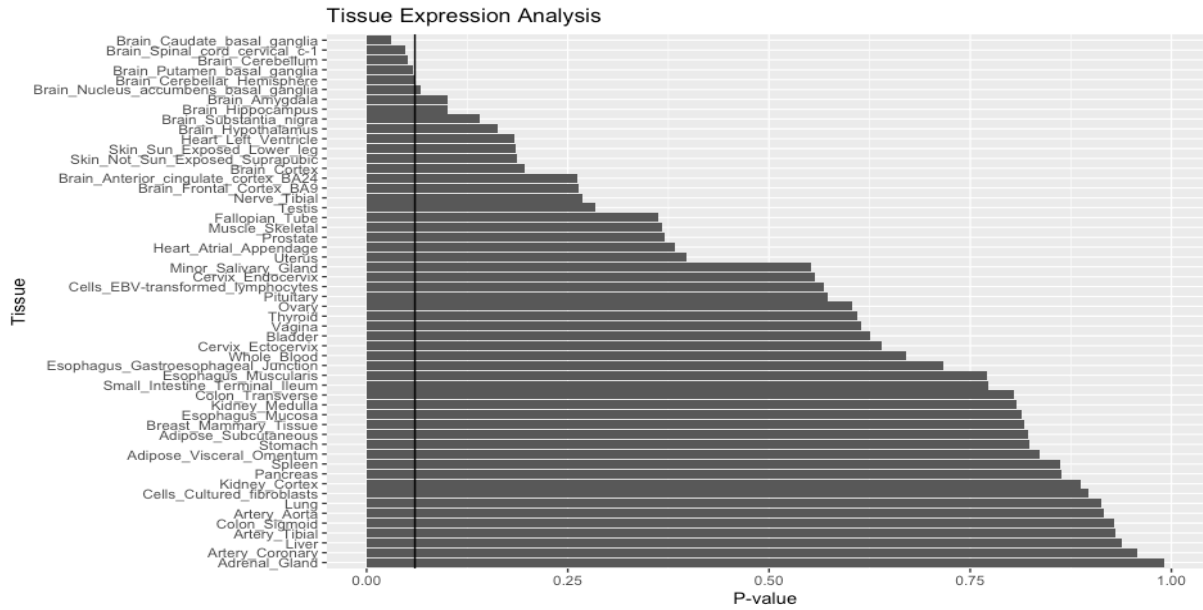


Figure 3. Horizontal barplots of tissue expression enrichment analysis based on gene-level associations between PD+ICD+ vs. PD+ICD- patients. Horizontal line represents P-value of tissue enrichment and vertical text tissues concerned. Black vertical line represents P-value threshold for nominal significance ($p < 0.05$).

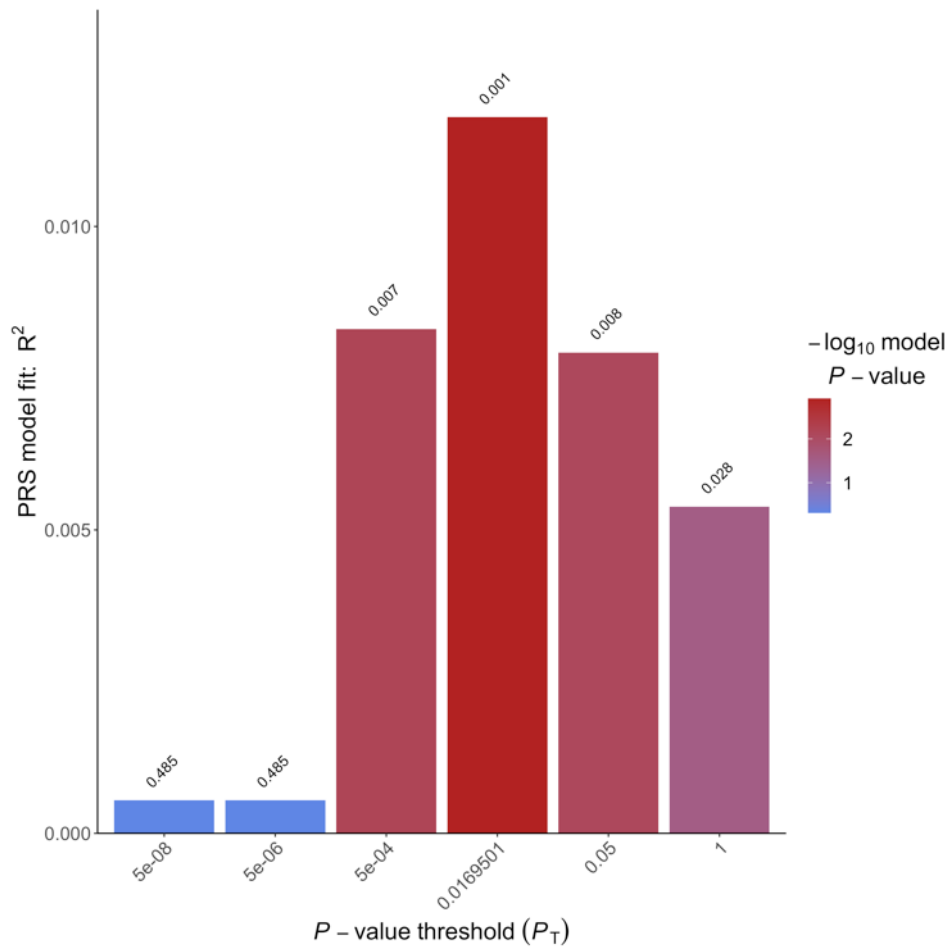


Figure 4 A. Bar plot of variance of ICD (represented by Nagelkerke's R^2) phenotype explained Parkinson's disease polygenic risk score. The bar represents different SNP P -value thresholds from PD GWAS and vertical line represents PRS model fit R^2 . Lowest P -value of PRS model fit for each GWAS threshold is displayed at the top of the bars.

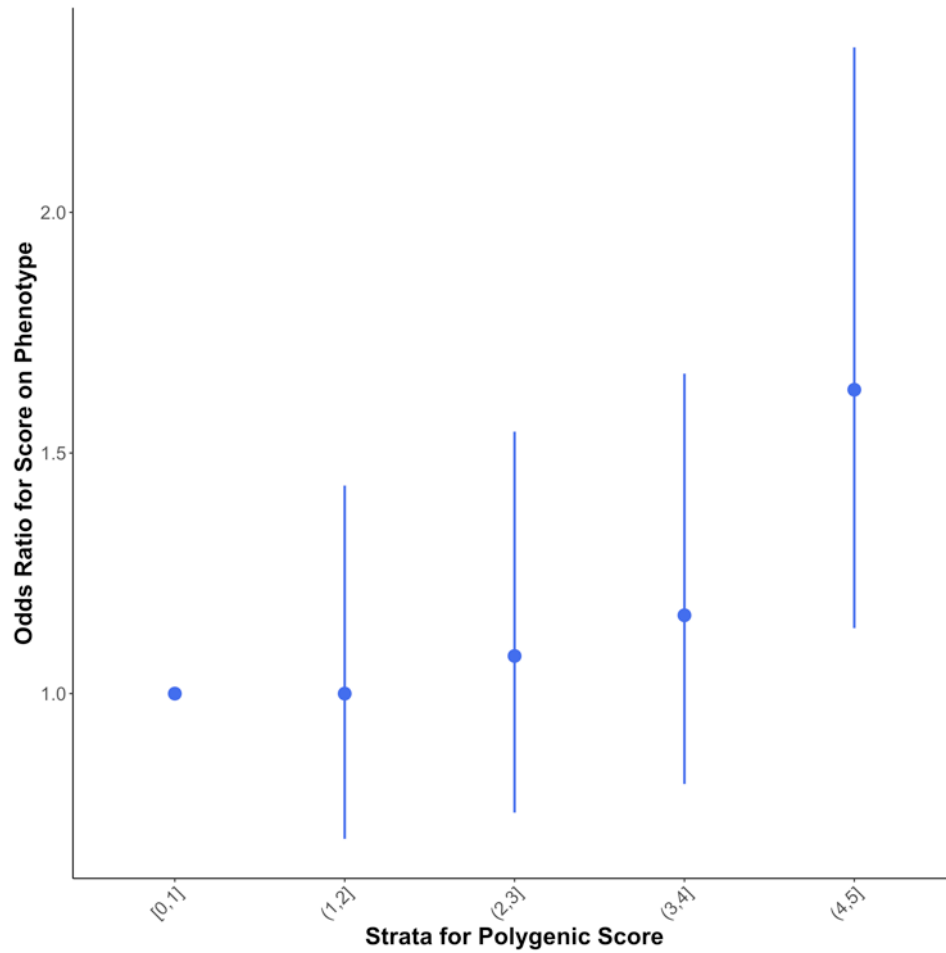


Figure 4 B. Plot of the odds ratios with its 95% confidence intervals from logistic regression of Parkinson’s disease PRS on impulse control disorders status. Each blue bar represents an odds ratio with its confidence interval of a quintile of PD PRS. Significant associations are shown by blue bars not crossing the vertical odds ratio value of 1.

References

1. Weintraub D, Claassen DO. Impulse Control and Related Disorders in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol*. 2017;133:679-717. doi:10.1016/bs.irn.2017.04.006
2. Driver-Dunckley E, Samanta J, Stacy M. Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Neurology*. 2003;61:422-423.
3. de la Riva P, Smith K, Xie SX, Weintraub D. Course of psychiatric symptoms and global cognition in early Parkinson disease. *Neurology*. 2014;83(12):1096-1103. doi:10.1212/WNL.0000000000000801
4. Gatto EM, Aldinio V. Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. A Brief and Comprehensive Review. *Front Neurol*. 2019;10. doi:10.3389/fneur.2019.00351
5. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol*. 2010;67:589-595.
6. Corvol J-C, Artaud F, Cormier-Dequaire F, et al. Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology*. 2018;91(3):e189-e201. doi:10.1212/WNL.0000000000005816
7. Blum K, Badgaiyan RD, Gold MS. Hypersexuality Addiction and Withdrawal: Phenomenology, Neurogenetics and Epigenetics. *Cureus*. 2015;7:348.
8. Eisen SA, Lin N, Lyons MJ, Scherrer JF, Griffith K, True WR. Familial influences on gambling behavior: an analysis of 3359 twin pairs. *Addict Abingdon Engl*. 1998;93:1375-1384.
9. Martinez-Martin P, Wan YM, Ray Chaudhuri K, Schrag AE, Weintraub D. Impulse control and related behaviors in Parkinson's disease with dementia. *Eur J Neurol*. 2020;27(6):944-950. doi:10.1111/ene.14169
10. Antonini A, Barone P, Bonuccelli U, Annoni K, Asgharnejad M, Stanzione P. ICARUS study: prevalence and clinical features of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88(4):317-324. doi:10.1136/jnnp-2016-315277
11. Callesen MB, Weintraub D, Damholdt MF, Moller A. Impulsive and compulsive behaviors among Danish patients with Parkinson's disease: prevalence, depression, and personality. *Park Relat Disord Jan*. 2014;20(1):22-26.
12. Voon V, Hassan K, Zurowski M, Duff-Canning S, Souza M, Fox S. Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology*. 2006;66:1750-1752.

13. Kraemmer J, Smith K, Weintraub D, Guillemot V, Nalls MA, Cormier-Dequaire F. Clinical-genetic model predicts incident impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:1106-1111.
14. Castro-Martínez XH, García-Ruiz PJ, Martínez-García C, et al. Behavioral addictions in early-onset Parkinson disease are associated with DRD3 variants. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018;49:100-103. doi:10.1016/j.parkreldis.2018.01.010
15. Lee J-Y, Lee EK, Park SS, Lim J-Y, Kim HJ, Kim JS. Association of DRD3 and GRIN2B with impulse control and related behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009;24:1803-1810.
16. Erga AH, Dalen I, Ushakova A. Dopaminergic and Opioid Pathways Associated with Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2018;9.
17. Zainal Abidin S, Tan EL, Chan S-C, et al. DRD and GRIN2B polymorphisms and their association with the development of impulse control behaviour among Malaysian Parkinson's disease patients. *BMC Neurol*. 2015;15:59. doi:10.1186/s12883-015-0316-2
18. Simuni T, Uribe L, Cho HR, et al. Clinical and dopamine transporter imaging characteristics of non-manifest LRRK2 and GBA mutation carriers in the Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI): a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2020;19(1):71-80. doi:10.1016/S1474-4422(19)30319-9
19. Krishnamoorthy S, Rajan R, Banerjee M, Kumar H, Sarma G, Krishnan S. Dopamine D3 receptor Ser9Gly variant is associated with impulse control disorders in Parkinson's disease patients. *Park Relat Disord*. 2016;30:13-17.
20. Vallelunga A, Flaibani R, Formento-Dojot P, Biundo R, Facchini S, Antonini A. Role of genetic polymorphisms of the dopaminergic system in Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *Park Relat Disord*. 2012;18:397-399.
21. Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Wu S, Muhleman D, Chen C. The additive effect of neurotransmitter genes in pathological gambling. *Clin Genet*. 2001;60:107-116.
22. Slutske WS, Zhu G, Meier MH, Martin NG. Genetic and environmental influences on disordered gambling in men and women. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67:624-630.
23. Jesús S, Periñán MT, Cortés C, et al. Integrating genetic and clinical data to predict impulse control disorders in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2021;28(2):459-468. doi:10.1111/ene.14590
24. Cormier-Dequaire F, Bekadar S, Anheim M. Suggestive association between OPRM1 and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord Dec*. 2018;33(12):1878-1886.

25. Ardouin C, Chéreau I, Llorca P-M, Lhommée E, Durif F, Pollak P. Assessment of hyper- and hypodopaminergic behaviors in Parkinson's disease. *Rev Neurol.* 2009;165:845-856.
26. Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France. *Etude Des Facteurs Prédicatifs de l'Apparition et de l'évolution de La Maladie de Parkinson.* clinicaltrials.gov; 2017. Accessed January 14, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02305147>
27. Crosiers D, Meeus B, Nuytemans K, Van Broeckhoven C, Theuns J, Cras P. Self-reported non-motor symptoms in a cohort of 139 Parkinson's disease patients. In: Vol 25. ; 2010:S655-S656.
28. Parkinson Progression Marker Initiative. The Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI). *Prog Neurobiol.* 2011;95(4):629-635. doi:10.1016/j.pneurobio.2011.09.005
29. Erga AH, Alves G, Larsen JP, Tysnes OBR, Pedersen KF. Impulsive and Compulsive Behaviors in Parkinson's Disease: The Norwegian ParkWest Study. *J Park Dis.* 2017;7(1):183-191. doi:10.3233/JPD-160977
30. Hipp G, Vaillant M, Diederich NJ, et al. The Luxembourg Parkinson's Study: A Comprehensive Approach for Stratification and Early Diagnosis. *Front Aging Neurosci.* 2018;10:326. doi:10.3389/fnagi.2018.00326
31. Clarke CE, Patel S, Ives N, et al. *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Diagnostic Criteria.* NIHR Journals Library; 2016. Accessed January 17, 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379754/>
32. Weintraub D, Hoops S, Shea JA. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* Published online July 30, 2009.
33. Weintraub D, Mamikonyan E, Papay K, Shea JA, Xie SX, Siderowf A. Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2012;27(2):242-247. doi:10.1002/mds.24023
34. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, format, and clinimetric testing plan. *Mov Disord Jan.* 2007;22(1):41-47.
35. Chang CC, Chow CC, Tellier LC, Vattikuti S, Purcell SM, Lee JJ. Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. *GigaScience.* 2015;4:7. doi:10.1186/s13742-015-0047-8
36. Abraham G, Inouye M. Fast principal component analysis of large-scale genome-wide data. *PLoS One.* 2014;9(4):e93766. doi:10.1371/journal.pone.0093766
37. R Core Team. *R Core Team (2017). R: A Language and Environment for Statistical Computing.* R Foundation for Statistical Computing.; 2017. <https://www.R-project.org/>

38. Blauwendraat C, Faghri F, Pihlstrom L, et al. NeuroChip, an updated version of the NeuroX genotyping platform to rapidly screen for variants associated with neurological diseases. *Neurobiol Aging*. 2017;57:247.e9-247.e13. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2017.05.009
39. McCarthy S, Das S, Kretzschmar W, et al. A reference panel of 64,976 haplotypes for genotype imputation. *Nat Genet*. 2016;48(10):1279-1283. doi:10.1038/ng.3643
40. Loh P-R, Danecek P, Palamara PF, et al. Reference-based phasing using the Haplotype Reference Consortium panel. *Nat Genet*. 2016;48(11):1443-1448. doi:10.1038/ng.3679
41. Durbin R. Efficient haplotype matching and storage using the positional Burrows-Wheeler transform (PBWT). *Bioinforma Oxf Engl*. 2014;30(9):1266-1272. doi:10.1093/bioinformatics/btu014
42. Ma C, Blackwell T, Boehnke M, Scott LJ, GoT2D investigators. Recommended joint and meta-analysis strategies for case-control association testing of single low-count variants. *Genet Epidemiol*. 2013;37(6):539-550. doi:10.1002/gepi.21742
43. de Leeuw CA, Mooij JM, Heskes T, Posthuma D. MAGMA: generalized gene-set analysis of GWAS data. *PLoS Comput Biol*. 2015;11(4):e1004219. doi:10.1371/journal.pcbi.1004219
44. Liberzon A, Birger C, Thorvaldsdóttir H, Ghandi M, Mesirov JP, Tamayo P. The Molecular Signatures Database (MSigDB) hallmark gene set collection. *Cell Syst*. 2015;1(6):417-425. doi:10.1016/j.cels.2015.12.004
45. Kanehisa M, Goto S. KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes. *Nucleic Acids Res*. 2000;28(1):27-30. doi:10.1093/nar/28.1.27
46. Schaefer CF, Anthony K, Krupa S, et al. PID: the Pathway Interaction Database. *Nucleic Acids Res*. 2009;37(Database issue):D674-679. doi:10.1093/nar/gkn653
47. Fabregat A, Sidiropoulos K, Garapati P, Gillespie M, Hausmann K, Haw R. The Reactome pathway Knowledgebase. *Nucleic Acids Res*. 2016;44:481-487.
48. Martens M, Ammar A, Riutta A, et al. WikiPathways: connecting communities. *Nucleic Acids Res*. 2021;49(D1):D613-D621. doi:10.1093/nar/gkaa1024
49. The Gene Ontology Consortium. The Gene Ontology Resource: 20 years and still GOing strong. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(D1):D330-D338. doi:10.1093/nar/gky1055
50. GTEx Consortium. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) project. *Nat Genet*. 2013;45(6):580-585. doi:10.1038/ng.2653
51. Yang J, Lee SH, Goddard ME, Visscher PM. GCTA: a tool for genome-wide complex trait analysis. *Am J Hum Genet*. 2011;88(1):76-82. doi:10.1016/j.ajhg.2010.11.011
52. Auton A, Abecasis GR, Altshuler DM, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68-74. doi:10.1038/nature15393

53. Lee JJ, McGue M, Iacono WG, Chow CC. The accuracy of LD Score regression as an estimator of confounding and genetic correlations in genome-wide association studies. *Genet Epidemiol.* 2018;42(8):783-795. doi:10.1002/gepi.22161
54. Zheng J, Erzurumluoglu AM, Elsworth BL, et al. LD Hub: a centralized database and web interface to perform LD score regression that maximizes the potential of summary level GWAS data for SNP heritability and genetic correlation analysis. *Bioinforma Oxf Engl.* 2017;33(2):272-279. doi:10.1093/bioinformatics/btw613
55. Choi SW, O'Reilly PF. PRSice-2: Polygenic Risk Score software for biobank-scale data. *GigaScience.* 2019;8(7). doi:10.1093/gigascience/giz082
56. Nalls MA, Blauwendraat C, Vallerga CL, et al. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol.* 2019;18(12):1091-1102. doi:10.1016/S1474-4422(19)30320-5
57. Martin JS, Xu Z, Reiner AP, et al. HUGIn: Hi-C Unifying Genomic Interrogator. *Bioinforma Oxf Engl.* 2017;33(23):3793-3795. doi:10.1093/bioinformatics/btx359
58. Cheng D, Jenner AM, Shui G, et al. Lipid pathway alterations in Parkinson's disease primary visual cortex. *PLoS One.* 2011;6(2):e17299. doi:10.1371/journal.pone.0017299
59. Owusu-Ansah E, Yavari A, Mandal S, Banerjee U. Distinct mitochondrial retrograde signals control the G1-S cell cycle checkpoint. *Nat Genet.* 2008;40(3):356-361. doi:10.1038/ng.2007.50
60. Owusu-Ansah E, Banerjee U. Reactive oxygen species prime *Drosophila* haematopoietic progenitors for differentiation. *Nature.* 2009;461(7263):537-541. doi:10.1038/nature08313
61. Abramov AY, Angelova PR. Cellular mechanisms of complex I-associated pathology. *Biochem Soc Trans.* 2019;47(6):1963-1969. doi:10.1042/BST20191042
62. Larsen SB, Hanss Z, Krüger R. The genetic architecture of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Cell Tissue Res.* 2018;373(1):21-37. doi:10.1007/s00441-017-2768-8
63. Sterne GR, Kim JH, Ye B. Dysregulated Dscam levels act through Abelson tyrosine kinase to enlarge presynaptic arbors. *eLife.* 2015;4. doi:10.7554/eLife.05196
64. Maldonado R. [The endogenous opioid system and drug addiction]. *Ann Pharm Fr.* 2010;68(1):3-11. doi:10.1016/j.pharma.2009.12.001
65. Crist RC, Berrettini WH. Pharmacogenetics of OPRM1. *Pharmacol Biochem Behav.* 2014;123:25-33. doi:10.1016/j.pbb.2013.10.018
66. Zhang W, Chang YZ, Kan QC, et al. Association of human micro-opioid receptor gene polymorphism A118G with fentanyl analgesia consumption in Chinese gynaecological patients. *Anaesthesia.* 2010;65(2):130-135. doi:10.1111/j.1365-2044.2009.06193.x

67. Wu WD, Wang Y, Fang YM, Zhou HY. Polymorphism of the micro-opioid receptor gene (OPRM1 118A>G) affects fentanyl-induced analgesia during anesthesia and recovery. *Mol Diagn Ther.* 2009;13(5):331-337. doi:10.1007/BF03256337
68. Fukuda K, Hayashida M, Ikeda K, Koukita Y, Ichinohe T, Kaneko Y. Diversity of opioid requirements for postoperative pain control following oral surgery--is it affected by polymorphism of the μ -opioid receptor? *Anesth Prog.* 2010;57(4):145-149. doi:10.2344/0003-3006-57.4.145
69. Oslin DW, Berrettini W, Kranzler HR, et al. A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 2003;28(8):1546-1552. doi:10.1038/sj.npp.1300219
70. Papay K, Xie SX, Stern M. Naltrexone for impulse control disorders in Parkinson disease: a placebo-controlled study. *Neurol Aug.* 2014;83(9):826-833.
71. Mick I, Ramos AC, Myers J, et al. Evidence for GABA-A receptor dysregulation in gambling disorder: correlation with impulsivity. *Addict Biol.* 2017;22(6):1601-1609. doi:10.1111/adb.12457
72. Belrose JC, Jackson MF. TRPM2: a candidate therapeutic target for treating neurological diseases. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39(5):722-732. doi:10.1038/aps.2018.31
73. Vriend C, Nordbeck AH, Booij J. Reduced dopamine transporter binding predates impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord Jun.* 2014;29(7):904-911.
74. Bohush A, Niewiadomska G, Filipek A. Role of Mitogen Activated Protein Kinase Signaling in Parkinson's Disease. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10). doi:10.3390/ijms19102973
75. Howells DW, Porritt MJ, Wong JY, et al. Reduced BDNF mRNA expression in the Parkinson's disease substantia nigra. *Exp Neurol.* 2000;166(1):127-135. doi:10.1006/exnr.2000.7483
76. Batchelor PE, Liberatore GT, Porritt MJ, Donnan GA, Howells DW. Inhibition of brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor expression reduces dopaminergic sprouting in the injured striatum. *Eur J Neurosci.* 2000;12(10):3462-3468. doi:10.1046/j.1460-9568.2000.00239.x
77. Martini A, Dal Lago D, Edelstyn NMJ, Grange JA, Tamburin S. Impulse Control Disorder in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Cognitive, Affective, and Motivational Correlates. *Front Neurol.* 2018;9.
78. Martini A, Weis L, Fiorenzato E, et al. Impact of Cognitive Profile on Impulse Control Disorders Presence and Severity in Parkinson's Disease. *Front Neurol.* 2019;10:266. doi:10.3389/fneur.2019.00266

79. Carver CS, Johnson SL, Joormann J. Major depressive disorder and impulsive reactivity to emotion: toward a dual-process view of depression. *Br J Clin Psychol*. 2013;52(3):285-299. doi:10.1111/bjc.12014
80. Ihle J, Artaud F, Bekadar S, et al. Parkinson's disease polygenic risk score is not associated with impulse control disorders: A longitudinal study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020;75:30-33. doi:10.1016/j.parkreldis.2020.03.017
81. Perez-Lloret S, Rey MV, Fabre N, et al. Do Parkinson's disease patients disclose their adverse events spontaneously? *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(5):857-865. doi:10.1007/s00228-011-1198-x
82. Perez-Lloret S, Rey MV, Fabre N. Prevalence and pharmacological factors associated with impulse-control disorder symptoms in patients with Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol Nov-Dec*. 2012;35(6):261-265.

DISCUSSION

1 Conclusion Générale

Mon travail de thèse a utilisé trois approches pour étudier l'architecture génétique des TCI dans la maladie de Parkinson. Le premier article est une étude cas-témoins avec une approche variant-candidat. Le deuxième article est également une étude cas-témoins qui porte cette fois sur une approche candidate directement au niveau des gènes. Enfin, le dernier article est une étude d'association pangénomique menée sur un échantillon de 1909 patients parkinsoniens collecté au sein de 7 études européennes.

De façon globale, nos trois articles ont mis en avant la potentielle contribution du gène *OPRM1* sur le risque de développer des TCI dans la MP. *OPRM1* est un gène qui code le récepteur mu qui appartient au système opioïde endogène. Ce système joue un rôle central dans le circuit de la récompense et motivationnel. Ces récepteurs sont largement distribués dans les aires anatomiques en rapport avec ces circuits tels que l'aire tegmentale ventrale, le noyau accumbens, l'amygdale et le cortex préfrontal²⁶⁴. Les récepteurs opioïdes mu sont exprimés sur les interneurons GABAergiques (inhibiteurs) de la substance noire et de l'aire tegmentale ventrale projetant sur les neurones dopaminergiques. Leur activation inhibe cette inhibition, la résultante étant une activation de l'activité des neurones dopaminergiques. Récemment, une étude cas-témoins menée sur 119 patients parkinsoniens avec ou sans TCI et utilisant des données de séquençage panexonique a mis en avant une association entre circuit opioïde et troubles du contrôle des impulsions²⁴⁰.

Dans notre première étude, un polymorphisme fonctionnel, le rs1799971 était associé de façon inverse aux TCI pour les porteurs de l'allèle G. Le polymorphisme rs1799971 du gène *OPRM1* est un polymorphisme fonctionnel qui génère un récepteur mu plus ou moins actif. Ce variant est fréquemment associé à l'efficacité des traitements analgésiques et des traitements de l'addiction à l'alcool. De nombreuses études ont

notamment mis en évidence le fait que les porteurs de l'allèle G du SNP rs1799971 ont une réponse analgésique aux opioïdes diminuée²⁷⁰⁻²⁷².

En revanche, les porteurs de ce même allèle répondaient mieux à la Naltrexone utilisée comme traitement de l'addiction à l'alcool²⁷³. La Naltrexone a récemment été proposée pour le traitement des addictions comportementales dans la maladie de Parkinson²¹⁷. Dans notre deuxième étude, l'effet combiné des variants cartographiés au sein ou à proximité du gène *OPRM1* était significativement associé au TCI dans un échantillon issu de la même population, confirmant les résultats de l'article 1 avec une approche différente. Par ailleurs, cette association était répliquée dans une cohorte indépendante, chez des patients qui déclaraient un TCI après l'initiation du traitement par agoniste dopaminergique.

Enfin, dans l'article 3, les tests d'agrégation par gène menés à l'échelle pangénomique sur une population plus large retrouvait *OPRM1* au 12ème rang des plus de 18,000 gènes testés par ordre de P-value d'association. Dans cette étude, cependant, les seuils de significativité n'était pas passé après correction pour multiplicité des tests. Les résultats de cette dernière étude, à eux seuls, ne permettent pas de tirer de conclusions sur l'implication du système opioïde mais combinés aux études précédentes, ils nous permettent d'émettre l'hypothèse que le gène *OPRM1* pourrait être impliqué dans la réponse comportementale aux agonistes dopaminergiques. Plus spécifiquement, les porteurs de l'allèle G du polymorphisme rs1799971 pourraient avoir une réponse diminuée au traitement et par conséquent, des effets secondaires moins importants. La relation précise entre agoniste dopaminergique et stimulation des récepteurs opioïdes reste cependant à élucider.

Par ailleurs, les résultats de notre deuxième étude nous ont permis d'estimer la part d'héritabilité des troubles du contrôle des impulsions expliquée par les variants des gènes impliqués dans la régulation du circuit de la récompense. Nos estimations variaient fortement entre les études, entre 20 et 40%, probablement à cause des différences dans le design de ces différentes études.

Les résultats de notre troisième étude pangénomique nous semblent encourageants. En effet, même si aucun variant, gène, circuit biologique ou tissu n'était significativement associé aux TCI après correction, certains de nos résultats approchent les seuils de significativité malgré une population d'étude de taille

restreinte laissant suggérer qu'ils pourraient être répliqués en combinant nos données avec celles d'autres cohortes.

Notre étude d'association au niveau individuel des variants a trouvé une association entre plusieurs variants situés sur le locus q11.2 du chromosome 21. Le variant le plus associé était le rs2775017 avec une P-value de 5.5E-08 (OR = 1,56, SE = 0.08). Comme c'est souvent le cas dans les études pangénomiques, ce variant est situé dans une région non codante et les conclusions quant à son implication fonctionnelle sont difficiles à tirer.

Parmi les variants dont la P-value d'association était considérée comme suggestive ($P < 5E-06$), certains étaient localisés au sein de gènes codant des protéines potentiellement intéressantes, sans pour autant que ces variants n'aient d'impact fonctionnel avéré. Ainsi plusieurs variants du chromosome 8 étaient localisés sur le gène *NDUFA6* ou *C8orf38* codant une protéine indispensable au bon fonctionnement du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale²⁷⁴. Ce circuit mitochondrial est impliqué dans la dégénérescence neuronale associée à la MP²⁷⁵. Le gène *DSCAM* était également relié à des variants suggestifs situés sur le chromosome 21. Un dysfonctionnement de ce gène est impliqué dans l'élargissement des terminaisons présynaptiques ce qui va impacter la communication ciblée des neurones concernés²⁷⁶.

En plus de la potentielle implication d'*OPRM1*, les résultats des analyses agrégées par gène ont mis en avant l'implication des récepteurs GABA de type A, dont la dérégulation est associée au jeu pathologique et au traits impulsifs²⁷⁷.

Cette association était d'ailleurs confirmée dans l'étude de circuit avec un résultat suggestif pour le circuit de régulation de la neurotransmission GABAergique par BDNF²⁷⁸.

Nos analyses au niveau des tissus organiques ont révélé que les gènes et les circuits potentiellement associés aux TCI étaient particulièrement exprimés dans les régions cérébrales des ganglions de la base qui sont à leur tour supposément impliquées dans la survenue des TCI et des troubles addictifs de manière générale²⁷⁹.

Le niveau de preuve des résultats des corrélations génétiques avec les autres phénotypes sélectionnés était trop insuffisant pour être considéré.

Enfin le score de risque génétique de la maladie de Parkinson n'était pas associé aux TCI de façon globale confirmant un résultat récemment obtenu dans l'une de nos

cohortes²⁴³. Une tendance à l'augmentation de l'odds ratio d'association était tout de même observée pour les patients avec les plus hautes valeurs de PRS.

Finalement, les résultats de ces différentes associations ont mis en avant une potentielle implication des circuits régulant la transmission du signal dopaminergique ou associés à la dégénérescence neuronale, suggérant une interaction entre mort neuronale (propre à la maladie de Parkinson) et circuits dopaminergiques (stimulés par le traitement dopaminergique). Ainsi, notre hypothèse est que les TCI pourraient résulter d'une dégénérescence neuronale importante ou rapide et d'une hypersensibilité au traitement dopaminergique. Parmi les facteurs de risque et les comorbidités aux TCI dans la MP, un âge plus jeune¹²⁹ au diagnostic de MP et la présence de dyskinésies²⁰¹ (associées à une maladie plus sévère) soutiennent l'hypothèse d'une dégénérescence plus importante ou plus rapide. La sensibilité au traitement est appuyée par l'association entre *OPRM1* et les TCI chez des patients traités par agonistes dopaminergiques. Des études ont notamment mis en avant que l'efficacité de la Naltrexone, utilisée dans le cadre de la prise en charge d'addiction à l'alcool, était modulé par des variations génétiques au sein du polymorphisme fonctionnel du gène *OPRM1* et notamment l'allèle G du SNP rs1799971²⁸⁰.

2 Forces et limites

Un des enjeux majeurs de l'étude des TCI dans la MP réside dans le diagnostic du trouble. Pour étudier au mieux les troubles du contrôle des impulsions, il est nécessaire de disposer de critères diagnostics fiables. Comme pour une grande partie de troubles psychiatriques, la distinction entre un caractère impulsif non pathologique et la présence de troubles du contrôle des impulsions avérée n'est pas aisée. La distinction entre un TCI toléré et un TCI reconnu comme pathologique dépend beaucoup de l'environnement social dans lequel évolue le patient, de ses moyens financiers, de la tolérance de son entourage. Par exemple, la même somme dépensée dans un jeu pourra être catastrophique pour un foyer modeste tandis qu'elle restera une dépense annexe pour des personnes plus aisées²⁸¹. Bien que les échelles utilisées pour le dépistage des TCI dans cette étude soient validées, nous ne disposons pas de seuil clairement établi ou consensuel qui définisse la fin d'un tempérament hautement impulsif et le début d'un trouble avéré.

Pour pallier à cet écueil, il a été utile de choisir des cas et des témoins situés aux extrêmes de cette échelle comme c'est le cas pour ceux de l'étude cas-témoins BADGE-PD utilisée dans les deux premiers articles. En effet, entre les critères diagnostiques des deux groupes, il existe une population présentant des scores intermédiaires sur l'échelle d'Ardouin qui n'a pas été sélectionnée pour ces études. On peut supposer que ce choix a eu une implication dans les résultats observés et probablement favorisé la force de l'association mise en avant. Cependant, nous ne disposons pas d'un effectif suffisant pour établir la même procédure de sélection sur notre étude pangénomique.

La taille de l'échantillon étudié dans l'article 3 constitue une limite majeure aux résultats mis en avant. Il n'existe d'ailleurs qu'un nombre restreint d'études qui disposent à la fois d'un recueil de données génétiques à grande échelle, des données sur le traitement et une évaluation des TCI qui est particulièrement longue (pour les interrogatoires) et relativement nouvelle (beaucoup d'études n'ont pas été *designées* pour recueillir ces données). La taille limitée des différentes populations sélectionnées pour notre étude ne nous a pas permis d'effectuer des analyses individuelles pour chaque cohorte. Bien que nous ayons mis en œuvre des procédures strictes de contrôle qualité et d'harmonisation des données, les différences en termes d'échelle de mesure des TCI, de *design* d'étude et de critères d'inclusion des patients ont pu contribuer à l'introduction de biais dans nos estimations. Il aurait notamment été intéressant d'ajuster nos analyses plus finement sur les doses de traitement. En l'absence de réplique de nos résultats dans une cohorte indépendante, ces derniers doivent être interprétés avec précaution.

Un autre écueil potentiel dans la mise en place des études sur les TCI dans la MP réside dans la sélection des témoins. Les troubles du contrôle des impulsions étant considérés comme révélateurs d'un état hyperdopaminergique, il est important de comparer des groupes ayant le même niveau de dénervation dopaminergique. L'avancement de la dénervation dopaminergique peut être évalué par la durée d'évolution de la maladie de Parkinson et par deux composantes de l'UPDRS : l'examen moteur (UPDRS III) et l'évaluation du degré de handicap par l'échelle de

Hoehn et Yahr. On constate, dans le cadre de ces trois études, que les deux groupes étaient toujours comparables sur ces deux critères.

Un autre problème, inhérent à l'étude des addictions en général, réside dans le fait que les sujets ne réalisent pas forcément l'existence du trouble ou, au contraire, essayent de le cacher. Dans une étude réalisée en 2012 par Perez-Lloret et al.²⁸², la prévalence des TCI a été comparée entre la déclaration spontanée des symptômes par les sujets et un entretien structuré avec un personnel formé à l'évaluation comportementale. Une différence importante a été mise en avant : 2% basé sur le déclaratif du patient contre 27% pour l'entretien structuré²⁸². Cependant, les examens semi-structurés systématiquement réalisés dans nos études, pour les cas comme pour les témoins, limitent ce risque de biais.

Dans les études d'associations génétiques, il est important de prendre en compte certains facteurs environnementaux qui peuvent être de potentiels facteurs de confusion. Après une étude de la littérature, il nous a semblé pertinent d'ajuster nos analyses sur le sexe, l'âge au diagnostic de maladie de Parkinson, l'utilisation d'agonistes dopaminergiques et les éventuelles structures de populations. La prise en compte de l'origine ethnique des individus est capitale dans les études génétiques. Le patrimoine génétique des individus peut présenter des différences en fonction de ces origines et il peut en résulter une stratification dans la population étudiée. La sélection d'individus caucasiens sur trois générations permet de s'affranchir en partie de ce biais dans le cadre de nos deux premières études et l'ajustement systématique sur les structures de populations estimées génétiquement ont permis de minimiser ce biais.

Enfin, il n'est pas exclu que le fait de regrouper plusieurs troubles du comportement au sein d'un même phénotype ne soit pas biologiquement pertinent. Si de nombreuses similarités semblent exister entre les différents troubles qui composent les TCI, certains facteurs de risques (comme le sexe) sont distribués de façon différente. Il est probable qu'une connaissance plus fine des mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent chacun de ces troubles mette en évidence des différences importantes. En disposant d'une population plus importante, nous pourrions effectuer des analyses par sous-groupes pour évaluer l'impact de ces différences.

3 Perspectives

La limite majeure de cette étude étant la taille de l'échantillon étudié, il nous semble primordial de continuer d'agréger des données, issues de cohortes bien caractérisées, pour augmenter sa puissance statistique. Dans cette perspective, nous avons reçu très récemment les données de la cohorte longitudinale anglaise PROBAND²⁸³, avec plus de 1800 patients, qui devrait nous permettre d'affiner considérablement nos résultats.

Ensuite, disposant de cette nouvelle cohorte, il nous semble intéressant d'implémenter des modèles longitudinaux pour prendre en compte le caractère fluctuant des TCI et pouvoir ajuster, sans introduire de biais, sur les doses de traitement.

Enfin, ces troubles survenant également dans d'autres pathologies traitées par AD, comme le syndrome des jambes sans repos ou le prolactinome, il pourrait être intéressant de comparer les différents facteurs de susceptibilité génétique entre ces différents phénotypes.

Au vu des conséquences délétères de ces troubles, à la fois pour le patient et pour son entourage, il nous semble capital de faire un dépistage systématique des TCI chez les parkinsoniens et de les prendre en charge le plus rapidement possible. L'identification de facteurs de risque d'origine génétique devrait permettre de mettre en place des mesures thérapeutiques ou préventives et peut-être d'adapter la stratégie thérapeutique au profil du patient, notamment par l'implémentation de modèles prédictifs incluant des données cliniques et génétiques²³⁶.

Bibliographie

1. Parkinson J. *An Essay on the Shaking Palsy*. Sherwood, Neely and Jones; 1817.
2. Charcot JM. Lectures on the disease of the nervous system. *New Sydenham Soc*. 1877;XC, Plate V, Vol I.
3. Brissaud E. *Leçons sur les maladies nerveuses*. Masson. 1899;2.
4. Trétiakoff C. *Contribution a l'étude l'anatomie pathologique du locus Niger de soemmering: avec quelques déductions relatives à la pathogénie des troubles du tonus musculaire et de la maladie de Parkinson*. Université de Paris; 1919.
5. Birkmayer W, Hornykiewicz O. The L-3,4-dioxyphenylalanine (DOPA)-effect in Parkinson-akinesia. *Wien Klin Wochenschr*. 1961;73:787-788.
6. Lees AJ, Tolosa E, Olanow CW. Four pioneers of L-DOPA treatment: Arvid Carlsson, Oleh Hornykiewicz, George Cotzias, and Melvin Yahr. *Mov Disord*. 2015;30:19-36.
7. Espay AJ, Brundin P, Lang AE. Precision medicine for disease modification in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:119-126.
8. Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TD. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord Nov*. 2014;29(13):1583-1590.
9. Haute autorité de Santé. Guide du parcours de soins: La maladie de Parkinson.http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parcours_de_soins_parkinson.pdf. Published 2016.
10. von Campenhausen S, Bornschein B, Wick R, et al. Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2005;15(4):473-490. doi:10.1016/j.euroneuro.2005.04.007
11. de Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006;5(6):525-535. doi:10.1016/S1474-4422(06)70471-9
12. Pagano G, Ferrara N, Brooks DJ, Pavese N. Age at Onset and Parkinson Disease Phenotype. *Neurology*. Vol 86.; 2016. doi:10.1212/WNL.0000000000002461
13. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet Lond Engl*. 2015;386:896-912.
14. Ben-Joseph A, Marshall CR, Lees AJ, Noyce AJ. Ethnic Variation in the

- Manifestation of Parkinson's Disease: A Narrative Review. *J Park Dis.* 2020;10(1):31-45. doi:10.3233/JPD-191763
15. Ishihara LS, Cheesbrough A, Brayne C, Schrag A. Estimated life expectancy of Parkinson's patients compared with the UK population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78:1304-1309.
 16. Yang W, Hamilton JL. *Kopil, C. et al. Current and Projected Future Economic Burden of Parkinson's Disease in the U.S.. Npj Parkinsons Dis.* 6, 15.; 2020.
 17. G.B.D. Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2016;May;18(5):459-480.
 18. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science.* 1983;219:979-980.
 19. Langston JW. The MPTP Story. *J Park Dis.* 2017;7(s1):S11-S19. doi:10.3233/JPD-179006
 20. Chiba K, Trevor A, Castagnoli N. Metabolism of the neurotoxic tertiary amine, MPTP, by brain monoamine oxidase. *Biochem Biophys Res Commun.* 1984;120(2):574-578. doi:10.1016/0006-291x(84)91293-2
 21. Jackson-Lewis V, Przedborski S. Protocol for the MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Nat Protoc.* 2007;2(1):141-151. doi:10.1038/nprot.2006.342
 22. Elbaz A, Clavel J, Rathouz PJ, Moisan F, Galanaud J-P, Delemotte B. Professional exposure to pesticides and Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2009;66:494-504.
 23. Gunnarsson L-G, Bodin L. *Parkinson's Disease and Occupational Exposures: A Systematic Literature Review and Meta-Analyses. Scand J Work Environ Health.* Vol 43.; 2017.
 24. Delic V, Beck KD. *Pang, K.C.H. et al. Biological Links between Traumatic Brain Injury and Parkinson's Disease. Acta Neuropathol Commun* 8, 45.; 2020.
 25. Vaccari C, El Dib R, Camargo JLV. Paraquat and Parkinson's disease: a systematic review protocol according to the OHAT approach for hazard identification. *Syst. Rev.* 2017;2017;6(1):98. doi:10.1186/s13643-017-0491-x
 26. Ascherio A, Schwarzschild MA. The epidemiology of Parkinson's disease: risk factors and prevention. *Lancet Neurol.* 2016;15:1257-1272.
 27. Nicholatos JW, Francisco AB, Bender CA, et al. Nicotine promotes neuron survival and partially protects from Parkinson's disease by suppressing SIRT6. *Acta*

- Neuropathol Commun.* 2018;6(1):120. doi:10.1186/s40478-018-0625-y
28. Boulos C, Yaghi N, El Hayeck R, Heraoui GN, Fakhoury-Sayegh N. Nutritional Risk Factors, Microbiota and Parkinson's Disease: What Is the Current Evidence? *Nutrients.* 2019;11(8). doi:10.3390/nu11081896
29. Fan B, Jabeen R, Bo B, et al. What and How Can Physical Activity Prevention Function on Parkinson's Disease? *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:4293071. doi:10.1155/2020/4293071
30. Singh A, Tripathi P, Singh S. Neuroinflammatory responses in Parkinson's disease: relevance of Ibuprofen in therapeutics. *Inflammopharmacology.* Published online October 14, 2020. doi:10.1007/s10787-020-00764-w
31. Noyce AJ, Bestwick JP, Silveira-Moriyama L, Hawkes CH, Giovannoni G, Lees AJ. Meta-analysis of early nonmotor features and risk factors for Parkinson disease. *Ann Neurol.* 2012;72:893-901.
32. Muñoz M. Evaluating the contribution of genetics and familial shared environment to common disease using the UK Biobank. *Nat Genet.* 2016;48:980-983.
33. Verstraeten A, Theuns J, Van Broeckhoven C. Progress in unraveling the genetic etiology of Parkinson disease in a genomic era. *Trends Genet.* 2015;31:140-149.
34. Hernandez DG, Reed X, Singleton AB. Genetics in Parkinson disease: Mendelian versus non-Mendelian inheritance. *J Neurochem.* 2016;139 Suppl 1:59-74. doi:10.1111/jnc.13593
35. Blauwendraat C, Nalls MA, Singleton AB. The genetic architecture of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2020;Feb;19(2):170-178.
36. Dehghan A. Genome-Wide Association Studies. *Methods Mol Biol Clifton NJ.* 2018;1793:37-49. doi:10.1007/978-1-4939-7868-7_4
37. Nalls MA, Blauwendraat C, Vallerga CL, et al. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *Lancet Neurol.* 2019;18(12):1091-1102. doi:10.1016/S1474-4422(19)30320-5
38. Chang D, Nalls MA, Hallgrimsdottir IB. A meta-analysis of genome-wide association studies identifies 17 new Parkinson's disease risk loci. *Nat Genet Oct.* 2017;49(10):1511-1516.
39. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. *Science.*

1997;276:2045-2047.

40. Lesage S, Dürr A, Tazir M, Lohmann E, Leutenegger A-L, Janin S. LRRK2 G2019S as a cause of Parkinson's disease in North African Arabs. *N. Engl J Med.* 2006;354:422-423.
41. Dawson TM, Dawson VL. *The Role of Parkin in Familial and Sporadic Parkinson's Disease. Mov Disord.* Vol 1.; 2010. doi:10.1002/mds.22798
42. Ge P, Dawson VL, Dawson TM. *PINK1 and Parkin Mitochondrial Quality Control: A Source of Regional Vulnerability in Parkinson's Disease. Mol Neurodegener.* doi:10.1186/s13024-020-00367-7
43. Tran J, Anastacio H, Bardy C. *Genetic Predispositions of Parkinson's Disease Revealed in Patient-Derived Brain Cells. NPJ Parkinsons Dis.* doi:10.1038/s41531-020-0110-8
44. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N. Engl J Med.* 2009;361:1651-1661.
45. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2016;22 Suppl 1:S119-122. doi:10.1016/j.parkreldis.2015.09.004
46. Jankovic. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79(4):1468-330.
47. Moustafa AA, Chakravarthy S, Phillips JR, et al. Motor symptoms in Parkinson's disease: A unified framework. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;68:727-740. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.07.010
48. Hallett M. Parkinson's disease tremor: pathophysiology. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18 Suppl 1:S85-86. doi:10.1016/S1353-8020(11)70027-X
49. Shanker V. Essential tremor: diagnosis and management. *BMJ.* 2019;366:l4485. doi:10.1136/bmj.l4485
50. Marras C, Lang A. Parkinson's disease subtypes: lost in translation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:409-415.
51. Duncan GW. Health-related quality of life in early Parkinson's disease: The impact of nonmotor symptoms. *Mov Disord.* 2014;29:195-202.
52. Barone P, Poewe W, Albrecht S, Debieuvre C, Massey D, Rascol O. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010;9:573-580.

53. Oertel W, Schulz JB. Current and experimental treatments of Parkinson disease: A guide for neuroscientists. *J Neurochem.* 2016;325-337. doi:10.1111/jnc.13750
54. Lim S-Y, Fox SH, Lang AE. Overview of the Extranigral Aspects of Parkinson Disease. *ARCH NEUROL.* 2009;66(2).
55. Rodriguez-Oroz MC. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol.* 2009;8:1128-1139.
56. Dujardin K. The spectrum of cognitive disorders in Parkinson's disease: A data-driven approach. *Mov Disord.* 2013;28:183-189.
57. Dujardin K. Cognitive and SPECT characteristics predict progression of Parkinson's disease in newly diagnosed patients. *J Neurol.* 2004;251:1383-1392.
58. Svenningsson P, Westman E, Ballard C, Aarsland D. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: Diagnosis, biomarkers, and treatment. *Lancet Neurol.* 2012;11:697-707.
59. Obeso JA. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord.* 2017;32:1264-1310.
60. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci.* 2017;18:435-450.
61. Kulisevsky J, Pagonabarraga J, Martinez-Corral M. Changes in artistic style and behaviour in Parkinson's disease: dopamine and creativity. *J Neurol.* 2009;256:816-819.
62. Santamaría J, Tolosa E, Valles A. Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology.* 1986;36(8):1130-1133. doi:10.1212/wnl.36.8.1130
63. Dissanayaka NN, Sellbach A, Matheson S. Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Mov Disord May.* 2010;25(7):838-845.
64. Kulisevsky J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, García-Sánchez C, Gironell A, Trapecio Group Study. Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2008;23(13):1889-1896. doi:10.1002/mds.22246
65. Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Strafella AP, Krack P. Apathy in Parkinson's disease: clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol.* 2015;14:518-531.
66. Aarsland D. The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early

- untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80:928-930.
67. Lemke MR, Brecht HM, Koester J, Reichmann H. Effects of the dopamine agonist pramipexole on depression, anhedonia and motor functioning in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2006;248:266-270.
68. Ffytche DH. The psychosis spectrum in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:81-95.
69. Pagonabarraga J. Minor hallucinations occur in drug-naive Parkinson's disease patients, even from the premotor phase. *Mov Disord*. 2016;31:45-52.
70. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. 2006;5:235-245.
71. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol* May. 2009;8(5):464-474.
72. Sakakibara R. Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton Neurosci*. 2001;92:76-85.
73. Mertsalmi TH, Aho VTE, Pereira P a. B, et al. More than constipation - bowel symptoms in Parkinson's disease and their connection to gut microbiota. *Eur J Neurol*. 2017;24(11):1375-1383. doi:10.1111/ene.13398
74. Hely MA, Morris JGL, Reid WGJ, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: Non-L-DOPA-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord*. 2005;20:190-199.
75. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 1999;14(6):922-927. doi:10.1002/1531-8257(199911)14:6<922::aid-mds1003>3.0.co;2-7
76. Ferini-Strambi L, Carli G, Casoni F, Galbiati A. Restless Legs Syndrome and Parkinson Disease: A Causal Relationship Between the Two Disorders? *Front Neurol*. 2018;9:551. doi:10.3389/fneur.2018.00551
77. De Cock VC, Vidailhet M, Leu S, et al. Restoration of normal motor control in Parkinson's disease during REM sleep. *Brain J Neurol*. 2007;130(Pt 2):450-456. doi:10.1093/brain/awl363
78. Friedman JH. Fatigue in Parkinson's disease: A review. *Mov Disord*. 2007;22:297-308.
79. Barone P, Antonini A, Colosimo C, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's

- disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2009;24(11):1641-1649. doi:10.1002/mds.22643
80. Meissner WG. When does Parkinson's disease begin? From prodromal disease to motor signs. *Rev Neurol (Paris)*. 2012;168(11):809-814. doi:10.1016/j.neurol.2012.07.004
81. Braak H. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24:197-211.
82. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BLF, Wolters EC, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2004;56(2):173-181. doi:10.1002/ana.20160
83. Pieri V, Diederich NJ, Raman R, Goetz CG. Decreased color discrimination and contrast sensitivity in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2000;172(1):7-11. doi:10.1016/s0022-510x(99)00204-x
84. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;57(3):456-462. doi:10.1212/wnl.57.3.456
85. Postuma RB, Aarsland D, Barone P, et al. Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2012;27(5):617-626. doi:10.1002/mds.24996
86. Iranzo A, Fernández-Arcos A, Tolosa E, et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: study in 174 patients. *PloS One*. 2014;9(2):e89741. doi:10.1371/journal.pone.0089741
87. Schenck CH. Rapid eye movement sleep behavior disorder: current knowledge and future directions. *Sleep Med*. 2013;14(8):699-702. doi:10.1016/j.sleep.2013.04.011
88. Goldman JG, Holden SK, Litvan I, McKeith I, Stebbins GT, Taylor J-P. Evolution of diagnostic criteria and assessments for Parkinson's disease mild cognitive impairment. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2018;33(4):503-510. doi:10.1002/mds.27323
89. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology*. 2001;57:1497-1499.
90. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51:745-752.
91. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W. MDS clinical

- diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord J Mov Disord Soc.* 2015;30:1591-1601.
92. Postuma RB, Berg D, Stern M. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord Oct.* 2015;30(12):1591-1601.
93. Dickson DW. *Parkinson's Disease and Parkinsonism: Neuropathology.* Cold Spring Harb Perspect Med; 2012.
94. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci.* 1989;12:366-375.
95. Chevalier G, Deniau JM. Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. *Trends Neurosci.* 1990;13:277-280.
96. Yeragani VK, Tancer M, Chokka P, Baker GB. Arvid Carlsson, and the story of dopamine. *Indian J Psychiatry.* 2010;52(1):87-88. doi:10.4103/0019-5545.58907
97. Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RG. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cell Mol Neurobiol.* 2019;39(1):31-59. doi:10.1007/s10571-018-0632-3
98. Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol.* 1998;80(1):1-27. doi:10.1152/jn.1998.80.1.1
99. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. *Physiol Rev.* 1998;78(1):189-225. doi:10.1152/physrev.1998.78.1.189
100. Beaulieu J-M, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev.* 2011;63:182-217.
101. De Keyser J. Subtypes and localization of dopamine receptors in human brain. *Neurochem Int.* 1993;22(2):83-93. doi:10.1016/0197-0186(93)90001-I
102. Bloch B, Le Moine C. Neostriatal dopamine receptors. *Trends Neurosci.* 1994;17:3-4.
103. Gerfen CR, Keefe KA. Neostriatal dopamine receptors. *Trends Neurosci.* 1994;17:2-3.
104. Valjent E, Bertran-Gonzalez J, Hervé D, Fisone G, Girault J-A. Looking BAC at striatal signaling: cell-specific analysis in new transgenic mice. *Trends Neurosci.* 2009;32:538-547.
105. Parent A. Extrinsic connections of the basal ganglia. *Trends Neurosci.* 1990;13:254-258.
106. Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, Braak H. 100 years of Lewy pathology.

Nat Rev Neurol. 2013;9:13-24.

107. Rocha EM, De Miranda B, Sanders LH. Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis.* 2018;109(Pt B):249-257. doi:10.1016/j.nbd.2017.04.004

108. Hunot S, Hirsch EC. Neuroinflammatory processes in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2003;53 Suppl 3:49-58.

109. Kaushik S, Cuervo AM. Proteostasis and aging. *Nat Med.* 2015;21:1406-1415.

110. Chu Y, Kordower JH. Age-associated increases of alpha-synuclein in monkeys and humans are associated with nigrostriatal dopamine depletion: Is this the target for Parkinson's disease? *Neurobiol Dis.* 2007;25:134-149.

111. Puspita L, Chung SY, Shim J-W. Oxidative stress and cellular pathologies in Parkinson's disease. *Mol Brain.* 2017;10(1):53. doi:10.1186/s13041-017-0340-9

112. Fahn S. The history of dopamine and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2008;23 Suppl 3:S497-508. doi:10.1002/mds.22028

113. Zahoor I, Shafi A, Haq E. Pharmacological Treatment of Parkinson's Disease. In: Stoker TB, Greenland JC, eds. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects.* Codon Publications; 2018. Accessed January 16, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536726/>

114. Fox SH, Katzenschlager R, Lim S-Y, Ravina B, Seppi K, Coelho M. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord J Mov Disord Soc.* 2011;26 Suppl 3:2-41.

115. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord Aug.* 2018;33(8):1248-1266.

116. Bastide MF, Meissner WG, Picconi B, Fasano S, Fernagut P-O, Feyder M. Pathophysiology of L-DOPA-induced motor and non-motor complications in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 2015;132:96-168.

117. Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord J Mov Disord Soc.* 2001;16:448-458.

118. Corvol J-C, Girault J-A, Hervé D. [Role and regulation of dopamine D1 receptors in the striatum: implications for the genesis of dyskinesia in Parkinson's disease]. *Rev*

- Neurol (Paris)*. 2006;162(6-7):691-702. doi:10.1016/s0035-3787(06)75066-4
119. Fahn S, Parkinson Study Group. Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson's disease? *J Neurol*. 2005;252 Suppl 4:IV37-IV42. doi:10.1007/s00415-005-4008-5
120. Manson A, Stirpe P, Schrag A. Levodopa-induced-dyskinesias clinical features, incidence, risk factors, management and impact on quality of life. *J Park Dis*. 2012;2(3):189-198. doi:10.3233/JPD-2012-120103
121. Wirdefeldt K, Odin P, Nyholm D. Levodopa-Carbidopa Intestinal Gel in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review. *CNS Drugs*. 2016;30(5):381-404. doi:10.1007/s40263-016-0336-5
122. Corvol J-C, Anzouan-Kacou J-B, Fauveau E, et al. Heart valve regurgitation, pergolide use, and parkinson disease: an observational study and meta-analysis. *Arch Neurol*. 2007;64(12):1721-1726. doi:10.1001/archneur.64.12.1721
123. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2005;20(5):523-539. doi:10.1002/mds.20464
124. Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, Jon Stoessl A, Watts RL, Poewe W. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord J Mov Disord Soc*. 2007;22:2409-2417.
125. Rascol O, Brooks DJ, Korczyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease who were treated with ropinirole or levodopa. *N. Engl J Med*. 2000;342:1484-1491.
126. Driver-Dunckley E, Samanta J, Stacy M. Pathological gambling associated with dopamine agonist therapy in Parkinson's disease. *Neurology*. 2003;61:422-423.
127. Zand R. Is dopamine agonist therapy associated with developing pathological gambling in Parkinson's disease patients? *Eur Neurol*. 2008;59(3-4):183-186. doi:10.1159/000114040
128. Kanovský P, Bares M, Pohanka M, Rektor I. Penile erections and hypersexuality induced by pergolide treatment in advanced, fluctuating Parkinson's disease. *J Neurol*. 2002;249:112-114.
129. Weintraub D, Koester J, Potenza MN, Siderowf AD, Stacy M, Voon V. Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients. *Arch Neurol*. 2010;67:589-595.
130. Rohde K, Riedel O, Lueken U. Impulsive-compulsive behaviours in a German

- Parkinson's disease outpatient sample. *Fortschr Neurol Psychiatr Sep.* 2013;81(9):503-510.
131. Callesen MB, Weintraub D, Damholdt MF, Moller A. Impulsive and compulsive behaviors among Danish patients with Parkinson's disease: prevalence, depression, and personality. *Park Relat Disord Jan.* 2014;20(1):22-26.
132. Rodriguez-Violante M, Gonzalez-Latapi P, Cervantes-Arriaga A, Camacho-Ordonez A, Weintraub D. Impulse control and related disorders in Mexican Parkinson's disease patients. *Park Relat Disord Aug.* 2014;20(8):907-910.
133. Kim J, Kim M, Y K. Clinical characteristics of impulse control and repetitive behavior disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Feb.* 2013;260(2):429-437.
134. Barbeau A. L-DOPA therapy in Parkinson's disease: a critical review of nine years' experience. *Can Med Assoc J.* 1969;101:59-68.
135. Harvey NS. Serial cognitive profiles in levodopa-induced hypersexuality. *Br J Psychiatry Dec.* 1988;153:833-836.
136. O'Brian C, Digiacomo J, Fahn S, Schwarz OA. Mental effects of high- dosage levodopa. *Arch Gen Psychiatry.* 1971;24:61-63.
137. Fernandez H, Friedman J. Punding on L-DOPA. *Mov Disord.* 1999;14(5):836-838.
138. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry Apr.* 2000;68(4):423-428.
139. Molina JA, Sainz-Artiga M, Fraile A. Pathologic Gambling in Parkinson's Disease: A Behavioral Manifestation of Pharmacologic Treatment? *Mov Disord.* 2000;15(5):869-872.
140. Voon V, Hassan K, Zurowski M, Duff-Canning S, Souza M, Fox S. Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology.* 2006;66:1750-1752.
141. Wolters E, Werf YD, Heuvel OA. Parkinson's disease- related disorders in the impulsive-compulsive spectrum. *J Neurol Sep.* 2008;5:48-56.
142. Okun MS. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2012;367(16):1529-1538. doi:10.1056/NEJMct1208070
143. Zoon TJC, van Rooijen G, Balm GMFC, et al. Apathy Induced by Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* Published online December 16, 2020. doi:10.1002/mds.28390

144. Mangone G, Bekadar S, Cormier-Dequaire F, et al. Early cognitive decline after bilateral subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease patients with GBA mutations. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020;76:56-62. doi:10.1016/j.parkreldis.2020.04.002
145. Maloney EM, Djamshidian A, O'Sullivan SS. Phenomenology and epidemiology of impulsive-compulsive behaviours in Parkinson's disease, atypical Parkinsonian disorders and non-Parkinsonian populations. *J Neurol Sci.* 2017;374:47-52. doi:10.1016/j.jns.2016.12.058
146. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5th ed. American Psychiatric Publishing; 2013.
147. Marques A, Durif F, Fernagut P-O. Impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm Vienna Austria 1996.* 2018;125(8):1299-1312. doi:10.1007/s00702-018-1870-8
148. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 4th ed.; 2000.
149. Robbins T, Clark L. Behavioral addictions. *Curr Opin Neurobiol.* 2014;C:66-72.
150. Moore CF, Sabino V, Koob GF, Cottone P. Pathological Overeating: Emerging Evidence for a Compulsivity Construct. *Neuropsychopharmacol Jun.* 2017;42(7):1375-1389.
151. Grant JE, Potenza MN, Weinstein A, Gorelick DA. Introduction to behavioral addictions. *Am J Drug Alcohol Abuse Sep.* 2010;36(5):241.
152. Grant JE, Atmaca M, Fineberg NA. Impulse control disorders and "behavioural addictions" in the ICD-11. *World Psychiatry Jun.* 2014;13(2):125-127.
153. Grant JE, Redden SA, Leppink EW, Odlaug BL, Chamberlain S. Psychosocial dysfunction associated with skin picking disorder and trichotillomania. *Psychiatry Res May.* 2016;239:68-71.
154. Yau YH, Potenza MN. Gambling disorder and other behavioral addictions: recognition and treatment. *Harv Rev Psychiatry Mar-Apr.* 2015;23(2):134-146.
155. Brewer JA, Potenza MN. The neurobiology and genetics of impulse control disorders: relationships to drug addictions. *Biochem Pharmacol.* 2008;75(1):63-75.
156. Rosenberg KP, Feder LC. *Behavioral Addictions: Criteria, Evidence, and Treatment.* Academic Press; 2014.
157. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 3th ed.; 1980.

158. Petry NM, Blanco C, Auriacombe M, Borges G, Bucholz K, Crowley TJ. An overview of and rationale for changes proposed for pathological gambling in DSM-5. *J Gambli Stud.* 2014;30:493-502.
159. Probst CC, Eimeren T. The functional anatomy of impulse control disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep Oct.* 2013;13(10).
160. Leeman RF, Potenza MN. A targeted review of the neurobiology and genetics of behavioural addictions: an emerging area of research. *Can J Psychiatry May.* 2013;58(5):260-273.
161. Blum K, Braverman ER, Holder JM. The Reward Deficiency Syndrome: A Biogenetic Model for the Diagnosis and Treatment of Impulsive, Addictive and Compulsive Behaviors. *J Psychoactive Drugs.* 2000;32(sup1):1-112.
162. Hodgins DC, Stea JN, Grant JE. Gambling disorders. *The Lancet.* 2011;378(9806):1874-1884.
163. Nautiyal KM, Okuda M, Hen R, Blanco C. Gambling disorder: an integrative review of animal and human studies. *Ann N Acad Sci Apr.* 2017;1394(1):106-127.
164. Kessler RC, Hwang I, LaBrie R. DSM-IV pathological gambling in the National Comorbidity Survey Replication. *Psychol Med Sep.* 2008;38(9):1351-1360.
165. K RT, MB C, M H. Impulsivity traits and addiction-related behaviors in youth. *J Behav Addict Jun.* 2018;7(2):317-330.
166. Gyollai A, Griffiths MD, Barta C. The genetics of problem and pathological gambling: a systematic review. *Curr Pharm Des.* 2014;20(25):3993-3999.
167. Kraus SW, Voon V, Potenza MN. Should compulsive sexual behavior be considered an addiction? *Addiction.* Dec. 2016;111(12):2097-2106.
168. V V, TB M, P B. Neural correlates of sexual cue reactivity in individuals with and without compulsive sexual behaviours. *PLoS One.* 2014;9(7).
169. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). *Classification Internationale Des Maladies.* 11ème.
170. Odlaug BL, Lust K, Schreiber LR. Compulsive sexual behavior in young adults. *Ann Clin Psychiatry Aug.* 2013;25(3):193-200.
171. Yau YH, Gottlieb CD, Krasna LC, Potenza MN. Food Addiction: Evidence, Evaluation, and Treatment. In: Rosenberg KP, Feder LC, eds. *Behavioral Addictions: Criteria, Evidence, and Treatment.* Academic Press; 2014.
172. Carlier N, Marshe VS, Cmorejova J, Davis C, Muller DJ. Genetic Similarities between Compulsive Overeating and Addiction Phenotypes: A Case for "Food

- Addiction"? *Curr Psychiatry Rep. Dec. 2015;17(12).*
173. Black DW. Compulsive Buying Disorder Definition, Assessment, Epidemiology and Clinical Management. *CNS Drugs. 2001;15(1):27.*
174. Hollander E, Stein DJ. *Clinical Manual of Impulse-Control Disorders.* American Psychiatric Association; 2006.
175. Lejoyeux M, Tassain V, Solomon J, Ades J. Study of compulsive buying in depressed patients. *J Clin Psychiatry Apr. 1997;58(4):169-173.*
176. McElroy SL, Keck PE, Pope HG, Smith JM, Strakowski SM. Compulsive buying: a report of 20 cases. *J Clin Psychiatry. 1994;55:242-248.*
177. Maraz A, Griffiths MD, Demetrovics Z. The prevalence of compulsive buying: a meta-analysis. *Addict Mar. 2016;111(3):408-419.*
178. Mueller A, Mitchell JE, Crosby RD. Estimated prevalence of compulsive buying in Germany and its association with sociodemographic characteristics and depressive symptoms. *Psychiatry Res Dec. 2010;180(2-3):137-142.*
179. Racine E, Kahn T, Hollander E. Compulsive Buying Disorder. In: Rosenberg KP, Feder LC, eds. *Behavioral Addictions: Criteria, Evidence, and Treatment.* Academic Press; 2014.
180. Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science. 1997;275:1593-1599.*
181. Voon V, Fernagut P-O, Wickens J, et al. Chronic dopaminergic stimulation in Parkinson's disease: from dyskinesias to impulse control disorders. *Lancet Neurol. 2009;8(12):1140-1149. doi:10.1016/S1474-4422(09)70287-X*
182. Silveira-Moriyama L, Evans AH, Katzenschlager R, Lees AJ. Punding and dyskinesias. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc. 2006;21(12):2214-2217. doi:10.1002/mds.21118*
183. de la Fuente-Fernández R, Sossi V, Huang Z, et al. Levodopa-induced changes in synaptic dopamine levels increase with progression of Parkinson's disease: implications for dyskinesias. *Brain J Neurol. 2004;127(Pt 12):2747-2754. doi:10.1093/brain/awh290*
184. Steeves TDL, Miyasaki J, Zurowski M, Lang AE, Pillecchia G, Van Eimeren T. Increased striatal dopamine release in Parkinsonian patients with pathological gambling: a [¹¹C] raclopride PET study. *Brain. 2009;132:1376-1385.*
185. O'Sullivan SS, Wu K, Politis M, Lawrence AD, Evans AH, Bose SK. Cue-induced striatal dopamine release in Parkinson's disease-associated impulsive-compulsive

- behaviours. *Brain J Neurol*. 2011;134:969-978.
186. Evans AH, Pavese N, Lawrence AD, et al. Compulsive drug use linked to sensitized ventral striatal dopamine transmission. *Ann Neurol*. 2006;59(5):852-858. doi:10.1002/ana.20822
187. Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Ding YS, Sedler M. Low level of brain dopamine D2 receptors in methamphetamine abusers: association with metabolism in the orbitofrontal cortex. *Am J Psychiatry*. 2001;158:2015-2021.
188. Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Leonido-Yee M, Franceschi D. Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *Am J Psychiatry*. 2001;158:377-382.
189. Volkow ND, Wang G-J, Fowler JS, Tomasi D, Telang F. Addiction: beyond dopamine reward circuitry. *Proc Natl Acad Sci U A*. 2011;108:15037-15042.
190. Martinez D, Greene K, Broft A, et al. Lower level of endogenous dopamine in patients with cocaine dependence: findings from PET imaging of D(2)/D(3) receptors following acute dopamine depletion. *Am J Psychiatry*. 2009;166(10):1170-1177. doi:10.1176/appi.ajp.2009.08121801
191. Haber SN, Fudge JL, McFarland NR. Striatonigrostriatal pathways in primates form an ascending spiral from the shell to the dorsolateral striatum. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2000;20(6):2369-2382.
192. Weintraub D, Papay K, Xie SX. Naltrexone for impulse control disorders in Parkinson disease: a placebo-controlled study. *Neurology*. 2015;84(13):1386-1387.
193. Stipanovich A, Valjent E, Matamalas M, Nishi A, Ahn J-H, Maroteaux M. A phosphatase cascade by which rewarding stimuli control nucleosomal response. *Nature*. 2008;453:879-884.
194. Corvol J-C, Valjent E, Pascoli V, Robin A, Stipanovich A, Luedtke RR. Quantitative changes in Galphaolf protein levels, but not D1 receptor, alter specifically acute responses to psychostimulants. *Neuropsychopharmacol Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2007;32:1109-1121.
195. Solinas M, Belujon P, Fernagut PO, Jaber M, Thiriet N. Dopamine and addiction: what have we learned from 40 years of research. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2019;126(4):481-516. doi:10.1007/s00702-018-1957-2
196. Dick DM. The Genetics of Addiction: Where Do We Go From Here? *J Stud Alcohol Drugs*. 2016;77(5):673-675. doi:10.15288/jsad.2016.77.673
197. Weintraub D, Papay K, Siderowf AD. Screening for impulse control symptoms

in patients with de novo Parkinson disease - A case-control study. *Neurology*. 2013;80:176-180.

198. de la Riva P, Smith K, Xie SX, Weintraub D. Course of psychiatric symptoms and global cognition in early Parkinson disease. *Neurology*. 2014;83(12):1096-1103. doi:10.1212/WNL.0000000000000801

199. Barone P, Antonini A, Stanzione P, Annoni K, Asgharnejad M, Bonuccelli U. Risk factors for impulse control disorders and related behaviors in Parkinson's disease: secondary analyses of the ICARUS study. *J Drug Assess*. 2019;8(1):159-166. doi:10.1080/21556660.2019.1675670

200. Corvol J-C, Artaud F, Cormier-Dequaire F, et al. Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology*. 2018;91(3):e189-e201. doi:10.1212/WNL.0000000000005816

201. Voon V. Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update. *Lancet Neurol*. 2017;16:238-250.

202. Cilia R, Siri C, Canesi M. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's disease: from clinical and neuropsychological characterisation to management and long-term outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry Mar*. 2014;85(3):311-318.

203. Grosset DG, Cardoso F, Lees A. Dopamine Agonists vs Levodopa in Impulse Control Disorders. *Arch Neurol*. 2011;68(4):544-546.

204. Voon V, Schoerling A, Wenzel S, Ekanayake V, Reiff J, Trenkwalder C. Frequency of impulse control behaviours associated with dopaminergic therapy in restless legs syndrome. *BMC Neurol*. 2011;11:117.

205. Bancos I, Nannenga MR, Bostwick JM, Silber MH, Erickson D, Nippoldt TB. Impulse control disorders in patients with dopamine agonist-treated prolactinomas and nonfunctioning pituitary adenomas: a case-control study. *Clin Endocrinol Oxf Jun*. 2014;80(6):863-868.

206. Holman AJ. Impulse control disorder behaviors associated with pramipexole used to treat fibromyalgia. *J Gambi Stud Sep*. 2009;25(3):425-431.

207. Corvol JC, Artaud F, Cormier-Dequaire F. Longitudinal analysis of impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology*. Published online July 17, 2018.

208. Smith KM, Xie SX, Weintraub D. Incident impulse control disorder symptoms and dopamine transporter imaging in Parkinson disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:864-870.

209. Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE. Long-term follow-up of impulse control

- disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord Jan.* 2008;23(1):75-80.
210. Siri C, Cilia R, Reali E. Long-term cognitive follow-up of Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *Mov Disord Apr.* 2015;30(5):696-704.
211. Martini A, Dal Lago D, Edelstyn NMJ, Grange JA, Tamburin S. Impulse Control Disorder in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Cognitive, Affective, and Motivational Correlates. *Front Neurol.* 2018;9:654. doi:10.3389/fneur.2018.00654
212. Mack J, Okai D, Brown RG. The Role of Self-Awareness and Cognitive Dysfunction in Parkinson's Disease With and Without Impulse-Control Disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2013;25(2):141-149.
213. Papapetropoulos S, Mash DC. Psychotic symptoms in Parkinson's disease. From description to etiology. *J Neurol Jul.* 2005;252(7):764.
214. Marques A, Fantini ML, Durif F. Troubles du contrôle des impulsions dans la maladie de Parkinson : épidémiologie et facteurs de risque. *Rev Neurol (Paris).* 2018;174:S189. doi:10.1016/j.neurol.2018.02.080
215. Lhommée E, Klinger H, Thobois S, Schmitt E, Ardouin C, Bichon A. Subthalamic stimulation in Parkinson's disease: restoring the balance of motivated behaviours. *Brain J Neurol.* 2012;135:1463-1477.
216. Lhommée E, Boyer F, Wack M, et al. Personality, dopamine, and Parkinson's disease: Insights from subthalamic stimulation. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2017;32(8):1191-1200. doi:10.1002/mds.27065
217. Papay K, Xie SX, Stern M. Naltrexone for impulse control disorders in Parkinson disease: a placebo-controlled study. *Neurol Aug.* 2014;83(9):826-833.
218. Bierut LJ, Dinwiddie SH, Begleiter H, et al. Familial transmission of substance dependence: alcohol, marijuana, cocaine, and habitual smoking: a report from the Collaborative Study on the Genetics of Alcoholism. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55(11):982-988. doi:10.1001/archpsyc.55.11.982
219. Merikangas KR, Stolar M, Stevens DE, et al. Familial transmission of substance use disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55(11):973-979. doi:10.1001/archpsyc.55.11.973
220. Goodwin DW, Schulsinger F, Hermansen L, Guze SB, Winokur G. Alcohol problems in adoptees raised apart from alcoholic biological parents. *Arch Gen Psychiatry.* 1973;28(2):238-243. doi:10.1001/archpsyc.1973.01750320068011
221. Gorwood P, Strat YL, Ramoz N. Le concept des addictions sous l'angle de la génétique. *Psychotropes.* 2008;Vol. 14(3):29-39.

222. Eisen SA, Lin N, Lyons MJ, Scherrer JF, Griffith K, True WR. Familial influences on gambling behavior: an analysis of 3359 twin pairs. *Addict Abingdon Engl.* 1998;93:1375-1384.
223. Comings DE, Gade-Andavolu R, Gonzalez N, Wu S, Muhleman D, Chen C. The additive effect of neurotransmitter genes in pathological gambling. *Clin Genet.* 2001;60:107-116.
224. Guo G, Tong Y. Age at first sexual intercourse, genes, and social context: evidence from twins and the dopamine D4 receptor gene. *Demography.* 2006;43:747-769.
225. Hopper JL, Bishop DT, Easton DF. Population-based family studies in genetic epidemiology. *Lancet Lond Engl.* 2005;366(9494):1397-1406. doi:10.1016/S0140-6736(05)67570-8
226. Lesieur HR, Klein R. Pathological gambling among high school students. *Addict Behav.* 1987;12(2):129-135. doi:10.1016/0306-4603(87)90019-0
227. Slutske WS, Zhu G, Meier MH, Martin NG. Genetic and environmental influences on disordered gambling in men and women. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67:624-630.
228. Hersrud SL, Stoltenberg SF. Epistatic interaction between COMT and DAT1 genes on eating behavior: a pilot study. *Eat Behav.* 2009;10:131-133.
229. Lind PA, Zhu G, Montgomery GW, Madden PAF, Heath AC, Martin NG. Genome-wide association study of a quantitative disordered gambling trait. *Addict Biol.* 2013;18:511-522.
230. Lang M, Leménager T, Streit F, et al. Genome-wide association study of pathological gambling. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* 2016;36:38-46. doi:10.1016/j.eurpsy.2016.04.001
231. Castro-Martínez XH, García-Ruiz PJ, Martínez-García C, et al. Behavioral addictions in early-onset Parkinson disease are associated with DRD3 variants. *Parkinsonism Relat Disord.* 2018;49:100-103. doi:10.1016/j.parkreldis.2018.01.010
232. Krishnamoorthy S, Rajan R, Banerjee M, Kumar H, Sarma G, Krishnan S. Dopamine D3 receptor Ser9Gly variant is associated with impulse control disorders in Parkinson's disease patients. *Park Relat Disord.* 2016;30:13-17.
233. Lee JY, Lee EK, Park SS. Association of DRD3 and GRIN2B with impulse control and related behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord Sep.* 2009;24(12):1803-1810.

234. Lee JY, Jeon BS, Kim HJ, Park SS. Genetic variant of HTR2A associates with risk of impulse control and repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Park Relat Disord* Jan. 2012;18(1):76-78.
235. Zainal Abidin S, Tan EL, Chan S-C, et al. DRD and GRIN2B polymorphisms and their association with the development of impulse control behaviour among Malaysian Parkinson's disease patients. *BMC Neurol*. 2015;15:59. doi:10.1186/s12883-015-0316-2
236. Kraemmer J, Smith K, Weintraub D, Guillemot V, Nalls MA, Cormier-Dequaire F. Clinical-genetic model predicts incident impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:1106-1111.
237. Hoenicka J, Garcia-Ruiz PJ, Ponce G. The addiction-related gene ANKK1 in Parkinsonian patients with impulse control disorder. *Neurotox Res* Apr. 2015;27(3):205-208.
238. Simuni T, Uribe L, Cho HR, et al. Clinical and dopamine transporter imaging characteristics of non-manifest LRRK2 and GBA mutation carriers in the Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI): a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 2020;19(1):71-80. doi:10.1016/S1474-4422(19)30319-9
239. Vallelunga A, Flaibani R, Formento-Dojot P, Biundo R, Facchini S, Antonini A. Role of genetic polymorphisms of the dopaminergic system in Parkinson's disease patients with impulse control disorders. *Park Relat Disord*. 2012;18:397-399.
240. Erga AH, Dalen I, Ushakova A. Dopaminergic and Opioid Pathways Associated with Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2018;9.
241. Jesús S, Periñán MT, Cortés C, et al. Integrating genetic and clinical data to predict impulse control disorders in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2021;28(2):459-468. doi:10.1111/ene.14590
242. Prud'hon S, Bekadar S, Rastetter A, et al. Exome Sequencing Reveals Signal Transduction Genes Involved in Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2020;11:641. doi:10.3389/fneur.2020.00641
243. Ihle J, Artaud F, Bekadar S, et al. Parkinson's disease polygenic risk score is not associated with impulse control disorders: A longitudinal study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020;75:30-33. doi:10.1016/j.parkreldis.2020.03.017
244. Anderson CA, Pettersson FH, Clarke GM, Cardon LR, Morris AP, Zondervan KT. Data quality control in genetic case-control association studies. *Nat Protoc*. 2010;5(9):1564-1573. doi:10.1038/nprot.2010.116

245. Naj AC. Genotype Imputation in Genome-Wide Association Studies. *Curr Protoc Hum Genet*. 2019;102(1):e84. doi:10.1002/cphg.84
246. Fadista J, Manning AK, Florez JC, Groop L. The (in)famous GWAS P-value threshold revisited and updated for low-frequency variants. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2016;24(8):1202-1205. doi:10.1038/ejhg.2015.269
247. Wray NR, Goddard ME, Visscher PM. Prediction of individual genetic risk of complex disease. *Curr Opin Genet Dev*. 2008;18(3):257-263. doi:10.1016/j.gde.2008.07.006
248. de Leeuw CA, Mooij JM, Heskes T, Posthuma D. MAGMA: generalized gene-set analysis of GWAS data. *PLoS Comput Biol*. 2015;11(4):e1004219. doi:10.1371/journal.pcbi.1004219
249. Chang CC, Chow CC, Tellier LC, Vattikuti S, Purcell SM, Lee JJ. Second-generation PLINK: rising to the challenge of larger and richer datasets. *GigaScience*. 2015;4:7. doi:10.1186/s13742-015-0047-8
250. Liberzon A, Birger C, Thorvaldsdóttir H, Ghandi M, Mesirov JP, Tamayo P. The Molecular Signatures Database (MSigDB) hallmark gene set collection. *Cell Syst*. 2015;1(6):417-425. doi:10.1016/j.cels.2015.12.004
251. Kanehisa M, Goto S. KEGG: kyoto encyclopedia of genes and genomes. *Nucleic Acids Res*. 2000;28(1):27-30. doi:10.1093/nar/28.1.27
252. Jassal B, Matthews L, Viteri G, et al. The reactome pathway knowledgebase. *Nucleic Acids Res*. 2020;48(D1):D498-D503. doi:10.1093/nar/gkz1031
253. The Gene Ontology Consortium. The Gene Ontology Resource: 20 years and still GOing strong. *Nucleic Acids Res*. 2019;47(D1):D330-D338. doi:10.1093/nar/gky1055
254. Lee PH, Feng Y-CA, Smoller JW. Pleiotropy and Cross-Disorder Genetics Among Psychiatric Disorders. *Biol Psychiatry*. 2021;89(1):20-31. doi:10.1016/j.biopsych.2020.09.026
255. Bulik-Sullivan BK, Loh P-R, Finucane HK, et al. LD Score regression distinguishes confounding from polygenicity in genome-wide association studies. *Nat Genet*. 2015;47(3):291-295. doi:10.1038/ng.3211
256. Lambert SA, Abraham G, Inouye M. Towards clinical utility of polygenic risk scores. *Hum Mol Genet*. 2019;28(R2):R133-R142. doi:10.1093/hmg/ddz187
257. Cormier-Dequaire F, Bekadar S, Anheim M. Suggestive association between OPRM1 and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord Dec*.

2018;33(12):1878-1886.

258. Rieu I, Martinez-Martin P, Pereira B, De Chazeron I, Verhagen Metman L, Jahanshahi M. International validation of a behavioral scale in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord J Mov Disord Soc.* 2015;30:705-713.

259. Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, France. *Etude Des Facteurs Prédicatifs de l'Apparition et de l'évolution de La Maladie de Parkinson.* clinicaltrials.gov; 2017. Accessed January 14, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02305147>

260. Crosiers D, Meeus B, Nuytemans K, Van Broeckhoven C, Theuns J, Cras P. Self-reported non-motor symptoms in a cohort of 139 Parkinson's disease patients. In: Vol 25. ; 2010:S655-S656.

261. Parkinson Progression Marker Initiative. The Parkinson Progression Marker Initiative (PPMI). *Prog Neurobiol.* 2011;95(4):629-635. doi:10.1016/j.pneurobio.2011.09.005

262. Hipp G, Vaillant M, Diederich NJ, et al. The Luxembourg Parkinson's Study: A Comprehensive Approach for Stratification and Early Diagnosis. *Front Aging Neurosci.* 2018;10:326. doi:10.3389/fnagi.2018.00326

263. Weintraub D, Hoops S, Shea JA. Validation of the questionnaire for impulsive-compulsive disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* Published online July 30, 2009.

264. Maldonado R. [The endogenous opioid system and drug addiction]. *Ann Pharm Fr.* 2010;68(1):3-11. doi:10.1016/j.pharma.2009.12.001

265. Crist RC, Berrettini WH. Pharmacogenetics of OPRM1. *Pharmacol Biochem Behav.* 2014;123:25-33. doi:10.1016/j.pbb.2013.10.018

266. Birdsong WT, Jongbloets BC, Engeln KA, Wang D, Scherrer G, Mao T. Synapse-specific opioid modulation of thalamo-cortico-striatal circuits. *eLife.* 2019;8. doi:10.7554/eLife.45146

267. Weintraub D, Mamikonyan E, Papay K, Shea JA, Xie SX, Siderowf A. Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2012;27(2):242-247. doi:10.1002/mds.24023

268. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, et al. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 2008;23(15):2129-2170. doi:10.1002/mds.22340

269. El Rawas R, Amaral IM, Hofer A. Is p38 MAPK Associated to Drugs of Abuse-Induced Abnormal Behaviors? *Int J Mol Sci.* 2020;21(14). doi:10.3390/ijms21144833
270. Zhang W, Chang YZ, Kan QC, et al. Association of human micro-opioid receptor gene polymorphism A118G with fentanyl analgesia consumption in Chinese gynaecological patients. *Anaesthesia.* 2010;65(2):130-135. doi:10.1111/j.1365-2044.2009.06193.x
271. Wu WD, Wang Y, Fang YM, Zhou HY. Polymorphism of the micro-opioid receptor gene (OPRM1 118A>G) affects fentanyl-induced analgesia during anesthesia and recovery. *Mol Diagn Ther.* 2009;13(5):331-337. doi:10.1007/BF03256337
272. Fukuda K, Hayashida M, Ikeda K, Koukita Y, Ichinohe T, Kaneko Y. Diversity of opioid requirements for postoperative pain control following oral surgery--is it affected by polymorphism of the μ -opioid receptor? *Anesth Prog.* 2010;57(4):145-149. doi:10.2344/0003-3006-57.4.145
273. Oslin DW, Berrettini W, Kranzler HR, et al. A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* 2003;28(8):1546-1552. doi:10.1038/sj.npp.1300219
274. Formosa LE, Dibley MG, Stroud DA, Ryan MT. Building a complex complex: Assembly of mitochondrial respiratory chain complex I. *Semin Cell Dev Biol.* 2018;76:154-162. doi:10.1016/j.semcdb.2017.08.011
275. Onyango IG, Khan SM, Bennett JP. Mitochondria in the pathophysiology of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Front Biosci Landmark Ed.* 2017;22:854-872. doi:10.2741/4521
276. Sterne GR, Kim JH, Ye B. Dysregulated Dscam levels act through Abelson tyrosine kinase to enlarge presynaptic arbors. *eLife.* 2015;4. doi:10.7554/eLife.05196
277. Mick I, Ramos AC, Myers J, et al. Evidence for GABA-A receptor dysregulation in gambling disorder: correlation with impulsivity. *Addict Biol.* 2017;22(6):1601-1609. doi:10.1111/adb.12457
278. Batchelor PE, Liberatore GT, Porritt MJ, Donnan GA, Howells DW. Inhibition of brain-derived neurotrophic factor and glial cell line-derived neurotrophic factor expression reduces dopaminergic sprouting in the injured striatum. *Eur J Neurosci.* 2000;12(10):3462-3468. doi:10.1046/j.1460-9568.2000.00239.x
279. Vargas AP, Cardoso FEC. Impulse control and related disorders in Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr.* 2018;76(6):399-410. doi:10.1590/0004-282X20180052

280. Hartwell EE, Feinn R, Morris PE, et al. Systematic review and meta-analysis of the moderating effect of rs1799971 in OPRM1, the mu-opioid receptor gene, on response to naltrexone treatment of alcohol use disorder. *Addict Abingdon Engl.* 2020;115(8):1426-1437. doi:10.1111/add.14975
281. Cormier F, Muellner J, Corvol J-C. Genetics of impulse control disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm Vienna Austria 1996.* 2013;120(4):665-671. doi:10.1007/s00702-012-0934-4
282. Perez-Lloret S, Rey MV, Fabre N, et al. Do Parkinson's disease patients disclose their adverse events spontaneously? *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(5):857-865. doi:10.1007/s00228-011-1198-x
283. Malek N, Swallow DMA, Grosset KA, et al. Tracking Parkinson's: Study Design and Baseline Patient Data. *J Park Dis.* 2015;5(4):947-959. doi:10.3233/JPD-150662

Production scientifique

Articles publiés :

Prud'hon S, **Bekadar S**, Rastetter A, Guégan J, Cormier-Dequaire F, Lacomblez L, Mangone G, You H, Daniau M, Marie Y, Bertrand H, Lesage S, Tezenas Du Montcel S, Anheim M, Brice A, Danjou F, Corvol JC. Exome Sequencing Reveals Signal Transduction Genes Involved in Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. *Front Neurol.* 2020 Jul 21;11:641. doi: 10.3389/fneur.2020.00641. PMID: 32793093; PMCID: PMC7385236.

Mangone G, **Bekadar S**, Cormier-Dequaire F, Tahiri K, Welaratne A, Czernecki V, Pineau F, Karachi C, Castrioto A, Durif F, Tranchant C, Devos D, Thobois S, Meissner WG, Navarro MS, Cornu P, Lesage S, Brice A, Welter ML, Corvol JC; contributors/investigators. Early cognitive decline after bilateral subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease patients with GBA mutations. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020 Jul;76:56-62. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.04.002. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32866938.

Ihle J, Artaud F, **Bekadar S**, Mangone G, Sambin S, Mariani LL, Bertrand H, Rascol O, Durif F, Derkinderen P, Scherzer C, Elbaz A, Corvol JC; DIGPD study group; Steering committee, Corvol JC, Elbaz A, Vidailhet M, Brice A; Statistical analyses, Elbaz A, Artaud F; Principal investigators for sites, Bourdain F, Brandel JP, Corvol JC, Derkinderen P, Durif F, Levy R, Pico F, Rascol O; Co-investigators (alphabetical order), Bonnet AM, Bonnet C, Brefel-Courbon C, Cormier-Dequaire F, Degos B, Debilly B, Elbaz A, Galitsky M, Grabli D, Hartmann A, Klebe S, Kraemmer J, Lacomblez L, Leder S, Mangone G, Mariani LL, Marques AR, Mesnage V, Muellner J, Ory-Magne F, Planté-Bordeneuve V, Roze E, Tir M, Vidailhet M, You H; Neuropsychologists, Benchetrit E, Socha J, Pineau F, Vidal T, Pomies E, Bayet V; Genetic core, Brice A, Lesage S, Tahiri K, Bertrand H, Mangone G; Sponsor activities and clinical research assistants, Mallet A, Villeret C, Mazmanian M, Manseur H, Hajji M, Le Toullec B, Brochard V, Roy M, Rieu I, Bernard S, Faurie-Grepon A. Parkinson's disease polygenic

risk score is not associated with impulse control disorders: A longitudinal study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020 Jun;75:30-33. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.03.017. Epub 2020 May 1. PMID: 32450545.

Epelbaum S, Paquet C, Hugon J, Dumurgier J, Wallon D, Hannequin D, Jonveaux T, Besozzi A, Pouponneau S, Hommet C, Blanc F, Berly L, Julian A, Paccalin M, Pasquier F, Bellet J, Boutoleau-Bretonniere C, Charriau T, Rouaud O, Madec O, Mouton A, David R, **Bekadar S**, Fabre R, Liegey E, Deberdt W, Robert P, Dubois B. How many patients are eligible for disease-modifying treatment in Alzheimer's disease? A French national observational study over 5 years. *BMJ Open*. 2019 Jun 24;9(6):e029663. doi: 10.1136/bmjopen-2019-029663. PMID: 31239309; PMCID: PMC6597622.

Cormier-Dequaire F, **Bekadar S**, Anheim M, Lebbah S, Pelissolo A, Krack P, Lacomblez L, Lhommée E, Castrioto A, Azulay JP, Defebvre L, Kreisler A, Durif F, Marques-Raquel A, Brefel-Courbon C, Grabli D, Roze E, Llorca PM, Ory-Magne F, Benatru I, Ansquer S, Maltête D, Tir M, Krystkowiak P, Tranchant C, Lagha-Boukbiza O, Lebrun-Vignes B, Mangone G, Vidailhet M, Charbonnier-Beaupel F, Rascol O, Lesage S, Brice A, Tezenas du Montcel S, Corvol JC; BADGE-PD study group. Suggestive association between OPRM1 and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2018 Dec;33(12):1878-1886. doi: 10.1002/mds.27519. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30444952.

Articles soumis :

Johann Faouzi, **Samir Bekadar**, Baptiste Couvy-Duchesne, Fanny Artaud, Alexis Elbaz, Graziella Mangone, Olivier Colliot, Jean-Christophe Corvol. "Prediction of impulse control disorders in Parkinson's disease with replication in an independent cohort". Submitted in *Annals of Neurology*

Johann Faouzi, Baptiste Couvy-Duchesne, **Samir Bekadar**, Olivier Colliot, Jean-Christophe Corvol. "Exploratory analysis of the genetics of impulse control disorders in Parkinson's disease using genetic risk scores". Submitted in *Parkinsonism and Related Disorders*

Articles en préparation :

S. Bekadar, F.X. Lejeune, F. Danjou, J. Faouzi, L-L. Mariani, M. Vidailhet, M. Anheim, A. Elbaz, G. Alves, O.B. Tysnes, A.H. Erga, J. Maple-Grodem, D. Crosiers, R. Krueger, S. Bink, C. Pauly, A. Brice, J.C. Corvol, and the PREDICT-ICD study group. GWAS on Impulse control disorders in Parkinson's disease.

Samir Bekadar, Louise-Laure Mariani, Jean-Christophe Corvol and the BADGE-PD study group. Gene-level association between OPRM1 and impulse control disorders in Parkinson's disease.

François-Xavier Lejeune, PhD,1,3* Hana You, MD,1,2* **Samir Bekadar**,1,2 Alexis Brice, MD, Fabrice Danjou, MD, PhD,1 Jean-Christophe Corvol, MD, PhD,1,2,# on behalf of the DIGPD Study group. Non-motor symptoms stratification of Parkinson's disease

